

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**  
**PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA**  
Katedra organické chemie



Sandra SATKOVÁ

**Studium reaktivity 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolového systému**

*Bakalářská práce*

Studijní obor:

Chemie pro víceoborové studium - Geologie a ochrana životního prostředí (uč.) B1407

Vedoucí práce: doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.

Olomouc 2012

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným dohledem doc. RNDr. Jakuba Stýskaly, Ph.D. a uvedla jsem všechny použité podklady a literaturu.

Souhlasím s tím, aby byla má práce zpřístupněna v některé z knihoven Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne:

Podpis: .....  
Sandra Satková

**Poděkování:**

Děkuji vedoucímu své bakalářské práce, doc. RNDr. Jakubu Stýskalovi, Ph.D., za odborné vedení, věcné připomínky, rady a informace, které mi poskytl při zpracování této práce.

# BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

**Jméno a příjmení autora:** Sandra Satková  
**Název práce :** Studium reaktivity 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolového systému  
**Typ práce:** Bakalářská  
**Pracoviště:** Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
**Vedoucí práce:** doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.  
**Rok obhajoby:** 2012

## Abstrakt:

Katedra organické chemie Přírodovědecké fakulty UP v Olomouci se orientuje především na oblast chemie heterocyklických sloučenin s biologickou aktivitou. Proto bylo předmětem této práce studium triazinového systému, který skýtá velký potenciál v oblasti biologické aktivity, a který může působit např. jako inhibitor enzymatických pochodů, nést antineoplastickou, resp. antibakteriální aktivitu anebo může ovlivňovat enzymatické pochody interakcí prostřednictvím vodíkových vazeb v DNA.

V rámci této práce byl několikastupňovou syntézou byl připraven 2-fenyl-2,3-dihydro-9*H*-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-on, u něžž byla zkoumána stabilita k ataku různých nukleofilních činidel a byla srovnána s podobnými heterocyklickými systémy obsahujícími benzofuranový, naftofuranový a benzothiofenový skelet přikondenzovaný k 1,2,4-triazinovému.

**Klíčová slova:** Triazin, triazinoindol, nukleofilní činidla  
**Počet stran:** 65  
**Počet příloh:** 9  
**Jazyk:** Český

## BIBLIOGRAPHIC IDENTIFICATION

**Author's first name and surname:** Sandra Satková  
**Title :** Study of reactivity of 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indole system  
**Type of thesis:** Bachelor  
**Department:** Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc  
**Supervisor:** doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.  
**The year of presentation:** 2012

### Abstract:

Department of Organic Chemistry of Faculty of Science, Palacký University in Olomouc focuses mainly on the chemistry of heterocyclic compounds with biological activity. Therefore, subject of this work was the study of triazine system that offers great potential for biological activity, and which can act as an inhibitor of enzymatic processes, carrying antineoplastic, respectively antibacterial activity or it can affects enzymatic processes by interactions through hydrogen bonds in DNA. 2-Phenyl-2,3-dihydro-9*H*-1,2,4-triazine[6,5-*b*]indole-3-one was prepared by the multistep synthesis in this work. It was studied for stability of various nucleophilic reagents attack and than it was compared with similar systems containing heterocyclic benzofurane, naphtofurane, benzothiophene skeleton condensed with 1,2,4-triazine.

**Keywords:** Triazine, triazinoindole, nucleophilic reagents  
**Number of pages:** 65  
**Number of appendixes:** 9  
**Language:** Czech

# OBSAH

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Dosavadní známé syntézy 1,2,4-triazinů s přikondenzovaným benzofuranovým, naftofuranovým, benzothiofenovým cyklem</b> .....	<b>10</b>
2.1.1	Příprava [1]benzothieno[1,2,4]triazinů .....	10
2.1.2	Příprava [1]benzofuro[1,2,4]triazinů .....	12
2.1.3	Příprava naftofuro[1,2,4]triazinů .....	13
2.1.4	Příprava [1,2,4]triazino[6,5- <i>b</i> ]indolů .....	14
<b>2.2</b>	<b>Reaktivita 1,2,4-triazinů s přikondenzovaným benzofuranovým, benzothiofenovým a indolovým skeletem</b> .....	<b>17</b>
2.2.1	Reaktivita [1]benzothieno[1,2,4]triazinů .....	17
2.2.2	Reaktivita [1]benzofuro[1,2,4]triazinů .....	21
2.2.3	Reaktivita naftofuro[1,2,4]triazinů .....	26
2.2.4	Reaktivita [1,2,4]triazino[6,5- <i>b</i> ]indolů .....	28
<b>3</b>	<b>PŘEHLED DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Příprava výchozího 1,2,4-triazino[6,5-<i>b</i>]indol-3-onu</b> .....	<b>31</b>
3.1.1	Příprava hydrazidu kyseliny indol-3-karboxylové .....	31
3.1.2	Příprava azidu kyseliny indol-3-karboxylové .....	32
3.1.3	Příprava ethyl-3-indolykarbamátu .....	32
3.1.4	Příprava 2-fenylazo-3-ethoxykarbonylaminoindolu .....	33
3.1.5	Příprava 2-fenyl-2,3-dihydro-9 <i>H</i> -1,2,4-triazino[6,5- <i>b</i> ]indol-3-onu .....	33
<b>3.2</b>	<b>Reaktivita 2-fenyl-2,3-dihydro-9<i>H</i>-1,2,4-triazino[6,5-<i>b</i>]indol-3-onu</b> .....	<b>34</b>
3.2.1	Stabilita heterocyklického systému v kyselém prostředí .....	35
3.2.2	Stabilita heterocyklického systému v bazickém prostředí .....	35
3.2.3	Štěpení dusíkatými nukleofily .....	36
3.2.4	Štěpení kyslíkatými nukleofily .....	42
3.2.5	Štěpení uhlíkatými nukleofily .....	43
<b>4</b>	<b>DISKUSE</b> .....	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>49</b>
	<b>2-(2-Fenylhydrazono)indolin-3-on VIII</b> .....	<b>49</b>
	<b>2-(Fenylazo)-3<i>H</i>-indol-3-imin XXI</b> .....	<b>50</b>
	<b>5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-cyklohexyl-1,2,4-3(2<i>H</i>)-on XI</b> .....	<b>50</b>
	<b>5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-benzyl-1,2,4-3(2<i>H</i>)-on XII</b> .....	<b>50</b>
	<b>5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-(morpholin-1-yl)-1,2,4-3(2<i>H</i>)-on X</b> .....	<b>51</b>

<b>5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-(piperidin-1-yl)-1,2,4-3(2H)-on IX.....</b>	<b>51</b>
<b>5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-propyl-1,2,4-3(2H)-on XVIII.....</b>	<b>52</b>
<b>6 ZÁVĚR .....</b>	<b>53</b>
<b>7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>55</b>
<b>8 PŘÍLOHY .....</b>	<b>57</b>

# 1 ÚVOD

Chemie heterocyklických sloučenin je stále v popředí zájmu nejen základního výzkumu, ale i výzkumu, jehož cílem je nalezení dalších biologicky účinných látek.

Při hledání sloučenin s potenciální biologickou aktivitou se velmi často vychází ze struktury přírodních heterocyklických derivátů, jako jsou některé koenzymy nebo nukleosidy, jejichž analoga mohou působit jako antimetabolity nebo inhibitory důležitých enzymatických pochodů.

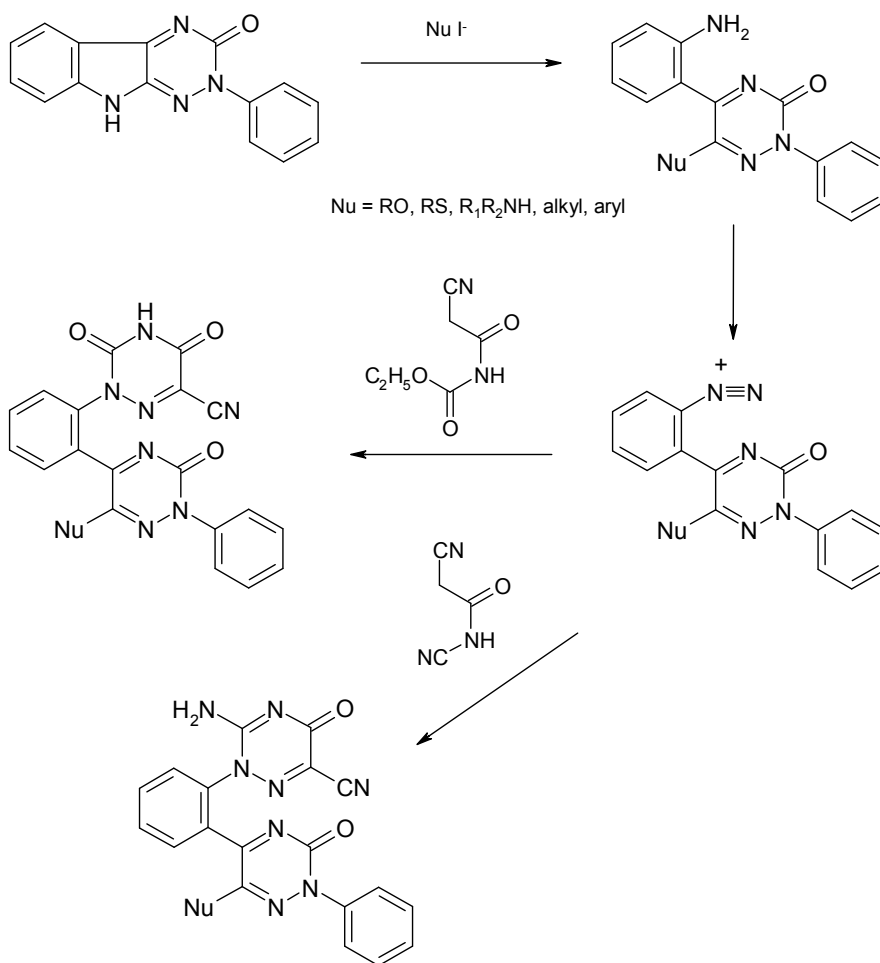
Avšak i sloučeniny strukturně vzdálené od zmíněných přírodních heterocyklů mohou prostřednictvím vhodných interakcí s biomolekulami vykazovat pozoruhodnou účinnost. To se týká např. řady kondenzovaných heterocyklických sloučenin, které se interkalují do dvojité šroubovice DNA nebo ovlivňují činnost topoisomeráz a vykazují tak antineoplastickou, resp. antibakteriální aktivitu.

