

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Pavel Kryl

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Ústav organické chemie a technologie

Příprava 3-brombenzo[*d*]alkanolaktamů

Bakalářská práce

University of Pardubice
Faculty of chemical technology
Institute of organic chemistry and technology

Preparation of 3-bromobenzo[d]alkanolactams

Bachelor work

Zadání bakalářské práce

Pro: **Pavla Kryla**

Obor: Chemie a technická chemie

Název tématu česky: Příprava 3-brombenzo[*d*]alkanolaktamů

Název tématu anglicky: Preparation of 3-bromobenzo[*d*]alkanolactams

Zásady pro vypracování:

- 1) Proved'te literární rešerši, týkající halogenace amidů a laktamů na α -uhlíku.
- 2) Připravte a charakterizujte nejméně tři na benzenovém jádře substituované 3-bromoxindoly bromací příslušných oxindolů.
- 3) Prověřte možnost bromace 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onu.
- 4) Získané výsledky diskutujte v kontextu s literaturou a zpracujte formou závěrečné zprávy.

V Pardubicích dne 14. 2. 2021

prof. Ing. Jiří Hanusek, Ph. D.

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnici Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 15. 07. 2021

Pavel Kryl

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval prof. Ing. Jiřímu Hanuskovi, Ph. D. za předané znalosti v oboru organické chemie, dále za rady, připomínky a velkou dávku trpělivosti jež doprovázely vznik této bakalářské práce.

Velké díky rovněž patří Ing. Lukáši Markovi za cenné rady a předané praktické dovednosti. Dále bych rád poděkoval pedagogickému sboru SPŠCh akademika Heyrovského za vzbuzení zájmu o studium chemie. Na závěr samozřejmě mé rodině, za podporu mého zájmu o studium.

ANOTACE

V této bakalářské práci jsou popsány syntetické cesty vedoucí k halogenacím amidů karboxylových kyselin na α -uhlíku. V experimentální části je popsána syntéza šesti α -bromovaných derivátů 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu, a to nesubstituovaného, dvou *N*-substituovaných a tří substituovaných na benzenovém jádře. Součástí experimentální části je rovněž ověření α -bromace 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onu.

KLÍČOVÁ SLOVA

3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on, syntéza, α -halogenace, amid, laktam, 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-on.

ANNOTATION

This bachelor work contains a small review of synthetic pathways which lead to the halogenation of carboxylic acid amides and lactams on α -carbon. Experimental part of this work contains the description of synthesis of six α -bromo derivatives of 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, one unsubstituted, two *N*-substituted and three substituted on the benzene ring. Experimental part also contains a verification of α -bromination of 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-one.

KEYWORDS

3-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, synthesis, α -halogenation, amide, lactam, 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-one.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

Oxindol	1,3-dihydro-2 <i>H</i> -indol-2-on
TPMA	tris(2-pyridylmethyl)amin
EtOAc	ethyl acetát
EtOH	ethanol
NXS	<i>N</i> -halogensukcinimid, kde halogen = X: Cl (NCS), Br (NBS), I (NIS)
me	methyl
Ph	fenyl
Et ₃ N	triethylamin
DCM	dichlormethan
THF	tetrahydrofuran
TMEDA	tetramethylendiamin
BuLi	butyllithium
<i>t</i> -BuOH	<i>terc.</i> butylalkohol
Bn	benzyl
CMOBSA	<i>N</i> -chlor- <i>N</i> -methoxybenzen sulfonamid
TMS-Br	trimethylsilyl bromid
NMR	nukleární magnetická rezonance
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
DCTB	trans-2-[3-(4- <i>terc.</i> butylfenyl)-2-methylprop-2-en-1-yliden]malonnitril
TLC	tenkovrstvá chromatografie

OBSAH

Úvod.....	1
1. Teoretická část.....	3
1.1 Halogenace pomocí <i>N</i> -halogensukcinimidu.....	6
1.2 Halogenace pomocí X ₂	8
1.3 Halogenace pomocí anorganických solí.....	11
1.4 Další halogenační činidla.....	13
2. Experimentální část.....	14
2.1 Substráty a činidla.....	14
2.2 Optimalizační studie.....	15
2.3 Preparativní bromace.....	18
3. Výsledky a diskuze.....	22
3.1 Optimalizační reakce.....	22
3.2 Bromace oxindolů 1a-1f	24
3.3 Ověření bromace 1,4-dihydroisochinolin-3(2 <i>H</i>)-onu.....	26
3.4 Neúspěšné bromace derivátů oxindolu.....	26
4. Závěr.....	27
5. POUŽITÁ LITERATURA.....	28
PŘÍLOHY.....	33

Úvod

Amidová funkční skupina hraje důležitou roli v biologicky aktivních sloučeninách. α -Halogenamidy se při chemických reakcích mohou chovat jako nukleofily na dusíku, i jako elektrofilny na halogenovaném α uhlíku (**Obr. 1**). Svými elektrofilními vlastnostmi patří mezi nejreaktivnější elektrofilny, vykazující obdobnou reaktivitu jako α -halogenketony či α -halogenestery¹.



Obr. 1 – Struktura α -halogenamidů.

α -Halogenované amidy (α -halogenamidy) a laktamy (α -halogenlaktamy) slouží jako intermediáty při syntéze mnoha biologicky aktivních sloučenin². α -Halogenamidy lze využít pro přípravu substituovaných α -³, β - a γ -⁴ laktamů pomocí bazicky katalyzovaných, intramolekulárních cyklizačních reakcí (**Schéma 1**).

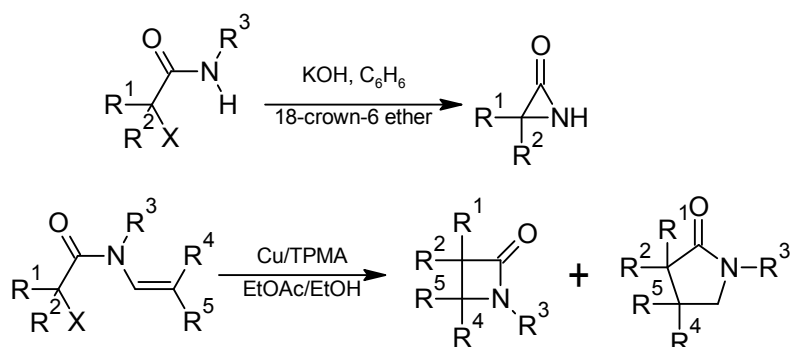


Schéma 1 – Intramolekulární cyklizace α -halogenamidů.

Cyklodimerizačními reakcemi alifatických α -brom amidů pomocí iontových hydridů vznikají substituované 2,5-dioxopiperaziny či oxazolidin-4-ony⁵ (**Schéma 2**).

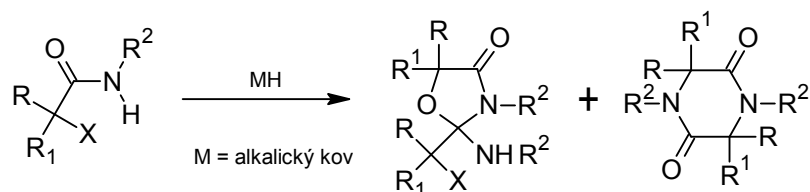
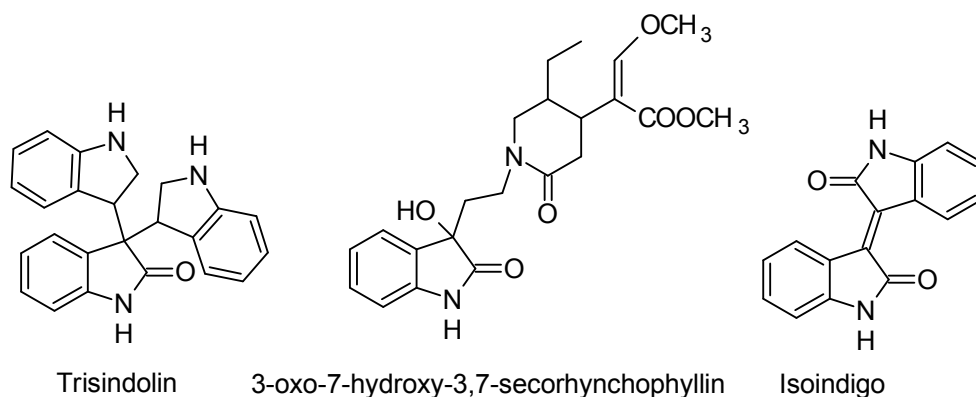


Schéma 2 – Cyclodimerizace α -halogenamidů.

3-Halogenované 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ony (dále oxindoly), kterými se tato bakalářská práce zabývá, lze využít pro syntézu řady farmaceuticky významných sloučenin, jako je níže uvedený trisindolin⁶, produkovaný mořskou houbou *Hyrtios Altum*, který vykazuje antibiotické vlastnosti. Oxindolové a indolové skelety se rovněž vyskytují v mnoha přírodních alkaloidech, jež lze synteticky připravit v laboratoři. Mezi ně patří například Rhynchophyllin⁷ a řada jeho derivátů, obsažených v asijské rostlině *Uncaria Rubiaceae*. 3-Halogenoxindoly lze také využít pro přípravu barviv, jako je například isoindigo a jeho deriváty (**Obr. 2**).



Obr. 2 – Příklady látek, obsahující oxindolový skelet.

V minulosti byly 3-monohalogenované oxindoly využity na našem pracovišti ÚOChT k C-C couplingovým reakcím s thioamidy, jedná se o jeden z typů tzv. *Eschenmoserovy reakce*⁸ (**Schéma 3**).

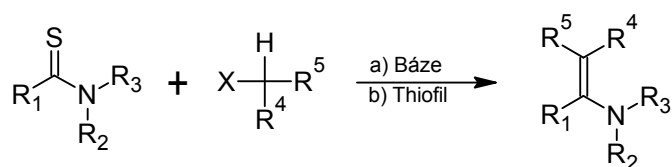


Schéma 3- *Eschenmoserova reakce*.

1. Teoretická část

Halogenace acyklických i cyklických amidů karboxylových kyselin probíhá do polohy α pomocí elektrofilní či radikálové substituce, dále v případě primárních a sekundárních amidů nepřímo přes *N*-halogenovaný intermediát. (Schéma 4).

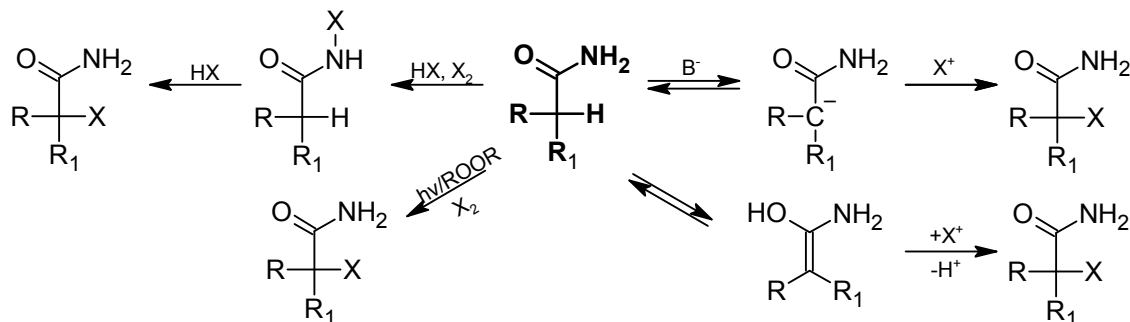


Schéma 4 – α -Halogenace primárních amidů.

Je všeobecně známo, že elektrofilní substituce vodíku na α -uhlíku karboxylových sloučenin probíhá v závislosti na prostředí přes tautomerní enolovou či enolátovou formu. U amidů je však situace složitější, protože ke struktuře těchto látek může v malé míře přispívat také iminolová tautomerní struktura, naznačující zvýšenou reaktivitu na atomu dusíku. (Schéma 5).

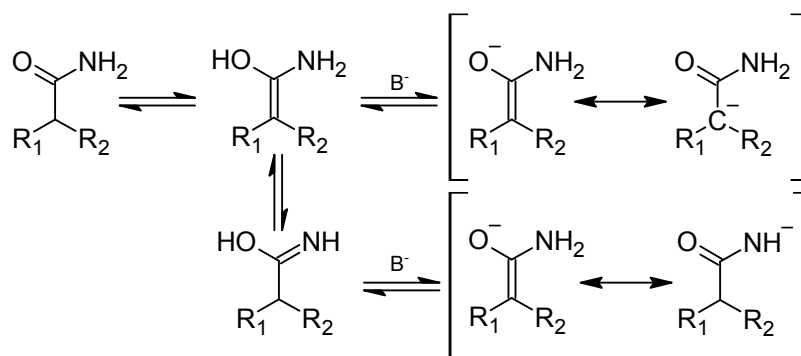


Schéma 5 – Tautomerní formy amidů karboxylových kyselin.

Tato tautomerie se však může projevit pouze v případě primárních a sekundárních amidů. Navíc je u těchto látek vodík na amidickém dusíku slabě kyselý ($pK_a \approx 16-17$ pro primární a $pK_a < 16$ pro sekundární *N*-arylamidy)⁹ a v bazickém prostředí dochází k jeho odštěpení za vzniku velmi reaktivního a resonancí stabilizovaného karbaniontu. Ten pak často přednostně

(kineticky) reaguje s elektrofilny na atomu dusíku a nikoliv na α -uhlíku (termodynamický produkt).

Příkladem jsou dobře známé *N*-halogenace sekundárních amidů a laktamů pomocí vodných roztoků halogenu v bazickém prostředí¹⁰, ve kterém vzniká disproporciací činidlo XO^- , či pomocí kyseliny trichlorisokyanurové¹¹. Vzniklé *N*-halogenamidy jsou omezeně stábe a mohou sloužit buď jako alternativní halogenační činidla, nebo v případě *N*-aryl-*N*-halogenamidů podléhají Ortonově přesmyku na *N*-(2-/4-halogenaryl)amidy¹² (**Schéma 6**). Podobné *N*-halogenace analogických sulfonamidů se v praxi používají při výrobě některých desinfekčních látek¹¹ (Chloramin B a T).

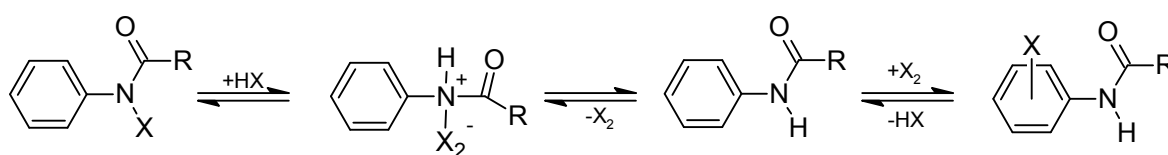


Schéma 6 – Ortonův přesmyk.

Ve vodném alkalickém prostředí dochází k přednostní halogenaci primárních amidů na dusík, avšak vzniklý *N*-halogenamid je v tomto prostředí nestálý a působením báze se za současné α -eliminace halogenvodíku přesmykuje na isokyanát. Ani isokyanát však není v alkalickém prostředí stálý a hydrolyzuje se nejprve na karbamát a po jeho dekarboxylaci vzniká až primární amin. Tato reakční sekvence je známa jako Hofmannovo odbourávání¹³ (**Schéma 7**).

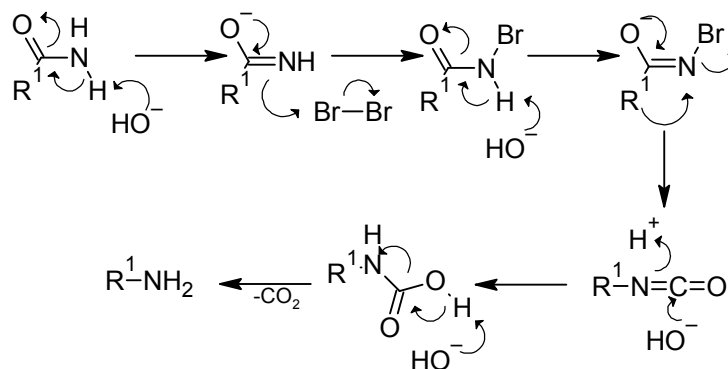


Schéma 7 – Hofmannovo odbourávání.

Poněkud jiná situace nastává v kyselém a neutrálním (nejlépe) aprotickém prostředí. Zde je možné realizovat i halogenaci na α -uhlíku, probíhající přes enolformu amidu. Tato reakce bude detailněji diskutována v následující kapitole.

Kromě iontového průběhu halogenace v závislosti na podmínkách a činidle přichází v úvahu i radikálová substituce. Tato radikálová substituce bývá obvykle méně selektivní, než elektrofilní substituce, což je způsobeno vyšší reaktivitou radikálů. K průběhu radikálové substituce je potřeba použití promoterů homolytického štěpení, jako jsou organické peroxidy, nebo ultrafialové záření. Dále je nutné použití málo polárního rozpouštědla, které se samo za radikálových podmínek nehalogenuje. Jedním z mála takovýchto rozpouštědel je tetrachlormethan.

Obecný mechanismus radikálových substitucí začíná iniciační reakcí, při které probíhá homolytické štěpení činidla na volné radikály. Následuje propagační část reakce, při níž reaguje substrát s volnými radikály činidla, nejčastěji za vzniku substrátového radikálu a aduktu činidla s vodíkem. Substrátový radikál dále reaguje s činidlem za vzniku požadovaného produktu a radikálu činidla¹⁴ (**Schéma 8**). Při radikálových reakcích dochází k terminaci kombinací veškerých možných radikálů, čímž dochází ke vzniku nečistot.

