

# **STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST**

**Obor č. 3: Chemie**

## **Přesmyky methansulfonátů N-aryl hydroxamových kyselin**

**Veronika Martinková  
Zlínský kraj**

**Valašské Meziříčí, 2021**

# STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

## Přesmyky methansulfonátů N-aryl hydroxamových kyselin

## Rearrangements of N-aryl hydroxamic acid methanesulfonates

**Autoři:** Veronika Martinková  
**Škola:** Gymnázium Františka Palackého Valašské Meziříčí,  
Husova 146, 757 37 Valašské Meziříčí  
**Kraj:** Zlínský kraj  
**Konzultant:** Mgr. Lukáš Jedinák Ph.D.

Valašské Meziříčí, 2021

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval/a samostatně a použil/a jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupnění této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších předpisů.

Ve Valašském Meziříčí dne 12.3. ....

Veronika Martinková

## Poděkování

Ráda bych poděkovala mému konzultantovi Mgr. Lukášovi Jedinákovi, Ph.D. za skvělé vedení, uvedení do problematiky a za zaučení v laboratoři. Také za množství cenných rad, ochotu mi vždy pomoci a trpělivost jak při výzkumu, tak při psaní práce.

Současně chci poděkovat kolektivu laboratoře a katedře organické chemie UPOL za přátelskou atmosféru a RNDr. Adamovi Příbylkovi, Ph.D. za pomoc při semi-preparativní HPLC.

Dále děkuji vedení školy Gymnázia Františka Palackého, mé učitelce chemie Mgr. Zuzaně Halašové a mému třídnímu učiteli Mgr. Hynkovi Bartoškovi za shovívavost při omlouvání mé absence, díky které jsem měla možnost trávit čas v laboratoři.

V neposlední řadě děkuji své rodině a přátelům za to, že mě vždy podporovali.

## Anotace

Tato práce se zabývá problematikou intramolekulárního přesmyku hydroxamových kyselin. Pomocí tohoto přesmyku lze z N-arylhydroxylaminů připravit množství nových sloučenin, které by byly jinak obtížně synteticky dostupné nebo sloučenin využitelných jako fotokyselin. Konkrétně je tato práce zaměřena na vliv substituentu benzenového jádra na průběh reakce a produkty methansulfonace hydroxamových kyselin. Byly vybrány substituenty Cl a F jako zástupci elektron-akceptorních substituentů a OMe a NHAc jako zástupci elektron-donorních substituentů. V průběhu bylo syntetizováno celkem 30 sloučenin, z toho bylo 14 nově připravených, o kterých nebyly v literatuře nalezeny žádná předešlá data. Výsledky výzkumu ukázaly, že reakce probíhá především mechanismem s iontovým tranzitním stavem, případně možným [3,3]-sigmatropním přesmykem. Bylo zjištěno, že přesmyk OMs skupiny probíhá do polohy *ortho* nebo *para* ve značné závislosti na substituci benzenového jádra.

## Klíčová slova

Přesmyk; hydroxamová kyselina; methansulfonace

## **Annotation**

This thesis deals with the issue of intramolecular rearrangement of hydroxamic acids. By means of this rearrangement, a number of new compounds can be prepared from N-arylhydroxylamines which would otherwise be difficult to obtain synthetically or compounds useful as photoacids. Specifically, this work focuses on the effect of the benzene ring substituent on the course of the reaction and the methanesulfonation products of hydroxamic acids. Substituents Cl and F were selected as representatives of electron-acceptor substituents and OMe and NHAc as representatives of electron-donor substituents. During this research, a total of 30 compounds were synthesized, of which 14 were newly prepared, for which no previous data were found in the literature. The results of the research showed that the reaction proceeds mainly by a mechanism with an ionic transition state, or a possible [3,3]-sigmatropic rearrangement. It has been found that the rearrangement of the OMs group takes place in the ortho or para position in considerable dependence on the substitution of the benzene ring.

## **Keywords**

Rearrangement; hydroxamic acid; methanesulfonylation

## Seznam zkratek

|                   |   |
|-------------------|---|
| Ac                | acyl  |
| Ar                | aryl  |
| Bn                | benzyl  |
| Boc               | <i>tert</i> -butyloxykarbonylová chránicí skupina |
| Bz                | benzoyl   |
| Cbz               | benzylchlorformiát                                |
| DCE               | 1,2-dichlorethan                                  |
| DCM               | dichlormethan                                     |
| DMF               | dimethylformamid                                  |
| DMSO              | dimethylsulfoxid                                  |
| OEt               | ethoxy  |
| Et <sub>2</sub> O | diethylether                                      |
| Et <sub>3</sub> N | triethylamin                                      |
| HPLC/MS           | high-performance liquid chromatography            |
| iPr               | isopropyl   |
| Ms                | methansulfonyl                                    |
| OMs               | methansulfonát / mesylát                          |
| Me                | methyl  |
| OMe               | methoxy   |
| NMR               | nukleární magnetická rezonance                    |
| Ph                | fenyl   |
| Tf                | triflát / trifluormethansulfonát                  |
| THF               | tetrahydrofuran                                   |
| TLC               | chromatografie na tenké vrstvě                    |
| Ts                | tosyl / toluensulfonyl                            |

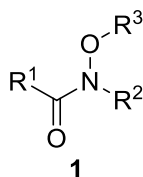
## Obsah

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Úvod a cíle .....   | 8  |
| 2     | Teoretická část .....   | 9  |
| 2.1   | Příprava N-arylhydroxamových kyselin .....                                    | 9  |
| 2.2   | Mechanismy přesmyku N-aryl-O-substituovaných hydroxamových kyselin.....       | 9  |
| 2.3   | Přesmyky N-aryl-O-sulfonyl hydroxamových kyselin .....                        | 10 |
| 2.4   | Přesmyky N-aryl-O-acyl hydroxamových kyselin.....                             | 12 |
| 2.5   | Přesmyky N-aryl-O-alkyl hydroxamových kyselin .....                           | 14 |
| 2.6   | Přesmyky N-aryl-O-alkenyl hydroxamových kyselin .....                         | 16 |
| 3     | Experimentální část.....  | 19 |
| 3.1   | Obecné metody.....  | 19 |
| 3.2   | Přípravy nitrosloučenin .....   | 19 |
| 3.3   | Přípravy hydroxamových kyselin .....  | 21 |
| 3.3.1 | Obecný postup redukce NO <sub>2</sub> na NHOH a acylace (postup A) .....      | 21 |
| 3.3.2 | Obecný postup redukce NO <sub>2</sub> na NHOH a acylace (postup B) .....      | 21 |
| 3.3.3 | Připravené hydroxamové kyseliny.....  | 22 |
| 3.4   | Přesmyky O-Ms hydroxamových kyselin.....                                      | 25 |
| 3.4.1 | Obecný postup methansulfonace/přesmyku .....                                  | 25 |
| 3.4.2 | Izolované produkty přesmyků O-Ms hydroxamových kyselin.....                   | 25 |
| 4     | Výsledky a diskuze .....  | 30 |
| 4.1   | Prekurzory hydroxamových kyselin (nitrolátky) .....                           | 30 |
| 4.2   | Syntéza N-aryl-hydroxamových kyselin.....                                     | 31 |
| 4.3   | Methansulfonace a přesmyk esterů O-Ms esterů hydroxamových kyselin.....       | 31 |
| 4.4   | Vliv substituce benzenového jádra na přesmyk N-arylhydroxamových kyselin..... | 38 |
| 5     | Závěr .....   | 41 |
| 6     | Použitá literatura .....  | 42 |
| 7     | Seznam obrázků a tabulek .....  | 45 |
| 8     | Příloha 1: NMR spektra produktů methansulfonace.....                          | 47 |



# 1 ÚVOD A CÍLE

O-substituované hydroxamové kyseliny **1** představují rozsáhlou skupinu synteticky významných intermediátů (Obrázek 1). Velkou výhodou je, že molekuly obecné struktury **1** lze získat řadou popsaných reakcí z běžně dostupných sloučenin. Hlavní syntetické využití hydroxamových kyselin **1** pak spočívá v intramolekulárních přesmycích, které umožní připravit i jinak těžko dostupné sloučeniny, nebo k přípravě takzvaných foto-kyselin. [1-5]



Obrázek 1: Obecná struktura O-substituovaných hydroxamových kyselin

Přesmyky N-aryl-O-substituovaných hydroxamových kyselin **1** ( $R^2 = \text{Ar}$ ) byly v minulosti intenzivně studovány. Zejména byl sledován vliv jednotlivých substituentů ( $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$ ) na mechanismus reakce a distribuci produktů přesmyku, zda O- $R^3$  migruje do *ortho*, *meta* nebo *para* polohy aromatického kruhu. [1,2] Nemalá část úsilí byla rovněž věnována katalýze těchto přesmyků, například u méně reaktivních O-alkyl derivátů ( $R^3 = \text{alkyl}$ ). [6-9]

Přes existenci publikovaných prací na téma přesmyků hydroxamových kyselin **1** lze najít dosud neprobádané mezery a nezodpovězené otázky této problematiky. Z toho důvodu bylo kladeno za cíl prostudovat reaktivitu N-aryl-OMs hydroxamových kyselin **2** (Schéma 1). Především nás zajímala regiosektivita migrace OMs skupiny a distribuce produktů **3**, a to v závislosti na substituentu R. Byly zvoleny jak elektron-akceptorní skupiny Cl a F, tak elektron-donorní skupiny OMe a NHAc.

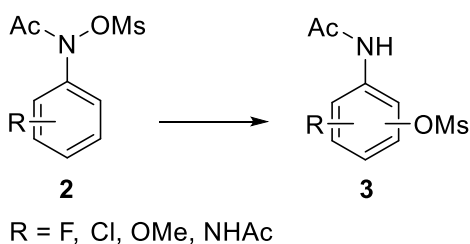


Schéma 1: Přesmyk N-aryl-OMs hydroxamových kyselin **2**

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část práce popisuje jednak přípravu N-arylhydroxamových kyselin (kapitola 2.1), jednak přesmyky N-aryl-O-substituovaných hydroxamových kyselin (kapitoly 2.1–2.6). Kapitola 2.1 pojednává o obecně uvažovaném mechanismu přesmyku, zatímco kapitoly 2.2–2.6 jsou zaměřeny na jednotlivé příklady v závislosti na povaze O-substituentu N-arylhydroxamové kyseliny.

### 2.1 Příprava N-arylhydroxamových kyselin

Z literatury známe dva základní přístupy k přípravě N-arylhydroxamových kyselin **4** (Schéma 2). První spočívá v selektivní částečné redukci nitroaromátů **5** na N-arylhydroxylamin **6** a jeho následnou acylaci. Nutné je volit redukční činidlo tak, aby nedocházelo k další redukci hydroxylaminu až na amin. Druhý přístup spočívá v přímém spojení elektrofilního aromátu **7** s předpřipraveným hydroxylamidem **8**, přičemž je nutná katalýza přechodnými kovy. [10-15]

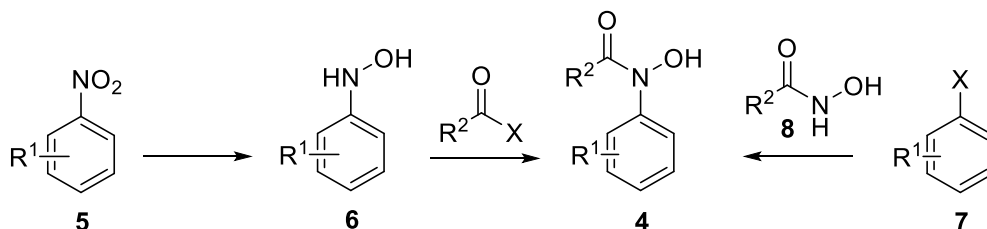


Schéma 2: Příprava N-arylhydroxamových kyselin **4**

Selektivní redukce nitro skupiny na hydroxylamin lze dosáhnout zinkem v neutrálním nebo mírně kyselém prostředí, nejčastěji kombinací Zn a NH<sub>4</sub>Cl ve vodném prostředí. Výhodou je vysoká tolerance k funkčním skupinám, zejména halogenderivátům. [10, 11] Alternativní redukční metodou je přechodnými kovy, rhodiem či niklem, katalyzovaná transferová hydrogenace, kde zdrojem vodíku je hydrazin. [12, 13].

Mědí katalyzovaná N-arylace hydroxylamidů aryl jodidy je obdobou Ullmanovy reakce a reprezentuje druhou možnost přípravy N-arylhydroxamových kyselin **4**. [14] Za použití palladia (Buchwald-Hartwigova aminace) lze tutéž reakci aplikovat na méně reaktivní aryl bromidy. [15]

### 2.2 Mechanismy přesmyku N-aryl-O-substituovaných hydroxamových kyselin

Hydroxamové kyseliny obecné struktury **9** mohou přesmykovat třemi různými mechanismy (Schéma 3). Synchronní přesmyk, kdy se všechny vazby přeskupují současně bez tvorby iontových intermediátů, je možný prostřednictvím šestičlenného cyklického tranzitního stavu **10** ([3,3]-přesmyk), nebo přes čtyřčlenný cyklický tranzitní stav **11** ([1,3]-přesmyk). Heterolytická disociace N-O vazby vede k iontovému tranzitnímu stavu **12**. Ten umožňuje navázání migrující skupiny do polohy *ortho*, *meta* nebo *para*, zatímco synchronní mechanismy vedou výhradně k *ortho* migraci. Hypotetickou čtvrtou možností by byl

radikálový mechanismus probíhající přes intermediáty s nepárovým elektronem, avšak tento průběh nebyl nikdy pozorován. [8, 16, 17]

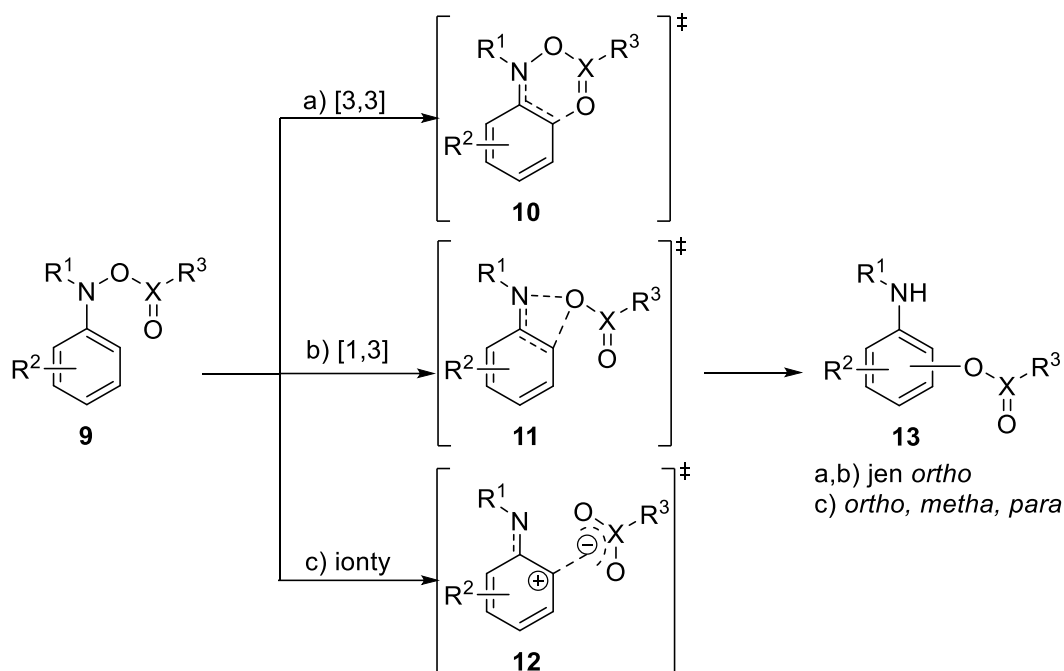


Schéma 3: Tři základní mechanismy přesmyku O-substituovaných hydroxamových kyselin **9**

Rozlišit mezi jednotlivými mechanismy lze například pomocí izotopového značení jednoho z kyslíkových atomů a sledováním jeho osudu napříč reakcemi. O tom, který průběh převládá, rozhoduje řada faktorů: teplota, rozpouštědlo, katalyzátor, další reaktanty a povaha substituentů  $R^1$ – $R^3$ . Z dosavadních výsledků se zdá, že největší vliv mají substituenty  $R^2$  a  $R^3$ . Znalost a možnost ovlivnit mechanismus reakce není jen teoretická záležitost, ale má značný význam na optimalizaci reakčních podmínek, chemo-selektivitu a regio-selektivitu. [16, 17]

### 2.3 Přesmyky N-aryl-O-sulfonyl hydroxamových kyselin

Jedna z původních prací pojednávajících o přesmyku hydroxamových kyselin popisuje reakci hydroxamových kyselin **14** se sulfonylchloridem **15**. Migrace překotně vznikajícího neizolovatelného esteru vede k *ortho* migraci a vzniku **16** (Schéma 4). [18]

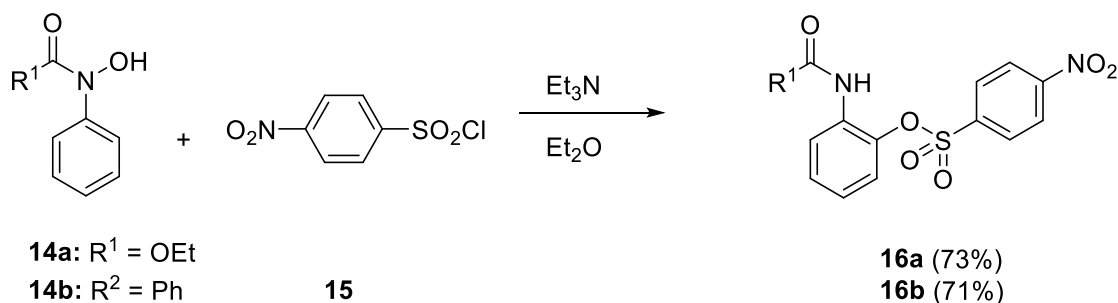


Schéma 4: Příprava esterů **16**

Obdobně reakce tosylchloridu s hydroxamovou kyselinou **17** vedla k esteru **18** po migraci OTs skupiny do *ortho* polohy (Schéma 5). Zde byl použit tosylchlorid s izotopově značeným kyslíkem (<sup>18</sup>O). Bazickou hydrolyzou vznikl fenol **19**, který obsahoval poloviční množství značeného <sup>18</sup>O, což vedlo k závěru, že vlastní přesmyk probíhá iontovým mechanismem (viz kapitola 2.1, Schéma 3). [17]

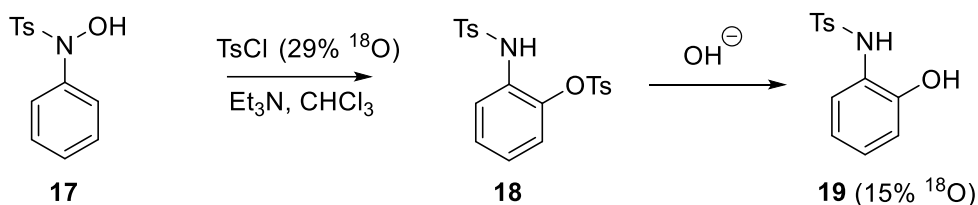


Schéma 5: Tosylace, přesmyk a hydrolyza s izotopově značeným kyslíkem

Elektron-akceptorní skupiny (R<sup>1</sup>) na aromatickém kruhu zpomalují migraci OMs skupiny (Schéma 6), snižují totiž elektronový deficit benzenového jádra a tím jeho reaktivitu vůči nukleofilům. Relativní rychlost přesmyku klesá v řadě; k<sub>rel</sub> (R<sup>1</sup>): Cl > CO<sub>2</sub>Me > CF<sub>3</sub> > CN > NO<sub>2</sub>. [19]

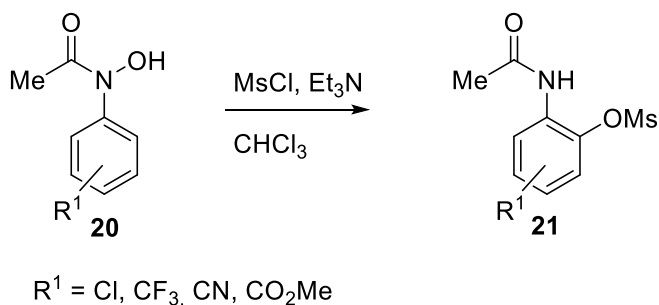
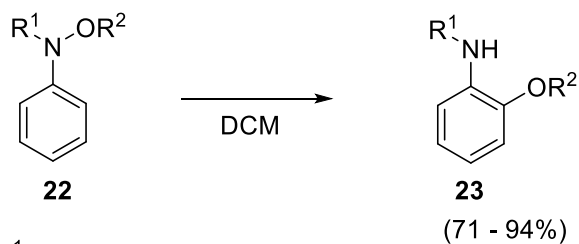


Schéma 6: Vliv substituentu R<sup>1</sup> na rychlost přesmyku

V případě přesmyku OMs skupiny u sloučenin obecné struktury **22** nebyl pozorován významný vliv N-substituce (R<sup>1</sup>, Schéma 7). Zato substituce na benzenovém jádře má vliv značný (R, Schéma 8), kde dochází ke značnému zpomalení intramolekulárního přesmyku, když vyměníme Me skupinu za CF<sub>3</sub>. Substituce v *para* poloze (R = Me) vede k migraci OMs výhradně do *ortho* polohy. Naopak substituce *ortho* polohy (R = Me) způsobí přesmyk OMs do *para* polohy. *Meta* substituce (R = Me, CF<sub>3</sub>) poskytuje směs obou možných *ortho* izomerů. [20]



$R^1 = \text{Boc, Cbz, Ts, Ms}$

$R^2 = \text{Ms, Ts}$

Schéma 7: Vliv N-substituentu  $R^1$  na rychlost přesmyku

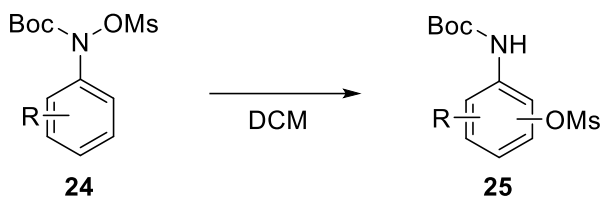
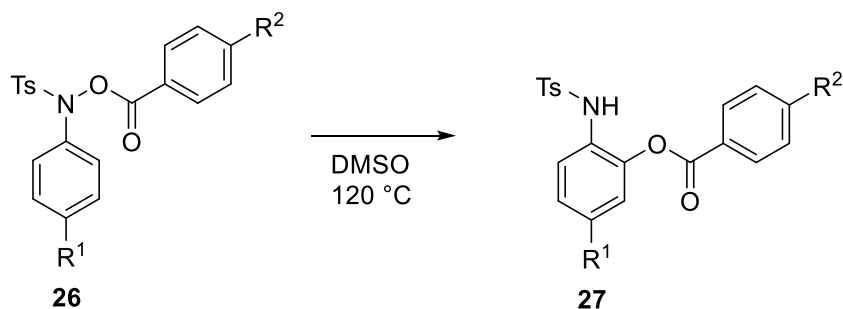


Schéma 8: Vliv substituentu R na rychlost a regio-selektivitu přesmyku

## 2.4 Přesmyky N-aryl-O-acyl hydroxamových kyselin

Obecně platí, že sulfonyl stabilizuje záporný náboj lépe než acyl, a je tedy lepší odstupující skupinou. V důsledku toho jsou přesmyky O-acyl hydroxamových kyselin pomalejší a vyžadují větší teplotu, často více než 100 °C, než je tomu u O-sulfonyl hydroxamových kyselin, kterým stačí zpravidla laboratorní teplota (viz kapitola 2.2). Rychlost přesmyku lze zvýšit elektron-akceptorními skupinami ( $R^2$ ) v odstupující skupině, nebo elektron-donorními substituenty ( $R^1$ ) v aromátu přijímajícím migrující substituent (Schéma 9). [16, 20]



rychlost ( $R^1$ ): Me > Cl > H

rychlost ( $R^2$ ): NO<sub>2</sub> > Cl > H > Me

Schéma 9: Vliv substituentu  $R^1$  a  $R^2$  na rychlost přesmyku O-acyl hydroxamových kyselin **26**

Elektron-donorní methoxy skupina stabilizuje kladný náboj vznikající v rámci benzenového jádra a amidické skupiny po disociaci acetátu, jako u molekuly **28**. Pokud je přítomný jiný nukleofil, např. fenol **29**, je možný jeho intermolekulární atak, vzniká tak vedle produktu přesmyku **30** i produkt elektrofilní substituce **31** (Schéma 10).