Ovlivnit enzymatické pochody lze i interakcí prostřednictvím vodíkových vazeb, které jsou hlavním aktérem při tvorbě struktury makromolekul. Klíčovou roli hrají například v párování bazí obsažených v nukleových kyselinách a jsou tak spoluodpovědné za přenos genetických informací. Ke sloučeninám zajímavých z hlediska možnosti interakce s nukleovými kyselinami, a to prostřednictvím intermolekulárních vodíkových vazeb, patří azaanaloga pyrimidinových bazí, u nichž byla prokázána řada biologických účinků.

Ke shora uvedeným hlediskům bylo přihlédnuto při zaměření této bakalářské práce. Jejím hlavním úkolem bude prozkoumat reaktivitu málo prozkoumaného 1,2,4-triazino [6,5-*b*]indolového heterocyklického systému k ataku nukleofilních činidel. V souvislosti se systematickým výzkumem syntéz, vlastností a reaktivitou heterocyklických sloučenin na Katedře organické chemie PŘF UP bude cílem této práce srovnání reaktivity tohoto systému s podobnými heterocyklickými systémy obsahujícími benzofuranový, naftofuranový a benzothiofenový skelet přikondenzovaný k 1,2,4-triazinovému. Na základě již známých poznatků reaktivity zmíněných heterocyklů pak připravit podobné sloučeniny, otestovat je na biologickou aktivitu a dále tyto sloučeniny případně využít k syntézám dalších heterocyklických sloučenin.



Konkrétně: Na základě poznatků z benzofuranové a benzothiofenové řady se předpokládá štěpení pyrrolového cyklu za vzniku 6-substituovaných derivátů 1,2,4-triazin-3-onu. Vzhledem k přítomné, vzniklé primární aromatické  $\text{NH}_2$  skupině se pak nabízí možnost připravit přes diazoniové soli další vhodné sloučeniny obsahující např. 6-azauracilový, resp. 6-azacytosinový skelet, které jsou zajímavé z pohledu potenciální biologické aktivity.



## 2 TEORETICKÁ ČÁST

Bakalářská práce se zabývá studiem reaktivity 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolového skeletu. Z tohoto pohledu jsou v teoretické části podány dosavadní poznatky z oblasti syntéz a reaktivity tohoto málo prozkoumaného systému. Kromě výše zmíněného heterocyklického systému je teoretická část zaměřena na chemii podobných heterocyklických systémů, které obsahují 1,2,4-triazinový cyklus s jinými přikondenzovanými 5-ti člennými heterocykly, a sice s benzofuranovým, naftofuranovým, benzothiofenovým cyklem. Reaktivita těchto heterocyklických systémů, která byla nedávno prozkoumaná, umožní vzájemné srovnání s 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolovým systémem.

### 2.1 Dosavadní známé syntézy 1,2,4-triazinů s přikondenzovaným benzofuranovým, naftofuranovým, benzothiofenovým cyklem

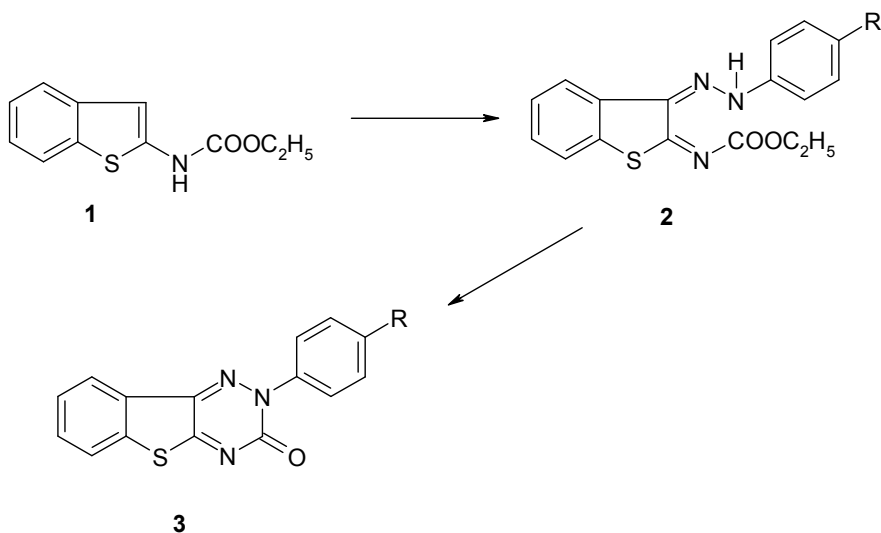
Tato kapitola obsahuje některé možné způsoby přípravy benzothieno, benzofuro, naftofuro [1,2,4]triazinového a [1,2,4]triazinoindolového systému.

#### 2.1.1 Příprava [1]benzothieno[1,2,4]triazinů

Z uvedeného typu jsou doposud známé jen některé deriváty. A sice deriváty [1]benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazinu a deriváty reverzně anelovaného [1]benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]-triazinu.

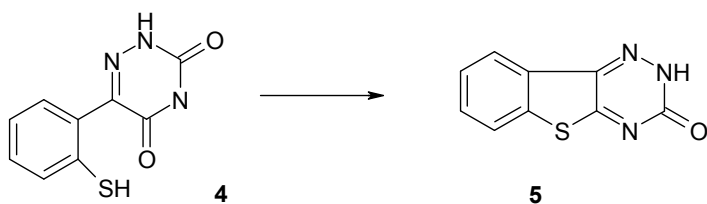
##### 2.1.1.1 2,3-Dihydro[1]benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-ony

První z možných příprav [1]benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazinů respektive [1]benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]triazinů je kopulace s následnou cyklizací. Kopulací diazoniových solí s benzothienylkarbamáty **1** byly připraveny 3-arylazoderiváty **2**. Z těchto látek bylo za zvýšené teploty cyklizací dosaženo vzniku příslušných triazinů **3**.<sup>1</sup>



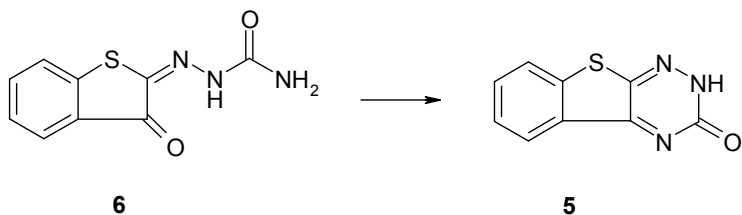
R = H, CH<sub>3</sub>, Cl, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>

Nesubstituované [1]benzothieno[1,2,4]triaziny **5** lze rovněž získat jinou metodou, a to uzavřením kruhu mezi atomy síry a kyslíku 5-(2-merkaptofenyl)-6-azauracilu **4**.<sup>2</sup>

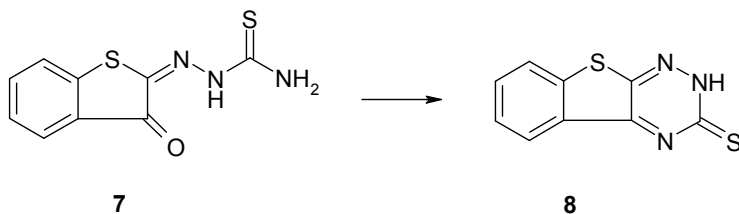


#### 2.1.1.2 2,3-Dihydro[1]benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]triaziny

Tento reverzně anelovaný heterocyklický systém byl získán zahříváním benzo[*b*]thiofen-2,3-dionu 2-semikarbazonu **6** v roztoku hydroxidu sodného a následným okyslením za vzniku 2,3-dihydro[1]benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]triazin-3-onu **5**.<sup>3</sup>



Byly připraveny i 3-thioxoanaloga, které se syntetizují analogickým způsobem jako [1,2,4]triazin-3-ony **5** za vzniku 2,3-dihydro[1]benzothieno[3,2-*e*][1,2,4]triazin-3-thionů **8**. Výchozí látkou jsou thiosemikarbazony **7**.<sup>4</sup>

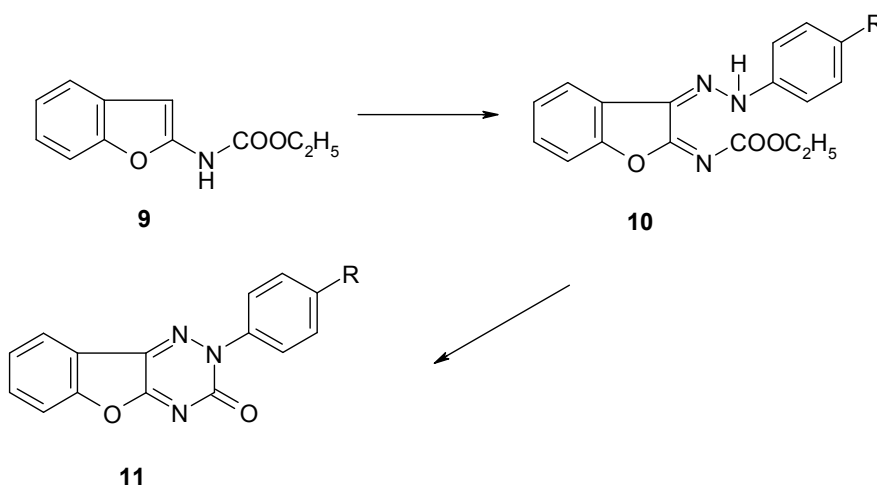


## 2.1.2 Příprava [1]benzofuro[1,2,4]triazinů

1,2,4-Triaziny s příkondenzovaným benzo[*b*]furanovým cyklem dlouho nebyly známy. V současné době je znám jeden skeletární typ těchto sloučenin.

