

Studium možností využití 4-hydroxychinolin-2-onů k syntézám derivátů benzodiazepinu

Bc. Anna Srhořcová

Diplomová práce
2014/2015



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav chemie

akademický rok: 2014/2015

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Anna Sřholcová**

Osobní číslo: **T13395**

Studijní program: **N2901 Chemie a technologie potravin**

Studijní obor: **Chemie potravin a bioaktivních látek**

Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Studium možností využití 4-hydroxychinolin-2-onů
k syntézám derivátů benzodiazepinu**

Zásady pro vypracování:

1. Proveďte literární rešerši zaměřenou na syntézy benzo[*e*]1,4diazepin-2,5-dionů, jejich výskyt v přírodě a biologické účinky.
2. Známými postupy připravte zadané 3-aminochinolin-2,4-diony a proveďte pokusy o jejich přeměnu na benzo[*e*]1,4diazepin-2,5-diony působením zadaných bází.
3. Proveďte pokusy o přípravu benzo[*e*]1,4diazepin-2,5-dionů reakcemi vybraných benzo[*e*]1,4oxazepin-2,5-dionů s aminy.
4. Podle daných návodů vyzkoušejte možnosti přípravy derivátů benzodiazepinu z α -ketoacylanthranilových kyselin.

Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

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

[2] Svoboda J.: *Organická syntéza I*. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2000.

[3] Křemen F.: *Diplomová práce*. UTB Zlín 2014.

[4] *Sdělení vyhledaná pomocí databází Reaxys a SciFinder*.

[5] *Další literatura poskytnutá vedoucím nebo konzultantem*.

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

Ústav chemie

Datum zadání diplomové práce: **16. ledna 2015**

Termín odevzdání diplomové práce: **4. května 2015**

Ve Zlíně dne 16. ledna 2015


doc. Ing. Román Čermák, Ph.D.
dřkan




doc. Ing. Stanislav Kafka, CSc.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Štábová, Marie Obor: ČTIB

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 obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předcházejícím 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 neobhajetí práce.

Ve Zlíně 16. 12. 2015.....

Štábová Marie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z 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

Od první přípravy benzo[1,4]oxazepindionu v roce 1912 až do současnosti byly téměř všechny studie reaktivity těchto heterocyklů omezeny na jejich využití jako prekurzorů pro přípravu derivátů chinazolinu. Během výzkumu sloučenin 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepin dionů a 3-alkylbenzoxazepindionů jsme pozorovali jejich vysokou reaktivitu a také snadno probíhající hydrolyzu, která vede ke vzniku derivátů benzamidu. Tento jev byl později pozorován i při reakcích těchto sloučenin s aminy. Zjištěná fakta nás vedla k hlubšímu prozkoumání reaktivity různě substituovaných benzo[1,4]oxazepindionů. Reakce titulních sloučenin 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepin dionů a 3-alkylbenzoxazepindionů s aminy vedly ve většině případů k otevření benzoxazepinového kruhu a vzniku benzamidů, které by mohly být za optimálních podmínek prekurzory pro přípravu benzodiazepinů. Další možností přípravy benzodiazepinů bylo hlubší prozkoumání bazicky-indukovaného přesmyku 3-aminochinolin-2,4-dionů, který byl již dříve na Ústavu chemie pozorován, ale rozsah substrátů u kterých reakce probíhala byl limitován pouze na 3-fenylderiváty. Struktury izolovaných produktů byly určeny moderními metodami strukturní analýzy.

Klíčová slova: benzodiazepin, benzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5-dion, acylbenzo[*d*][1,3]oxazin-4-on, cyklopenin, *N*-(α -ketoacyl)anthranilová kyselina, syntéza.

ABSTRACT

Since the first preparation of benzo [1,4] oxazepindiones in 1912 up to the present, almost all studies of reactivity of these heterocycles limited to their use as precursors for the preparation of quinazoline derivatives. During the research, the compounds 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepine diones and 3-alkylbenzoxazepindiones we observed their high reactivity and easily progress hydrolysis, which leads to the formation of the benzamide derivatives. This phenomenon was observed even after the reaction of these compounds with amines. These facts lead us to further investigate the reactivity of various substituted benzo[1,4]oxazepindiones. Reaction of the title compounds 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepine diones and 3-alkylbenzoxazepindiones with amines leading in most cases to benzoxazepin ring opening and formation of benzamides, which

could be used under optimal conditions as precursors for the preparation of benzodiazepines. Another possibility for preparing benzodiazepines was deeper examination by base-induced rearrangement of 3-aminoquinoline-2,4-dione, which was previously at the Institute of chemistry at faculty of technology, but the extent of the substrates in which the reaction proceeded was limited to only 3-phenyl derivatives. Structures of isolated products were designed by modern structure analysis.

Keywords: benzodiazepine, benzo[*e*][1,4]oxazepine-2,5-dione, acylbenzo[*d*][1,3]oxazin-4-one, cyclophenine, *N*-(α -ketoacyl)anthranilic acid, synthesis.

V první řadě bych chtěla poděkovat mému vedoucímu diplomové práce, panu doc. Ing. Stanislavu Kafkovi, CSc., za pomoc při získávání potřebných informací, za trpělivé vedení při sepisování mé diplomové práce a za čas, který semnou nad ní strávil.

Dále bych chtěla poděkovat mému konzultantovi Ing. Karlu Proislovi, za poskytnutí pomoci při navrhování strategie výzkumu, za pomoc při vyhodnocení naměřených dat a jejich interpretaci do diplomové práce.

Také bych ráda poděkovala panu prof. Dr. Janezi Košmrljovi z Univerzity v Ljubljani za měření NMR spekter a za pomoc při jejich vyhodnocování, dále paní Ing. Lence Trhlíkové za změření elementárních analýz a EIMS.

Chtěla bych také poděkovat paní Haně Geržové, za poskytnutí příjemných pracovních podmínek v laboratoři a za cenné rady a to ne jen v profesi, ale také za rady do života.

Nakonec bych chtěla poděkovat kolektivu Ústavu chemie, který mi umožnil studovat na této škole, během mého studia mi vyšel vždy vstříc, pomohl mi zde získat plno vědomostí a zkušeností, které v životě jistě uplatním.

Poděkování také patří mé rodině a kamarádům za podporu v těchto stresujících dnech.

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

OBSAH

ÚVOD.....	12
I. TEORETICKÁ ČÁST	13
1 LITERÁRNÍ ČÁST.....	14
1.1 BENZODIAZEPINY JAKO ANXIOLYTIKA	14
1.1.1 POUŽITÍ BENZODIAZEPINŮ V MEDICÍNĚ	14
1.2 GABA_A RECEPTOR JAKO CÍLOVÝ OBJEKT PRO BENZODIAZEPINY	16
1.2.1 GABA RECEPTORY	16
1.3 STRUKTURA GABA_A RECEPTORU A UMÍSTĚNÍ VAZEBNÝCH MÍST	16
1.4 1,4-BENZODIAZEPIN-2,5-DIONY	18
1.4.1 ÚVOD	18
1.4.2 PŘÍRODNÍ 1,4-BENZODIAZEPIN-2,5-DIONY	18
1.4.3 SYNTETICKÉ 1,4-BENZODIAZEPIN-2,5-DIONY A JEJICH BIOLOGICKÁ AKTIVITA.....	19
1.4.4 SYNTÉZA 1,4-BENZODIAZEPIN-2,4-DIONŮ	21
1.4.5 PYRROLOBENZODIAZEPIN-5-ONY	21
II. PRAKTICKÁ ČÁST	24
1 DISKUSE	25
1.1 PŘÍPRAVA VÝCHOZÍCH SLOUČENIN	26
1.1.1 PŘÍPRAVA <i>N</i> -(A-KETOACYL)ANTHRANILOVÝCH KYSELINY 3 A 13	26
1.1.2 PŘÍPRAVY 1-ACETYLBNZOXAZEPINDIONŮ 6b A 7	29
1.1.3 PŘÍPRAVA 3-AMICHONILIN-2,4-DIONŮ	30
1.2 POKUSY O PŘÍPRAVU BENZODIAZEPINDIONŮ	31
1.2.1 POKUSY O KONDENZACI <i>N</i> -(A-KETOTUBUTYRYL)ANTHRANILOVÉ KYSELINY S AMINY.....	31
1.2.2 REAKCE 2-PROPIONYLBENZOXAZINONŮ S ANILINEM.....	32
1.2.3 REAKCE 1-ACETYL-3-ALKYLIDENBNZOXAZEPINDIONŮ S AMINY	32
1.2.4 REAKCE 3-ALKYLBENZOXAZEPINDIONŮ S AMINY	34
1.2.5 POKUSY O DEHYDRATACI ANTHRANILAMIDŮ	35
1.2.6 POKUSY O BAZICKÝ PŘESMYK CHINOLIN-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-DIONŮ.....	35
1.2.7 POKUSY O PŘÍPRAVU OXIMŮ, PREKURZORŮ PRO BECKMANNŮV PŘESMYK	37
1.2.8 PŮSOBENÍ <i>N</i> -ACETYLBNZOXAZEPINDIONU JAKO ACETYLAČNÍHO ČINIDLA	38
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	41
2.1 3-ETHYL-4-HYDROXYCHINOLIN-2(1<i>H</i>)-ON (1)	41
2.2 3-ETHYL-3-HYDROXYCHINOLIN-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-DION (2).....	42
2.3 KYSELINA 2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]BENZOOVÁ (3)	43
2.4 KYSELINA 2-[(2-BROMPROPANOYL)AMINO]BENZOOVÁ (4)	43
2.5 3-METHYLBENZO[<i>e</i>][1,4]OXAZEPIN-2,5(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-DION (5b).....	44
2.6 1-ACETYL-3-ALKYLIDENBENZO[<i>E</i>][1,4]OXAZEPIN-2,5(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-	

DION (6B)	45
2.7 1-ACETYLBENZO[E][1,4]OXAZEPIN-2,5(1H,3H)-DION (7)	45
2.8 3-BUTYL-3-(BUTYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1H,3H)-DION (8A)	46
2.9 3-(BUTYLAMINO)-3-FENYLCHINOLIN-2,4(1H,3H)-DION (9A)	46
2.10 3-BENZYL-3-(METHYLAMINO)CHINOLIN-2,4(1H,3H)-DION (10a)	47
2.11 KYSELINA 2-((2-AMINOBENZOYL)OXY)PROPANOVÁ (11)	47
2.12 METHYL-2-[(2-HYDROXYPROPANOYL)AMINO]BENZOÁT (12)	48
2.13 KYSELINA 2-[(2-OXOPROPANOYL)AMINO]BENZOOVÁ (13)	48
2.14 REAKCE KYSELINY	
2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]BENZOOVÉ (3) S AMINY	49
2.14.1 METODA A	49
2.14.2 METODA B	49
2.14.3 METODA C	49
2.14.4 METODA D. <i>N</i> -BUTYL-2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]BENZAMID (14).....	49
2.15 REAKCE 2-PROPIONYL-4H-BENZO[e][1,3]OXAZIN-4-ONŮ (15ab) S ANILINEM	50
2.15.1 3-ETHYLIDEN-7-METHOXY-4-FENYL-3,4-DIHYDRO-1H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN-2,5-DION (16a).....	50
2.15.2 PŘEDPOKLÁDANÝ 3-ETHYLIDEN-4-FENYL-3,4-DIHYDRO-1H-BENZO[E][1,4]DIAZEPIN-2,5-DION (16b)	51
2.15.3 5-METHOXY-2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]- <i>N</i> -FENYLBENZAMID (17a)	51
2.15.4 2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]- <i>N</i> -FENYLBENZAMID (17b).....	51
2.16 REAKCE 1-ACETYL-3-ALKYLIDENBENZO[e][1,4]OXAZEPIN-2,5(1H,3H)-DIONŮ 6A-C S AMINY	52
2.16.1 5-METHOXY-2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]- <i>N</i> -FENYLBENZAMID (17a).....	52
2.16.2 2-[(2-OXOBUTANOYL)AMINO]- <i>N</i> -FENYLBENZAMID (17b).....	52
2.16.3 <i>N</i> -BUTYL-2-[(2-OXOHEXANOYL)AMINO]BENZAMID (17c)	52
2.16.4 2-[(2-OXOHEXANOYL)AMINO]- <i>N</i> -FENYLBENZAMID (17d)	53
2.16.5 <i>N</i> -BUTYL-2-{[(2Z)-2-(ACETYLOXY)BUT-2-ENOYL]AMINO}BENZENKARBOXAMID (17e).....	53
2.17 2-[(2-OXOHEXANOYL)AMINO]BENZAMID (17f)	54
2.18 REAKCE 3-ALKYLBENZO[E][1,4]OXAZEPIN-2,5(1H,3H)-DIONŮ 5a,b S AMINY	55
2.18.1 <i>N</i> -BUTYL-2-(2-HYDROXYACETAMIDO)BENZAMID (18a)	55
2.18.2 <i>N</i> -BUTYL-2-[(2-HYDROXYPROPANOYL)AMINO]BENZAMID (18b).....	56
2.18.3 <i>N</i> -FENYL-2-(2-HYDROXYACETAMIDO)BENZAMID (18c).....	56
2.18.4 <i>N</i> -FENYL-2-[(2-HYDROXYPROPANOYL)AMINO]BENZAMID (18d)	57
2.19 POKUSY O DEHYDRATACI ANTHRANILAMIDŮ	57

2.19.1	METODA A	57
2.19.2	METODA B	57
2.19.3	METODA C	57
2.19.4	METODA D 2-[(ACETYLOXY)ACETYL]AMINO- <i>N</i> -BUTYLBENZAMID (19)	58
2.20	PŘESMYKY 3-AMINOCHINOLIN-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)-DIONŮ	59
2.20.1	4-BUTYL-3-FENYL-3,4-DIHYDRO-1 <i>H</i> -BENZO[<i>E</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DION (20a)	59
2.20.2	4-CYKLOHEXYL-1-METHYL-3-FENYL-3,4-DIHYDRO-1 <i>H</i> -BENZO[<i>e</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DION (20b)	60
2.20.3	4-BUTYL-3-ETHYL-3,4-DIHYDRO-1 <i>H</i> -BENZO[<i>e</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DION (20c)	60
2.20.4	SMĚS 3-BENZYL-4-METHYL-3,4-DIHYDRO-1 <i>H</i> -BENZO[<i>e</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DIONU (20d) A 4-BENZYL-3-METHYL-3,4-DIHYDRO-1 <i>H</i> -BENZO[<i>e</i>][1,3]DIAZEPIN-2,5-DIONU (21d)	61
2.20.5	SMĚS 3-BENZYL-4-BUTYL-3,4-DIHYDRO-1-METHYL-1 <i>H</i> -BENZO[<i>e</i>][1,4]DIAZEPIN-2,5-DIONU (20e) A 4-BENZYL-3-BUTYL-3,4-DIHYDRO-1-METHYL-1 <i>H</i> -BENZO[<i>e</i>][1,3]DIAZEPIN-2,5-DION (21e)	62
2.21	POKUS O PŘÍPRAVU 4-(HYDROXYIMINO)-3-METHYL-3,4-DIHYDROCHINOLIN-2(1<i>H</i>)-ONU (22)	63
2.22	POKUS O PŘÍPRAVU 3-(BUTYLAMINO)-3-FENYL-4-(HYDROXYIMINO)-3,4-DIHYDROCHINOLIN-2(1<i>H</i>)-ONU (23)	63
2.23	ACETYLACE ÚČINKEM <i>N</i>-ACETYLBENZOXAZEPINDIONU 7	63
2.23.1	ACETANILID (24)	63
2.23.2	L-ACETYLCYSTEIN (25)	64
2.23.3	<i>N</i> -(4-HYDROXYFENYL)ACETAMID (26)	65
2.23.4	<i>N</i> -ACETYLANTHRANILOVÁ KYSELINA (27)	65
2.23.5	POKUS O ACETYLACI KYSELINY 2-HYDROXYBENZOOVÉ (28)	66
ZÁVĚR	67	
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	68	
SEZNAM OBRÁZKŮ	69	
SEZNAM SCHEMAT	70	
SEZNAM TABULEK	71	
LITERATURA	72	

ÚVOD

Deriváty benzodiazepinu představují farmakologicky významné sloučeniny. Do této skupiny patří řada farmak, která působí jako alosterické modulátory GABA_A receptorů a nacházejí uplatnění jako sedativa, hypnotika, celková anesthetika, anxiolytika, antikonvulziva a myorelaxancia. Nejznámějším farmakem této skupiny je diazepam. Recentně bylo objeveno několik derivátů, které neinteragují s GABA-ergním systemem, ale vykazují jiné biologické účinky (inhibice angiotensin-konvertujícího enzymu, antagonismus metabotropního glutamátového receptoru, antiretrovirotické účinky či agonismus cholecystokininových receptorů CCK_A). V neposlední řadě pak byly objeveny atypické přírodní benzodiazepinové deriváty, které vykazují slibné antibiotické účinky (např. anthramycin). Delší dobu je také známo, že některé benzodiazepindiony, jako například přírodní sloučeniny cyklopenin a cyklopenol, inhibují růst rostlin.

Zajímavý výzkum v rozvíjející se oblasti nových aplikací derivátu benzodiazepinu však může být limitován dostupností metod jejich synthesisy. V mé práci byly vyzkoušeny výchozí ideje o nových možnostech utváření azepinových kruhů a díky získaným poznatkům byla formulována nová syntetická strategie. Během práce byla pozorována také nezvyklá reaktivita jednoduchých benzo[e][1,4]oxazepin-2,5-dionů **5b**, **6b**, **7**, o které nebyly nalezeny zmínky v literatuře.

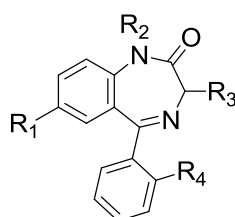
I. TEORETICKÁ ČÁST

1 LITERÁRNÍ ČÁST

1.1 Benzodiazepiny jako anxiolytika

Objev nových anxiolytik, která jsou rychle působící a zároveň jsou bez vedlejších účinků, je i nadále významným vědeckým problémem. Mnohé z neuroaktivních léčiv, včetně benzodiazepinů, interagují s GABA_A receptorem, jehož hlavním účinkem je inhibice iontového kanálu v centrální nervové soustavě savců.

1,2,3,4



Obrázek č. 1 – Obecný vzorec BZD⁵

Benzodiazepiny nemají pouze anxiolytické účinky, ale některé deriváty mají i účinky sedativní, hypnotické, antikonvulzivní a v současné době byly objeveny i deriváty, které vykazují antimikrobní účinky. Pro velkou variabilitu vlastností by bylo vhodné, kdyby bylo možné tyto účinky vzájemně oddělit. To by umožnilo například hlubší prozkoumání interakce benzodiazepinů s GABA_A receptorem a usnadnění výzkumu jejich málo známých antimikrobních účinků.^{1,6,7}

1.1.1 Použití benzodiazepinů v medicíně

Benzodiazepiny (BZD) jako látky proti úzkosti a látky, které vykazují hypnotické a myorelaxační účinky, nahradily barbituráty. Oproti barbiturátům jsou účinnější ve zmírnění úzkosti a stresu a mají také méně závažné nežádoucí účinky.^{8,9} Proto jsou tyto látky používány v medicíně k léčbě fobií, deprese a migrény.¹⁰

Kromě léčby úzkosti se BZD často předepisují pro léčbu nespavosti, závislosti na alkoholu a nověji jsou používány také k léčbě epilepsie.^{11,12} Jak již bylo zmíněno, vykazují mírné nepříznivé účinky jako je sedace a amnézie, a proto pokračuje výzkum zaměřený na nalezení látky se zvýšenou a specifickou účinností.^{11,13}

Nejrozšířeněji se v lékařství používá jako anxyolitika osm derivátů benzodiazepinů s výjimkou flurazepamu, který vykazuje hypnotický účinek a clonazepamu, který je uváděn na trh jako antiepileptikum.⁸

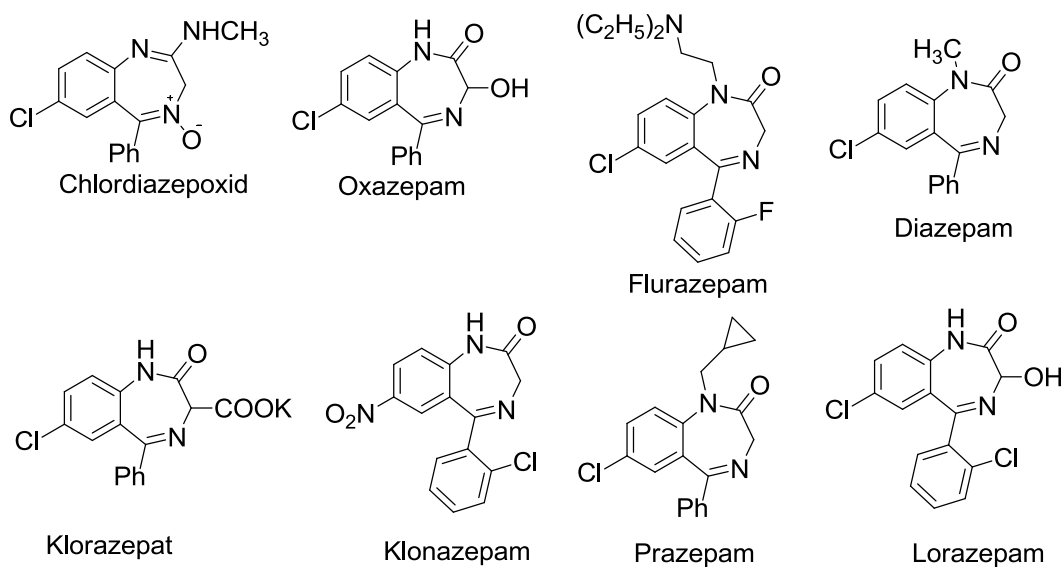
Použití těchto léčiv se v různých zemích liší. Například oxazepam je předepisován k léčbě úzkosti v USA, zatímco v některých evropských zemích je používán jako hypnotikum.¹⁴

Kromě rozdílů v jejich účinnosti se BZD liší především jejich farmakokinetickými vlastnostmi. Základními farmakokinetickými vlastnostmi je míra absorpce a míra distribuce léčiva v organismu. Některá z léčiv jsou charakterizována dlouhotrvajícím účinkem, některá středně dlouho trvajícím účinkem a některá krátkodobým účinkem (poločas absorpce a desorpce je delší než 24 h, resp. je 5 až 24 h, resp. je kratší než 5 h).¹⁴

Látky s kratší dobou účinku jsou často předepisovány pro užití před spaním, protože jejich účinek trvá nejvýše do dopoledních hodin.¹⁴ Jsou-li žádoucí anxiolytické účinky, je vhodné používat léky s dlouhotrvající dobou účinku.¹⁵

Deprese patří mezi nejčastější duševní poruchy, nicméně je často špatně diagnostikovatelná. Nespavost je běžným příznakem deprese a právě hypnotika jsou často využívána k antidepresivní léčbě.¹⁴

Bohužel, uvedené vlastnosti BZD vedou k jejich zneužívání a u pacientů snadno vzniká závislost na nich, to zejména při dlouhodobém užívání.^{14,16}

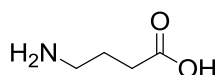


Obrázek č. 2 – Zástupci BZD

1.2 GABA_A receptor jako cílový objekt pro benzodiazepiny

1.2.1 GABA receptory

Kyselina γ -aminomáselná (GABA) je hlavním inhibičním neurotransmiterem v centrální nervové soustavě savců. Vědci pozorovali v mozku hojnost aminokyseliny, která v jiných orgánech chyběla. Studium jejích vlastností ukázalo, že jde právě o GABA^{17,18}



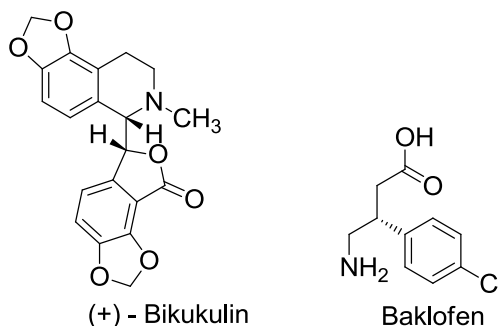
Obrázek č. 3 – GABA¹⁸

Myšlenka, že tak jednoduchá sloučenina by mohla být odpovědná za inhibiční neurotransmisi v centrální nervové soustavě, se setkala s velkým odporem. Po delším zkoumání začali vědci testovat roli GABA za takových podmínek, jaké jsou při epilepsii, schizofrenii a dalších duševních poruchách. Brzy se zjistilo, že většina centrálních neuronů je řízena pomocí GABA, a po tomto zjištění byl zahájen intenzivní výzkum v této oblasti.¹⁸

Celková činnost mozku je určena dvěma ději. Prvním z nich je excitace kyselinou glutamovou, jež vede k depolarizaci neuronů, interakcí s více typy receptorů. Druhým je inhibice účinkem GABA, jejíž interakce s vícero typy receptorů má za následek hyperpolarizaci neuronů.