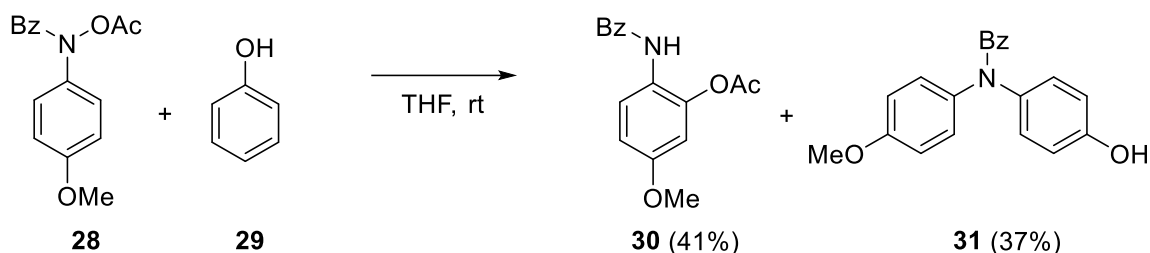


Schéma 10: Přesmyk O-Ac hydroxamové kyseliny **28** v přítomnosti fenolu **29**

Deriváty *ortho*-fenylendiaminu jsou velice užitečné sloučeniny sloužící například k syntéze heterocyklických sloučenin. Elegantně je lze získat přesmykem O-acyl hydroxamové kyseliny připravené *in situ* z hydroxamové kyseliny **32** a trichloracetonitrilu. Přechodně vznikající imidát **33** přesmykuje synchronním mechanismem, a tak za současného štěpení vazby N-O vzniká vazba C-N (Schéma 11). [22]

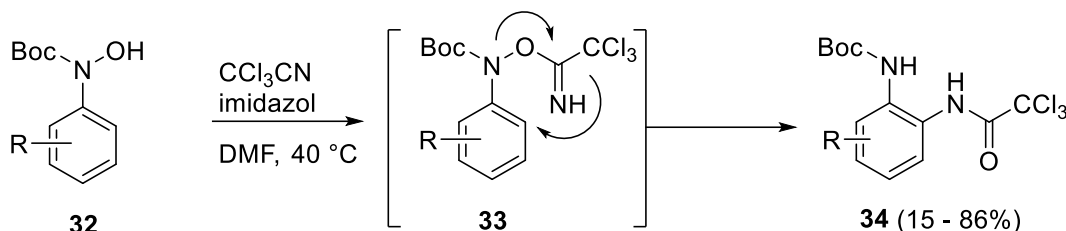


Schéma 11: Příprava *ortho*-fenylendiaminu **34**

Vhodnou volbou odstupující skupiny, například fenoxycarbonylu, a zvýšením reakční teploty lze dosáhnout vedle přesmyku i další reaktivity. Termicky labilní Boc skupina se rozpadne na CO<sub>2</sub> a isobuten. Dále následuje reakce fenoxycarbamové skupiny s volnou amino skupinou za vzniku benzoxazolu **36** (Schéma 12). [11]

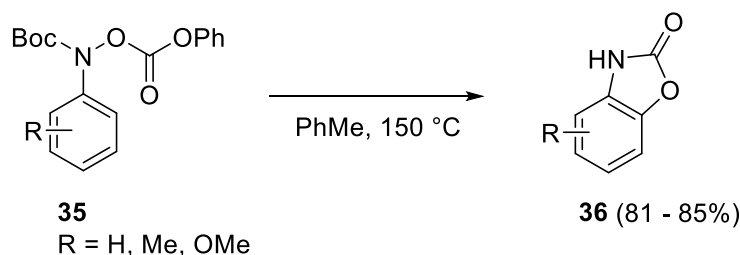


Schéma 12: Příprava benzoxazolu **36**

Aktivační bariéru přesmyku O-acyl hydroxamových kyselin lze výrazně snížit použitím katalyzátoru (Schéma 13). Izotopové značení prokázalo, že za katalýzy kationtovým katalyzátorem CoCl<sub>2</sub>/AgSbF<sub>6</sub> probíhá přesmyk [1,3]-migrací (Schéma 14). Kyslík <sup>18</sup>O tvořící N-O vazbu se všechen přesunul do *ortho* polohy, což bylo prokázáno po odstranění fenoxycarbonylové skupiny. Alternativní [3,3]-sigmatropní přesmyk přes intermediát **40** vedl k produktu **44** bez značeného kyslíku. Pokud by reakce probíhala iontovým mechanismem přes intermediát **41**, měl by konečný produkt **44** poloviční množství značeného kyslíku <sup>18</sup>O. [8]

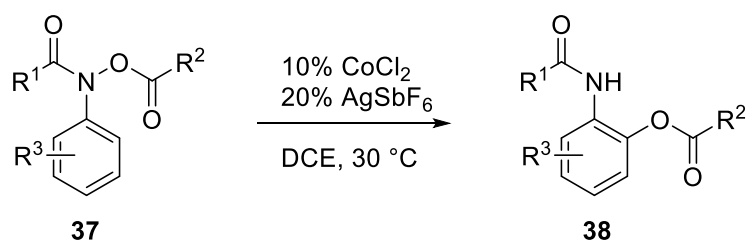


Schéma 13: CoCl<sub>2</sub>/AgSbF<sub>6</sub> katalyzovaný přesmyk O-acyl hydroxamové kyseliny **37**

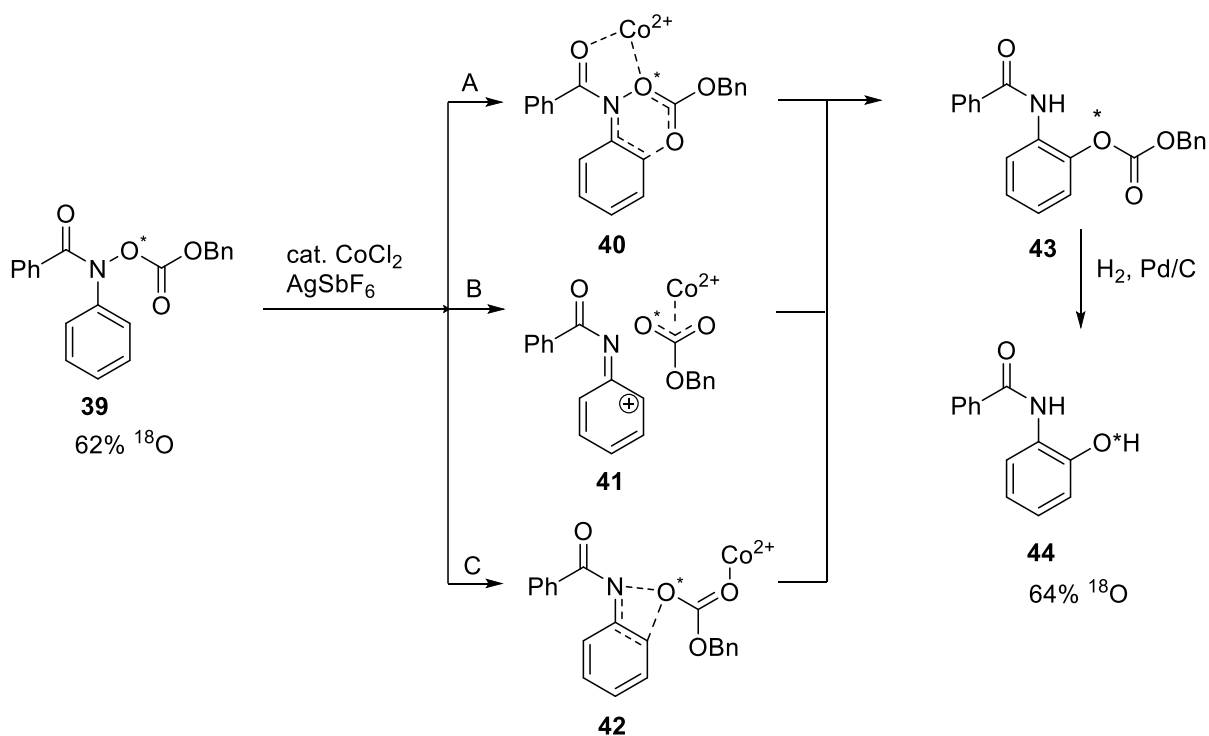


Schéma 14: Izotopové značení rozkrývající mechanismus CoCl<sub>2</sub>/AgSbF<sub>6</sub> katalyzovaného přesmyku

## 2.5 Přesmyky N-aryl-O-alkyl hydroxamových kyselin

Přesmyky O-alkyl hydroxamových **45** kyselin nejsou díky vysoké aktivační energii kineticky přístupné. Tuto bariéru nelze v řadě případů obejít ani zvýšenou teplotou. Efektivním přístupem je katalýza Lewisovými kyselinami (Schéma 15). Jedna z původních prací využívala pro tento účel chlorid hlinitý. Izolované byly výhradně produkty **46** s methoxy skupinou v *ortho* poloze. [6]

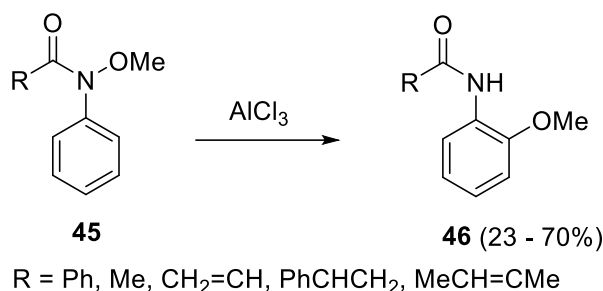


Schéma 15: Chloridem hlinitým katalyzovaný přesmyk O-alkyl hydroxamové kyseliny **45**

Kladně nabitý komplex N-heterocyklického karbenu (NHC) a mědi katalyzuje [1,3]-přesmyk různých O-alkyl skupin selektivně do polohy *ortho* (Schéma 16). Pokud je *ortho* poloha obsazena jiným substituentem, dokáže O-alkyl skupina tento substituent vytěsnit do polohy *meta*. [7, 9]

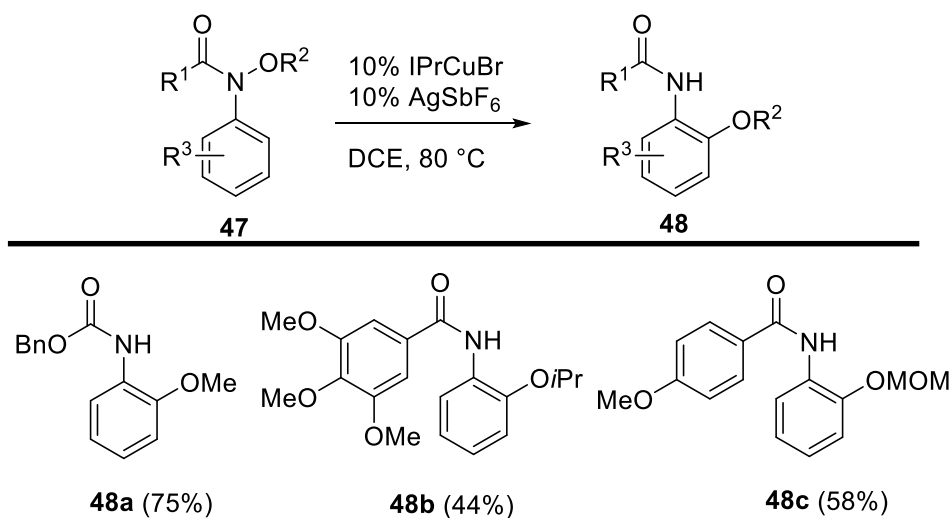


Schéma 16: NHC-Cu katalyzovaný přesmyk O-alkyl hydroxamových kyselin **47**

Dostatečně elektronegovní O-alkyl skupiny (např. OCF<sub>3</sub>) nevyžadují katalýzu a jsou schopny přesmykovat za mírných podmínek. Důvodem je to, že dostatečně elektronegovní substituent dobře stabilizuje dočasně vznikající záporný náboj. Pro zavedení CF<sub>3</sub> skupiny na kyslík hydroxamové kyseliny se využívají perjodany, tzv. Togniho činidla **50** nebo **54**. K migraci OCF<sub>3</sub> skupiny dochází do *ortho* polohy u jednoduchých aromátů **51** (Schéma 17), nebo do  $\alpha$ -polohy u pyridinů a pyrimidinů **53** (Schéma 18). [23, 24]



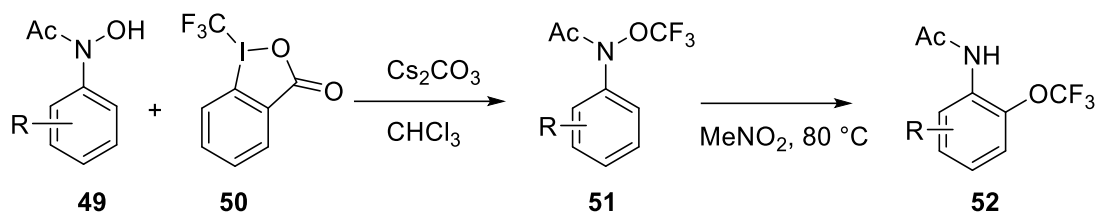


Schéma 17: Přesmyk OCF<sub>3</sub> skupiny

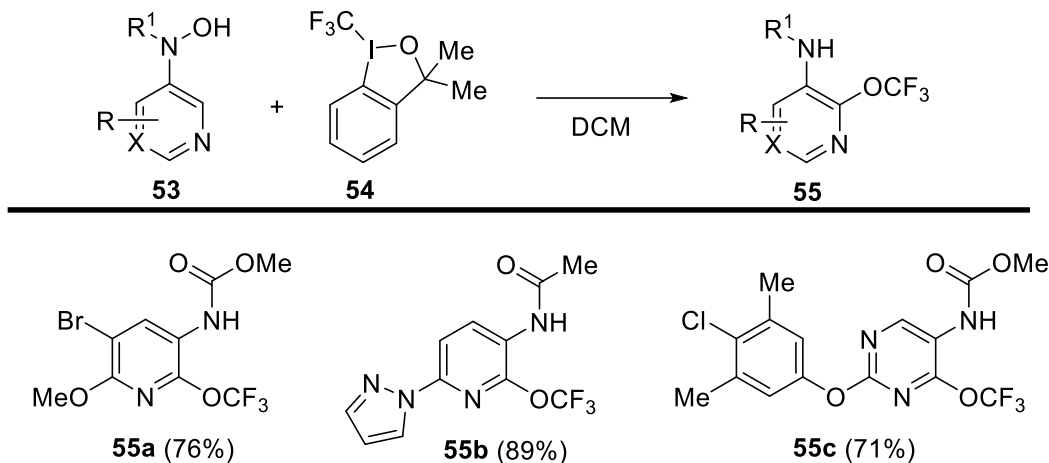


Schéma 18: Přesmyk OCF<sub>3</sub> skupiny u heterocyklických sloučenin

## 2.6 Přesmyky N-aryl-O-alkenyl hydroxamových kyselin

Modifikace Chan-Lam-Evans reakce mezi hydroxamovou kyselinou **56** a boronovou kyselinou **57** vede k O-alkenyl hydroxamové kyselině **58** (Schéma 19). Sloučeniny typu **58** za reakčních podmínek podléhají spontánně [3,3]-sigmatropnímu přesmyku za vzniku  $\alpha$ -arylketonů **59**. Vzhledem k mechanismu probíhá přesmyk selektivně do *ortho* polohy. Pokud je obsazena *meta* poloha, vznikají oba možné polohové izomery, jako například u sloučeniny **59c**. [25]

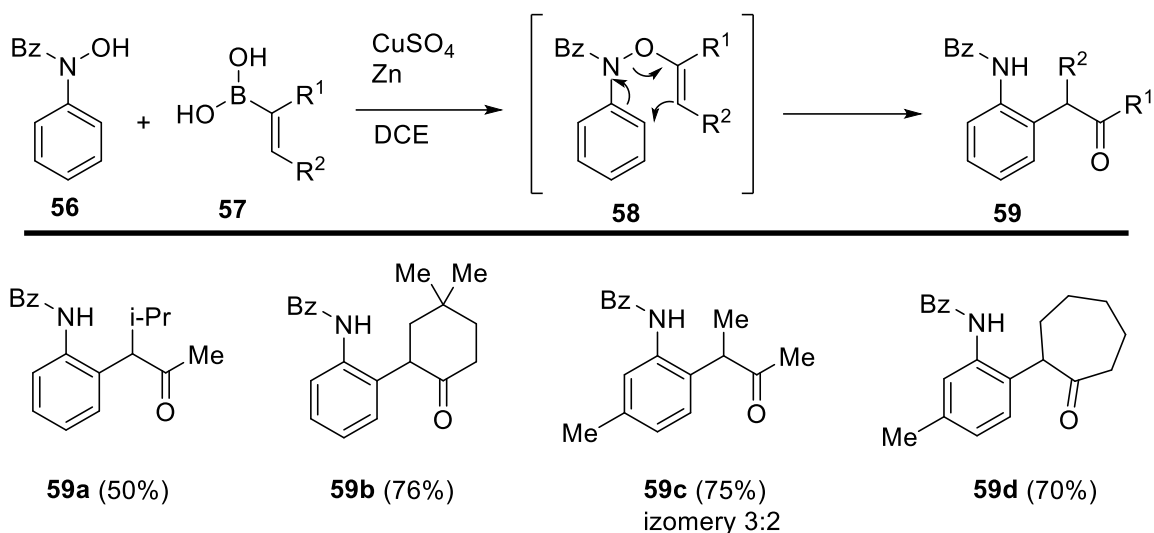


Schéma 19: Syntéza  $\alpha$ -arylketonů **59** přesmykem

Měďnými solemi katalyzovaná vinylace hydroxamových kyselin **60** vede k O-alkenyl hydroxamovým kyselinám **62**, které *in situ* podléhají [3,3]-sigmatropnímu přesmyku (Schéma 20). Přechodně vznikající aldehyd **63** se dále cyklizuje přes dusík za tvorby iminiové soli **64**. Reakční sekvence je zakončena [1,2]-migrací jednoho ze substituentů  $R^3/R^4$  a rearomatizací. Konečným produktem jsou deriváty indolu **65**. [26]

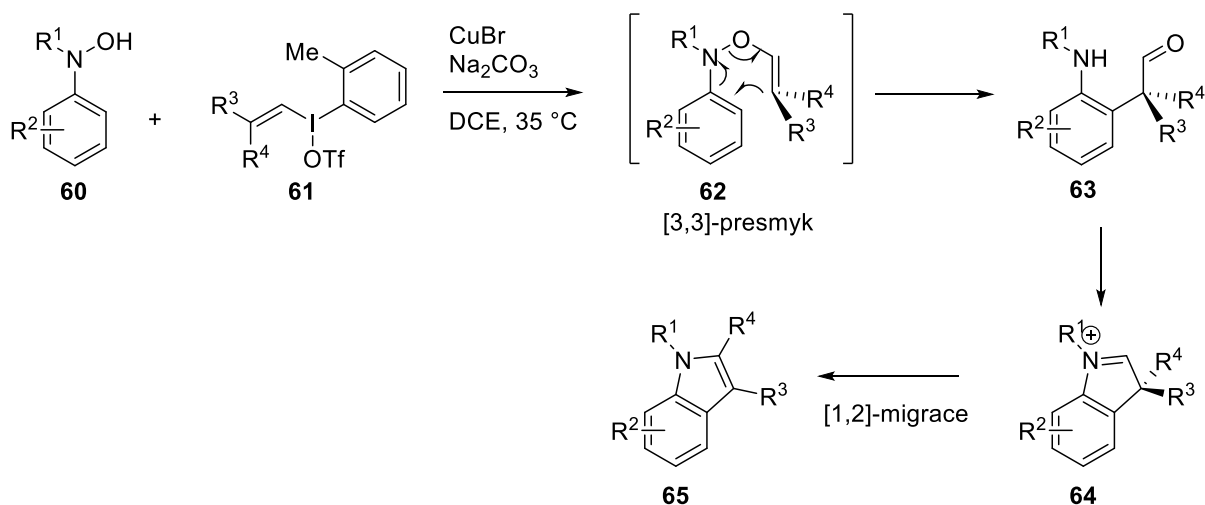
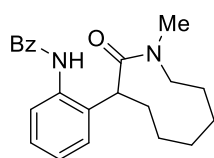
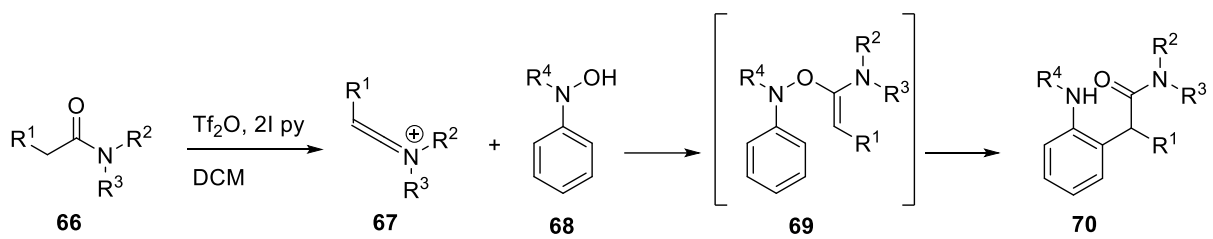
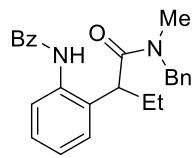


Schéma 20: Příprava indolů **65** kaskádovou reakcí

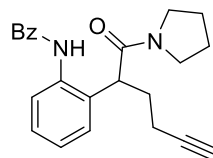
Mezi O-alkenyl deriváty hydroxamových kyselin byly zařazeny i enaminy. Dehydratací amidů **66** působením anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny a 2-jodpyridinu lze připravit ketiminiové soli **67**. Jejich adicí na hydroxamové kyseliny **68** vznikají přechodně enaminy **69**, které podléhají [3,3]-sigmatropnímu přesmyku. Konečným produktem jsou  $\alpha$ -arylamidy **70** (Schéma 21). [27]



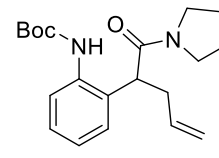
**70a** (41%)



**70b** (71%)



**70c** (77%)



**70d** (66%)

Schéma 21: Příprava  $\alpha$ -arylamidů **70** přesmykem

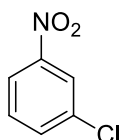
### 3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

#### 3.1 Obecné metody

Chemikálie a rozpouštědla pro syntézu byly získány z běžných komerčních zdrojů a byly použity bez dalšího čištění. Všechny reakce byly provedeny ve vyžíhaném laboratorním skle v inertní atmosféře dusíku nebo argonu. Průběh reakce byl monitorován pomocí TLC (hliníkové destičky se silikagelem 60 F<sub>254</sub>), nebo pomocí HPLC/MS (kolona: C-18, mobilní fáze: gradient MeCN-octanový pufr, průtok: 1 ml/min). Čistota izolovaných sloučenin a jejich identita se ověřovala pomocí HPLC/MS a NMR (JEOL 400 MHz pro <sup>1</sup>H a 100 MHz pro <sup>13</sup>C).

#### 3.2 Přípravy nitrosloučenin

##### 1-chlor-3-nitrobenzen 71



Obrázek 2: 1-chlor-3-nitrobenzen

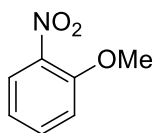
Přípraveno modifikací literárního postupu. [28]

Suspenze 3-nitroanilinu **72** (4,56 g; 33,01 mmol) ve H<sub>2</sub>O (10 ml) a 36% HCl (15 ml) byla ochlazená v lázni led/MeOH a poté byl přikapán roztok NaNO<sub>2</sub> (2,38 g; 34,50 mmol) v H<sub>2</sub>O (7 ml) takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřesáhla -5 °C. Poté byla směs vytemperována na 0 °C a přefiltrována. Matečný louh byl převeden do přikapávací nálevky a pomalu přikapán ke směsi CuCl (3,27 g; 33,03 mmol), H<sub>2</sub>O (20 ml) a 36% HCl (15 ml) při teplotě 24–38 °C. Poté byla reakční směs zahřívána na 80–90 °C 1 hodinu.

Do reakční směsi byla přidána H<sub>2</sub>O (80 ml) a směs destilována s vodní parou (teplota lázně 150 °C). Bylo získáno ≈ 150 ml destilátu, který byl extrahován do DCM (2× 50 ml). Organická fáze byla promyta 1% NaOH (50 ml) a alkalický extrakt extrahován DCM (1× 50 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny nad MgSO<sub>4</sub> a odpařeny za vakua (30 °C, 200 mBar). Surový produkt byl destilován za sníženého tlaku (11–12 Torr, 105–100 °C), čímž byl získán nažloutlý olej, který časem ztuhl (4,16 g; 80%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8,23 (t, *J* = 2 Hz, 1 H); 8,13 (ddd, *J* = 8,2; 2,2; 1,0 Hz, 1 H); 7,68 (ddd, *J* = 8,0; 2,0; 1,0 Hz, 1 H); 7,51 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 149,0; 135,6; 134,8; 130,5; 124,1; 121,8 ppm.

##### 1-methoxy-2-nitrobenzen 73



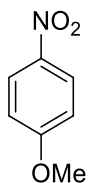
Obrázek 3: 1-methoxy-2-nitrobenzen

Do roztoku 2-nitrofenolu **74** (0,28 g; 2,0 mmol) v acetonu (8 ml) byl přidán  $K_2CO_3$  (0,55 g; 4 mmol). Do výsledné vzniklé suspenze byl přidán MeI (0,25 ml; 4 mmol) a heterogenní reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 48 h. Poté byla reakční směs zakoncentrována na rotační vakuové odparce a rozdělena mezi  $Et_2O$  (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná fáze byla extrahována do  $Et_2O$  ( $2 \times 10$  ml) a spojené organické extrakty byly po nad vysušení  $MgSO_4$  odpařeny na rotační vakuové odparce, čímž se získal 1-methoxy-2-nitrobenzen **73** (0,30 g; 96 %) ve formě žluté kapaliny.

NMR data jsou shodná s literaturou. [29]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7,82$  (dd,  $J = 8,1; 1,7$  Hz, 1 H); 7,54–7,50 (m, 1 H); 7,09–7,06 (m, 1 H); 7,03–6,99 (m, 1 H); 3,94 (s, 3 H) ppm.

#### 1-methoxy-4-nitrobenzen **75**



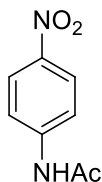
Obrázek 4: 1-methoxy-4-nitrobenzen

Do roztoku 4-nitrofenolu **76** (0,28 g; 2,0 mmol) v acetonu (8 ml) byl přidán  $K_2CO_3$  (0,55 g; 4 mmol). Do výsledné vzniklé suspenze byl přidán MeI (0,25 ml; 4 mmol) a heterogenní reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po 48 h. Poté byla reakční směs zakoncentrována na rotační vakuové odparce a rozdělena mezi  $Et_2O$  (20 ml) a vodu (20 ml). Vodná fáze byla extrahována do  $Et_2O$  ( $2 \times 10$  ml) a spojené organické extrakty byly po nad vysušení  $MgSO_4$  odpařeny na rotační vakuové odparce, čímž se získal 1-methoxy-4-nitrobenzen **75** (0,30 g; 96 %) ve formě bílo-žlutých krystalků.

$^1H$  NMR data se shodují s literaturou. [30]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8,23$ –8,19 (m, 2 H); 6,98–6,95 (m, 2 H); 3,91 (s, 3 H) ppm.

#### *N*-(4-nitrofenyl)acetamid **77**



Obrázek 5: *N*-(4-nitrofenyl)acetamid

Sloučenina **77** byla připravena podle modifikovaného postupu. [31]

Do suspenze 4-nitroanilinu **78** (1,38 g; 10 mmol) v DCM (25 ml) byl přidán pyridin (0,9 ml; 11 mmol). Suspenze byla ochlazena v ledové lázni a poté byl pomalu přikapán AcCl (0,8 ml; 11 mmol). Po přidavku vznikl roztok, ze kterého se po chvíli vysrážela pevná látka. Heterogenní směs byla míchána za laboratorní teploty 24 h a poté byla odfiltrována žlutá krystalická látka, která byla promyta DCM (20 ml), 1M HCl (50 ml) a nakonec hexanem (20 ml). Po vysušení za vakua se získal produkt (1,49 g; 82%) ve formě bílé až světle nazelenalé krystalické látky. Analytická data jsou shodná s literaturou. [31]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,54 (s, 1 H); 8,23–8,18 (m, 2 H); 7,84–7,79 (m, 2 H); 2,12 (s, 3 H) ppm.

### 3.3 Přípravy hydroxamových kyselin

#### 3.3.1 Obecný postup redukce $\text{NO}_2$ na $\text{NHOH}$ a acylace (postup A)

Do roztoku nitrosloučeniny v THF (25 ml / 2 mmol) byl v inertní atmosféře přidán 5% Rh/C (0,2 mol%) a směs byla míchána v ledové lázni při 0 °C po uvedenou dobu. Poté byl přidán  $\text{N}_2\text{H}_4$  (1 ekv.). Po určité době byla reakční směs přefiltrována přes křemelinu, promyta  $2 \times 10$  ml THF a byl přidán  $\text{NaHCO}_3$  (1 ekv.), při -10 °C byl přikapán AcCl (1,5 ekv.).