### 2.1.2.1 2,3-dihydro[1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-ony

Série hydrazonů **10** byla připravena kopulací aryldiazoniových solí s ethylkarbamáty **9**. Arylhydrazony byly při zahřívání následně zcyklizovány na požadované benzofurotriaziny **11**.<sup>5</sup>



R = H, CH<sub>3</sub>, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>O, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, CH<sub>3</sub>CO, NO<sub>2</sub>

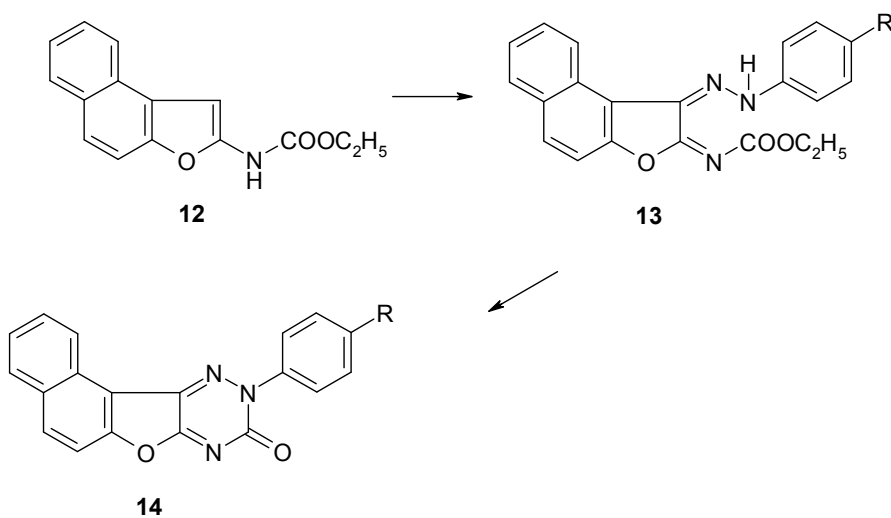
Tímto způsobem byly připraveny i deriváty, kde 2-substituovaným arylem jsou benzonitril, toluen či naftalen.<sup>6</sup>

### 2.1.3 Příprava naftofuro[1,2,4]triazinů

Známý níže uvedený heterocyklický systém byl připraven analogickým způsobem jako zmíněný benzofurotriazin **11**.

#### 2.1.3.1 2,3-Dihydronafto-[1',2':4,5]furo[2,3-*e*]1,2,4-triazin-3-ony

Při přípravě 2-aryl-2,3-dihydronafto-[1',2':4,5]furo[2,3-*e*]1,2,4-triazin-3-onů **14** bylo použito opět přípravy z příslušných hydrazonů **13**, které byly získány kopulací aryldiazoniových solí s nafto[2,1-*b*]furylkarbamáty **12**. Považením hydrazonokarbamátu ve vroucím dekalínu dochází k uzavření cyklu za vzniku 2-aryl-2,3-dihydronafto-[1',2':4,5]furo[2,3-*e*]1,2,4-triazin-3-onu **14**.<sup>7</sup>



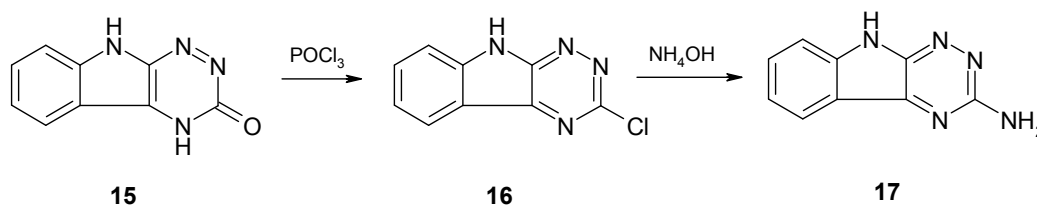
R = H, CH<sub>3</sub>, F, Cl, Br, I, COCH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>

## 2.1.4 Příprava [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indolů

[1,2,4]-Triazino[6,5-*b*]indoly jsou stěžejní sloučeninou této bakalářské práce. Chemie těchto sloučenin je doposud málo probádána.

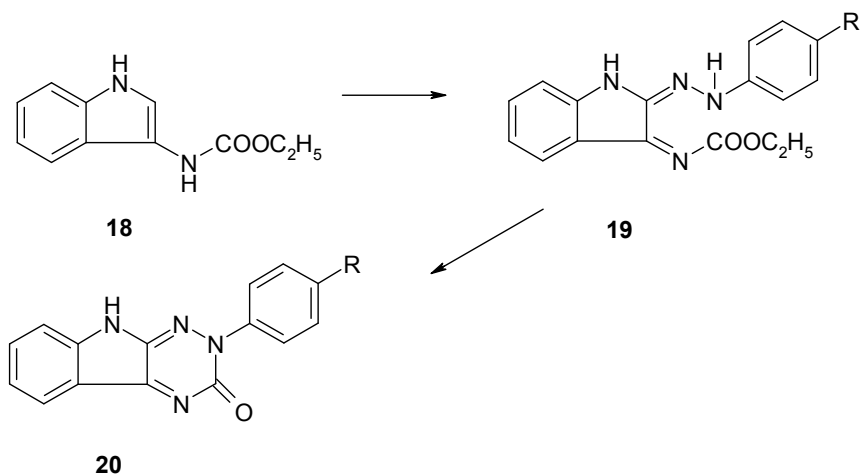
### 2.1.4.1 [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-aminy

Při přípravě 9*H*-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-aminu **17** se vycházelo z 1,2-dihydro [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **15**, který byl ponechán reagovat s chloridem fosforu za vzniku 3-chloro[1,2,4]triazino[6,5-*b*]indolu **16**. Ten spolu s hydroxidem amonným v prostředí *N,N*-dimethylanilinu podal příslušný triazin **17**.<sup>8,9</sup>



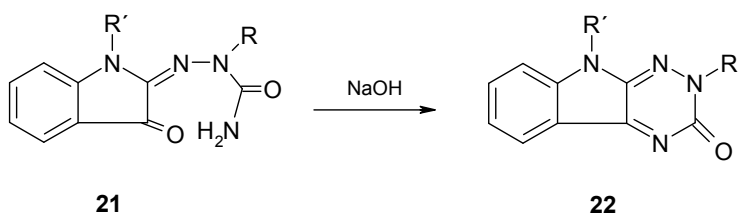
### 2.1.4.2 [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-ony

Příprava 2-aryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onů vychází z kopulace aryldiazoniových solí s 3-ethoxykarbonylaminoindolem **18**. Vzniklý hydrazono-karbamát **19** byl cyklizován varem v dekalinu na příslušné 2-aryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino [6,5-*b*]indol-3-ony **20**.<sup>10,11</sup>



R = H, F, Cl, Br, I, OCH<sub>3</sub>

Dalším možným způsobem, kterým byly připraveny [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-ony **22** je bazická cyklizace isatin  $\alpha$ -semikarbazonů **21**.<sup>12-14</sup>

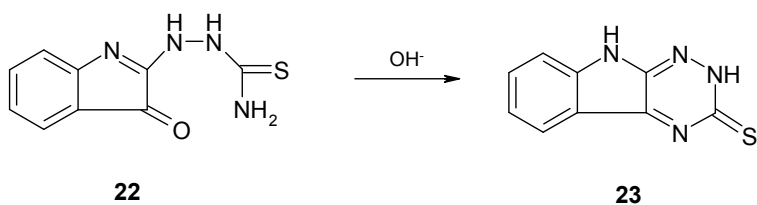


R = H, CH<sub>3</sub>

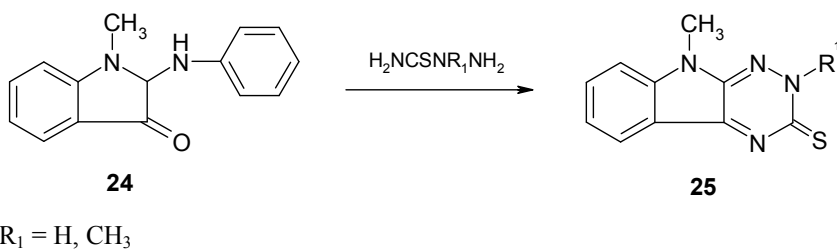
R' = H

#### 2.1.4.3 [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thiony

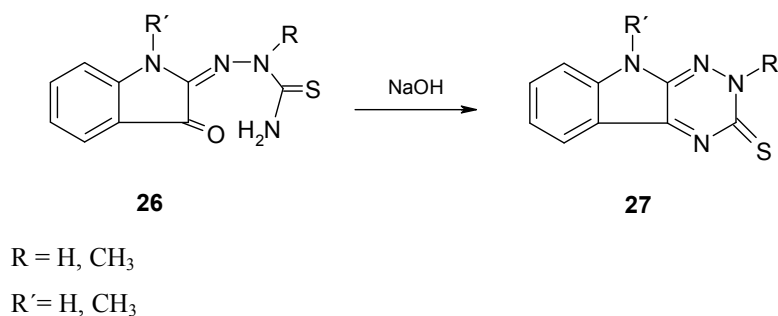
Nejjednodušším zástupcem této skupiny je 1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-thion **23**, který byl připraven bazickou cyklizací 2-(3-oxo-3*H*-indol-2-yl)-hydrazinocarbothioamidu **22**.<sup>15</sup>