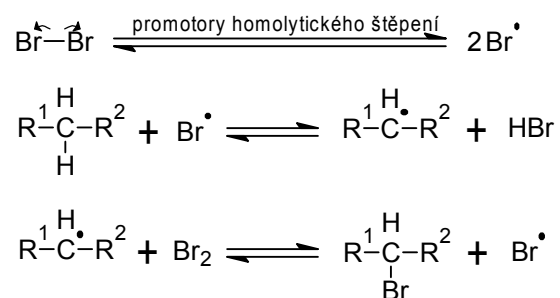


Schéma 8 – Mechanismus radikálové substituce na příkladu bromace.

1.1 Halogenace pomocí *N*-halogensukcinimidu

N-Halogensukcinimidy (obecně NXS, kde X: Cl, Br, I) jsou populární a univerzální halogenační činidla. NXS jsou za laboratorních podmínek pevné a stabilní látky, což činí práci s nimi velmi jednoduchou. Používají se buď jako takové, nebo častěji jako roztok v rozpouštědlech, která odolávají halogenacím. Mechanismus elektrofilních halogenací těmito činidly spočívá v rovnovážné disociaci na sukcinimid a halogen za přítomnosti stopového množství halogenovodíku¹⁵ (**Schéma 9**). Rovnovážně vzniklý halogen se následně váže na substrát za vzniku halogenovaného produktu a halogenovodíku.

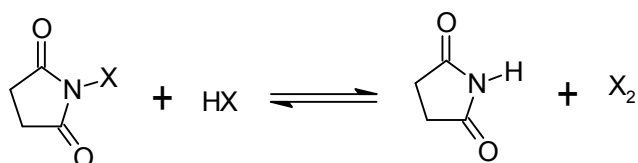
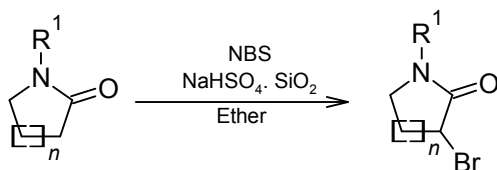


Schéma 9 – Disociace NXS.

1.1.1 Příklady syntéz využívajících *N*-halogensukcinimidy

V literatuře je popsána řada syntéz, využívajících NXS. V roce 2005 popsal *Das et al*^{16a,b} bromaci laktamů, laktonů a ketonů pomocí NBS za heterogenní katalýzy aduktu silikagelu s hydrogensíranem sodným. Díky použitému katalyzátoru probíhala reakce za mírných podmínek (80 °C, 3h) s udanými výtěžky 62-95 % monobromovaného produktu, kde nižší výtěžky byly způsobeny vyšší sterickou náročností substrátů (**Schéma 10**).



a) $n = 0$, $R^1 = me$ 95 %, **b)** $n = 0$, $R^1 = cyklohexyl$ 84 %, **c)** $n = 1$, $R^1 = me$ 62 %

Schéma 10 – Bromace laktamů pomocí NBS.

Xu et al^{17a,b} použili NBS pro bromaci 3-substituovaných oxindolů v dichlormethanu (DCM) při teplotě 0 °C. Po rozdělení reakční směsi pomocí kolonové chromatografie získali produkt monobromace modelového 3-ethyloxindolu s výtěžkem 41 % (**Schéma 11**), tímto postupem připravili dalších 14 látek bez udaného výtěžku reakce.

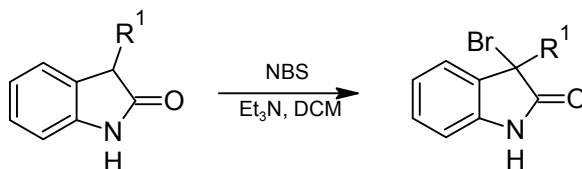
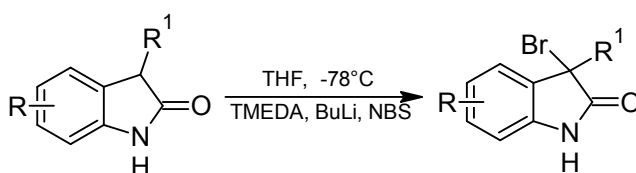


Schéma 11 – Bromace 3-substituovaných oxindolů pomocí NBS.

*Fuchs et al*⁸ Popsali reakci NBS s 3-substituovanými oxindoly v prostředí tetrahydrofuranu (THF), při teplotách $t = -78\text{ °C}$ v silně bazickém prostředí tetramethyldiaminu (TMEDA) a butyllithia (BuLi). Zpracováním reakční směsi získali výtěžek 60-75 % monobromovaných derivátů (**Schéma 12**).



a) $R = H$, $R^1 = 1\text{-triisopropylsilyloxyhexenyl}$ 74 %, **b)** $R = H$, $R^1 = \text{hex-2-yn-6-yl}$ 64 %

Schéma 12 – Bromace pomocí NBS v silně bazickém prostředí.

*Sreedhar et al*¹⁹ popsali účinnou syntézu α -halogenovaných laktamů a cyklických β -keto esterů pomocí NXS v dimethyl sulfoxidu (DMSO) za laboratorní teploty. Byl uveden optimální čas bromace a chlorace γ a δ laktamů 60 min, zatímco jodace za identických podmínek probíhala 120 min. Takto bylo získáno 70 % produktu monochlorace a monobromace, produkty monoiodace byly získány v 60 % výtěžcích (**Schéma 13**).

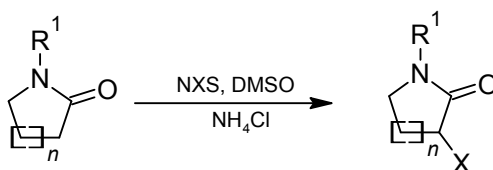


Schéma 13 – Halogenace laktamů za použití NXS.

1.2 Halogenace pomocí X₂

Nejstarším způsobem halogenace je přímé použití molekulárního halogenu. Halogen lze do reakční směsi dávkovat probubláváním (Cl₂), přikapáváním (Br₂) či přisypáváním (I₂). Častěji se však využívají roztoky halogenu v organických rozpouštědlech odolávajících halogenacím. Pro některé reakce lze také využít vodných roztoků halogen-halogenid (tzv. polyhalogenidy), které se obvykle dají připravit ve vyšších koncentracích, než čistý vodný roztok halogenu.

Přímé reakce organických látek s molekulárním fluorem jsou obecně obtížně realizovatelné, jelikož dochází k formálnímu spalování až na tetrafluormethan (**Schéma 14**). Zavádění fluoru na α-uhlík se tedy nejčastěji provádí substitucí jiné funkční skupiny za fluor pomocí speciálních činidel.

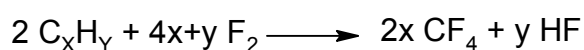


Schéma 14 – Obecná reakce organických látek s fluorem.

1.2.1 Příklady syntéz využívajících X₂

V roce 1945 popsal *Sumpter et al*²⁰ reakci bromu s oxindolem za různých podmínek. Při provedení reakce ve vroucí vodě a přikapávání vodného roztoku Br₂·KBr získali 5-bromoxindol, popřípadě v nadbytku činidla vznikl 5,7-dibromoxindol (**Schéma 15**).

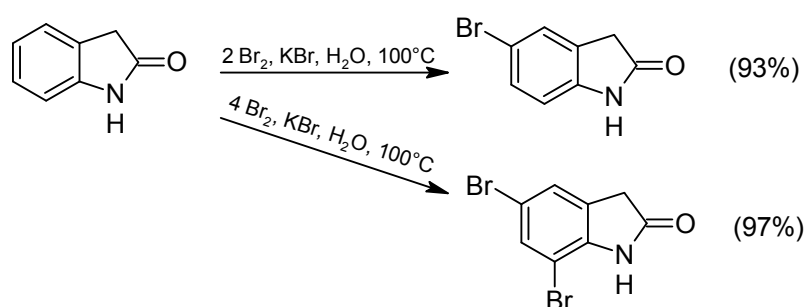


Schéma 15 – Bromace oxindolu polybromidem draselným ve vodě.

Následně stejní autoři uvádějí, že reakce oxindolu s bromem ve vroucím tetrachlormethanu (**Schéma 16**) poskytovala směs 3-bromoxindolu a 3,3-dibromoxindolu. Při použití nadbytku bromu vznikal pouze 3,3-dibromoxindol.

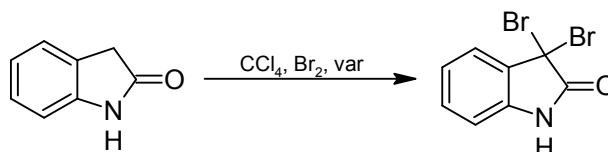


Schéma 16 – Bromace oxindolu nadbytkem bromu v CCl_4 .

Obdobný postup použila v roce 2020 výzkumná skupina *Christodoulou et al*²¹ k bromaci 3-benzyloxindolu. Reakce byla provedena v dichlormethanu za laboratorní teploty s mírným nadbytkem Br_2 , čímž vznikal produkt substituovaný do poloh 3 a 5 (**Schéma 17**). Po rozdělení reakční směsi na chromatografické koloně byl uveden výtěžek 85 % 3-bromovaného derivátu.

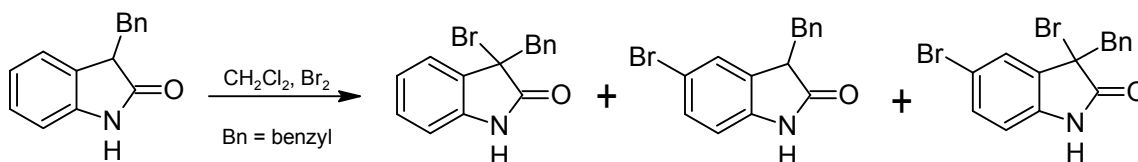
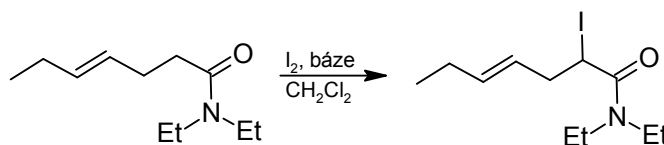


Schéma 17 – Bromace 3-benzyloxindolu pomocí Br_2 .

V roce 1992 popsala výzkumná skupina *Kitagawy et al*²² α -jodaci γ,δ -nenasycených amidů. Reakce probíhala do α -polohy při použití stericky náročných bází v aprotických rozpouštědlech. Jako typický příklad je uvedena reakce *N,N*-diethyl-7-fenylhept-4-enamidu v suchém dichlormethanu při laboratorní teplotě za katalýzy 2,4,6-trimethylpyridinem s výtěžkem 84 % α -jodovaného derivátu (**Schéma 18**).



Báze: **a)** 2,4,6-trimethylanilin 84%, **b)** triethylamin 40%, **c)** $Ti(iPr-O)_4$ 23%.

Schéma 18 – Jodace γ,δ -nenasycených amidů.

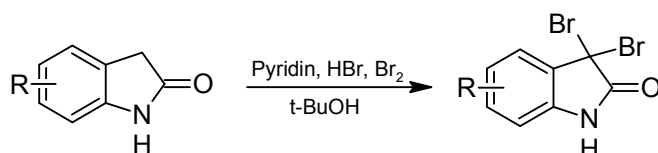
1.2.2 Příklady syntéz využívajících X₂ se speciálními činidly

Wineman *et al*²³ popsali několik syntéz 3,3-dichlor- ϵ -kaprolaktamu a 3,3-dibrom- ϵ -kaprolaktamu z výchozího ϵ -kaprolaktamu reakcí s chlorem a chloridem fosforečným v suchém chloroformu. Při teplotě 0 °C získali produkt ve výtěžku 90 %. Ověřili také možnost chlorace za použití směsi chloru, chloridu fosforečného a fosgenu v chloroformu, což snížilo výtěžek na 28 %.

Následně stejní autoři ověřili možnost bromace ϵ -kaprolaktamu chloridem fosforečným a bromem v chloroformu za katalýzy chloridu zinečnatého při teplotě 0 °C. Udaný výtěžek činil 83 %. Grimm *et al*²⁴ použili ke své bromaci obdobný postup, jako katalyzátor však použili jodid zinečnatý s prakticky stejným výtěžkem 79 % monojodovaného derivátu.

3-chlor- ϵ -kaprolaktam a 3-brom- ϵ -kaprolaktam byly následně připraveny redukcí dihalogenovaných derivátů pomocí vodíku za katalýzy Pd/C v ledové kyselině octové. Výtěžek redukce byl 88 % monochlorderivátu a 94 % monobromderivátu.

Pyridinium tribromid je organický analog již zmiňovaných, komplexních anorganických polyhalogenidů. Bromace některých derivátů oxindolu pomocí pyridinium-tribromidu byla popsána skupinou Kraynacka *et al*²⁵. Reakce byla provedena ve směsi *t*-BuOH, H₂O (5 mL, 23 μ L) se čtyřmi ekvivalenty pyridinium tribromidu s výtěžkem 88-100 % dibromovaného derivátu (**Schéma 19**).



a) 5-Cl 88%, b) 6-Cl 99%, c) 5,6-diCl 100%, d) 4-Bn 100%, e) 4-(4-ClBn) 89%

Schéma 19 – Bromace pomocí pyridiniumtribromidu.

1.3 Halogenace pomocí anorganických solí

Zdrojem halogenu mohou být i halogenidy přechodných kovů ve vyšším oxidačním stavu. Typickým představitelem těchto solí je bromid měďnatý²⁶, který se chová jako bromační činidlo a při reakci se redukuje na bromid měďný.

Alternativně lze jako zdroj halogenu použít i soli přechodných i nepřechodných kovů bez oxidačních účinků a oxidovadlo do reakční směsi přidat z externího zdroje. V praxi byl například použit chlorid hlinitý, nebo zinečnatý ve směsi s octanem olovičitým²⁷.

V roce 1994 popsal *Kobayashi et al*⁶ bromaci oxindolu pomocí čtyř ekvivalentů CuBr_2 v EtOAc při refluxu. Byl získán výtěžek 72 % 3,3-dibromoxindolu. *Quan et al*²⁸ popsali bromaci *N*-methyl-oxindolu v EtOAc pomocí 1,1 ekvivalentu CuBr_2 s výtěžkem 54 % 3-brom-*N*-methyloxindolu.

*Kim et al*²⁷ popsali halogenace karbonylových sloučenin, amidů, laktamů a *N*-heterocyklů v CH_3CN pomocí bromidů a chloridů Ti^{4+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} za využití oxidačních vlastností Pb^{4+} ve formě $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ (Schéma 20).

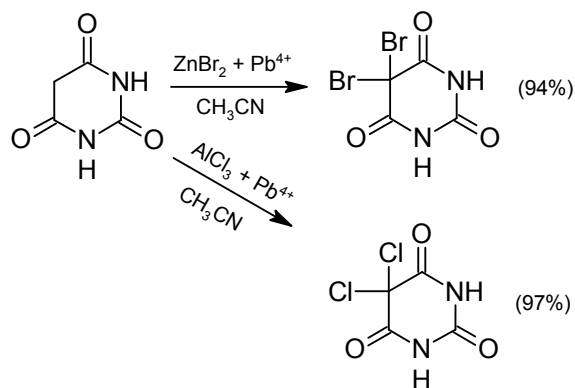
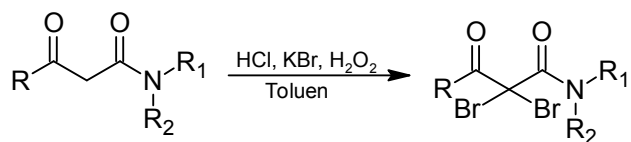


Schéma 20 – Halogenace anorganickými solemi na příkladu kys. Barbiturové.

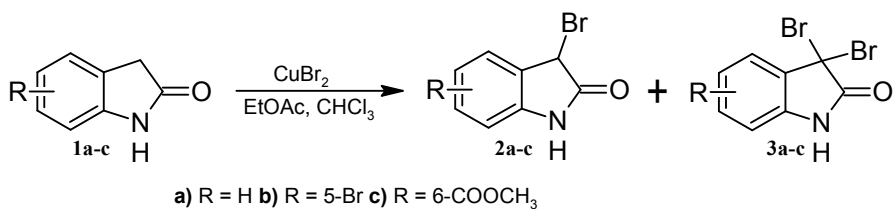
*Kirihara et al*²⁹ použili pro bromaci 1,3-diketonů, β -ketoamidů a β -ketoesterů KBr za použití oxidačního činidla H_2O_2 v kyselém prostředí HCl v emulzi s toluenovou fází, obsahující substrát (Schéma 21). Reakce probíhala v kvantitativním výtěžku dibromovaných derivátů.



$R, R_1, R_2 = \text{alkyl, aryl, H}$

Schéma 21 – bromace pomocí KBr za použití H_2O_2 v kyselém prostředí

Marek *et al*³⁰ popsali na našem pracovišti ÚOChT monobromaci některých derivátů oxindolu za použití 2 ekvivalentů $CuBr_2$ ve směsích $CHCl_3:EtOAc$ v různých poměrech (**Schéma 22**). Tato publikace se stala základním východiskem pro řešení mé bakalářské práce.



a) 1 = 37 %, 2 = 26 %, 3 = 27 %

b) 1 = 32 %, 2 = 52 %, 3 = 12 %

c) 1 = 4 %, 2 = 60 %, 3 = 23 %

Schéma 22 – Popsané bromace derivátů oxindolu pomocí $CuBr_2$.