Ke směsi bylo přidáno 10 ml roztoku NaOH v  $\text{H}_2\text{O}$  (116 mg v 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) a 30 ml hexanu, hexanová vrstva byla promyta  $2 \times 10$  ml roztoku NaOH, NaOH vrstva promyta DCM, poté ochlazena v ledové lázni, byla k ní přikapána 37% HCl (až do dosažení pH 7). Byla  $2 \times$  provedena extrakce s DCM, DCM vrstvy byly vysušeny  $\text{NaSO}_4$  a odpařeny na rotační vakuové odparce.

#### 3.3.2 Obecný postup redukce $\text{NO}_2$ na $\text{NHOH}$ a acylace (postup B)

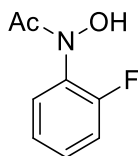
Do roztoku nitrosloučeniny a  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1,1 ekv.) v THF/ $\text{H}_2\text{O}$  2:1 (4:2 ml /mmol) byl v inertní atmosféře při 0 °C po lžičkách přidán Zn (2 ekv.) a směs byla po určitou dobu míchána v ledové lázni. Poté byla reakční směs přefiltrována přes křemelinu, promyta  $2 \times 10$  ml THF a byl přidán  $\text{NaHCO}_3$  (1 ekv.), při -10 °C byl přikapán AcCl (1,5 ekv.).

Bylo přidáno 10 ml roztoku NaOH v  $\text{H}_2\text{O}$  (116 mg v 30 ml  $\text{H}_2\text{O}$ ) a 30 ml hexanu. Hexanová vrstva byla promyta  $2 \times 10$  ml roztoku NaOH, NaOH vrstvy byly extrahovány s EtOAc  $5 \times 10$  ml, k NaOH vrstvám byla přikapána 37% HCl (až do dosažení pH 7). Poté byla

provedena extrakce s 2× 20 ml DCM, DCM vrstvy byly vysušeny síranem a odpařeny na odparce. Produkt byl po extrakci čištěn chromatograficky (hex/EtOAc 1:1).

### 3.3.3 Připravené hydroxamové kyseliny

#### *N*-(2-fluorfenyl)-*N*-hydroxyacetamid **79**

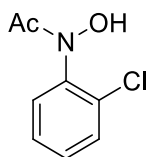


Obrázek 6: *N*-(2-fluorfenyl)-*N*-hydroxyacetamid

Hydroxamová kyselina **79** byla připravena podle metody A z 2-fluornitrobenzenu **80** (282 mg; 2,0 mmol). Produkt byl získán ve formě bílé amorfni pevné látky (169 mg; 50%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,60 (br. s, 1 H); 7,44 (td,  $J$  = 7,6; 1,4 Hz, 1 H); 7,41–7,35 (m, 1 H); 7,31–7,27 (m, 1 H); 7,26–7,23 (m, 1 H); 2,13 (s, 3 H) ppm.

#### *N*-(2-chlorfenyl)-*N*-hydroxyacetamid **81**



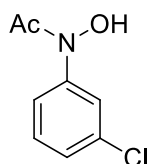
Obrázek 7: *N*-(2-chlorfenyl)-*N*-hydroxyacetamid

Hydroxamová kyselina **81** byla připravena podle metody A z 2-chlornitrobenzenu **82** (314 mg; 2,0 mmol) ve formě bílého amorfniho prášku (170 mg; 46%).

Analytická data námi připravené látky **80** jsou shodné s literaturou. [32]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl $_3$ ):  $\delta$  = 8,59 (br. s, 1 H); 7,56–7,52 (m, 1 H); 7,50 (dd,  $J$  = 7,2; 1,9 Hz; 1 H); 7,45–7,36 (m, 2 H); 1,97 (s, 3 H) ppm.

#### *N*-(3-chlorfenyl)-*N*-hydroxyacetamid **83**

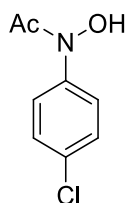


Obrázek 8: *N*-(3-chlorofenyl)-*N*-hydroxyacetamid

Hydroxamová kyselina **83** byla připravena podle metody B z 3-chlornitrobenzenu **71** (400 mg; 2,5 mmol) Produkt byl získán ve formě žluté olejovité látky (60 mg; 12%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10,76$  (s, 1 H); 7,75 (t,  $J = 2,0$  Hz; 1 H); 7,61 (ddd,  $J = 8,3; 2,0; 0,9$  Hz, 1 H); 7,39 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1 H); 7,19 (ddd,  $J = 8,0; 2,0; 0,9$  Hz, 1 H); 2,23 (s, 3 H) ppm.

#### *N*-(4-chlorofenyl)-*N*-hydroxyacetamid **84**

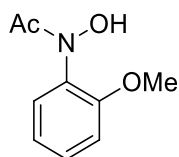


Obrázek 9: *N*-(4-chlorofenyl)-*N*-hydroxyacetamid

Hydroxamová kyselina **84** byla připravena metodou A z 4-chlornitrobenzenu **85** (315 mg; 2,0 mmol) ve formě hnědé krystalické látky (254 mg; 68%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8,84$  (br. s, 1 H); 7,45–7,31 (m, 4 H); 2,14 (s, 3 H) ppm.

#### *N*-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenyl)acetamid **86**



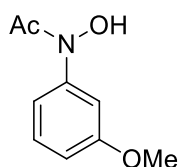
Obrázek 10: *N*-hydroxy-*N*-(2-methoxyfenyl)acetamid

Sloučenina **86** byla připravena podle metody A z 1-methoxy-2-nitrobenzenu **73** (316 mg; 2,0 mmol). Produkt byl získán ve formě žluté olejovité látky (180 mg; 51%).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 10,17$  (br. s, 1 H); 7,37–7,32 (m, 1 H); 7,26 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H); 7,10 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H); 6,99–6,95 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 2,04 (br. s, 3 H) ppm.

#### *N*-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenyl)acetamid **87**



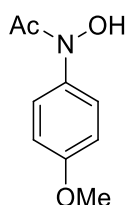


Obrázek 11: *N*-hydroxy-*N*-(3-methoxyfenyl)acetamid

Sloučenina **87** byla připravena podle metody B z 3-nitroanisolu **88** (1,530 g; 10 mmol). Produkt byl získán ve formě oranžového oleje (136 mg; 8%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,60 (s, 1 H); 7,28–7,20 (m, 3 H); 6,74–6,71 (m, 1 H); 3,74 (s, 3 H); 2,19 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 169,9; 159,2; 142,8; 129,2; 112,4; 109,9; 106,1; 55,1; 22,6 ppm.

### *N*-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenyl)acetamid **89**

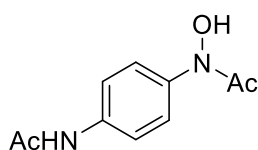


Obrázek 12: *N*-hydroxy-*N*-(4-methoxyfenyl)acetamid

Sloučenina **89** byla připravena podle metody A z 1-methoxy-4-nitrobenzenu **75** (316 mg; 2,0 mmol). Produkt byl získán ve formě žluté olejovité látky (280 mg; 79%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7,33–7,27 (m, 2 H); 6,96–6,92 (m, 2 H); 3,84 (s, 3 H); 2,03 (s, 3 H) ppm.

### *N*-(4-acetamidofenyl)-*N*-hydroxyacetamid **90**



Obrázek 13: *N*-(4-acetamidofenyl)-*N*-hydroxyacetamid

Hydroxamová kyselina **90** byla připravena podle metody A z *N*-(4-nitrofenyl)acetamidu **77** (360 mg; 2,0 mmol). Produkt byl po extrakci (viz kapitola 3.3.1) čištěn chromatograficky (silikagel, DCM/MeOH 15:1) a byl získán ve formě žluté amorfnní pevné látky (218 mg; 50%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10,51 a 9,82 (s, 1 H); 9,94 (s, 1 H); 7,57–7,47 (m, 4 H); 2,16 a 2,01 (br. s., 3 H); 2,03 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 168,1;

167,9; 136,8; 134,6; 121,0; 119,3; 118,8; 23,9; 23,8; 22,2 ppm. Více signálů je důsledkem přítomnosti rotamerů v důsledku zpomalení rotace kolem C(O)-N vazby.

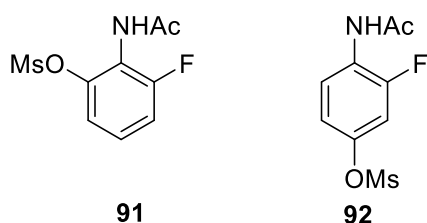
### 3.4 Přesmyky O-Ms hydroxamových kyselin

#### 3.4.1 Obecný postup methansulfonace/přesmyku

Do roztoku hydroxamové kyseliny v bezvodém DCM (4 ml/mmol) byl přidán MsCl (1,5 ekv.) a DIPEA (2,0 ekv.). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty uvedenou dobu a poté odpařena do sucha a čištěna chromatograficky (silika gel, hex/EtOAc nebo DCM/MeOH).

#### 3.4.2 Izolované produkty přesmyků O-Ms hydroxamových kyselin

##### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **79**

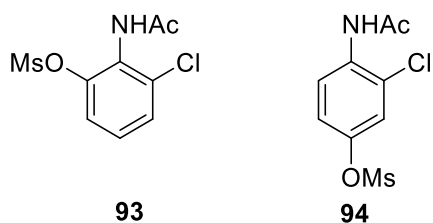


Obrázek 14: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **79**

Z hydroxamové kyseliny **79** (85 mg; 0,5 mmol) bylo získáno 40 mg (32%) směsi *ortho* **91** a *para* **92** methansulfonátu v poměru 3:7 ve formě bílé amorfnní pevné látky.

$^1\text{H}$  NMR směsi *o/p* 3:7; *ortho* isomer **91** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,83 (s, 1 H); 7,96 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 1 H); 7,37 (dd,  $J$  = 11,0; 2,5 Hz; 1 H); 7,18 (ddd,  $J$  = 8,5; 2,5; 1,4 Hz; 1 H); 3,40 (s, 3 H); 2,09 (s, 3 H) ppm; *para* isomer **92** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,65 (s, 1 H); 7,44–7,28 (m, 3 H); 3,37 (s, 3 H); 2,06 (s, 3 H) ppm.

##### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **81**



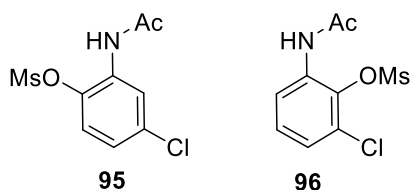
Obrázek 15: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **81**

Z hydroxamové kyseliny **81** (93 mg; 0,5 mmol) bylo získáno 64 mg (50 %) směsi *ortho* **93** a *para* **94** v poměru 3:2 ve formě bezbarvého filmu. Polohové isomery byly separovány pomocí preparativní HPLC.

$^1\text{H}$  NMR *ortho* isomeru **93** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,73$  (s, 1 H); 7,56–7,52 (m, 1 H); 7,45–7,36 (m, 1 H); 3,37 (s, 3 H); 2,07 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR *ortho* isomeru **93** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168,5$ ; 146,6; 133,1; 129,1; 128,5; 128,1; 121,9; 38,4; 22,5 ppm.

$^1\text{H}$  NMR *para* isomeru **94** (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,62$  (s, 1 H); 7,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H); 7,56 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H); 7,33 (dd,  $J = 8,5$ ; 2,5 Hz, 1 H); 3,42 (s, 3 H); 2,11 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR *para* isomeru **94** (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168,8$ ; 145,5; 134,3; 127,0; 123,3; 121,5; 37,5; 23,3 ppm.

### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **83**



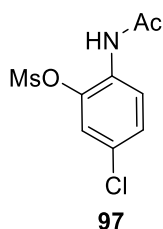
Obrázek 16: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **83**

Z hydroxamové kyseliny **83** (30 mg; 0,2 mmol) bylo získáno 25 mg (58%) směsi *ortho* isomerů **95** (21 mg; 46%) a **96** (4 mg; 12%) v poměru 4:1. Polohové isomery byly separovány pomocí preparativní HPLC.

*Ortho* izomer **95**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,71$  (s, 1 H); 8,11 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1 H); 7,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1 H); 7,25 (dd,  $J = 8,8$ ; 2,6 Hz, 1 H); 3,44 (s, 3 H); 2,12 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 169,2$ ; 13,2; 132,6; 131,1; 124,4; 124,3; 123,3; 38,0; 23,7 ppm.

*Ortho* izomer **96**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,72$  (s, 1 H); 7,70 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,2 Hz, 1 H); 7,40 (dd,  $J = 8,0$ ; 1,6 Hz, 7,32 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H); 3,53 (s, 3 H); 2,06 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 169,1$ ; 134,1; 128,5; 128,4; 126,8; 124,9; 23,9 ppm.

### Produkt přesmyku hydroxamové kyseliny **84**

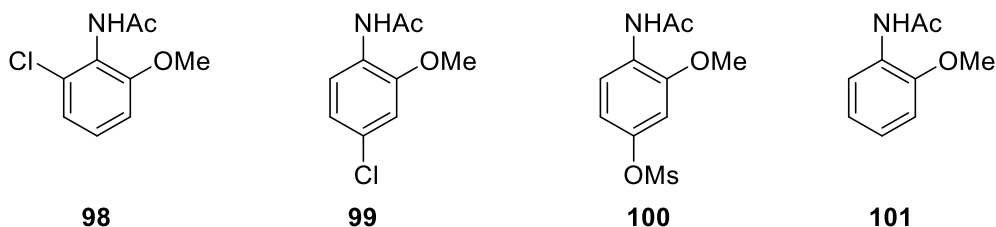


Obrázek 17: Produkt přesmyku hydroxamové kyseliny **84**

Z hydroxamové kyseliny **84** (219 mg; 1,18 mmol) byl krystalizací získán jediný produkt **97** ve formě nažloutlého krystalu (73 mg; 23%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,64 (s, 1 H); 7,96 (d,  $J$  = 9,1 Hz; 1 H); 7,48 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1 H); 7,41 (dd,  $J$  = 9,1; 2,5 Hz, 1 H); 3,46 (s, 3 H); 2,10 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 169,5; 140,8; 131,0; 128,4; 127,9; 126,2; 123,5; 38,8; 38,6; 24,1 ppm.

### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **86**



Obrázek 18: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **86**

Z hydroxamové kyseliny **86** (180 mg; 1,0 mmol) byla získána směs *ortho*-chlor **98**, *para*-chlor **99**, *para*-OMs **100** a dehalogenovaného produktu **101**. Směs byla rozdělena chromatograficky ( $\text{SiO}_2$ , hex/EtOAc) na dvě frakce. Z méně polární frakce (86 mg) bylo 40 mg rozděleno na preparativním HPLC, byl získán produkt **101** (3 mg; 4%) a **99** (23 mg; 24%) v poměru 1:6. Polárnější frakce (41 mg) byla pomocí preparativní HPLC rozdělena na **98** (20 mg; 10%) a **100** (12 mg; 5%) v poměru 2:1.

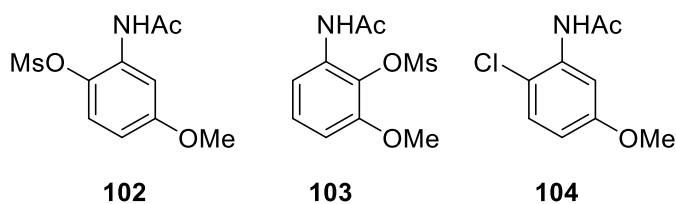
*Ortho*-chlor izomer **98**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,30 (s, 1 H); 7,26 (t,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H); 7,06 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H); 7,03 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 2,00 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 168,0; 156,5; 132,7; 128,2; 124,4; 120,9; 110,6; 56,0; 22,5 ppm.

*Para*-chlor izomer **99**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,18 (s, 1 H); 7,95 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1 H); 7,10 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1 H); 6,95 (dd,  $J$  = 8,5; 2,2 Hz, 1 H); 3,85 (s, 3 H); 2,08 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 168,6; 150,3; 127,7; 126,5; 122,8; 119,8; 111,5; 56,1; 23,8 ppm.

*Para*-OMs izomer **100**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,23 (s, 1 H, NH); 7,97 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1 H, H-5); 7,02 (d,  $J$  = 2,6 Hz, 1 H, H-2); 6,89 (dd,  $J$  = 8,7; 2,6 Hz, 1 H, H-6); 3,86 (s, 3 H, OMe); 3,37 (s, 3 H, OMs); 2,08 (s, 3 H, Ac) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 168,6 (CO); 150,4 (C-3); 145,2 (C-1); 126,5 (C-4); 122,4 (C-5); 113,5 (C-6); 106,0 (C-2); 56,1 (OMe); 37,2 (OMs); 23,7 (Ac) ppm.

Dehalogenovaný produkt **101**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9,08 (s, 1 H); 7,91 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H); 7,08–7,01 (m, 2 H); 6,90–6,86 (m, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 2,07 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 168,4; 149,5; 127,4; 124,1; 122,0; 120,1; 111,0; 55,6; 23,8 ppm,

### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **87**



Obrázek 19: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **87**

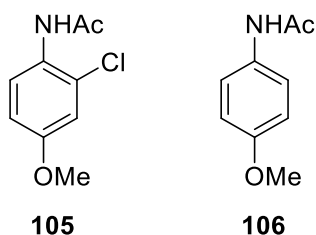
Z hydroxamové kyseliny **87** (114 mg; 0,6 mmol) bylo získáno 114 mg směsi, z nichž 40 mg bylo přečištěno pomocí semi-preparativní HPLC. Byl získán *ortho*-OMs izomer **102** (20 mg; 50%), *ortho*-OMs izomer **103** (4 mg; 10%) a *ortho*-Cl izomer **104** (3 mg; 7%).

*Ortho*-OMs izomer **102**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,51$  (s, 1 H); 7,57 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H); 7,28 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H); 6,75 (dd,  $J = 7,8; 2,5$  Hz, 1 H); 3,74 (s, 3 H); 3,35 (s, 3 H); 2,10 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168,9; 157,7; 133,4; 132,0; 123,7; 109,6; 55,5; 37,6; 32,7$  ppm.

*Ortho*-OMs izomer **103**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,46$  (s, 1 H); 7,30 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H); 7,23 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H); 6,96 (dd,  $J = 8,0; 1,4$  Hz, 1 H); 3,84 (s, 3 H); 3,39 (s, 3 H); 2,03 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168,4; 152,3; 132,7; 130,9; 127,1; 116,8; 109,2; 56,1; 39,4; 23,4$  ppm.

*Ortho*-Cl izomer **104**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,00$  (s, 1 H); 7,43 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H); 7,26 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H); 7,10 (dd,  $J = 8,5; 2,2$  Hz, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 2,00 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168,5; 54,4; 139,5; 129,6; 114,5; 111,6; 103,6; 55,8; 24,0$  ppm.

### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **89**



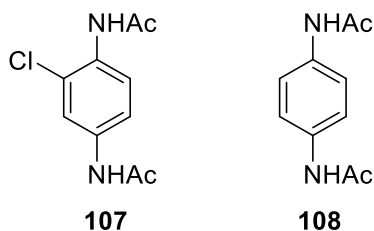
Obrázek 20: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **89**

Z hydroxamové kyseliny **89** (264 mg; 1,4 mmol) byla získána směs *ortho*-Cl izomeru **105** (114 mg; 39%) a dehalogenovaného izomeru **106** (78 mg; 33%), které byly odděleny chromatograficky (SiO<sub>2</sub>, hex/EtOAc).

*Ortho*-Cl izomer **105**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,39; 7,46$  (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H); 7,06 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1 H); 6,90 (dd,  $J = 8,7; 2,7$  Hz, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 2,04 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 168,5; 157,1; 128,4; 128,1; 127,9; 114,2; 113,3; 55,6; 23,0$  ppm.

Dehalogenovaný izomer **106**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,74$  (s, 1 H); 7,50–7,44 (m, 2 H); 6,90–6,83 (m, 2 H); 3,71 (s, 3 H); 1,99 (s, 3 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167,7$ ; 155,0; 132,5; 120,5; 11,8; 55,1; 23,8 ppm.

### Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **90**



Obrázek 21: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny **90**

Z hydroxamové kyseliny **90** (149 mg; 0,7 mmol) byl získán *ortho*-Cl izomer **107** (23 mg; 14%) a dehalogenovaný izomer **108** (44 mg; 33%).

*Ortho*-Cl izomer **107**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 10,06$  (s, 1 H); 9,42 (s, 1 H); 7,85 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1 H); 7,54 (d,  $J = 9,0$  Hz; 1 H); 7,36 (dd,  $J = 9,0$ ; 2,2 Hz, 1 H); 2,05 (s, 3 H); 2,04 (s, 3 H) ppm.

Dehalogenovaný izomer **108**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9,82$  (s, 2 H); 7,46 (s, 4 H); 2,01 (s, 6 H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 167,9$ ; 134,6; 119,3; 23,8 ppm.

## 4 VÝSLEDKY A DISKUZE

V této části je probrána problematika syntézy nitroslooučenin, jakožto prekurzorů hydroxamových kyselin, příprava hydroxamových kyselin a jejich reakcí s methansulfonyl chloridem v přítomnosti báze. Diskutován je vliv substituentů na průběh přesmyku OMs skupiny a mechanismus vedoucí k dalším neočekávaným reakcím.

### 4.1 Prekurzory hydroxamových kyselin (nitrolátky)

Některé nitrolátky pro syntézu hydroxamových kyselin byly připraveny z dostupných surovin (Schéma 22). 1-Chlor-3-nitrobenzen **71** byl připraven diazotací a následnou Sandmayerovou reakcí aminu **72** ve výtěžku 80%. 1-Methoxy-2-nitrobenzen **73** byl připraven z 2-nitrofenolu **74** methylací MeI v suspenzi  $K_2CO_3/Me_2CO$  ve výtěžku 96%. Stejným postupem byl připraven 1-methoxy-4-nitrobenzen **75** z 4-nitrofenolu **76** ve výtěžku 96%. Nitrovaný acetanilid **77** byl získán acetylací 4-nitroanilinu **78** acetyl chloridem v pyridinu ve výtěžku 82%.

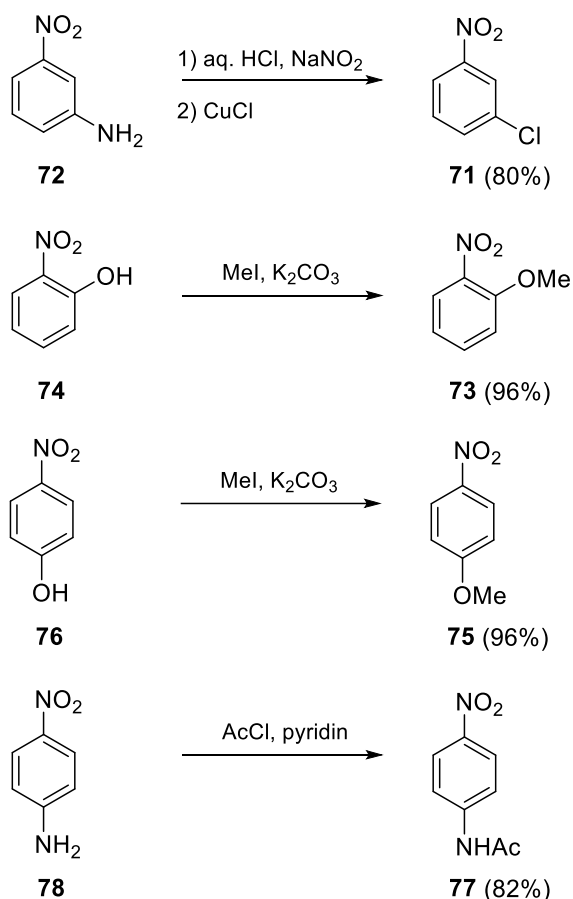
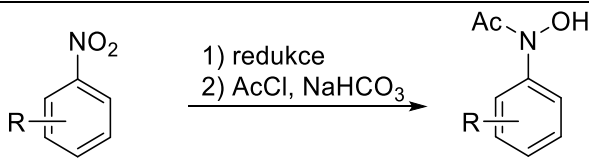
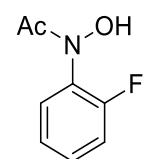
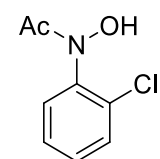
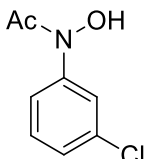
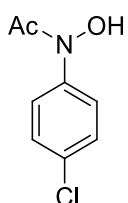
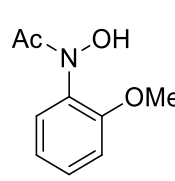
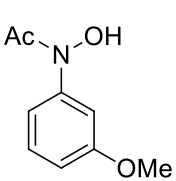
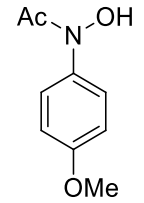
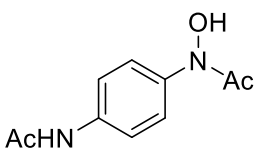


Schéma 22: Příprava některých výchozích nitroslooučenin

## 4.2 Syntéza N-aryl-hydroxamových kyselin

Výčet připravených N-aryl hydroxamových kyselin je uveden v Tabulce 1. Výchozí látkou byl vždy nitroaromát, který byl redukován na příslušný N-arylhydroxylamin. Pro účely redukce NO<sub>2</sub> na NHOH skupinu bylo použito několik etablovaných metod. V první řadě byla volena preparativně jednoduchá metoda využívající transferovou hydrogenaci katalyzovanou 5% Rh/C, kde N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O sloužil jako zdroj vodíku. Alternativou k této metodě byla redukce Zn ve vodném roztoku NH<sub>4</sub>Cl, nebo katalytická hydrogenace s 10% Pd/C v přítomnosti HCl. N-aryl hydroxylaminy nepatří mezi příliš stabilní sloučeniny, proto nebyly izolovány, ani charakterizovány. Namísto toho byla provedena acetylace NHOH skupiny *in situ*, což nám poskytlo izolovatelné a stabilní hydroxamové kyseliny.

Tabulka 1: Příprava N-arylhydroxamových kyselin

|    |   |   |  |
|--|---|---|--|
| <br>Metoda A<br><b>79</b> (50%)  | <br>Metoda A<br><b>81</b> (46%) | <br>Metoda B<br><b>83</b> (12%)  | <br>Metoda A<br><b>84</b> (68%)  |
| <br>Metoda A<br><b>86</b> (51%)   | <br>Metoda B<br><b>87</b> (8%) | <br>Metoda A<br><b>89</b> (79%) | <br>Metoda A<br><b>90</b> (50%) |
| Metoda A: a) 5% Rh/C, N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> , THF; b) NaHCO <sub>3</sub> , AcCl.<br>Metoda B: a) Zn, NH <sub>4</sub> Cl; b) NaHCO <sub>3</sub> , AcCl. |   |   |  |

## 4.3 Methansulfonace a přesmyk esterů O-Ms esterů hydroxamových kyselin

Hydroxamové kyseliny byly podrobeny methansulfonylaci (mesylaci) pomocí MsCl v přítomnosti báze (DIPEA) v suchém DCM za laboratorní teploty. Za těchto podmínek by měl zároveň proběhnout přesmyk OMs skupiny do *ortho* polohy vůči NAcOH skupině. Ve



výsledku by tak mělo dojít k zavedení OMs skupiny do benzenového jádra, rozpojení vazby N-O a spojení vazby C-O.

