

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra anorganické a organické chemie

SYNTÉZA BENZOXAZOLŮ S POTENCIÁLNÍ
ANTITUBERKULOTICKOU AKTIVITOU
Diplomová práce

Hradec Králové, 2008

Zuzana Kadeřávková

Abstrakt:

Bylo připraveno 18 sloučenin, devět Schiffových bází a devět 2- substituovaných 5,7- di-*terc*-butylbenzoxazolů. Sloučeniny byly charakterizovány pomocí ^1H NMR a ^{13}C NMR spekter, IR a UV spekter, TLC a teploty tání. Všechny připravené látky s výjimkou 2-(2-hydroxybenzylidenamino)fenolu⁴⁵ a 2-(benzo[d]oxazol-2-yl)fenolu⁴⁶ nejsou dosud popsáné v databázi Beilstein Handbuch der Organischen Chemie a Chemical Abstracts. Lze je tedy považovat za původní. Při přípravě 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenolu se vychází z 3,5-di-*terc*-butyl-1,2-benzochinonu. Redukcí a přeměnou jedné oxo skupiny se získá 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenol. Příprava 2- substituovaných 5,7-di-*terc*-butylbenzoxazolů proběhla metodou kondenzace 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenolu s odpovídajícími aldehydy za vzniku Schiffových bází, které se cyklizovaly pomocí acetátu olovičitého.

Abstract:

There were 18 compounds prepared.-nine Schiff bases and nine 2-substitued 5,7-di-*tert*-benzoxazoles. The compounds were characterized by ^1H NMR a ^{13}C NMR spectra, IR and UV spectra, TLC and melting point. All novel compounds except the 2-(2-hydroxybenzylidenamino)phenol⁴⁵ and 2-(benzo[d]oxazole-2-yl)phenol⁴⁶ are not described in Beilstein Handbuch der Organischen Chemie database and in Chemical Abstracts. The compounds can be considered to be original.

2-Amino-4,6-di-*tert*-butylphenol was obtained by reduction and conversion of 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone. Schiff bases were generated by the reaction of 2-amino-4,6-di-*tert*-butylphenol with appropriate aromatic aldehydes. Final compounds (2-substitued 5,7-di-*tert*-benzoxazoles) were prepared through cyclization of Schiff bases under $(\text{AcO})_4\text{Pb}$ catalysis in glacial acetic acid.

„ Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně a uvedla v ní veškerou literaturu a jiné prameny, které jsem použila.“

V Hradci Králové 12. srpna, 2008

.....

Ráda bych poděkovala paní Doc. RNDr. Jarmile Vinšové, CSc. za její ochotu,
připomínky a odbornou pomoc při vypracování této diplomové práce.

Obsah

1.	Seznam použitých zkratk	6
2.	Úvod	7
2.1	<i>Tuberkulóza</i>	7
2.2	<i>Terapie</i>	7
2.2.1	<i>Základní antituberkulotika</i>	9
2.2.2	<i>Náhradní antituberkulotika</i>	10
2.3	<i>Pokroky ve vývoji nových antituberkulotik</i>	11
3.	Cíl práce	12
4.	Přehled biologické aktivity benzoxazolů	13
4.1	<i>Antibakteriální a antifungální aktivita</i>	13
4.2	<i>Antivirotická a protinádorová aktivita</i>	16
4.3	<i>Benzoxazoly jako agonisté a antagonisté 5-HT₃ receptorů</i>	18
4.4	<i>Další použití benzoxazolů</i>	19
5.	Metodická část	20
5.1	<i>Příprava 2-amino-4,6-di-terc-butylfenolu</i>	20
5.2	<i>Příprava Schiffových bází</i>	20
5.3	<i>Příprava benzoxazolů</i>	21
6.	Experimentální část	23
7.	Diskuse a závěr	45
8.	Seznam použité literatury	47

1. Seznam použitých zkratek

A	absorbance
AT	antituberkulotika
CLog P	vypočítaný logaritmus rozdělovací koeficientu
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ETB	ethambutol
EtOH	ethanol
i.a	vnitřní aktivita
INH	isoniazid
IR	infračervená spektroskopie
MIC	minimální inhibiční koncentrace
NMR	nukleární magnetická rezonance
OLEDs	organic light-emitting diodes
PAS	kyselina <i>p</i> -aminosalicylová
pD ₂	hodnota, která určuje pořadí síly agonisty
PET	positron emission tomography
ppm	<i>pars per milion</i>
PZA	pyrazinamid
Rf	retenční faktor
RMP	rifampicin
RSV	respiratory syncytial virus
S1	chromatografická soustava toluen/ethylacetát v poměru 4:1
S2	chromatografická soustava petrolether/ethylacetát v poměru 9:1
STM	streptomycin
TA	thioacetazon
TAACF	Tuberculosis antimicrobial acquisition and coordinating facility
TBC	tuberkulóza
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	tetramethylsilan
UV	ultrafialová spektroskopie
VEGF	vaskulární endoteliální faktor
λ	vlnová délka

2. Úvod

2.1 Tuberkulóza

Tuberkulóza provází lidstvo od nepaměti. Jedná se o specifické infekční onemocnění, které bylo vždy vzhledem ke své zvláštní schopnosti a závažnosti sledováno odděleně od ostatních infekčních chorob. Tuberkulóza byla a je sociální chorobou a za špatných podmínek vždy dojde k nárůstu počtu onemocnění, což lze dokumentovat např. výrazným nárůstem počtu onemocnění během 1. a 2. světové války.

Celosvětově jsou dle WHO tuberkulózou infikovány 2 miliardy lidí, tj. asi třetina obyvatel naší planety. Aktivní tuberkulózou trpí 20 milionů osob a každoročně na ni umírají 3 miliony. 90% Nemocných je z rozvojových zemí, nejhorší je situace v Africe a jihovýchodní Asii. Každým rokem tuberkulóza usmrtí přibližně 250 000 dětí. Celosvětová čísla zemřelých na tuberkulózu jsou astronomická. V letech 1990 – 1999 zemřelo dle WHO na tuberkulózu 30 milionů lidí (Severní Amerika 22 000, Jižní Amerika 1 210 000, Severní Afrika a Blízký Východ 2 917 000, Subsaharská Afrika 5 945 000, Západní Evropa 72 000, Východní Evropa 302 000). Tuberkulóza je i dnes nejčastější infekční smrtelnou chorobou.¹

Podle předpokladů WHO vzroste mezi rokem 2002 a 2020 počet infikovaných na 100 milionů, 150 milionů lidí bude trpět daným onemocněním a pro 36 milionů bude mít nemoc fatální následky!²

Charakteristika tuberkulózy:

Mycobacterium tuberculosis (MTB) je imobilní krátká tyčinka rovná nebo lehce zahnutá, velikosti 1,5 – 5 mikrony. Nachází se izolovaně nebo častěji ve shlucích.¹

Patří do rodu *Mycobacterium*, čeledi Mycobacteriaceae a řádu Aktinomycetales. *Mycobacterium tuberculosis* je aerobním mikrobem s optimálním růstem při teplotě 37 – 38 °C. Generační doba mykobakterií na kultivačních půdách a jejich identifikace vyžaduje proto několik týdnů. Izolaci mykobakterií od dalších mikrobů umožňuje jejich acidorezistence, která je dána zejména přítomností lipidů v povrchové membráně mykobakterií. Mykobakteria jsou schopná dlouho přežívat intracelulárně, ale i extracelulárně v kazeózním materiálu.¹ Rozeznáváme mykobakteria klasická (*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*), vyvolávající tuberkulózní onemocnění, a netuberkulózní mykobakteria, vyvolávající mykobakteriíózy.³

Za běžných okolností jsou mykobakteria tuberkulózy života schopná po dobu 1 – 2 hodin, sluneční svit a teploty vyšší 60 °C vedou k uhynutí. Sterilizací v autoklávu je zajištěno spolehlivé zničení mykobakterií.¹

2.2 Terapie:

Základem léčby tuberkulózy je antimikrobiální terapie, prováděná antituberkulotiky (AT). Jejich objevem v polovině 20. století nastal velký pokrok v léčbě, která se tím stala kauzální.

Kontrolované klinické studie prokázaly, že kombinací antituberkulotik lze vyléčit převážnou většinu tuberkulózních osob, pokud mykobakteria vyvolávající onemocnění jsou na užívané léky citlivá. Cílem léčby AT je docílit kompletní sterilizaci tuberkulózních lézí v co nejkratším čase.

Hlavní zásadou léčby tuberkulózy je, aby byla kombinovaná, dlouhodobá a nepřerušovaná. Měla by být kontrolovaná a stanovený léčebný režim by neměl být nemocným svévolně porušován.

Důvodem kombinované léčby tuberkulózy je zábrana vzniku lékové rezistence. V každé mikrobiální populaci existují totiž vedle mykobakterií citlivých na aplikované antituberkulotikum i ojedinělé mutanty, které jsou primárně na toto antituberkulotikum rezistentní. Podle nových poznatků tato rezistence vzniká náhodnou mutací chromosomální DNA, je tedy vyvolána genetickou chybou. U rezistentních mykobakterií chybí nebo je defektní určitý gen. Chybějící genetická informace pak limituje produkci proteinů, potřebných pro účinnost antituberkulotik.

Při aplikaci AT v monoterapii dojde sice k potlačení citlivých mykobakterií, ale současně i k pomnožení rezistentních mutant. Tímto selekčním tlakem vzniká v důsledku nesprávně vedené léčby rezistence a mikrobiální populace nemocných se stává proti danému léku rezistentní. Vzniká získaná, sekundární rezistence. Abychom tomu zabránili, aplikujeme léky v kombinaci. Dalším důvodem vyžadujícím kombinovanou léčbu AT je heterogenita mykobakteriální populace, podmiňující účinnost jednotlivých léků.

Antituberkulotika (AT)

Základem léčby AT je docílit zničení mykobakterií, a tím sterilizace tuberkulózních lézí. Jednotlivé léky mají různý baktericidní nebo bakteriostatický účinek. Nejvyšší baktericidní účinnost mají isoniazid (INH), rifampicin (RMP) a streptomycin (STM). Nejvyšší sterilizační účinek má pyrazinamid (PZA) a rifampicin (RMP). Etambutol (ETB) působí převážně bakteriostaticky. Tato AT jsou dnes označovány jako základní antituberkulóza.

2.2.1 Základní antituberkulóza

Isoniazid (INH)

Hydrazid kyseliny isonikotinové byl synteticky připraven již v roce 1912 a to dokonce na pražské universitě, ale první sdělení o jeho antimykobakteriálním účinku byla publikována až v roce 1951. Patří mezi nejúčinnější antituberkulóza, působí baktericidně i na mykobakteria uložená intracelulárně, dobře proniká do mozkomíšního moku.

Dávkování: denní dávka 5 mg/kg *p.o.*, doporučuje se denní dávka 300 mg, při intermitentní aplikaci 15 mg/kg, maximální denní dávka 1 g.