1.4 Další halogenační činidla

Dalším halogenačním činidlem, použitým mimo jiné k halogenaci amidů je *N*-chlor-*N*-methoxybenzen sulfonamid³¹ (dále CMOBSA). Pomocí tohoto činidla byly halogenovány β -ketoestery, β -ketoamidy a *N*-heterocykly v roztoku CH₃CN 20 % nadbytkem oproti stechiometrii reakce. Takto byly získány monochlorované i dichlorované deriváty (Schéma 23).

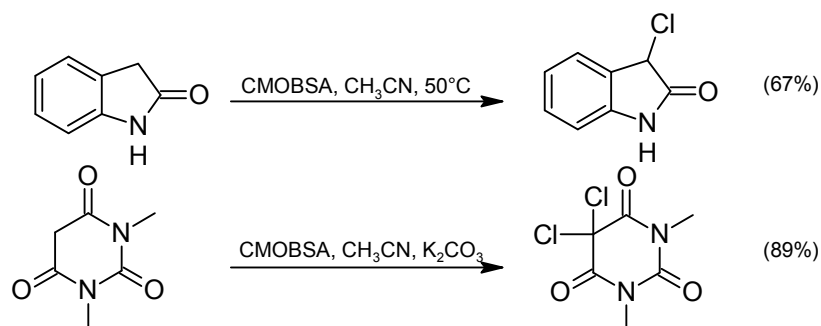


Schéma 23 – Chlorace pomocí CMOBSA.

Kajita *et al*³² prováděli bromaci arenů a *N*-, *O*- a *S*-heterocyklů pomocí systému trimethylsilyl bromid (TMS-Br) jako zdroj bromu a DMSO jako oxidačního činidla pod inertní atmosférou argonu v CHCl₃ při 40 °C, či THF za laboratorní teploty. Jako jeden ze substrátů použili oxindol, ze kterého připravili požadovaný 3-bromoxindol v 39 % výtěžku (CHCl₃) a 72 % (THF) (Schéma 24).

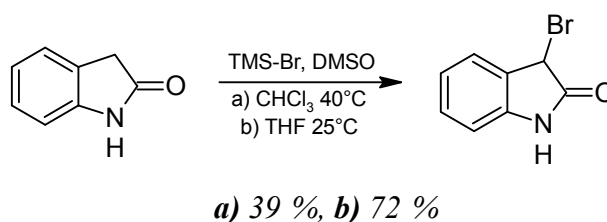


Schéma 24 – Bromace pomocí TMS-Br.

2. Experimentální část

^1H NMR a ^{13}C NMR spektra byla změřena na přístroji Bruker Avance III 400 MHz nebo na přístroji Bruker Ascend 500 MHz. Chemické posuny δ byly vztaženy buďto k chemickému posunu CDCl_3 nebo $\text{DMSO-}d_6$. $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 2,50$ ppm (^1H), $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,26$ ppm (^1H), $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 77,0$ ppm (^{13}C).

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla změřena na přístroji MALDI LTQ Orbitrap XL s použitím dusíkového laseru (337 nm, 60 Hz, 8-20 J) v režimu pro pozitivní ionty. Jako matrice byl použit *trans*-2-[3-(4-*terc.*butylfenyl)-2-methylprop-2-en-1-yliden]malonitril (DCTB).

Tenkovrstvá chromatografie (TLC) byla prováděna na deskách Fluorochem® Aluminium Backed TLC Plates, SiO_2 hrubosti 60 Å, dopovaných indikátorem vykazujícím luminiscenci při 254 nm.

Teploty tání byly změřeny na bodotávku Buchi M-560, body tání připravených sloučenin jsou uváděny bez korekce.

2.1 Substráty a činidla

Substituované oxindoly a 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-on byly použity z komerčních zdrojů bez dalšího čištění. Substituované oxindoly **1a-1f**, **1h** byly zakoupeny od společnosti Fluorochem. 3-Methyloxindol (**1i**) a 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-on (**1g**) byly zakoupeny od společnosti Sigma Aldrich.

Bromid měďnatý byl použitý z komerčních zdrojů (Fluorochem), upraven rozetřením a vysušením ve vakuovém exsikátoru za zvýšené teploty přes noc, pokud není uvedeno jinak.

Rozpouštědla byla použita z komerčních zdrojů (Penta chemicals) a před použitím vysušena na molekulových sítích 4Å, pokud není uvedeno jinak.

2.2 Optimalizační studie

Ve 20 mL uzavíratelné vialce bylo rozpuštěno 133 mg (1 mmol) oxindolu (**1a**) (Schéma 24) v 10 mL rozpouštědla (Tabulka 1) za intenzivního míchání na magnetické míchačce. Do roztoku **1a** bylo přidáno 447 mg (2 mmol) CuBr_2 , reakční směs byla míchána přes noc v uzavřené vialce při 80 °C a poté byla ochlazena na laboratorní teplotu. Nezareagovaný CuBr_2 a vzniklý HBr byly extrahovány do vody a vodná fáze byla několikrát promyta CHCl_3 . Veškeré organické fáze byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a odpařeny na rotační vakuové odparce. Z odparku bylo změřeno ^1H NMR spektrum, ze kterého bylo možné určit relativní zastoupení nezreagované výchozí látky **1a**, proktu monobromace **2a** a dibromace **3a**. Kromě toho byl v některých případech pozorován i vznik isoindiga **4a**.

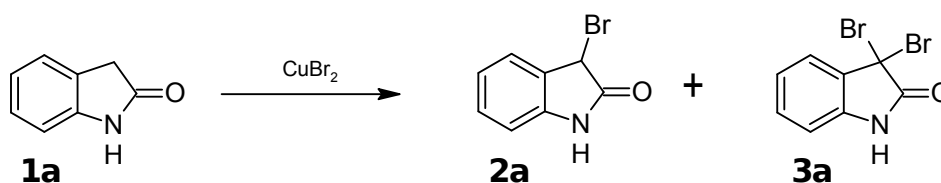


Schéma 25 – Optimalizační reakce.

Vznik isoindiga **4a** lze vysvětlit bazicky katalyzovanou kondenzací dvou molekul **2a** za vývoje HBr (Schéma 25). Roli báze v případě zkoumaných reakcí zastávají nečistoty v činidle CuBr_2 , jedná se hlavně o směsné hydroxidy a uhličitany.

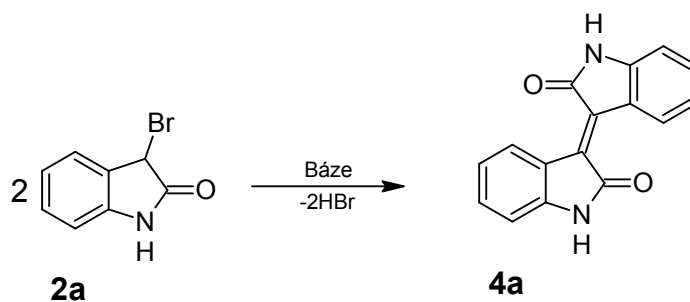


Schéma 26 – Vznik isoindiga 4a.

Tabulka 1 – Zastoupení produktů optimalizačních reakcí v molárních procentech.

	1a (%)	2a (%)	3a (%)	4a (%)
CHCl ₃ *	7	73	18	3
CHCl ₃ :EtOAc (7:3)	3	80	15	2
CHCl ₃ :EtOAc (1:1)	5	78	17	0
CHCl ₃ :EtOAc (3:7)	3	77	18	2
EtOAc	5	75	18	2
CCl ₄ *	7	69	23	2
CH ₃ CN	33	49	0	19

*V surových reakčních směsích byly přítomny také nerozpustné produkty rozkladu, které byly odstraněny při zpracování vzorku k ¹H NMR analýze.

2.2.1 Analýza zastoupení produktů pomocí ¹H NMR

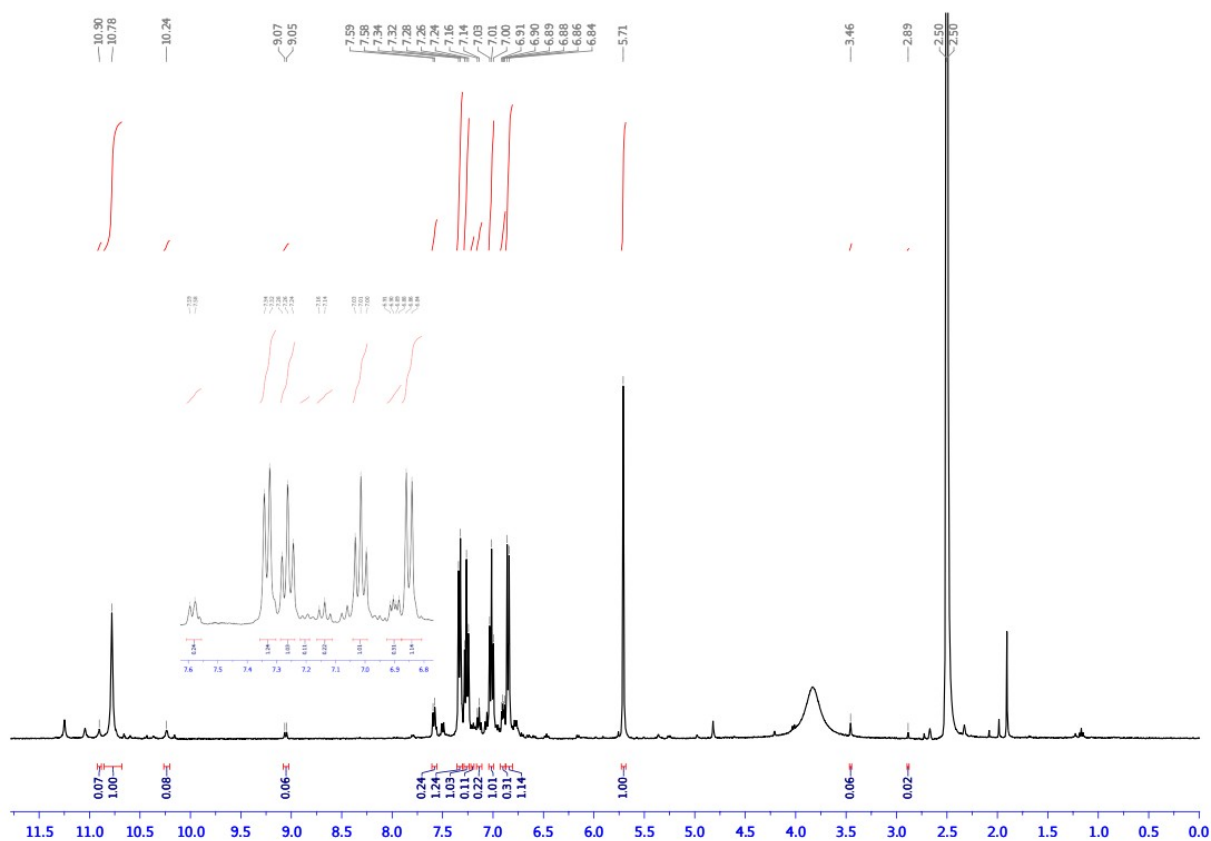


Schéma 27 – ¹H NMR spektrum bromace oxindolu v EtOAc.

Stanovení složení reakční směsi pomocí ^1H NMR analýzy bylo provedeno nalezením píků, odpovídajícím jednotlivým očekávaným složkám reakční směsi. Odpovídající hodnoty chemických posunů byly nalezeny v literatuře. Jako relativní standard kvantitativní analýzy byl zvolen specifický „CHBr“ pík látky **2a** a byla mu přiřazena relativní integrační hodnota 1.

Standardy ^1H chemických posunů z literatury (ppm):

(**1a**): 7,22; 7,17; 6,94; 6,88; 3,44; 2,86.³³

(**2a**): 10,79; 7,33; 7,29-7,25; 7,02; 6,85; 5,72.³⁴

(**3a**): 7,61; 7,31; 7,17; 6,96.⁶

(**4a**): 10,90; 9,06; 7,26; 6,97; 6,84; 6,84.³⁵

Nalezené píky (ppm): 10,90 (**4a**); 10,78 (**2a**); 10,24 (**1a**); 9,06 (**4a**); 7,58 (**3a**); 7,33 (**2a+3a**); 7,26 (**2a**); 7,20 (**1a**); 7,15 (**1a+3a**); 7,02 (**2a**); 6,90 (**1a+3a+4a**); 6,85 (**2a+4a**); 5,71 (**2a**); 3,46 (**1a**); 2,89 (**1a**). Další nalezené píky odpovídají zbytkovým rozpouštědlům, případně nečistotám z molekulových sít. Pro jednoduchost zde nejsou uvedeny typy píků.

Pro kvantitativní zastoupení byly zvoleny píky: 3,46 ppm (**1a**) (0,06); 5,71 ppm (**2a**) (1); 7,58 ppm (**3a**) (0,24) a 9,06 ppm (**4a**) (0,06). Veškeré vypočítané integrační hodnoty odpovídají relativnímu molárnímu zlomku jednotlivých složek. Relativní molární zlomek byl přepočten na molární procenta (**Rovnice 1**), která odpovídají výtěžkům jednotlivých látek **1a-4a** (**Tabulka 1**).

$$x = \frac{X_1 \cdot 100}{\sum_{i=1}^n X_i}$$

Rovnice 1 – Obecný vztah mezi relativním molárním zlomkem a molárními procenty.

$$x_{1a} = \frac{0,06 \cdot 100}{1 + 0,24 + 0,06 + \frac{0,06}{2}} = \frac{6}{1,33} = 5\% \quad x_{2a} = \frac{1 \cdot 100}{1 + 0,24 + 0,06 + \frac{0,06}{2}} = \frac{100}{1,33} = 75\%$$

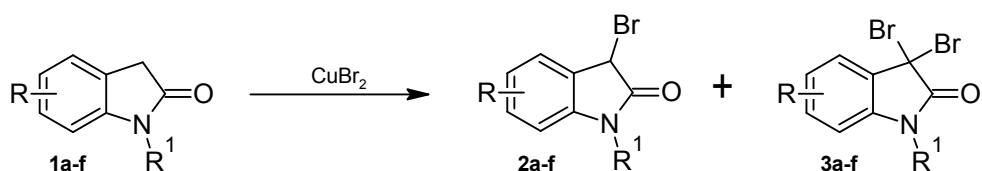
$$x_{3a} = \frac{0,24 \cdot 100}{1 + 0,24 + 0,06 + \frac{0,06}{2}} = \frac{24}{1,33} = 18\% \quad x_{4a} = \frac{\frac{0,06}{2} \cdot 100}{1 + 0,24 + 0,06 + \frac{0,06}{2}} = \frac{3}{1,33} = 2\%$$

Obdobným způsobem bylo vypočítáno také jednotlivé zastoupení produktů v dalších experimentech.

2.3 Preparativní bromace

2.3.1 Obecný postup

Na základě předběžných optimalizačních pokusů, popsanych v předchozí kapitole byl navržen obecný postup bromace dalších substituovaných oxindolů **1a-1f** (Schéma 27) a 1,4-dihydroisochinolin-3(2H)-onu (**1g**) (Schéma 28). Surová reakční směs byla analyzována postupem, uvedeným v předchozí kapitole a veškeré výsledky byly shrnuty do tabulky (Tabulka 2). Reakční produkty bromací byly následně rozděleny kapalinovou chromatografickou kolonou se silikagelovou stacionární fází a mobilní fází hexan:EtOAc v různých poměrech (Tabulka 3). Výjimku tvoří reakční produkty bromace **1d**, které byly rozděleny rekrystalizací. Byly zaznamenány reakční časy jednotlivých bromací (Tabulka 3). Výtěžky jednotlivých frakcí po chromatografii byly zaznamenány do tabulky (Tabulka 4).



- a) $R = H, R^1 = H$; b) $R = 5\text{-Cl}, R^1 = H$; c) $R = H, R^1 = 5\text{-Br}$; d) $R = H, R^1 = 5\text{-NO}_2$;
e) $R = H, R^1 = me$; f) $R = H, R^1 = Ph$

Schéma 28 – Bromace oxindolů **1a-1f** pomocí CuBr_2 .

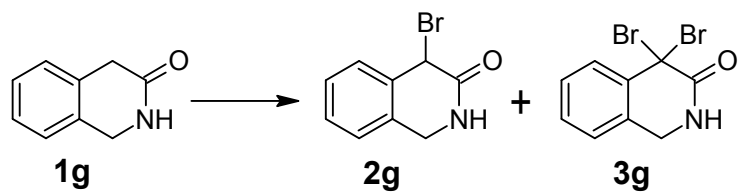


Schéma 29 – Bromace **1g** pomocí CuBr_2 .

Tabulka 2 – Zastoupení produktů dle ¹H NMR analýzy.

	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
a (R = H; R ¹ = H)	10	75	14	1
b (R = 5-Cl; R ¹ = H)	12	71	16	1
c (R = 5-Br; R ¹ = H)	2	86	10	2
d (R = 5-NO ₂ ; R ¹ = H)	11	78	9	2
e (R = H; R ¹ = me)	10	65	21	4
f (R = H; R ¹ = Ph)	7	68	22	3
g	Neměřeno, reakce neprobíhala			

Tabulka 3 – Reakční časy t_r a způsob dělení reakčních směsí.

	t_r	hexan:EtOAc	krystalizace
a (R = H; R ¹ = H)	4	3:1	-
b (R = 5-Cl; R ¹ = H)	4	4:1	-
c (R = 5-Br; R ¹ = H)	4	4:1	-
d (R = 5-NO ₂ ; R ¹ = H)	16	-	THF+heptan
e (R = H; R ¹ = me)	5	5:1	-
f (R = H; R ¹ = Ph)	5	5:1	-
g	Reakce neprobíhala		

Tabulka 4 - Zastoupení produktů dle kapalinové chromatografie.