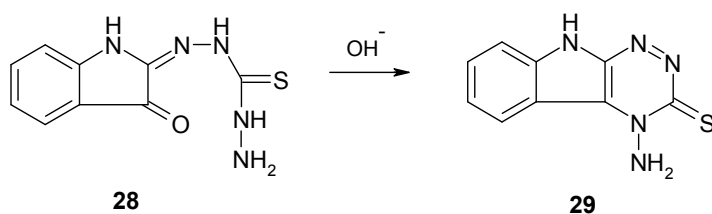
Při kondenzaci 1-methyl-2-(fenylimino)-3-oxindolu **24** spolu s thiosemikarbazidem, kde byl uhlíkový zbytek  $R_1$  zastoupen vodíkem, bylo dosaženo následnou cyklizací 9-methyl-2,9-dihydro-3*H*-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-thionu **25**. V případě, že  $R_1$  představoval methylový zbytek, byl získán 2,9-dimethyl-2,9-dihydro-3*H*-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-thion **25**.<sup>16, 17</sup>



[1,2,4]Triazino[6,5-*b*]indol-3-thiony **27** lze rovněž získat stejně jako [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-ony, a to bazickou cyklizací, tentokrát však isatin  $\alpha$ -thiosemikarbazonů **26**.<sup>12</sup>



Další [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thiony byly získány cyklizací  $\alpha$ -thiokarbohydrazonů **28** v bazickém prostředí vodného roztoku NaOH, kdy byly připraveny amino[1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thiony **29**.<sup>12</sup>





## 2.2 Reaktivita 1,2,4-triazinů s přikondenzovaným benzofuranovým, benzothiofenovým a indolovým skeletem

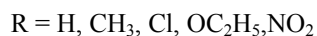
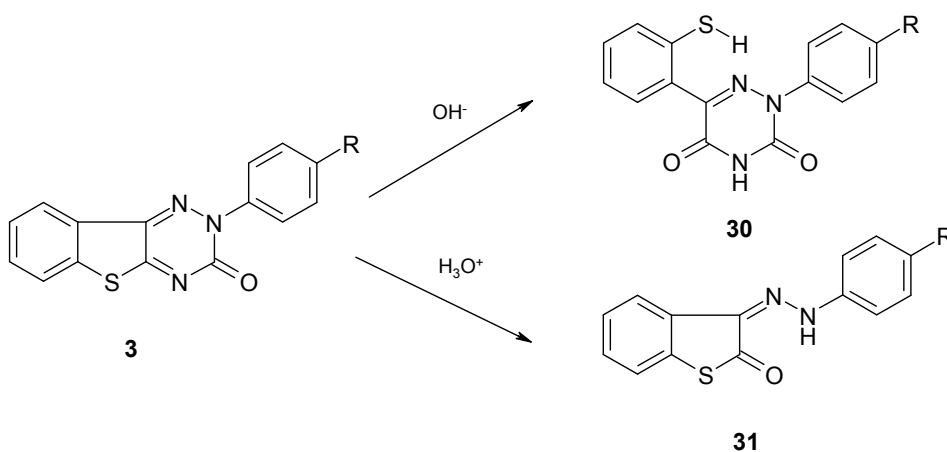
### 2.2.1 Reaktivita [1]benzothieno[1,2,4]triazinů

V následujících podkapitolách jsou popsány doposud známé poznatky o chemii a reaktivitě zmíněných heterocyklických systémů.

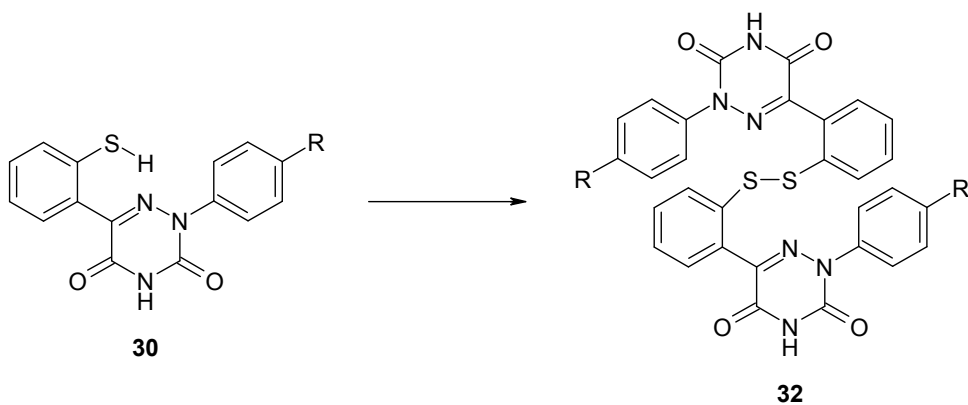
#### 2.2.1.1 2,3-dihydro[1]benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-ony

Bazickou hydrolyzou 2,3-dihydro[1]benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-onů **3** se otevírá thiofenový kruh a tyto látky poskytují odpovídající 1-aryl-5-(*o*-merkaptofenyl)-6-azauracily **30**.

Kyselou hydrolyzou, která probíhala po delší dobu za rozštěpení 1,2,4-triazinového kruhu, byly připraveny 3-arylhyaazono-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiofen-2-ony **31**.<sup>1, 18</sup>

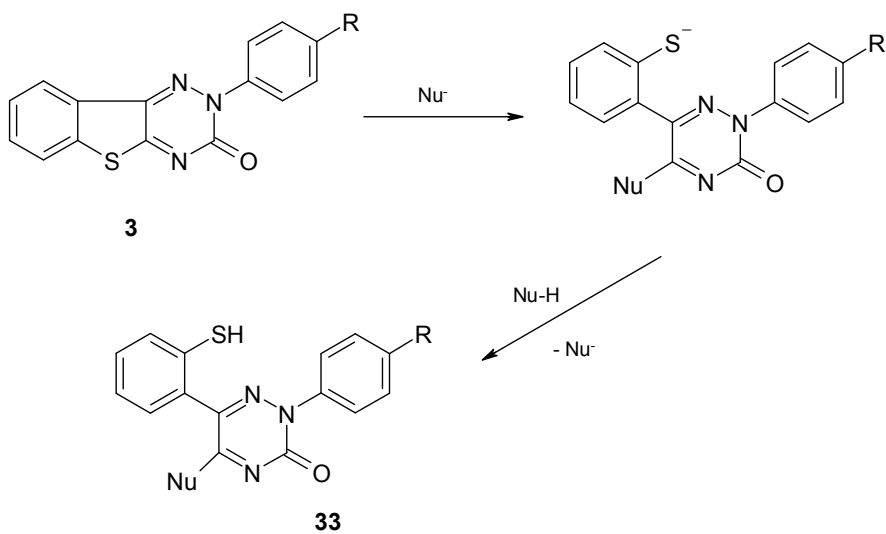


Oxidace thiolů **30** velmi snadno poskytuje disulfidy **32**.<sup>1</sup>



R = H, CH<sub>3</sub>, Cl, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, NO<sub>2</sub>

[1]Benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triaziny byly rovněž studovány z hlediska stability vůči nukleofilním činidlům. Silná nukleofilní činidla v podobě aniontů atakují dvojnou vazbu mezi atomy 4 a 5 a způsobují tak otevření thiofenového kruhu za vzniku 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazin-3-onů **33**.<sup>18</sup>

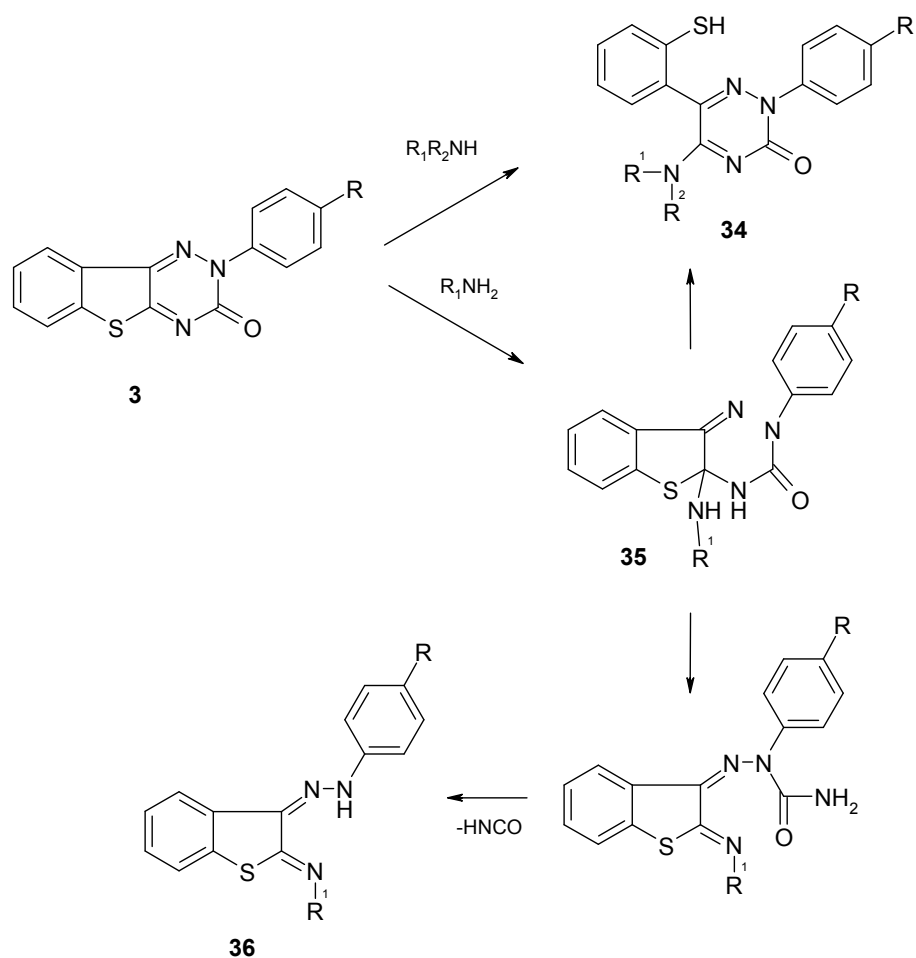


R = H

Nu = Et-O, Et-S, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N, alkyl, aryl

S primárními a sekundárními aminy byla provedena série reakcí za účelem získání příslušných 6-azacytosinů. Se sekundárními aminy, kdy u meziproductu skupina Nu nenese vodíkový atom, probíhá reakce v jednom směru **34**.