Rifampicin (RMP)

Ansamycinové, širokospektré antibiotikum, zavedené do léčby v roce 1961. Patří mezi nejúčinnější antituberkulóza, s účinkem na rychle i pomalu se množící mykobakteria. Ovlivňuje syntézu ribonukleové kyseliny u mykobakterií s nízkou metabolickou aktivitou.³ Po perorálním podání se rifampicin dobře absorbuje, lépe na lačno.⁴

Dávkování: denní dávka 10 mg/kg *p.o.*, nedoporučují se denní dávky vyšší než 600 mg, při intermitentních aplikaci (2x nebo 3x týdně) rovněž 10 mg/kg do maximální dávky 600 mg.

Streptomycin (STM)

Antibiotikum izolované v roce 1944 z plísně *Streptomyces griseus*. Působí baktericidně na extracelulárně uložená mykobakteria.

Dávkování: denní dávka 15 mg/kg *i.m.*, zpravidla 1 g, u osob nad 50 let 0,75 g. Při intermitentní aplikaci (2x nebo 3x týdně) 1 g.

Pyrazinamid (PZA)

Amid kyseliny pyrazinkarboxylové, synteticky připraven v roce 1952. Působí baktericidně na interacelulárně fagycotovaná mykobakteria, v kyselém prostředí. Patří mezi velmi účinná antituberkulotika. Pyrazinamid je neúčinný proti bovinnímu typu mykobakterií (primární rezistence).

Dávkování: denní dávka 25 mg/kg *p.o.*, zpravidla 2g. Při intermitentní aplikaci 2x týdně 50 mg/kg *p.o.*, max. 3,5 g, při aplikaci 3x týdně 35 mg/kg, max. 3 g.

Etambutol (EMB)

Synteticky připravený preparát, patřící mezi antituberkulotika s bakteriostatickým účinkem, do praxe byl zaveden v roce 1962. Smyslem podávání je zabránění rezistence na antituberkulotika.

Dávkování: v denní dávce 15 – 20 mg/kg *p.o.*, při intermitentní terapii 2x týdně 40 mg/kg, 3x týdně 30 mg/kg *p.o.*

Thioacetazon (TA)

4,4-Diisomyloxythiosemikarbanilid, má malou sterilizační schopnost. Své uplatnění jako základní antituberkulotikum má pouze pro rozvojové země v kombinaci s INH. V ekonomicky vyspělých státech se nepoužívá. Účelem jeho aplikace je zabránit vzniku rezistence na INH, při malých ekonomických nákladech. Léčebné výsledky ale nedosahují efektu klasických kombinací. V iniciální fázi se doporučuje dle možností v kombinaci s 1 g streptomycinu.

Dávkování: 2-4 mg/kg *p.o.*

Po zavedení rifampicinu a etambutolu do praxe ztratila přechodně svůj význam AT, která se uplatňovala v počátcích chemoterapie tuberkulózy (PAS – kyselina *para*-aminosalicylová), nebo byla používána v 60. letech, v období zvýšeného výskytu mykobakterií rezistentních na tehdy aplikovaná AT (ethionamid, cykloserin, viomycin, kanamycin a kapreomycin). Nyní v období zvyšujícího se počtu polyrezistentních nemocných, opět nabývají na významu. Spolu s některými novými léky je řadíme mezi tzv. antituberkulotika náhradní.³

2.2.2 Náhradní antituberkulotika

Náhradní antituberkulotika jsou určena pro léčbu polyrezistentních nemocných a patří mezi ně například:

- Ethionamid, Prothionamid
- Cykloserin, Terizidon
- Kanamycin
- Amikacin
- Kapreomycin
- Kyselina *para*-aminosalicylová
- Fluorochinolony

2.3 Pokroky ve vývoji nových antituberkulotik

Chemoterapie tuberkulózy nadále zůstává jedním ze stěžejních problémů světového zdravotnictví, zvláště s ohledem na zvyšující se frekvenci výskytu multirezistentních kmenů. Tento nepříznivý trend představuje výzvu pro farmaceutický výzkum a vývoj nových látek s antituberkulózním účinkem.

V praxi se uplatňuje celá řada nových metod pro objevování nových, selektivnějších látek s antituberkulotickou aktivitou. Nejracionálnější přístup spočívá v důkladném zmapování genomu *Mycobacterium tuberculosis*, dále v definici způsobu biosyntézy v mykobakteriální buněčné stěně (např. glykosylace, biosyntéza mastných kyselin a biosyntéza kyseliny diaminopimelové) a nakonec v detekci genů ovlivňujících latenci a virulenci. Obecně lze říci, že vývoj antituberkulotik probíhá obdobnými způsoby jako u jiných léčiv. Cíle výzkumu a vývoje nových látek lze shrnout do tří následujících bodů:

- Nové léčivo použitelné i u rezistentních kmenů s novým mechanismem účinku.
- Nové léčivo silnější, selektivní a rychle působící nejlépe s baktericidním účinkem, čímž by bylo možné snížit délku léčby a množství podávaných léků.
- Nové léčivo s výhodnými vlastnostmi v lékovém, mixu“⁵

3. Cíl práce

Cílem diplomové práce byla příprava vybraných derivátů 5,7-di-*terc*-butylbenzoxazolu substituovaných v poloze dva aromatickým substituentem, jako potenciálních antibakteriálně aktivních látek. Práce navazuje na syntézy a zkoumání biologické aktivity předchozích výzkumných prací, kde byl 5,7-di-*terc*-butylbenzoxazol substituovaný v poloze dva aromatickým nebo heterocyklickým substituentem. U těchto výzkumných prací byla zjištěna významná biologická aktivita, proto i tato práce pokračovala v sérii těchto derivátů dalšími dosud nepopsanými modifikacemi.^{6, 7, 8, 9}

Úkolem této diplomové práce bylo, podat přehled a rozbor literatury za posledních pět let, která souvisí s problematikou biologické aktivity benzoxazolů. Provedení rešerše zadaných sloučenin v databázi Beilstein Handbuch der Organischen Chemie a Chemical Abstracts. Dále pak vlastní syntéza, čištění pomocí chromatografických metod a krystalizací, charakterizace připravených produktů a ověření vytvořené struktury pomocí spektrálních metod.

4. Přehled biologické aktivity benzoxazolů

Benzoxazolové deriváty mohou být považovány za strukturní izostery přírodně se vyskytujících nukleových bází jako je adenin a guanin, což jim dovoluje snadno interagovat s biopolymery živých systémů. Jsou studovány především pro jejich antimikrobiální, antifungální, antivirotické, protinádorové aktivity, též jako insekticida, herbicida, anthelmintika, dále jako antagonisté histaminových receptorů a fluorescenční barviva.¹⁰ Vedle různých biologických aktivit byla též publikována jejich nízká toxicita u teplotokrevných živočichů.¹¹

Obr. Srovnání struktury purinových bází a základní struktury 3,5-di-*tert*-butylbenzoxazolů



Adenin: R²=NH₂, R¹=H

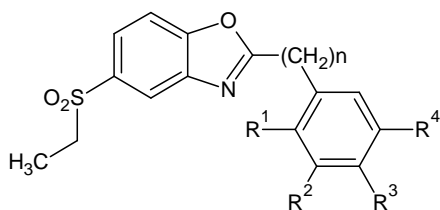
Guanin: R²=OH, R¹=NH₂

4.1 Antibakteriální a antifungální aktivita

Mnoho nově připravených benzoxazolových derivátů má antimikrobní aktivitu. Tyto sloučeniny byly testovány *in vitro* proti různým gram-pozitivním bakteriím jako například *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, proti gram-negativním bakteriím *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* dále proti houbám *Candida albicans*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*.

Cílem nově připravovaných derivátů bylo zjistit, zda tyto sloučeniny mají antibakteriální a antifungální aktivitu a nalézt vliv substituce v poloze 2 a 5 benzoxazolového jádra na antimikrobní aktivitu. Tyto poznatky jsou shrnuty v následujícím textu.

- 5-ethylsulfonyl-2-substituované benzoxazoly¹²



$R^1 = \text{H, F, Cl, Br, CH}_3$

$R^2 = \text{H, CH}_3$

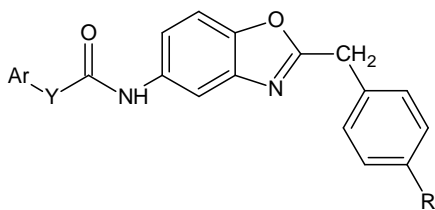
$R^3 = \text{H, F, Cl, Br, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{NO}_2, \textit{terc}\text{-butyl}$

$R^4 = \text{H, Br}$

Všechny tyto benzoxazoly vykazovaly antimikrobní aktivitu proti výše uvedeným gram-pozitivním a gram-negativním bakteriím, antifungální aktivitu proti *Candida albicans*. Substituenty jako chlor, *terc*-butyl v *para* pozici fenylu zvyšují antimikrobní aktivitu proti *Bacillus subtilis*.

Změny substituentů v poloze 2 na benzenovém jádře nezměnily antimikrobní aktivitu proti *Staphylococcus aureus*.

- 2-(*p*-substituované-benzyl)-5-(substituované-karbonylamino)benzoxazoly^{13, 14, 15, 16}



Ar = 5-methyl-2-thienyl, 2,5-dimethylfenyl,

3,4-dimethylfenyl, fenyl, 3-nitro- 4-chlorfenyl,

4-nitrofenyl

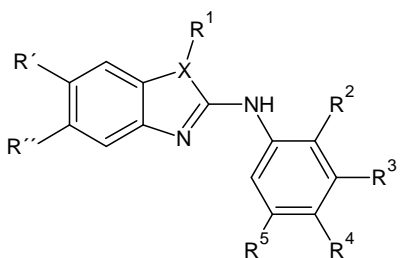
Y = -, CH₃, SCH₃

R = H, Cl

Bylo zjištěno, že 2-benzylbenzoxazoly mají výraznější antimikrobní a antifungální aktivitu proti gram-pozitivním, gram-negativním bakteriím a proti kandidám než 2-fenylbenzoxazoly. Změna substituentů v pozici 5 ukázala, že substituenty jako 5-methyl-2-thienyl, 3-nitro-4-chlorfenyl, 2,5-dimethylfenyl, 3,4-dimethylfenyl snižují antimikrobní aktivitu. Tato antimikrobní aktivita je menší než u sloučenin, které obsahují ve stejné pozici halogenovaný ethylfenyl.

Tyto sloučeniny byly dále testovány na antimykotickou aktivitu a ukázalo se, že vykazují významnou aktivitu s hodnotami MIC mezi 6,25-100 µg/ml zejména proti *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Sloučenina 2-(*p*-chlorbenzyl)-5-[(2,5-dimethylfenyl)karbonylamino]benzoxazol byla více aktivní než ostatní testované látky, hodnota MIC 6,25 µg/ml proti *Candida albicans* byla shodná s MIC hodnotou klotrimazolu, který byl použit jako srovnávací standard.