	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
a (R = H; R ¹ = H)	9	58	7	5
b (R = 5-Cl; R ¹ = H)	14	68	12	2
c (R = 5-Br; R ¹ = H)	10	67	9	2
d (R = 5-NO ₂ ; R ¹ = H)	-	65	-	-
e (R = H; R ¹ = me)	18	38	17	8
f (R = H; R ¹ = Ph)	18	41	19	6
g	85	0	0	0

2.3.2 3-Bromoxindol (2a)

Výtěžek 122 mg (58 %), červenohnědých krystalů s b.t. 162,0-162,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.78 (s, 1H, N-H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.70 (s, 1H, C-H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.7, 140.9, 130.4, 126.6, 126.3, 123.4, 110.6, 38.9.

HRMS: pro [M+H]⁺; vypočteno: 211,9706; nalezeno: 211,9706.

2.3.3 3-Brom-5-chloroxindol (2b)

Výtěžek 168 mg (68 %), naředlý prášek s b.t. 176-177,5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.59 (s, 1H, N-H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H, Ar-H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.67 (s, 1H, C-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 173.4, 141.4, 130.1, 129.2, 126.3, 126.0, 111.8, 39.7.

HRMS: pro [M+(DCTB)+H]⁺; vypočteno: 496,0786; nalezeno: 496,0782.

2.3.4 3,5-Dibromoxindol (2c)

Výtěžek 196 mg (67 %), šedohnědé krystaly s b.t. 190-191,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10.92 (s, 1H, N-H), 7.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.70 (s, 1H, C-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 173.3, 141.7, 132.9, 129.6, 128.7, 113.7, 112.2, 39.4.

HRMS: pro [M+H]⁺; vypočteno: 289,8811; nalezeno: 289,8812.

2.3.5 3-Brom-5-nitroxindol (2d)

Výtěžek 168 mg (65 %), okrový prášek s b.t. 211,5-212 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11.47 (s, 1H, N-H), 8.21 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.81 (s, 1H, C-H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 174.1, 148.8, 142.6, 128.4, 127.3, 121.6, 110.6, 39.43.

HRMS: pro [M+H]⁺; vypočteno: 256,9556; nalezeno: 256,9557.

2.3.6 3-Brom-N-methyloxindol (2e)

Výtěžek 85 mg (38 %), červenohnědé krystaly s b.t. 119-120 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.40 (m, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.80 (s, 1H, C-H), 3.14 (m, *J* = 7.4 Hz, 3H, C-H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.4, 143.8, 130.4, 126.1, 126.0, 123.4, 108.8, 38.6, 26.8.³⁶

HRMS: pro [M+H]⁺; vypočteno: 225,9862; nalezeno: 225,9862.

2.3.7 3-Brom-N-fenyloxindol (2f)

Výtěžek 118 mg (41 %), růžovohnědý prášek s b.t. 99,5-100,5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.50 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.00 (s, 1H, Ar-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 171.5, 143.6, 133.8, 130.4, 129.8, 128.5, 126.6, 126.3, 126.3, 123.6, 109.6, 40.0.

HRMS: pro [M+H]⁺; vypočteno: 288,0019; nalezeno: 288,0018.

2.3.8 3-Brom-1,4-dihydroisochinolin-3(2H)-on (2g)

Na látce **1g** neprobíhala za daných podmínek žádná reakce a zpracováním byla získána pouze výchozí látka **1g**.

3. Výsledky a diskuze

Experimentální část této bakalářské práce navazuje na předchozí poznatky *L. Marka*³⁰ z jeho SVOČ, ve které ověřoval možnost bromace oxindolů pomocí různých činidel. Ve své SVOČ se zabýval bromací oxindolu (**1a**), 5-bromoxindolu (**1e**) a methyl oxindol-6-karboxylátu. Při těchto experimentech bylo zjištěno, že bromace pomocí CuBr₂ v organických rozpouštědlech probíhá selektivně do polohy α s dobrými výtěžky. Tato bakalářská práce se kromě již zmíněných derivátů zabývá bromací i dalších substrátů, jedná se o *N*-methyl, *N*-fenyl, 5-chlor, 5-nitro deriváty, dále neúspěšně o 3-methyl a 6-nitro deriváty. Zároveň byla také prozkoumána reakce CuBr₂ s 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onem.

3.1 Optimalizační reakce

Optimalizace reakčních podmínek byla provedena na nesubstituovaném oxindolu (**1a**). Obdobné reakce byly provedeny *L. Markem*³⁰ v jeho SVOČ, při kterých použil pouze směsi CHCl₃ s EtOAc v poměrech 1:8, 2:7, 1:1 a v případě methyl oxindol-6-karboxylátu 1:5.

V mém případě byly reakce dále sledovány i v dalších vysušených rozpouštědlech, kterými byly CCl₄, CH₃CN a směsi CHCl₃:EtOAc X:Y, dále byla testována a diskutována rozpouštědla THF, DMF a DMSO. DMF a DMSO však byly zavrhnuty z důvodu obtíženého odpařování, při kterém je potřeba roztok zahřívat na teploty, za kterých je možný tepelný rozklad produktů. THF byl ze studie vynechán, jelikož se jedná o silně hygroskopické rozpouštědlo, které se velmi obtížně suší.

Bromace pomocí CuBr₂ byly již v literatuře dříve popsány²⁵ na karbonylových substrátech v rozpouštědlech CHCl₃, EtOAc či jejich směsích v různém poměru. Reakce proto byla ověřena jak v čistém CHCl₃ a EtOAc, tak v jejich směsích v objemovém poměru 3:7, 1:1, 7:3. Samotná reakce probíhala uspokojivě a prakticky stejně ve všech použitých směsích (**Tabulka 1**), v čistém EtOAc i CHCl₃ docházelo k mírně zvýšené tvorbě vedlejšího produktu isoindiga **4a**, v čistém CHCl₃ docházelo navíc ke tvorbě malého množství neidentifikovatelných pevných produktů rozkladu. Obecně se jako optimální rozpouštědlo pro oxindoly jeví směs CHCl₃:EtOAc v objemovém poměru 1:1, či v přebytku CHCl₃. Pro následující experimenty byla proto zvolena směs CHCl₃:EtOAc 3:7, z důvodu dobré rozpustnosti jak výchozích substituovaných oxindolů (**1b-1g**), tak vznikajících produktů.

Halogenace pomocí činidel jako NBS, PCl_5 , $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ a dalších jsou v literatuře popsány za použití rozpouštědla CCl_4 . Já jsem však v literatuře obdobnou bromaci pomocí CuBr_2 v CCl_4 nenalezl, přesto byla reakce vyzkoušena. Bylo zjištěno, že reakce probíhá v CCl_4 za zvýšené tvorby neidentifikovatelných pevných produktů rozkladu, což s přihlédnutím k toxicitě CCl_4 činí toto rozpouštědlo nevhodným.

Bromace v CH_3CN byly inspirovány literaturou, ve které je CH_3CN popsán jako vhodné rozpouštědlo pro halogenace acyklických i cyklických β -ketoesterů a 1,3-dikarboxylových sloučenin²⁸ pomocí ZnBr_2 a AlCl_3 . Bromace substrátu pomocí CuBr_2 v CH_3CN probíhaly za vzniku velkého množství isoindiga **4a**. Zároveň se však jedná o jediné rozpouštědlo, ve kterém nebyl detekován nežádoucí dibromovaný produkt **3a** v reakční směsi. Dále bylo zjištěno, že se v reakční směsi nachází ve zvýšeném množství i výchozí oxindol **1a**.

V literatuře jsou popsány bromace pomocí CuBr_2 za laboratorních teplot²¹ i za teplot varu rozpouštědla EtOAc ^{23,24} s velmi podobnými výsledky. Ověření bylo provedeno pomocí bromace oxindolu **1a** ve dvou uzavřených vialkách, jedna byla zahřívána na teplotu $80\text{ }^\circ\text{C}$, druhá byla ponechána volně bez zahřívání či chlazení. Obě reakční směsi byly sledovány pomocí TLC. Reakce v zahříváné vialce proběhla po 4 h. Dále bylo zjištěno, že reakce probíhá velmi rychle v první hodině. Obdobné pozorování bylo nalezeno v literatuře²⁵, ve které je tato míra kvantifikována na přibližně 90 % pomocí vzniklého Cu_2Br_2 . Reakce za laboratorní teploty proběhla za 6 h, zvolená teplota všech následujících reakcí byla $80\text{ }^\circ\text{C}$ a to z důvodu rychlejšího průběhu reakce, případně vyšší rozpustnosti následujících derivátů oxindolu (**1b-1f**) a vznikajících produktů bromace.

3.2 Bromace oxindolů 1a-1f

Bromace jednotlivých oxindolů byly provedeny podle obecného postupu, popsaného v experimentální části 3.3.

První ověřenou reakcí byla bromace oxindolu **1a** za použití nevysušených rozpouštědel $\text{CHCl}_3:\text{EtOAc}$ (7:3) a nevysušeného činidla CuBr_2 . Bylo zjištěno, že při reakci za těchto podmínek vznikají kromě očekávaných 3-monobromovaných (**2a**) a 3,3-dibromovaných (**3a**) produktů a snadno identifikovatelného isoindiga **4a** ve velké míře i další nerozpustné a blíže neznámé nečistoty. Z tohoto důvodu byly veškeré následující reakce provedeny se suchými rozpouštědly i činidlem.

Reakce oxindolu **1a** za dříve optimalizovaných podmínek proběhla za 4 h, za tuto dobu reakční směs postupně změnila barvu od tmavě modré až černé (suspendovaný CuBr_2), přes tmavě zelenou indikující solvatované ionty Cu^{2+} až po červenou, způsobenou přítomností isoindiga **4a**. Reakce byla rovněž sledována pomocí TLC, které indikovalo vznik 3-bromoxindolu **2a** a 3,3-dibromoxindolu **3a** i isoindiga **4a** téměř okamžitě po započnutí reakce, s následným prudkým nárůstem koncentrace 3-bromoxindolu **2a**, minimálním nárůstem koncentrace 3,3-dibromoxindolu **3a** a pomalým vznikem isoindiga **4a**. Po uplynutí 4 h byla reakce ukončena, jelikož vizuálně zcela vymizelo zelené zbarvení, způsobené solvatovanými ionty Cu^{2+} a analýzou TLC bylo indikováno praktické vymizení výchozího oxindolu **1a**. Následné zahřívání a míchání mělo za následek pouze pomalý vznik dalšího podílu isoindiga **4a**.

Reakční směs byla po zpracování podle obecného postupu, popsaného v experimentální části a rozdělena na chromatografické koloně se silikagelovou stacionární fází a mobilní fází hexan:EtOAc 3:1. Při kontaktu se silikagelem chromatografické kolony se reakční směs částečně vizuálně rozkládala za vzniku hnědého zbarvení na začátku kolony, tato zóna však postupovala kolonou jen minimální rychlostí. První frakcí byl nežádoucí 3,3-dibromoxindol **3a**, silně znečištěn temně červeným isoindigem **4a**. Druhou frakci tvořilo isoindigo **4a**, které podléhalo eluci ve formě rozpitého píku. Třetí frakcí byl hlavní 3-bromoxindol **2a**, v malé míře znečištěn isoindigem **4a**. Toto mírné znečištění mělo za následek zbarvení produktu do červena, jelikož isoindigo **4a** je intenzivně červené i ve velmi malých koncentracích. Následná čtvrtá frakce byla identifikována jako čistý oxindol **1a**.

Reakcí bylo získáno 122 mg (58 %) požadovaného 3-bromoxindolu **2a**. Obdobnou reakci provedl *L. Marek*³⁰ ve své SVOČ, s uvedeným výtěžkem 26 % v EtOAc:CHCl₃ 8:1. Vyšší výtěžky požadovaného 3-bromoxindolu **2a** v případě této bakalářské práce mohou být způsobeny řadou rozdílných podmínek, jako například důkladnost vysušení činidla a rozpouštědla, nebo stupeň rozemletí a kvalita činidla.

Bromace oxindolů, substituovaných na benzenovém jádře halogeny (**1b**, **1c**) probíhaly za optimalizovaných podmínek 4 h. Reakční směsi bromace **1b** a **1c** byly rozděleny na chromatografické koloně se silikagelovou stacionární fází a mobilní fází hexan:EtOAc 4:1. Po rozdělení bylo získáno 168 mg (68 %) 3-brom-5-chloroxindolu **2b** a 196 mg (67 %) 3,5-dibromoxindolu **2c**.

Bromace 5-nitrooxindolu (**1d**) proběhla za 16 h, tento delší reakční čas může být způsoben silně elektronakceptorní povahou nitroskupiny. Pokus o dělení reakční směsi na chromatografické koloně selhalo, jelikož docházelo k reakci se silikagelem a naprostému znehodnocení produktů. Reakční směs byla následně rekrystalizována z vroucí směsi THF+heptan ochlazením na -78 °C, čímž bylo získáno 168 mg (65 %) 3-brom-5-nitrooxindolu **2d**. Společně s bromacemi 5-chlor a 5-bromoxindolu (**1b**, **1c**) se jedná o nejlepší dosažené výtěžky v této bakalářské práci. Společným rysem **1b-d** je substituce benzenového jádra pomocí elektronakceptorních skupin, což může způsobit zvýšenou kyselost α -vodíku. Delší reakční čas bromace **1f** však může poukazovat na optimální míru elektronakceptorní povahy, kde chlor či brom v **1b**, **1c** působí *-I* efektem, kdežto nitroskupina **1d** působí o několik řádů silnějším *-M* efektem, kterým může docházet k destabilizaci vznikajícího karbaniontu.

Bromace *N*-methyloxindolu **1e** a *N*-fenyloxindolu **1f** proběhla za optimalizovaných podmínek za 5 h, za rychlejší tvorby derivátů isoindiga **4e**, **4f**. Reakční směs byla rozdělena na chromatografické koloně se silikagelovou stacionární fází a mobilní fází hexan:EtOAc 5:1 v případě *N*-methyloxindolu **1e** a 10:1 v případě *N*-fenyloxindolu **1f**. Po rozdělení bylo získáno 85 mg (38 %) 3-brom-*N*-methyloxindolu **2e** a 118 mg (41 %) 3-brom-*N*-fenyloxindolu **2f**. Bromace *N*-substituovaných oxindolů **1e** a **1f** obecně probíhaly se sníženými výtěžky požadovaného 3-monobromovaného produktu **2e** a **2f**, vyšší tvorbou 3,3-dibromovaného produktu **3e** a **3f** a s vyšším znečištěním deriváty isoindiga **4e** a **4f**. Nižší výtěžky požadovaných monobromovaných produktů mohou být vysvětleny částečnou sterickou blokadou laktamového kyslíku *N*-substituenty, případně jejich elektronovými efekty.

3.3 Ověření bromace 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onu

1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-on (**1g**) za daných podmínek nepodléhala bromaci a to ani po době několika týdnů, přestože se rovněž jedná o laktam, s formálně benzylovým α uhlíkem, obdobným látkám **1a-1f**. Vysvětlení odlišného chování **1g** může spočívat ve vyšší prostorové flexibilitě většího laktamového kruhu. V důsledku této flexibility může být laktamová skupina vykloněná mimo rovinu, kterou tvoří zbytek molekuly. Vykloněním laktamové skupiny mimo rovinu kruhu vzroste vzdálenost mezi kyselým α -vodíkem a CuBr_2 , který je koordinován k laktamovému kyslíku. Toto pak může mít za následek pozorovanou nízkou reaktivitu substrátu **1g**.

3.4 Neúspěšné bromace derivátů oxindolu

Kromě výše popsaných reakcí se substituovanými oxindoly **1a-1f** a 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onem (**1g**) byla metoda bromace pomocí CuBr_2 vyzkoušena na substrátech 6-nitrooxindol (dále **1h**) a 3-methyloxindol (dále **1i**).

Po rozpuštění látky **1h** a následném přidavku CuBr_2 reakce probíhala po dobu 16 h, po které došlo k úplnému vymizení výchozí látky. Výsledkem byla směs, skládající se z velké části z isoindiga **4h**, ve formě suspenze. Dále byl v roztoku přítomen i požadovaný 3-monobromovaný produkt **2h** a malé množství 3,3-dibromovaného produktu **3h**. Následné dělení na chromatografické koloně selhalo, jelikož docházelo k reakci se silikagelem, čímž se produkty bromace zcela znehodnotily. Dále byla vyzkoušena metoda rekrystalizace z vroucí směsi THF+heptan ochlazením na $-78\text{ }^\circ\text{C}$, čímž byl získán prášek lososové barvy. Tento prášek byl podroben ^1H NMR spektroskopii, kterou byl stanoven obsah produktu **2h** na přibližně 50 %.

Reakce látky **1i** za daných podmínek neprobíhala a to ani po několika týdnech. Analýza pomocí TLC ukázala, že reakční směs obsahovala pouze výchozí látku **1i**. Je pravděpodobné, že reakce neprobíhala z důvodu sterické blokáce polohy α -methylovou skupinou. Toto zjištění bylo překvapující, jelikož methylová skupina se obvykle nepočítá mezi stericky náročné funkční skupiny. Zároveň bylo experimentem ověřeno, že za daných podmínek reakce neprobíhá ani na laktamový dusík, případně na benzenové jádro.