Když byl 2-chlor derivát hydroxamové kyseliny **81** podroben standardním podmínkám methansulfonylace, podařilo se izolovat směs dvou chromatograficky identických látek (Schéma 23). HPLC/MS analýza odhalila přítomnost dvou látek v poměru 3:2. Minoritní analyt s  $R_t$  1,70 min poskytl v pozitivním módu ESI+ majoritní ionty s hodnotou  $m/z$  222 a 224, zatímco v negativním módu ESI- byly pozorovány ionty s  $m/z$  184 a 186. Přítomnost dvojic fragmentů lišících se o dvě jednotky  $m/z$ , jejichž poměr je zhruba 3:1, dokazuje přítomnost chloru v molekule analytu (přirozené zastoupení izotopů  $^{35}\text{Cl}$  a  $^{37}\text{Cl}$  je 76:24). Fragment  $m/z$  222 odpovídá sumárnímu vzorci očekávaného produktu ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$ ) po dvojí protonizaci a ztrátě  $\text{CH}_3\text{CO}^+$  skupiny, zatímco fragment  $m/z$  184 vznikne z téže molekuly po ztrátě  $\text{CH}_3\text{SO}_2^+$  skupiny (Schéma 24).

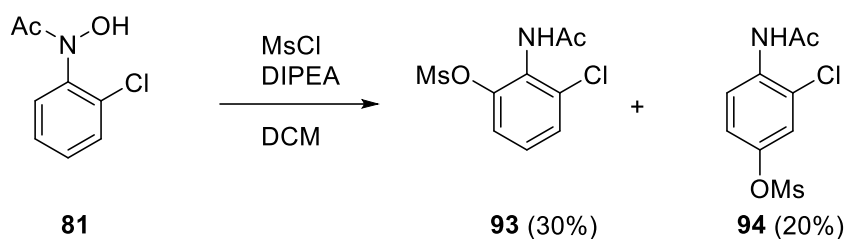


Schéma 23: Methansulfonylace a přesmyk hydroxamové kyseliny **81**

Majoritní produkt s  $R_t$  2.18 min poskytl v pozitivním módu ESI+ majoritní ionty s hodnotou  $m/z$  264 a 266 v negativním módu ESI- byly pozorovány ionty s  $m/z$  184 a 186. Fragment  $m/z$  264 odpovídá sumárnímu vzorci očekávaného produktu ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$ ) po protonizaci, fragment 266 pak izotopickému píku s  $^{37}\text{Cl}$ . Fragment  $m/z$  184 (186) pozorovatelný v záporném módu odpovídá stejnému iontu, jako u prvního analytu. Z chromatogramu a hmotnostních spekter lze dovodit, že vznikly dva polohové izomery anilidu **93** a **94** v poměru 3:2, jejichž přesná identita byla určena z NMR spekter.

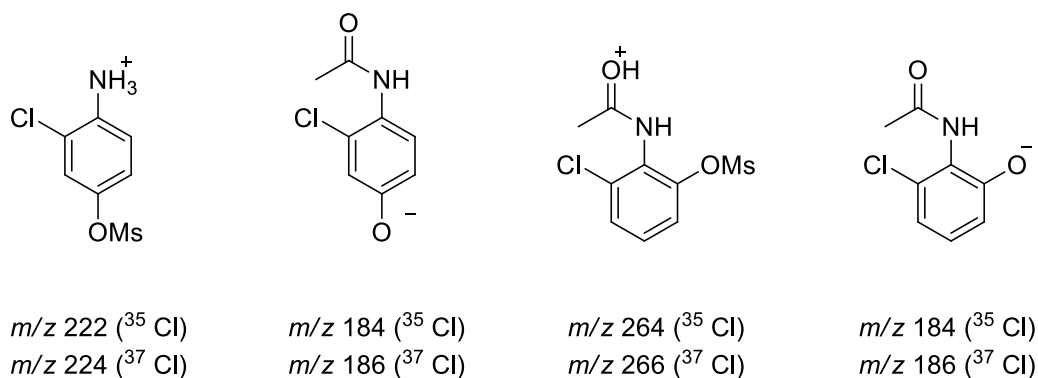


Schéma 24: Pozorované ionty v hmotnostním spektru hydroxamové kyseliny **81** po methansulfonylaci

$^1\text{H}$  NMR spektrum minoritního produktu obsahuje kromě singletů dvou  $\text{CH}_3$  skupin a kyselého amidického NH signálu tři signály po jednu atomu vodíku s typickým uspořádáním pro 1,2,4-trisubstituované benzenové jádro. Jedná se o *d*, *d* a *dd* v aromatické

oblasti (6–8 ppm) s jedním *ortho* štěpením ( $^3J = 8,5$  Hz) a jedním *meta* štěpením ( $^4J = 2,5$  Hz). Data odpovídají produktu **94**, který vznikl methansulfonylací hydroxamové kyseliny **81** a následné migraci methansulfonylové skupiny do *para* polohy za vzniku vazby C-O. Vzhledem k přítomnosti iontů 184 a 186 v ESI- spektru (ztráta  $\text{CH}_3\text{SO}_2^+$ ) můžeme vyloučit vznik vazby C-S, a tedy strukturu hypotetického sulfonu.

$^1\text{H}$  NMR spektrum majoritního produktu obsahuje kromě singletů dvou  $\text{CH}_3$  skupin a kyselého amidického NH signálu tři signály po jednom atomu vodíku v aromatické oblasti (6–8 ppm). Dva z těchto  $^1\text{H}$  signálů se překrývají a zároveň štěpení jednotlivých protonů vykazuje multiplicitu druhého řádu, což znesnadňuje interpretaci NMR spektra. Přesto je nasnadě, že se jedná o sloučeninu **93** vzniklou methansulfonylací hydroxamové kyseliny **81** následované přesmykem OMs skupiny do polohy *ortho*.

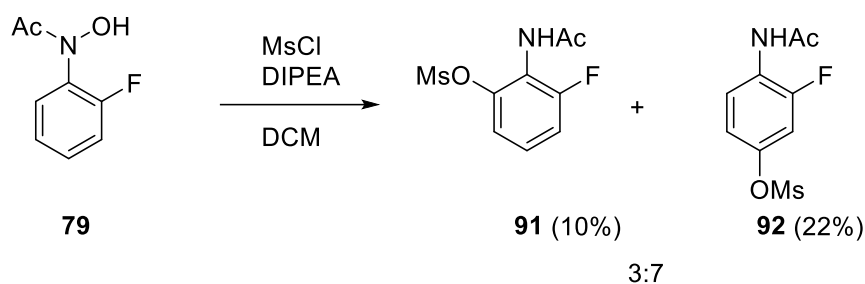


Schéma 25: Methansulfonylace a přesmyk hydroxamové kyseliny **79**

2-fluor derivát hydroxamové kyseliny **79** poskytl za standardních podmínek methansulfonylace směs dvou chromatograficky identických látek (Schéma 25). HPLC/MS analýza odhalila přítomnost dvou látek v poměru  $\approx 9:1$ .

Minoritní analyt s  $R_t$  1,39 min poskytl v pozitivním módu ESI+ majoritní ion s hodnotou  $m/z$  206, zatímco v negativním módu ESI- byl pozorován ion s  $m/z$  168. Fragment  $m/z$  206 odpovídá sumárnímu vzorci očekávaného produktu ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FNO}_4\text{S}$ ) po dvojí protonizaci a ztrátě  $\text{CH}_3\text{CO}^+$  skupiny, zatímco fragment  $m/z$  168 vznikne z téže molekuly po ztrátě  $\text{CH}_3\text{SO}_2^+$  skupiny (Schéma 26).

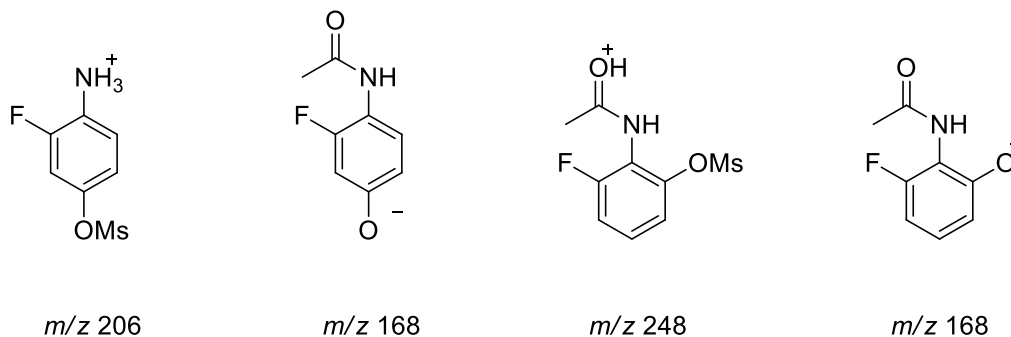


Schéma 26: pozorované ionty v hmotnostním spektru hydroxamové kyseliny **79** po methansulfonylaci

Majoritní produkt s  $R_t$  1,84 min poskytl v pozitivním módu ESI+ majoritní ion s hodnotou  $m/z$  248 a v negativním módu ESI- byl pozorován ion s  $m/z$  168. Fragment  $m/z$  206 odpovídá

sumárnímu vzorci očekávaného produktu (C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>S) po protonizaci. Fragment *m/z* 168 pozorovatelný v záporném módu odpovídá stejnému iontu, jako u prvního analytu. Chování obou analytů při fragmentaci přesně kopíruje distribuci fragmentů pozorované u anilidů **93** a **94** (2-chlor derivát, viz výše). Z chromatogramu a hmotnostních spekter lze dovodit, že vznikly dva polohové izomery anilidu v poměru ≈ 9:1.

<sup>1</sup>H NMR spektrum odhalilo přítomnost dvou polohových izomerů **91** a **92** v poměru ≈ 3:7. Majoritní látka **92** poskytuje kromě dvou CH<sub>3</sub> singletů a amidické NH tři sety protonů v aromatické oblasti. Triplet o chemickém posunu (δ) 7,96 ppm byl přiřazen protonu H5, který zřejmě vzniká shodou interakčních konstant (*J* = 8,5 Hz) mezi H5-H6 a H5-F. Multiplet H2 při 7,37 ppm je evidentně *dd* s hodnotou interakčních konstant 11,0 a 2,5 Hz, z nichž ta větší odpovídá štěpení H2-F (přes 3 vazby) a menší odpovídá interakci H2-H6 (přes tři vazby). Poslední multiplet o chemickém posunu 7,18 ppm náleží protonu H6 (*ddd*, <sup>3</sup>*J*<sub>H6-H5</sub> = 8,5 Hz; <sup>4</sup>*J*<sub>H6-H2</sub> = 2,5 Hz a <sup>5</sup>*J*<sub>H6-F</sub> = 1,4 Hz). Majoritní látka byla identifikována jako 1,2,3-trisubstituovaný benzenový derivát **92** vzniklý migrací OMs skupiny do polohy *para*.

Minoritní sloučenina **91** odpovídá přesmyku Ms skupiny do polohy *ortho*. V <sup>1</sup>H NMR spektru jsou přítomny dva singlety CH<sub>3</sub> skupin a amidická NH. V aromatické oblasti se nalézá multiplet v širokém intervalu 7,43–7,27 ppm, odpovídající protonům H4, H5 a H6. Vzájemný překryv, interakce s fluorem a multiplicita druhého řádu znemožnila detailní analýzu jednotlivých protonů. Jelikož je stanovení poměru dvou polohových izomerů bez znalosti odezvoových faktorů přesnější u <sup>1</sup>H NMR než u HPLC, byl poměr izomerů **91** a **92** určen z <sup>1</sup>H NMR (*ortho/para* 3:7)

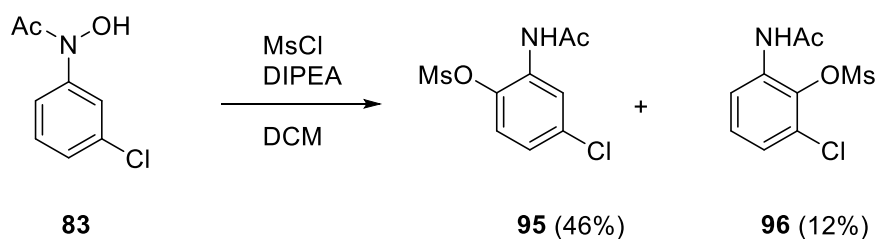


Schéma 27: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny **83**

3-chlor derivát hydroxamové kyseliny **83** poskytl po methansulfonaci a přesmyku dvě nové sloučeniny (Schéma 27). V obou případech došlo k přesmyku OMs skupiny do polohy *ortho*. Migrace do méně bráněné *ortho* polohy byla preferovanější a vedla k majoritnímu produktu **95** (46%), zatímco méně vzniklo stericky bráněného produktu **96** (12%). Podle HPLC/MS analýzy se látky **95** a **96** ve směsi nacházely v poměru 4:1.

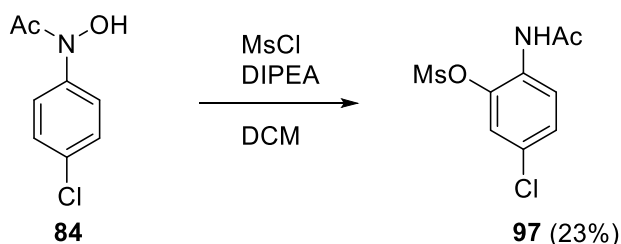


Schéma 28: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny **84**

Hydroxamová kyselina **84** obsahující chlor v para poloze poskytla za standardních podmínek methansulfonace jen jeden produkt **97** (Schéma 28). Došlo k migraci OMs skupiny do polohy *ortho*. Produkt byl získán krystalizací v EtOH s výtěžkem 23 %.

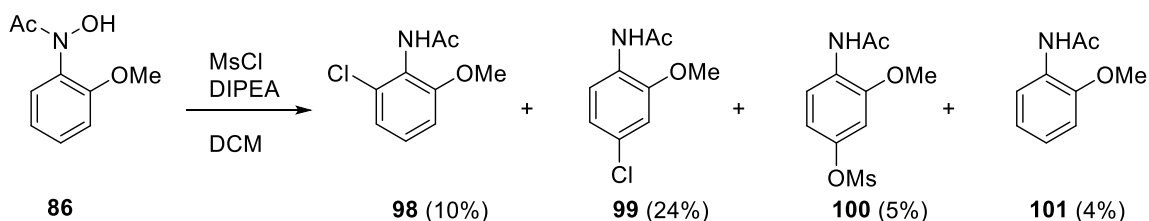
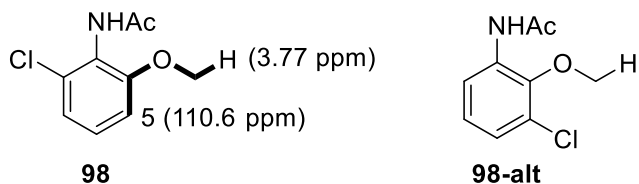


Schéma 29: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny **86**

Hydroxamová kyselina **86** za podmínek methansulfonace (MsCl, DIPEA, DCM) poskytla po chromatografickém čištění dvě frakce (Schéma 29). Méně polární frakce se ukázala být směsí amidu **101** a chloridu **99** v poměru 1:6, zatímco polárnější frakce obsahovala chlorid **98** a methansulfonát **100** v poměru 2:1.

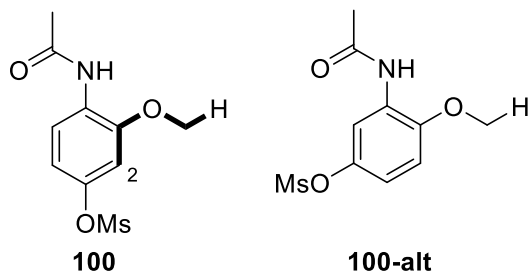
První frakce byla separována pomocí preparativní HPLC, čímž se získal amid **101** a chlorid **99** vzniklý výměnou iontů  $\text{Ms}^-$  za  $\text{Cl}^-$  a navázáním chloridu do *para* polohy. Rovněž druhá chromatografická frakce byla separována pomocí preparativní HPLC a získané sloučeniny charakterizovány pomocí 1D a 2D NMR spekter. Struktura majoritního chloridu **98** odpovídá přesmyku Cl do volné *ortho* polohy vůči amidické skupině. Z  $^1\text{H}$  NMR spektra je patrné, že molekula obsahuje 1,2,3-trisubstituované benzenové jádro a zároveň v H,C-HMBC spektru je patrná interakce přes 4 vazby mezi protonem OMe skupiny a uhlíkem C5. Z H,C-HMQC spektra víme, že uhlík C5 nese proton, což vylučuje alternativní polohový izomer **98-alt** (Obrázek 22).



Obrázek 22: Cross-peak v HMBC spektru, potvrzení struktury a polohy atomu chloru na benzenovém jádře

V případě methansulfonátu **100** vykazuje  $^1\text{H}$  NMR známky 1,2,4-trisubstituovaného benzenového jádra. Interakce protonu methoxy skupiny (3,86 ppm) s uhlíkem C-2 (106,0 ppm) přes 4 vazby v H,C-HMBC spektru vylučuje alternativní izomer **100-alt**, jelikož

C-2 nese proton H-2 (7,02 ppm;  $J = 2,6$  Hz). Kdyby se jednalo o izomer OMS-alt, musel by tento proton vykazovat multiplicitu *dd* s jednou větší ( $\approx 7$  Hz) a jednou menší (1–2 Hz) interakční konstantou. Došlo tedy přesmyku OMs skupiny do *para* polohy vůči amidické skupině (Obrázek 23).



Obrázek 23: Interakce v H,C-HMBC spektru mezi protonem OMe a C-2

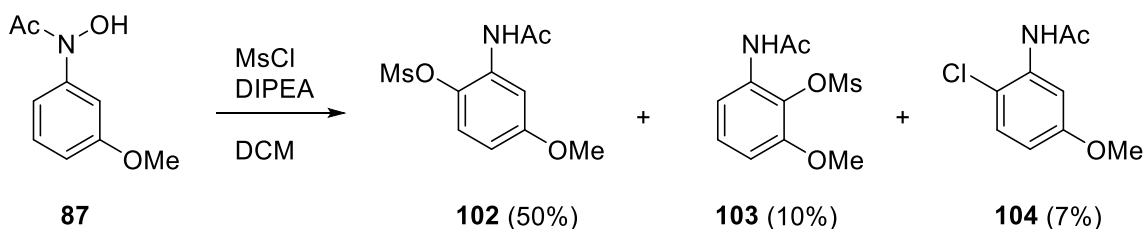
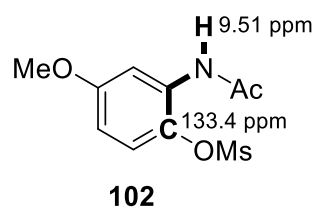


Schéma 30: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny **87**

Methansulfonace a následná reakce hydroxamové kyseliny **87** nesoucí v poloze *meta* methoxy skupinu poskytla majoritní methansulfonát **102** a minoritní methansulfonát **103** (Schéma 30). Zároveň bylo izolováno malé množství amidu **104** vzniklého chlorací do méně bráněné *ortho* polohy.

Struktura majoritního methansulfonátu **102** byla potvrzena pomocí 2D NMR spekter (COSY, HMQC, HMBC). V HMBC spektru je patrná interakce protonu amidické skupiny s uhlíkem benzenového jádra nesoucím OMs skupinu (Obrázek 24). K přesmyku dochází majoritně do stericky méně bráněné *ortho* polohy. Minoritní methansulfonát **103** vznikl přesmykem OMs skupiny do stericky více bráněné *ortho* polohy, tj. mezi NHAc a OMe skupinu. Jeho identitu lze určit již z  $^1\text{H}$  NMR spektra vzhledem k charakteristickým multiplétům pro 1,2,3-trisubstituované benzenové jádro. Další potvrzení struktury bylo provedeno pomocí 2D NMR spekter.



Obrázek 24: H,C-HMBC interakce protonu NH 9,51 ppm s C-OMs 133,4 ppm

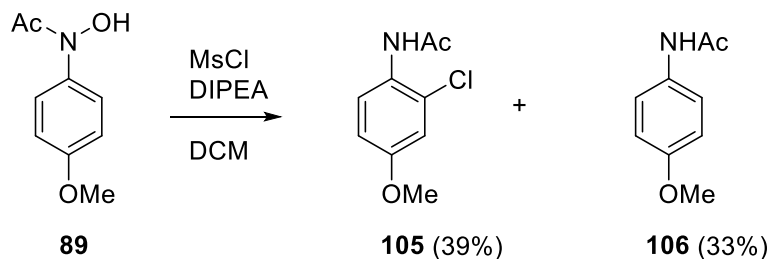


Schéma 31: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny **89**

Hydroxamová kyselina **89** obsahující v *para* poloze methoxy skupinu poskytla při reakci s methansulfonyl chloridem v přítomnosti báze dvě sloučeniny **105** a **106** (Schéma 31). Po jejich oddělení chromatograficky byly přečištěny krystalizací. Sloučenina **105** (39%) odpovídá *ortho*-Cl izomeru a sloučenina **106** (33%) se ukázala být dehalogenovaným izomerem.

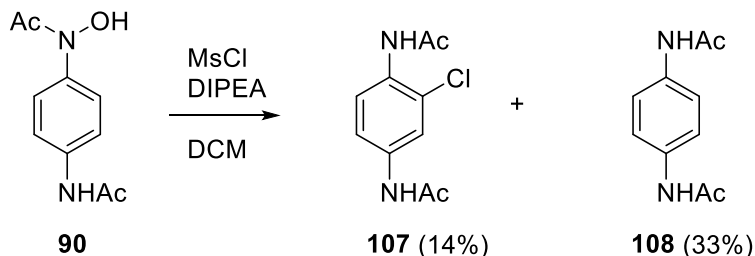


Schéma 32: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny **90**

Hydroxamová kyselina **90**, obsahující v *para* poloze NHAc skupinu, poskytla za podmínek methansulfonace (MsCl, DIPEA, DCM) po chromatografickém čištění (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) a následné krystalizaci dvě sloučeniny: **107** (14%) a **108** (33%). Méně polární látka **107** poskytuje ionty v ES<sup>+</sup> módu 227 m/z a 229 m/z v poměru 3:1 a v ES<sup>-</sup> módu 225 m/z a 227 m/z v poměru 3:1. Hmotnostní spektrum poukazuje na přítomnost chloru v molekule a spolu s NMR spektrem odpovídá *N,N'*-(2-chlor-1,4-fenylen)diacetamidu **107**. Polárnější sloučenina **108** poskytuje v ES<sup>+</sup> módu iont 193 m/z a v ES<sup>-</sup> módu ion 191 m/z. Hmotnostní spektrum dopovídá i NMR spektrem *N,N'*-(1,4-fenylen)diacetamidu **108**.

Vznik sloučenin **107** a **108** vysvětluje následující mechanismus (Schéma 33). Methansulfonát **109** vzniklý methansulfonací hydroxamové kyseliny **90** podléhá disociaci na mesylátový anion a rezonančně stabilizovaný kation **110**. Výměnou aniontů OMs za Cl vzniká intermediát **111**. Následným intramolekulárním atakem pak dojde ke spojení C-Cl vazby za vzniku **107**.

Obdobně jako u halogenovaných fenolů nebo NHAc-aminopyrazolů dochází k dehalogenaci sloučeniny **107** probíhající přes tautomer **112**. Ion  $\text{Cl}^+$  z tautomeru **112** sebou odnese DIPEA zřejmě za vzniku kvarterního *N*-chlor aminu, který podléhá dalším reakcím, například eliminace HCl za vzniku enamínu.

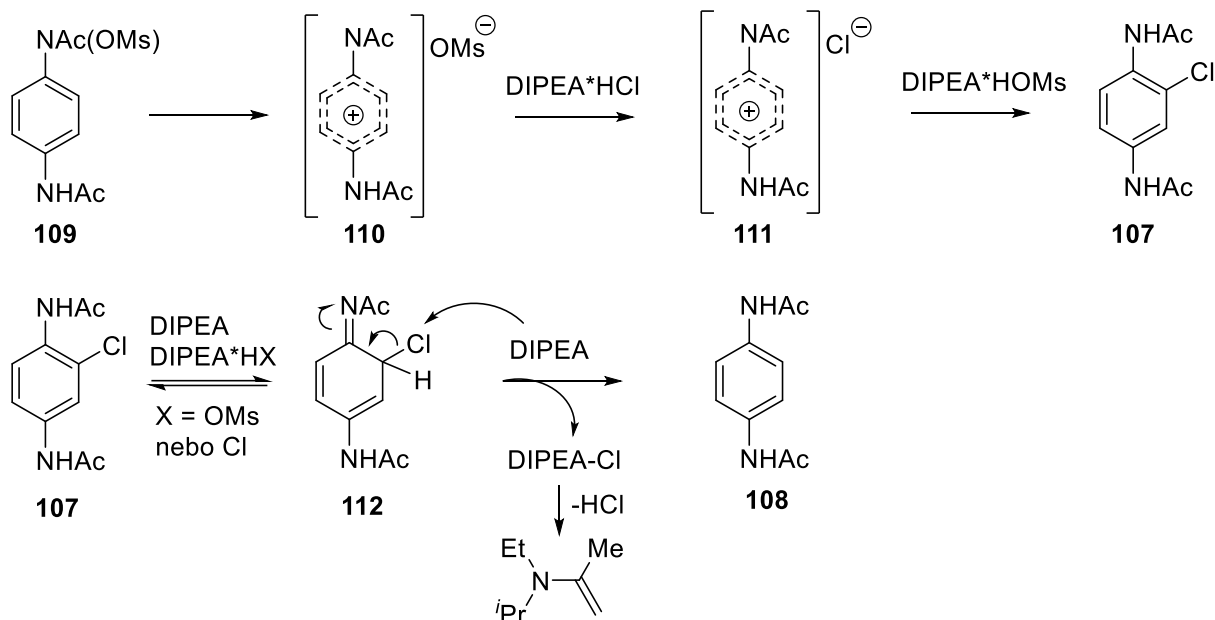


Schéma 33: Předpokládaný mechanismus vzniku sloučenin **107** a **108**

#### 4.4 Vliv substituce benzenového jádra na přesmyk *N*-arylhydroxamových kyselin

Přesmyk methansulfonátů *N*-arylhydroxamových kyselin byl zkoumán u celkem osmi derivátů, které se lišily v substituci benzenového jádra. Substituenty zahrnovaly *ortho*-F, *para*-NHAc a všechny možné izomery obsahující Cl nebo OMe. Všechny substituenty působí na benzen záporným indukčním efektem a zároveň kladným mezomerním efektem. U NHAc a OMe skupiny převládá kladný mezomerní efekt, a proto o nich mluvíme jako o elektron-donorních. Naopak F a Cl považujeme za elektron-akceptorní, jelikož převládá záporný indukční efekt.