▪ 2-anilinbenzoxazoly a jejich izostery¹⁷



X = S, N, O

R' = -, Cl, CH₃

R'' = -, Cl, F, CF₃, CN, I, NH₂, NO₂, COOCH₃

R¹ = C₄H₉, C₂H₅, chlorfenyl

R² = Cl, F, chlorfenoxyl

R³ = Cl, F, CF₃

R⁴ = Cl, F, Br, OCF₃, CF₃

R⁵ = CF₃, Cl, F

Porovnání antistafylokokové aktivity derivátů benzoxazolů a benzimidazolů ukázalo, že zatímco anilinbenzimidazolové deriváty mají velmi účinnou antistafylokokovou aktivitu, žádný z uvedených 2-anilinbenzothiazolů a 2-anilinbenzoxazolů tuto aktivitu neprokázal. Vztah mezi deriváty benzoxazolů, benzimidazolů, benzothiazolů a antistafylokokovou aktivitou je následující.

Benzimidazoly, které nesly heterocykly jako například 1,2,3-thiadiazol, 1,3,4-thiadiazol, oxadiazol, thiadiazolidin a další, vykazovaly *in vitro* inhibiční aktivitu proti různým bakteriím a houbám.¹⁸ Tyto výsledky proto vedly k syntéze nové série *N*-substituovaných benzazolů.

Antibakteriální aktivita těchto nových sloučenin úplně zmizela substitucí *N*¹-imidazolového kruhu ethylem, *p*-chlorfenylem, butylem. Náhradou imidazolového kruhu thiazolem či oxazolem se minimální inhibiční aktivita zcela vytratila. To znamená, že tautomerie NH imidazolového kruhu je velmi důležitá pro antistafylokokovou aktivitu.

Substituce halogenem hlavně v pozici 3,4 benzenového kruhu anilinu zvyšuje antibakteriální aktivitu. Nicméně v porovnání s elektrondonorovou skupinou jako je methoxyl nemá dobrou inhibiční aktivitu.

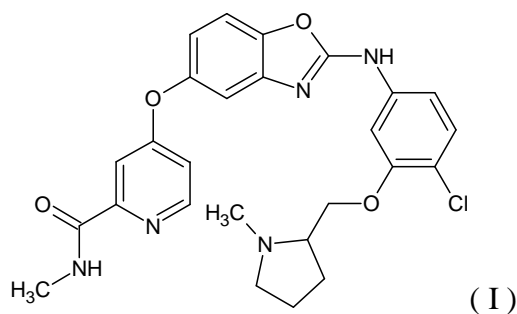
Substituce C-5,(6) pozice halogenem, nitro, trifluormethyl, kyano, methoxykarbonylovou skupinou vždy zvyšuje antimikrobní aktivitu v porovnání s aminoskupinou.

4.2 Antivirotická a protinádorová aktivita

- benzoxazoly jako inhibitory tyrozinkinázového receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru- 2 (VEGF- 2)¹⁹

Inhibice VEGF ukazuje cestu nového možného vývoje léčby rakoviny. 2-Aminobenzoxazoly byly identifikovány jako potencionální inhibitory VEGF-2 receptorů.

Jako nejúčinnější se jevila sloučenina 4-(2-{4-chlor-3-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]fenylamino}benzo[d]oxazol-5-yloxy)-*N*-methylnikotinamid (I)

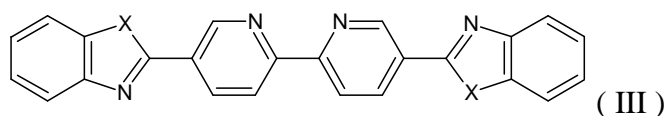
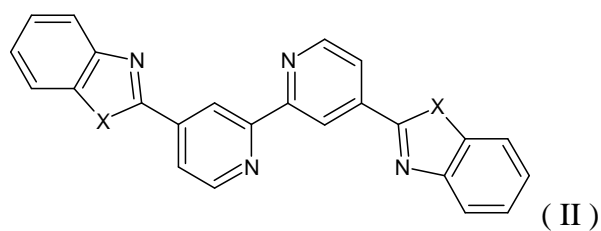


- Protinádorová aktivita bis(benzoxazolů), bis(benzimidazolů), bis(benzothiazolů)

Interakce mezi DNA a malými kovovými komplexy vedla k množství aktivních léčiv proti rakovině. Většina z nich byla založena na bázi platiny. Díky cis-platině se z tumoru varlete stala nemoc, kterou lze léčit.^{20, 21, 22} V minulých letech se přesunula pozornost i na komplexy ruthenia s polypyridiny^{23, 24} a benzoxazoly či benzothiazoly.²⁵

Řada sloučenin obsahující benzoxazolovou skupinu ukázala důležitou biologickou sílu a selektivitu proti lidské topoizomeráze II stabilizací rozštěpnutého řetězce DNA a zabráněním rekombinace DNA.

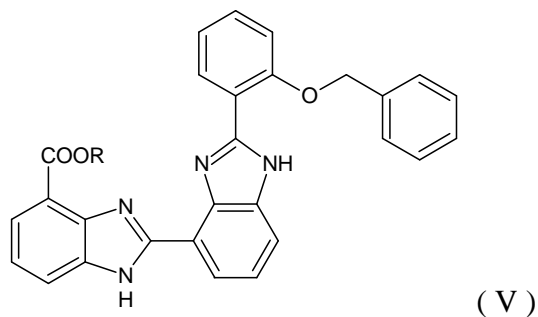
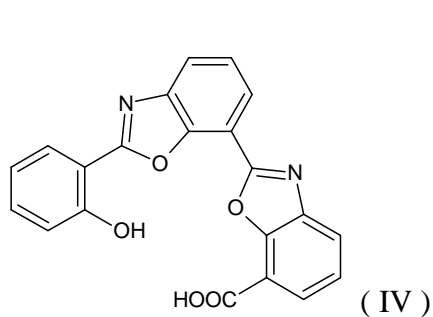
Jako nadějně pro terapii se jeví tris(bipyridin)ruthenium(II) komplexy: $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(4,4'\text{-bbob})]^{2+}$, $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(4,4'\text{-bbtb})]^{2+}$ (II). $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(5,5'\text{-bbob})]^{2+}$, $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(5,5'\text{-bbtb})]^{2+}$ (III), kde $(\text{bpy})_2 = 2,2'$ -bipyridin a $\text{bbob} = \text{bis}(\text{benzoxazol-2-yl})\text{-}2,2'$ -bipyridin a $\text{bbtb} = \text{bis}(\text{benzothiazol-2-yl})\text{-}2,2'$ -bipyridin.



X = O, S

Přírodním produktem bakterií rodu *Streptomyces* je bis(benzoxazolový) metabolit UK-1 (IV), který je inhibítozem lidské topoizomerázy II. Má výraznou cytotoxickou aktivitu, ale nevykazuje růstovou inhibiční aktivitu proti grampozitivním bakteriím a houbám.²⁶

Metabolit UK-1 se stal vzorem pro vytvoření nových obměněných struktur.^{27, 28} Tyto sloučeniny též vykazují protinádorovou aktivitu, sloučeniny 2'-(2-hydroxyfenyl)-2,7'-bi-1,3-benzoxazol-7-karboxylová kyselina a methyl ester kyseliny 2'-(2-benzyloxy-fenyl)-1*H*, 1'*H*-[2,4'] bibenzoimidazolyl-4-karboxylové (V) jsou více účinné než metabolit UK-1 proti lidským plicním a epitheliálním nádorovým buněčným liniím.²⁹

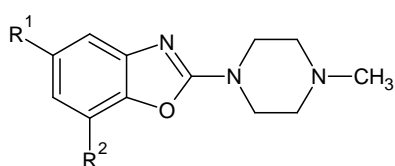


R = H, CH₃

- Některé deriváty benzoxazolů a jejich izostery mají též antivirotickou aktivitu, jsou inhibitory fúze RSV viru.³⁰

4.3. Benzoxazoly jako agonisté a antagonisté 5-HT₃ receptorů

- Vliv benzoxazolů a jejich derivátů na 5-HT₃ receptory



(VI)

R¹ = H, CH₃, C₂H₅, Cl, F,

Br, CF₃, NH₂, NO₂, COOC₂H₅, *tert*-butyl

R² = H, CH₃, C₂H₅, Cl, OCH₃

Substituované benzoxazolové deriváty, které mají na uhlíku C2 dusíkatý heterocykl jsou selektivní parciální agonisté 5-HT₃ receptorů.^{31, 32, 33, 34}

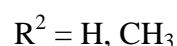
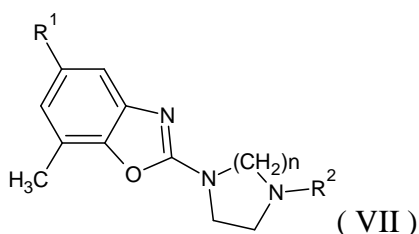
Modifikací substituentů R¹, R² na benzoxazolovém jádře (VI) lze dosáhnout agonistických a antagonistických účinků dané sloučeniny.³⁵ Aktivitu každé sloučeniny k 5-HT₃ receptorům popisuje parametr pD₂ a vnitřní aktivita (i.a.). Parametr pD₂ je hodnota, která určuje pořadí síly agonisty. Vnitřní aktivita určuje relativní účinnost parciálního agonisty ve srovnání s plným agonistou (i.a = 1,0)

Substitucí na uhlíku C5 elektrondonorovými skupinami jako CH₃, OCH₃, NH₂ se z benzoxazolových derivátů stávají parciální agonisté s vysokou vnitřní aktivitou. Pokud jsou benzoxazolové deriváty substituovány elektronakceptorními skupinami jako Cl, Br, NO₂ mají účinek parciálního agonisty s nízkou vnitřní aktivitou. Variabilita vnitřní aktivity závisí na C5 substituci.

Substituce na uhlíku C7 má vliv na vnitřní aktivitu, ale malý efekt na parametr pD₂. Zavedení methylu zajišťuje agonistický účinek a zvyšuje vnitřní aktivitu, zatímco ethyl či chlor ve stejné pozici poskytuje antagonistický účinek a snižuje vnitřní aktivitu. Snížená vnitřní aktivita u sloučenin, které obsahují chlor na uhlíku C7 naznačila, že nejen steric, ale i elektrostatický vliv skupin na uhlíku C7 může ovlivnit vnitřní aktivitu.