4. Závěr

V rámci bakalářské práce bylo pomocí CuBr_2 úspěšně připraveno šest 3-monobromovaných derivátů oxindolu ve výtěžcích 38 % - 68 %. Dále byla ověřena reakce 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onu, přičemž bylo zjištěno, že bromace za daných podmínek nepodléhá. Rovněž bylo zjištěno, že reakce za daných podmínek neprobíhá na stericky bráněném 3-methyloxindolu.

Obecným problémem monohalogenací, vztahující se i k dalším halogenačním činidlům, je vznik dihalogenovaných produktů. V některých případech dochází také ke kondenzačním reakcím vzniklých produktů, jako například vznik isoindiga a jeho derivátů při reakcích popsaných v této bakalářské práci. Vznik dihalogenovaných produktů lze do určité míry kontrolovat množstvím činidla, případně rozpouštěla. Přesto dochází k jejich vzniku i při použití ekvimolárního množství činidla.

Obecně se tato reakce jeví jako vhodná pro přípravu α -monobromovaných oxindolů, které jsou substituované elektronakceptorními skupinami na benzenovém jádře, jako jsou **1b**, **1c** a **1d**, se kterými bylo dosaženo nejlepších výsledků (>60 % výtěžek).

Reakce s *N*-substituovanými deriváty (**1e** a **1f**) probíhá pomaleji a s nižšími výtěžky okolo 40 %, dále dochází ke zvýšenému vzniku 3,3-dibromovaného produktu a derivátů isoindiga.

Jako naprosto nevhodné substráty se jeví 3-alkyloxindoly, kde i nejméně stericky náročný 3-methyloxindol (**1i**) za daných podmínek nereagoval.

Reakce s 1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onem (**1g**) neproběhla vůbec a to ani po době několika týdnů. Možným vysvětlením této skutečnosti je, že bromace pomocí CuBr_2 neprobíhá na prostorově flexibilních substrátech. Tuto spekulaci je možné podpořit literaturou^{26,37,38}, ve které jsou popsány pouze bromace substrátů s planárním uspořádáním, jako jsou β -ketoestery a 1,3-dikarbonylové sloučeniny.

Bromace pomocí CuBr_2 se jeví jako výhodné z pohledu bezpečnosti práce v porovnání s halogenacemi pomocí roztoků X_2 a NXS či dalšími *N*-halogenamidy. Jedná se tedy o činidlo, které lze využít selektivně pro α -bromace malé skupiny substrátů.

5. POUŽITÁ LITERATURA

- 1 EL BOUAKHER, Abderrahman, Arnaud MARTEL a Sébastien COMESSE. α -Halogenoacetamides: versatile and efficient tools for the synthesis of complex aza-heterocycles. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2019, **17**(37), 8467-8485. ISSN 477-0520. Dostupné z: doi:10.1039/C9OB01683J
- 2 FANTINATI, Anna, Vinicio ZANIRATO, Paolo MARCHETTI a Claudio TRAPELLA. The Fascinating Chemistry of α -Haloamides. *ChemistryOpen*. 2020, **9**(2), 100-170. ISSN 2191-1363. Dostupné z: doi:10.1002/open.201900220
- 3 CRIMIN, Paolo, Ferruccio D'ANGELI a Augusto C. VERONESE. Phase-Transfer-Catalyzed Reactions of α -Haloamides: Synthesis of α -Lactams. *Synthesis*. 1982, **07**, 586-587. ISSN 0039-7881. Dostupné z: doi:10.1055/s-1982-29870
- 4 CLARK, Andrew J., Jonathan N. DUCKMANTON, Fulvia FELLUGA, et al. Cu⁰-Promoted Cyclisation of Unsaturated α -Halogeno Amides To Give β - and γ -Lactams. *European Journal of Organic Chemistry*. 2016, **14**, 2479-2491. ISSN 1434193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.201600249
- 5 MARCHETTI, Paolo. Reactions of 2-bromopropanamides with conjugated bases of representative β -dicarbonyl compounds. Synthesis of 2,5-dioxopyrrolidines and oxazolidine-4-ones. *Tetrahedron Letters*. 2003, **44**(21), 4121-4123. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(03)00853-0
- 6 KOBAYASHI, Motomasa, Shunji AOKI, Katsuhiko GATO, Katsuyoshi MATSUNAMI, Michio KUROSU a Isao KITAGAWA. Marine Natural Products. XXXIV. Trisindoline, a New Antibiotic Indole Trimer, Produced by a Bacterium of *Vibrio* sp. Separated from the Marine Sponge *Hyrtios altum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1994, **42**(12), 2449-2451. ISSN 0009-2363. Dostupné z: doi:10.1248/cpb.42.2449
- 7 AHMAD, Rohaya a Fatimah SALIM. *Oxindole Alkaloids of Uncaria (Rubiaceae, Subfamily Cinchonoideae)*. Elsevier, 2015, 2015, s. 485-525. Studies in Natural Products Chemistry. ISBN 9780444634733. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-444-63473-3.00012-5
- 8 MAREK, Lukáš, 2017. *Syntéza derivátů 3-[amino(aryl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-onů s využitím Eschenmoserovy reakce*. Univerzita Pardubice. Bakalářská práce. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Ústav organické chemie a technologie.

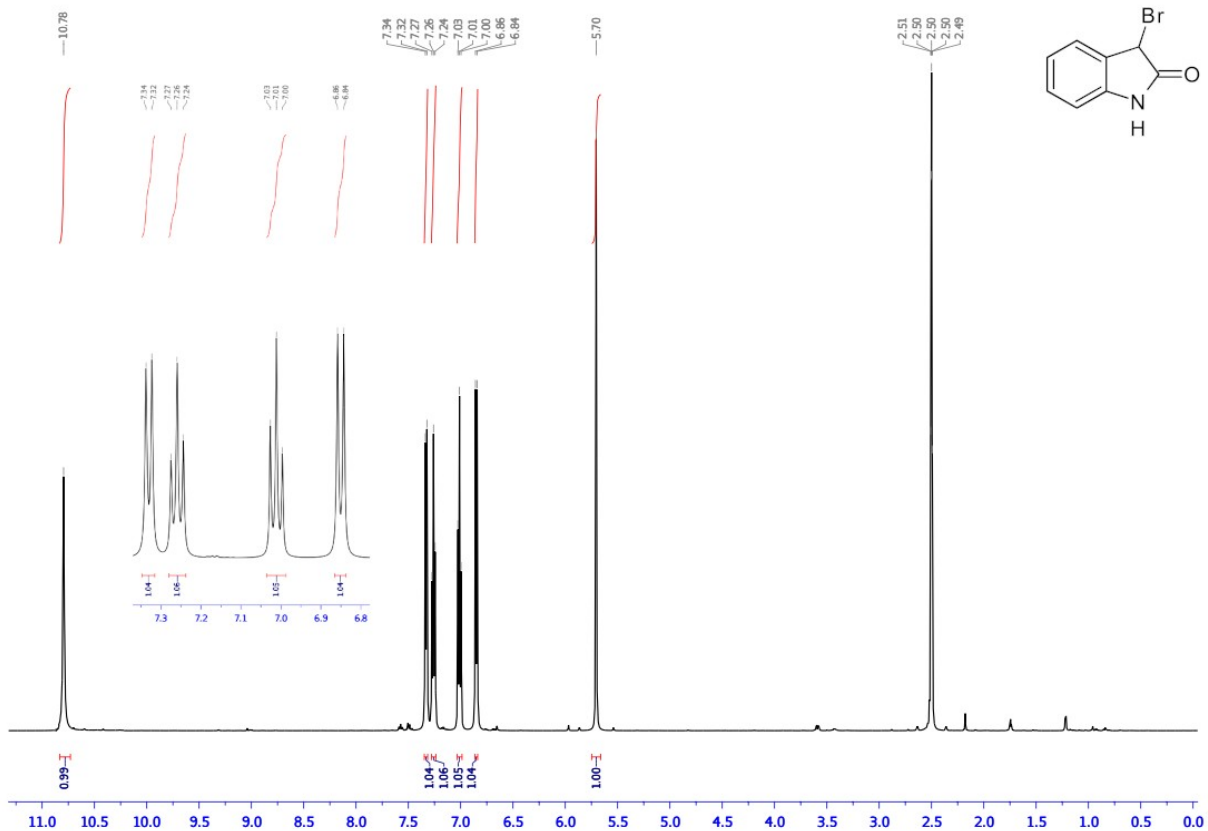
- 9 BORDWELL, Frederick G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. *Accounts of Chemical Research*. 1988, **21**(12), 456-463. ISSN 0001-4842. Dostupné z: doi:10.1021/ar00156a004
- 10 BEEBE, Thomas R. a James W. WOLFE. *N*-bromination of amides, imides, and sulfonamides with acetyl hypobromite. *The Journal of Organic Chemistry*. 1970, **35**(6), 2056-2057. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo00831a090
- 11 SHIRI, Azam a Ahmad KHORAMABADI-ZAD. Preparation of Several Active *N*-Chloro Compounds from Trichloroisocyanuric Acid. *Synthesis*. 2009, **16**, 2797-2801. ISSN 0039-7881. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1216889
- 12 WANG, Zerong. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2010. ISBN 9780470638859. Dostupné z: doi:10.1002/9780470638859
- 13 BARASSI, Giancarlo a Thomas BORRMANN. *N*-chlorination and Orton Rearrangement of Aromatic Polyamides, Revisited. *Journal of Membrane Science & Technology*. 2012, 02(02). ISSN 21559589. Dostupné z: doi:10.4172/2155-9589.1000115
- 14 MCMURRY, John. *Organická chemie*. 2. české vydání. Vysoké učení technické v Brně: VUTIUM, 2012. ISBN 978-80-214-4769-1.
- 15 FIESER, Louis F., Mary FIESER a Tse-Lok HO. *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, 2006. ISBN 0471264199.
- 16a DAS, Biswanath, Katta VENKATESWARLU, Gurrām MAHENDER a Ibrām MAHENDER. A simple and efficient method for α -bromination of carbonyl compounds using *N*-bromosuccinimide in the presence of silica-supported sodium hydrogen sulfate as a heterogeneous catalyst. *Tetrahedron Letters*. 2005, **46**(17), 3041-3044. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2005.03.020
- 16b DAS, Biswanath, Katta VENKATESWARLU, Harish HOLLA a Maddeboina KRISHNAIAH. Sulfonic acid functionalized silica: A remarkably efficient heterogeneous reusable catalyst for α -monobromination of carbonyl compounds using *N*-bromosuccinimide. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2006, **253**(1-2), 107-111. ISSN 13811169. Dostupné z: doi:10.1016/j.molcata.2006.03.011

- 17a XU, Jian, Ziwei ZHONG, Mingyi JIANG, Yuqiao ZHOU, Xiaohua LIU a Xiaoming FENG. Asymmetric Catalytic Concise Synthesis of Hetero-3,3'-Bisoxindoles for the Construction of Bispyrroloindoline Alkaloids. *CCS Chemistry*. , 1894-1902. ISSN 2096-5745. Dostupné z: doi:10.31635/ccschem.020.202000443
- 17b XU, Jian, Runze LI, Nian XU, Xiaohua LIU, Fei WANG a Xiaoming FENG. Enantioselective [4 + 2] Cycloaddition/Cyclization Cascade Reaction and Total Synthesis of cis-Bis(cyclotryptamine) Alkaloids. *Organic Letters*. 2021, **23**(5), 1856-1861. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/acs.orglett.1c00260
- 18 FUCHS, James R. a Raymond L. FUNK. Indol-2-one Intermediates: Mechanistic Evidence and Synthetic Utility. Total Syntheses of (±)-Flustramines A and C. *Organic Letters*. 2005, **7**(4), 677-680. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/ol047532v
- 19 SREEDHAR, B., P. SURENDRA REDDY a M. MADHAVI. Rapid and Catalyst-Free α -Halogenation of Ketones using *N*-Halosuccinamides in DMSO. *Synthetic Communications*. 2007, **37**(23), 4149-4156. ISSN 0039-7911. Dostupné z: doi:10.1080/00397910701574908
- 20 SUMPTER, Ward C., Marion MILLER a Laura Nell HENDRICK. A Study of Certain Brominated Derivatives of Oxindole. *Journal of the American Chemical Society*. 1945, **67**(10), 1656-1658. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01226a011
- 21 CHRISTODOULOU, Michael S., Ferdinando NICOLETTI, Katia MANGANO, Maria Assunta CHIACCHIO, Giorgio FACCHETTI, Isabella RIMOLDI, Egle M. BECCALLI a Sabrina GIOFRÈ. Novel 3,3-disubstituted oxindole derivatives. Synthesis and evaluation of the anti-proliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020, **30**(2). ISSN 0960894X. Dostupné z: doi:10.1016/j.bmcl.2019.126845
- 22 KITAGAWA, Osamu, Tokushi HANANO, Tatsuya HIRATA, Tadashi INOUE a Takeo TAGUCHI. A facile α -iodination reaction of unsaturated amides. *Tetrahedron Letters*. 1992, **33**(10), 1299-1302. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(00)91606-X
- 23 WINEMAN, Robert J., Eu-Phang T. HSU a Constantine E. ANAGNOSTOPOULOS. α -Halogenation Products of ϵ -Caprolactam and their Transformation to DL-Lysine 1. *Journal of the American Chemical Society*. 1958, **80**(23), 6233-6237. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01556a019

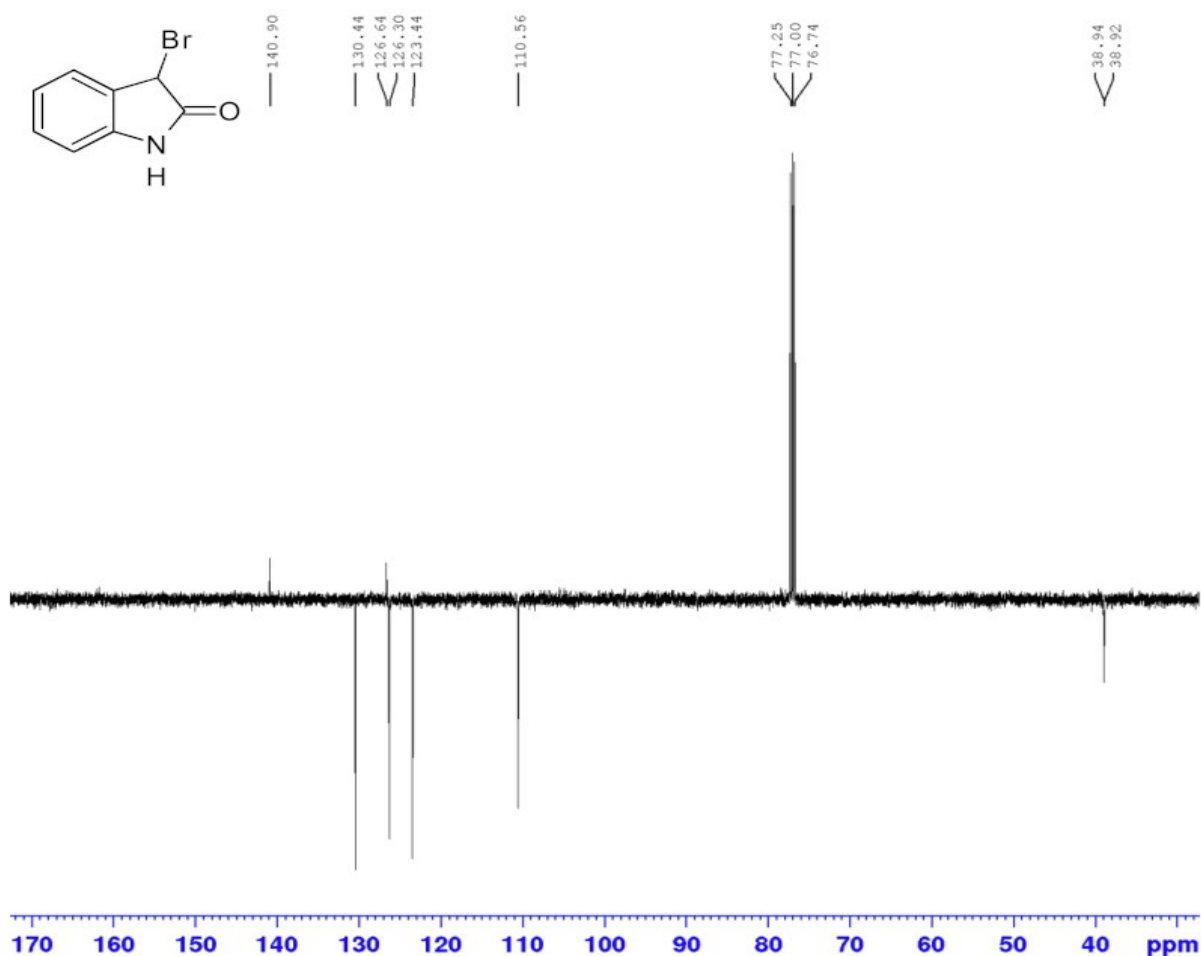
- 24 GRIMM, Jonathan B, James P STABLES a Milton L BROWN. Design, synthesis, and development of novel caprolactam anticonvulsants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2003, **11**(18), 4133-4141. ISSN 09680896. Dostupné z: doi:10.1016/S0968-0896(03)00400-0
- 25 KRAYNACK, Erica A., Jackline E. DALGARD a Federico C.A. GAETA. An improved procedure for the regiospecific synthesis of electron deficient 4- and 6-substituted isatins. *Tetrahedron Letters*. 1998, **39**(42), 7679-7682. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(98)01719-5
- 26 KING, L. Carroll a G. Kenneth OSTRUM. Selective Bromination with Copper(II) Bromide 1. *The Journal of Organic Chemistry*. 1964, **29**(12), 3459-3461. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo01035a003
- 27 KIM, Jeum-Jong, Deok-Heon KWEON, Su-Dong CHO, Ho-Kyun KIM, Sang-Gyeong LEE a Yong-Jin YOON. Conversion of Nucleophilic Halides to Electrophilic Halides: Efficient and Selective Halogenation of Azinones, Amides, and Carbonyl Compounds Using Metal Halide/Lead Tetraacetate. *Synlett*. 2006, (2), 194-200. ISSN 0936-5214. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-926224
- 28 QUAN, Bao-Xue, Jun-Rui ZHUO, Jian-Qiang ZHAO, Ming-Liang ZHANG, Ming-Qiang ZHOU, Xiao-Mei ZHANG a Wei-Cheng YUAN. [4 + 1] annulation reaction of cyclic pyridinium ylides with in situ generated azoalkenes for the construction of spirocyclic skeletons. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2020, **18**(10), 1886-1891. ISSN 1477-0520. Dostupné z: doi:10.1039/C9OB02733E
- 29 KIRIHARA, Masayuki, Shiho OGAWA, Takuya NOGUCHI, et al. Chemoselective Bromination of Active Methylene and Methyne Compounds by Potassium Bromide, Hydrochloric Acid and Hydrogen Peroxide. *Synlett*. 2006, 2006(14), 2287-2289. ISSN 0936-5214. Dostupné z: doi:10.1055/s-2006-948207
- 30 MAREK, Lukáš. *Příprava substituovaných 3-brom-1,3-dihydro-2H-indol-2-onů*. Univerzita Pardubice, 2017. Studentská vědecká a odborná činnost. Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko-technologická, Ústav organické chemie a technologie. Vedoucí práce Jiří Hanusek.
- 31 PU, Xiaoqiu, Qingwei LI, Zehai LU a Xianjin YANG. A Chlorinating Reagent: *N*-chloro-*N*-methoxybenzene Sulfonamide. *European Journal of Organic Chemistry*. 2016. ISSN 1434193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.201601226