*Ortho*-substituované deriváty obecné struktury **109** vedly vždy k navázání nového substituentu do volné *ortho* polohy a zároveň do *para* polohy (Schéma 34). S elektron-akceptorními F a Cl vznikaly výhradně OMs deriváty, zatímco OMe skupina vedla převážně ke vzniku chlorovaných produktu **110** a **111** ( $X = \text{Cl}$ ), který byl navíc doprovázen dehalogenovaným produktem **112**.

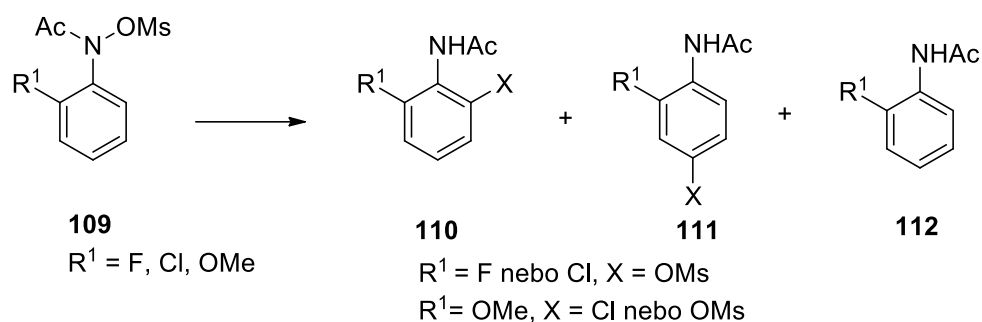


Schéma 34. Vliv *ortho* substituentů na přesmyk

*Meta*-substituované deriváty **113** poskytly majoritně produkt přesmyku do stericky méně bráněné *ortho* polohy **114** (Schéma 35). Minoritně docházelo k přesmyku do stericky méně přístupné *ortho* polohy **115**. V případě elektron-donorní *meta*-OMe vznikal v malém množství rovněž produkt chlorace volnější *ortho* polohy **114** (X = Cl). Dehalogenace, ani přesmyk do *para* polohy nebyly pozorovány.

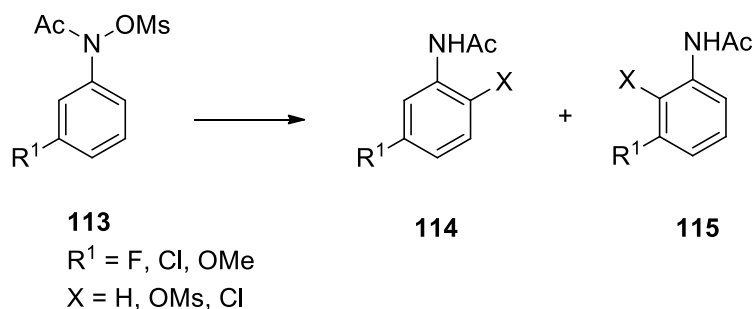


Schéma 35. Vliv *meta* substituentů na přesmyk

*Para*-substituované deriváty **116** vzhledem k obsazenosti polohy *para* a symetrii obou *ortho* poloh měly jednodušší distribuci možných produktů (Schéma 36). Obecně nikdy nedocházelo k migraci do polohy *meta*. Elektron-akceptorní derivát **116** ( $\text{R}^1 = \text{Cl}$ ) vedl k jednomu jedinému produktu **117** (X = OMs). Oba elektron-donorní substituenty **116** ( $\text{R}^1 = \text{OMe, NHAc}$ ) vyústily k chloraci *ortho* polohy **117**. Vzniklý chlorderivát **117** za reakčních podmínek z části dehalogenoval **118**.

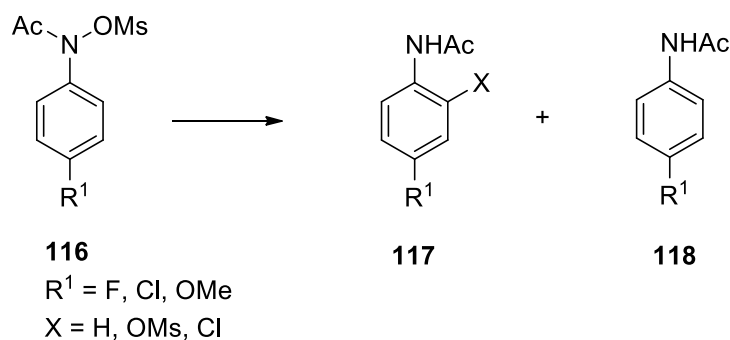


Schéma 36. Vliv *para* substituentů na přesmyk



Na základě všech dostupných experimentálních dat lze vyvodit mechanismus přesmyku námi studovaných sloučenin (Schéma 37). Vše ukazuje na iontový mechanismus, kdy *in situ* vznikající methansulfonát **119** disociuje na intermediát **120**. Substituent X (OMs) se posléze naváže do *ortho* nebo *para* polohy. V případě, že je R<sup>1</sup> elektron-donorní OMe nebo NHAc, je možná větší stabilizace překotně vznikajícího delokalizovaného kladného náboje. To dává příležitost výměně iontů OMs za Cl, a tak můžou vzniknout i chlor deriváty **121** (X = Cl). Tyto produkty mohou za reakčních podmínek dále podléhat dehalogenaci dříve diskutovaným mechanismem (kapitola 4.3, Schéma 33) za vzniku **122**.

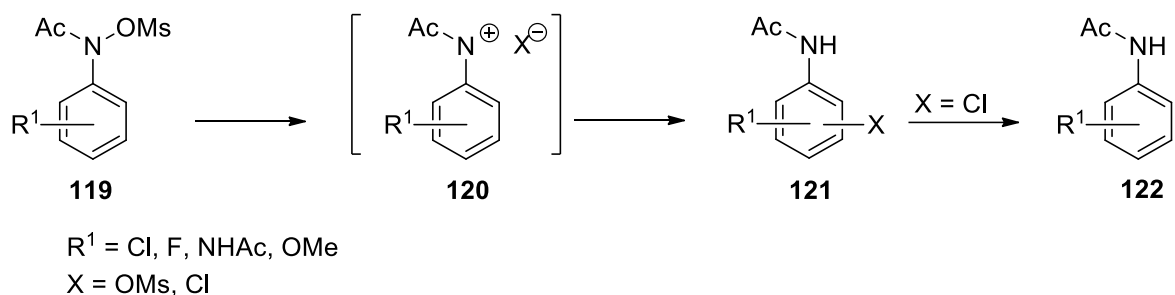


Schéma 37. Navržený mechanismus přesmyku

Nelze zcela vyloučit [3,3]-sigmatropní přesmyk. V případech, kdy vznikají *ortho*-produkty, může [3,3]-sigmatropní přesmyk probíhat jako konkurenční reakce. Nicméně všechny *para* produkty a všechny chlorované produkty musely vzniknout přes iontový intermediát **120**.

## 5 ZÁVĚR

Cílem této práce bylo prostudovat intramolekulární přesmyk hydroxamových kyselin, obzvláště jsme se zaměřili na reakci N-aryl-OMs hydroxamových kyselin. Byl zkoumán vliv substituentu na benzenovém jádře na průběh, mechanismus reakce a distribuci produktů přesmyku. N-arylhydroxamové kyseliny byly získány redukcí a acylací příslušných nitrosloučenin, a poté byly podrobeny stejným podmínkám methansulfonace. Přesmyková reakce byla provedena u celkem osmi sloučenin se čtyřmi různými substituenty (Cl, F, OMe a NHAc) v různých polohách benzenového jádra. Výsledky ukázaly, že methansulfonylová skupina při reakci migrovala výhradně do polohy *ortho* nebo *para* v závislosti na substituentu. Vznik *meta*-substituovaných produktů nebyl pozorován. Nejvíce vyhovujícím je tedy pro naše reakční podmínky mechanismus zahrnující iontový intermediát vzniklý heterolytickou disociací N-O vazby. *Ortho*-substituované produkty mohly být případně výsledkem konkurenčního [3,3]-sigmatropního přesmyku. Zjištěno také bylo, že elektron-donorní substituenty více podléhaly chloraci a následné dehalogenaci z důvodu lepší stabilizace kladného náboje v aromatickém jádře. Tyto poznatky o pochopení mechanismu této reakce a vlivu substituce na její produkty, mohou mít využití do další organické syntézy při přípravě více substituovaných aromatických sloučenin.

## 6 POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Tabolin, A. A. & Ioffe, S. L. Rearrangement of N-Oxyenamines and Related Reactions. *Chem. Rev.* 2014, vol. 114, iss. 10, 5426–5476. <https://doi.org/10.1021/cr400196x>
- [2] Nakamura, I. & Terada, M. Recent progress on catalytic [1,3]-oxygen rearrangement reactions from nitrogen to carbon atoms. *Tetrahedron.* 2019, vol. 60, iss. 10, 689-698. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.01.057>
- [3] Ikbāl, M.; Jana, A.; Singh, N. D. P.; Banerjee, R. & Dhara, D. Photoacid generators (PAGs) based on N-acyl-N-phenylhydroxylamines for carboxylic and sulfonic acids. *Tetrahedron.* 2011, vol. 67, iss. 20, 3733-3742. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.03.049>
- [4] Ikbāl, M.; Banerjee, R.; Atta, S.; Jana, A.; Dhara, D.; Anoop, A. & Singh, N. D. P. Development of 1-Hydroxy-2(1H)-quinolone-Based Photoacid Generators and Photoresponsive Polymer Surfaces. *Chem. Eur. J.* 2012, vol. 18, iss. 38, 11968 – 11975. <https://doi.org/10.1002/chem.201104065>
- [5] Ikbāl, M.; Banerjee, R.; Atta, S.; Dhara, D.; Anoop, A. & Singh, N. D. P. Synthesis, Photophysical and Photochemical Properties of Photoacid Generators Based on N-Hydroxyanthracene-1,9-dicarboxyimide and Their Application toward Modification of Silicon Surfaces. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 23, 10557–10567. <https://doi.org/10.1021/jo301367y>
- [6] Kikugawa, Y. & Shimada, M. AlCl<sub>3</sub>-mediated regioselective migration of a methoxy group of N-methoxy-N-phenylamides to the ortho position of the phenyl ring. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, iss. 19, 1450-1451. <https://doi.org/10.1039/C39890001450>
- [7] Nakamura, I.; Jo, T.; Ishida, Y.; Tashiro, H. & Terada, M. Cationic N-Heterocyclic Carbene Copper-Catalyzed [1,3]-Alkoxy Rearrangement of N-Alkoxyanilines. *Org. Lett.* 2017, vol. 19, iss. 12, 3059–3062. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01110>
- [8] Nakamura, I.; Owada, M.; Jo, T. & Terada, M. Concerted [1,3]-Rearrangement in Cationic Cobalt-Catalyzed Reaction of O-(Alkoxy carbonyl)-N-arylhydroxylamines. *Org. Lett.* 2017, vol. 19, iss. 8, 2194–2196. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00700>
- [9] Ishida, Y.; Nakamura, I. & Terada, M. Copper-Catalyzed Domino [1,3]/[1,2] Rearrangement for the Efficient Synthesis of Multisubstituted ortho-Anisidines. *J. Am. Chem. Soc.* 2018, vol. 140, iss. 28, 8629–8633. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03669>
- [10] Porzelle, A., Woodrow, M. D., & Tomkinson, N. C. O. Facile procedure for the synthesis of N-aryl-N-hydroxy carbamates. *Synlett*, 2009, iss. 5, 798-802. DOI: [10.1055/s-0028-1087943](https://doi.org/10.1055/s-0028-1087943)

- [11] Porzelle, A., Woodrow, M. D., & Tomkinson, N. C. O. Synthesis of Benzoxazolones from Nitroarenes or Aryl Halides. *Org. Lett.* 2010, vol. 12, iss. 4, 812–815. <https://doi.org/10.1021/ol902885j>
- [12] Ayyangar, N. R.; Brahme, K. C.; Kalkote, U. R. & Srinivasan, K. V. Facile Transfer-Reduction of Nitroarenes to N Arylhydroxylamines with Hydrazine in the Presence of Raney Nickel. *Synthesis*, 1984, iss. 11, 938-941. DOI: [10.1055/s-1984-31027](https://doi.org/10.1055/s-1984-31027)
- [13] Entwistle, I. D.; Gilkerson, T. R.; Johnstone, A.W. & Telford, R. P. Rapid catalytic transfer reduction of aromatic nitro compounds to hydroxylamines. *Tetrahedron*, 1978, vol. 34, iss. 2, 213-215. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)93607-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)93607-5)
- [14] Jones, K. L.; Porzelle, A.; Hall, A.; Woodrow, M. D. & Tomkinson, N. C. O. Copper-Catalyzed Coupling of Hydroxylamines with Aryl Iodides. *Org. Lett.* 2008, vol. 10, iss. 5, 797–800. <https://doi.org/10.1021/ol7029273>
- [15] Porzelle, A.; Woodrow, M. D. & Tomkinson, N. C. O. Palladium-Catalyzed Coupling of Hydroxylamines with Aryl Bromides, Chlorides, and Iodides. *Org. Lett.* 2009, vol. 11, iss. 1, 233–236. <https://doi.org/10.1021/ol8025022>
- [16] Oae, S. & Sakurai, T. Mechanism of the exclusive cyclic 1,3-rearrangement of O-benzoyl-N-(p-toluenesulfonyl)-N-arylhydroxylamines. *Tetrahedron*. 1976, vol. 32, iss. 19, 2289-2294. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(76\)88003-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(76)88003-9)
- [17] Ohta, T.; Shudo, K. & Okamoto, T. Reaction of N,O-diacylarylhydroxylamine with carbon nucleophiles. *Tetrahedron Letters*. 1978, vol. 19, iss. 23, 1983 – 1986. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94727-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94727-6)
- [18] Tisue, G. T.; Grassmann, M. & Lwowski, W. Rearrangement of O-arenesulfonyl phenylhydroxylamines. *Tetrahedron*. 1968, vol. 24., iss. 2, 999-1006. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88048-2](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88048-2)
- [19] Gassman, P. G. & Granrud, J. E. Synthesis and Rearrangement of Methanesulfonate Esters of N-Hydroxyacetanilides. A Model for a Penultimate Carcinogen. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, vol. 106, iss. 5, 1498-1499. <https://doi.org/10.1021/ja00317a060>
- [20] Porzelle, A.; Woodrow, M. D. & Tomkinson, N. C. O. Rearrangement of Differentially Protected N-Arylhydroxylamines. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, iss. 30, 5135-5143. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800672>
- [21] Ohta, T.; Shudo, K. & Okamoto, T. Reaction of N,O-diacylarylhydroxylamine with carbon nucleophiles. *Tetrahedron Letters*. 1978, vol. 19, iss. 23, 1983 – 1986. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94727-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94727-6)

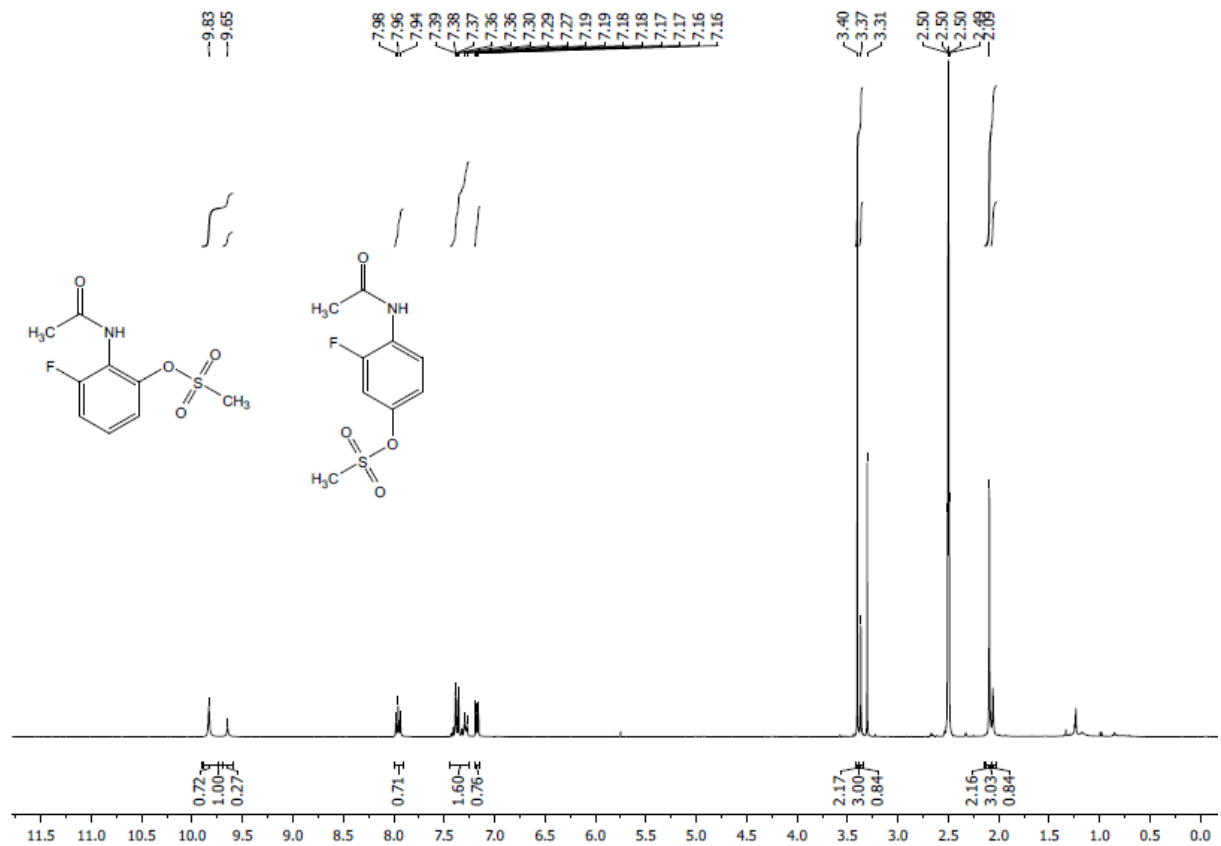
- [22] Porzelle, A.; Woodrow, M. D. & Tomkinson, N. C. O. Rearrangement Strategy for the Synthesis of 2-Aminoanilines. *Org. Lett.* 2010, vol. 12, iss. 7, 1492–1495. <https://doi.org/10.1021/ol100196a>
- [23] Hojczyk, K. N.; Feng, P.; Zhan, Chengbo & Ngai, Ming-Yu. Trifluoromethoxylation of Arenes: Synthesis of ortho-Trifluoromethoxylated Aniline Derivatives by OCF<sub>3</sub> Migration. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, vol. 53, iss. 52, 14559-14563. <https://doi.org/10.1002/anie.201409375>
- [24] Feng, P.; Lee, K. N.; Lee, J. W.; Zhan, Chengbo & Ngai, Ming-Yu. Access to a new class of synthetic building blocks via trifluoromethoxylation of pyridines and pyrimidines. *Chem. Sci.* 2016, vol. 7, iss. 1, 424–429. <https://doi.org/10.1039/C5SC02983J>
- [25] Wang, Heng-Yen & Anderson, L. L. Interrupted Fischer-Indole Intermediates via Oxyarylation of Alkenyl Boronic Acids. *Org. Lett.* 2013, vol. 15, iss. 13, 3362–3365. <https://doi.org/10.1021/ol401416r>
- [26] Yuan, H.; Guo, L.; Liu, F.; Miao, Z.; Feng, L. & Gao, H. Copper-Catalyzed Tandem O-Vinylation of Arylhydroxylamines/[3,3]-Rearrangement/Cyclization: Synthesis of Highly Substituted Indoles and Benzoindoles. *ACS Catal.* 2019, vol. 9, iss. 5, 3906–3912. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b00470>
- [27] Shaaban, S.; Tona, V.; Peng, B. & Maulide, N. Hydroxamic Acids as Chemoselective (ortho-Amino)arylation Reagents via Sigmatropic Rearrangement. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, vol. 56, iss. 36, 10938–10941. <https://doi.org/10.1002/anie.201703667>
- [28] Hartman, W. W. & Brethen, M. R. Working with Hazardous Chemicals. *Org. Synth.* 1923, vol. 3, iss. 79. [DOI:10.15227/orgsyn.003.0079](https://doi.org/10.15227/orgsyn.003.0079)
- [29] Stylianides, N.; Danopoulos, A. A.; Pugh, D.; Hancock, F.; Zanotti-Gerosa, A. *Organometallics.* 2007, vol. 26, iss. 23, 5627-5635. <https://doi.org/10.1021/om700603d>
- [30] Yavari, I.; Hossaini, Z.; Alizadeh, A. Diastereoselective Synthesis of meso-Bisphosphonates from Trialkyl(aryl) Phosphites and Activated Acetylenes in the Presence of 4-Nitrophenol. *Monatsh. Chem.* 2006, vol. 137, iss. 8, 1083-1088. <https://doi.org/10.1007/s00706-006-0502-4>
- [31] Elgaher, W. A. M.; Sharma, K. K.; Hauptenthal, J.; Saladini, F.; Pires, M.; Real, E.; Mély, Y.; Hartmann, R. W. Discovery and Structure-Based Optimization of 2-Ureidothiophene-3-carboxylic Acids as Dual Bacterial RNA Polymerase and Viral Reverse Transcriptase Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2016, vol. 59, iss. 15, 7212-7222. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00730>
- [32] Wen, J.; Wu, A.; Chen, P.; Zhu, J. Rhodium(III)-catalyzed internal oxidative coupling of N-hydroxyanilides with alkenes via C–H activation. *Tetrahedron Lett.* 2015, vol. 56, iss. 38, 5282-5286. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.07.070>

## 7 SEZNAM OBRÁZKŮ A TABULEK

|   |    |
|---|----|
| Schéma 1: Přesmyk N-aryl-OMs hydroxamových kyselin <b>2</b> .....   | 8  |
| Schéma 2: Příprava N-arylhydroxamových kyselin <b>4</b> .....   | 9  |
| Schéma 3: Tři základní mechanismy přesmyku O-substituovaných hydroxamových kyselin <b>9</b> .....                             | 10 |
| Schéma 4: Příprava esterů <b>16</b> .....   | 11 |
| Schéma 5: Tosylace, přesmyk a hydrolýza s izotopově značeným kyslíkem .....   | 11 |
| Schéma 6: Vliv substituentu R <sup>1</sup> na rychlost přesmyku.....  | 11 |
| Schéma 7: Vliv N-substituentu R <sup>1</sup> na rychlost přesmyku.....  | 12 |
| Schéma 8: Vliv substituentu R na rychlost a regio-selektivitu přesmyku .....  | 12 |
| Schéma 9: Vliv substituentu R <sup>1</sup> a R <sup>2</sup> na rychlost přesmyku O-acyl hydroxamových kyselin <b>26</b> ..... | 12 |
| Schéma 10: Přesmyk O-Ac hydroxamové kyseliny <b>28</b> v přítomnosti fenolu <b>29</b> .....                                   | 13 |
| Schéma 11: Příprava <i>ortho</i> -fenyldiaminu <b>34</b> .....  | 13 |
| Schéma 12: Příprava benzoxazolu <b>36</b> .....   | 13 |
| Schéma 13: CoCl <sub>2</sub> /AgSbF <sub>6</sub> katalyzovaný přesmyk O-acyl hydroxamové kyseliny <b>37</b> .....             | 14 |
| Schéma 14: Izotopové značení rozkrývající mechanismus CoCl <sub>2</sub> /AgSbF <sub>6</sub> katalyzovaného přesmyku.....      | 14 |
| Schéma 15: Chloridem hlinitým katalyzovaný přesmyk O-alkyl hydroxamové kyseliny <b>45</b> ..                                  | 15 |
| Schéma 16: NHC-Cu katalyzovaný přesmyk O-alkyl hydroxamových kyselin <b>47</b> .....  | 15 |
| Schéma 17: Přesmyk OCF <sub>3</sub> skupiny .....   | 16 |
| Schéma 18: Přesmyk OCF <sub>3</sub> skupiny u heterocyklických sloučenin .....  | 16 |
| Schéma 19: Syntéza $\alpha$ -arylketonů <b>59</b> přesmykem.....  | 17 |
| Schéma 20: Příprava indolů <b>65</b> kaskádovou reakcí .....  | 17 |
| Schéma 21: Příprava $\alpha$ -arylamidů <b>70</b> přesmykem.....  | 18 |
| Schéma 22: Příprava některých výchozích nitrosloučenin .....  | 30 |
| Schéma 23: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>81</b> .....   | 32 |
| Schéma 24: Pozorované ionty v hmotnostním spektru hydroxamové kyseliny <b>81</b> po methansulfonaci .....                     | 32 |
| Schéma 25: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>79</b> .....   | 33 |
| Schéma 26: pozorované ionty v hmotnostním spektru hydroxamové kyseliny <b>79</b> po methansulfonaci .....                     | 33 |
| Schéma 27: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>83</b> .....   | 34 |
| Schéma 28: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>84</b> .....   | 35 |
| Schéma 29: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>86</b> .....   | 35 |
| Schéma 30: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>87</b> .....   | 36 |
| Schéma 31: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>89</b> .....   | 37 |
| Schéma 32: Methansulfonace a přesmyk hydroxamové kyseliny <b>90</b> .....   | 37 |
| Schéma 33: Předpokládaný mechanismus vzniku sloučenin <b>107</b> a <b>108</b> .....   | 38 |