GABA je agonista receptorů tří kategorie receptorů a to GABA_A, GABA_B a GABA_C.¹⁷ Nejhojněji jsou zastoupeny GABA receptory, které jsou opatřeny iontovým kanálem (označované také jako ligandem řízené receptory), a těmi jsou receptory GABA_A a GABA_C. Tyto receptory jsou klasifikovány jako ionotropní receptory. Receptory GABA_A a GABA_C se vzájemně liší citlivostí a umístěním. Receptory GABA_C jsou umístěny u obratlovců hlavně na sítnici. Jsou složeny z ρ -podjednotek a nejsou citlivé na modulační léky (benzodiazepiny a barbituráty).^{19,20} Hojnější jsou GABA_A receptory, které jsou přítomné ve všech oblastech centrální nervové soustavy a mají vazebná místa pro benzodiazepiny, barbituráty a neurosteroidy. Jsou složeny z α -, β -, a γ - podjednotek.¹⁹ Ionotropní (GABA_A a GABA_C) receptory mají podobnou velikost Cl⁻ kanálků a tedy vykazují vysokou selektivitu k aniontům.^{19,21} Jiný GABA receptor, tedy GABA_B, je G-protein a je označován jako metabotropní receptor. GABA_A a GABA_B receptory jsou

citlivé na baklofen a (+)-bikukulin.^{19,20} Baklofen představuje látku snižující svalové napětí (myorelaxans)²² a bikukulin je kompetitivní antagonist GABA receptorů.²³ Receptory GABA_C na zmíněné látky nereagují.

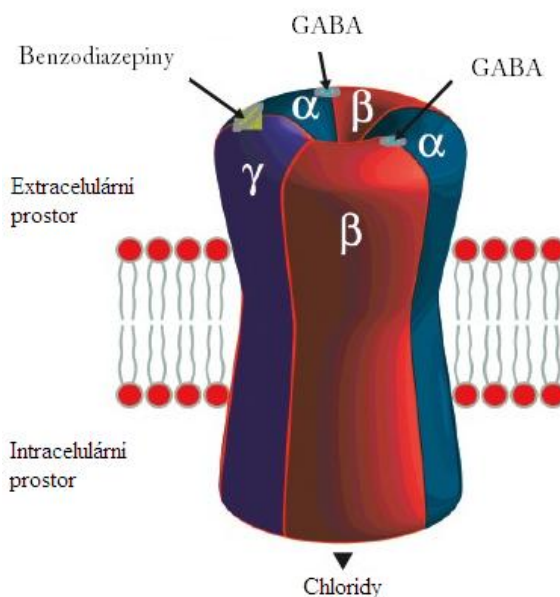


Obrázek č. 4 – Látky ovlivňující GABA receptory

Někteří agonisté GABA_B receptorů vykazují významné terapeutické vlastnosti pro léčení astmatu nebo gastrointestinálních poruch.²⁴ Receptor GABA_A je cílem pro důležité léky jako jsou anxiolytika, antiokluziva, antidepressiva, anestetika²⁵, sedativa – hypnotika¹⁹, insekticidy²⁶ a antiparazitika²⁵.

1.3 Struktura GABA_A receptoru a umístění vazebných míst

GABA_A receptor způsobuje jednoduše řečeno otevření chloridového kanálu, a tím i hyperpolarizaci. Kanál se v tomto případě skládá z podjednotek α , β a γ , které vytvářejí různými možnými kombinacemi pentamerní strukturu. Vazebné místo pro GABA je na podjednotce β . Na podjednotce α je pak alosterické vazebné místo (které je běžně označováno jako benzodiazepinové). Z fyziologického hlediska jde však o vazebné místo pro endogenní peptidy – endozepiny. Schopnost vázat benzodiazepiny (farmaka) je na tomto místě podmíněna přítomností γ -podjednotky. Kromě něj existuje i druhé vazebné místo pro benzodiazepiny, u něhož je také nutná přítomnost γ -podjednotky (který není na α -podjednotce). Dalším alosterickým místem je místo pro barbituráty (β -podjednotka poblíž vazebného místa pro GABA).²⁷



Obrázek č. 5 – Schematické znázornění GABA_A receptoru. Na schématu jsou rovněž uvedena místa navázání GABA a benzodiazepinů, které se vyskytují mezi α a β podjednotkami a α a γ podjednotkami.²⁸

1.4 1,4-Benzodiazepin-2,5-diony

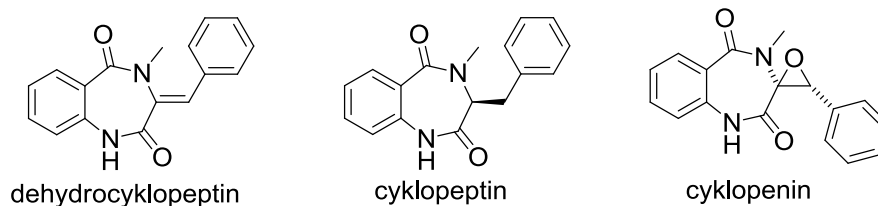
1.4.1 Úvod

1,4-Benzodiazepin-2,5-diony představují podstatně méně známou skupinu sloučenin, než již zmíněné 1,4-benzodiazepin-2-ony. Některé tyto sloučeniny byly testovány^{29,30} jako anxiolytika a antiepileptika. Jiné vykazují³¹ slibnou herbicidní aktivitu či potenciál farmakologického využití. Do této skupiny patří i některé^{32, 35, 33, 36} přírodní sloučeniny.

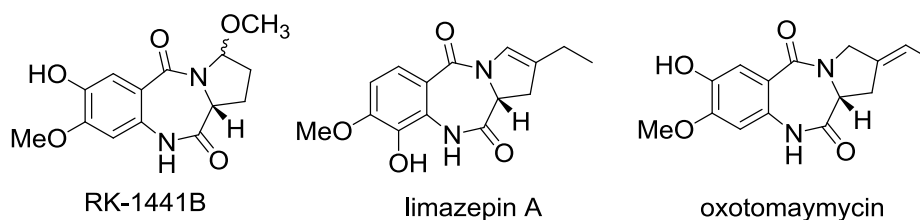
1.4.2 Přírodní 1,4-benzodiazepin-2,5-diony

Prvním izolovaným přírodním derivátem benzodiazepinu byl cyklopenin a jeho prekurzory cyklopeptin a dehydrocyklopeptin³². Cyklopenin je zajímavý především jako mezirprodukt při biosyntéze alkaloidu viridikatinu, což je významný induktor faktoru nádorové nekrózy α (TNF- α) a inhibitor replikace HIV^{32, 33}. Biosyntéza těchto sloučenin

souvisí s metabolickými dráhami kyseliny anthranilové³⁴. Biologické účinky zmíněných benzodiazepindionů, izolovaných z *Penicillium sp.* však dosud příliš prozkoumané nejsou.



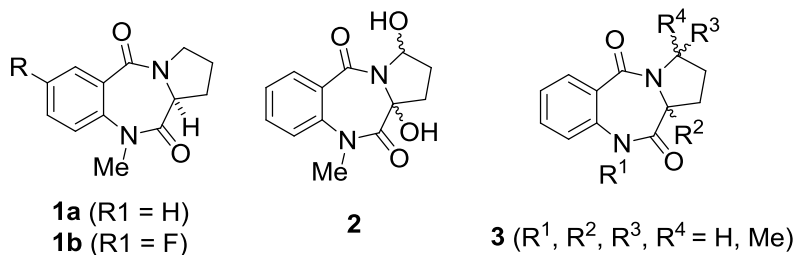
Další přírodní benzodiazepindiony obsahují³⁵ ve své struktuře přikondenzovaný pyrrolový kruh. Jedná se o sloučeniny RK-1441B, limazepin A a oxotomaymycin. První zmíněná sloučenina byla izolována³⁵ ze *Streptomyces sp.*, limazepin A byl izolován 35 z *Micrococcus sp.* a oxotomaymycin byl získán³⁵ ze *Streptomyces achromogenes*. U těchto sloučenin doposud nebyla pozorována biologická aktivita³⁵. Limazepin A byl testován na antibakteriální aktivitu s negativním výsledkem³⁶.



Biosyntéza těchto sloučenin souvisí s metabolismem přírodních pyrrolobenzodiazepin-5-onů, který je diskutován v následující kapitole.

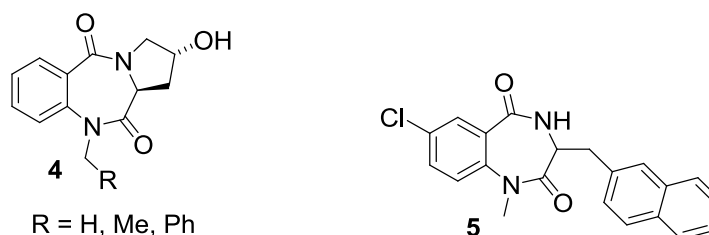
1.4.3 Syntetické 1,4-benzodiazepin-2,5-diony a jejich biologická aktivita

Některé deriváty pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepin-5,11(10*H*)-dionu (strukтуры **1** - **3**) byly syntetizovány a testovány²⁹ jako anxiolytika v experimentech na krysách. Připravené sloučeniny vykazovaly anxiolytické účinky aniž by působily výraznou sedací. To by znamenalo výhodu oproti jiným benzodiazepinovým farmakům. V testech na myších byla nejúčinnější sloučenina **1a** a její fluorderivát **1b**. Nejvíce testována byla sloučenina **1a**, která vykazovala výrazný anxiolytický účinek i v testech na myších, psech a opicích. Byly provedeny i preliminární testy na lidech, vývoj léčiva byl však ukončen, jelikož anxiolytická aktivita nebyla dostatečná při porovnání s běžně používaným diazepamem²⁹.

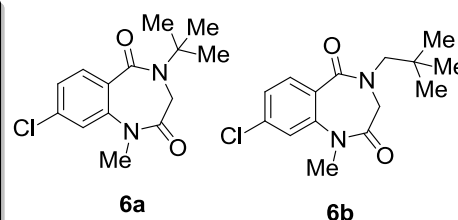
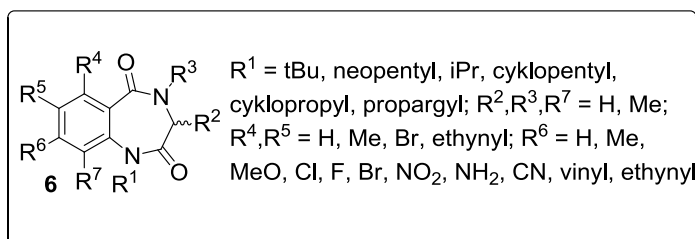


Na základě molekulového modelování byla navržena a připravena série sloučenin **4**, které působí jako nové a účinné inhibitory ACE, a také jsou potenciálně využitelné jako antihypertensiva³⁷.

Některé benzoxazepin-2,5-diony ovlivňují mitochondriální metabolismus. V patentu³⁸ je popsáno možné využití benzodiazepin-2,5-dionů k léčbě řady chorob spojených se selháním procesů regulace buněčné smrti a řízením imunitních procesů. Sloučenina **5** je zde zmíněna jako látka modulující aktivitu mitochondriální ATP-synthasy. Vykazuje výraznou cytotoxickou aktivitu.



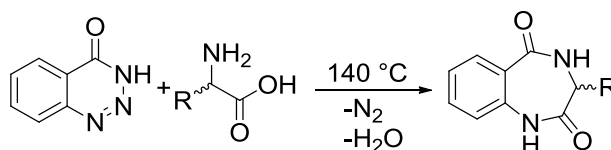
Skupina amerických autorů popsala syntézu²¹ substituovaných 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů (**6**) ve snaze najít nový účinný herbicid. Ze všech připravených sloučenin byla v testech *in vivo* nejúčinnější sloučenina **6a**, která účinně regulovala růst vybraných plevelů (mračník Theophrastův, starček přímětník, merlík bílý, různé druhy svačce a bér zelený) a to zejména preemergentně, ale v některých případech i postemergentně. Bylo zjištěno, že mechanismem herbicidního účinku je inhibice fotosystému II (inhibice přenosu elektronu). Nejúčinnějším inhibitorem fotosystému II *in vitro* ze zmíněné série látek je sloučenina **6b**, která je však méně účinná v testech *in vivo* jako herbicidní prostředek než sloučenina **6a**.



1.4.4 Syntéza 1,4-benzodiazepin-2,4-dionů

Nejběžnějším přístupem k benzodiazepin-2,4-dionům je kondenzace substituovaných antranilových kyselin a jejich reaktivních derivátů (případně isotoových anhydridů) s reaktivními deriváty aminokyselin či s volnými aminokyselinami^{39,40,41,42,43,44}.

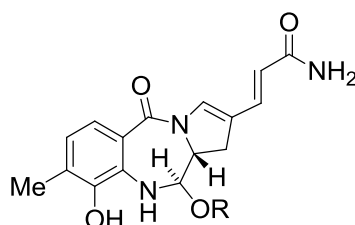
Benzodiazepin-2,4-diony mohou⁴⁵ být připraveny také zahříváním 1,2,3-benzotriazin-4-(3*H*)-onů s volnými aminokyselinami.



Dalším popisovaným^{46,31}, přístupem je syntéza *N*-(2-nitrobenzoyl)- α -aminokyselin, jejichž redukce za vhodných podmínek vede k benzodiazepin-2,4-dionům přes intermediární *N*-(2-aminobenzoyl)- α -aminokyseliny. Tento postup byl s drobnou obměnou (použití ethyl-esterů aminokyselin, mikrovlnný záhřev) využit k syntéze benzodiazepin-2,4-dionů. i recentně⁴⁷.

1.4.5 Pyrrolobenzodiazepin-5-ony

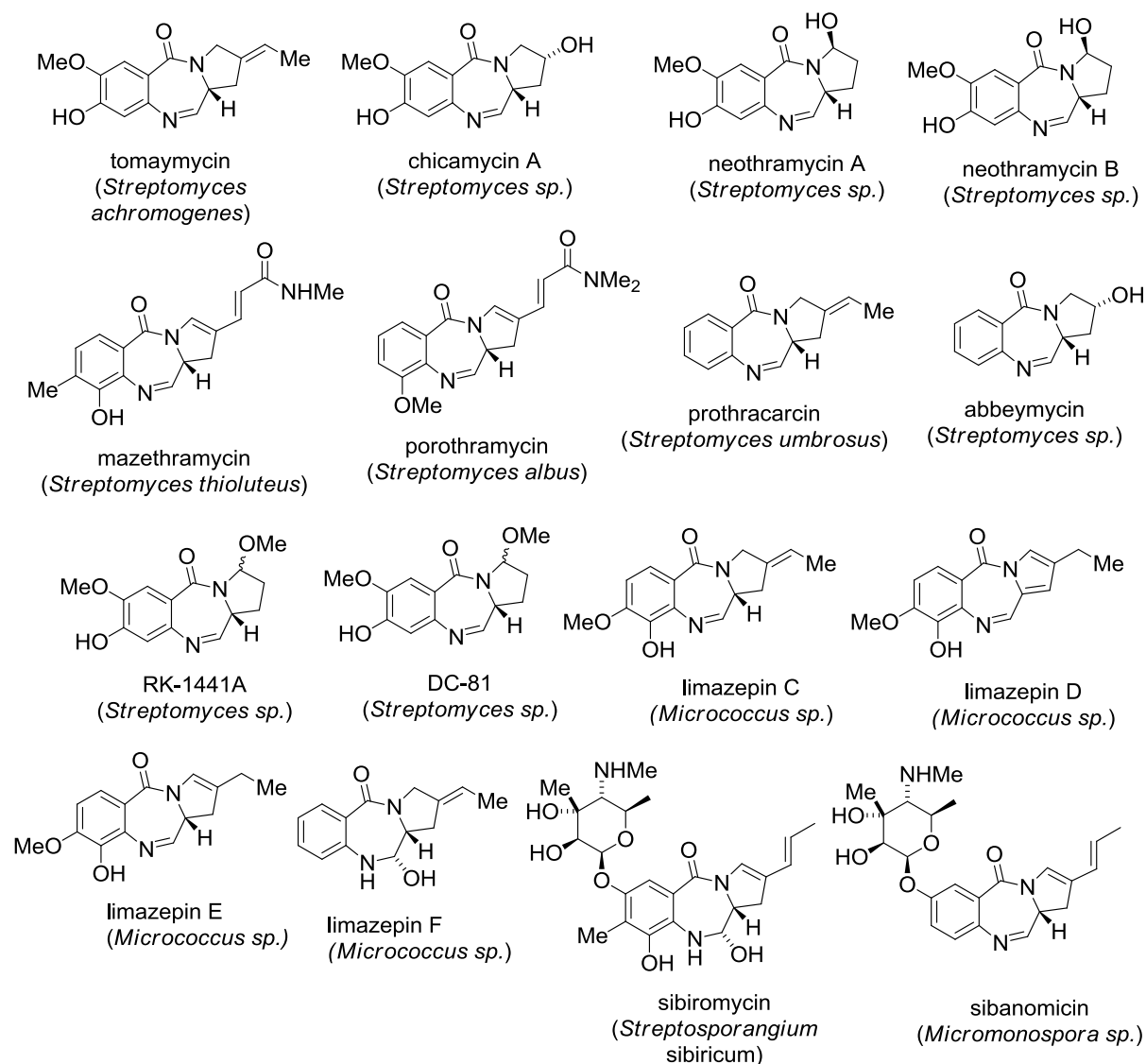
Pyrrolobenzodiazepinony postrádají benzodiazepin-2,4-dionový systém, nicméně představují největší skupinu přírodních derivátů benzodiazepinu a s těmito sloučeninami souvisí nejen strukturně, ale co se týče přírodních látek, i metabolicky³⁵. Pyrrolobenzodiazepinony jsou mimořádně zajímavé, především z hlediska biologických účinků. V současnosti je intenzivně zkoumána jejich cytostatická aktivita, jejíž výzkum může být nadějný při hledání nových léčiv. Za zmínku však stojí také antibakteriální účinky.



Anthramycin (R = H)
Anthramicyl-11-methylether (R = Me)

Ty byly poprvé pozorovány u anthramycinu^{35,48-50}, který byl izolován⁴⁹ v roce 1963 z termofilní aktinomycety *Streptomyces refuineus*. Později byl získán⁵⁰ také ze *S. spadicogriceus*. Anthramycin je velmi nestabilní sloučeninou, proto jak k analytickým, tak k biologickým experimentům se používá jeho 11-methylether, který vzniká krystalizací anthramycinu z methanolu. Anthramycin vykazuje výrazný protinádorový účinek a působí také jako antibiotikum^{48, 49, 50}. Mechanismus jeho účinku spočívá v kompetitivní inhibici syntézy RNA a DNA. Anthramycin vytváří komplex s DNA, čímž znemožňuje její vázání s ostatními enzymy. Je výrazně cytotoxický. Tato sloučenina se ukázala částečně efektivní při experimentální léčbě sarkomů, lymfomů a gastrointestinálních novotvarů. Využití anthramycinu v medicíně je však prakticky vyloučeno vzhledem k jeho kardiotoxicitě. V experimentech na zvířatech se také prokázalo, že anthramycin způsobuje abnormality v mitochondriálním metabolismu a injekční podávání anthramycinu často provázela akutní nekróza v místě vpichu⁵¹.