- 32 KAJITA, Harutake a Antonio TOGNI. A Oxidative Bromination of (Hetero)Arenes in the TMSBr/DMSO System: A Non-Aqueous Procedure Facilitates Synthetic Strategies. *ChemistrySelect*. 2017, **2**(3), 1117-1121. ISSN 23656549. Dostupné z: doi:10.1002/slct.201700024
- 33 YANG, Yi-yu, Ming-ming LIN, Yan-xi WANG a Ye-gao CHEN. Compounds from the Pods of Albizia Julibrissin. *Chemistry of Natural Compounds*. 2020, **56**(2), 328-330. ISSN 0009-3130. Dostupné z: doi:10.1007/s10600-020-03021-2
- 34 KAMMEL, Richard, Denisa TARABOVÁ, Břetislav BROŽ, Veronika HLADÍKOVÁ a Jiří HANUSEK. Formation of 3-[amino(aryl)-methylidene]-1,3-dihydro-2 H -indol-2-ones involving ring transformation of 2-aryl-5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoles. *Tetrahedron*. 2017, **73**(14), 1861-1866. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/j.tet.2017.02.045
- 35 PATEL, Pitambar a Gongutri BORAH, 2017. Synthesis of oxindole from acetanilide via Ir(III)-catalyzed C–H carbenoid functionalization. *Chemical Communications*. **53**(2), 443-446. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C6CC08788D
- 36 PALADHI, Sushovan, Sang Yeon PARK, Jung Woon YANG a Choong Eui SONG. Asymmetric Synthesis of α -Fluoro- β -Amino-oxindoles with Tetrasubstituted C–F Stereogenic Centers via Cooperative Cation-Binding Catalysis. *Organic Letters*. 2017, **19**(19), 5336-5339. ISSN 1523-7060. Dostupné z: doi:10.1021/acs.orglett.7b02628
- 37 KAŁUŻA, Zbigniew, Arkadiusz KAZIMIERSKI, Krzysztof LEWANDOWSKI, Kinga SUWIŃSKA, Beata SZCZĘSNA a Marek CHMIELEWSKI. A new synthetic approach to 5-dethia-4-methyl-5-oxacephems. *Tetrahedron*. 2003, **59**(31), 5893-5903. ISSN 00404020. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4020(03)00939-6
- 38 KEANA, John F. W., Patrick J. BOYLE, Mark ERION, Ross HARTLING, James R. HUSMAN, Jack E. RICHMAN, Richard B. ROMAN a Robert M. WAH. Synthetic intermediates potentially useful for the synthesis of tetrodotoxin and derivatives. 8. A series of highly functionalized pyrimidinones. *The Journal of Organic Chemistry*. 1983, **48**(21), 3621-3626. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo00169a001

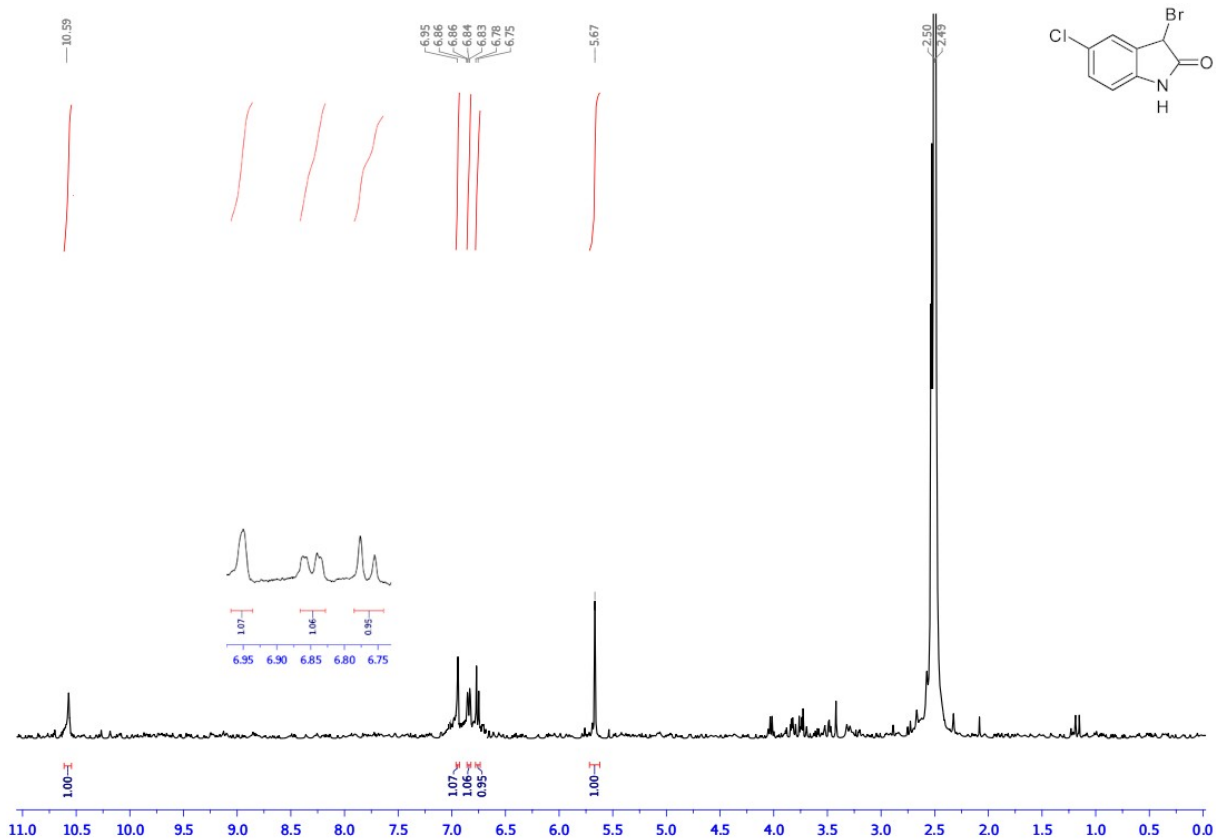
PŘÍLOHY



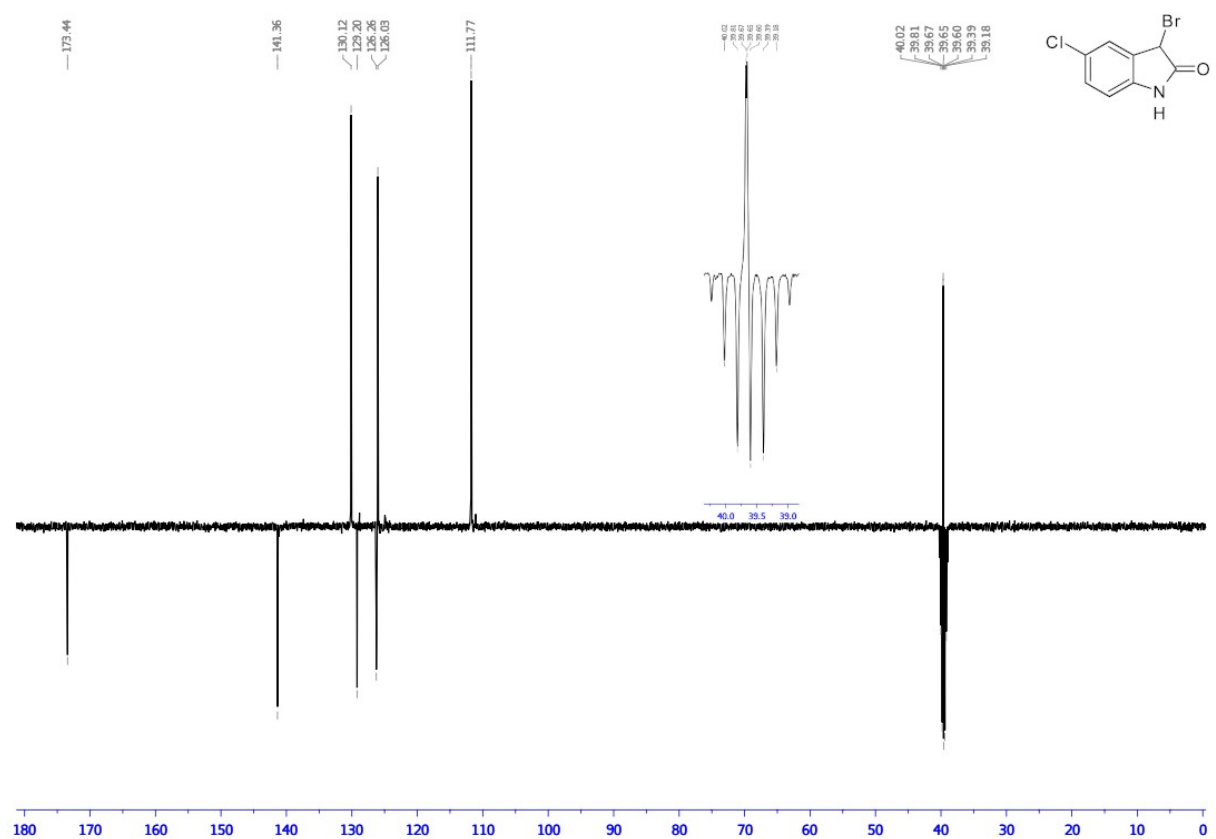
Příloha 1- ¹H NMR spektrum látky 2a.



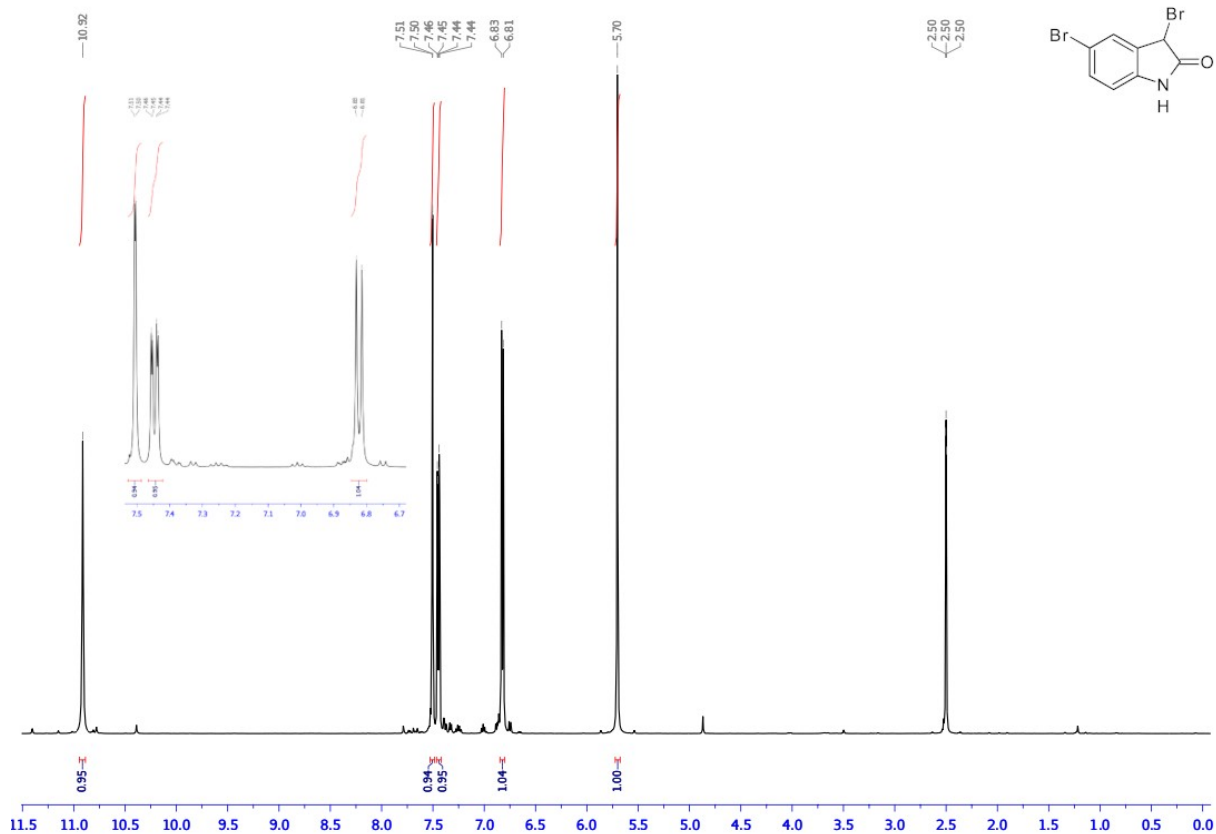
Příloha 2- ¹³C NMR spektrum látky 2a.



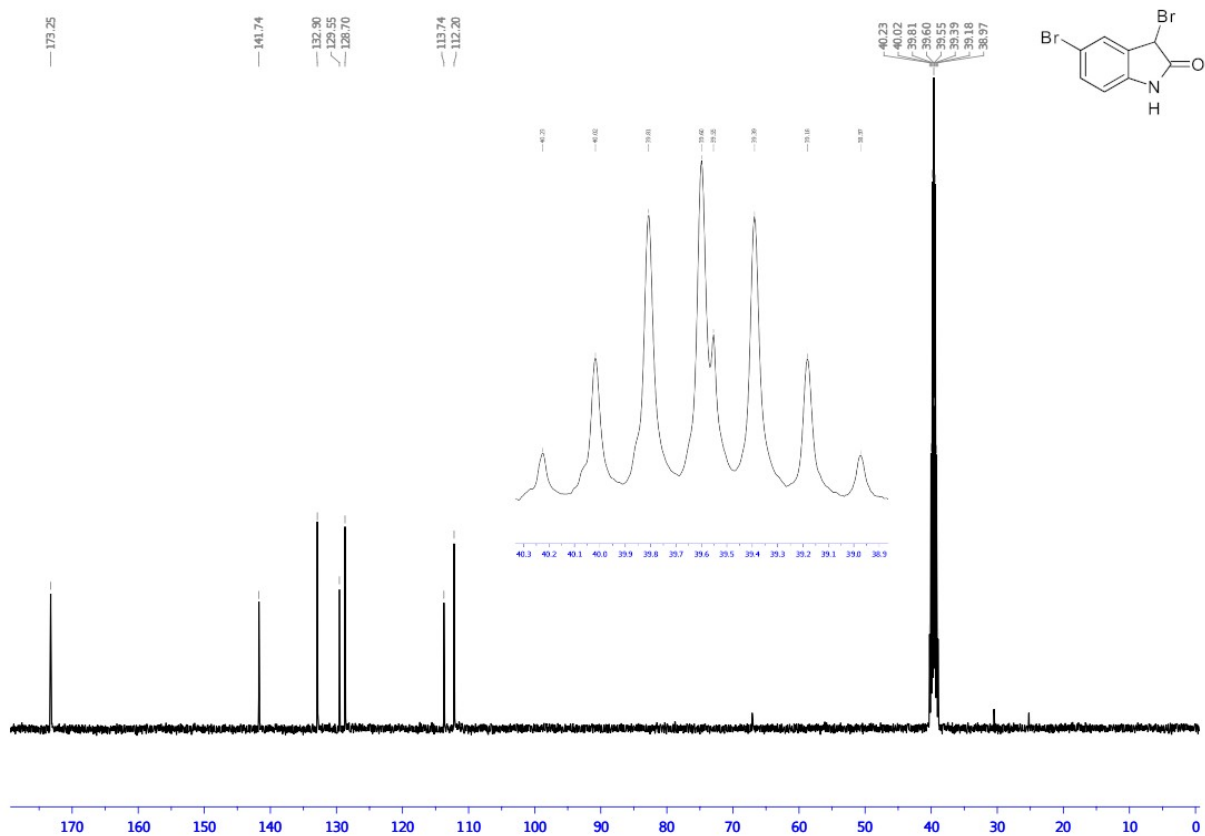
Příloha 3- $^1\text{H NMR}$ spektrum látky 2b.