Praktické využití benzoxazolových derivátů, kteří působí jako parciální agonisté 5-HT₃ receptorů najdeme v léčbě nauzei u pacientů, kteří podstupují chemoterapii nebo radioterapii.³⁶ Dále při léčbě průjmů u pacientů se syndromem dráždivého tračníku, kde zvyšují protiprůjmový efekt a mohou kontrolovat gastroenterickou motilitu bez toho, aniž by úplně blokovaly funkci 5-HT₃ receptorů.³⁷

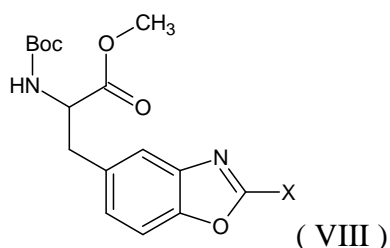
Sloučeniny, které ovlivňují 5-HT₃ receptory budou s vysokou pravděpodobností sloužit k terapii rakoviny mozku, srdce, ale i jako zobrazovací agens v technice PET (positron emission tomography). Ligandy 5-HT₃ receptorů, které mají N-methylovou pozici (VII) přístupnou značení pozitron emitujícím radioizotopem, například ¹¹C, umožňují pomocí PET neinvazivně monitorovat 5-HT₃ receptory a jejich reakci na antagonistickou či agonistickou léčbu.³⁸



4.4 Další použití benzoxazolů

Deriváty benzoxazolů substituovaných aminokyselinami mohou být inkorporovány do peptidového řetězce.³⁹

3-(Benzoxazol-5-yl)alaninové deriváty substituované v pozici 2 heterocyklickou aromatickou skupinou (VIII) jsou malé fluorofory, které mohou být využity jako potencionální chemosenzory kovových iontů a/nebo jako pH senzory.⁴⁰

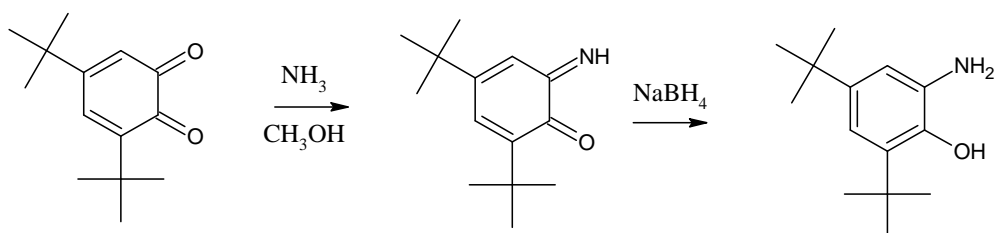


Velké množství benzoxazolových derivátů má fluorescenční vlastnosti, které se dají využít jako fluorescenční barviva,⁴¹ jako potenciální materiály v komplexu se zinkem v OLEDs diodách.⁴²

5. Metodická část

Pro přípravu Schiffových bází a posléze benzoxazolů bylo nutné si připravit výchozí látku 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenol, který není komerčně dostupný. Tato sloučenina se rychle rozkládá, proto musela být připravena vždy v čase potřeby.

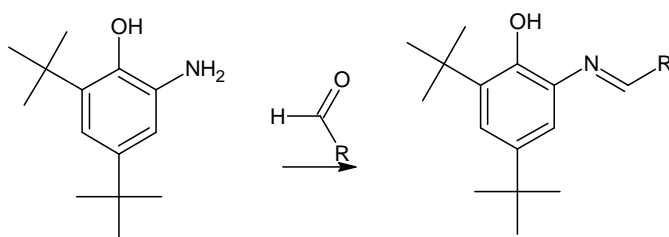
5.1 Příprava 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu



3,5-Di-*tert*-butyl-1,2-benzochinon (0.01 mol) se rozpustí v 60 ml methanolu a přikape se 20 ml koncentrovaného amoniakálního roztoku. Je pozorována změna barvy z červené na žlutou. Po 10 minutách je po malých částech přidáván práškový hydrid sodnboritý až se roztok odbarví. Z roztoku se vylučují nažloutlé krystaly aminofenolu. Krystaly se odfiltrují.⁴³

5.2 Příprava Schiffových bází

Obecné schéma:



2-Amino-4,6-di-*tert*-butylfenol (0.01 mol) v 50 ml 99,9 % EtOH se smíchá s příslušným aldehydem (0.01 mol). Směs se 2 hodiny zahřívá na vodní lázni pod zpětným chladičem. Pomocí chromatografií na tenké vrstvě se sleduje vymizení výchozích látek a vznik Schiffovy báze.

5.3 Příprava benzoxazolů

Přehled příprav benzoxazolů je uveden v diplomové práci Petra Horáka.⁶ Jeho úkolem bylo také najít optimální metodu cyklizace Schiffových bází. Na katedře byly vyzkoušeny 3 základní metody: přímá cyklizace karboxylové kyseliny s aminofenolem za katalýzy polyfosforečné kyseliny (PPA),⁴⁴ cyklizace Schiffovy báze s oxidem olovičitým a cyklizace pomocí octanu olovičitého.

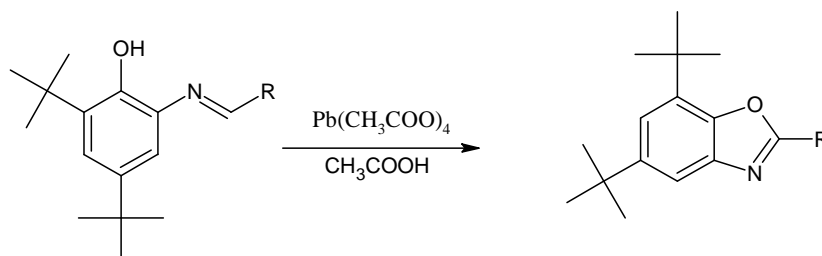
Reakce s PPA vedla k nízkým výtěžkům.

Reakce s PbO_2 poskytla žádané benzoxazoly, ale byla doprovázena větším množstvím vedlejších produktů, které znepříjemňovaly izolaci konečného produktu. Záleží na kvalitě oxidu.⁷

V této práci je použita metoda, která se jeví jako rychlá, s poměrně dobrými výtěžky, i když v některých případech je čištění pouhou krystalizací nepoužitelné a bylo nutné provést chromatografickou separaci na sypaných vrstvách či sloupcovou chromatografií.

Při použití octanu olovičitého hraje roli jeho kvalita a bezpodmínečně bezvodé prostředí.

Obecné schéma:



0,003 mol Schiffovy báze se rozpustí ve 12ml bezvodé kyseliny octové, přidá se 0,003 mol octanu olovičitého a nechá 1 hodinu míchat za laboratorní teploty. Pokud reakční směs již neobsahuje výchozí Schiffovu bázi, směs se vakuově oddestiluje a produkt se izoluje krystalizací nebo chromatografickými metodami.

K přípravě Schiffových bází byly použity tyto aldehydy:

2,5-dimethoxybenzaldehyd

3,4-dimethoxybenzaldehyd

3-fenylprop-2-enal

4-hydroxyethoxybenzaldehyd

salicylaldehyd

2-nitro-5-chlorbenzaldehyd

3-nitrobenzaldehyd

4-hydroxybenzaldehyd

4-methoxybenzaldehyd

6. Experimentální část

2-Amino-4,6-di-*tert*-butylfenol byl připraven v čas potřeby v naší laboratoři, výchozí aldehydy byly zakoupeny od firmy Aldrich.

Průběh reakce a čistota vyrobených sloučenin byly ověřovány pomocí TLC na chromatografických deskách Silufol UV 254. Výsledky byly detekovány pod UV lampou při vlnové délce 254 a 366 nm. Jako mobilní fáze byly použity soustavy S1 = hexan – ethylacetát (v poměru 9:1) a S2 = toluen – ethylacetát (v poměru 4:1).

Výsledné produkty a meziproducty syntéz byly čištěny pomocí tenkovrstvé nebo sloupcové chromatografie. U chromatografie na deskách byly použity v laboratoři vytvořené sypané desky (Kieselgel 60) za použití fluorescenčního indikátoru o vlnové délce 254 nm. Finální produkty byly ještě čištěny rekrystalizací z odpovídajícího rozpouštědla.

Infračervená spektra byla měřena na katedře anorganické a organické chemie pomocí IČ spektrofotometru NICOLET IMPACT 400 v tabletách bromidu draselného v případě látek pevných, olejovité látky v CHCl_3 s laskavostí paní Ivy Vencovské.

UV spektra byla získána pomocí UV-VIS spektrofotometru SHIMADZU 1202, za použití 96% ethanolu jako rozpouštědla. Výsledky jsou uvedeny v λ (nm)/ A.

Teploty tání krystalických látek byly stanoveny pomocí Koflerova bloku firmy Nagema a nejsou korigovány.

NMR spektra byla měřena v roztocích CDCl_3 při laboratorní teplotě na přístroji VARIAN MERCURY Vx BB 300 pracujícím při 300 MHz pro ^1H NMR a při 75 MHz pro ^{13}C NMR spektra. Chemické posuny byly změřeny jako hodnoty δ v ppm a byly nepřímo vztaženy k TMS jako standardu pomocí zbytkového signálu rozpouštědla (7,26 ppm pro ^1H a 77,0 ppm pro ^{13}C pro CDCl_3).

Logaritmus rozdělovacího koeficientu $\text{CLog}P$ byl vypočten pomocí programu ChemDraw Ultra 10.0.

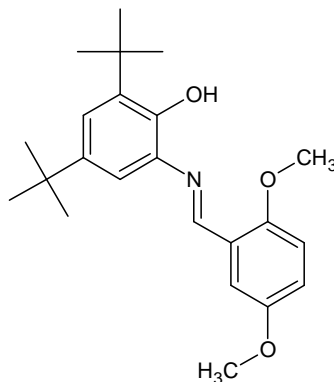
Chemické vzorce byly vytvořeny a názvy zkontrolovány v programech ACD/ChemSketch 10.0 a ChemDraw Ultra 10.0.

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(2,5-dimethoxybenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₂₃H₃₁NO₃

Molekulová hmotnost: 369,50

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 2,2 g (0,01 mol) 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu v 50 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 1,63 g (0,01 mol) 2,5-dimethoxybenzaldehydu. Ještě než se reakční směs stihla zahřát, začaly se tvořit žluté krystaly. Směs se zahřívala k varu 45 minut a po ochlazení byly vyloučené krystaly odfiltrovány.

Látka byla krystalována z 96% EtOH, potom se provedla sloupcová chromatografie v soustavě hexan-ethylacetát 9:1 a znovu krystalizace z 96% EtOH.

Pozn. Chromatografií a krystalizací dochází k samovolné cyklizaci, podle TLC, vzniká skvrna totožná s benzoxazolem.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 3,32 g tj. 90 %

Teplota tání: 151-153 °C

TLC:(S1) R_f = 0,73

(S2) R_f = 0,24

IR spektrum (KBr) cm⁻¹: 3427, 3280 (OH), 2953, 2907, 2839 (C-H), 1619, 1495 (C=N), 1462, 1421(C=C), 1378, 1361 (CH₃), 1218, (OH), 1047, 863, 835, 807 (Ar-H).

UV spektrum: (EtOH) 376/0.350, 275/0.291, 205/0.860

Log P: 6,41

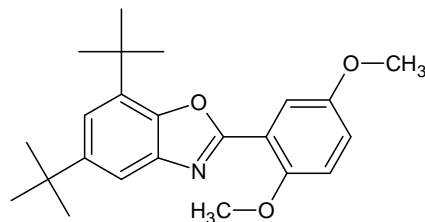
CLogP: 4,503

5,7-Di-*tert*-butyl-2-(2,5-dimethoxyfenyl)benzo[d]oxazol

Sumární vzorec: C₂₃H₂₉NO₃

Molekulová hmotnost: 367,48

Strukturální vzorec:



Pracovní postup:

1,85 g (0,005 mol) 2,5-Di-*tert*-butyl-6-[(3,4-dimethoxy-benzyliden)-amino]-fenolu bylo rozpuštěno v 12 ml ledové kyseliny octové a přidáno 2,22 g (0,005 mol) octanu olovičitého. Mícháno 1 hodinu při laboratorní teplotě. Roztok zčervenal po 5 min a vše se rozpustilo. Vakuově oddestilováno, ke zbytku bylo přidáno 20 ml ethylacetátu, vytřepáno 20 ml destilované vody a 20 ml 5% NaHCO₃. Po vysušení ethylacetátové vrstvy bezvodým síranem sodným byl ethylacetát vakuově oddestilován. Vznikl olej, který obsahoval hodně nečistot. Proto byl olej dělen na sloupci silikagelu (80g) v soustavě hexan-ethylacetát 9:1.