Od objevu anthramycinu byla následně z různých bakterií izolována řada dalších pyrrolobenzodiazepinonů, které vykazují různou míru antibiotických a protinádorových účinků³⁵. Tyto sloučeniny jsou uvedeny níže a v současnosti probíhá jejich intenzivní výzkum, který by mohl přinést nová účinná cytostatika³⁵. Pod názvem jednotlivých pyrrolobenzodiazepinonů je uveden i mikroorganismus, ze kterého byla sloučenina izolována.

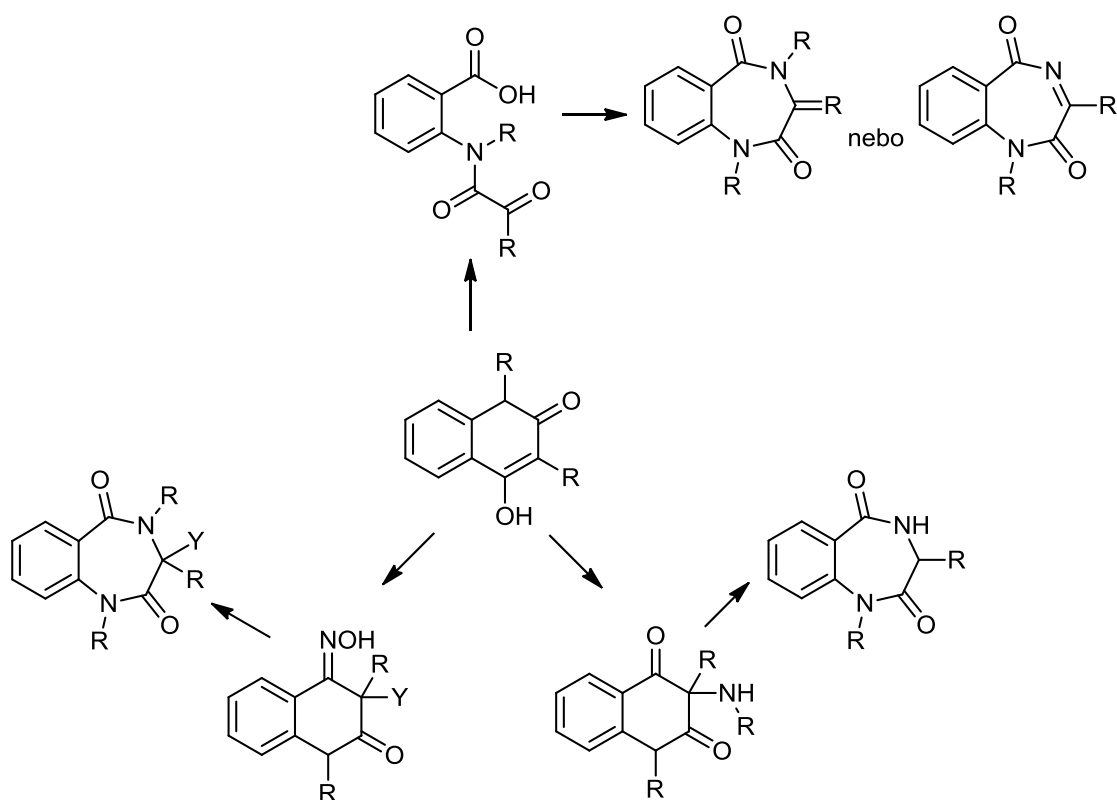


Biosyntéza anthramycinu, sibiromycinu a tomaymycinu vychází z aminokyselin L-methioninu, L-tryptofanu a L-tyrosinu. Indolový kruh tryptofanu a aminoskupina tyrosinu jsou esenciální pro tvorbu struktury pyrrolobenzodiazepinonů. Z těchto sloučenin pravděpodobně vznikají oxidací i některé benzodiazepin-2,5-diony³⁵.

II. PRAKTICKÁ ČÁST

1 DISKUSE

Cílem mé diplomové práce bylo zkoumat nové možnosti syntézy derivátů benzodiazepinu, které budou vycházet ze snadno dostupných 4-hydroxychinolin-2-onů. V rámci mé práce jsem se rozhodla vyzkoušet několik teoretických přístupů. Jednou z možností bylo využití *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin, které představují teoretický synthon pro přípravu 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů. Další možností bylo hlubší prozkoumání bazicky-indukovaného přesmyku 3-aminochinolin-2,4-dionů, který byl již dříve na Ústavu chemie pozorován, ale rozsah substrátů u kterých reakce probíhala byl limitován pouze na 3-fenylderiváty. Kromě těchto možností se také nabízela strategie, v rámci které by se nejprve připravily oximy vybraných chinolin-2,4-dionů a následně by byly podrobeny podmínkám Beckmannova přesmyku.



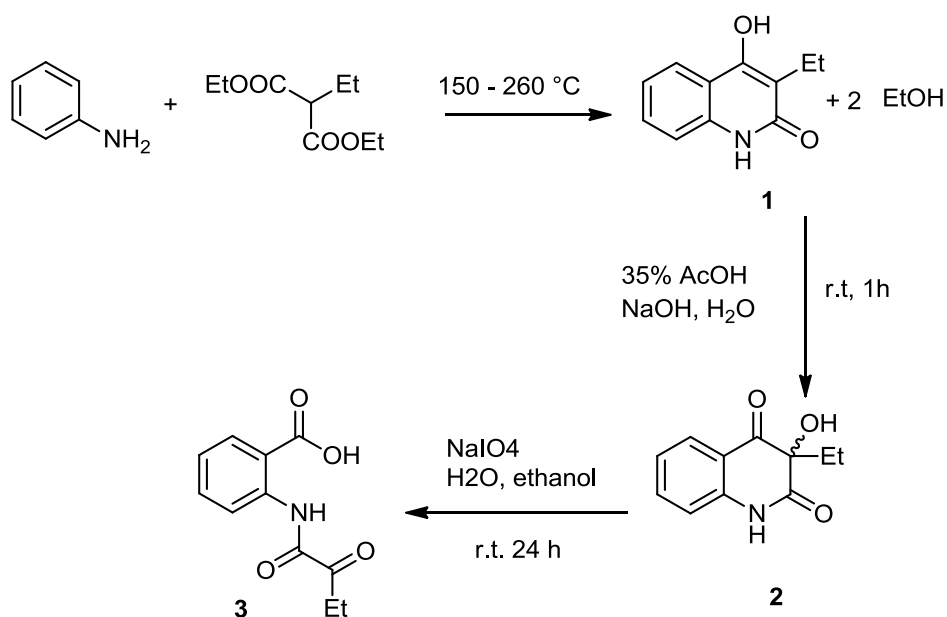
Schema 1 – Studované cesty přípravy benzodiazepinů

1.1 Příprava výchozích sloučenin

Zmíněný koncept diplomové práce tedy vyžadoval nejprve syntézu poměrně širokého spektra výchozích sloučenin. Po poradě s vedoucím diplomové práce jsem proto připravila řadu typů výchozích látek na úkor pestrosti substituentů. Bylo potřeba syntetizovat *N*-(α -ketoacyl)anthranilové kyseliny a z nich také reaktivní 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepin-2,4-diony. Příslušné 2-acylbenzoxazin-4-ony byly k experimentům získány z knihovny sloučenin dříve připravených na Ústavu chemie FT UTB. Jednoduché benzoxazepin-2,4-diony a jejich 1-acetylderiváty byly připraveny samostatnou syntézou z kyseliny anthranilové, případně rovněž získány ze zásob sloučenin dříve syntetizovaných v rámci výzkumné skupiny. Obdobná situace byla v případě 3-halogenchinolin-2,4-dionů a z nich dostupných 3-aminochinolin-2,4-dionů, které byly esenciální pro výzkum bazicky indukovaných přesmyků aminochinolindionů.

1.1.1 Příprava *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyseliny **3** a **13**

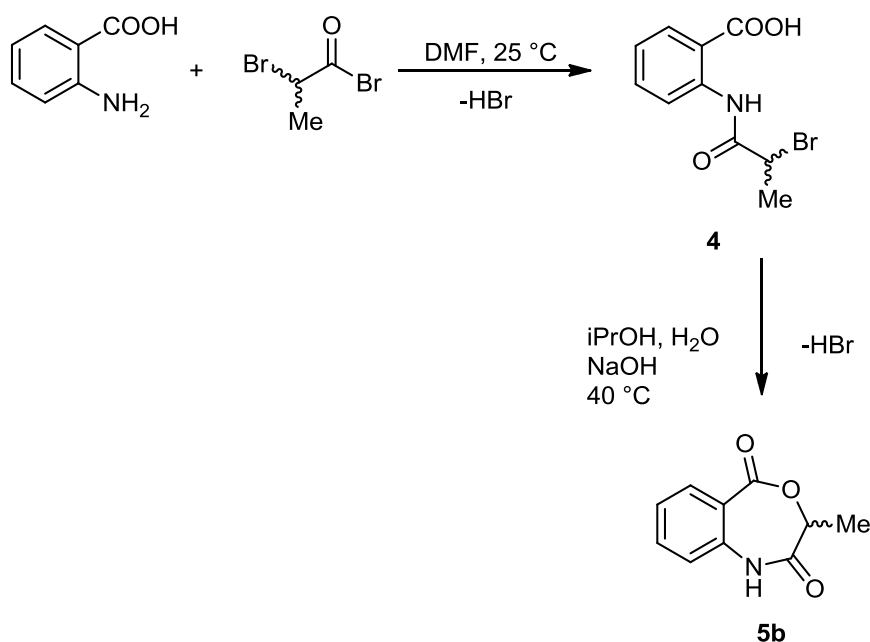
Výchozí sloučenina **3** byla připravena známým⁵² postupem, tedy dvoustupňovou oxidací příslušného 4-hydroxychinolin-2-onu **1**, který byl hladce získán jednoduchou tepelnou kondenzací anilinu s diethyl-ethylmalonátem. Získaný chinolon **1** byl následně podrobena oxidaci kyselinou peroxyoctovou ve vodném roztoku hydroxidu sodného. Takto získaný hydroxychinolindion **2** byl následně podroben oxidačnímu štěpení jodistanem sodným, což je postup, který se na Ústavu chemie dlouhodobě osvědčil. Takto byla získána očekávaná kyselina **3**.



Schema 2 – Příprava kyseliny 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoové

Identifikace sloučenin **1-3** byla provedena na základě porovnání bodů tání, TLC a zejména porovnáním IČ spekter dříve již připravených a identifikovaných látek. Sloučenina **1** vykazuje široký absorpční pás v oblasti $3360 - 2830 \text{ cm}^{-1}$, odpovídající valenčním vibracím O-H a valenčním vibracím C-H v benzenovém kruhu. Další identifikačním znakem pro tyto sloučeniny je oblast při $1625 - 1645 \text{ cm}^{-1}$, která odpovídá vibracím C=O laktamového uskupení.

Ačkoliv sloučenina **3** byla připravena v dobrém výtěžku, o analogické přípravě *N*-pyruvoylanthranilové kyseliny je známo, že reakce poskytuje pouze průměrné výtěžky. Proto jsme se rozhodli vyzkoušet postup, který bylo možné částečně odvodit z dostupné literatury⁵⁷ a v některých případech by mohl být doplňkovou metodou pro syntézu těchto užitečných reaktantů. Kondenzací α -brompropionylbromidu s kyselinou anthranilovou byla nejprve připravena kyselina **4**, která následně v prostředí báze poskytla benzoxazepindion **5b**.

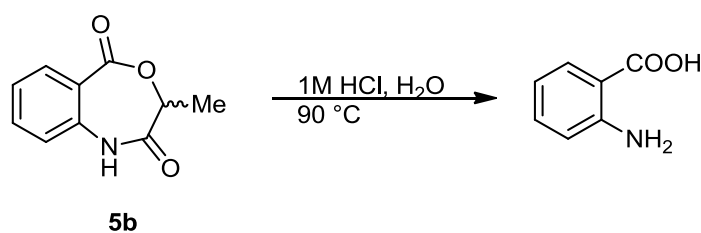


Schema 3 – Příprava 3-methylbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1H,3H)-dionu

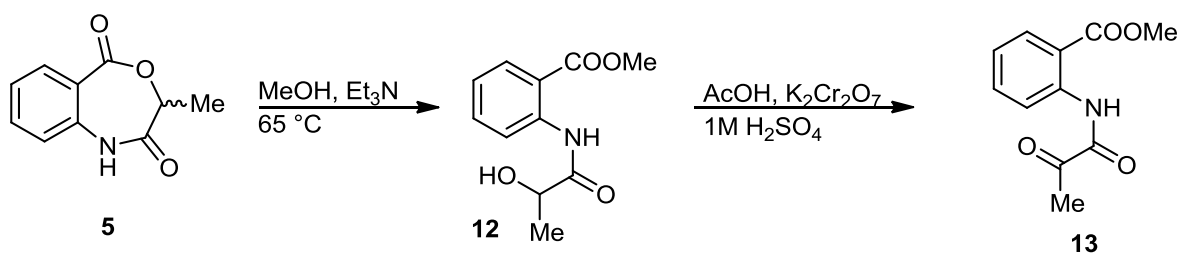
Sloučenina **4** byla dokázána NMR spektrem a porovnáním IČ spekter a bodů tání s literaturou, ze které se příprava sloučeniny **5b** brala. V IČ spektru sloučenin **5b** lze pozorovat výrazný absorpční pás, který s největší pravděpodobností odpovídá vibraci N-H skupiny, která je v oblasti $3500-3510 \text{ cm}^{-1}$. Důkazem přítomnosti aromatického systému je

vibrace C-H skupiny v oblasti 3075-2854 cm^{-1} . Výrazný absorpční pás v oblasti 1700 - 1500 cm^{-1} pravděpodobně odpovídá vibracím C=O skupin. Jelikož v případě sloučeniny **5b** šlo o nový postup, který ještě na ústavu chemie nebyl proveden, tak důkaz benzoxazepindionu byl ověřen pomocní NMR spekter.

Benzoxazepindion **5b** jsem následně zkoušela podrobit hydrolyze, která by vedla k očekávané *N*-laktylanthranilové kyselině. Působením vodných kyselých roztoků však byla získána pouze kyselina anthranilová. Vhodnější metodou se nakonec ukázala být ethanolýza benzoxazepindionu, kdy se na sloučeninu **5b** působilo triethylaminem v ethanolu. Takto byl získán ester **12**, jehož oxidace a současně probíhající hydrolyza vedla ke vzniku odpovídající *N*-pyruvoylanthranilové kyseliny. Vzhledem k nízkým výtěžkům jednotlivých kroků a potřebě náročného čištění jednotlivých intermediátů nelze této metodě přisuzovat velký syntetický význam.



Schema 4 – Pokus o hydrolyzu benzoxazepindionu



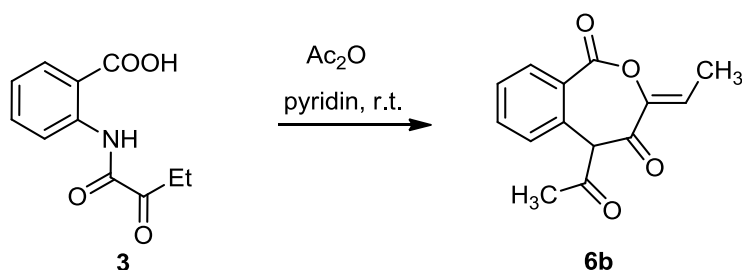
Schema 5 – Příprava kyseliny 2-(2-Oxopropanamido)benzoové

Sloučeniny **4** a **5b** byla snadno identifikovány porovnáním jejich charakteristik (infračervená spektra, body tání) s literárními údaji. Kyselina anthranilová vznikající jako produkt pokročilé hydrolyzy benzoxazepindionu **5b** byla identifikována porovnáním TLC a infračervených spekter s komerčně dostupným preparátem a také s údaji, získanými z literatury. Methylester **12** byl homogenní sloučeninou dle TLC a bez další charakterizace

byl použit do následující reakce. Sloučenina **13** byla identifikována pomocí metody elementární analýzy.

1.1.2 Přípravy 1-acetylbenzoxazepindionů **6b** a **7**

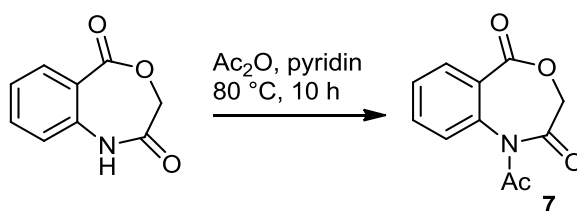
Jelikož sloučenina **3** není pro většinu zamýšlených syntéz dostatečně reaktivní, byla následně dehydratována na reaktivní 1-acetylbenzoxazepindion **6b**. Tato reakce probíhala při pokojové teplotě ve směsi pyridinu a acetanhydridu a sloučenina **6b** byla získána ve výtěžku 68 %. Důkaz sloučeniny **6b** byl proveden pomocí elementární analýzy a porovnáním IČ spekter a bodů tání s autentickou sloučeninou, která již byla Ústavu chemie FT UTB připravena.



Schema 6 – Příprava 1-Acetyl-3-alkyldenbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1H,3H)-dionu

Struktura sloučeniny **6b** byla již dříve objasněna a podložena řadou metod strukturní analýzy (např. různé metody 2D-NMR). Potvrzení této struktury bylo podloženo bohatou diskuzí i v některých diplomových pracích na Ústavu chemie FT UTB.⁵⁸ Proto jsem pouze potvrdila čistotu sloučeniny **6b** pomocí infračervených spekter a chromatografických technik.

Pro další experimenty s reaktivitou 1-acetylbenzoxazepindionů byla připravena také sloučenina **7**, která byla acetylována analogickým postupem. V tomto případě reakce vyžadovala vyšší teplotu a očekávaný 1-acetylbenzoxazepindion **7** byl získán ve výtěžku 70 %. Výchozí látka pro tuto syntézu byla získána z knihovny sloučenin dříve připravených na ÚCh FT UTB. Vzniklá sloučenina **7** byla dokázána pomocí elementární analýzy a infračervenou spektrometrií.

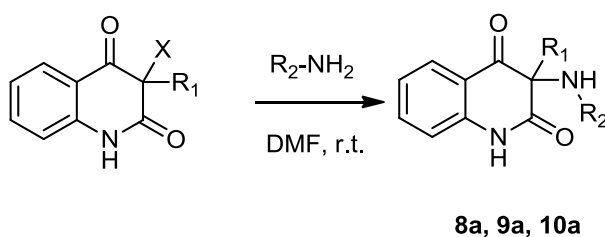


Schema 7 – Příprava methylbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1H,3H)-dionu

Struktura sloučeniny **7** byla potvrzena elementární analýsą a infračerveným spektrem. V oblasti 2340-3078 cm^{-1} nejsou přítomny prakticky žádné absorpce, které jsou naopak typické pro výchozí sloučeninu a patrně odpovídají valenčním vibracím $\nu(\text{N-H})$. Navíc lze ve spektru sloučeniny **7** pozorovat oproti výchozí sloučenině výraznou absorpci 1877-1867 cm^{-1} , kterou lze přičíst valenčním vibracím $\nu(\text{C=O})$ z acetylového uskupení.

1.1.3 Příprava 3-amichonilin-2,4-dionů

Výchozí 3-aminochinolindiony **8a** – **10a** byly připraveny metodou, která byla na ÚCh FT UTB dlouhodobě ověřena.⁵⁹ Příslušný amin byl alkylován odpovídajícím 3-halogenchinolin-2,4-dionem v DMF za pokojové teploty. V případě přípravy methylaminoderivátu **10a** byl methylamin generován *in situ* ze směsi jeho hydrochloridu a uhličitanu draselného. V případě přípravy sloučeniny **10a** se také z hlediska výtěžku podstatně lépe osvědčilo použití 3-bromchinolin-2,4-dionu kdy reakce probíhala rychleji a vznikalo méně vedlejších produktů.



Schema 8 – Příprava 3-alkyl-3-(alkylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu

Tabulka 1 – Připravené deriváty 3-amichonilin-2,4-dionů

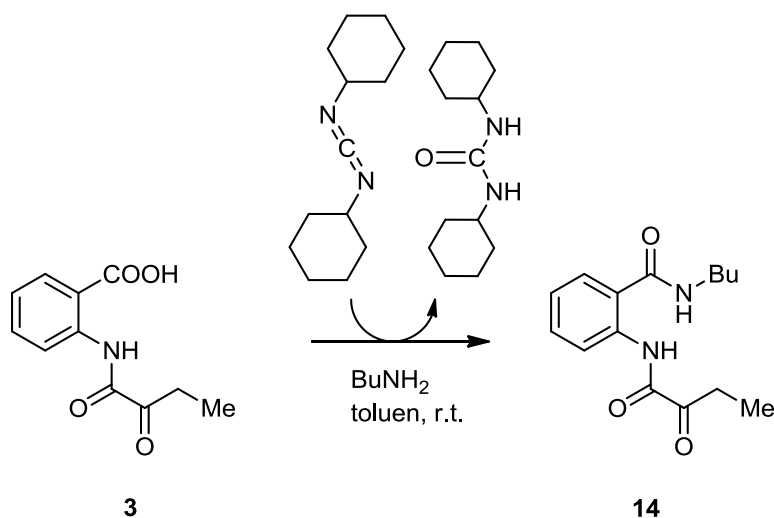
Sloučenina	R ¹ , R ²	X	Výtěžek [%]
8a	Bu, Bu	Cl	91
9a	Ph, Bu	Cl	80
10a	Bn, Me	Cl, Br	27, 61

Struktura připravených 3-aminochinolindionů **8a,9a** a **10a** byla již dříve dokázána. Čistotu připravených sloučenin jsem tedy ověřila porovnáním infračervených spekter vlastních preparátů se spektry autentických sloučenin dříve připravených na Ústavu chemie. V případě všech sloučenin byla čistota látek prokázána i elementární analýzou.