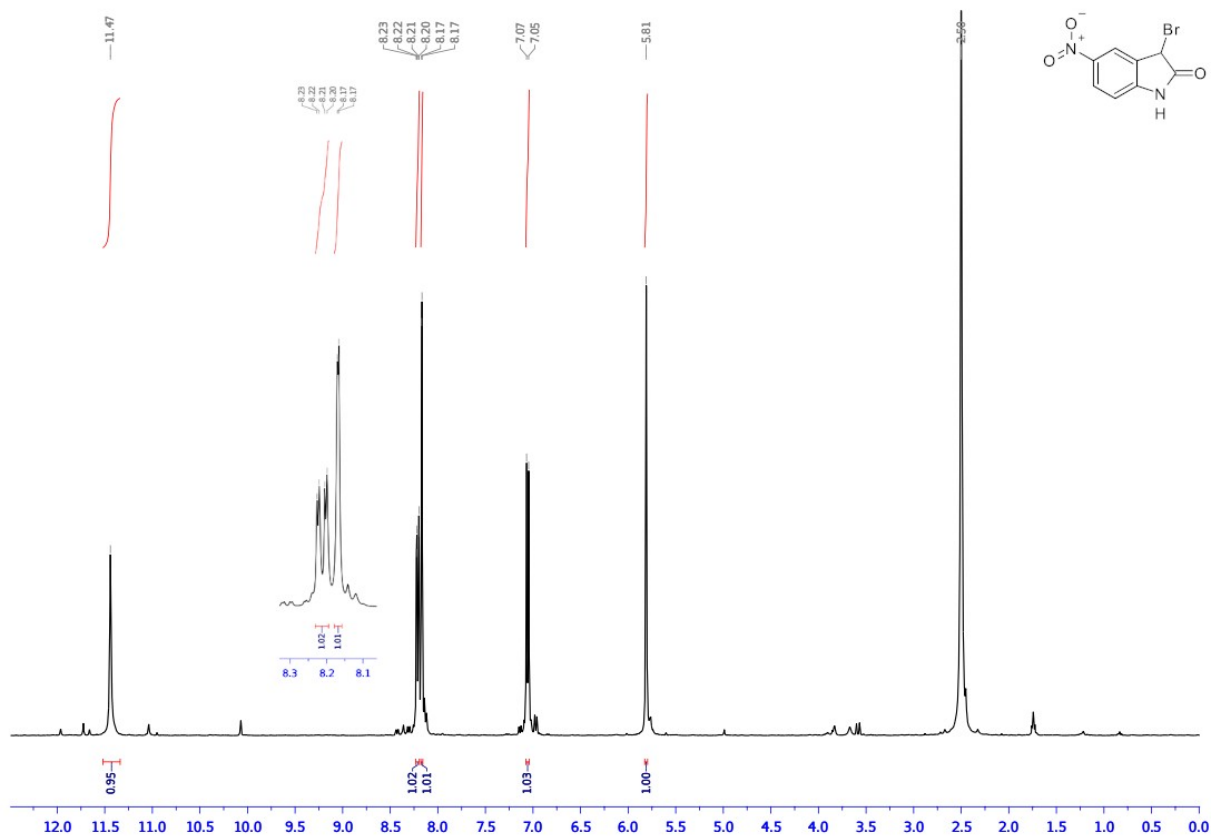
Příloha 4- $^{13}\text{C NMR}$ spektrum látky 2b.



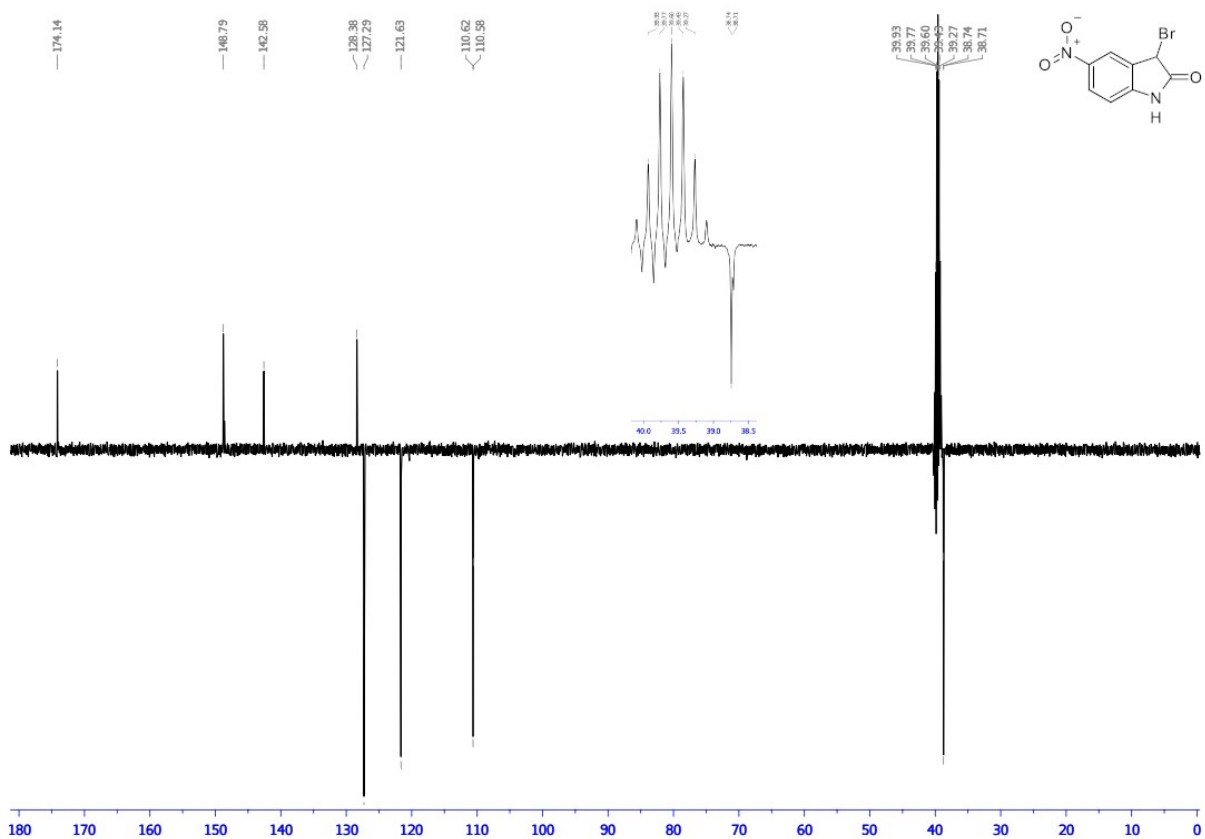
Příloha 5- ^1H NMR spektrum látky 2c.



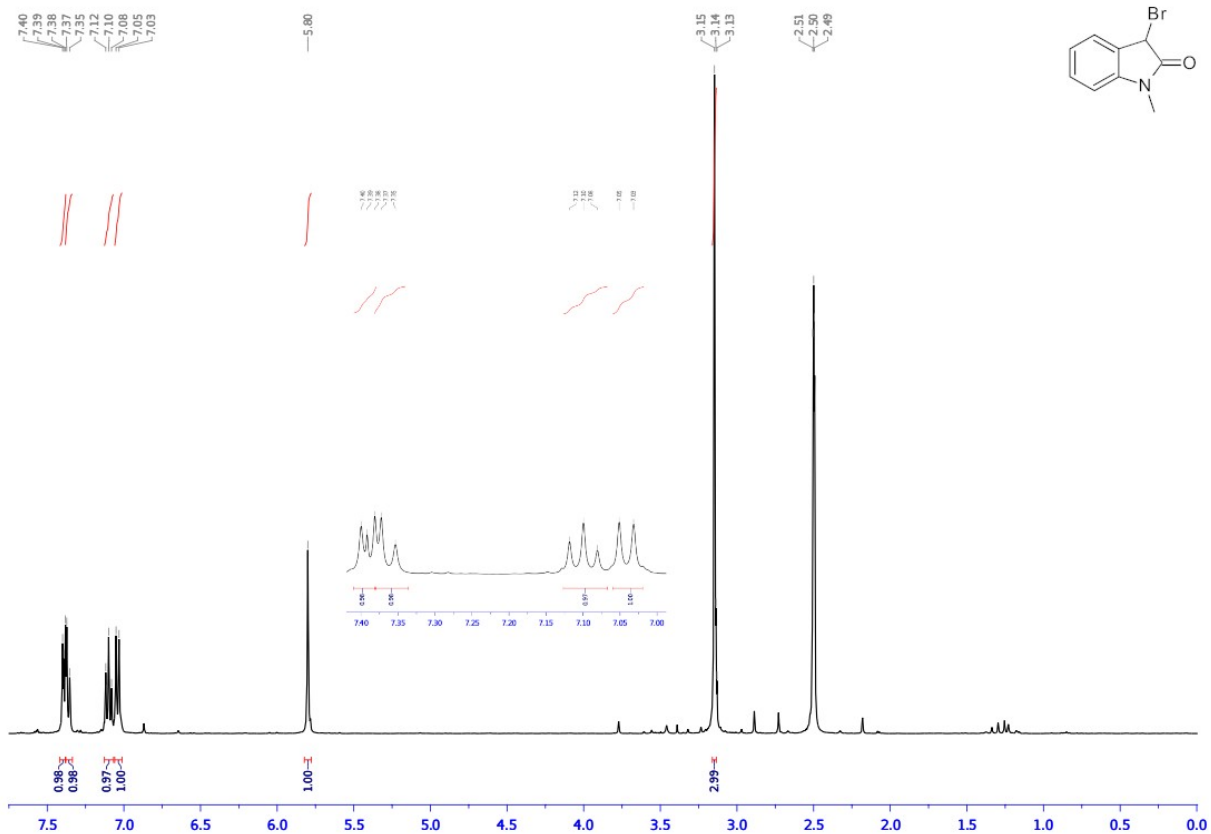
Příloha 6- ^{13}C NMR spektrum látky 2c.



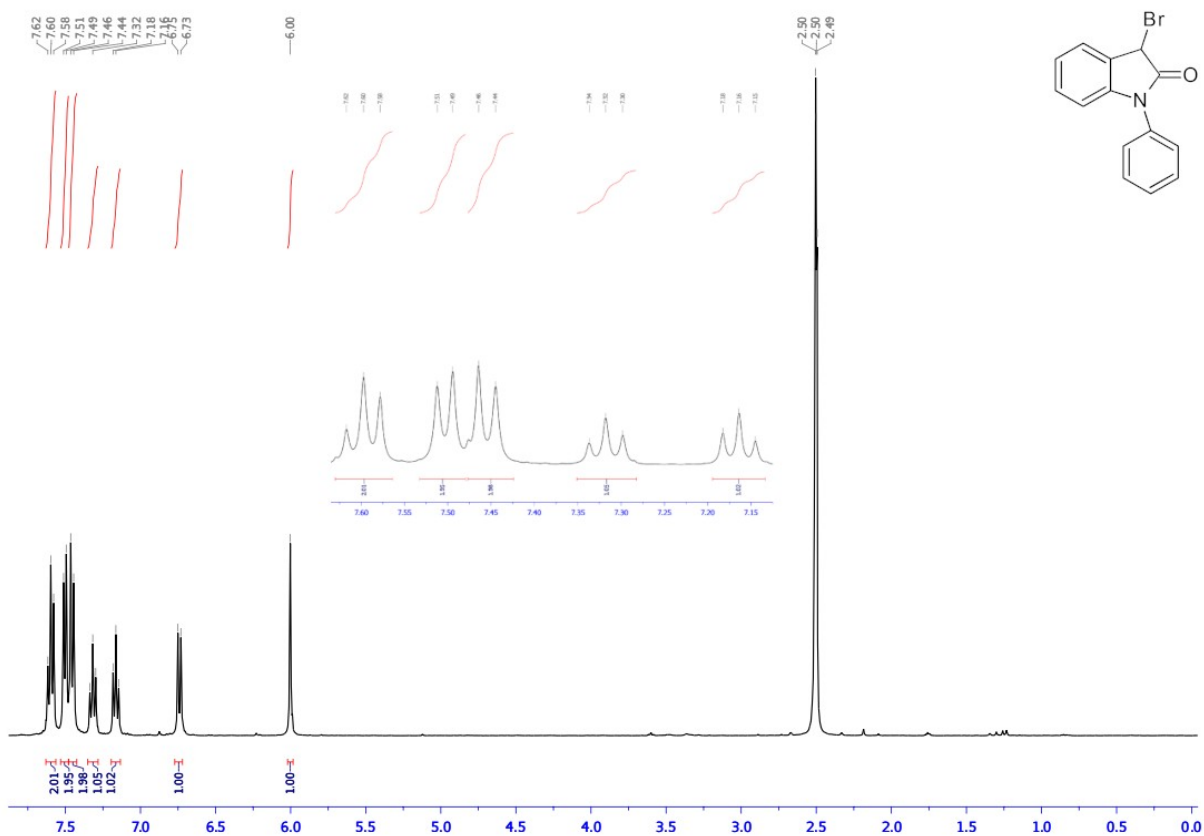
Příloha 7- ^1H NMR spektrum látky 2d.



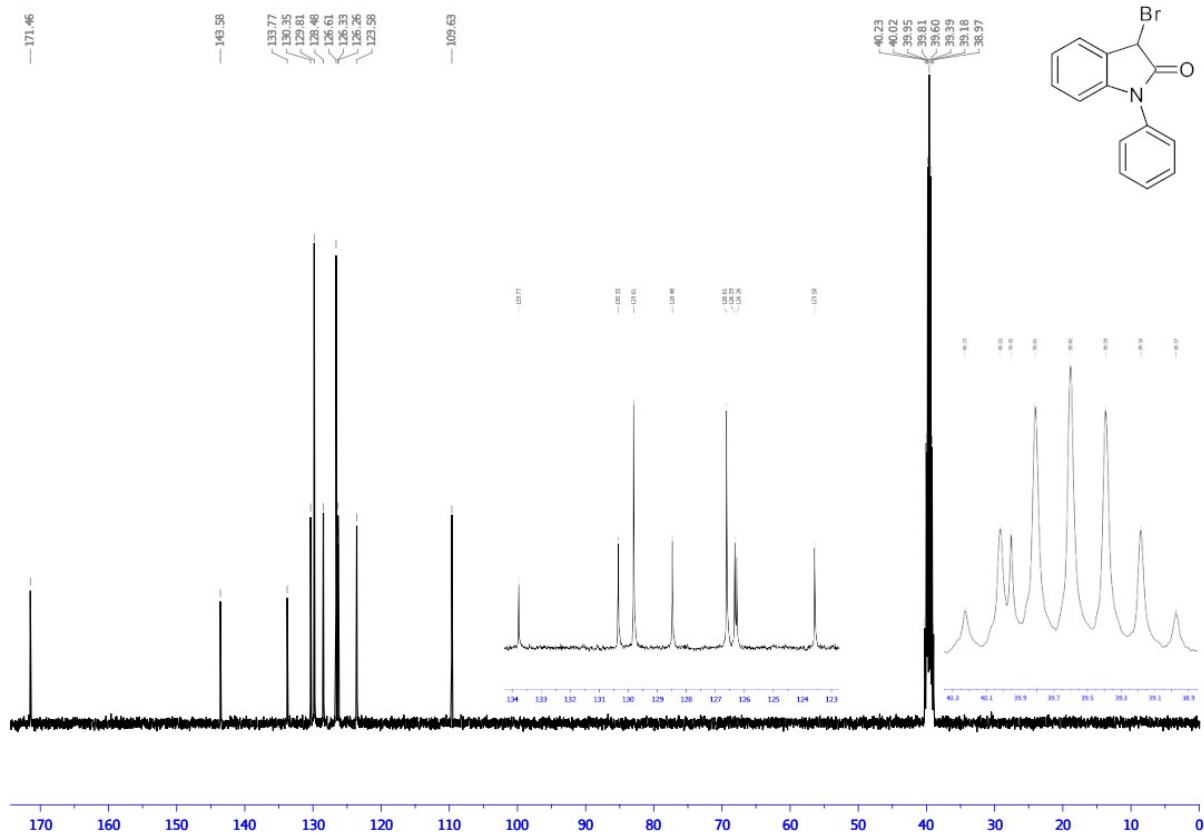
Příloha 8- ^{13}C NMR spektrum látky 2d.