Charakteristika: bezbarvá krystalická látka

Výtěžek: 1,46g tj. 79 %.

Teplota tání: 87-89 °C

TLC:(S1) R_f = 0.45

(S2) R_f = 0.11

UV spektrum : (EtOH) 227/1.608, 293/1.569, 335/1.431

IR (KBr) cm⁻¹: 2963, 2907, 2869, 2832 (C-H), 1587, 1548 (C=N), 1490, 1464 (C=C), 1392, 1364 (CH₃), 1268, 1223 (OH), 1049, 866, 801, 752, 731. (Ar-H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.74, 153.20, 152.67, 147.20, 146.42, 141.81, 133.33, 119.10, 118.13, 116.90, 115.05, 114.12, 113.67, 56.70, 55.69, 34.86, 34.19, 31.63, 29.67

Log P: 6,09

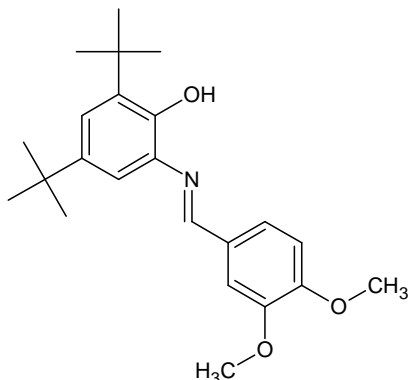
CLogP: 6,68663

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₂₃H₃₁NO₃

Molekulová hmotnost: 369,50

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 2,2 g (0,01 mol) 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu v 50 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 1,63 g (0,01 mol) 3,4-dimethoxybenzaldehydu. Směs byla zahřívána k varu 2 hod, po ochlazení byly vyloučené krystaly odfiltrovány. Poté proběhlo dělení na sloupci v soustavě hexan-ethylacetát 9:1, z 0,9 g látky na 50 g silikagelu, bylo získáno 780 mg čisté látky.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 2,88 tj. 78 %

Teplota tání: 136-138 °C

TLC: (S1) R_f = 0.50

(S2) R_f = 0.10

IR (KBr) cm⁻¹: 3412 (O-H), 2955, 2906, 2867 (C-H), 1622, 1599, 1580 (C=N), 1514 (C=C), 1382, 1362 (CH₃), 1272 (OH), 1141, 1025, 959, 803 (Ar-H).

UV spektrum: (EtOH) 360/0.911, 322/0.839, 287/0.682, 210/1.635

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (1H,bs, OH), 7.73 (1H, s, CH), 7.59 (1H, s, H2'), 7.39 (1H, dd, J=8.2 Hz, J=1.4 Hz, H6'), 7.25 (1H, d, J=2.2 Hz, H4), 7.17 (1H, d, J=2.2 Hz, H6), 6-95 (1H, d, J=8.2 Hz, H5'), 3.99 (3H, s, OCH₃), 3.97 (3H, s, OCH₃), 1.46 (9H, s, CH₃), 1.35 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.7, 152.1, 149.4, 148.3, 141.4, 134.9, 129.3, 124.3, 122.8, 110.6, 110.1, 108.8, 56.0, 56.0, 34.9, 34.6, 31.6, 29.7, 29.4

Log P: 6,67

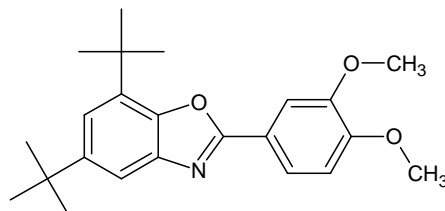
CLog P: 5,835

5,7-Di-*tert*-butyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)benzo[d]oxazol

Sumární vzorec: C₂₃H₂₉NO₃

Molekulová hmotnost: 367,48

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

1,85 g (0,005 mol) 2,4-Di-*tert*-butyl-6-[(3,4-dimethoxy-benzyliden)-amino]-fenolu bylo rozpuštěno v 12 ml ledové kyseliny octové a přidáno 2,22 g (0,005 mol) octanu olovičitého. Mícháno 1 hodinu při laboratorní teplotě. Roztok zčervenal po 5 min a vše se rozpustilo. Vakuově oddestilováno, ke zbytku bylo přidáno 20 ml ethylacetátu, vytřepáno 20 ml destilované vody a 20 ml 5% NaHCO₃. Po vysušení ethylacetátové vrstvy bezvodým Na₂SO₄ byl ethylacetát vakuově zahuštěn do sucha, přidán hexan a nerozpustná část odfiltrována. Krystalováno z 96% ethanolu.

Charakteristika: bezbarvá krystalická látka

Teoretický výtěžek: 1,84 g

Praktický výtěžek: 0,82 g tj. 45%

Teplota tání: 170-172 °C

TLC:(S1) R_f = 0.48

(S2) R_f = 0.06

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 2907, 2870, 2838 (C-H), 1604, 1559 (C=N), 1503, 1465 (C=C), 1392, 1363 (CH₃), 1274, 1254, 1233 (OH), 1141, 1025, 875, 867, 812, 766 (Ar-H).

UV spektrum: (EtOH) 214/0.844, 317/0.953

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.54, 151.75, 149.22, 147.63, 146.81, 142.23, 133.49, 120.80, 120.13, 119.18, 113.86, 110.92, 109.89, 56.12, 56.02, 35.06, 34.44, 31.81, 30.02

Log P: 6,09

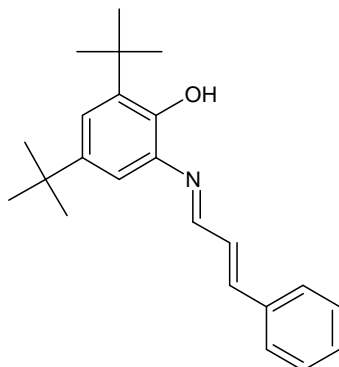
CLogP:6,897

2,4-Di-*tert*-butyl-6-{(E)-[(E)-3-fenylallyliden]amino}fenol

Sumární vzorec: C₂₃H₂₉NO

Molekulová hmotnost: 335,48

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 2,33 g (0,0106 mol) 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu v 50 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 1,4 g (0,0106 mol) 3-fenylprop-2-enalu. Směs byla zahřívána k varu 2 hod, po ochlazení vyloučené krystaly odfiltrovány. 0,645 g vzorku bylo čištěno na sloupci v soustavě hexan – ethylacetát 9:1

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 3,05 g tj. 91 %

Teplota tání: 144 – 147 °C

TLC:(S1) R_f = 0,78

(S2) R_f = 0,56

UV spektrum: (EtOH) 206/2.05, 271/0.83, 364/0.63

IR (KBr) cm⁻¹: 2960, 2906, 2871 (C-H), 1622, 1583 (C=N), 1507, 1480, 1448 (C=C), 1392, 1361 (CH₃), 875, 861, 847 (Ar-H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (1H,d, J=8.0 Hz, CH), 7.79 (1H, bs, OH), 7.61-7.54 (2H, m, H2', H6'), 7.48-7.34 (3H, m, H3', H4', H5'), 7.28-7.14 (4H, m, H4, H6, CH, CH), 1.47 (9H, s, CH₃), 1.36 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.0, 148.8, 143.3, 141.2, 135.7, 135.1, 134.7, 129.5, 128.9, 128.8, 127.5, 123.4, 109.6, 34.9, 34.6, 31.6, 29.4

Log P: 6,81

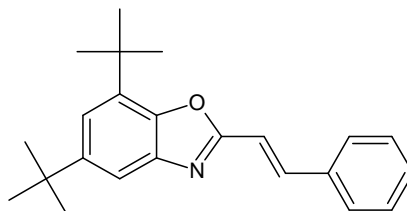
CLogP: 6,069

(E)-5,7-Di-*tert*-butyl-2-styrylbenzo[d]oxazol

Sumární vzorec: C₂₃H₂₇NO

Molekulová hmotnost: 333,47

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 1,68 g (0,005 mol) 2,4-di-*tert*-butyl-6-(3-fenyl-allylidenamino)fenolu v 12 ml ledové kyselině octové bylo přidáno 2,22 g (0,005 mol) octanu olovičitého. Mícháno 1 hodinu při laboratorní teplotě. Potom bylo 0,5 g látky děleno na sloupci v soustavě hexan-ethylacetát 9:1.

Charakteristika: bezbarvá látka

Výtěžek: 1,50 tj. 90 %.

Teplota tání: 89-90 °C

TLC:(S1) R_f = 0,30

(S2) R_f = 0,54

UV spektrum: (EtOH) 210/1.61, 327/2.33

IR (KBr) cm⁻¹: 2959, 2906, 2869 (C-H), 1639, 1578 (C=N), 1535, 1482 (C=C), 1392, 1364 (CH₃), 1165 (C-O-C), 868, 842, 757 (Ar-H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, 1H, J = 16.35 Hz, CH); 7.66 – 7.60 (m, 2H, Ar); 7.60 (d, 1H, J = 1.92 Hz, Ar); 7.47 – 7.36 (m, 3H, Ar); 7.30 (d, 1H, J = 1.92 Hz, Ar); 7.11 (d, 1H, J = 16.35 Hz, CH); 1.54 (s, 9H, CH₃); 1.39 (s, 9H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3, 147.7; 146.6; 142.3 138.4; 135.3; 133.5; 129.6, 128.9, 128.4, 127.5; 119.7; 114.3, 114.0, 35.0, 34.4, 31.8, 29.9

Log P: 7,13

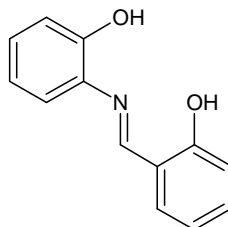
CLogP: 7,759

(E)-2-(2-Hydroxybenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₁₃H₁₁NO₂

Molekulová hmotnost: 213,23

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 1 g (0,01 mol) 2-aminofenolu v 30 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 1,22 g (0,01 mol) salicylaldehydu. Směs byla zahřívána k varu 2 hodiny a po ochlazení byly vyloučené krystaly odfiltrovány.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 1,73 g tj. 81,22 %

Teplota tání: 189-192 °C

TLC:(S1) R_f = 0,0

(S2) R_f = 0,0

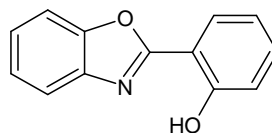
UV spektrum: (EtOH) 221/1.444, 270/0.880, 350/1.038, 440/0.128

IR (KBr) cm⁻¹: 3431 (OH) 3046 (C-H), 1632, 1593, 1530 (C=N), 1487 (C=C), 1370, 1306 1276, 1224, 1141, 1026, 757, 742.