1.2 Pokusy o přípravu benzodiazepindionů

1.2.1 Pokusy o kondenzaci *N*-(α -ketotubutyryl)anthranilové kyseliny s aminy

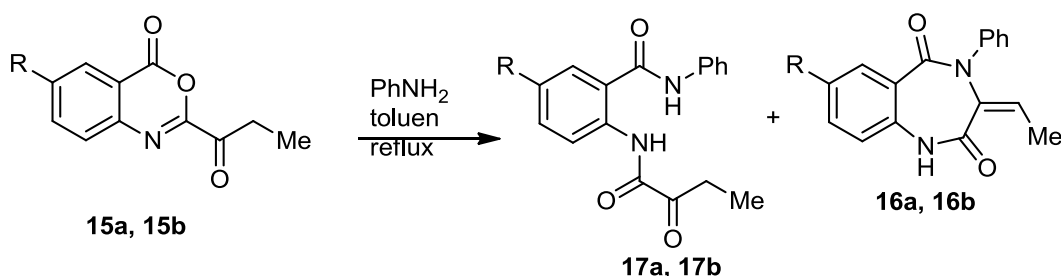
Nejprve jsem ověřila, zda by nebylo možné získat odpovídající deriváty benzodiazepinu přímou kondenzací kyseliny **3** s butylaminem či anilinem. Reakce prováděné za zvýšené teploty ve vroucí kyselině octové či toluenu nevedly k izolaci žádných produktů. Za takových podmínek byly získány buď výchozí sloučeniny, nebo došlo k úplnému rozkladu reaktantů a z reakční směsi se nepodařilo izolovat čisté produkty. Pouze v případě použití *N,N'*-dicyclohexylkarbodiimidu při pokojové teplotě byl získán reakční produkt, který byl identifikován jako odpovídající amid kyseliny anthranilové **14**.



Schema 9 – Příprava *N*-butyl-2-(2-Oxobutanamido)benzamidu

1.2.2 Reakce 2-propionylbenzoxazinonů s anilinem

Dalším krokem tedy bylo provedení experimentů s reaktivními heterocykly odvozenými od *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin. Na Ústavu chemie FT UTB bylo již dříve pozorováno, že v případě reakce 2-propionylbenzoxazinonů s anilinem v některých případech vznikl odpovídající benzoxazepindion. Provedla jsem tedy reakce dvou 3-propionylbenzoxazinonů s anilinem ve vřucím toluenu. Z reakčních směsí však byly izolovány příslušné amidy **17a** a **17b** jako hlavní produkty a odpovídající benzoxazepindiony **16a** a **16b** byly izolovány sloupcovou chromatografií pouze jako minoritní produkty.



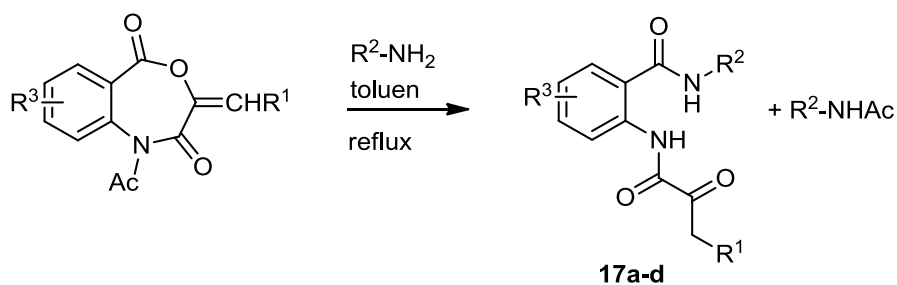
Schema 10 – Reakce 2-propionylbenzoxazinonů s anilinem

Tabulka 2 – Směs produktů reakce 2-propionylbenzoxazinonů s anilinem

Sloučenina	R	Výtěžky produktů [%]
16a, 17a	MeO	16a 30 %, 15a 14 %
16b, 17b	H	16b 85 %, 15a 1,8 %

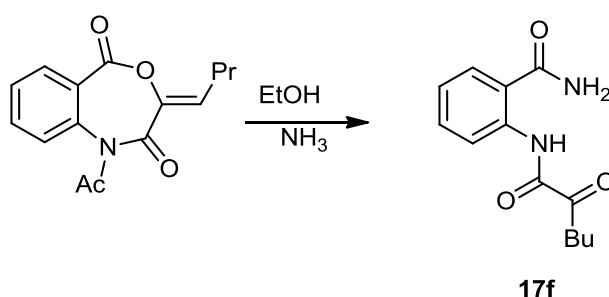
1.2.3 Reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s aminy

Zaměřila jsem se na obdobné reakce 1-acetylbenzoxazepin-2,5-dionů, u kterých jsem předpokládala, že by mohli žádané deriváty benzodiazepinu vznikat ve větší míře. Reakce byly opět vedeny ve vřucím toluenu.



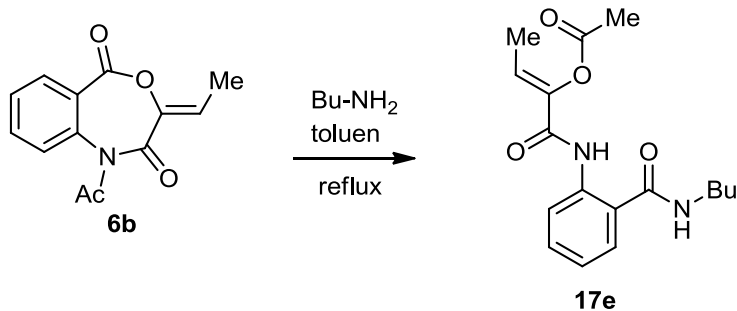
Schema 11 – Reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s aminy

Pouze v případě reakce s amoniakem probíhala reakce v ethanolu při pokojové teplotě a amoniak vyvíjený z chloridu amonného a hydroxidu sodného byl přes sušící rourku zaváděn kapilárou do reakční směsi. Reakcí byla získána sloučenina **17f**.



Schema 12 – Reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s s plynným amoniakem

Bohužel, ve všech provedených experimentech nebyly žádné deriváty benzodiazepinu získány a reakce vedly k odpovídajícím amidům anthranilových kyselin **17**. V naprosté většině případu docházelo současně k deacetylaci sloučenin. Vzhledem k tomu, že reakce nejlépe probíhaly při použití nadbytku aminu, lze předpokládat, že acetylové skupení se během reakce přeneslo na volný amin, přítomný v reakční směsi. Tato teorie je podpořená také faktem, že v případě reakcí s anilinem byl v jednom **17a** případech vyzolován acetanilid. V jednom z experimentů, kde byl butylamin přítomen v ekvimolárním množství jsme získali produkt **17e**.



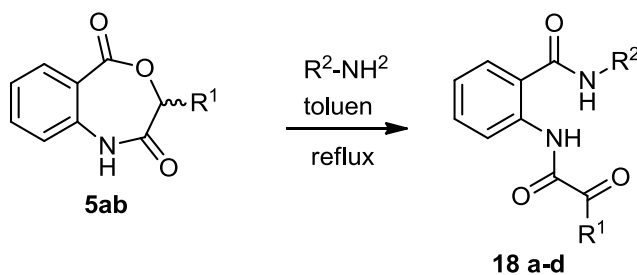
Schema 13 – Příprava (*Z*)-1-((2-(butylkarbamoyl)fenyl)amino)-1-oxobut-2-en-2-yl acetátu

Tabulka 3 – Produkty reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s aminy

17	a	b	c	d
R¹	Me	Me	H	Pr
R²	Ph	Ph	Bu	Bu
R³	H	MeO	H	H
Výtěžek [%]	52	46	54	12

1.2.4 Reakce 3-alkylbenzoxazepindionů s aminy

Reakce jednoduchých 3-alkylbenzoxazepindionů s aminy poskytovaly analogicky příslušné amidy hladce a s dobrými výtěžky.



Schema 14 – Reakce 3-alkylbenzoxazepindionů s aminem

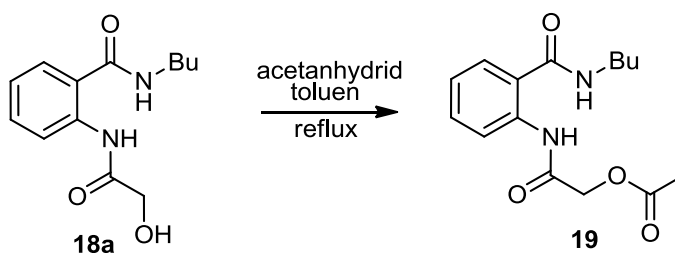
Tabulka 4 – Produkty reakcí 3-alkylbenzoxazepindionů s aminy

18	a	b	c	d
R¹	Me	H	Me	H
R²	Bu	Ph	Ph	Bu
Výtěžek [%]	54	53	57	84

Struktura připravených amidů byla prokázána moderními metodami strukturní analýzy. U dříve připravených sloučenin (které?) k identifikaci stačilo porovnání infračervených spekter s autentickými preparáty či s literárními údaji a výsledky elementární analýzy. U nepopsaných sloučenin byla struktura určena ještě ESI-HRMS a metodami NMR. Infračervená spektra nebyla v případě určování struktury připravených anthranilamidů příliš užitečná, lze v nich však nalést absorpce odpovídající valenčním vibracím $\nu(\text{C}=\text{O})$ z obou karboxamidových uskupení a v konkrétních případech také vibrace $\nu(\text{N}-\text{H})$.

1.2.5 Pokusy o dehydrataci anthranilamidů

Získané amidy jsem zkoušela podrobit dehydrataci, která by mohla vést k příslušným benzodiazepinům, případně k derivátům chinazolinonu. Experimenty při nichž byli amidy **17** a **18** vystavovány zvýšeným teplotám nevedli k očekávaným produktům. Stejně tak experimenty využívající dehydratační činidla nevedly k očekávaným produktům. Působení thionylchloridu či koncentrované kyseliny sírové vedlo k rozkladu eduktů. V případě pokusu o dehydrataci sloučeniny **18a** acetanhydridem ve vroucím toluenu nebyl získán produkt dehydratace, ale sloučenina, která byla identifikována pomocí NMR a HRMS jako příslušný acetát **19**.



Schema 15 – Příprava 2-[(acetyloxy)acetyl]amino-N-butylbenzamidu

1.2.6 Pokusy o bazický přesmyk chinolin-2,4(1H,3H)-dionů

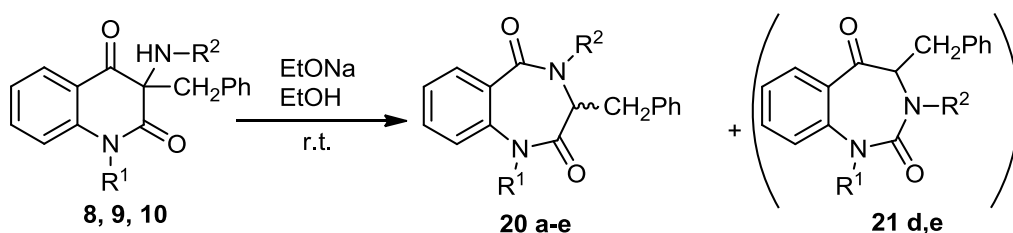
Vzhledem k tomu, že během předchozí práce se nepodařilo najít uspokojivou metodu, která by umožnila konverzi derivátů anthranilových kyselin na nové deriváty benzodiazepinu, mé další bádání se soustředilo na výzkum přesmyků substituovaných 3-aminochinolin-2,4-dionů. Dříve provedené experimenty^{53,54} umožňovaly transformaci 3-

fenyl-3-aminochinolin-2,4-dionů na odpovídající deriváty benzodiazepindionu působením organických dusíkatých bází, zejména tetramethylguanidinu, v ethanolu při pokojové teplotě. 3-Alkylderiváty však za těchto podmínek nereagovaly.

Vyzkoušela jsem provedení reakce v bezvodém ethanolu v přítomnosti ethoxidu sodného při teplotě místnosti. Aminochinolindiony **9a,b** s fenylovou skupinou v poloze 3 poskytly za těchto podmínek odpovídající 3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-diony **20a,b** podobně, jako v přítomnosti tetramethylguanidinu. Analogicky byl, byť s nízkým výtěžkem, také 3-ethyl-3-butylaminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (**8b**) převeden na odpovídající derivát 3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu **20c**.

3-Benzylchinolin-2,4-diony **10a,b** za těchto podmínek poskytly směsi sloučenin, které jsou podle HRMS jejich isomery; v případě výchozí sloučeniny **10b** tomu nasvědčovala také elementární analýza. Rozbor 2D NMR spekter produktu přeměny sloučeniny **10a** ukázal, že jde o směs očekávaného derivátu 3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu **20d** s odpovídajícím derivátem 3,4-dihydro-1*H*-benzo[*d*][1,3]diazepin-2,5-dionu **21d** v poměru 64:36. ¹H- a ¹³C-NMR spektra produktu získaného z aminochinolindionu **10b** jsou značně podobná a lze z nich soudit, že jde o směs sloučenin **20e** a **21e** zastoupených pravděpodobně v poměru 54:46.

Uvedené přeměny s expanzí kruhu s heteroatomem vyjadřuje následující schema a jsou shrnuty v Tabulce 1.



Schema 16 – Přesmyky 3-aminochinolin-2,4-dionů účinkem base v ethanolu

Tabulka 5 – Produkty přeměn 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-dionů účinkem ethoxidu sodného v ethanolu

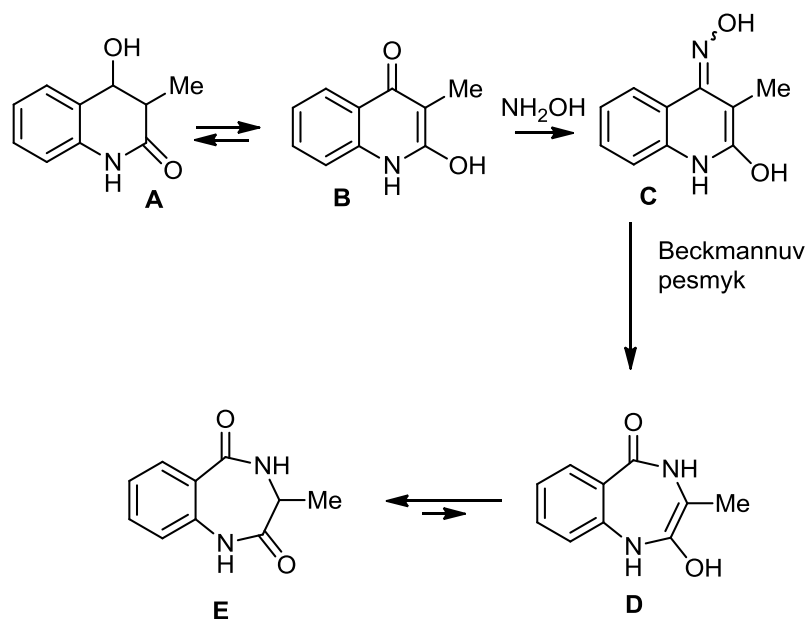
Výchozí sloučenina	R ¹	R ²	R ³	Produkt	Výtěžek (%)
9a	H	Ph	Bu	20a	44
9b	Me	Ph	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	20b	68
8b	H	Et	Bu	20c	11
10a	H	CH ₂ Ph	Me	směs 20d a 21d 64:36	43
10b	Me	CH ₂ Ph	Bu	směs 20e a 21e 54:46	68

Tyto poznatky jsou výzvou k hlubšímu prozkoumání vlivu reakčních podmínek na průběh reakce, k jejich optimalizaci pro využití k syntézám sloučenin typu **20** a **21**.

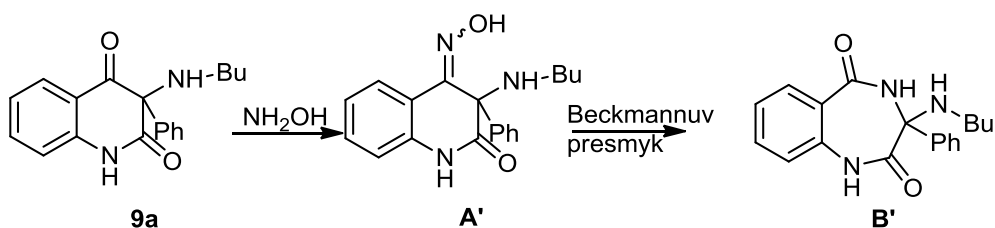
Sloučenina **20d** je alkaloid cyklopeptin. Pokusila jsem se o její izolaci ze směsi s isomerem **21d** pomocí sloupcové chromatografie. Získala jsem látku, jejíž identita se sloučeninou **20d**, tj. s racemickým cyklopeptinem, není zatím potvrzena ani vyloučena.

1.2.7 Pokusy o přípravu oximů, prekurzorů pro Beckmannův přesmyk

Další zvažovaný postup, tedy využití Beckmannova přesmyku, pro cílenou syntézu derivátů nebyl možný, protože se mi nepodařilo připravit příslušné oximy. V reakcích s vybranými hydroxychinolin-2,4-diony **22** s hydroxylaminem **23** jsem získala vždy jen výchozí sloučeniny. To bylo pravděpodobně způsobeno relativně malou reaktivitou karbonylové skupiny těchto sloučenin.



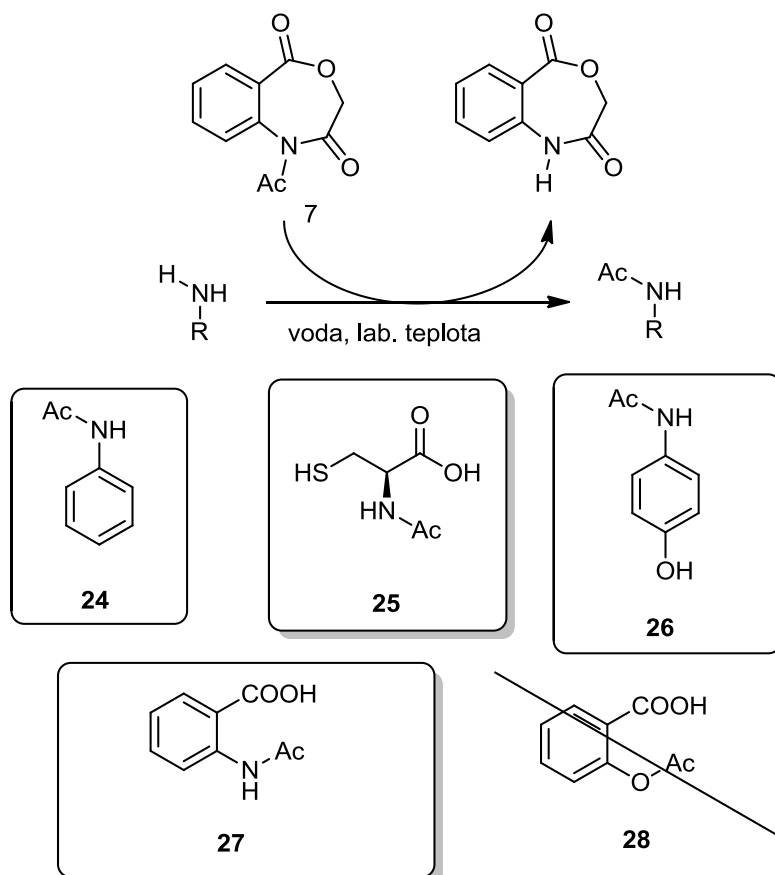
Schema 17 – Teoretická cesta přípravy oximů z 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony 22



Schema 18 – Teoretická cesta přípravy oximů z 3-amichonilin-2,4-diony 23

1.2.8 Působení *N*-acetylbenzoxazepindionu jako acetylačního činidla

Pozorování zajímavých intermolekulárních transacetylací u alkyldenbezoxazepindionů mně vedlo k odbočení od ústředního tématu práce, kdy jsem se rozhodla prozkoumat možnosti využití obdobné sloučeniny **7** jako donoru acetylového uskupení. Při reakci sloučeniny **7** s anilinem ve vodném prostředí vznikal ochotně acetanilid, aniž by docházelo ke vzniku odpovídajícího anthranilamidu. Za obdobných podmínek jsem úspěšně provedla acetylaci cysteinu, kyseliny anthranilové a 4-aminofenolu s využitím sloučeniny **7** jako zdroje acetylového uskupení. Analogický pokus s kyselinou salicylovou vedl pouze k izolaci výchozích sloučenin.