U reakcí s primárními aminy u meziproductu **35** dochází k eliminaci dvěma směry. U anilinu ( $R_1 = \text{fenyl}$ ) a cyklohexylaminu ( $R_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ ) probíhá reakce jiným způsobem. Tvoří se iminohydrazony **36**.<sup>18</sup>



$R = \text{H}$

34a)  $R_1 = \text{pentyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34b)  $R_1 = \text{allyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34c)  $R_1 = \text{cyklopentyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34d)  $R_1 = \text{cykloheptyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34e)  $R_1 = \text{benzyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34f)  $R_1 = \text{furfuryl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34g)  $R_1 = R_2 = \text{ethyl}$

34h)  $R_1 + R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

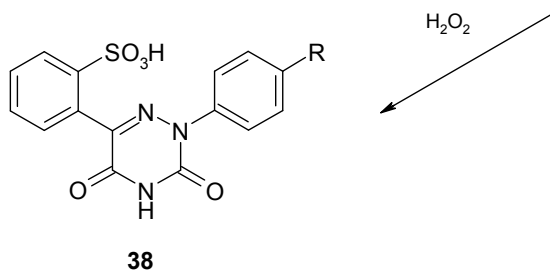
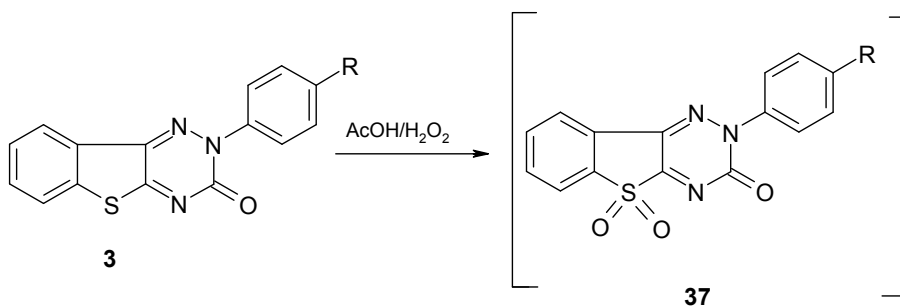
34i)  $R_1 = \text{cyklohexyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

34j)  $R_1 = \text{fenyl}$ ,  $R_2 = \text{H}$

36a)  $R_1 = \text{cyklohexyl}$

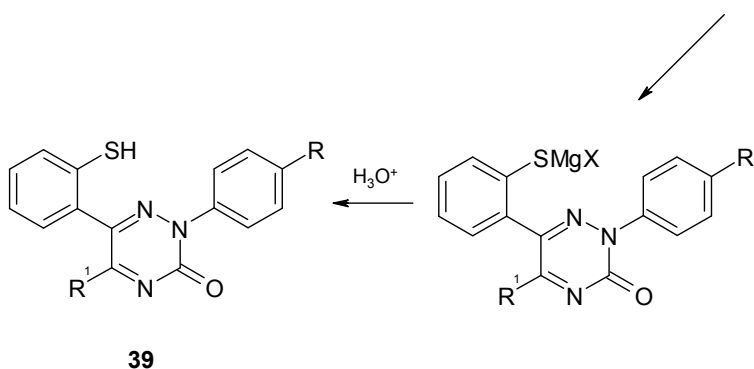
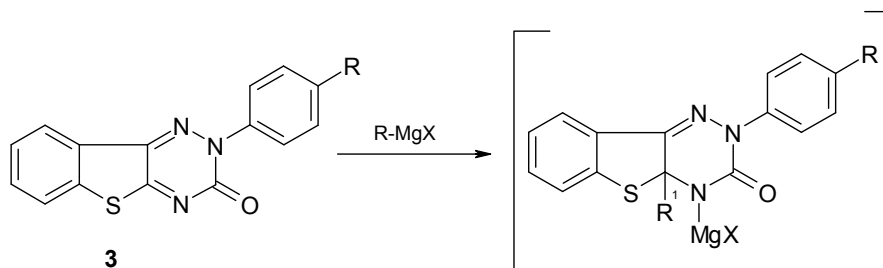
36b)  $R_1 = \text{fenyl}$

Bylo zjištěno, že thiofenový cyklus se otevírá i působením peroxidu vodíku v přítomnosti kyseliny octové. Reakce probíhá přes sulfon **37**, který je následně oxidován peroxidem vodíku na benzensulfonovou kyselinu **38**.<sup>18</sup>



R = H

Reakcemi s C - nukleofily, které jsou reprezentovány např. Grignardovými činidly, probíhajícími za mírných podmínek, byly připraveny 5-C substituované 2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-ony **39**.<sup>18</sup>



R = H

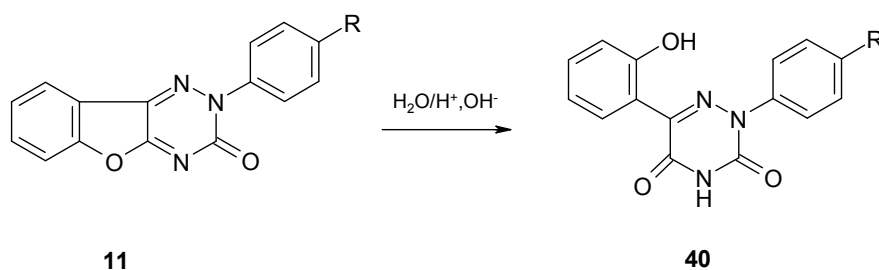
R<sub>1</sub> = propyl, fenyl

## 2.2.2 Reaktivita [1]benzofuro[1,2,4]triazinů

Tato kapitola se zabývá vlastnostmi a reaktivitou níže uvedených sloučenin.

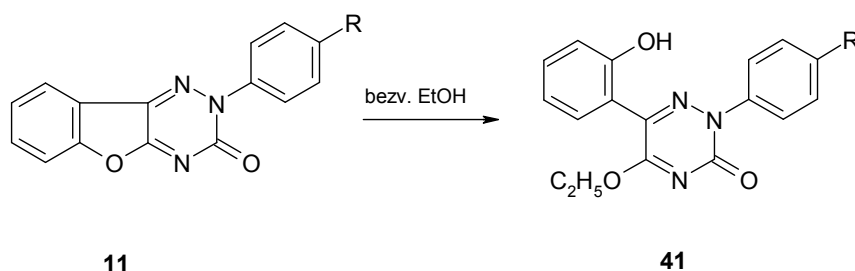
### 2.2.2.1 2,3-dihydro[1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-ony

Co se tohoto systému týče, jeho stabilita vůči hydrolytickému štěpení je malá. K otevření furanového cyklu dochází již ve vodných prostředích, např. za použití vodného ethanolu, čím lze připravit 2-aryl-5-(*o*-hydroxyfenyl)-6-azauracily **40**.<sup>5,6</sup>



R = H

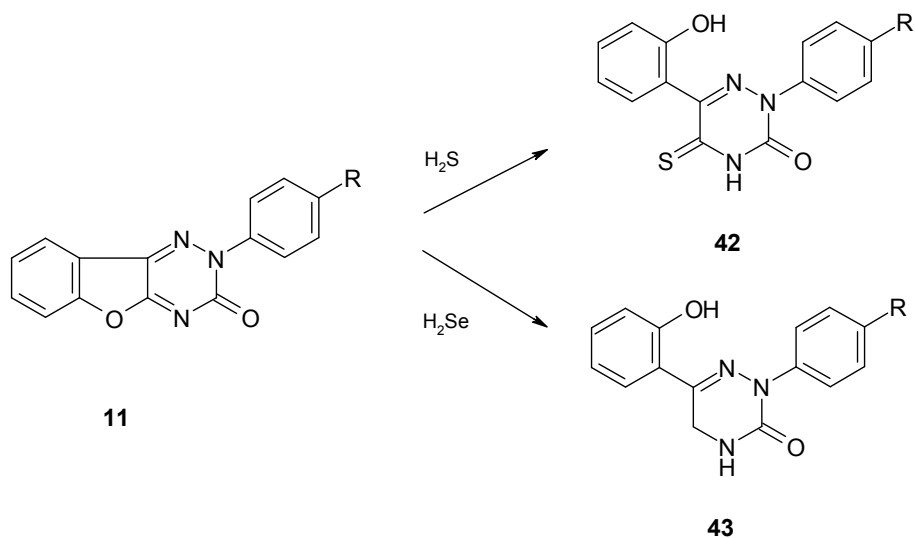
Reakcemi s nukleofilními činidly lze zavést některé substituenty do polohy 5 u 1,2,4-triazinů. Dochází zde k otevření furanového cyklu za vzniku odpovídajících 5-substituovaných 1,2,4-triazinů. Reakcí derivátu **11** s bezvodým ethanolom vzniká 5-ethoxy-1,2,4-triazin **41**.<sup>19</sup>



R = H

Štěpení furanového cyklu bylo provedeno i reakcí se sulfanem za bazické katalýzy. Reakcí vznikají 1-fenyl-5-(*o*-hydroxyfenyl)-4-thio-6-azauracily **42**.<sup>19</sup>