Log P: 3,12

CLogP: 2.417

Literatura uvádí teplotu tání v rozmezí 188-192°C⁴⁵

2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)fenol**Sumární vzorec:** C₁₃H₉NO₂**Molekulová hmotnost:** 211,22**Strukturní vzorec:****Pracovní postup:**

1,67 g (0,0077 mol) Schiffovy baze (*E*)-2-(2-hydroxybenzylidenamino)fenolu bylo rozpuštěno ve 15 ml bezvodé kyseliny octové, poté byly přidány 3 g octanu olovičitého. Mícháno za laboratorní teploty 1 hodinu, potom byla udělána TLC, vznikla nová svítivá skvrna (S2) R_f = 0,17.

Roztok byl vakuově oddestilován. Přidán ethylacetát. Nerozpustná část odfiltrována, filtrát vytřepán destilovanou vodou a 5% NaHCO₃, ethylacetátová vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a vakuově oddestilována. Poté byla sloučenina dělena chromatografií na sloupci silikagelu v soustavě ethylacetát – hexan 9:1.

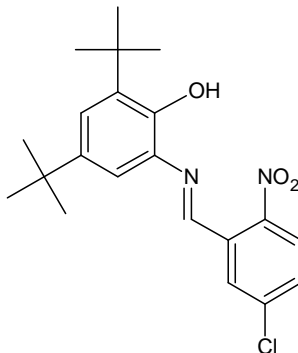
Charakteristika: bezbarvá látka**Výtěžek:** 1,4 g tj. 66 %**Teplota tání:** 121-124 °C**TLC:**(S1) R_f = 0,71(S2) R_f = 0,34 detekce jodem**UV spektrum:** (EtOH) 320/1.361, 293/1.342, 283/1.228, 273/1.09 , 218/1.176**IR (KBr) cm⁻¹:** 3431 (OH) 3046 (C-H), 1632, 1593, 1530 (C=N), 1487 (C=C), 1370, 1306 1276, 1224, 1141, 1026, 757, 742.**Log P:** 2,55**CLogP:** 2,7368Literatura uvádí teplotu tání v rozmezí 123-124°C⁴⁶

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(5-chlor-2-nitrobenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₅ClN₂O₃

Molekulová hmotnost: 388,89

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 0,973 g (0,0052 mol) 2-nitro-5-chlorbenzaldehydu v 30 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 1,16 g (0,0052 mol) 2-amino-2,4-di-*tert*-butylfenolu. Směs byla zahřívána k varu a po ochlazení byly vyloučené krystaly odfiltrovány. Látka krystalována z ethanolu.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 1,44 tj. 71 %

Teplota tání: 155-160 °C

TLC: (S1) R_f = 0,84

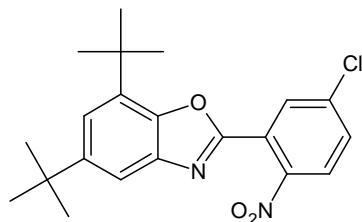
(S2) R_f = 0,47

UV spektrum: (EtOH) 207/1.094, 267/0.424, 394/0.240

IR (KBr) cm⁻¹: 3424 (OH) 2962, 2906, 2868 (C-H), 1602, 1562, 1544, 1526 (C=N), 1481 (C=C), 1392, 1363 (CH₃), 1249, 926, 849, 744 (Ar-H).

Log P: 7,17

CLogP: 6,191

5,7-Di-*tert*-butyl-2-(5-chlor-2-nitrofenyl)benzo[d]oxazol**Sumární vzorec:** C₂₁H₂₃ClN₂O₃**Molekulová hmotnost:** 386,87**Strukturní vzorec:****Pracovní postup:**

Po rozpuštění 1,16 g (0,0003 mol) 2,4-di-*tert*-butyl-6-[(2-nitro-5-chlor-benzyliden)-amino]-fenolu v 12 ml ledové kyseliny octové, bylo přidáno 1,332 g (0,003 mol) octanu olovičitého. Mícháno 2 hodiny při laboratorní teplotě. Na TLC vznikla intenzivní skvrna s $R_f = 0,42$. Vakuově oddestilováno, ke zbytku přidáno 15 ml ethylacetátu, vytřepáno 15 ml destilované vody a 20 ml 5% NaHCO₃. Po vysušení ethylacetátové vrstvy bezvodým Na₂SO₄ byl ethylacetát vakuově oddestilován. Vznikl olej, který byl rozpuštěn za tepla v ethanolu, bylo přidáno pár kapek vody a vyloučená sraženina byla odfiltrována. Sloučenina byla rozpustná v hexanu.

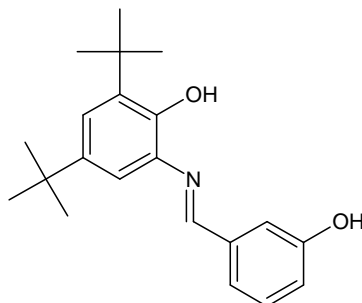
Charakteristika: bezbarvá krystalická látka**Výtěžek:** 0,755 g tj. 65%**Teplota tání:** 103-107 °C**TLC:** (S1) $R_f = 0,75$ (S2) $R_f = 0,32$ **UV spektrum:** (EtOH) 218/1.217, 276/0.611, 292/0.609**CLogP:** 7.66288

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(3-hydroxybenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₇NO₂

Molekulová hmotnost: 325,44

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 1,1 g (0,005 mol) 4,6-di-*tert*-butyl-2-aminofenolu v 30 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 0,61 g (0,005 mol) 3-hydroxybenzaldehydu. Směs byla zahřívána k varu 1 hodinu, po ochlazení se nic nevyloučilo, na TLC vznikly 3 skvrny. Vakuově oddestilováno, poté byl přidán ethanol 96% a nepatrné množství sytě žluté látky, které se usadilo na filtru bylo odfiltrováno. Filtrát byl vakuově oddestilován a cyklizován bez dalšího čištění.

Charakteristika: žlutá olejovitá látka

Výtěžek: 1,5 g tj. 93 %.

Teplota tání: nelze změřit

TLC:(S1) R_f = 0,55

(S2) R_f = 0,18

Log P: 6,53

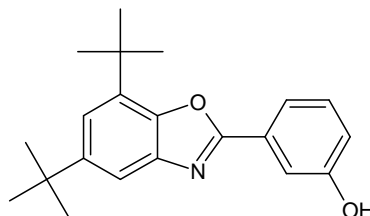
CLogP: 5,969

3-(5,7-Di-*tert*-butylbenzo[d]oxazol-2-yl)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₅NO₂

Molekulová hmotnost: 323,43

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

1,5 g (0,0046 mol) Schiffovy base (*E*)-2,4-di-*tert*-butyl-6-(3-nitrobenzylidenamino) fenolu bylo přelito 20 ml absolutní kyseliny octové, dále bylo přisypáno 2,05 g (0,0046 mol) octanu olovičitého a mícháno 1 hodinu. Potom provedena TLC a zjištěno, že veškerá Schiffova báze zreagovala. Vakuově oddestilováno, odparek přelit ethylacetátem (20 ml) a vytřepán 20 ml vody, potom 15 ml 5% NaHCO₃, organická fáze byla oddělena, vysušena bezvodým síranem sodným a vakuově oddestilována. Zbytek rozsuspendován v hexanu a odfiltrován.

Charakteristika: bezbarvá látka

Výtěžek: 0,98 g tj. 66 %

Teplota tání: 155-157 °C

TLC: (S1) R_f = 0,54

(S2) R_f = 0,07

UV spektrum: (EtOH) 217/1.750, 299/1.538

IR (KBr) cm⁻¹: 3406 (OH), 2961, 2907, 2870, 2838 (C-H), 1601, 1559 (C=N), 1482, 1458 (C=C), 1392, 1364 (CH₃), 1247, (OH), 1171, 1082, 998, 882, 865. 788, 732 (Ar-H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (1H, t, *J*=1.9 Hz, H2'), 7.82-7.77 (1H, m, H6'), 7.64 (1H, d, *J*=1.8 Hz, H4), 7.37 (1H, t, *J*=7.8 Hz, H5'), 7.32 (1H, d, *J*=1.8 Hz, H6), 7.10-7.03 (1H, m, H4'), 1.52 (9H, s, CH₃), 1.37 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 156.6, 148.1, 146.7, 141.4, 133.8, 130.3, 128.2, 119.9, 119.6, 119.1, 114.4, 113.9, 35.1, 34.4, 31.8, 30.0

Log *P*: 5,96

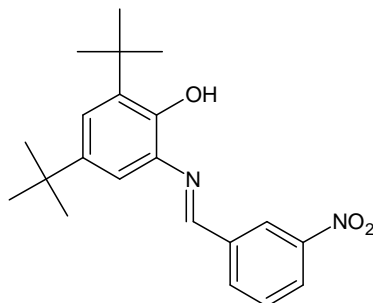
CLog*P*: 6.6888

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(3-nitrobenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₆N₂O₃

Molekulová hmotnost: 354,44

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 0,928 g (0,0042 mol) 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu v 30 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 0,633 g (0,0042 mol) 3-nitrobenzaldehydu. Směs byla zahřívána k varu 1 hodinu, po ochlazení byly vyloučené krystaly odfiltrovány.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 1,11 tj. 76 %

Teplota tání: 177-178 °C

TLC: (S1) R_f = 0,75

(S2) R_f = 0,27

UV spektrum: (EtOH) 374/0.133, 269/0.252, 228/0.356, 205/0.441

IR (KBr) cm⁻¹: 3421 (OH), 2957, 2907m, 2869 (CH), 1636 (C=N), 1530, 1481 (C=C), 1353 (CH₃), 1248 (OH), 1095, 963, 806 (Ar-H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (1H, s, CH), 8.75 (1H, t, *J*=1.8 Hz, H2'), 8.33 (1H, ddd, *J*=8.1 Hz, *J*=1.8 Hz, *J*=1.1 Hz, H6'), 8.27 (1H, dt, *J*=8.1 Hz, *J*=1.8 Hz, H4'), 7.68 (1H, t, *J*=8.1 Hz, H5'), 7.33 (1H, d, *J*=2.3 Hz, H4), 7.24 (1H, d, *J*=2.3 Hz, H6), 1.46 (9H, s, CH₃), 1.35 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.5, 149.2, 148.7, 141.7, 137.7, 135.8, 133.8, 133.5, 129.9, 125.5, 124.7, 123.2, 109.9, 35.0, 34.6, 31.6, 29.4

Log *P*: 6,55

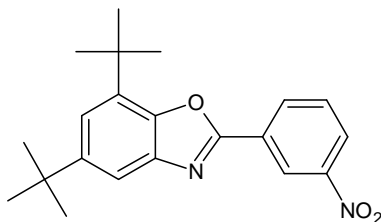
CLog*P*: 5,478

5,7-Di-*tert*-butyl-2-(3-nitrofenyl)benzo[d]oxazol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₄N₂O₃

Molekulová hmotnost: 352,43

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

0,71 g (0,002 mol) Schiffovy base (*E*)-2,4-di-*tert*-butyl-6-(3-nitrobenzylidenamino)fenolu bylo přelito 10 ml bezvodé kyseliny octové, dále bylo přisypáno 0,88 g (0,002 mol) octanu olovičitého a mícháno 1 hodinu. Potom byla provedena TLC a bylo zjištěno, že veškerá Schiffova báze zreagovala. Vakuově oddestilováno, destilát přelit 20 ml ethylacetátu a vytřepán 20 ml vody, potom přidáno 15 ml 5% NaHCO₃, oddělena organická fáze, vysušena bezvodým síranem sodným a opět vakuově oddestilováno. Zbytek byl rozsuspendován v hexanu a odfiltrován. Poté byla sloučenina dělena chromatografií na sloupci silikagelu v soustavě ethylacetát – hexan 9:1.