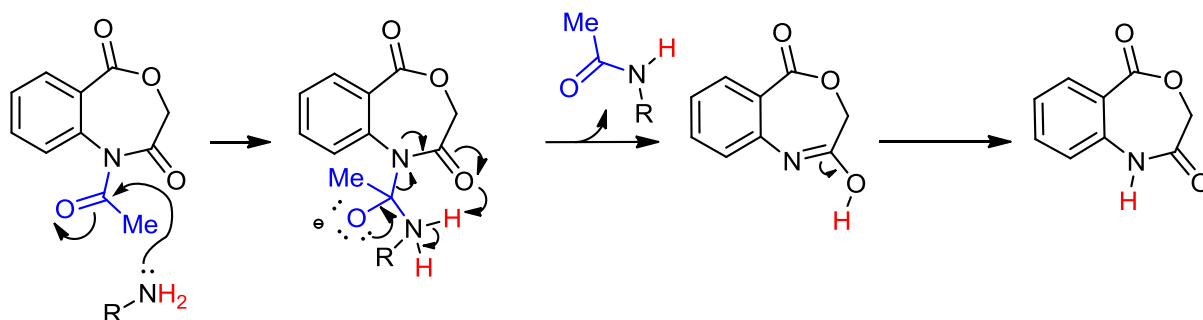


Schema 19 – Reakce *N*-acetylbenzoxazepindionu s vhodně zvolenými substráty

Tabulka 6 – Produkty zkoušené acetylace

Sloučenina	24	25	26	27	28
Výtěžek [%]	49	49	55	43	0

Tato malá série experimentů ukazuje potenciální možnost využití jednoduchých 1-acetylbenzoxazepindionů jako *N*-selektivních acetylačních činidel. K hlubšímu prozkoumání této možnosti a případného posouzení praktické využitelnosti takových činidel by však bylo třeba provést hlubší experimentální studii.



Schema 20 – Mechanismus acetylace

Mechanismus tohoto přesmyku je znázorněn ve Schématu 20. Předpokládám, že nejprve dojde k nukleofilnímu ataku karbonylového uskupení acetylů a následně k odstoupení substituovaného amidu za současného vzniku deacetylovaného benzoxazepindionu.

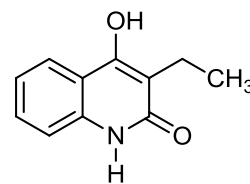
2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Body tání byly stanoveny pomocí mikroskopu s ohřívacím stolkem PolyTherm, (výrobce Helmut Hund GmbH, Wetzlar) a nejsou korigovány. Ke chromatografii na tenké vrstvě byly použity folie ALUGRAM[®] SIL G/UV254 (0,2 mm silná vrstva silikagelu Kieselgel 60 s fluorescenčním indikátorem pro UV 254 nm na hliníkové folii, výrobce MACHEREY-NAGEL & Co. KG Düren, Německo). Ke chromatografii na sloupci byl používán Fluka Silica gel 60 (částice velikosti 0,063–0,2 mm, aktivita 2–3 podle Brockmanna a Schoddere). Měření IČ spekter bylo realizováno na přístroji Thermo Scientific Nicolet iS10 FT-IR Spectrometer technikou KBr tablet a k charakterizaci sloučenin jsou uváděny jen nejsilnější nebo z hlediska struktury nejvýznamnější absorpční pásy. Absorpční pásy jsou indikovány takto: s (silný), m (střední), w (slabý). Elementární analýzy (C, H, N) byly provedeny na přístroji Flash EA 1112 Automatic Elemental Analyzer (Thermo Fisher Scientific Inc.). Hmotnostní spektra s ionizací molekul nárazem elektronu (EIMS) byla měřena na přístroji GC-MS QP2010 Shimadzu technikou přímého vstupu vzorku do iontového zdroje. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena pomocí sestavy Agilent 6224 Accurate Mass TOF LC/MS s ionizací molekul elektro-sprejem. NMR spektra byla měřena v DMSO-*d*₆ při 296 K na přístroji Bruker Avance III 500 MHz NMR při frekvencích 500 MHz (¹H), 126 MHz (¹³C) a 51 MHz (¹⁵N). ¹H chemické posuny byly vztaženy vůči signálu zbytkového DMSO-*d*₅ (2,50 ppm) a ¹³C chemické posuny byly vztaženy vůči centrálnímu uhlíkovému signálu DMSO-*d*₆ (39,5 ppm). Chemické posuny jsou uvedeny ve stupnici δ (ppm). Interakční konstanty (*J*) jsou uvedeny v Hz. Multiplicity jsou označeny takto: s (singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet), m (multiplet), br (rozšířený).

2.1 3-Ethyl-4-hydroxychinolin-2(1H)-on (1)⁵²

Do 100 ml kapkovité baňky byly napipetovány anilin (9,18 g, 100 mmol) a diethyl-ethylmalonát (19,05 g, 100 mmol). Baňka byla prostřednictvím 10 cm trubice připojena k límcovému destilačnímu nástavci s postranním tubusem a vnořena do kovové lázně předehřáté na cca 130 °C. Teplota lázně pak byla postupně zvýšena na 260°C tak, aby reakční směs vřela, ale aby se vznikajícím ethanolem nepředestilovaly reaktanty (během 6 h), a udržována při této teplotě ještě 1 h (dokud v předloze přibýval destilát). Horká reakční směs byla nalita do toluenu (50 ml ve 100 ml Erlenmayerově baňce). Vyloučená

pevná fáze (bílý prášek) byla odsáta na fritě, promyta toluenem (2 x 10 ml) a dispergována v 0,5 M NaOH (300 ml, 150 mmol). Po zfiltrování (na filtru bylo zachyceno nepatrné množství šedého prášku) byl získaný roztok extrahován toluenem (2 x 20 ml) a

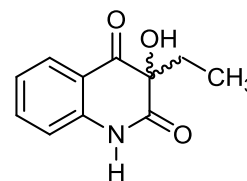


okyselen 10% kyselinou chlorovodíkovou na Kongo-červeň. Vyloučená objemná bílá pevná fáze byla odsáta na fritě, několikrát promyta vodou (celkem 200 ml) a vysušena při 50 °C. Bylo získáno 17,12 g (93 %) sloučeniny **1**, bílý prášek, b.t. 239–246 °C, $R_f = 0,50$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře je uveden b.t. 260–261 °C (ethanol).

IČ (cm^{-1}): ν 2960 (m), 2870 (w), 1630 (s), 1601 (s), 1587 (s), 1555 (w), 1502 (w), 1399 (m), 1270 (m), 1204 (m), 1144 (s), 875 (w), 759 (m), 660 (w). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **1**.

2.2 3-Ethyl-3-hydroxychinolin-2,4(1H,3H)-dion (**2**)⁵²

K roztoku sloučeniny **1** (9,46 g, 50 mmol) ve vodném roztoku hydroxidu sodného ($0,5 \text{ mol l}^{-1}$, 300 ml, 150 mmol) byl za míchání během 30 minut přikapán Persteril (30–35% kyselina peroxyoctová ve zředěné kyselině octové, 30 ml, cca 135 mmol).

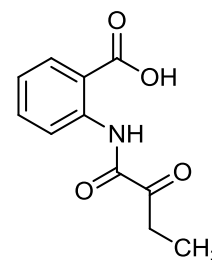


Vzniklá suspenze byla míchána ještě 30 minut, načež byla tuhá fáze odsáta a promývána 5% vodným roztokem uhličitanu draselného, až neobsahovala nezreagovanou výchozí sloučeninu **1** (dokud filtrát nezůstal po okyselení kyselinou chlorovodíkovou čirý, 2 x 50 ml). Následně byla tuhá látka promyta ještě destilovanou vodou (2x 40 ml) a sušena při 50 °C. Bylo získáno 5,15 g (51 %) sloučeniny **2**, nažloutlý prášek, b.t. 174 - 179 °C, $R_f = 0,65$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵⁶ je uveden b.t. 170–172 °C.

IČ (cm^{-1}): ν 3456 (m), 3065 (w), 2990 (w), 2940 (w), 1702 (s), 1667 (s), 1611 (m), 1597 (w), 1490 (m), 1440 (w), 1380 (m), 1364 (m), 1183 (w), 1100 (w), 776 (w), 755 (w). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **2**.

2.3 Kyselina 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoová (**3**)⁵²

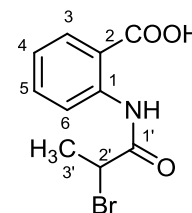
Hydroxychinolindion **2** (4,70 g, 23 mmol) byl rozpuštěn za horka v ethanolu (150 ml) a po zchladnutí na teplotu místnosti byl k mírně zakalenému roztoku po částech přidán roztok jodistanu sodného (14,83 g, 69 mmol) ve vodě (150 ml). Vznikl čirý nažloutlý roztok, ze kterého se po několika minutách začala vylučovat pevná fáze. Reakční směs byla ponechána v klidu při pokojové teplotě 24 h, načež byla zfiltrována přes fritu S3. Odfiltrované krystaly byly převedeny do 150 ml kádinky a suspendovány ve vodě (100 ml). Suspenze byla krátce povařena a po vychladnutí zfiltrována do vakua. Odsáté krystaly byly sušeny při 50 °C. Bylo získáno 3,35 g, (66 %) kyseliny **3**, bezbarvé krystalky, b.t. 179–181 °C, $R_f = 0,08$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵² je uveden b.t. 179–182 °C (benzen).



IČ (cm^{-1}): ν 3265 (w), 2977–2873 (w), 1724 (w), 1695 (s), 1663 (m), 1600 (w), 1581 (m), 1515 (m), 1455 (w), 1410 (w), 1276 (m), 1110 (w), 750 (w), 660 (w). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **3**.

2.4 Kyselina 2-[(2-brompropanoyl)amino]benzoová (**4**)⁵⁷

K roztoku kyseliny anthranilové (6,98 g, 51 mmol) v dimethylformamidu (100 ml) byl za míchání a chlazení v ledové lázni během 5 minut přikapán 2-brompropionylbromid (12,90 g, 60 mmol). Baňka s homogenní reakční směsí byla ponechána ještě 3 h v ledové lázni, načež byla směs vylita do destilované vody (1000 ml). Vyloučené krystaly byly odsáty a sušeny při 50 °C. Bylo získáno 7,40 g (53 %) kyseliny **4**, narůžovělý prášek, b.t. 172–176 °C, $R_f = 0,56$ (10 % ethanolu v chloroformu). Krystalizací vzorku produktu byly s malým výtěžkem získány bílé krystaly sloučeniny **4**, b. t. 170–178 °C (ethyl-acetát – petrolether) shodné dle TLC a IČ spektra s nepřekrystalizovanou sloučeninou, které byly použity k elementární analýze. V literatuře⁵⁷ je uveden b.t. 169,5–171,5 °C.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,81 (d, 3H, $J = 7,8$ Hz, CH_3), 4,87 (q, 1H, $J = 6,8$ Hz, CHBr), 7,20 (ddd, 1H, $J = 8,0, 7,0, 1,0$ Hz, H5), 7,63 (ddd, 1H, $J = 8,6, 7,1, 1,6$ Hz, H4), 8,01 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,6$ Hz, H6), 8,44 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H3), 11,58 (brs, 1H, NH), 13,75 (brs, 1H, COOH).

^{13}C -NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 21,8, 45,2, 117,2, 120,1, 123,4, 131,2, 134,2, 140,1, 167,9, 169,4.

IČ (cm^{-1}): ν 3307 (w), 2979 (w), 2926 (w), 2658 (w), 1681 (s), 1609 (m), 1585 (m), 1541 (m), 1481 (w), 1421 (m), 1276 (s), 1172 (w), 760 (w).

HRMS (ESI+): m/z pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrNO}_3^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ vypočteno 271,9917, nalezeno 271,9919.

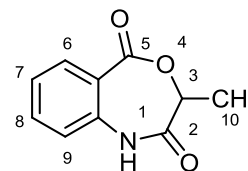
Pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ (272,10)

vypočteno: 44,14 %C, 3,70 %H, 5,15 %N;

nalezeno: 44,35 %C, 3,69 %H, 4,92 %N.

2.5 3-Methylbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion (5b)

K roztoku kyseliny **4** (2,18 g, 8,0 mmol) v isopropylalkoholu (4 ml) byla přidána destilovaná voda (14 ml). Vzniklá kašovitá směs byla zhomogenizována přidáním roztoku hydroxidu sodného (0,33 g, 8,3 mmol) ve vodě (2 ml). Baňka s roztokem byla temperována ve vodní lázni o teplotě 80 °C 3 h, dokud byla v roztoku prokazatelná (TLC) výchozí sloučenina **4**. Po vychladnutí na teplotu místnosti byla vyloučená tuhá fáze odsáta, promyta malým množstvím vody a sušena při 50 °C. Bylo získáno 1,44 g (94 %) sloučeniny **5**, béžový prášek, b.t. 194–196 °C, $R_f = 0,60$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵⁷ je uveden b.t. 194–196,5 °C (aceton – hexan).



^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,38 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz, CH_3), 4,98 (q, 1H, $J = 6,4$ Hz, H3), 7,17 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H9), 7,29 (ddd, 1H, $J = 7,8, 7,3, 1,0$ Hz, H7), 7,64 (ddd, 1H, $J = 8,1, 7,3, 1,6$ Hz, H8), 7,81 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,5$ Hz, H6), 10,80 (s, 1H, H1).

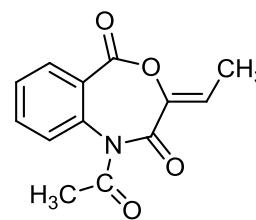
^{13}C -NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,9, 70,9, 120,9, 121,4, 124,3, 132,4, 134,2, 137,4, 167,5, 169,2.

IČ (cm^{-1}): ν 3263 (m), 3181 (w), 1724 (s), 1701 (s), 1606 (w), 1483 (m), 1399 (w), 1381 (m), 1302 (m), 1261 (w), 1221 (w), 1104 (w), 1087 (w), 753 (m).

HRMS (ESI+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3^+ [\text{M} + \text{H}]^+$ 192,0657, nalezeno 192,0655.

2.6 1-Acetyl-3-alkylidenbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion (6b)⁵⁸

K roztoku sloučeniny **3** (1,548 g, 7,0 mmol) v pyridinu (10 ml) byl opatrně po kapkách přidán acetanhydrid (10,6 g, 103 mmol). Směs byla ponechána v uzavřené baňce při teplotě místnosti 72 h, již po 0,5 h bylo pozorovatelné vylučování tuhé fáze z roztoku. Po uplynutí celé reakční doby byla vzniklá suspenze nalita do ledové vody (100 g) Poté byla směs nalita na led (100 g). Vyloučený hnědý prášek byl odsát na fritě, sušen v sušárně při 50 °C a jeho krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 1,276 g (68 %) sloučeniny **6b**, hnědé krystaly, b.t. 107-111 °C, $R_f = 0,85$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵⁸ je uveden b.t. 106–108 °C (cyklohexan).



IČ (cm⁻¹): v 3078 (w), 2990 - 2920 (w), 2854 (w), 2359 - 2340 (w), 1763 (s), 1674 (m), 1602 (s), 1479 (m), 1371 (m), 1273 (m), 1207 (s), 1122 (m), 1065 (m), 781 (s), 690 (m). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **6**.

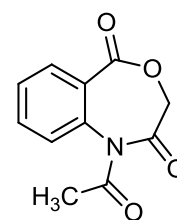
Pro C₁₃H₁₁NO₄ (245,07)

vypočteno: 63,67 %C, 4,52 %H, 5,71 %N;

nalezeno: 63,80 %C, 4,66 %H, 5,93 %N.

2.7 1-Acetylbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion (7)

K roztoku benzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionu (5,00 g, 28,2 mmol) v pyridinu (30 ml) byl opatrně po kapkách během 30 minut přidán acetanhydrid (32,4 g, 317 mmol). Baňka s roztokem byla temperována na olejové lázni o teplotě 80 °C 10 h, dokud nebyla v roztoku prokazatelná (TLC) výchozí sloučenina. Následně se směs míchala při pokojové teplotě (12 h) a pak byla odpařena ve vakuu. Pevný odpárek byl sušen 50 °C a jeho krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 5,98 g (70 %) sloučeniny **7**, béžové krystaly, b.t. 130-133 °C (cyklohexan), $R_f = 0,77$ (10 % ethanolu v chloroformu).



Pro C₁₁H₉NO₄ (219,05)

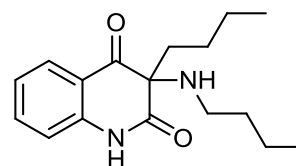
vypočteno: 60,27 %C, 4,14 %H, 6,39 %N;

nalezeno: 63,43 %C, 4,56 %H, 5,50 %N.

IČ (cm⁻¹): v 1877 - 1867 (s), 1750 (s), 1630 - 1615 (w), 1483 (w), 1477 (w), 1372 (w), 1283 (w), 1214 (m), 1166 (w), 1125 (m), 1041 (w), 1020 (w), 989 (m), 920 (w), 784 (m), 688 (w).

2.8 3-Butyl-3-(butylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dion (8a)⁵⁹

K roztoku 3-butyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (6,98 g, 28 mmol) v dimethylformaminu (30 ml) byl přidán butylamin (6,10 g, 83 mmol). Směs byla míchána přes noc, čímž bylo dosaženo úplné konverze výchozího chlorderivátu

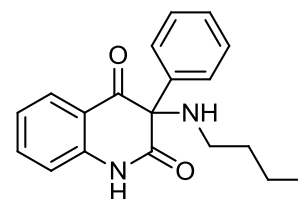


(TLC), a poté byla nalita do ledové vody (300 ml). Vzniklý pevný podíl byl odsát na fritě S3, promyt vodou, sušen při 50 °C a jeho krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 7,32g (91 %) hnědých krystalů sloučeniny **8a**, b.t. 138-142 °C (cyklohexan), $R_f = 0,71$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵⁹ je uveden b.t. 134-136 °C (benzen).

IČ (cm^{-1}): v 3263 (m), 3181 (w), 1724 (s), 1701 (s), 1606 (m), 1483 (m), 1466 (w), 1381 (m), 1302 (m), 1261 (w), 1104 (w), 753 (m).

2.9 3-(Butylamino)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dion (9a)⁵⁹

K roztoku 3-fenyl-3-chlorchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (7,61 g, 28 mmol) v dimethylformaminu (30 ml) byl přidán butylamin (6,14 g, 84 mmol). Směs byla míchána přes noc, čímž bylo dosaženo úplné konverze výchozího chlorderivátu (TLC), a poté byla nalita do ledové vody (300 ml). Vyloučená tuhá fáze byla odsáta na fritě



S3, promyta vodou, sušen při 50 °C a její krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 6,89 g (80 %) žlutých krystalů sloučeniny **9a**, b.t. 125-127 °C, $R_f = 0,76$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵⁹ je uveden b.t. 123-126 °C (benzen – cyklohexan).

IČ (cm^{-1}): v 3330 (m), 2940 (m), 2861 (m), 1666 (s), 1623 (s), 1490 (m), 1480 (m), 1455 (m), 1374 (m), 1362 (m), 1288 (w), 1245 (m), 1200 (w), 1143 (m), 760 (m).

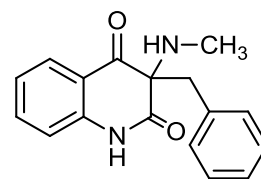
Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (308,37)

vypočteno: 74,00 %C, 6,54 %H, 9,08 %N;

nalezeno: 74,20 %C, 6,43 %H, 9,40 %N

2.10 3-Benzyl-3-(methylamino)chinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (10a)⁵⁹

K míchané suspensi hydrochloridu methylaminu (3,76 g, 55 mmol) a rozetřeného uhličitanu draselného (7,69 g, 56 mmol) v DMF (50 ml) byl během 30 minut přidán 3-benzyl-3-bromchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (6,12 g, 18 mmol). Směs byla míchána 12 h, načež byla nalita do ledové vody (150 ml). Vyloučená tuhá látka byla odsáta na fritě S3, promyta vodou, sušena při 50 °C a její krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 3,16 g (61 %) žlutých krystalů sloučeniny **10a**, b.t. 169-171 °C, $R_f = 0,72$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵⁹ je uveden b.t. 166-169 °C (ethyl-acetát).



IČ (cm⁻¹): ν 3341 (w), 3184 (w), 3070 (w), 2921 (w), 1702 (m), 1689 (s), 1664 (s), 1612 (m), 1593 (m), 1485 (m), 1370 (m), 1290 (w), 763 (w), 698 (m), 510 (w).

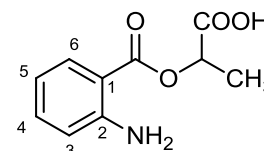
Pro C₁₇H₁₆N₂O₂ (280,32)

vypočteno: 72,84 %C, 5,75 %H, 9,99 %N;

nalezeno: 72,90 %C, 5,69 %H, 9,96 %N

2.11 Kyselina 2-((2-aminobenzoyl)oxy)propanová (11)

3-Methylbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion **5** (0,506 g, 2,65 mmol) byl suspendován v 1 M kyselině chlorovodíkové (15 ml), směs byla zahřívána na olejové lázni (90 °C) 8 h, a po vychladnutí byla extrahována ethyl-acetátem (3x20 ml). Z extraktu byly odpařeny těkavé složky ve vakuu a krystalizací zbytku z ethyl-acetátu bylo získáno 0,444 g (80 %) hnědých krystalů sloučeniny **11**, b.t. 147-151 °C (ethyl-acetát), $R_f = 0,47$ (10 % ethanolu v chloroformu).



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,51 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH₃), 3,40 (br s, 2H, NH₂), 5,09 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz, OCH), 6,55 (dd, 1H, $J = 7,4, 7,4$ Hz, H₅), 6,63 (br s, 1H, COOH), 6,78 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H₃), 7,27 (ddd, 1H, $J = 8,4, 7,0, 1,4$ Hz, H₄), 7,75 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,3$ Hz, H₆).

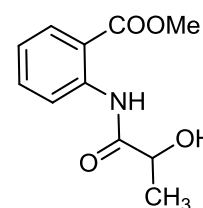
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16,7, 68,2, 108,2, 114,8, 116,6, 130,8, 134,4, 151,6, 166,8, 172,3.

IČ (cm^{-1}): v 3469 (m), 3357 (m), 3066 - 2917 (w), 1723 (m), 1703 (s), 1617 (m), 1589 (m), 1561 (m), 1490 (w), 1453 (w), 1425 (w), 1354 (w), 1283 (w), 1240 (s), 1169 (w), 1116 (m), 767 (m).

HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210,0761, found 210,0768.