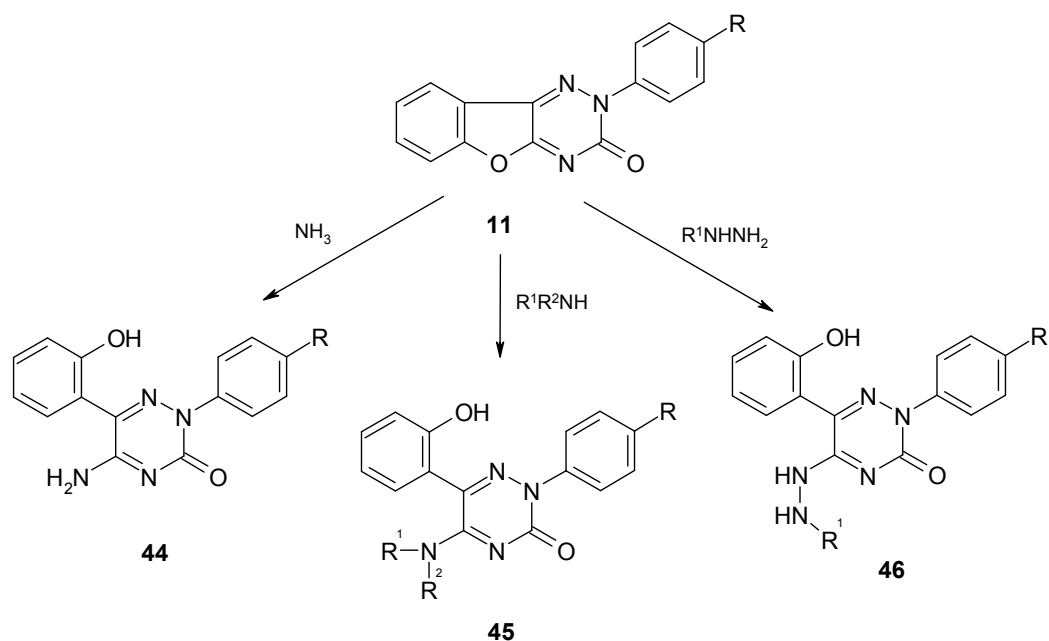
Při použití selenovodíku dochází k jiné reakci, než která by byla na místě, vzhledem k reakci se sulfanem. Dochází k reduktivnímu štěpení furanového cyklu, což vede ke vzniku 2-fenyl-6-(o-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazin-3-onů **43**.<sup>19</sup>



R = H

Štěpení furanového cyklu bylo provedeno i reakcí benzofuro[1,2,4]triazin-3-onů s primárními, sekundárními aminy nebo hydrazinem a jeho deriváty. Reakce sloučeniny **11** s amoniakem poskytuje 2-fenyl-5-(o-hydroxyfenyl)-6-azacytosin **44**.

N-substituované 6-azacytosiny **45** pak vznikají reakcemi s primárními, sekundárními aminy. Snadno reaguje sloučenina **11** s hydrazinem, fenyhydrazinem a semikarbazidem. Takto, hydrazinolyticky, vznikají 5-hydrazinoderiváty **46**.<sup>19</sup>



R = H

45a) R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>= CH<sub>3</sub>

46a) R = H

45b) R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>= cyklohexyl

46b) R = fenyl

45c) R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>= fenyl

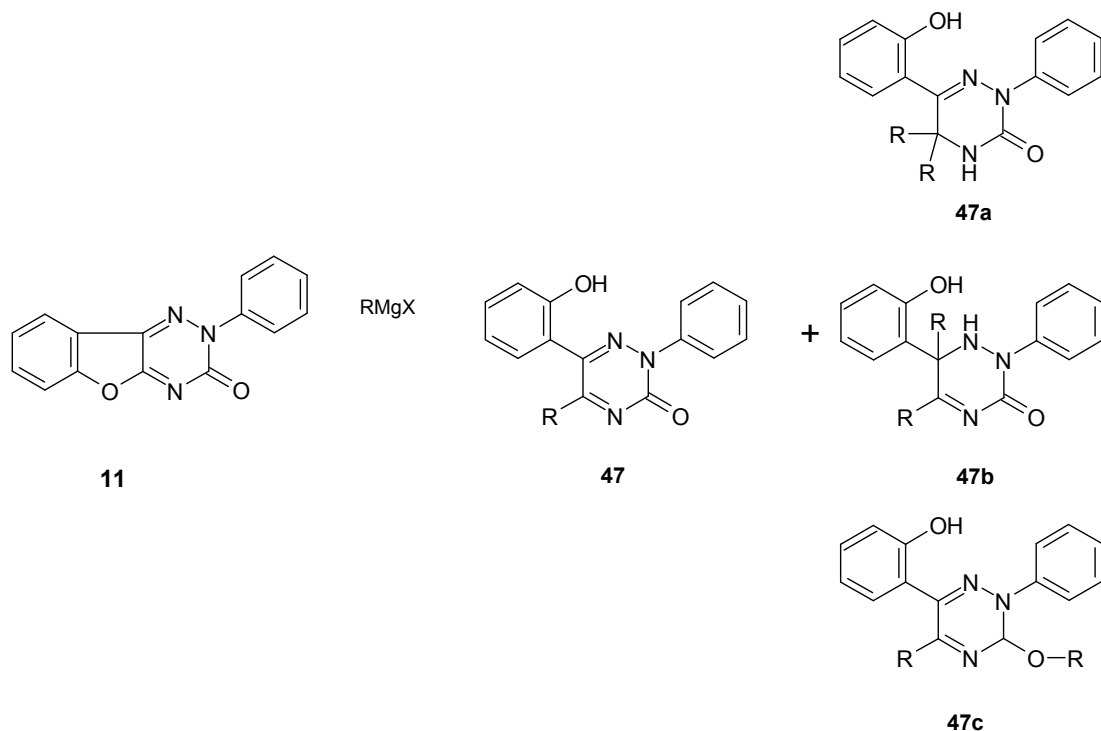
46c) R = CONH<sub>2</sub>

45d) R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

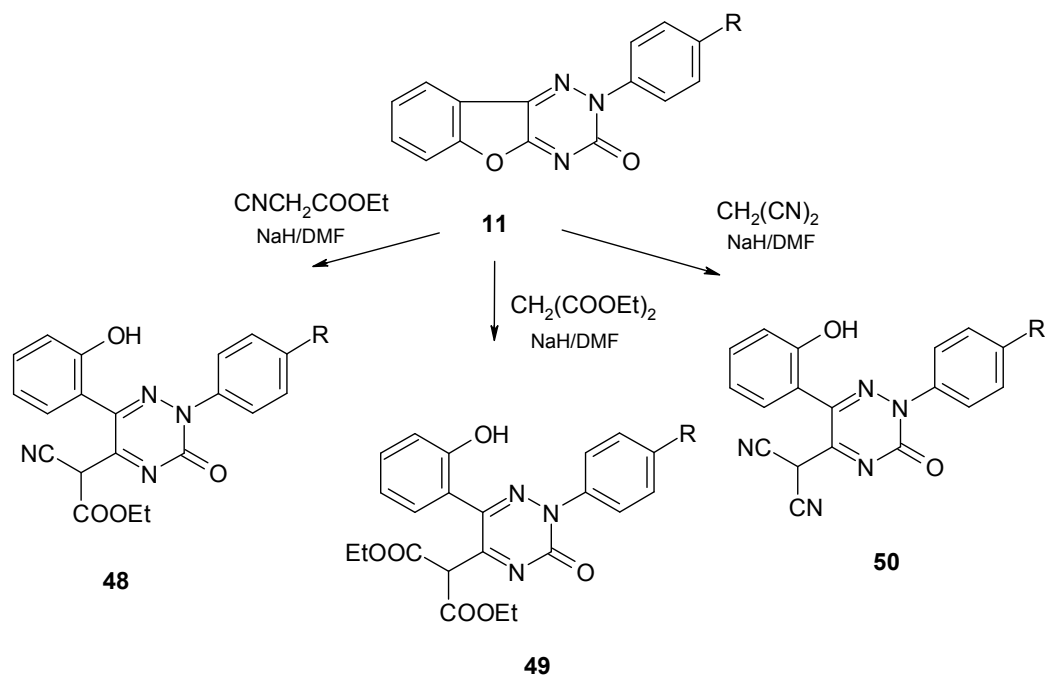
45e) R<sup>1</sup>=H; R<sup>2</sup>= CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

Štěpení furanového cyklu může být uskutečněno uhlíkatými nukleofily, jakými jsou např. Grignardovy sloučeniny, při čemž vznikají 5-C substituované 1,2,4-triaziny. Reakce sloučeniny **11** s alkylmagnesiumbromidem (popř. arylmagnesiumbromidem) dává příslušný 5-fenyl derivát **47**.

Takto byla provedena série reakcí s alkylmagnesiumchloridem respektive arylmagnesiumchloridem za účelem získání samotného 5-C substituovaného 6-(2-hydroxyfenyl)-2,5-difenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-onu, zde ovšem docházelo ke vzniku vícesubstituovaných triazinů **47a**, **47b**, **47c**, jejichž přesná struktura zatím není objasněna.<sup>20</sup>

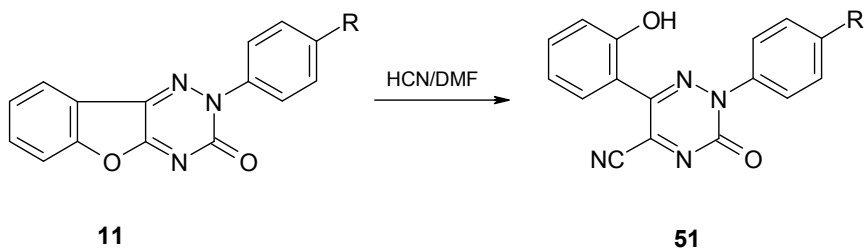


Reakcemi s karbanionty, které jsou konjugovanými basemi C-kyselin, byly připraveny deriváty jako jsou ethyl(triazinyl)kyanoacetát **48**, diethyl(triazinyl)propandioát **49** a triazinylpropandinitril **50**.<sup>20</sup>