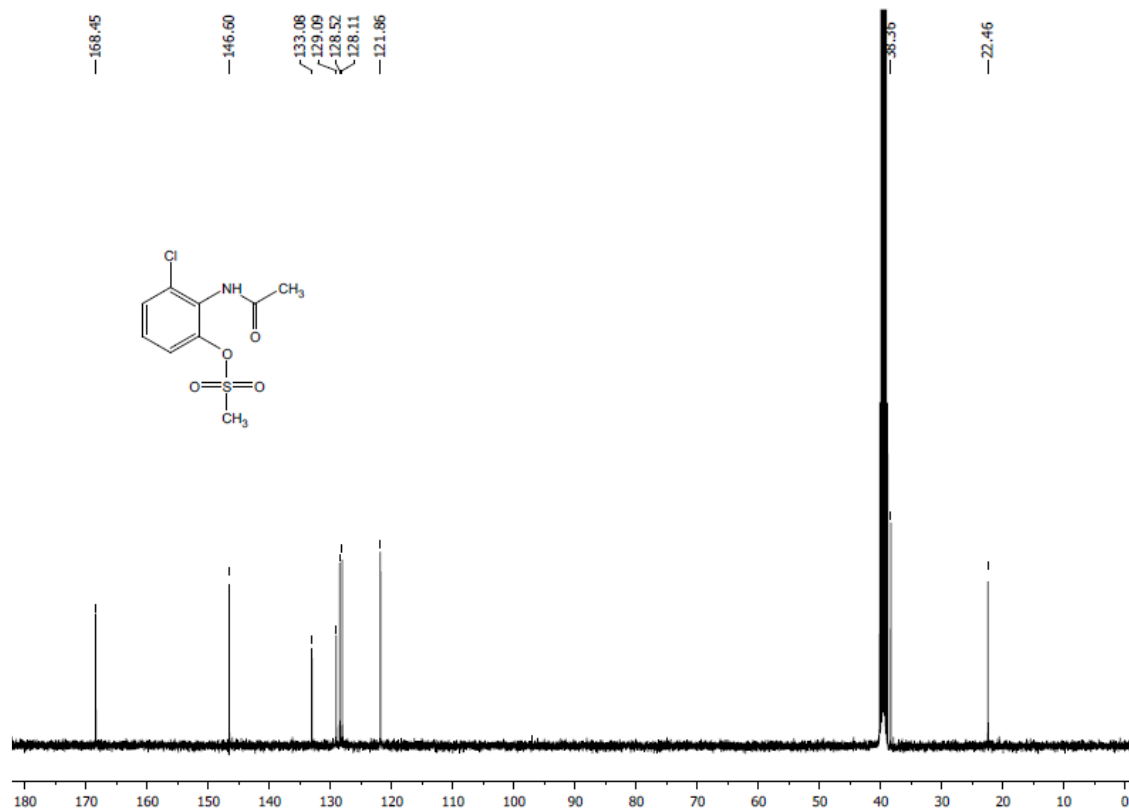
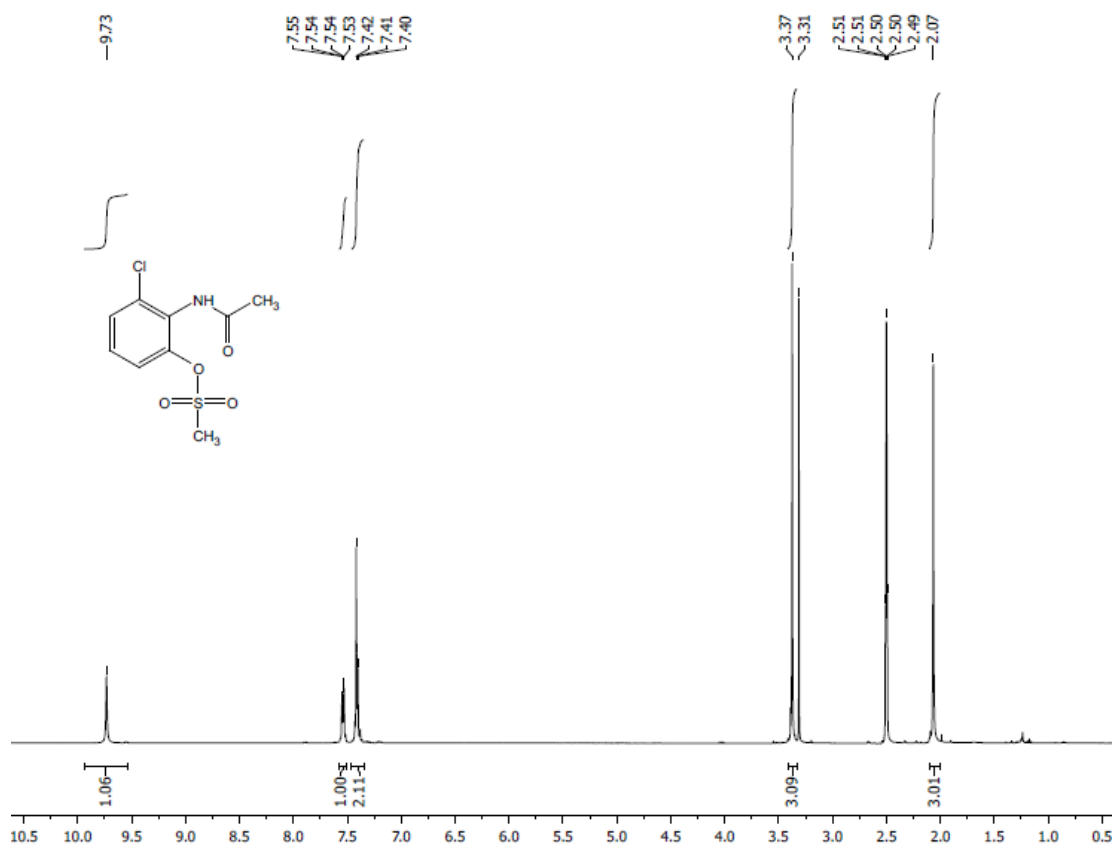
|   |    |
|---|----|
| Obrázek 1: Obecná struktura O-substituovaných hydroxamových kyselin.....                                  | 8  |
| Obrázek 2: 1-chlor-3-nitrobenzen.....   | 19 |
| Obrázek 3: 1-methoxy-2-nitrobenzen.....   | 20 |
| Obrázek 4: 1-methoxy-4-nitrobenzen.....   | 20 |
| Obrázek 5: <i>N</i> -(4-nitrofenyl)acetamid.....  | 21 |
| Obrázek 6: <i>N</i> -(2-fluorfenyl)- <i>N</i> -hydroxyacetamid.....                                       | 22 |
| Obrázek 7: <i>N</i> -(2-chlorfenyl)- <i>N</i> -hydroxyacetamid.....                                       | 22 |
| Obrázek 8: <i>N</i> -(3-chlorfenyl)- <i>N</i> -hydroxyacetamid.....                                       | 23 |
| Obrázek 9: <i>N</i> -(4-chlorfenyl)- <i>N</i> -hydroxyacetamid.....                                       | 23 |
| Obrázek 10: <i>N</i> -hydroxy- <i>N</i> -(2-methoxyfenyl)acetamid.....                                    | 23 |
| Obrázek 11: <i>N</i> -hydroxy- <i>N</i> -(3-methoxyfenyl)acetamid.....                                    | 24 |
| Obrázek 12: <i>N</i> -hydroxy- <i>N</i> -(4-methoxyfenyl)acetamid.....                                    | 24 |
| Obrázek 13: <i>N</i> -(4-acetamidofenyl)- <i>N</i> -hydroxyacetamid.....                                  | 24 |
| Obrázek 14: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>79</b> .....  | 25 |
| Obrázek 15: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>81</b> .....  | 25 |
| Obrázek 16: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>83</b> .....  | 26 |
| Obrázek 17: Produkt přesmyku hydroxamové kyseliny <b>84</b> .....   | 26 |
| Obrázek 18: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>86</b> .....  | 27 |
| Obrázek 19: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>87</b> .....  | 28 |
| Obrázek 20: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>89</b> .....  | 28 |
| Obrázek 21: Produkty přesmyku hydroxamové kyseliny <b>90</b> .....  | 29 |
| Obrázek 22: Cross-peak v HMBC spektru, potvrzení struktury a polohy atomu chloru na benzenovém jádře..... | 35 |
| Obrázek 23: Interakce v H,C-HMBC spektru mezi protonem OMe a C-2.....                                     | 36 |
| Obrázek 24: H,C-HMBC interakce protonu NH 9,51 ppm s C-OMs 133,4 ppm.....                                 | 37 |
| <br>  |    |
| Tabulka 1: Příprava <i>N</i> -arylhydroxamových kyselin.....  | 31 |

## 8 PŘÍLOHA 1: NMR SPEKTRA PRODUKTŮ METHANSULFONACE



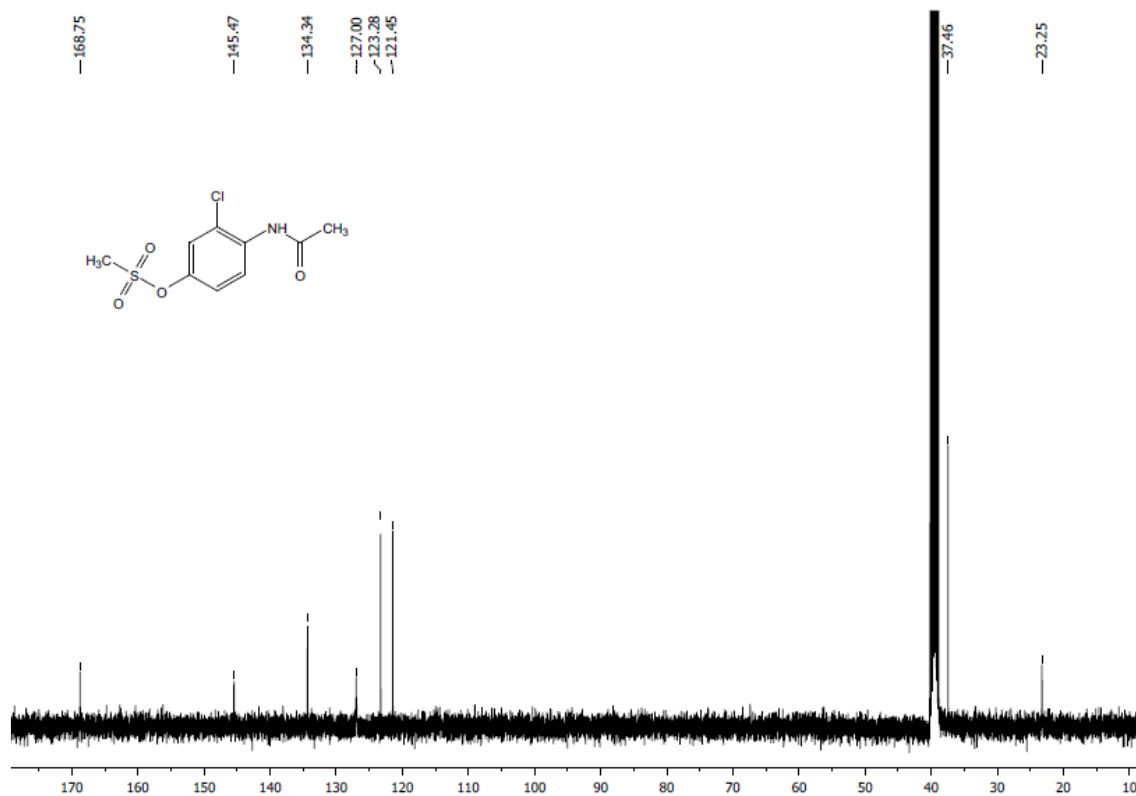
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 91 a 92



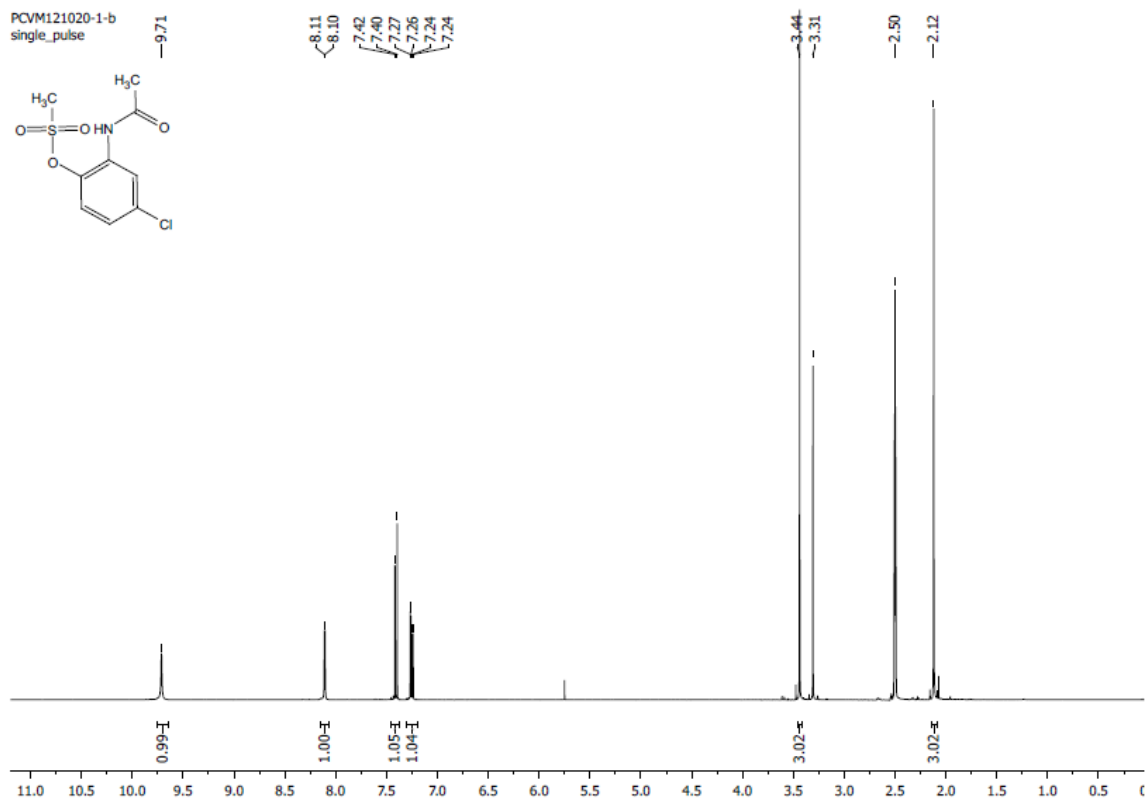




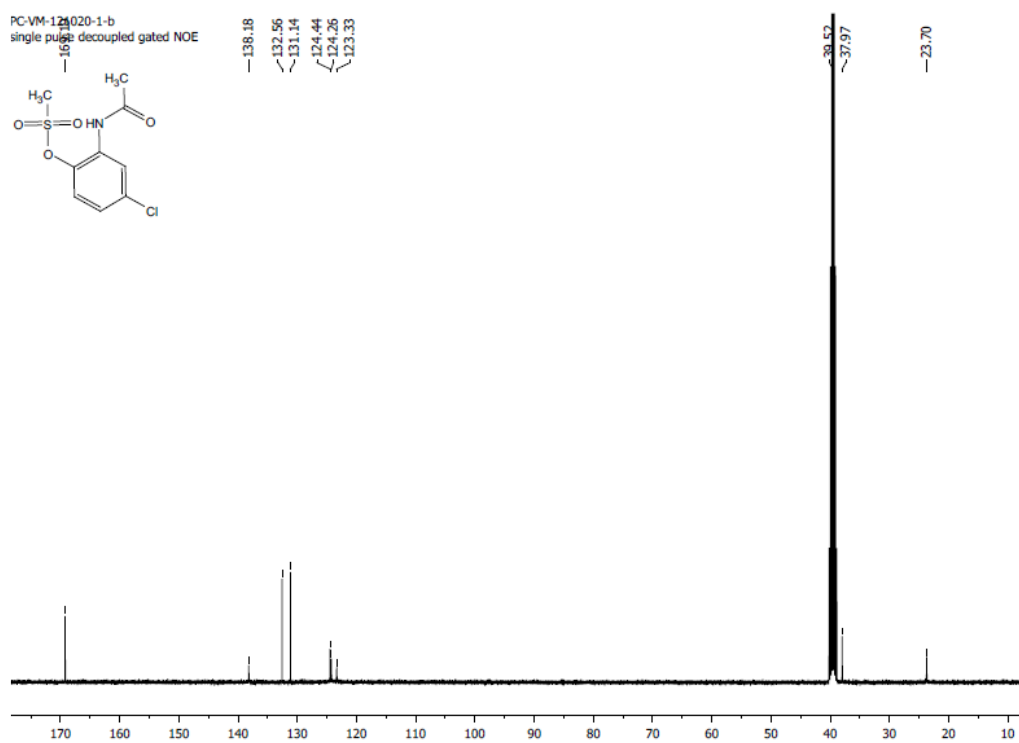
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 94



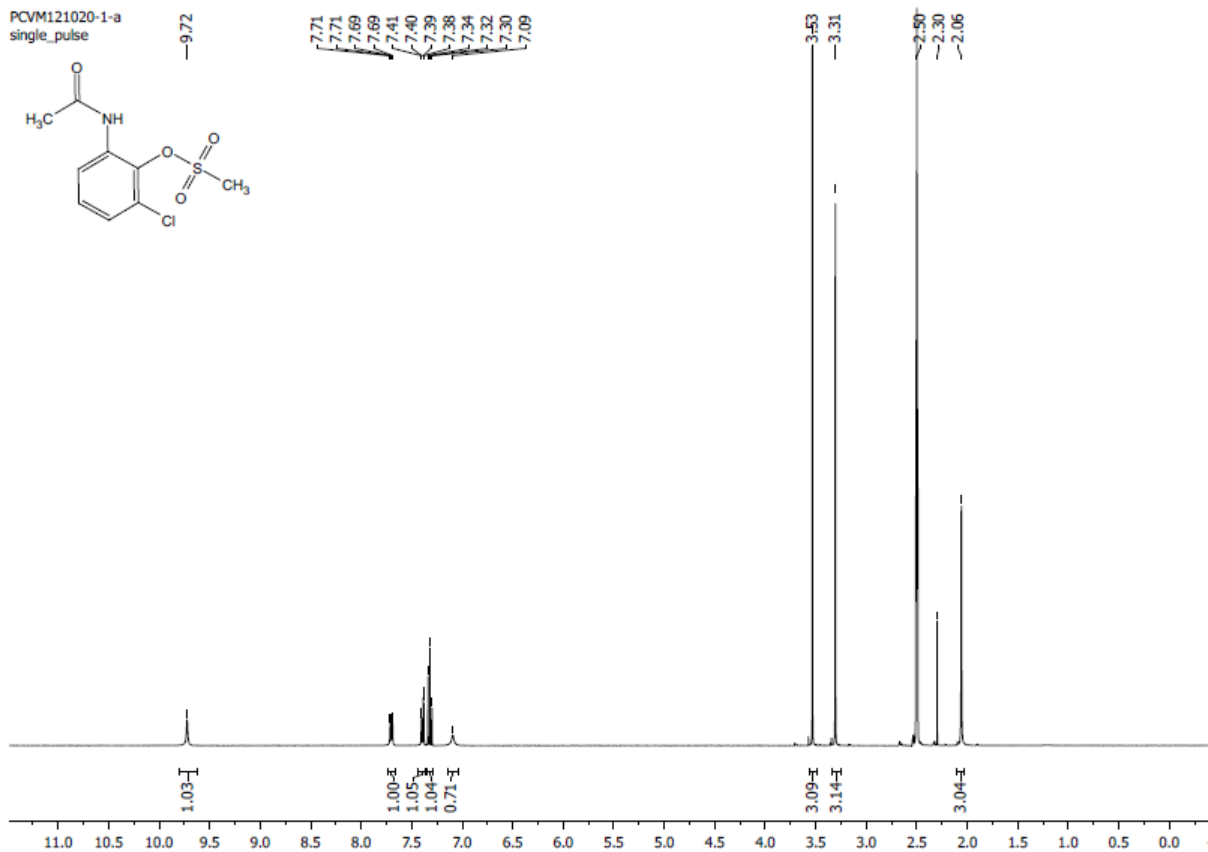
$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): 94



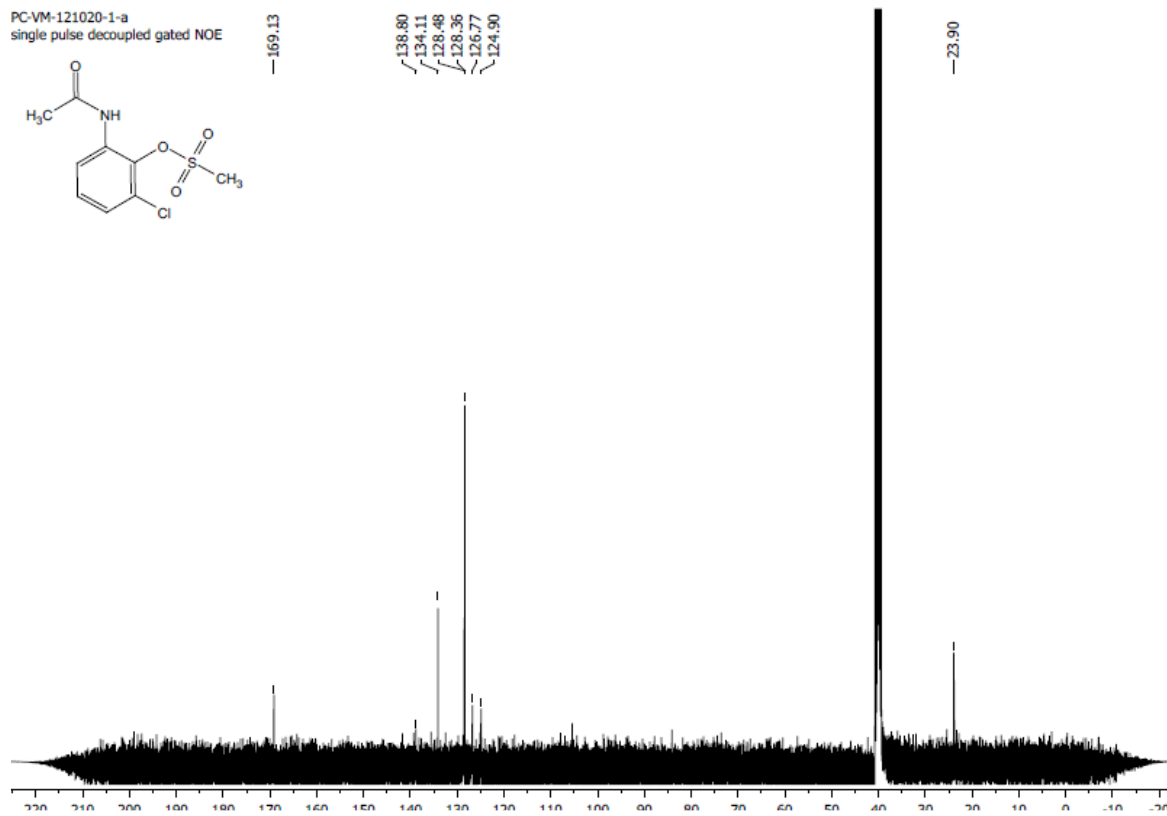
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): **95**



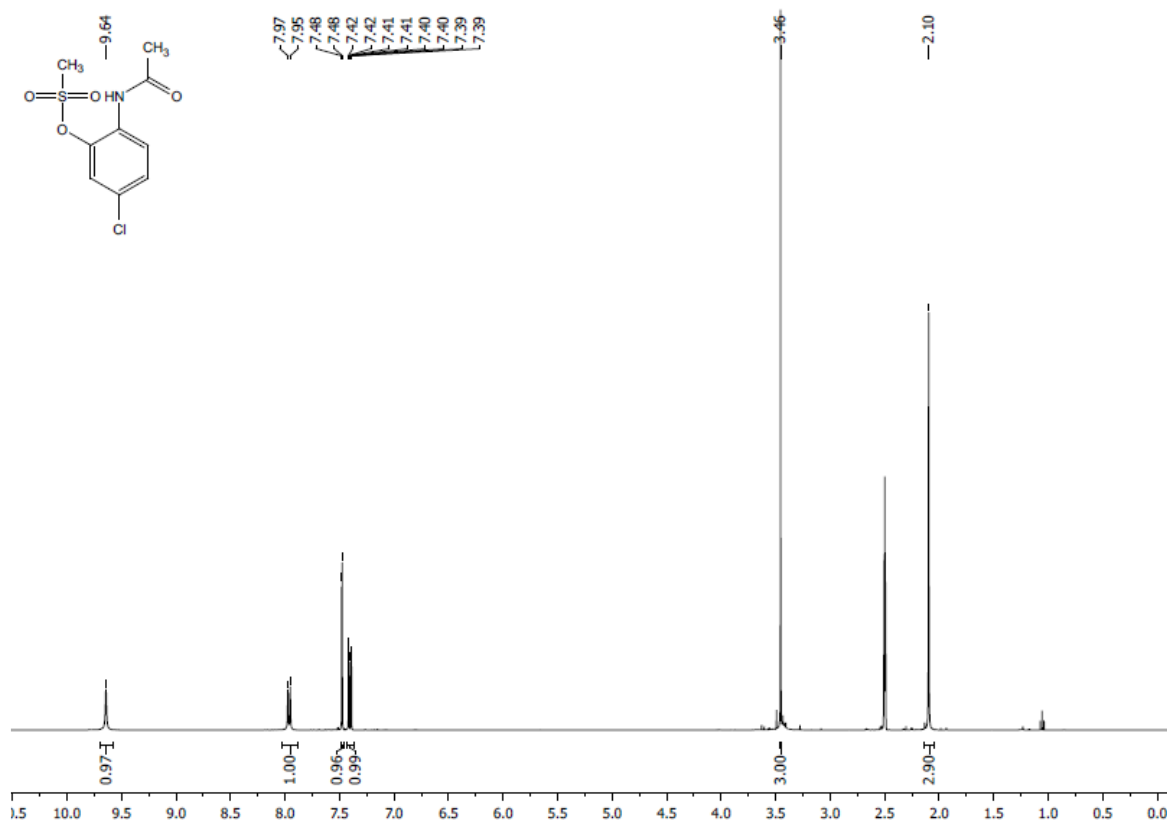
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): **95**