Charakteristika: bezbarvá látka

Výtěžek: 678 mg látky surové látky, po čištní získáno 0,520 g tj. 74 %

Teplota tání: 153,5-155 °C

TLC: (S1) R_f = 0,67

(S2) R_f = 0,21

UV spektrum: (EtOH) 301/0.522, 270/0.442, 246/0.338, 217/0.648

IR (KBr) cm⁻¹: 3442 (OH), 2959, 2908, 2871 (CH), 1614, 1557, 1533 (C=N), 1477 (C=C), 1354 (CH₃) 1243, 1114, 1057 (C-O-C), 870, 760, 709.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.06 (1H, t, *J*=2.1 Hz, H2'), 8.75 (1H, dt, *J*=8.1 Hz, *J*=1.1 Hz, H6'), 8.37 (1H, ddd, *J*=8.1 Hz, *J*=2.1 Hz, *J*=1.1 Hz, H4'), 7.73 (1H, t, *J*=8.1 Hz, H5'), 7.68 (1H, d, *J*=1.9 Hz, H4), 7.37 (1H, d, *J*=1.9 Hz, H6), 1.57 (9H, s, CH₃), 1.41 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.0, 148.7, 148.4, 147.1, 142.0, 134.1, 132.8, 130.1, 129.3, 125.5, 122.2, 120.6, 114.6, 31.1, 24.5, 31.8, 30.0

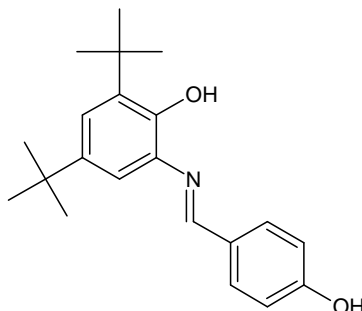
CLogP: 6.944

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(4-hydroxybenzylideno)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₇NO₂

Molekulová hmotnost: 325,44

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 1,1 g (0,005 mol) 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu v 30 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 0,61 g (0,005 mol) 4-hydroxybenzaldehydu. Směs byla zahřívána k varu 1 hodinu. Po ochlazení a stání v lednici se nic nevyloučilo. Proto vakuově oddestilováno. Látka se rozpustila v hexanu. Poté se provedla krystalizace v soustavě ethanol/voda. Látka byla nestálá a zřejmě i cyklizovala.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 1,17 g tj. 61 %

Teplota tání: 171-174 °C

TLC: (S1) R_f = 0,48

(S2) R_f = 0,09

UV spektrum: (EtOH) 223/1.646, 296/1.691, 359/1.646

IR (KBr) cm⁻¹: 3388 (OH), 2956, 2904, 2868 (C-H), 1625, 1604, 1514 (C=N), 1480, 1446 (C=C), 1391, 1362 (CH₃), 1249, 1163, 960, 863, 835.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (1H, s, CH), 7.89-7.81 (2H, m, AA', BB', H2', H6'), 7.25 (1H, d, J=2.3 Hz, H4), 7.17 (1H, d, J=2.3 Hz, H6), 6.98-6.91 (2H, m, AA', BB', H3', H5'), 1.46 (9H, s, CH₃), 1.35 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8, 155.7, 148.3, 141.4, 135.2, 134.7, 130.8, 122.9, 115.9, 110.2, 34.9, 34.6, 31.6, 29.4

Log P: 6,53

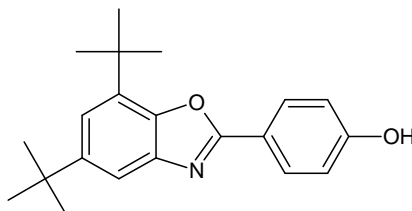
CLogP: 5.969

4-(5,7-Di-*tert*-butylbenzo[d]oxazol-2-yl)fenol

Sumární vzorec: C₂₁H₂₅NO₂

Molekulová hmotnost: 323,43

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

0,97 g (0,003 mol) Schiffovy base (*E*)-2,4-di-*tert*-butyl-6-(4-hydroxybenzylidenamino) fenolu bylo přelito 20 ml absolutní kyseliny octové, přisypáno 1,3 g (0,003 mol) octanu olovičitého a mícháno 1 hodinu. Potom provedena TLC a zjištěno, že veškerá Schiffova báze zreagovala. Vakuově oddestilováno, látka byla přelita ethylacetátem (20 ml) a vytřepána 20 ml vody, potom přidáno 15 ml 5% NaHCO₃, byla oddělena organická fáze, vysušena bezvodým síranem sodným a vakuově oddestilována. Zbytek byl rozsuspendován v petroletheru, nerozpustná část odfiltrována a překrystalována z aceton/voda, lze překrystalizovat i z ethanol/voda, ale produkt se pravděpodobně rozkládá - žlutne.

Charakteristika: bezbarvá látka

Výtěžek: 0,400 g tj. 41%

Teplota tání: 215-217 °C

TLC: (S1) R_f = 0,37

(S2) R_f = 0,05

UV spektrum: (EtOH) 212/0.419, 311/0.563

IR (KBr) cm⁻¹: 2962, 2906, 2871, 2838 (C-H), 1610, 1572 (C=N), 1496, 1463(C=C), 1393, 1363 (CH₃), 1277, 1242 (OH), 1169, 1076, 997, 866, 841. 745 (Ar-H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (1H, bs, OH), 8.12-8.04 (2H, m, AA', BB', H2', H6'), 7.58 (1H, d, *J*=1.9 Hz, H4), 7.30 (1H, d, *J*=1.9 Hz, H6), 7.03-6.96 (2H, m, AA', BB', H3', H5'), 1.54 (9H, s, CH₃), 1.37 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 160.3, 148.1, 146.5, 141.1, 133.7, 129.6, 119.4, 118.3, 116.4, 113.2, 35.1, 34.5, 31.8, 30.0

Log P: 5,96

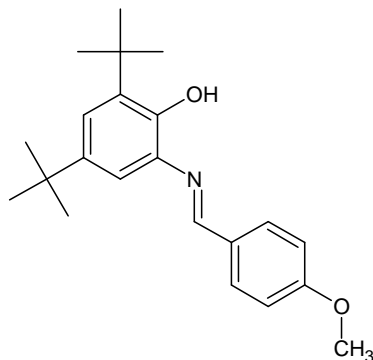
CLogP: 6.6888

(E)-2,4-Di-*tert*-butyl-6-(4-methoxybenzylidenamino)fenol

Sumární vzorec: C₂₂H₂₉NO₂

Molekulová hmotnost: 339,47

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

Po rozpuštění 1,1 g (0,005 mol) 2-amino-4,6-di-*tert*-butylfenolu v 30 ml 99,99% ethanolu bylo přidáno 0,68 g (0,005 mol) 4-methoxybenzaldehydu. Směs byla zahřívána k varu 1 hodinu, po ochlazení a stání v lednici byly vyloučené krystaly odfiltrovány.

Charakteristika: žlutá krystalická látka

Výtěžek: 0,656 g tj. 39 %

Teplota tání: 175-177 °C

TLC:(S1) R_f = 0,79

(S2) R_f = 0,42

UV spektrum: (EtOH) 211/1.301, 293/0.900, 361/0.812

IR (KBr) cm⁻¹: 3334 (OH), 2954, 2904, 2867, 2836 (C-H), 1623, 1607, 1573 (C=N), 1512, 1480, 1422 (C=C), 1390, 1362 (CH₃), 1249, 1163, 1034, 962,864, 831,763.

Log P: 6,8

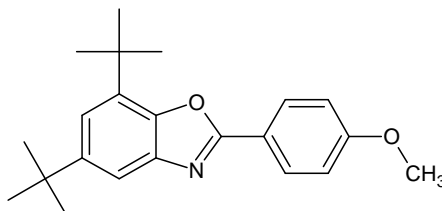
CLogP: 6,079

5,7-Di-*tert*-butyl-2-(4-methoxyfenyl)benzo[d]oxazol

Sumární vzorec: C₂₂H₂₇NO₂

Molekulová hmotnost: 337,46

Strukturní vzorec:



Pracovní postup:

1,0 g (0,0029 mol) Schiffovy báze (*E*)-2,4-di-*tert*-butyl-6-(4-methoxybenzylidenamino) fenolu bylo přelito 20 ml absolutní kyseliny octové, přisypáno 1,3 g (0,0029 mol) octanu olovičitého a mícháno 1 hodinu. Potom provedena TLC a zjištěno, že veškerá Schiffova báze zreagovala. Vakuově oddestilováno, odparek byl přelit ethylacetátem (20 ml) a vytřepán 20 ml vody, potom 15 ml 5% NaHCO₃, oddělená organická fáze byla vysušena bezvodým síranem sodným a vakuově oddestilována. Zbytek (1g) olejovitá hnědá látka byla rozpustná v hexanu, acetonu, s vodou mazovatí. Produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií v soustavě hexan-ethylacetát 9:1 a poté v soustavě hexan-ethylacetát 9,5-0,5. Žlutý olej, časem krystaloval.

Charakteristika: bezbarvá látka

Výtěžek: 730 mg, po chromatografii tj. 75 %

Teplota tání: 68-70 °C

TLC: (S1) R_f = 0,65

(S2) R_f = 0,28

UV spektrum: (EtOH) 217/1.164, 309/1.989

IR (KBr) cm⁻¹: 2954, 2907, 2869, 2838 (C-H), 1614, 1560 (C=N), 1481, 1454 (C=C), 1392, 1364 (CH₃), 1260, (OH), 1171, 1083, 996, 930, 860. 840, 743 (Ar-H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.25-8.15 (2H, m, AA', BB', H2', H6'), 7.63 (1H, d, J=1.9 Hz, H4), 7.28 (1H, d, J=1.9 Hz, H6), 7.07-7.01 (2H, m, AA', BB', H3', H5'), 3.89 (3H, s, OCH₃), 1.55 (9H, s, CH₃), 1.39 (9H, s, CH₃)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 162.1, 147.6, 146.8, 142.3, 133.5, 129.2, 120.2, 119.1, 114.3, 113.9, 55.4, 35.1, 34.4, 31.8, 30.0

Log *P*: 6,22

CLog*P*: 7.1842

7. Diskuse a závěr

V této diplomové práci bylo připraveno 18 sloučenin, 9 Schiffových bází a 9 2-substituovaných 5,7- di-*terc*-butylbenzoxazolů. Sloučeniny byly charakterizovány pomocí ^1H a ^{13}C NMR spekter, IR a UV spekter, TLC (1 skvrna s danou R_f hodnotou) a teplotou tání. Všechny připravené látky s výjimkou 2-(2-hydroxybenzylidenamino)fenolu⁴⁵ a 2-(benzo[d]oxazol-2-yl)fenolu⁴⁶ nejsou dosud popsány v databázi Beilstein Handbuch der Organischen Chemie a Chemical Abstracts. Lze je tedy považovat za původní.