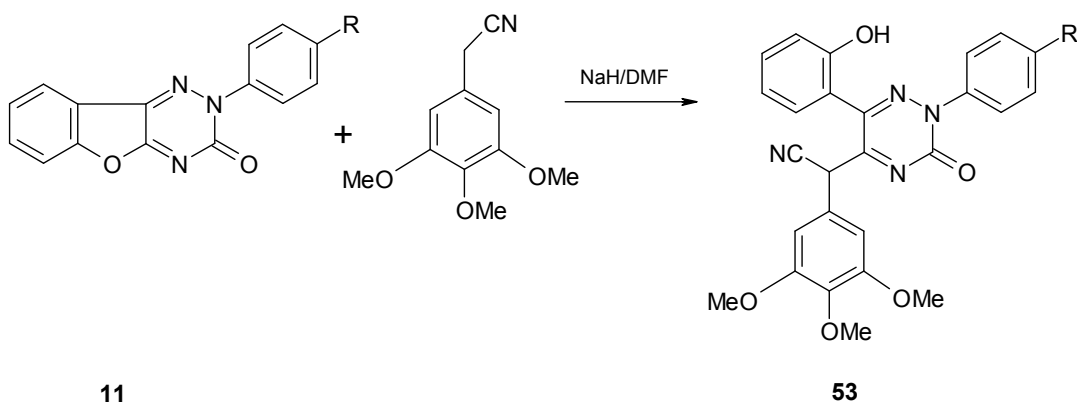
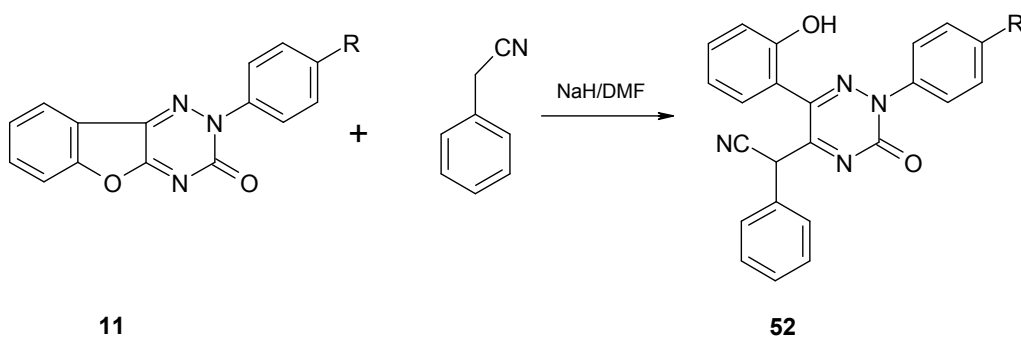


Štěpením benzofurotriazinového skeletu kyanovodíkem bylo dosaženo 6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-karbonitrilu **51**.<sup>20</sup>



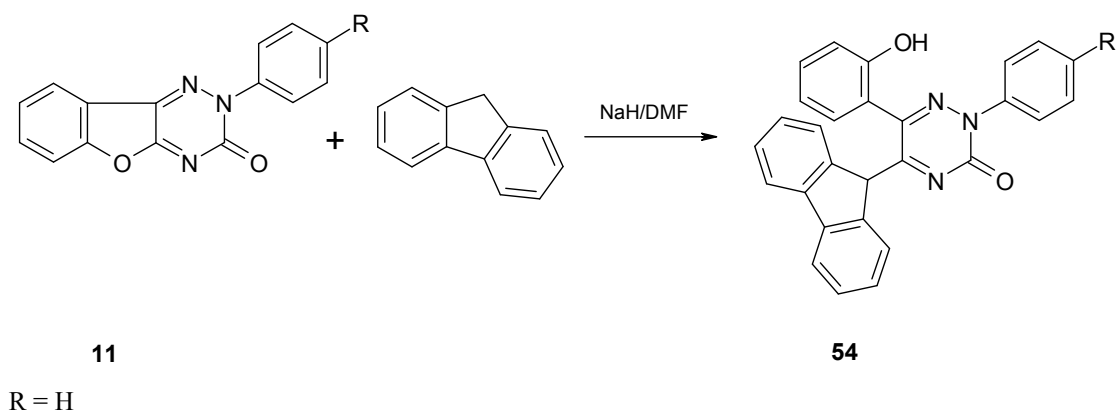
R = H

Dalšími C-kyselinami, které byly použity ve formě aniontu ke štěpení furanového cyklu, byly fenylacetonitril a (3,4,5-trimethoxyfenyl)acetonitril. S benzofuro-1,2,4-triazinem **11** reagují za vzniku příslušných fenylacetonitrilů **52**, **53**.<sup>20</sup>



R = H

Analogickou reakcí s 9*H*-fluorenem v přítomnosti NaH/DMF byl připraven 5-(9*H*-fluoren-9-yl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-on **54**.<sup>20</sup>



### 2.2.3 Reaktivita naftofuro[1,2,4]triazinů

Pro možnost potenciální biologické aktivity některých naftylderivátů byla prozkoumána i chemie níže uvedeného naftofurotriazinového cyklu.

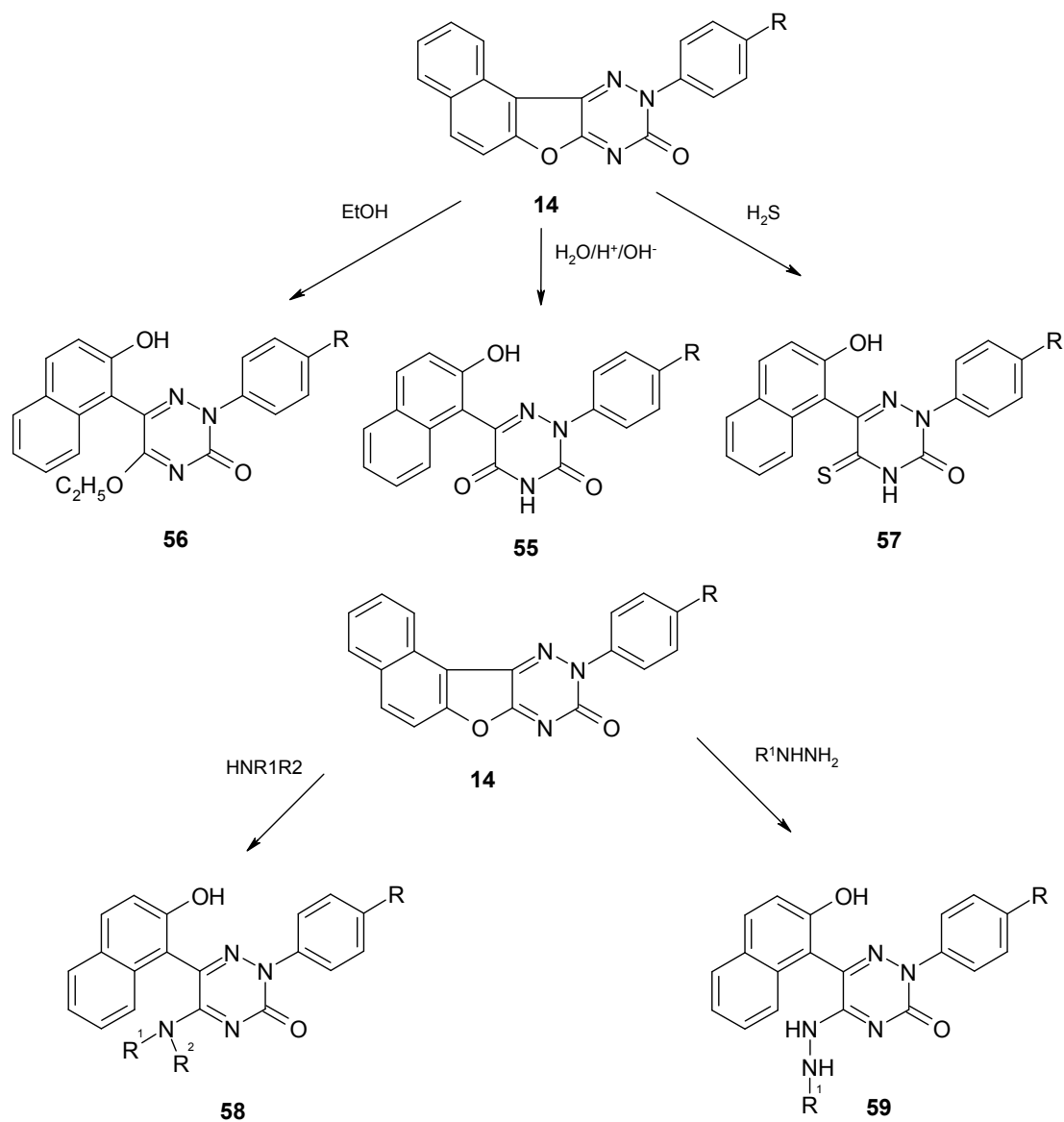
#### 2.2.3.1 2,3-dihydronafto[1',2':4,5]furo[2,3-*e*]1,2,4-triazin-3-ony

Rovněž i analogické 2,3-dihydronafto[1',2':4,5]furo[2,3-*e*]1,2,4-triazin-3-ony jsou velmi snadno štěpitelné látky. Hladce probíhají reakce s kyslíkatými, se sirnými i dusíkatými nukleofily. Byl - li výchozí látkou 2-fenyl-2,3-dihydronafto[1',2':4,5]furo[2,3-*e*][1,2,4]-triazin-3-on **14**, pak v přítomnosti vodně ethanolického roztoku docházelo k hydrolytickému štěpení za vzniku 6-azauracilu **55**. Byl - li použit bezvodý ethanol proběhla ethanolýza, jejímž důsledkem byl vznik 5-ethoxy-6-(2-hydroxynaftyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-onů **56**.

Účinkem sulfanu v bazickém prostředí byl připraven 1-fenyl-4-thioxo-5-(2-hydroxynaftyl)-6-azauracil **57**.