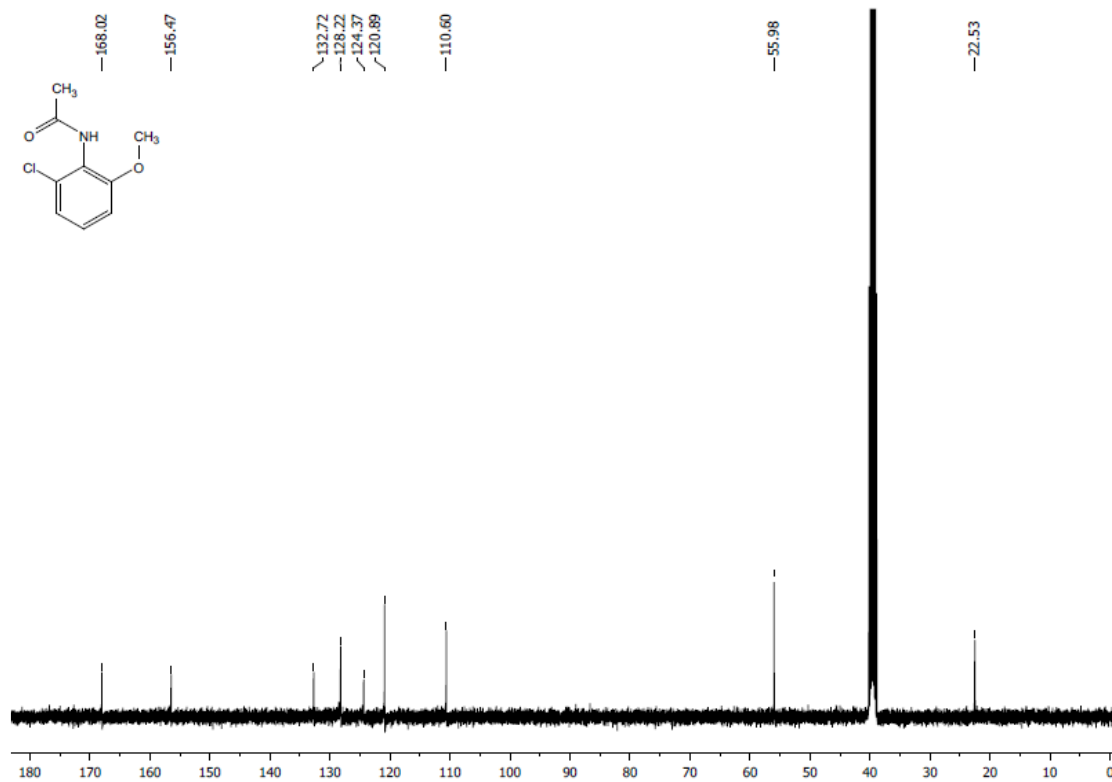
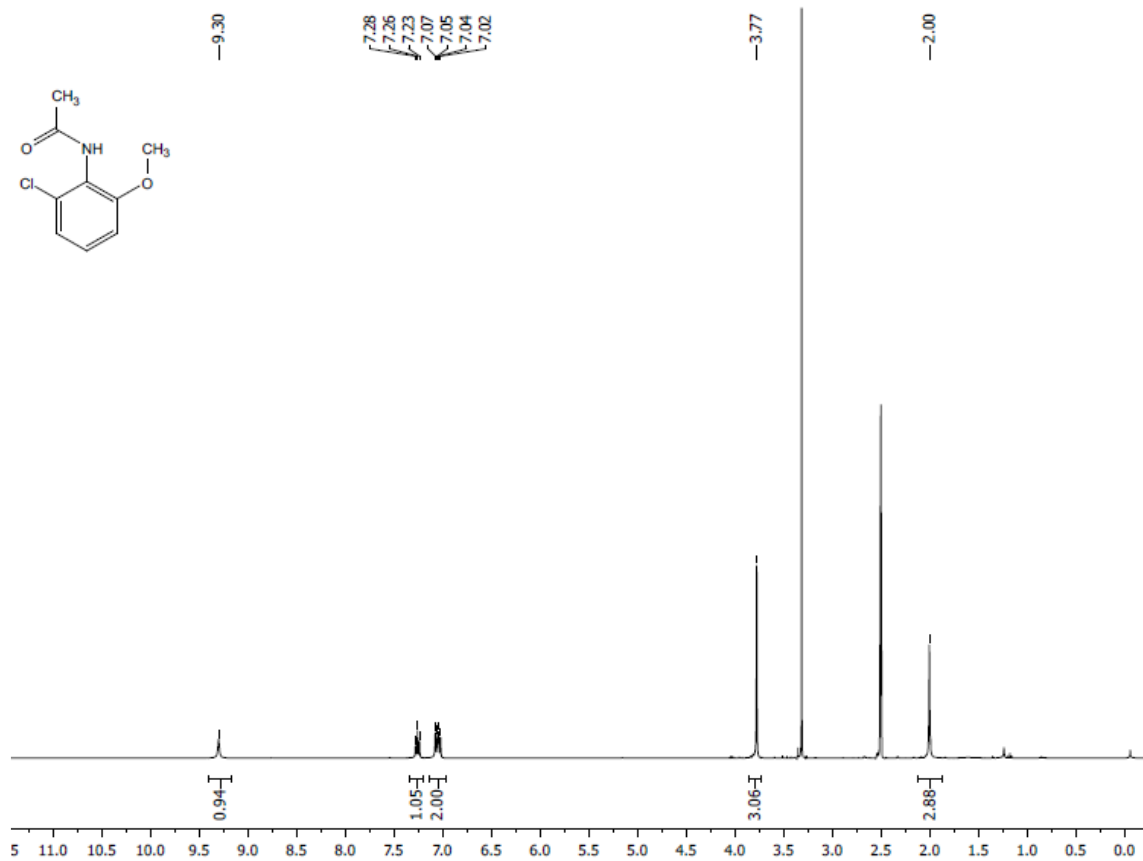
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): **96**

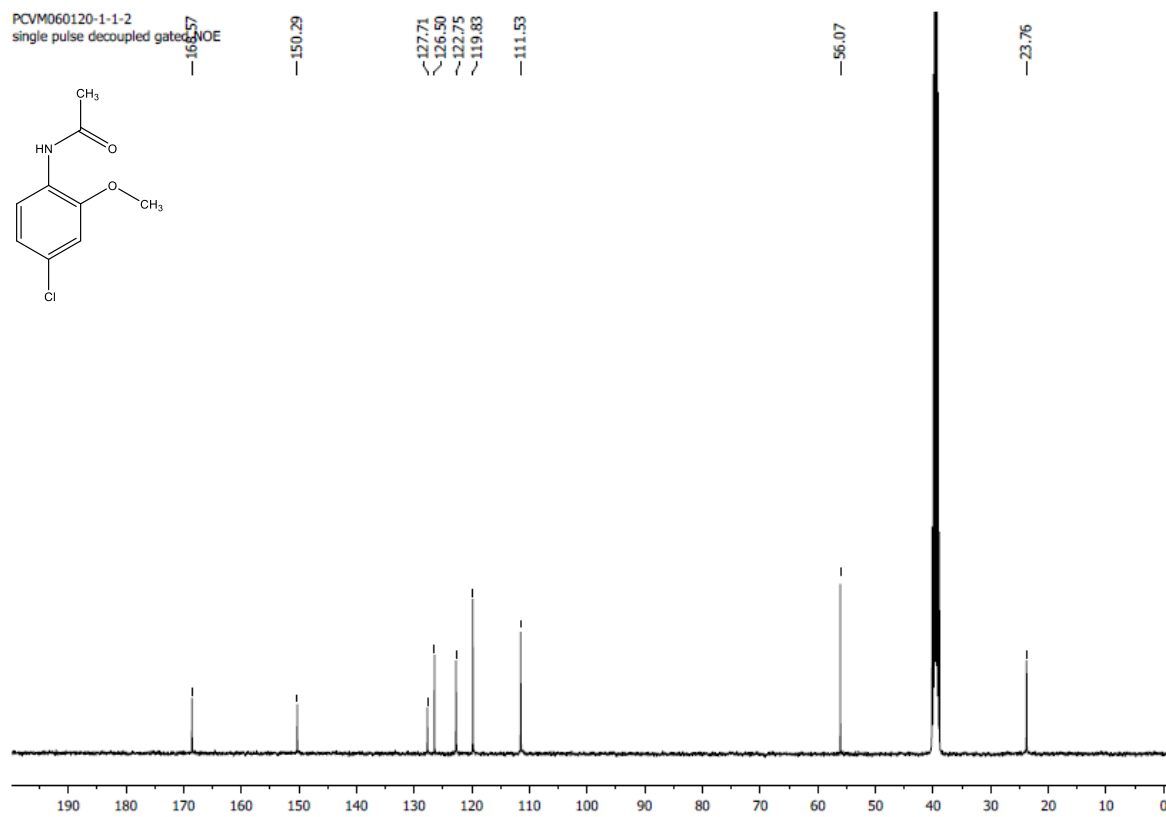
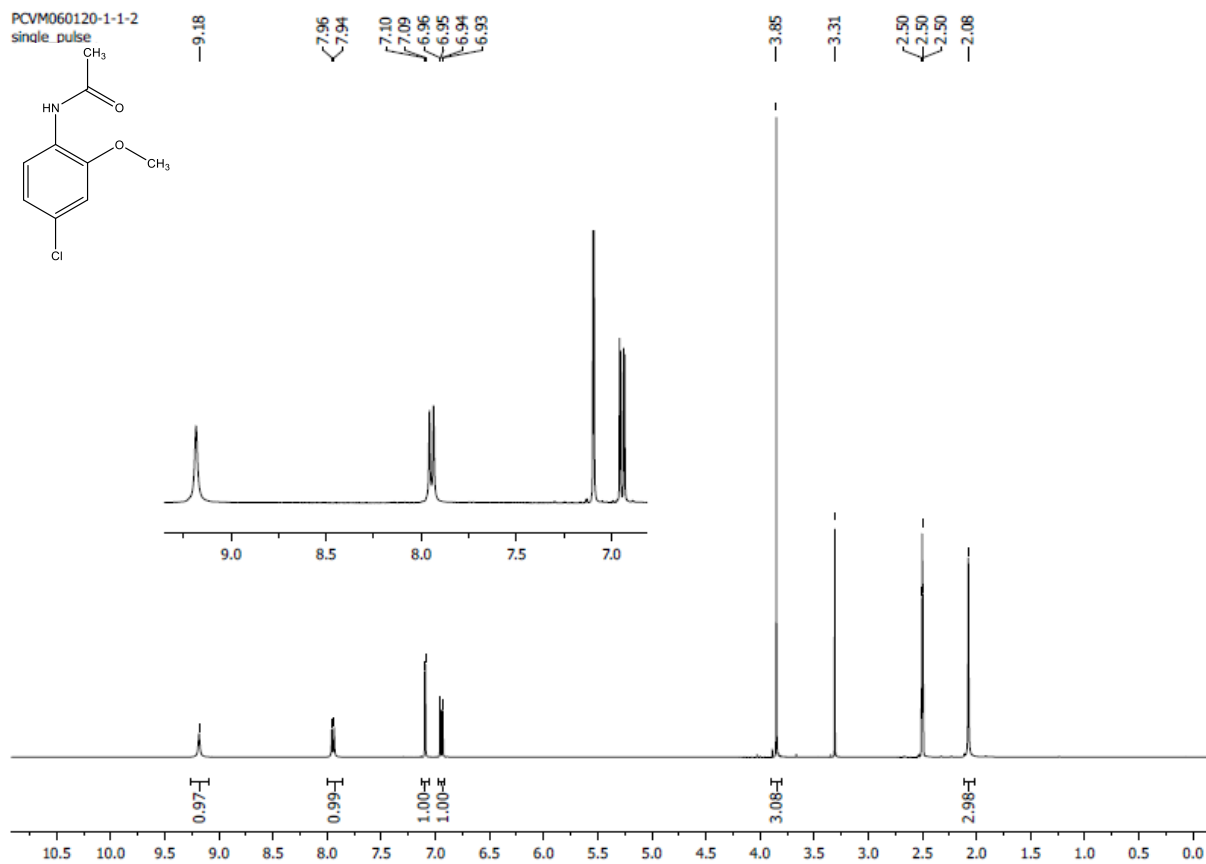


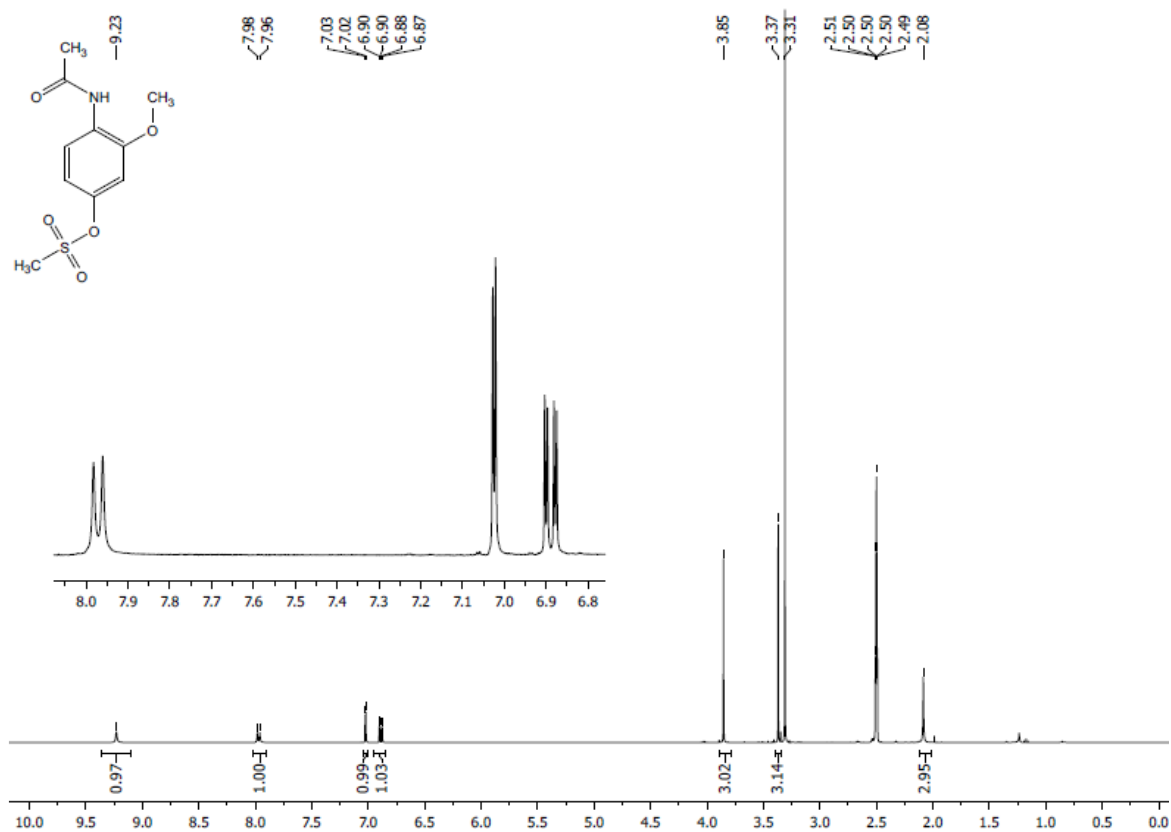
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): **96**



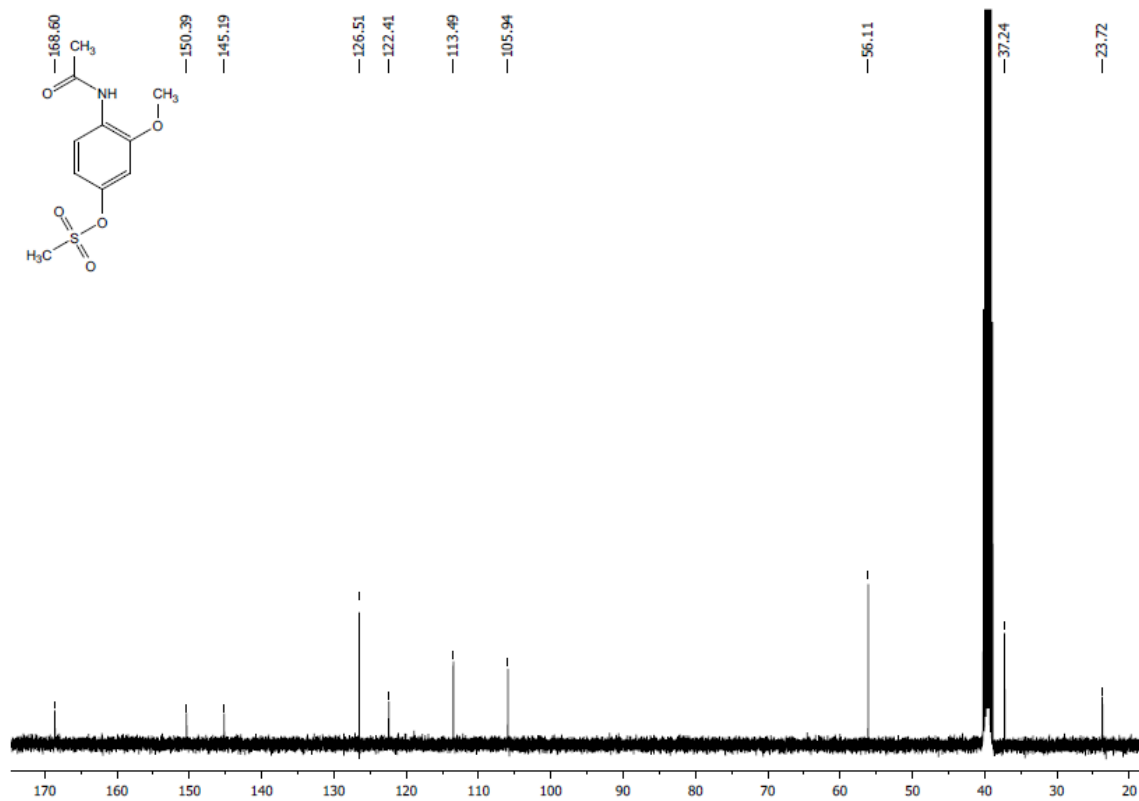
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ): **97**







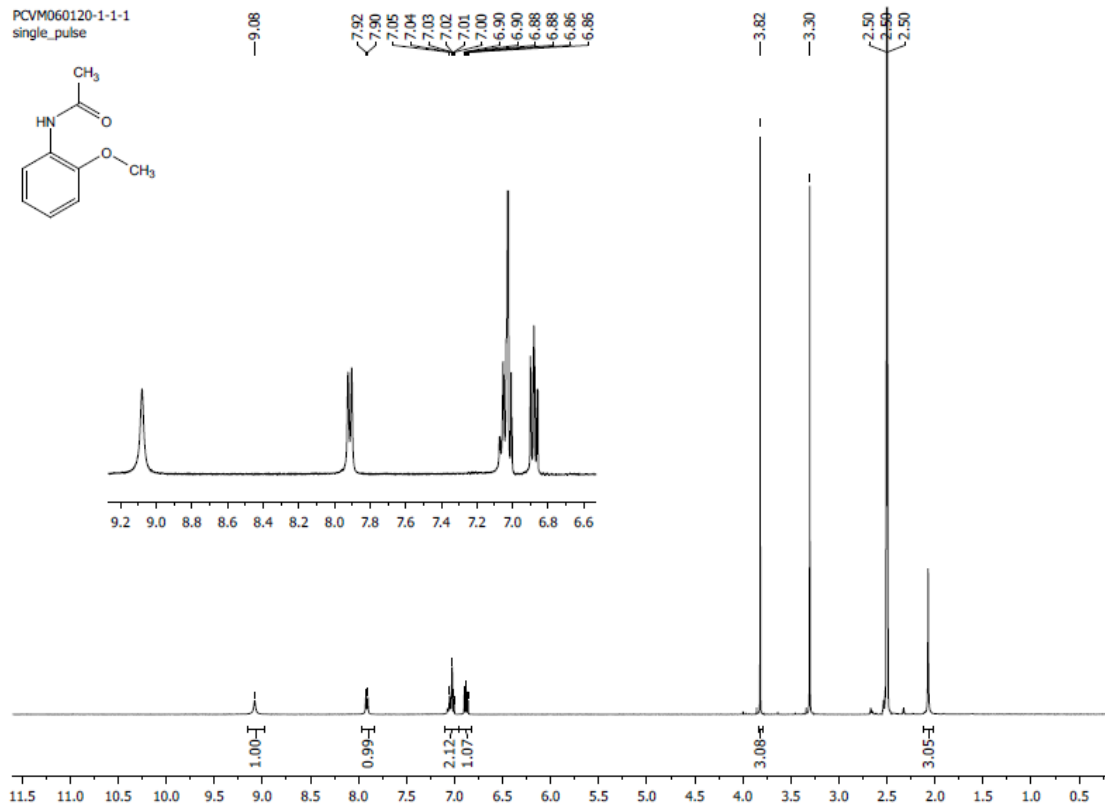
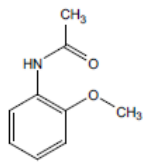
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 100**



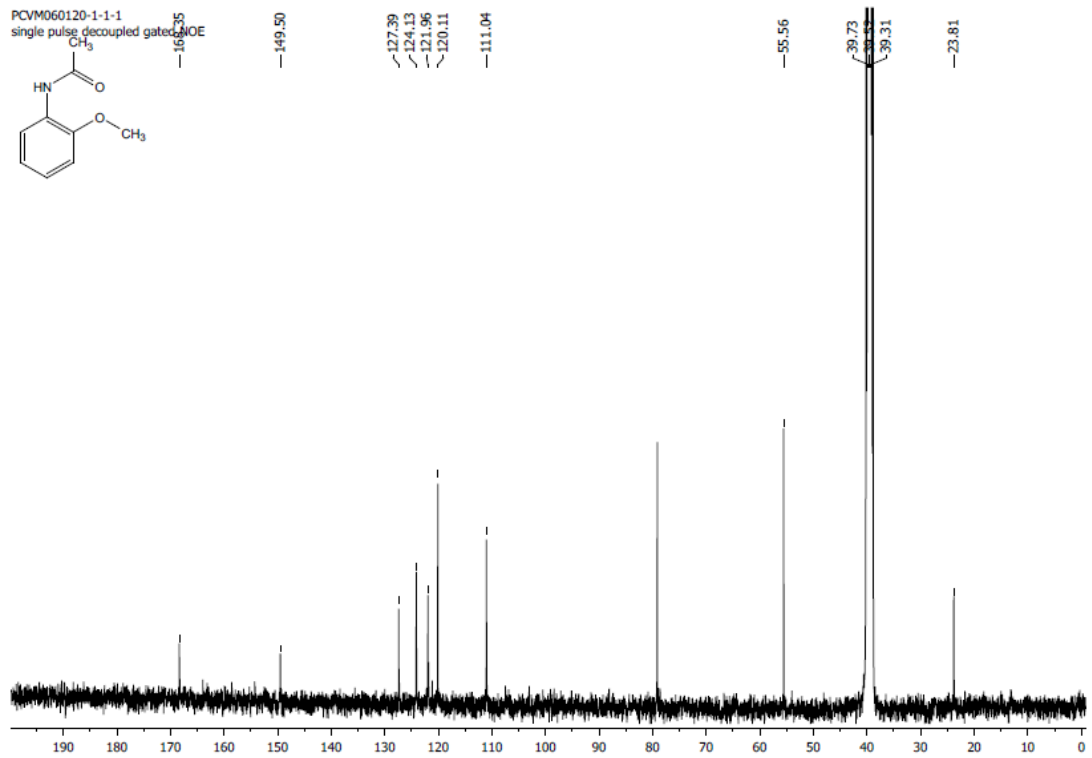
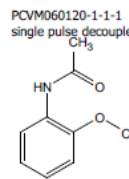
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 100**



PCVM060120-1-1-1  
single\_pulse

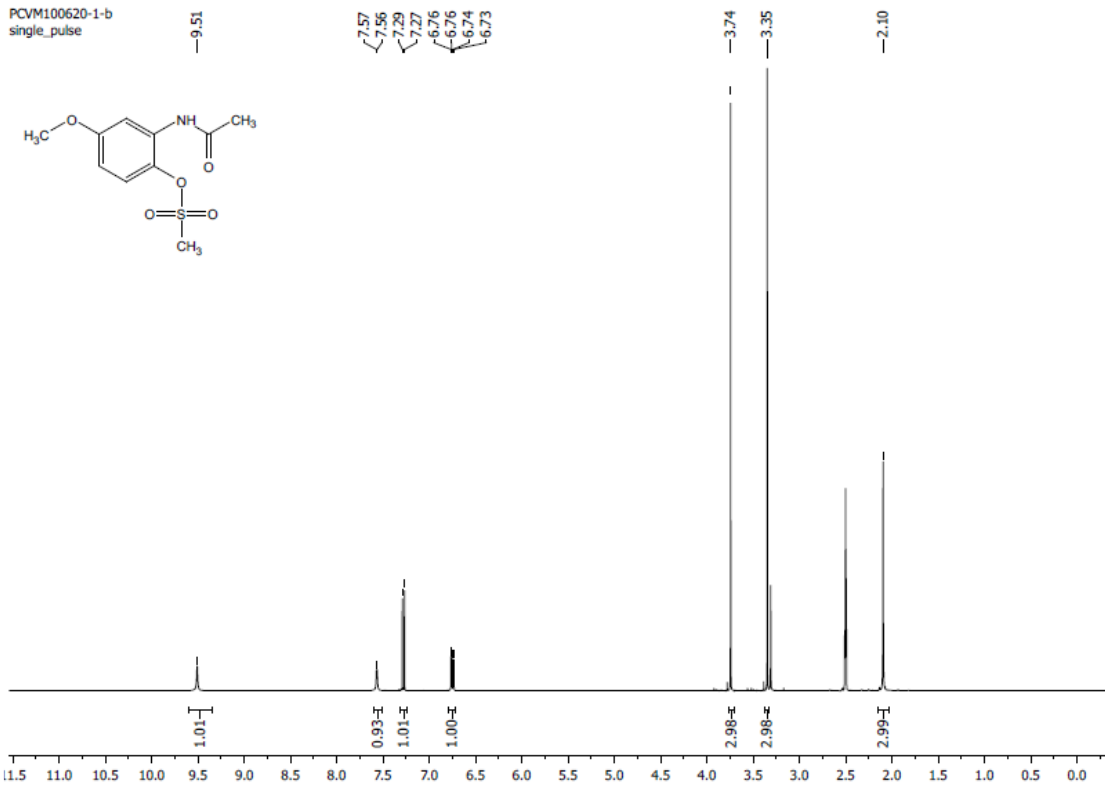


**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 101**



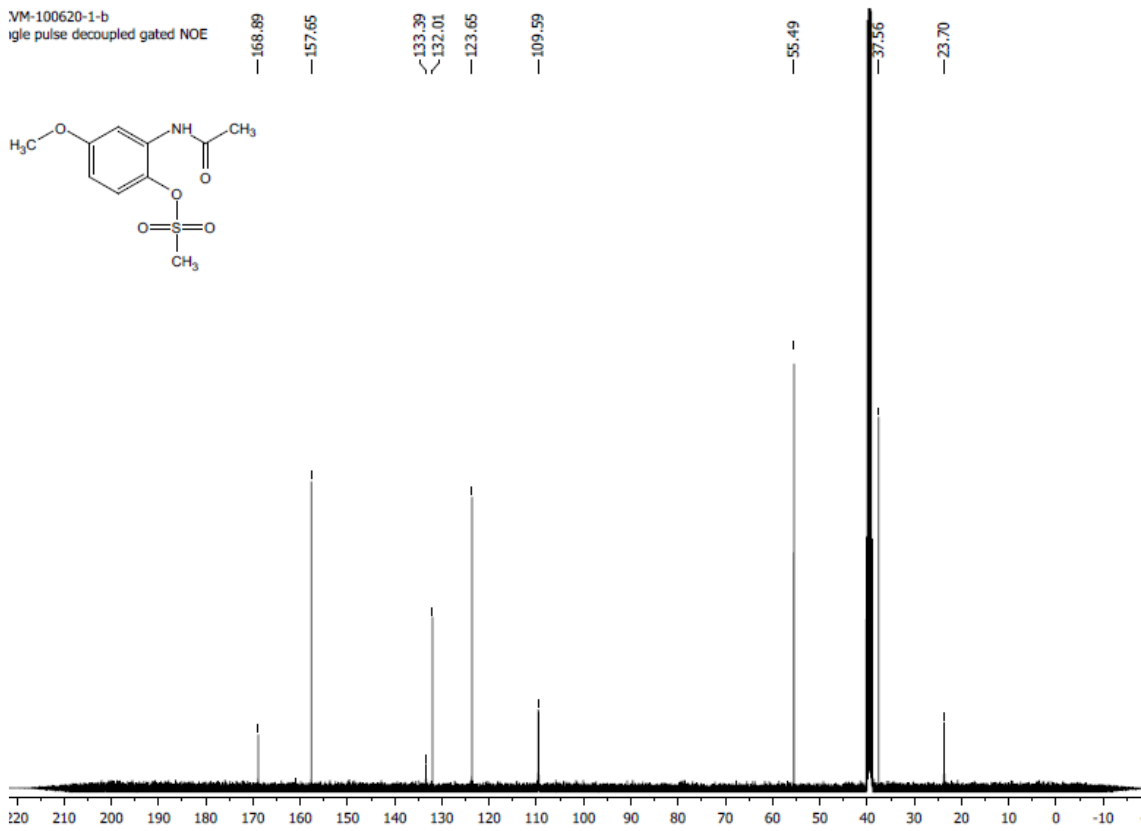
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 101**