2.12 Methyl-2-[(2-hydroxypropanoyl)amino]benzoát (12)

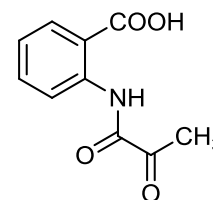
K roztoku triethylaminu (0,688 g, 6,80 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán 3-methylbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dion **5** (0,5033 g, 2,63 mmol). Směs byla zahřívána na olejové lázni (65 °C) 12 h, načež z ní byly odpařeny těkavé složky ve vakuu. Bylo získáno 0,4891 (83 %) zelené olejovité látky **12**, $R_f = 0,39$ (10 % ethanolu v chloroformu).



IČ (cm^{-1}): v 3318 (w), 3218 (w), 2974 - 2926 (w), 2900 (w), 1711 (s), 1663 (s), 1588 (s), 1528 (s), 1453 (m), 1273 (s), 1167 (m), 1133 (m), 1093 (m), 757 (s), 703 (m).

2.13 Kyselina 2-[(2-oxopropanoyl)amino]benzoová (13)

Roztok esteru **12** (0,469 g, 2,10 mmol) v acetonu (5 ml) byl okyselen kyselinou chlorovodíkovou (1 mol I^{-1} , 1,0 ml, 1,0 mmol) a po částech během 30 min byl němu za míchání přidán dichroman draselný (0,501 g, 1,70 mmol). Směs byla míchána 48 h, načež byla zfiltrována na fritě S3. Pevný podíl byl promyt vodou, sušen při 50 °C a jeho krystalizací z ethyl-acetátu bylo získáno 0,184 g (42 %) světle hnědých krystalků **13**, b.t. 186-187 °C, $R_f = 0,20$ (10 % ethanolu v chloroformu). V literatuře⁵² je uveden b.t. 207-210 °C (ethyl-acetát).



IČ (cm^{-1}): v 3260 (w), 2979 (w), 2938 (w), 2877 (w), 1724 (m), 1693 (s), 1663 (s), 1603 (m), 1584 (s), 1516 (s), 1452 (m), 1411 (m), 1276 (s), 1108 (m), 762 (m), 661 (m).

Pro $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$ (207,18)

vypočteno: 57,97 %C, 4,38 %H, 6,76 %N;

nalezeno: 57,83 %C, 4,30 %H, 6,80 %N

2.14 Reakce kyseliny 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoové (**3**) s aminy

2.14.1 Metoda A

K roztoku derivátu kyseliny **3** (0,553 g, 2,50 mmol) v kyselině octové (10 ml), byl přidán anilin (0,300 g, 3,22 mmol). Směs byla zahřívána na olejové lázni (140 °C) 24 h a po vychladnutí byla nalita do ledové vody (300 ml). Vyloučená pevná látka byla odsáta na fritě S3, promyta vodou a po vysušení při 50 °C byla identifikována (IČ spektrum) jako regenerovaná výchozí sloučenina **3** (0,328 g, 59 %).

2.14.2 Metoda B

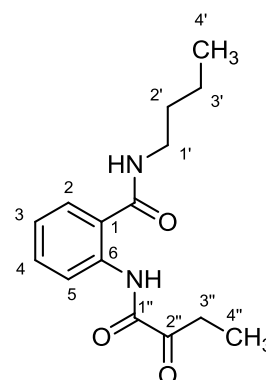
Směs kyseliny **3** (0,553 g, 2,50 mmol) byl přidán anilin (0,357 g, 3,83 mmol) a *p*-cymen (2,5 ml). Směs byla zahřívána na olejové lázni (170 °C) dokud v ní byla detegovatelná kyselina **3** (24 h). Po vychladnutí byla chromatografována na sloupci silikagelu s použitím směsi petrolether – ethyl-acetát 9:1 až 1:1 jako mobilní fáze. Nepodařilo se izolovat žádné chemické individuuum.

2.14.3 Metoda C

Směs kyseliny **3** (0,505 g, 2,28 mmol), kyseliny trihydrogenborité (0,031 g, 0,5 mmol), butylaminu (0,264 g, 3,61 mmol) a acetonitrilu (10 ml) byla zahřívána na olejové lázni (80 °C) 24 h. Po vychladnutí byla přítomná pevná látka odsáta na fritě S3, promyta vodou a po vysušení při 50 °C byla identifikována (IČ spektrum) jako regenerovaná výchozí kyselina **3** (0,112 g, 22 %).

2.14.4 Metoda D. *N*-Butyl-2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzamid (**14**)

Směs kyseliny **3** (0,491 g, 2,22 mmol), dicyklohexylkarbodiimidu (0,481 g, 2,33 mmol), butylaminu (0,167 g, 2,28 mmol) a toluenu (15 ml) byla míchána 24 h, načež byly vzniklé krystaly odsáty na fritě. Filtrát byl extrahován 10% vodným roztokem uhličitanu sodného (3x10 ml). Organická fáze byla zahuštěna ve vakuu a krystalizací zbytku z cyklohexanu bylo získáno 0,214 g (22 %) bílých krystalů sloučeniny **14**, b.t. 106-108 °C (cyklohexan), $R_f = 0,48$ (10 % ethanolu v chloroformu)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, $\text{H4}'$), 1,02 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{H4}''$), 1,31-1,38 (m, 2H, $\text{H3}'$), 1,49-1,56 (m, 2H, $\text{H2}'$), 2,93 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, $\text{H3}''$), 3,28 (q, 2H, $J = 6,6$ Hz, $\text{H1}'$), 7,22 (dd, 1H, $J = 7,3, 7,2$ Hz, H4), 7,56 (ddd, 1H, $J = 7,3, 7,3, 1,1$ Hz, H5), 7,78 (dd, 1H, $J = 7,8$ Hz, H3), 8,56 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H6), 8,78 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, $\text{C1}'\text{-NH}$), 12,41 (s, 1H, C2-NH).

IČ (cm^{-1}): ν 3325 (m), 2957 - 2855 (w), 2358 (w), 1700 (s), 1630 (s), 1587 (m), 1525 (S), 1448 (m), 1300 (w), 1213 (w), 893 (w), 757 (m), 664 (w).

HRMS (ESI^+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 277,1547, nalezeno 277,1548.

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (276,33)

vypočteno: 65,20 %C, 7,30 %H, 10,14 %N;

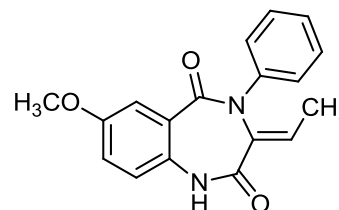
nalezeno: 65,19 %C, 7,70 %H, 10,36 %N

2.15 Reakce 2-propionyl-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-onů (15ab) s anilinem

Roztok sloučeniny **15** (2,0 mmol) a anilinu (2,0 mmol) v toluenu (10 ml) byl vařen pod dusíkovou atmosférou 72 h a poté byl zahuštěn ve vakuu. Olejovitý odparek byl chromatografován na sloupci silikagelu (28 g) s použitím směsi benzen – ethyl-acetát 9:1 až 1:1. Postupně byly separovány odpovídající sloučeniny **16** a **17**.

2.15.1 3-Ethyliden-7-methoxy-4-fenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (16a)

Výtěžek 0,085 g (14 %), žluté krystaly, b.t. 192-193 °C (benzen – cyklohexan), $R_f = 0,94$ (10 % ethanolu v chloroformu).



IČ (cm^{-1}): ν 3378 (m), 1743 (s), 1599 (s), 1509 (m), 1490 (s), 1355 (m), 1256 (m), 1050 (m), 1029 (m), 847 (m), 749 (m), 696 (w).

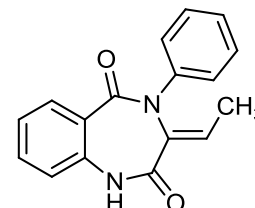
Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (308,12)

vypočteno: 70,12 %C, 5,23 %H, 9,09 %N;

nalezeno: 70,20 %C, 5,30 %H, 9,12 %N

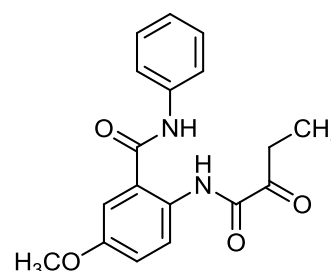
2.15.2 Předpokládaný 3-ethyliden-4-fenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (16b)

Výtěžek 0,010 g (1,8 %), hnědé krystaly, b.t. 189-191 °C (benzen – cyklohexan), $R_f = 0,94$ (10 % ethanolu v chloroformu).

**2.15.3 5-Methoxy-2-[(2-oxobutanoyl)amino]-N-fenylbenzamid (17a)**

Výtěžek 0,184 g (29 %), hnědé krystaly, b.t. 143-149 °C (benzen – cyklohexan), $R_f = 0,89$ (10 % ethanolu v chloroformu).

IČ (cm^{-1}): v 3322 (w), 2981 (w), 2941 (w), 1676 (s), 1661 (m), 1597 (m), 1530 (s), 1500 (m), 1445 (m), 1421 (m), 1318 (m), 1282 (m), 1211 (s), 1045 (m), 757 (m), 694 (m), 491 (w).



Pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ (326,35)

vypočteno: 66,25 %C, 5,56 %H, 8,58 %N;

nalezeno: 66,34 %C, 5,58 %H, 8,32 %N

2.15.4 2-[(2-Oxobutanoyl)amino]-N-fenylbenzamid (17b)

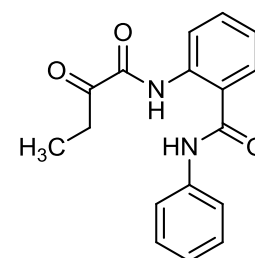
Výtěžek 0,499 g (85 %), hnědé krystaly (benzen – cyklohexan), b.t. 211-214 °C, $R_f = 0,86$ (10 % ethanolu v chloroformu).

IČ (cm^{-1}): v 2979, 2937 (w), 1686 (s), 1637 (s), 1586 (m), 1523 (s), 1438 (m), 1327 (m), 1213 (m), 1109 (m), 756 (m), 691 (m), 669 (m).

Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (296,12)

vypočteno: 68,91 %C, 5,44 %H, 9,45 %N;

nalezeno: 68,86 %C, 5,32 %H, 9,40 %N



2.16 Reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů 6a-c s aminy

K roztoku sloučeniny **6** (3 mmol) v toluenu, byl přidán anilin nebo butylamin (6 mmol) a směs byla zahřívána na olejové lázni (120 °C) 30 h. Po vychladnutí byl vzniklý pevný produkt odsát na fritě S3, promyt vodou, sušen (50 °C) a následnou krystalizací z cyklohexanu byl získán příslušný amid **17**. V případě reakce sloučeniny **6b** s anilinem byl filtrát reakční směsi zahuštěn ve vakuu a chromatografií odparku na sloupci silikagelu (15 g) s použitím směsí chloroform – ethanol 9:1 až 1:1 jako mobilní fáze bylo odpařením rozpouštědel z frakcí vykazujících (TLC) přítomnost jediné rozpuštěné látky získáno 0,171 g (42 %) látky identifikované (¹H-NMR spektrum, IČ spektrum) jako acetanilid, b.t. 116 – 118 °C. V literatuře⁶⁰ je uveden b.t. 115-117 °C.

2.16.1 5-Methoxy-2-[(2-Oxobutanoyl)amino]-*N*-fenybenzamid (17a)

Připraven reakcí sloučeniny **6a** s anilinem, výtěžek 0,461 g (46 %), vlastnosti shodné s preparátem připraveným výše uvedenou reakcí sloučeniny **15a** s anilinem.

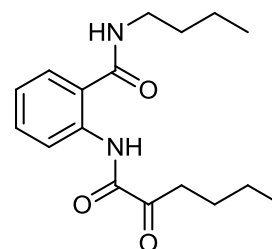
2.16.2 2-[(2-Oxobutanoyl)amino]-*N*-fenybenzamid (17b)

Připraven reakcí sloučeniny **6b** s anilinem, výtěžek 0,348 g (52 %), vlastnosti shodné s preparátem připraveným výše uvedenou reakcí sloučeniny **15b** s anilinem.

2.16.3 *N*-Butyl-2-[(2-oxohexanoyl)amino]benzamid (17c)

Připraven reakcí sloučeniny **6c** s butylaminem, výtěžek 0,320 g (12 %), žluté krystaly, b.t. 135-137 °C (cyklohexan), $R_f = 0,39$ (10 % ethanolu v chloroformu).

IČ (cm⁻¹): ν 3360 (m), 2960 (m), 2932 (m), 2871 (m), 1763 (s), 1686 (m), 1636 (m), 1585 (m), 1518 (s), 1448 (m), 1396 (w), 1314 (m), 1196 (m), 1052 (m), 1216 (w), 768 (m).



Pro $C_{17}H_{24}N_2O_3$ (304,38):

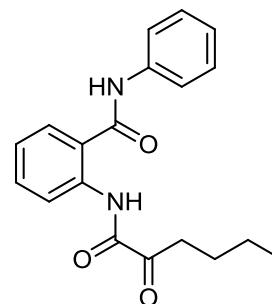
vypočteno: 67,08 %C, 7,95 %H, 9,20 %N;

nalezeno: 67,12 %C, 7,88 %H, 9,24 %N

2.16.4 2-[(2-Oxohexanoyl)amino]-*N*-fenylbenzamid (17d)

Připraven reakcí sloučeniny **6c** s anilinem, výtěžek 0,317 g, (23 %), béžové krystaly, b.t. 179-182 °C (cyklohexan), $R_f = 0,41$ (10 % ethanolu v chloroformu).

IČ (cm^{-1}): v 3289 (m), 1721 (w), 1690 (m), 1648 (s), 1603 (m), 1588 (w), 1528 (S), 1438 (m), 1333 (m), 1262 (w), 1179 (m), 1068 (w), 903 (w), 752 (s), 696 (w).



Pro $C_{19}H_{20}N_2O_3$ (324,37):

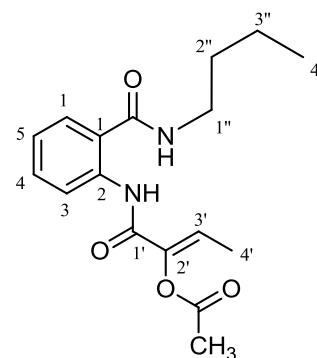
vypočteno: 70,35 %C, 6,21 %H, 8,64 %N;

nalezeno: 70,48 %C, 6,31 %H, 8,70 N

2.16.5 *N*-Butyl-2-[(2*Z*)-2-(acetyloxy)but-2-enoyl]amino}benzenkarboxamid (17e)

Sloučenina **6b** (0,556 g 2,3 mmol) byla navážena do kapkové baňky a rozpuštěna v toluenu (5 ml). K roztoku byl přidán butylamin (0,201 g, 2,7 mmol) a baňka se směsí byla zahřívána na olejové lázni (120 °C). Sloučenina **6b** byla stále přítomna v reakční směsi (TLC). Reakční směsí byla zahuštěna ve vakuu. Olejovitý odparek byl rozetřen s malým množstvím vody. Vzniklý pevný produkt byl odsát na fritě S3, hexanem a sušen při 50 °C. Bylo získáno 0,485 g (67 %) bílé krystalické sloučeniny **17e**, b.t. 106–109 °C, $R_f = 0,33$ (10 % ethanolu v chloroformu).

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0,91 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, H4''), 1,30-1,38 (m, 2H, H3''), 1,50-1,57 (m, 2H, H2''), 1,68 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, H4'), 2,42 (s, 3H, COCH₃), 3,26-3,31 (m, 2H, H1''), 6,61 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz, H3'), 7,18 (dd, 1H $J = 7,5, 7,5$ Hz, H4), 7,53 (dd, 1H, $J = 7,7, 7,7$ Hz, H5), 7,79 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H3), 8,55 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H6), 8,87 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz, C1''-NH), 12,28 (s, 1H, C2-NH).



^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 11,5 (C4'), 13,7 (C4''), 19,6 (C3''), 20,3 (COCH₃), 30,9 (C2''), 38,8 (C1''), 119,9 (C3), 120,3 (C1), 123,0 (C5), 124,0 (C3'), 128,1 (C6), 132,2 (C4), 138,6 (C2), 141,3 (C2'), 159,2 (C1'), 168,3 (COCH₃), 168,4 (C1-CO).

IČ (cm⁻¹): ν 3355 (m), 3212 (w), 2960 (w), 2871 (w), 1762 (s), 1680 (w), 1649 (s), 1600 (m), 1560 (m), 1530 (s), 1450 (s), 1374 (w), 1322 (w), 1290 (w), 1250 (w), 1203 (s), 1155 (w), 1060 (w), 1022 (w), 993 (w), 912 (w), 849 (w), 766 (w), 728 (w), 672 (w), 656 (w), 584 (w), 531 (w).

HRMS (ESI+): m/z vypočteno pro C₁₇H₂₃N₂O₄⁺ [M + H]⁺ 319,1652, nalezeno 319,1652.

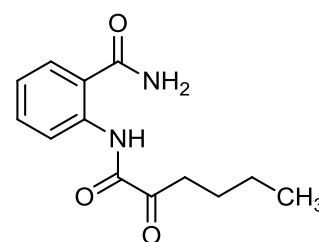
Pro C₁₇H₂₂N₂O₄ (319,17)

vypočteno: 64,14 %C, 6,97 %H, 8,80 %N;

nalezeno: 64,13 %C, 6,98 %H, 8,81 %N

2.17 2-[(2-Oxohexanoyl)amino]benzamid (17f)

Do trojhrdlé baňky s míchaným roztokem hydroxidu sodného (2,86 g, 71 mmol) ve vodě (20 ml) ohřátého na cca 80 °C byl jedním postranním hrdlem zaváděn mírným proudem dusík, středním hrdlem byl z přikapávací nálevky během 30 minut přikapán roztok chloridu amonného (3,3 g, 60 mmol) ve vodě (35 ml) a z druhého postranního hrdla byla připojenou hadicí vedena směs dusíku s vyvíjeným amoniakem ke dnu baňky s roztokem sloučeniny **6c** (0,820 g, 3,0 mmol) v absolutním ethanolu (10 ml). Poté byla baňka s ethanolickým roztokem zazátkována a v průběhu 6 h byla několikrát otevřena k ověření přítomnosti sloučeniny **6c** (TLC). Po uvedené nebyla její přítomnost detegovatelná a z roztoku byly odpařeny těkavé složky ve vakuu. Ze žlutého olejovitého odparku bylo chromatografií na sloupci silikagelu (35 g) s použitím směsi chloroform – ethyl-acetát 9:1 izolováno 0,354 g (47 %) amidu **17f**, hnědý prášek, b.t. 195-205 °C, R_f = 0,23 (10 % ethanolu v chloroformu).



IČ (cm⁻¹): ν 3106 (w), 2955 (w), 1642 (s), 1610 (m), 1580 (m), 1560 (w), 1470 (w), 1427 (m), 1406 (m), 1277 (m), 1197 (m), 1172 (m), 1061 (w), 765 (m), 720 (w), 657 (w).

Pro C₁₃H₁₆N₂O₃ (248,28)

vypočteno: 62,89 %C, 6,50 %H, 11,28 %N;

nalezeno: 62,96 %C, 6,60 %H, 11,45 %N

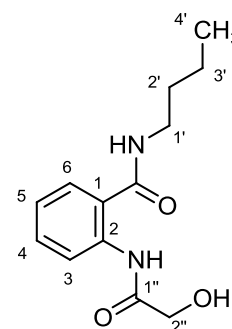
2.18 Reakce 3-alkylbenzo[*e*][1,4]oxazepin-2,5(1*H*,3*H*)-dionů **5a,b** s aminy

Příslušný benzoxazepindion **5** (5 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (16 ml) a za míchání byl k roztoku přidán butylamin nebo anilin (5 mmol) rozpuštěný v toluenu (14 ml). Směs byla míchána při teplotě místnosti dokud v ní byla detegovatelná výchozí sloučenina **5**. Poté byla vyloučená tuhá fáze odsáta, promyta malým množstvím vody a sušena při 50 °C.

2.18.1 *N*-Butyl-2-(2-hydroxyacetamido)benzamid (**18a**)

Připraven reakcí sloučeniny **5a** s butylaminem, doba reakce 11 h, výtěžek 1,242 g (88 %), hnědé krystaly b.t. 134–137 °C, $R_f = 0,30$ (10 % ethanolu v chloroformu).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, H4'), 1,31-1,38 (m, 2H, H3'), 1,49-1,55 (m, 2H, H2'), 3,26 (g, 2H, $J = 6,5$ Hz, H1'), 3,96 (d, 2H, $J = 2,9$ Hz, O-CH₂), 5,6 (t, 1H, $J = 5,78$ Hz, OH), 7,13 (dd, 1H $J = 5,6, 5,6$ Hz, H5), 7,5 (dd, 1H, $J = 7,8, 7,8$ Hz, H4), 7,69 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H6), 8,56 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H3), 8,66 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, C1'-NH), 11,78 (s, 1H, C2-NH).



$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,7, 19,7, 30,9, 38,8, 61, 9, 120,0, 121,6, 122,6, 128, 1, 131,6, 138,1, 167,7, 171, 3.

IČ (cm^{-1}): ν 3423 (m), 2870 (m), 1668 (s), 1635 (s), 1612 (m), 1595 (m), 1529 (s), 1465 (m), 1447 (m), 1368 (w), 1334 (w), 1298 (m), 1089 (m), 1049 (w), 997 (w), 967 (w), 858 (w), 755 (m), 697 (m), 651 (w).

Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (250,29)

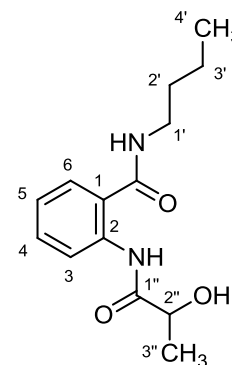
vypočteno: 63,38 %C, 7,25 %H, 11,19 %N;

nalezeno: 63,28 %C, 7,17 %H, 11,40 %N.