Přehled připravených sloučenin:

Schiffovy báze:

- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(2,5-dimethoxybenzylidenamino)fenol
- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(3,4-dimethoxybenzylidenamino)fenol
- 2,4-Di-*terc*-butyl-6-{(E)-[(E)-3-fenylallyliden]amino}fenol
- (E)-2-(2-Hydroxybenzylidenamino)fenol
- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(5-chlor-2-nitrobenzylidenamino)fenol
- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(3-hydroxybenzylidenamino)fenol
- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(3-nitrobenzylidenamino)fenol
- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(4-hydroxybenzylidenamino)fenol
- (E)-2,4-Di-*terc*-butyl-6-(4-methoxybenzylidenamino)fenol

2- substituované 5,7- di-*terc*-butylbenzoxazoly:

- 5,7-Di-*terc*-butyl-2-(2,5-dimethoxyfenyl)benzo[d]oxazol
- 5,7-Di-*terc*-butyl-2-(3,4-dimethoxyfenyl)benzo[d]oxazol
- (E)-5,7-Di-*terc*-butyl-2-styrylbenzo[d]oxazol
- 2-(Benzo[d]oxazol-2-yl)fenol
- 5,7-Di-*terc*-butyl-2-(5-chlor-2-nitrofenyl)benzo[d]oxazol
- 3-(5,7-Di-*terc*-butylbenzo[d]oxazol-2-yl)fenol
- 5,7-Di-*terc*-butyl-2-(3-nitrofenyl)benzo[d]oxazol
- 4-(5,7-Di-*terc*-butylbenzo[d]oxazol-2-yl)fenol
- 5,7-Di-*terc*-butyl-2-(4-methoxyfenyl)benzo[d]oxazol

Postup přípravy 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenolu byl převzat z minulých diplomových prací na katedře anorganické a organické chemie.^{6,7} Při přípravě 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenolu se vychází z 3,5-di-*terc*-butyl-1,2-benzochinonu. Redukcí a přeměnou jedné oxo skupiny se získá 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenol. 2-Amino-4,6-di-*terc*-butylfenol je velmi nestálý na světle a za dlouhého stání se rozkládá za vzniku velkého množství barevných produktů. Tyto rozkladné produkty vznikají také při sloupcové či tenkovrstvé chromatografii. Proto je potřeba uvedený 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenol připravit v čase potřeby a rychle ho spotřebovat.

Příprava 2-substituovaných 5,7-di-*terc*-butylbenzoxazolů proběhla metodou kondenzace 2-amino-4,6-di-*terc*-butylfenolu s odpovídajícími aldehydy za vzniku Schiffových bází. Při této reakci bylo dosaženo dobrých výtěžků. Ke krystalizaci většinou docházelo často již při stání reakční směsi nebo při vakuovém oddestilování části rozpouštědla. Schiffovy báze se cyklizovaly pomocí acetátu olovičitého v prostředí bezvodé kyseliny octové. Cyklizace probíhá přes meziproduct 2,3-dihydrobenzoxazol, jehož existence je nepostřehnutelná, protože při syntéze má životnost pouze několik sekund. Jeho přítomnost během cyklizace potvrzuje studie Tauera a Grellmanna^{47,48}, kteří jej prokázali během cyklizace pomocí NMR a UV spektrometrie. Životnost byla zjištěna nejvýše 200 sekund.

Protože někdy samotná rekrystalizace z rozpouštědla nevedla k čistému produktu, bylo použito separace pomocí sloupcové chromatografie nebo chromatografie na sypané skleněné desce.

Připravené sloučeniny byly odeslány na testování tuberkulostatické aktivity do TAACF (USA), výsledky testování nejsou dosud známy.

8. Seznam použité literatury

-
- ¹ Homolka J., Votava V.: Tuberkulóza, Karolinum Praha 2003, 7, 8, 16.
- ² <http://www.szu.cz/Menu1/verejnost/tuberkuloza.html>
- ³ Pokorný A., Merta Z. a kol.: Tuberkulóza, Masarykova univerzita 1998, 6, 34-40.
- ⁴ Lincová D., Farghali H. a kol.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén Praha 2002, 461.
- ⁵ Kol. autorů, Konference o mikrobiologii a epidemiologii tuberkulózy a nespecifických plicních infekcí, HK CREDIT spol. s.r.o. 2002, 18.
- ⁶ Horák P.: *Diplomová práce*, Farmaceutická fakulta UK, 2004
- ⁷ Čermáková K.: *Diplomová práce*, Farmaceutická fakulta UK, 2005
- ⁸ Vinšová J., Horák V., Buchta B., Kaustová J.: *Molecules* 2005, 10, 760–770.
- ⁹ Vinšová J., Čermáková K., Tomečková A., Čečková M., Buchta V., Jampílek J., Čermák P., Kuneš J., Doležal M., Štaud F.: *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5850-5865.
- ¹⁰ Vinšová J.: *Cesk. Slov. Farm.* 2003, 52 (6), 282.
- ¹¹ Dunwell, D. W., Evans D.: *J. Med. Chem.* 1977, 20(6), 797-801.
- ¹² Temiz-Arpaci O., Yildiz I., Ozkan S., Kaynak F., Aki-Sener E., Yalzin I.: *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(7), 1423-1431.
- ¹³ Tekiner-Gulbas B., Temiz-Arpaci O., Yildiz I., Altanlar N.: *Eur. J. Med. Chem.* 2007, 42, 1293-1299.
- ¹⁴ Aki-Sener E., Temiz-Arpaci O., Yalcin I., Altanlar N., *Farmaco* 2000, 55 (5), 397.
- ¹⁵ Arpaci O.T., Sener E.A., Yalcin I., Altanlar N.: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 2002, 6, 283.
- ¹⁶ Yildiz I., Tekiner-Gulbas B., Yalcin I., Temiz-Arpaci O., Aki-Sener E., Altanlar N.: *Arch. Pharm.* 2004, 337 (7), 402.
- ¹⁷ Özden S., Atabey D., Yildiz S., Goker H.: *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(7), 1390-1402.
- ¹⁸ Nofal Z. M., Fahmy H. H., Mohamed H, S.: *Arch. Pharm. Res.* 2002, 25, 250-257.
- ¹⁹ Potashman M., Brady J., Coxon A., DeMelfi T., DiPietro L., Doerr N., Elbaum D., Estrada J., Gallant P., Germain J., Gu Y., Harmange J.-Ch., Kaufman S. A., Kendall R., Kim J. L., Kumar G. N., Long A. M., Neervannan S., Patel V. F., Polverino A., Rose P., van der Plas S., Whittington D., Zanon R., Zhao H.: *J. Med. Chem.* 2007, 50, 4351-4373.
- ²⁰ Wong E., Giandomenico C.M.: *Coord. Chem. Rev.* 1999, 99, 2451 – 2466.
- ²¹ Abu-Surrah A.S., Kettunen M.: *Curr. Med. Chem.* 2006, 13, 1337– 1357.
- ²² van Zutphen S., Reedijk J.: *Coord. Chem. Rev.* 2005, 249, 2845–2853.
- ²³ Clarke M.J.: *Coord. Chem. Rev.* 2002, 232, 69–93.
- ²⁴ Kostova I.: *Curr. Med. Chem.* 2006, 13, 1085–1107.
- ²⁵ Spillane C.B., Dabo M., Fletcher N., Morgan J., Keene F., Haq I., Buurma N. J.: *J. Inorg. Biochem.* 2008, 102(4), 673-83.
- ²⁶ Ueki, M., Ueno, K., Miyadoh, S., Abe, K., Shibata, K., Taniguchi, M., Oi S.: *J. Antibiot.* 1993, 46, 1089.
- ²⁷ Ueki, M., Shibata, K., Taniguchi, M. J.: *J. Antibiot.* 1998, 51, 883.
- ²⁸ Ueki, M., Taniguchi, M.: *J. Antibiot.* 1997, 50, 788.
- ²⁹ Huang S.-T., Hsei I.-J. Chen Ch.: *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 6106–6119.
- ³⁰ Combrink K. D., Gulgeze B., Thuring J. W., Yu K.-L.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 4784–4790.
- ³¹ Sato, Y., Imai, M., Amano, K., Iwamatsu, K., Konno, F., Kurata, Y., Sakakibara, S., Hachisu, M., Izumi, M., Matsuki, N., Saito, H.: *Biol. Pharm. Bull.* 1997, 20, 752–755.

-
- ³² Yamada, M., Sato, Y., Kobayashi, K., Konno, F., Soneda, T., Watanabe, T.: *Chem. Pharm. Bull.* 1998, *46*, 445–451.
- ³³ Sato, Y., Yamada, M., Yoshida, S., Soneda, T., Ishikawa, M., Nizato, T., Suzuki, K., Konno, F. J.: *Med. Chem.* 1998, *41*, 3015–3021.
- ³⁴ Yoshida, S., Shiokawa, S., Kawano, K., Ito, T., Murakami, H., Suzuki, H., Sato, Y. J.: *Med. Chem.* 2005, *48*, 7075–7079.
- ³⁵ Yoshida S., Watanabe T., Sato Y.: *Bioorg. Med. Chem.* 2007, *15*, 3515–3523.
- ³⁶ Gralla R.J., de Wit R., Herrstedt J., Carides A.D.: *Cancer* 2005, *104*, 864–868.
- ³⁷ Yoshida S., Shiokawa S., Kawano K., Ito T., Murakami H., Suzuki H., Sato Y.: *J. Med. Chem.* 2005, *48*, 7075–7079.
- ³⁸ Gao M., Wang M., Hutchins G. D., Zheng Q. H.: *Eur. J. Med. Chem.* 2008, *43*(7), 1570–1574.
- ³⁹ Szabelski M., Rogiewicz M., Wiczek W.: *Anal. Biochem.* 2005, *342*, 20.
- ⁴⁰ Guzew K., Szmigiel D., Wroblewski D., Milewska M., Karolczak J., Wiczek W.: *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2007, *187*, 87–96.
- ⁴¹ Mac M., Tokarczyk B., Uchacz T., Danel A.: *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2007, *191*, 32–41.
- ⁴² Kim W.S., You J.-M., Lee B.-J., Jang Y.-K., Kim D. E., Kwon Y.-S.: *Thin Solid Films* 2007, *515*, 5070–5074.
- ⁴³ Vol'eva V.B., Prokof'eva T.I., Prokof'ev A.I., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Ershov V.V.: *Russ. Chem. Bull.* 1995, *44* (9), 1720.
- ⁴⁴ Terasnima M., Ishii M., Kanaoka Y.: *Synthesis* 1982, 484.
- ⁴⁵ Tandon et al.: *Synthesis and reactivity in inorganic and metalorganic chemistry* 5, 1975, 215–220.
- ⁴⁶ Prof T., Parol J.: *Roczniki chemii polish* 45, 1971, 1301–1313.
- ⁴⁷ Tauer E., Grellmann K. H.: *J. Org. Chem.* 1981, *46*, 4252.
- ⁴⁸ Grellmann K. H., Tauer E.: *J. Am. Chem. Soc.* 1973, *75*, 3104.