PCVM100620-1-b  
single\_pulse

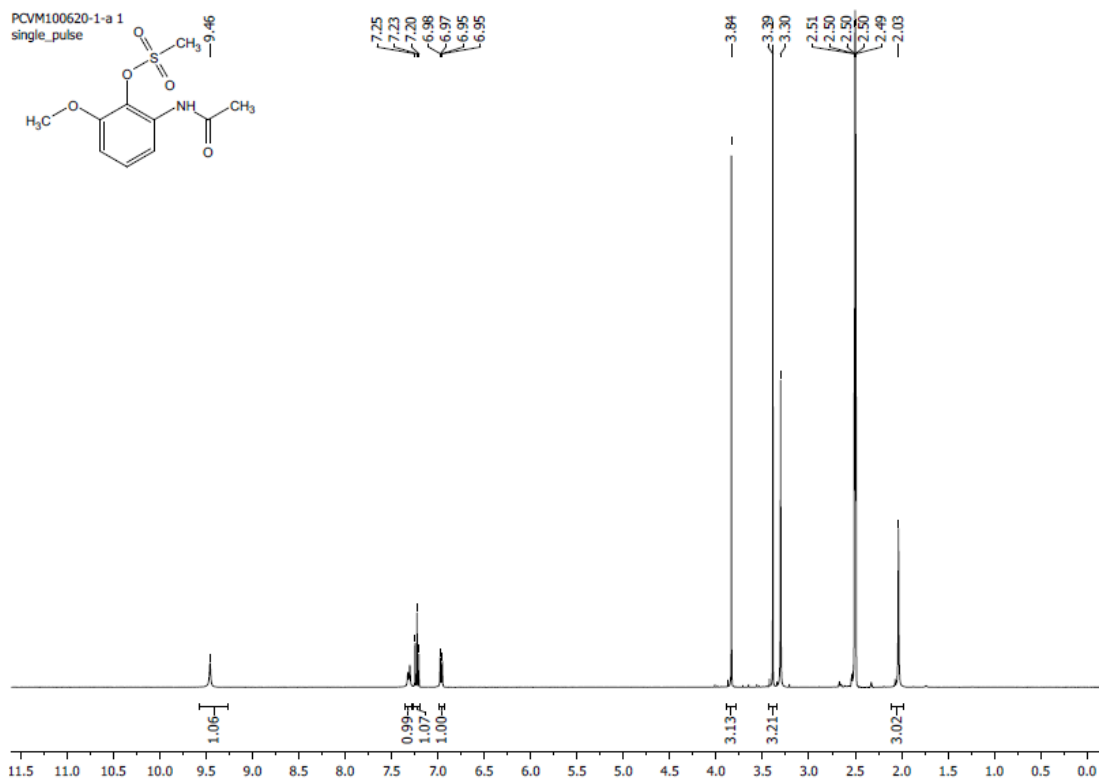


**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 102**

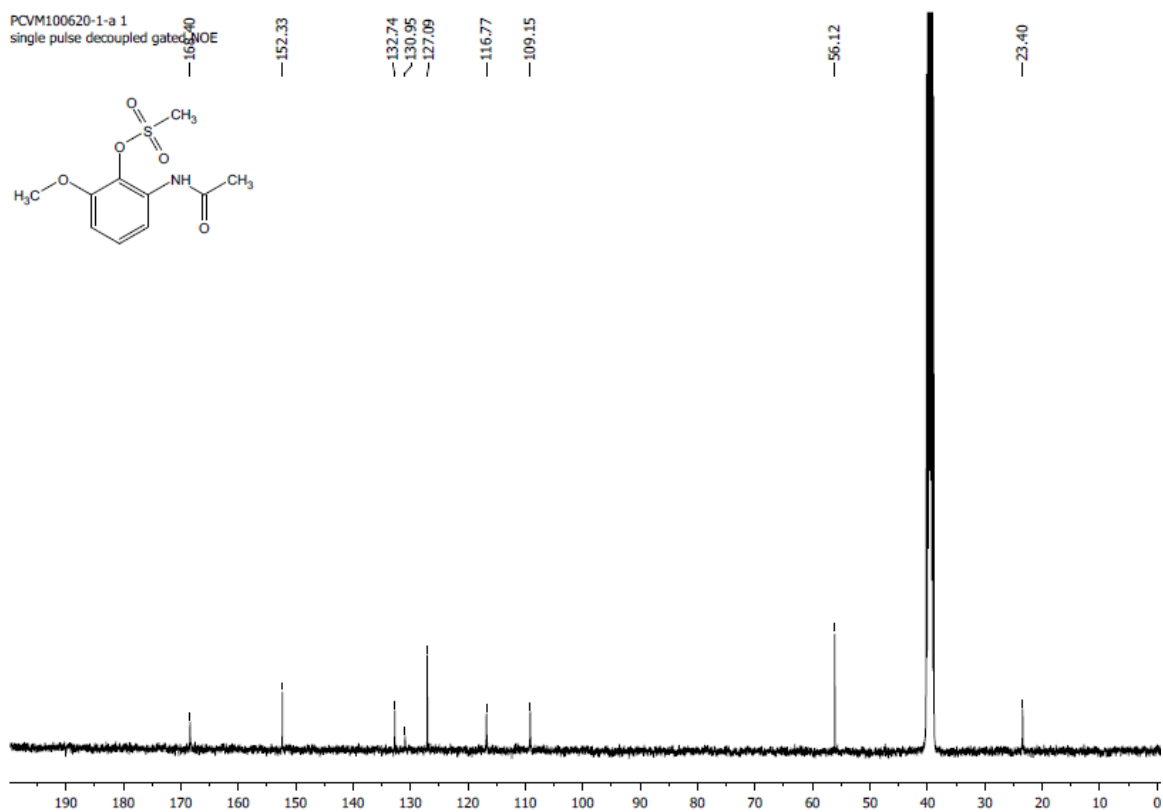
VM-100620-1-b  
igle pulse decoupled gated NOE



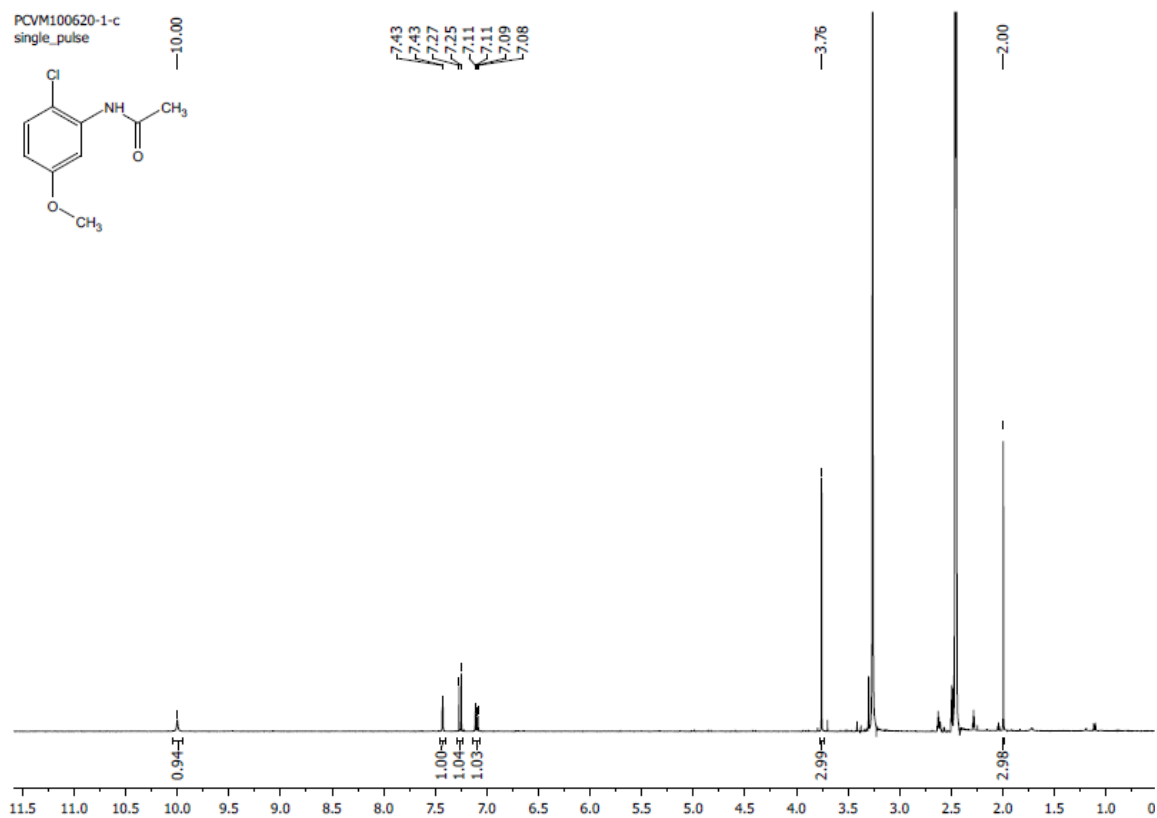
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 102**



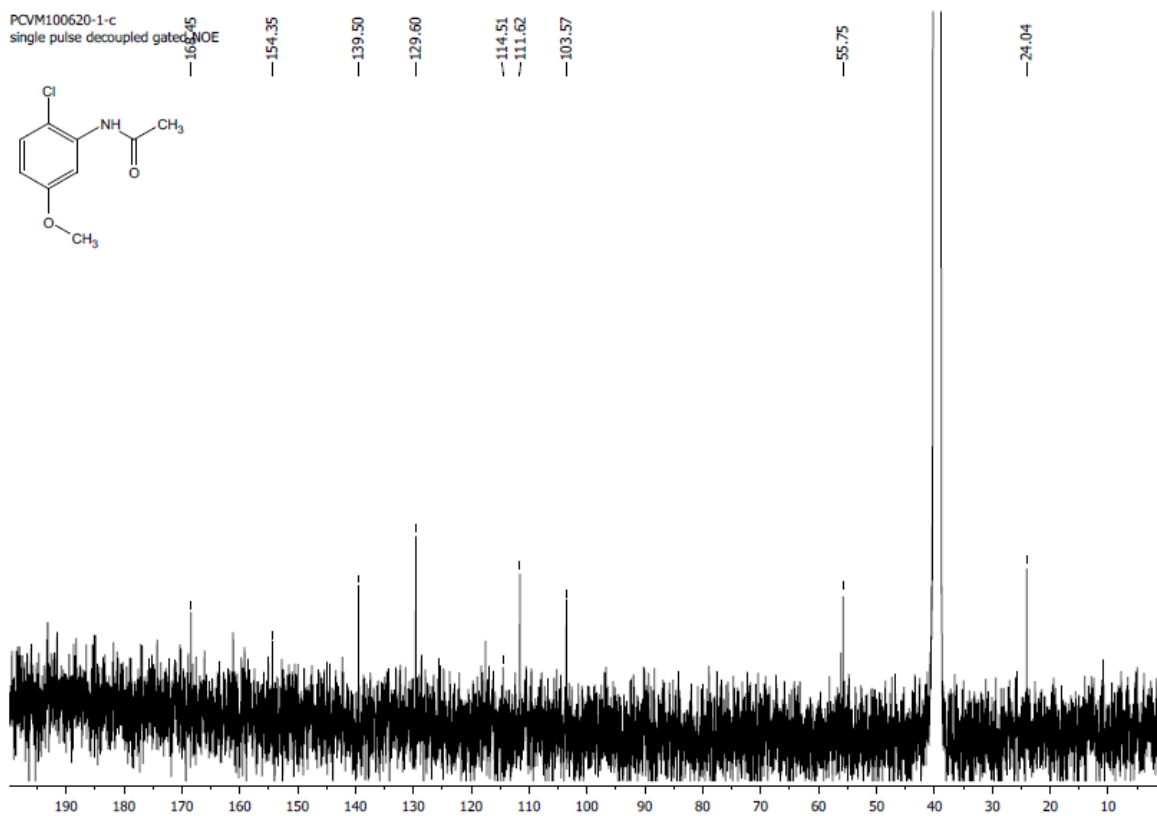
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 103**



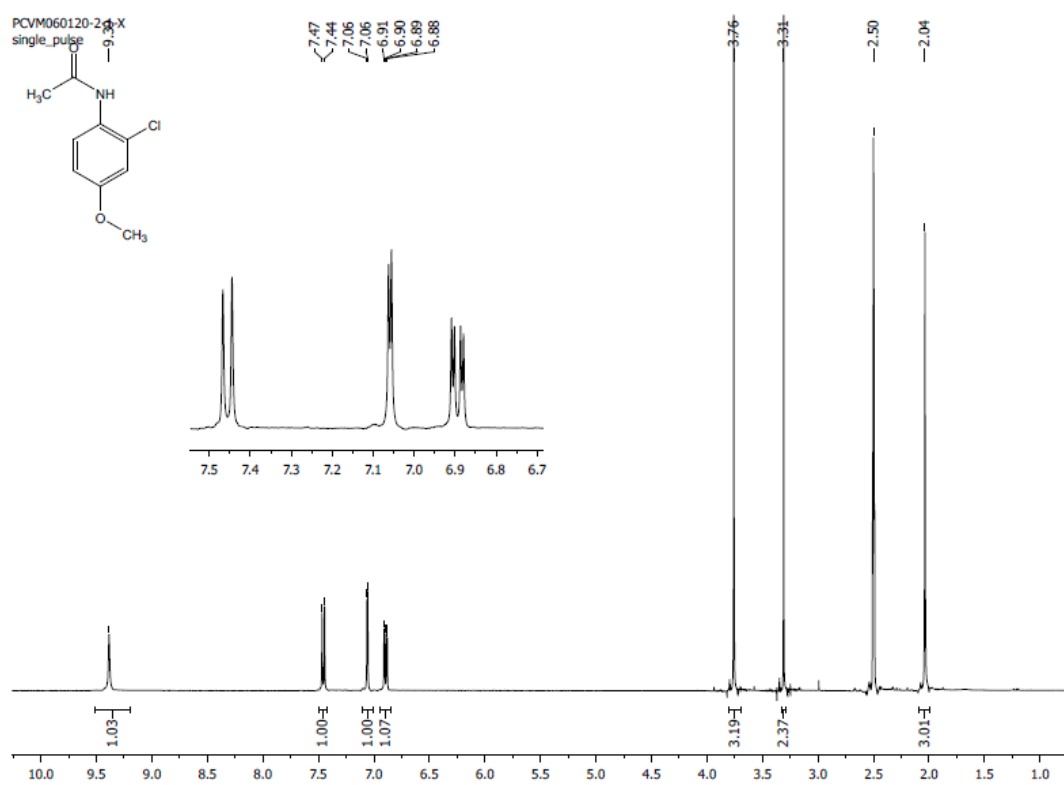
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 103**



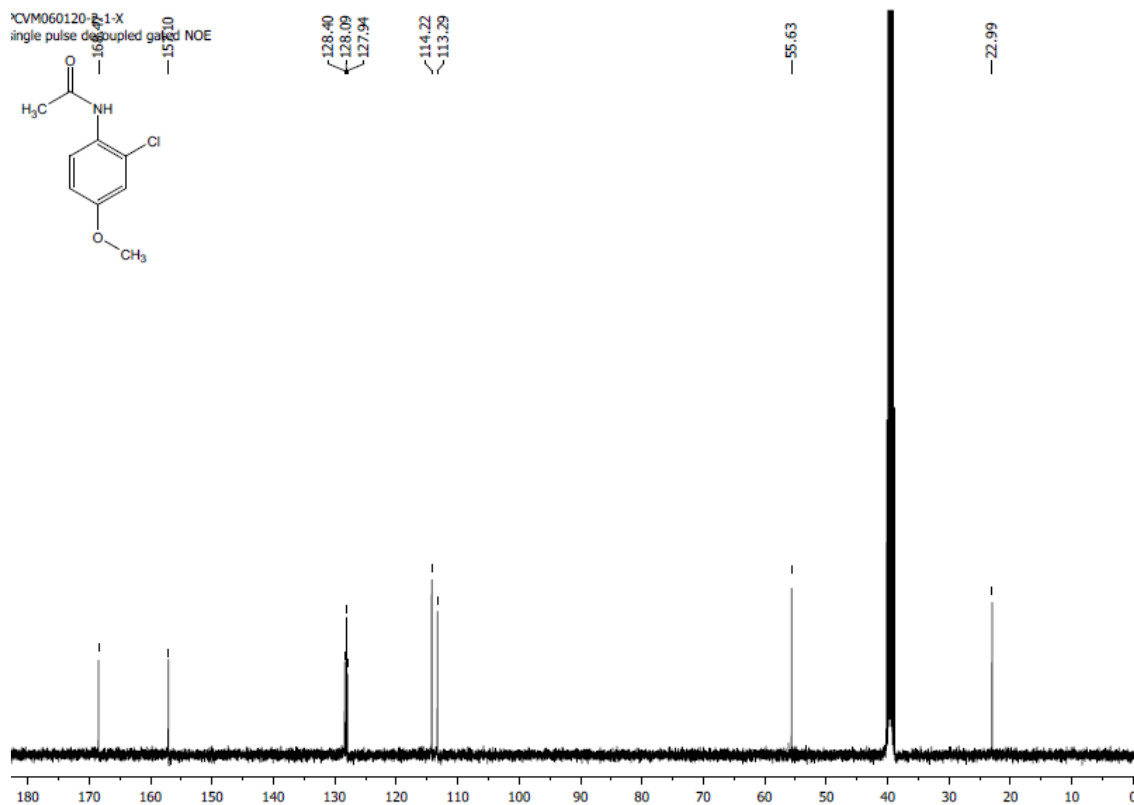
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 104**



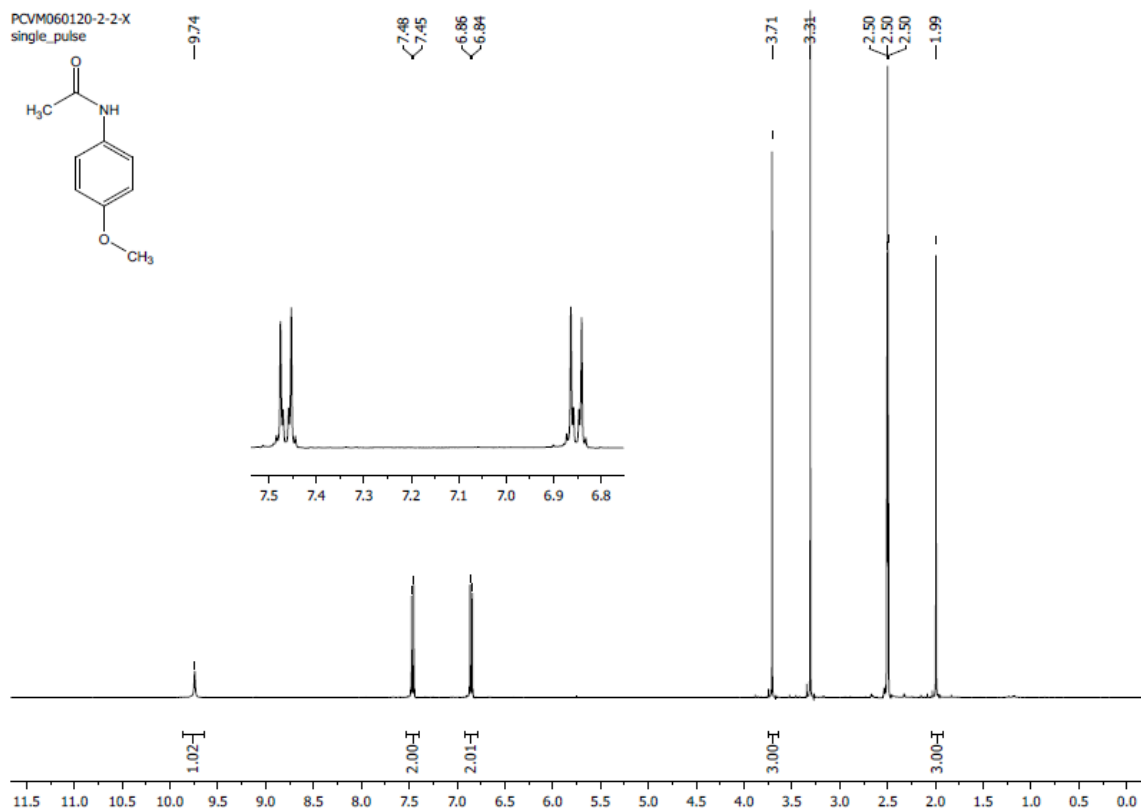
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 104**



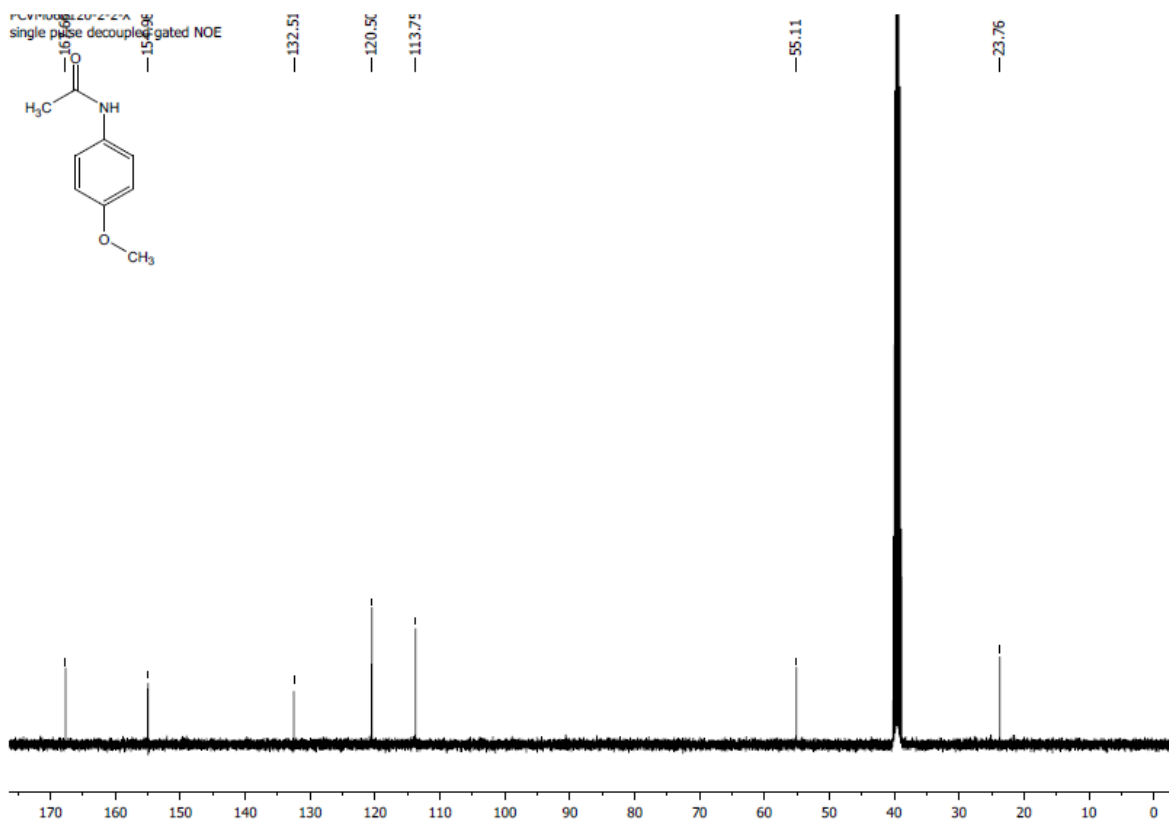
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 105**



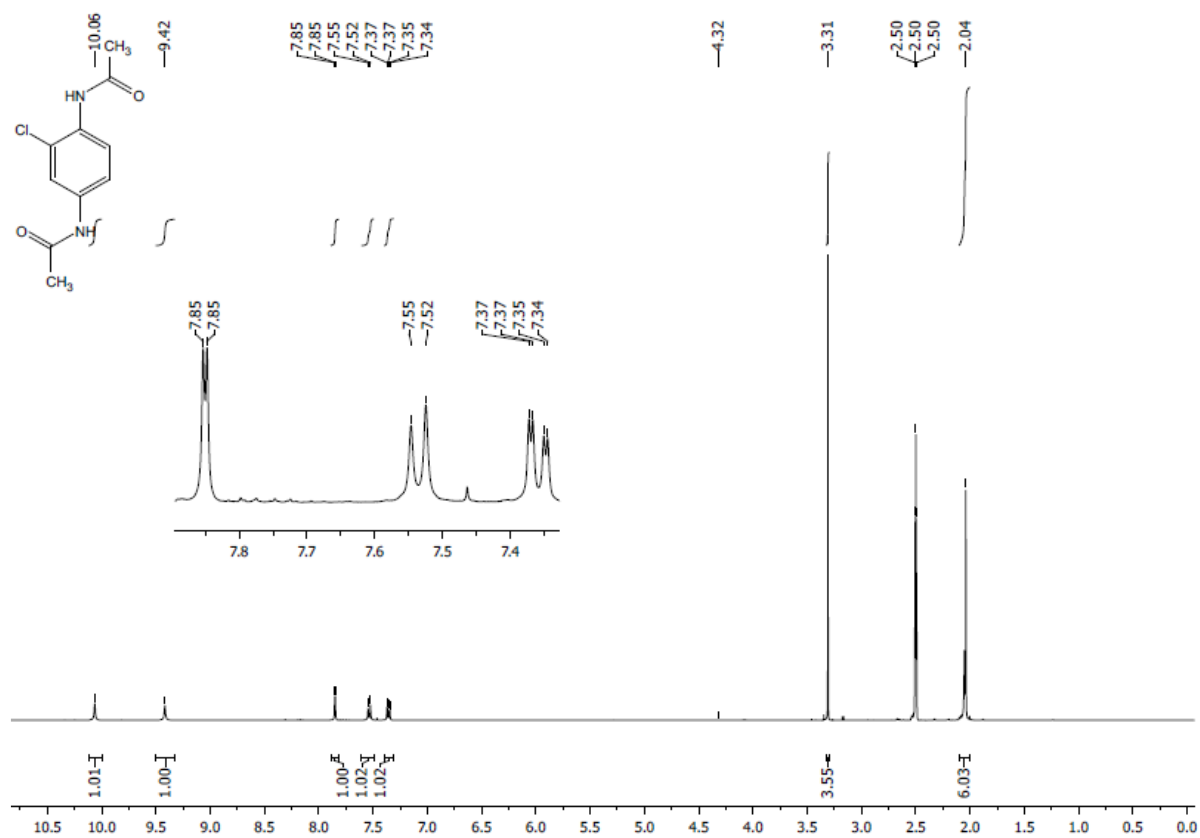
**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ): 105**



**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 106**



**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 106**



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): **107**