2.18.2 *N*-Butyl-2-[(2-hydroxypropanoyl)amino]benzamid (18b)

Připraven reakcí sloučeniny **5b** s butylaminem, doba reakce 10 h, výtěžek 0,724 g, (54 %), bílé krystaly b.t. 121–124 °C, $R_f = 0,24$ (10 % ethanol v chloroformu).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,92 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, $\text{H}4'$), 1,30 (d, 3H, $J = 6,9$, $\text{H}3''$), 1,32-1,40 (m, 2H, $\text{H}3'$), 1,49-1,55 (m, 2H, $\text{H}2'$), 3,24-3,25 (m, 2H, Hz, $\text{H}1'$), 4,08-4,13 (m, 1H, J , OCH), 5,9 (d, 1H, $J = 4,9$ Hz, OH), 7,13 (dd, 1H $J = 7,6$, 7,6 Hz, $\text{H}5$), 7,5 (dd, 1H, $J = 7,8$, 7,8 Hz, $\text{H}4$), 7,68 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{H}6$), 8,54 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, $\text{H}3$), 8,64 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz, $\text{C}1'\text{-NH}$), 11,76 (s, 1H, $\text{C}2\text{-NH}$).



$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,7, 19,7, 20,9, 31,0, 38,8, 67,9, 119,9, 121,8, 122,5, 128,0, 131,50, 138,21, 167,73, 174,0.

$\text{I}\check{\text{C}}$ (cm^{-1}): ν 3389 (m), 3091 (w), 1672 (s), 1636 (s), 1603 (m), 1581 (m), 1563 (m), 1512 (s), 1449 (s), 1368 (m), 1326 (w), 1311 (w), 1296 (m), 1227 (m), 1169 (w), 1133 (m), 1091 (w), 760 (m), 694 (w), 634 (w), 571 (w).

Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (264,15)

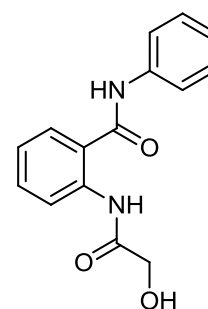
vypočteno: 63,62 %C, 7,63 %H, 10,60 %N;

nalezeno: 63,64 %C, 7,62 %H, 10,61 %N.

2.18.3 *N*-Fenyl-2-(2-hydroxyacetamido)benzamid (18c)

Připraven reakcí sloučeniny **5a** s anilinem, doba reakce 14 h, výtěžek 0,808 g (53 %), béžové krystaly b.t. 205–208 °C, $R_f = 0,23$ (10 % ethanol v chloroformu).

$\text{I}\check{\text{C}}$ (cm^{-1}): ν 3215 (m), 1714 (s), 1608 (m), 1531 (w), 1489 (m), 1443 (m), 1409 (m), 1364 (w), 1278 (m), 1245 (m), 1217 (w), 1162 (w), 1132 (m), 1037 (m), 793 (m), 753 (s), 695 (w), 641 (w).



Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (256,12)

vypočteno: 70,29 %C, 6,29 %H, 10,93 %N;

nalezeno: 70,40 %C, 6,35 %H, 10,86 %N.

2.18.4 *N*-Fenyl-2-[(2-hydroxypropanoyl)amino]benzamid (**18d**)

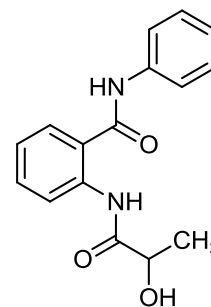
Připraven reakcí sloučeniny **5b** s anilinem, doba reakce 12 h, výtěžek 0,841 g (57 %), hnědé krystaly b.t. 193–198 °C, $R_f = 0,26$ (10 % ethanolu v chloroformu).

IČ (cm^{-1}): ν 3261 (m), 2955 (w), 1701 (s), 1612 (m), 1482 (m), 1424 (w), 1402 (w), 1380 (m), 1306 (m), 1262 (w), 1212 (w), 1170 (w), 1148 (w), 1122 (w), 1103 (w), 1087 (w), 1042 (w), 794 (w), 759 (m), 696 (w).

Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ (284,31)

vypočteno: 67,59 %C, 5,67 %H, 9,85 %N;

nalezeno: 67,76 %C, 5,92% H, 9,86 %N.



2.19 Pokusy o dehydrataci anthranilamidů

2.19.1 Metoda A

Roztok 2-(2-oxobutanamido)-*N*-fenylbenzamidů **17b** (0,4493 g, 2 mmol) v toluenu (15 ml) byl vařen na olejové lázni (110 °C) 12 h pod dusíkem a poté byl zahuštěn ve vakuu. Odparek (bílé vláknité krystaly) byl identifikován (IČ spektrum) jako výchozí sloučenina **17b** (0,448 g, 99,7%).

2.19.2 Metoda B

K roztoku *N*-butyl-2-(2-hydroxyacetamido)benzamidů **18a** (0,5098 g, 2,05 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán thionylchlorid (0,2643 g, 2,05 mmol) a reakční směs byla 10 h vařena na olejové lázni (110 °C) pod zpětným chladičem opatřeným sušicí trubicí (CaCl_2). Následným odpařením těkavých složek ve vakuu byly získány žluté krystaly (0,509 g, 99,8 %) identifikované (IČ spektru) jako výchozí sloučenina **18a**.

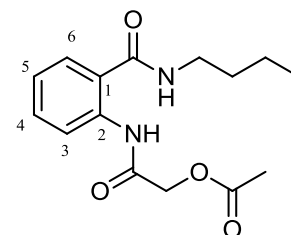
2.19.3 Metoda C

K roztoku sloučeniny **17b** (0,4391 g, 1,5 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) byl za míchání během 5 min přidán oxid fosforečný (0,2857 g, 2 mmol). Reakční směs byla za vyloučení vzdušné vlhkosti zahřívána pod zpětným chladičem se sušicí trubicí (CaCl_2) na olejové lázni (60 °C) po dobu 8 h, načež byla nalita na led (50 g). Po roztavení ledu byla

získaná suspenze zfiltrována. Filtrační koláč byl po promytí vodou (3×5 ml) a sušení při 50°C identifikován (IČ spektrum) jako výchozí látka **17b** (0,378 g, 86 %).

2.19.4 Metoda D 2-[(Acetyloxy)acetyl]amino-*N*-butylbenzamid (**19**)

K roztoku amidu **18a** (0,502 g, 2 mmol) v toluenu (10 ml) by přidán po částech během 5 min acetanhydrid (5 ml). Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem se sušící trubicí (CaCl_2) na olejové lázni (110°C) po dobu 21 h, načež byla částečně zahuštěna ve vaku. Vyloučené krystaly byly odsáty na fritě S3, sušeny při 50°C a jejich krystalizací z cyklohexanu bylo získáno 0,537 g (90,8 %) sloučeniny **19**, hnědé krystaly, b.t. $127\text{--}129^\circ\text{C}$ (cyklohexan), $R_f = 0,27$ (10 % ethanolu v chloroformu).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,91 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz, CH_2CH_3), 1,29-1,37 (m, 2H, CH_2CH_3), 1,49-1,55 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 2,24 (s, 3H, COCH_3), 3,25-3,29 (m, 2H, NHCH_2), 4,65 (s, 2H, COCH_2), 7,18 (ddd, 1H, $J = 7,6, 7,6, 1,1$ Hz, H5), 7,51 (ddd, 1H, $J = 7,9, 7,9, 1,3$ Hz, H4), 7,76 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,4$ Hz, H6), 8,47 (dd, 1H, $J = 8,3, 0,7$ Hz, H3), 8,81 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, NHCH_2), 11,94 (br s, 1H, C2-NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,7 (CH_2CH_3), 19,6 (CH_2CH_3), 20,5 (COCH_3), 30,9 (NHCH_2CH_2), 38,8 (NHCH_2), 62,7 (COCH_2), 120,0 (C3), 120,7 (C1), 123,0 (C5), 128,1 (C6), 132,0 (C4), 138,1 (C2), 165,9 (NHCOCH_2), 168,0 (CONHCH_2), 169,8 (COCH_3).

HRMS (ESI+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 293,1496, nalezeno 293,1495

IČ (cm^{-1}): ν 3334 (m), 2957 (w), 1931 (w), 1747 (s), 1658 (s), 1589 (m), 1528 (s), 1463 (m), 1432 (s), 1377 (m), 1326 (w), 1073 (m), 953 (w), 923 (m), 864 (w), 793 (w), 755 (m), 707 (w) 663 (m).

Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ (292,33)

vypočteno: C, 61,63; H, 6,90; N, 9,58%

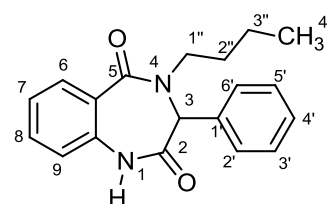
nalezeno: C, 61,70; H, 6,65; N, 9,50%.

2.20 Přesmyky 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionů

Příslušný 3-aminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (2 mmol) byl rozpuštěn v ethanolickém roztoku ethoxidu sodného (0,5 mol/l, 10 ml, 5 mmol). Směs byla míchána, dokud v ní byl detegovatelný výchozí amin, a poté byl vyloučený pevný produkt odsát na fritě S3, promyt vodou (2 x 2 ml) a sušen při 50 °C.

2.20.1 4-Butyl-3-fenyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dion (20a)

Připraven z aminu **9a**, doba reakce 12 h, výtěžek 0,355 g (44 %), hnědé krystaly, b.t. 166–170 °C, $R_f = 0,39$ (10 % ethanolu v chloroformu).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,92 (t, 3H, $J=7,4$ Hz, H-4''), 1,30-1,38 (m, 2H, H-3''), 1,59-1,71 (m, 2H, H-2''), 3,50-3,56 (m, 1H, H-1''a), 4,08-4,17 (m, 1H, H-1''b), 5,47 (s, 1H, H-3), 6,83 (d, 1H, $J=8,1$ Hz, H-9), 6,90 (dd, 1H, $J=7,5$ Hz, H-7), 6,96 (d, 2H, $J=7,0$ Hz, H-2' and H-6'), 7,05 (dd, 1H, $J=7,2$ Hz, H-4'), 7,14 (dd, 2H, $J=7,1$ Hz, H-3' and H-5'), 7,19 (dd, 1H, $J=7,4$ Hz, H-8), 7,46 (d, 1H, $J=7,7$ Hz, H-6), 10,70 (s, 1H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,7 (C-4''), 19,4 (C-3''), 29,9 (C-2''), 49,7 (C-1''), 66,1 (C-3), 119,9 (C-9), 123,6 (C-2' and C-6'), 124,2 (C-5a and C-7), 127,3 (C-4'), 128,4 (C-3' and C-5'), 130,2 (C-6), 131,6 (C-8), 134,5 (C-1'), 135,1 (C-9a), 166,1 (C-5), 170,8 (C-2).

IČ (cm^{-1}): ν 3334 (w), 3209 (m), 1675 (s), 1629 (s), 1583 (w), 1485 (m), 1462 (m), 1439 (m), 1400 (m), 1360 (w), 1298 (w), 1275 (w), 1193 (w), 1160 (m), 1111 (w), 1081 (w), 1049 (w), 970 (w), 842 (w), 819 (w), 796 (m), 767 (m), 737 (m), 698 (m).

HRMS (ESI⁺): m/z vypočten pro $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 309,1598, nalezeno 309,1594.

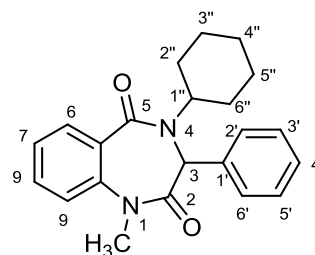
Pro $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (308,37)

vypočteno: 74,00 C%, 6,54 H %, 9,08 N %;

nalezeno: 74,21 C%, 6,84 H %, 9,31 N %.

2.20.2 4-Cyklohexyl-1-methyl-3-fenyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (20b)

Připraven z 3-cyklohexylamino-3-fenyl-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**9b**), doba reakce 4 h, výtěžek 0,434 g (68 %), žluté krystaly, b.t. 197–201 °C, $R_f = 0,43$ (10 % ethanolu v chloroformu).



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 1,10-1,20 (m, 1H, H4''a), 1,33-1,88 (m, 9H, H2'', H3'', H4''b, H5'' a H6''), 3,37 (s, 3H, CH₃), 4,73-4,81 (m, 1H, H1''), 5,59 (s, 1H, H3), 6,87 (d, 2H, $J=7,7$ Hz, H2'' a H6''), 6,95 (dd, 1H, $J=7,5, 7,5$ Hz, H7), 6,99 (dd, 1H, $J=6,8, 6,8$ Hz, H4''), 7,03 (d, 2H, $J=8,5$ Hz, H9), 7,05 (dd, 2H, $J=7,5, 7,5$ Hz, H3'' and H5''), 7,21 (ddd, 1H, $J=8,5, 7,0, 1,6$ Hz, H8), 7,38 (dd, 1H, $J=7,8, 1,5$ Hz, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 24,6 (C4''), 25,2 (C3'' nebo C5''), 25,4 (C3'' nebo C5''), 29,1 (C2'' nebo C6''), 30,4 (C2'' nebo C6''), 35,1 (CH₃), 39,5, 54,3 (C1''), 61,1 (C3), 120,7 (C9), 124,1 (C2' a C6'), 124,6 (C7), 126,9 (C4'), 128,1 (C3' a C5'), 129,8 (C6), 129,9 (C5a), 131,4 (C8), 135,0 (C1'), 138,9 (C9a), 165,8 (C5), 170,3 (C2).

IČ (cm^{-1}): ν 3067 (w), 3026 (w), 2935 (m), 2855 (w), 1664 (s), 1627 (s), 1601 (m), 1493 (m), 1474 (m), 1457 (m), 1448 (m), 1431 (m), 1364 (m), 1313 (w), 1303 (w), 1284 (w), 1246 (m), 1204 (w), 1145 (m), 1078 (w), 1049 (w), 1035 (w), 1009 (w), 894 (w), 864 (w), 821 (w), 758 (m), 745 (w), 714 (m), 694 (w), 670 (w), 625 (w).

HRMS (ESI⁺): m/z vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 349,1911, nalezeno 249,1907.

Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (348,44)

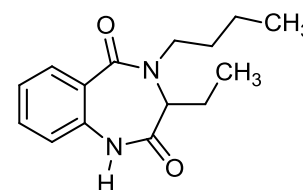
vypočteno: 75,83 %C, 6,94 H, 8,04 %N ;

nalezeno: 75,66 %C, 6,98 H, 8,22 %N.

2.20.3 4-Butyl-3-ethyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (20c)

Připraven z 3-butylamino-3-ethylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**8b**), doba reakce 12 h, výtěžek 0,584 g (11 %), hnědý prášek, b.t. 171–173 °C, $R_f = 0,41$ (10 % ethanolu v chloroformu).

IČ (cm^{-1}): ν 3527 (w), 3413, 2957 (w), 2927 (w), 2864 (w), 2351 (m), 1979 (m), 1958 (m), 1675 (s), 1635 (s), 1582 (w), 1485 (m),



1462 (m), 1432 (w), 1402 (m), 1362 (w), 1299 (w), 1279 (w), 1249 (w), 1222 (w), 1202 (w), 1155 (m), 1109 (w), 816 (w), 796 (w), 766 (m), 736 (m), 693 (m), 649 (w).

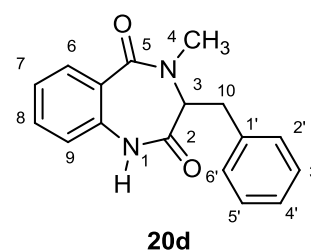
Pro C₁₅H₂₀N₂O₂ (260,15)

vypočteno: 69,20 C%, 7,74 H%, 10,76 N%;

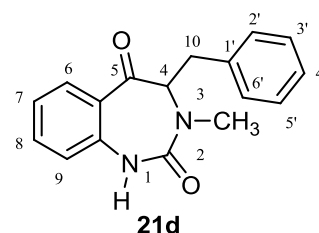
nalezeno: 69,13 C%, 7,89 H%, 10,55 N%.

2.20.4 Směs 3-benzyl-4-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu (**20d**) a 4-benzyl-3-methyl-3,4-dihydro-1*H*-benzo[*d*][1,3]-diazepin-2,5-dionu (**21d**)

Směs isomerů **20d** a **21d** byla připravena z 3-benzyl-3-methylaminochinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu, doba reakce 51 h, výtěžek 1,255 g (43 %), bílé krystaly, b.t. 138–142 °C, R_f = 0,43 (10 % ethanolu v chloroformu). Z integrálů signálů v protonovém spektru vyplývá poměrné zastoupení isomerů **20d** a **21d** 64:36.



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,58-2,64 (m, 0,36×1H, H10a-**21d**), 2,69-2,75 (m, 0,36×1H, H10b-**21d**), 2,87 (s, 0,36×3H, CH₃-**21d**), 2,95 (s, 0,64×3H, CH₃-**20d**), 3,17-3,23 (m, 0,64×1H, H10a-**20d**), 3,26-3,31 (m, 0,64×1H, H10b-**20d**), 4,29-4,35 (m, 1H, H3-**20d** a H4-**21d**), 7,01 (d, 0,64×1H, *J* = 7,5 Hz, H4'-**20d**), 7,07 (d, 0,64×1H, *J* = 8,1Hz, H9-**20d**), 7,17-7,31 (m, 5,72H, H7-**20d**, H2'-**20d**, H3'-**20d**, H5'-**20d**, H6'-**20d**, H7-**21d**, H9-**21d**, a H2' až 6'-**21d**), 7,50 (ddd, 0,64×1H, *J* = 7,7,7,7, 1,6 Hz, H8-**20d**), 7,57 (ddd, 0,36×1H, *J* = 7,6, 7,6, 1,6 Hz, H8-**21d**), 7,72 (dd, 0,64×1H, *J* = 7,8, 1,6 Hz, H6-**20d**), 7,86 (dd, 0,36×1H, *J* = 7,7, 1,5 Hz, H6-**21d**), 10,51 (s, 0,64×1H, H1-**20d**), 10,64 (s, 0,36×1H, H1-**21d**).



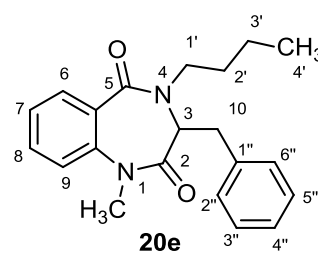
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28,8 (CH₃-**20d**), 31,5 (C10-**20d**), 33,8 (C10-**21d**), 38,7 (CH₃-**21d**), 56,0 (C3-**20d**), 67,1 (C4-**21d**), 120,2 (C9-**21d**), 120,7 (C9-**20d**), 124,0 (C7-**21d**), 124,1 (C7-**20d**), 126,4 (C4'-**21d**), 126,5 (C3'-**21d** a C5'-**21d**), 126,9 (C5a-**21d**), 127,0 (C5a-**20d**), 128,4 (C3'-**20d** a C5'-**20d**), 128,5 (C2'-**21d** a C6'-**21d**), 128,9 (C4'-**20d**), 129,0 (C2'-**20d** a C6'-**20d**), 130,7 (C6-**20d**), 131,0 (C6-**21d**), 132,0 (C8-**20d**), 132,5 (C8-**21d**), 135,6 (C9a-**21d**), 136,0 (C1'-**21d**), 136,6 (C9a-**20d**), 137,4 (C1'-**20d**), 165,3 (C2-**21d**), 167,7 (C5-**20d**), 169,2 (C2-**20d**), 169,8 (C5-**21d**).

IČ (cm^{-1}): ν 3073 (m), 1828 (w), 1676 (s), 1645 (s), 1607 (m), 1578 (m), 1497 (w), 1459 (m), 1437 (w), 1408 (m), 1383 (m), 1314 (w), 1273 (w), 1257 (m), 1175 (m), 1134 (w), 1102 (w), 1071 (m), 1058 (w), 1030 (m), 1008 (m), 976 (w), 759 (m), 705 (m), 671 (w).

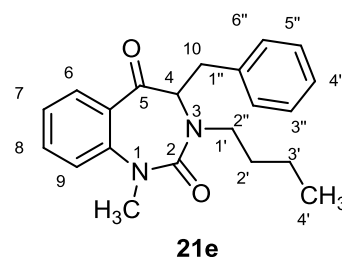
HRMS (ESI+): m/z pro $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ vypočteno 281.1285, nalezeno 281.1283.

2.20.5 Směs 3-benzyl-4-butyl-3,4-dihydro-1-methyl-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-dionu (**20e**) a 4-benzyl-3-butyl-3,4-dihydro-1-methyl-1*H*-benzo[*d*][1,3]diazepin-2,5-dion (**21e**)

Směs isomerů **20e** a **21e** byla získána reakcí 3-benzyl-3-butylamino-1-methylchinolin-2,4(1*H*,3*H*)-dionu (**10b**), doba reakce 10 h, výtěžek 0,979 g (68 %), žluté krystaly, b.t. 135–136 °C, $R_f = 0,41$ (10 % ethanolu v chloroformu). Z integrálů signálů v protonovém spektru vyplývá poměrné zastoupení isomerů **20e** a **21e** 54:46.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 0,81 (t, $J = 7,3$ Hz), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz), 1,11-1,25 (m), 1,28-1,59 (m), 2,40-2,54 (m), 2,94-3,01 (m), 3,09-3,17 (m), 3,18-3,24 (m), 3,32 (s), 3,33 (s), 3,63-3,70 (m), 3,84- 3,91 (m), 4,40 (t, $J = 8,9$ Hz), 4,45 (t, $J = 7,5$ Hz), 6,94-6,97 (m), 7,14-7,28 (m), 7,28 (ddd, $J = 7,5, 7,5, 0,8$ Hz), 7,38-7,43 (m), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz), 7,58 (ddd, $J = 8,6, 7,0, 1,6$ Hz), 7,67-7,71 (m), 7,78 (dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz).