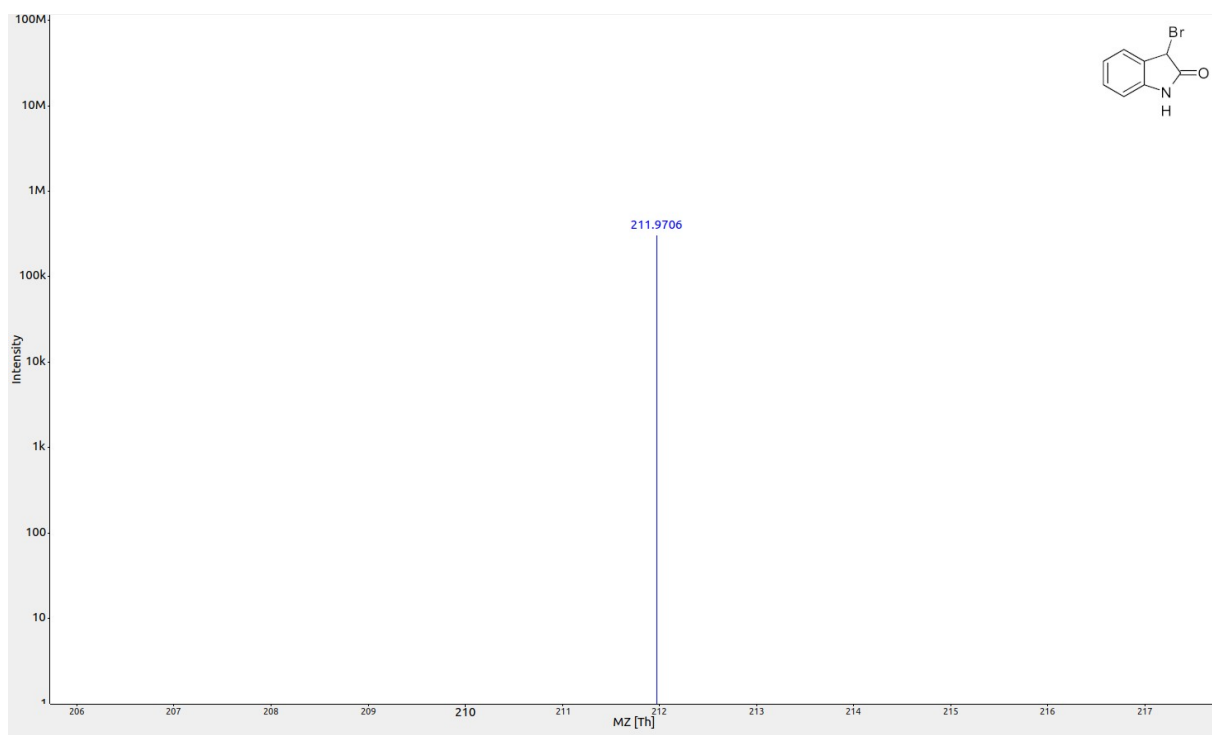
Příloha 9- ¹H NMR spektrum látky 2e.



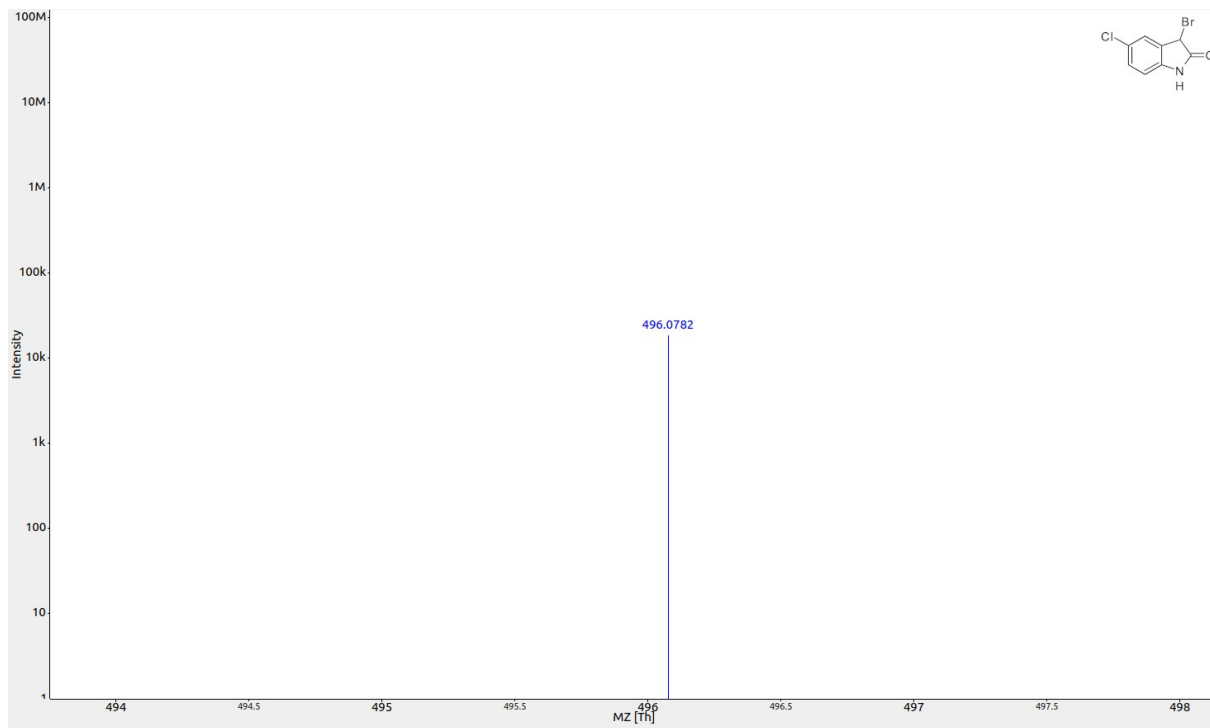
Příloha 10- ¹H NMR spektrum látky 2f.



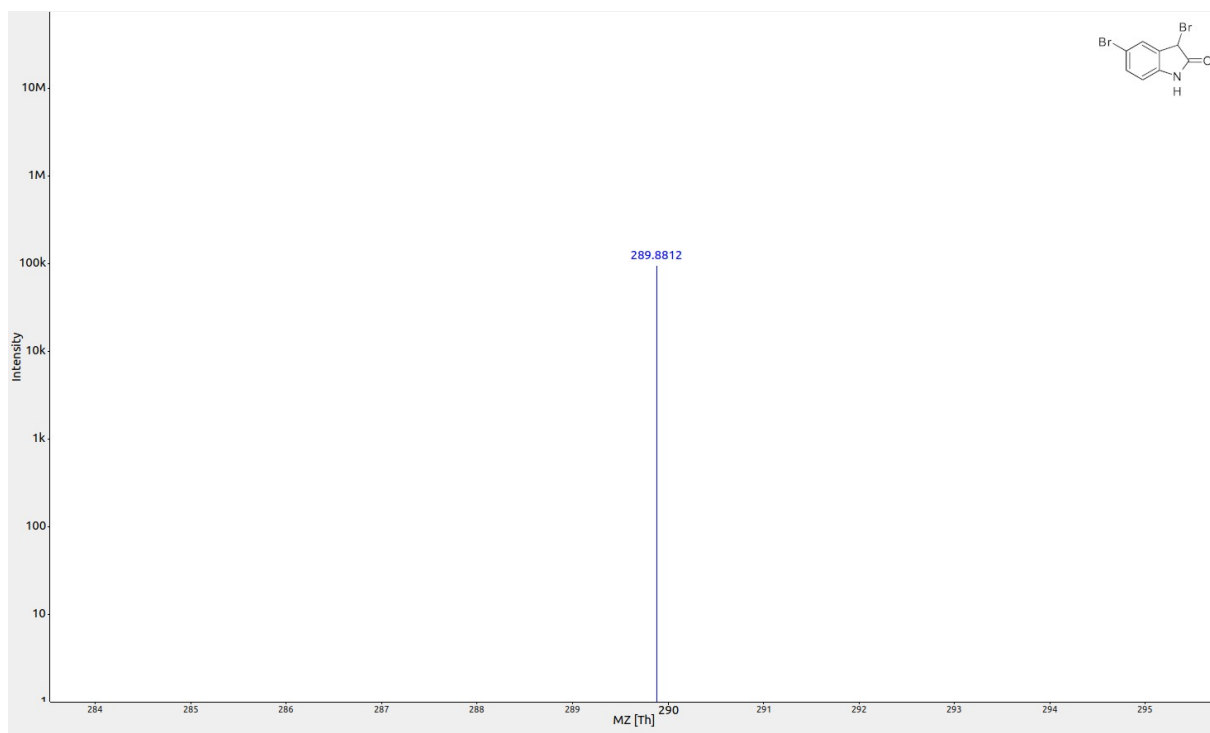
Příloha 11- ¹³C NMR spektrum látky 2f.



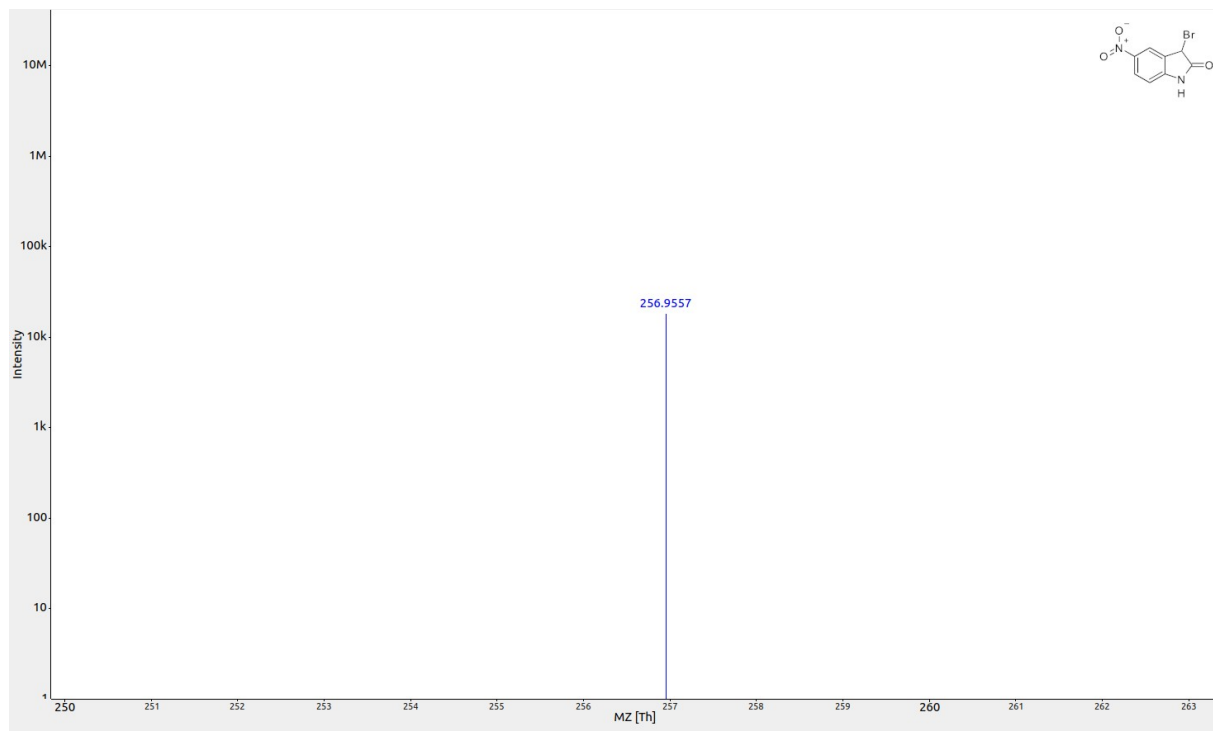
Příloha 12 – Nalezený molpík $[M+H]^+$ látky 2a.



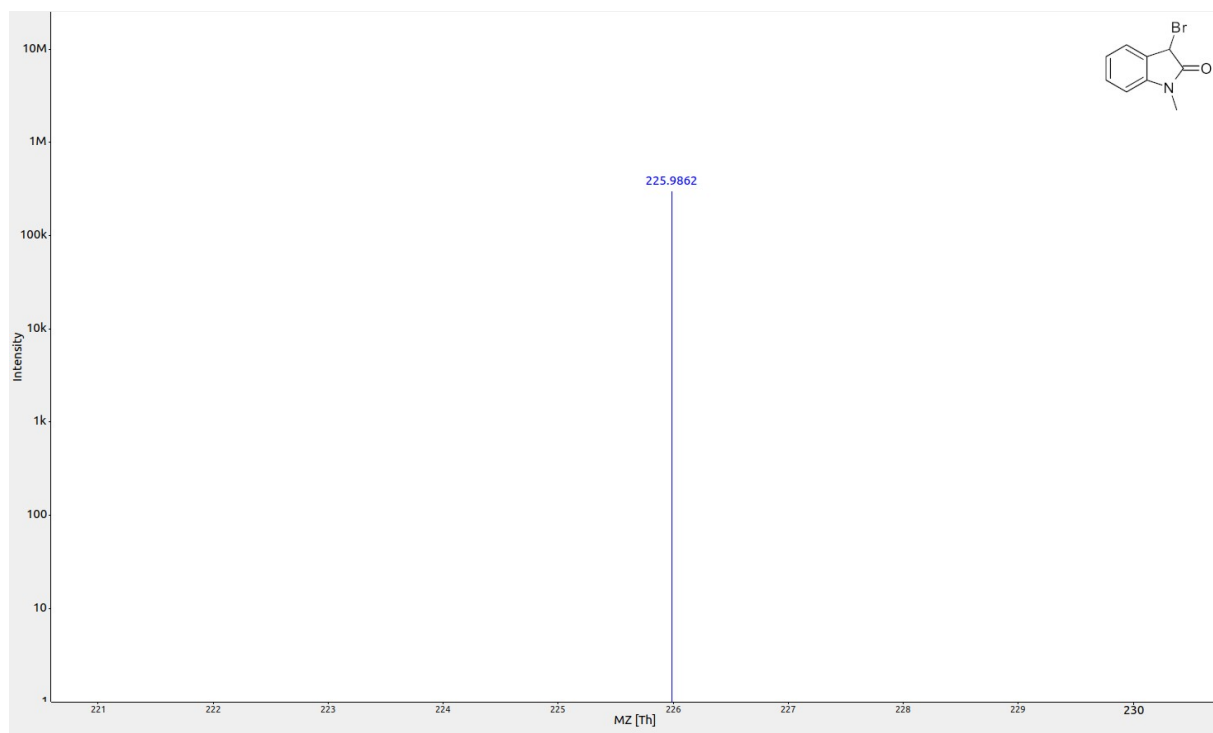
Příloha 13 – Nalezený molpík $[M+DCTB+H]^+$ látky 2b.



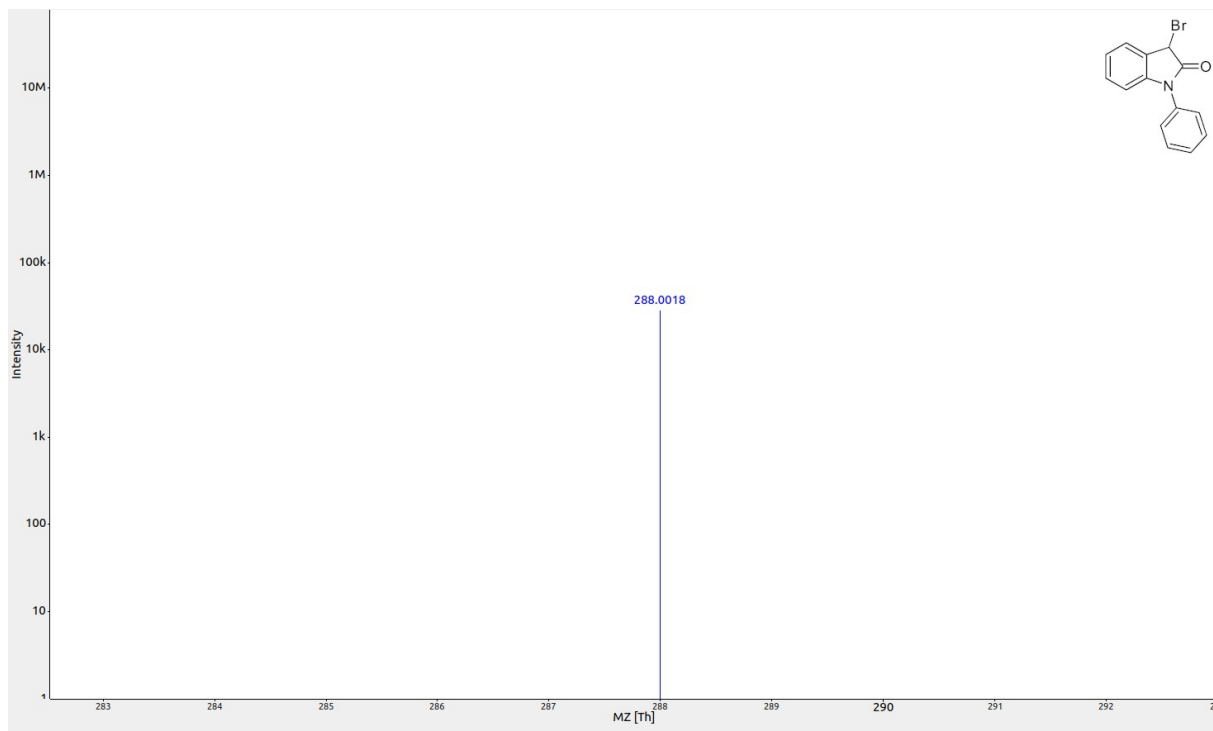
Příloha 14 – Nalezený molpík $[M+H]^+$ látky 2c.



Příloha 15 – Nalezený molpik $[M+H]^+$ látky 2d.



Příloha 16 – Nalezený molpik $[M+H]^+$ látky 2e.



Příloha 17 – Nalezený molpík $[M+H]^+$ látky 2f.