$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,6, 19,3, 19,4, 29,2, 29,9, 31,8, 34,3, 34,4, 35,4, 39,5, 41,3, 49,5, 55,8, 66,0, 121,4, 121,5, 125,3, 125,4, 126,5, 126,7, 128,4, 128,5, 128,8, 128,9, 129,1, 129,4, 129,8, 130,4, 129,8, 130,2, 132,0, 132,4, 136,0, 137,3, 139,4, 140,4, 165,0, 167,2, 169,2, 169,7.

IČ (cm^{-1}): ν 3073 (m), 2953(m), 2868 (m), 1828 (w), 1676 (s), 1645 (s), 1607 (m), 1578 (w), 1497 (w), 1459 (m), 1437 (w), 1408 (m), 1383 (m), 1257 (m), 1175 (w), 1134 (w), 1102 (w), 1071 (m), 1058 (w), 1030 (w), 1008 (w), 976 (w), 951(w), 857 (w), 790 (w), 759 (m), 705 (m).

HRMS (ESI+): m/z vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 337,1911, nalezeno 337,1909.

Pro $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (336,43)

vypočteno: 74,97 %C, 7,19 %H, 8,33%N;

nalezeno: 74,64 %C, 7,29 %H, 8,67%N.

2.21 Pokus o přípravu 4-(hydroxyimino)-3-methyl-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-onu (22)

K roztoku 4-hydroxy-3-methylchinolin-2(1H)-onu (3,315 g, 18,00 mmol) v (100 ml) uhličitanu draselném (10 ml) byl během 5 minut přidán síran hydroxylamin (9,000 g, 55,00 mmol). Reakční směs se míchala za normálních podmínek 24 h a poté byla reakce zastavena, protože reakce neprobíhala. Následně byla izolována výchozí látka (3,216 g, 97 %).

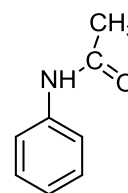
2.22 Pokus o přípravu 3-(butylamino)-3-fenyl-4-(hydroxyimino)-3,4-dihydrochinolin-2(1H)-onu (23)

K roztoku 3-(butylamino)-3-fenylchinolin-2,4(1H,3H)-dionu (0,925 g, 3,00 mmol) v etanolu (10 ml) byl během 5 min přidán hydroxylaminhydrochlorid (0,626 g, 9,00 mmol). Reakční směs se míchala za normálních podmínek 24 h a poté byla reakce zastavena, protože reakce neprobíhala. Následně byla izolována výchozí látka (0,892 g, 96 %)

2.23 Acetylace účinkem *N*-acetylbenzoxazepindionu 7

2.23.1 Acetanilid (24)

K roztoku anilinu (0,0904 g, 0,97 mmol) ve vodě (10 ml) byl přidán *N*-acetylbenzoxazepindion 7 (0,221 g, 1,00 mmol). Reakční směs se míchala za normálních podmínek 8 h a poté byl pevný podíl odsát na fritě S3 a suspendován v 5 % uhličitanu draselném (5 ml). Poté byla pevná fáze odsátá, promyta vodou, sušena (50 °C) a krystalizací metanolem bylo získáno 0,0752



g (49 %) bílých krystalů **24** s bodem tání 112–115 °C (methanolem), $R_f = 0,34$ (10 % etanolu v chloroformu).

IČ (cm^{-1}): v 3294 (m), 3216 (m), 3196 (s), 3137 (m), 3089 (m), 3059 (m), 3045 (m), 2953–2868 (m), 1665 (w), 1620 (m), 1598 (w), 1557 (w), 1538 (m), 1501 (w), 1489 (w), 1436 (w), 1395 (s), 1369 (w), 1324 (w), 1307 (m), 1265 (w), 1180 (m), 1042 (m), 1014 (m), 998 (m), 962 (m), 908 (m), 768 (m), 761 (w), 754 (w), 694 (w), 607 (m), 534 (m), 606 (m). Spektrum je shodné se spektrem autentické sloučeniny **23**.

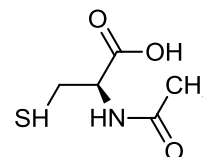
Pro $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ (135,16):

vypočteno: 71,09 %C, 6,71 % H, 10,36 % N ;

nalezeno: 71,30 %C, 6,84 % H, 10,24 % N

2.23.2 L-Acetylcystein (25)

K roztoku L-cysteinu (0,136 g, 1,12 mmol) byl přidán *N*-acetylbenzoxazepindion **7** (0,246 g, 1,12 mmol). Poté byla pevná fáze zfiltrována a filtrát byl opět zneutralizován 5 % uhličitánem draselným



(5 ml) a následně byla odsáta, promyta vodou, sušena při 50 °C a následnou krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,089 g (49 %) bílých krystalů **25** s bodem tání 101–102 °C (ethanolu), $R_f = 0,30$ (10 % etanolu v chloroformu). Optická otáčivost (21 °C) dosahovala hodnoty 4,07 ° (2,7 g/100 ml).

IČ (cm^{-1}): v 2947 (s), 2923 (s), 2855 (s), 2109 (w), 1620 (m), 1581 (m), 1484 (s), 1458 (m), 1415 (m), 1387 (m), 1379 (m), 1344 (m), 1320 (m), 1299 (m), 1267 (w), 1206 (m), 1130 (w), 1103 (w), 1055 (w), 961 (w), 951 (m), 881 (w), 847 (m), 784 (w), 723 (w), 678 (w), 624 (w), 613 (m).

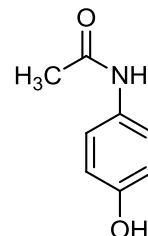
Pro $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ (163,19):

vypočteno: 36,80 %C, 5,56 % H, 8,58 % N;

nalezeno: 36,92 %C, 5,43 % H, 8,69 % N.

2.23.3 *N*-(4-Hydroxyfenyl)acetamid (**26**)

K roztoku *p*-aminofenolu (0,107 g, 0,98 mmol) byl přidán *N*-acetylbenzoxazepindion **7** (0,278 g, 1,04 mmol). Reakční směs se míchala za normálních podmínek 48 h a poté byla suspendována v 5 % uhličitanu draselném (5 ml). Poté byla pevná fáze zfiltrována a filtrát byl opět zneutralizován 5 % uhličitanem draselným (5 ml) a vyloučená pevná fáze byla odsáta, promyta vodou, sušena při 50 °C a následnou krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,082 g (55 %) žlutých krystalů **26** s bodem tání 165–170 °C (ethanolu), $R_f = 0,32$ (10 % ethanolu v chloroformu).



IČ (cm^{-1}): v 3326 (m), 3164 (m), 1652 (s), 1511 (m), 1564 (m), 1507 (m), 1442 (m), 1372 (w), 1327 (w), 1259 (m), 1227 (m), 1172 (w), 1108 (w), 1015 (w), 969 (w), 837 (m), 808 (m), 715 (w), 687 (w), 604 (w).

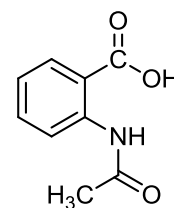
Pro $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ (151,16):

vypočteno: 63,56 %C, 6,00 % H, 9,27 % N;

nalezeno: 63,47 %C, 6,22 % H, 9,48 % N.

2.23.4 *N*-Acetylanthranilová kyselina (**27**)

K roztoku kyseliny anthranilové (0,130 g, 0,95 mmol) byl přidán *N*-acetylbenzoxazepindion **7** (0,229 g, 1,05 mmol). Reakční směs se míchala za normálních podmínek 48 h a poté byla suspendována v 5 % uhličitanu draselném (5 ml). Poté byla pevná fáze zfiltrována a filtrát byl opět zneutralizován 5 % uhličitanem draselným (5 ml) a vyloučená pevná fáze byla odsáta, promyta vodou, sušena při 50 °C a následnou krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,074 g (43 %) bílých krystalů **27** s bodem tání 177–180 °C (ethanolu) a $R_f = 0,29$ (10 % ethanolu v chloroformu).



IČ (cm^{-1}): v 3612 (w), 3387 (w), 3037 (w), 2642 (w), 2587 (w), 2636 (w), 1707 (w), 1671 (m), 1617 (s), 1591 (m), 1561 (m), 1488 (m), 1471 (w), 1455 (w), 1418 (m), 1320 (w), 1300 (m), 1244 (s), 1181 (w), 1152 (s), 1118 (w), 1027 (w), 916 (w), 855 (w), 658 (m), 641 (w), 668 (w).

Pro $C_9H_9NO_3$ (179,17):

vypočteno: 60,33 %C, 5,06 % H, 7,82 % N ;

nalezeno: 60,39 %C, 5,30 % H, 7,89 % N

2.23.5 Pokus o acetylaci kyseliny 2-hydroxybenzoové (28)

K roztoku kyseliny salicylové (0,120 g, 0,87 mmol) ve vodě (10 ml) byl přidán *N*-acetylbenzoxazepindion **7** (0,230 g, 1,05 mmol). Reakční směs se míchala za normálních podmínek 72 h a poté byla reakce zastavena, protože reakce neprobíhala, protože nebyl detegován vznik produktu.

ZÁVĚR

V rámci diplomové práce jsem praktickými experimenty studovala možnosti chemických transformací substituovaných chinolin-2,4-dionů na deriváty 1,4-benzodiazepin-2,5-dionu. Z několika teoretických možností jsem podrobněji zkoumala především metody vycházející z *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin a postupy využívající bazicky indukovaný přesmyk 3-aminochinolin-2,4-dionů. Experimenty, které by byly založeny na Beckmanovu přesmyku oximů chinolin-2,4-dionů prozkoumány nebyly, protože veškeré snahy o přípravu těchto oximů byly neúspěšné a vedly pouze k izolaci výchozích sloučenin. Provedené reakce *N*-(α -ketoacyl)anthranilových kyselin a z nich odvozených reaktivních heterocyklických sloučenin vedly ke vzniku derivátů benzodiazepinu jen ve dvou případech a tyto navíc byly pouze minoritními produkty. Hlavními produkty byly substituované amidy anthranilových kyselin. Stejně produkty vznikaly také v obdobných reakcích aminů s 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindiony. Tyto reakce byly doprovázeny deacetylací, případně také transacetylací. Tento poznatek jsem považovala za zajímavý, v sérii experimentů jsem pak navrhla zjednodušený derivát, 1-acetylbenzoxazepin-2,5-dion, jako nové potenciální *N*-selektivní acetylační činidlo, jehož schopnost acetylovat vybrané substráty za mírných podmínek (pokojová teplota, vodné prostředí) jsem demonstrovala na čtyřech příkladech. Reakce benzoxazepin-2,5-dionů a 3-acylbenzoxazin-4-onů s aminy tedy sice nejsou vhodným přístupem k novým derivátům benzodiazepinu, oředstavují však pohodlnou cestu k některým derivátům anthranilamidu a mohou být v budoucnosti využity v organické syntéze. Úspěšnou cestou k substituovaným 1,4-benzodiazepin-2,5-dionům pak představují bazicky indukované přesmyky substituovaných 3-aminochinolin-2,4-dionů. Využití prostředí ethanolátu sodného v bezvodém ethanolu umožňuje provedení přesmyku i u 3-alkyl-3-aminochinolindionů. Při studiu těchto reakcí jsem zjistila, že reakce mohou být v některých případech provázeny i tvorbou izomerních 1,3-benzodiazepin-2,5-dionů, což může být zajímavým námětem na další výzkum.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Ac	Acetyl
ATP	Adenosintrifosfát
b.t.	Bod tání
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BZD	Benzodiazepin
$c\text{-C}_6\text{H}_{11}$	Cyklohexyl
CCH_A	Cholecistokininový recept
DMF	Dimethylformamid
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
EA	Elementární analýza
Et	Ethyl
GABA	Kyselina γ -aminomáselná
HIV	Human immunodeficiency virus
IČ	Infračervená spektroskopie
Me	Methyl
NMR	Nukleární magnetická rezonance
Pb	Fenyl
RNA	Ribonukleová kyselina
TLC	Chromatografie na tenké vrstvě
TNF- α	Faktor nádorové nekrózy α

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek č. 1 – Obecný vzorec BZD	14
Obrázek č. 2 – Zástupci BZD	15
Obrázek č. 3 – GABA	16
Obrázek č. 4 – Látky ovlivňující GABA receptory	17
Obrázek č. 5 – Schematické znázornění GABA _A receptoru.. ..	18

SEZNAM SCHEMAT

<i>Schema 1 – Studované cesty přípravy benzodiazepinů</i>	25
<i>Schema 2 – Příprava kyseliny 2-[(2-oxobutanoyl)amino]benzoové</i>	26
<i>Schema 3 – Příprava 3-methylbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1H,3H)-dionu</i>	27
<i>Schema 4 – Pokus o hydrolýzu benzoxazepindionu</i>	28
<i>Schema 5 – Příprava kyseliny 2-(2-Oxopropanamido)benzoové</i>	28
<i>Schema 6 – Příprava 1-Acetyl-3-alkylidenbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1H,3H)-dionu</i>	29
<i>Schema 7 – Příprava methylbenzo[e][1,4]oxazepin-2,5(1H,3H)-dionu</i>	30
<i>Schema 8 – Příprava 3-alkyl-3-(alkylamino)chinolin-2,4(1H,3H)-dionu</i>	30
<i>Schema 9 – Příprava N-butyl-2-(2-Oxobutanamido)benzamidu</i>	31
<i>Schema 10 – Reakce 2-propionylbenzoxazinonů s anilinem</i>	32
<i>Schema 11 – Reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s aminy</i>	33
<i>Schema 12 – Reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s plynným amoniakem</i>	33
<i>Schema 13 – Příprava (Z)-1-((2-(butylkarbamoyl)fenyl)amino)-1-oxobut-2-en-2-yl acetátu</i>	34
<i>Schema 14 – Reakce 3-alkylenzoxazepindionů s aminem</i>	34
<i>Schema 15 – Příprava 2-[(acetyloxy)acetyl]amino-N-butylbenzamidu</i>	35
<i>Schema 16 – Přesmyky 3-amichonilin-2,4-dionů účinkem base v etanolu</i>	36
<i>Schema 17 – Teoretická cesta přípravy oximů z 4-hydroxychinolin-2(1H)-ony 22</i>	38
<i>Schema 18 – Teoretická cesta přípravy oximů z 3-amichonilin-2,4-dionu 23</i>	38
<i>Schema 19 – Reakce N-acetylbenzoxazepindionu s vhodně zvolenými substráty</i>	39
<i>Schema 20 – Mechanismus acetylace</i>	40

SEZNAM TABULEK

<i>Tabulka 1 – Připravené deriváty 3-amichonilin-2,4-dionů</i>	30
<i>Tabulka 2 – Směs produktů reakce 2-propionylbenzoxazinonů s anilinem.....</i>	32
<i>Tabulka 3 – Produkty reakce 1-acetyl-3-alkylidenbenzoxazepindionů s aminy.....</i>	34
<i>Tabulka 4 – Produkty reakcí 3-alkylbenzoxazepindionů s aminy.....</i>	34
<i>Tabulka 5 – Produkty přeměn 3-aminochinolin-2,4(1H,3H)-dionů účinkem ethoxidu sodného v ethanolu</i>	37
<i>Tabulka 6 – Produkty zkoušené acetylace</i>	39

LITERATURA

1. Sigel E., Buhr A.: *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 425–429.
2. Mohler H., Okada T.: *Science (Washington, DC, U. S.)* **1977**, 198, 849–851.
3. Basile A., Lippa A. S., Skolnick P.: *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, 500, 441–451.
4. Berezhnoy D., Nyfeler Y., Gonthier A., Schwob H., Goeldner M., Sigel E.: *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 3160.
5. Lincová D., Farghali H.: *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vydání, Galén, Praha 2007.
6. Gerratana B.: *Med. Res. Rev.* **2012**, 32, 254–293.
7. Brandao M. L., De Aguiar J. C., Graeff F. G.: *Pharmacol., Biochem. Behav.* **1982**, 16, 397–402.
8. Jenner P.: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1987**, 50, 655–656.
9. Rudolph U., Crestani F., Benke D., Brunig I., Benson J. A., Fritschy J.-M., Martin J. R.; Bluethmann H., Mohler H.: *Nature* **1999**, 401, 796–800.
10. Covelli V., Maffione A. B., Nacci C., Tato E., Jirillo E.: *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **1998**, 20, 199–209.
11. Tecott L. H.: *Nat. Neurosci.* **2000**, 3, 529–530.
12. Costa E., Guidotti A.: *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, 17, 192–200.
13. Sternbach L. H.: *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 1–7.
14. Rosenberg HC., Smith, S., Chiu, TH.: *Life Sci.* **1983**, 32, 279–285.
15. Lader M.: *Drugs* **1976**, 12, 362–373.
16. Woods J. H., Winger G.: *Psychopharmacology (Berlin, Ger.)* **1995**, 118, 107–115.
17. Chebib M., Johnston G. A. R.: *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1427–1447.
18. Krogsgaard-Larsen P., Froelund B., Flemming S., Schousboe A.: *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2489–2505.
19. Bormann J. B.: *Trends Pharmacol. Sci.* **2000**, 21, 16–19.
20. Johnston G. A. R.: *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, 17, 319–323.

21. Bormann J., Feigenspan A.: *Trends Neurosci.* **1995**, *18*, 515–518.
22. *Velký lékařský slovník on-line*. <http://lekarske.slovníky.cz/pojem/baklofen>, staženo 23. března 2015.
23. Patočka J.: *Bikukulin*. 26. 6. 2010.
<http://toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=331>, staženo 23. března 2015.
24. Enna S. J., Bowery N. G.: *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 1541–1548.
25. Sieghart W.: *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 446–450.
26. Bloomquist J. R.: *Comp. Biochem. Physiol., Part C: Pharmacol., Toxicol. Endocrinol.* **1993**, *106C*, 301–314.
27. Kittnar O.: *Lékařská fyziologie*. 1. vydání, Grada Publishing, Praha 2011.
28. Dawson G. R., Collinson N., Atack J. R.: *CNS Spectr.* **2005**, *10*, 21–27.
29. Wright W. B. Jr., Brabander H. J., Greenblatt E. N., Day I. P., Hardy R. A. Jr.: *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087–1089.
30. De Martino G., Massa S., Corelli F., Pantaleoni G., Fanini D., Palumbo G.: *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, *18*, 347–350.
31. Karp G., M., Manfredi M., C., Guaciaro M., A., Ortlip C., L., Marc P., Szamosi I., T.: *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 493–500.
32. Framm J., Nover L., Azzouny A. E., Richter H., Winter K., Werner S., Luckner M.: *J. of Biochem.* **1973**, *37*, 78–85.
33. Helbig F., Steighardt J., Roos W.: *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 1524–1533.
34. Ames B. D., Walsh C., T.: *Biochem.* **2010**, *49*, 3351–3365.
35. Gerratana B.: *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 254–293.
36. Fotso S., Zabriskie T. M., Proteau P. J., Flatt P. M., Santosa D. A., Sulastri, Taifo M., *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 690–695.
37. Addla D., Jallapally A., Kanwal A., Sridhar B., Banerjee S. K.: *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 4485–4493.
38. Glick G. D.: *Chem. Abstr.* **2007**, *146*, 475–734.

39. Lack O., Rainer M. E.: *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8207–8211.
40. Mohiuddin G., Reddy P. S. N., Khalil A., Ratnam C. V.: *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1985**, *24*, 905–907.
41. Ermili, Filacchioni.: *Ann. Chim. (Rome, Italy).* **1969**, *59*, 770.
42. Uskokovic.: *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3606–3607.
43. Sook C. N., Youn S. K.: *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1807–1810.
44. Akssira M., Boumzebra M., Kasmi H., Dahdouh A., Roumestant M. L., Viallefont P.: *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2265–2272.
45. Renu G., Reenu S., Sudha S., Kishore.: *Heterocycl. Commun.*, **2003**, *9*, 363–366.
46. Abderhalden E., Riesz E.: *Fermentforschung.* **1931**, *12*, 180–208.
47. Kaicheng Z., Jian-Hong H., Cheng-Pan Z., Jiajun Z., Yiqing F., Hua-Li Q. R.: *Advances.* **2015**, *5*, 11132–11135.
48. Korman S., Tendler M. D.: *J. New Drugs.* **1965**, *5*, 275–285.
49. Tendler M. D., Korman S.: *Nature.* **1963**, *199*, 501.
50. Arima K., Kohsaka M., Tamura G., Sakai H., Imanaka H.: *J. Antibiot. (Tokyo).* **1972**, *25*, 437.
51. Tsuyoshi K., Sato Y., Mori M.: *Tetrahedron.* **2004**, *60*, 9649–9657.
52. Kafka S., Proisl K., Kašpárková V., Urankar D., Kimmel R., Košmrlj J.: *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10826–10835.
53. Kafka S.: nepublikované výsledky.
54. Křemen F.: *Diplomová práce*, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín **2014**.
55. Ukrainets I. V., Taran S. G., Evtifeeva O. A., Gorokhova O. V., Bezuglyi P. A., Turov A. V., Voronina L. N., Filimonova N. I.: *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1994, 673–678.
56. Stadlbauer W., Lutschounig H., Schindler G., Witoszynskyj T., Kappe T.: *J. Heterocycl. Chem.* 1992, *29*, 1535–1540.
57. Uskokovic M., Iacobelli J., Toome V., Wenner, W.: *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 582–584.
58. Proisl K.: *Diplomová práce*, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Zlín **2011**.

-
59. Kafka S., Klásek A., Polis J., Košmrlj J.: *Heterocycles* **2002**, *57*, 1659–1682.
60. Tadesse M. A., D'Annibale A., Galli C., Gentili P., Sergi F.: *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 868–878.