Amonolýzou, účinkem vodného roztoku amoniaku byly připraveny 1-fenyl-5-(2-hydroxynaftyl)-6-azacytosiny **58a**. Další deriváty 6-azacytosinu **58b-58d** byly

důsledkem reakcí s primárními aminy. Reakce se sekundárními aminy, kterými jsou např. piperidin nebo diethylamin podala rovněž odpovídající deriváty 6-azacytosinu **58e** a **58f**. Snadno probíhá i hydrazinolýza účinkem hydrazinu, fenyldiazinu a semikarbazidu, která poskytuje 2-fenyl-5-hydrazino-6-(2-hydroxy-naftyl)-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-ony **59a-59c**.<sup>19</sup>



R = H

58a)  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

58b)  $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{CH}_3$

58c)  $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{fenyl}$

58d)  $\text{R}_1 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{cyklohexyl}$

59a)  $\text{R}_1 = \text{H}$

59b)  $\text{R}_1 = \text{fenyl}$

59c)  $\text{R}_1 = \text{CONH}_2$

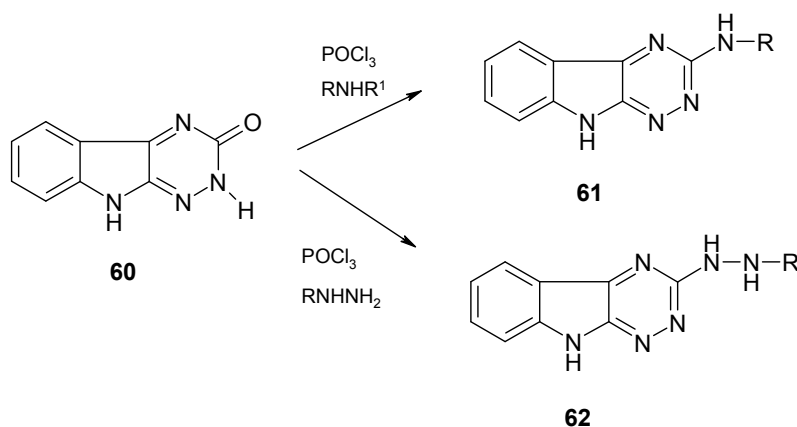
R = H

## 2.2.4 Reaktivita [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indolů

Rovněž zajímavými látkami pro svou biologickou aktivitu se jeví triazinoindoly, jejichž deriváty byly připravovány k testování právě této vlastnosti.

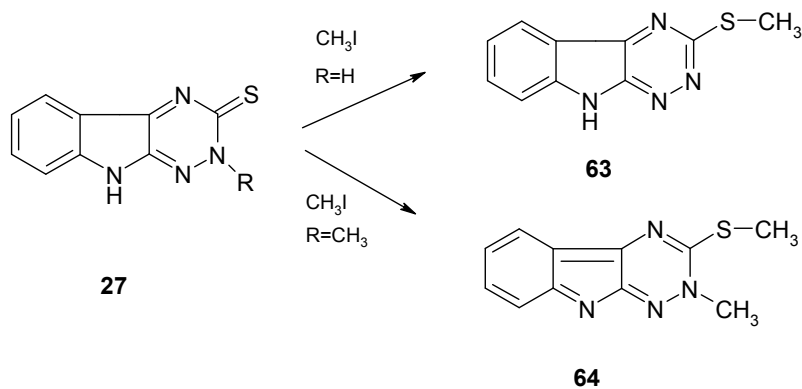
### 2.2.4.1 [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-ony

Reakcemi [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indolu **60** s chloridem fosforylu a následně s primárními, sekundárními aminy anebo s hydraziny, bylo dosaženo vzniku 3-amino **61** respektive 3-hydrazino-1,2,4-triazino[6,5-*e*]indolů **62**.<sup>8,12,22</sup>

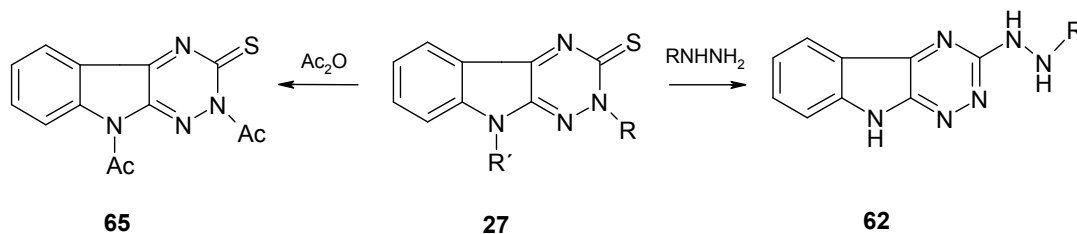


### 2.2.4.2 [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thiony

Methylace [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thionu **27** vede k derivátům **63** a **64**.<sup>12</sup>

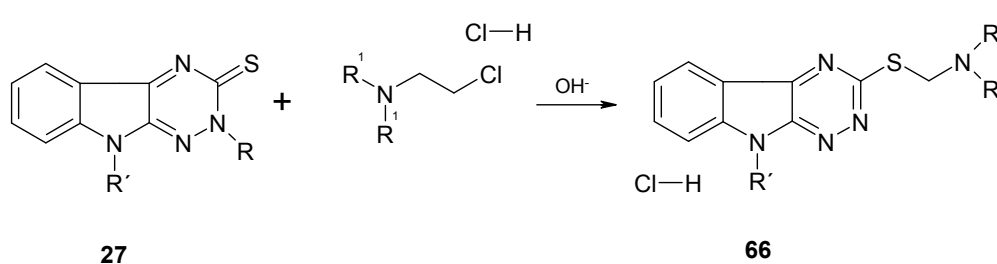


Reakcí [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thionu **27** s hydrazinem byl připraven derivát **62**, acylací [1,2,4]triazino[6,5-*b*]indol-3-thionu **27** anhydridem kyseliny octové pak 2,9-diacetyl derivát **65**.<sup>12</sup>



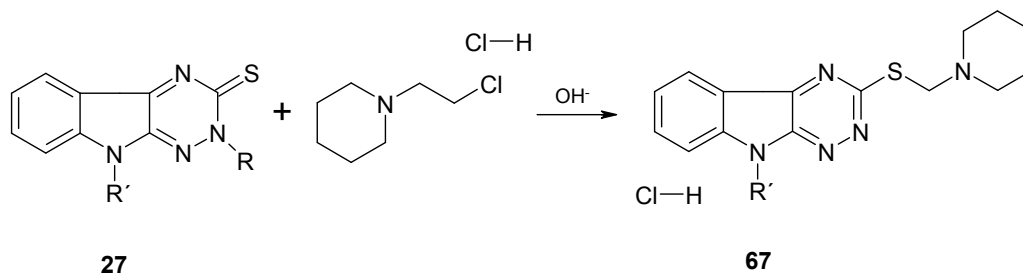
R, R' = H

Aminoalkylací 2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-thionů **27** při zahřívání v bazickém prostředí byly připraveny 3-(2-*R*-aminoethylthio)-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol hydrochloridy **66**.<sup>8, 22</sup>



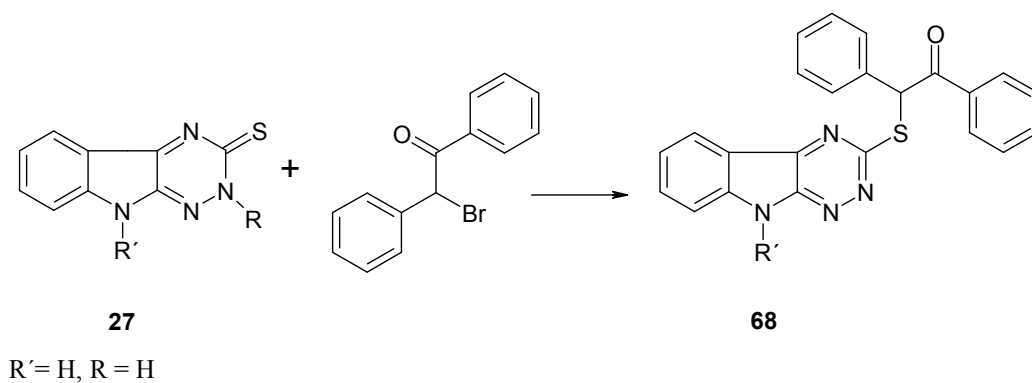
R' = H, R = H, CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

Tatáž reakce byla provedena i s *N*-(2-chloroethyl)-piperidin hydrochloridem, kdy byl z derivátu **27** připraven 3-(2-piperidinoethylthio)-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol hydrochlorid **67**.<sup>8, 22</sup>



R' = H, R = H

Reakcí derivátu **27** a 2-bromo-1,2-difenylethan-1-onu bylo dosaženo vzniku 3-benzoyl-fenylmethylthio-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolu **68**.<sup>8,22</sup>



### 3 PŘEHLED DOSAŽENÝCH VÝSLEDKŮ

Cílem této bakalářské práce byla příprava 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu a dále zkoumání reaktivity tohoto systému za použití kyslíkatých, dusíkatých a uhlíkatých nukleofilních činidel.

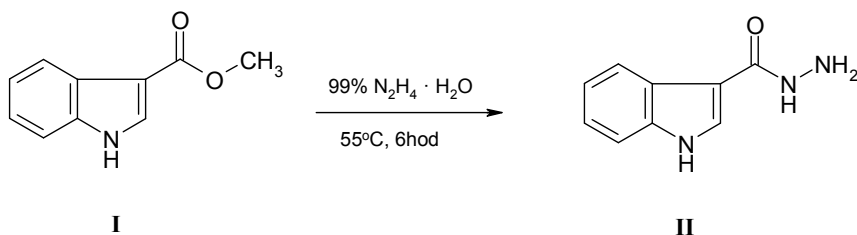
#### 3.1 Příprava výchozího 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu

V této podkapitole je popsána na základě literatury syntéza stěžejní látky bakalářské práce, a to konkrétně 2-fenyl-2,3-dihydro-9*H*-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI**, který byl připraven několikastupňovou syntézou.

##### 3.1.1 Příprava hydrazidu kyseliny indol-3-karboxylové

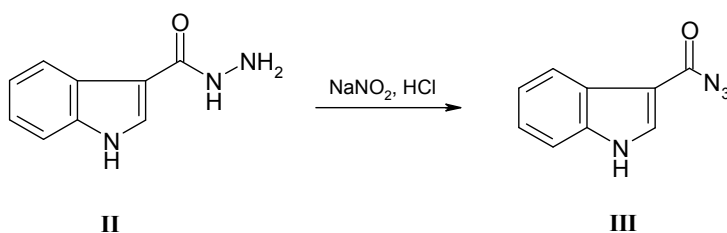
Jako výchozí látka pro syntézu hydrazidu **II** byl použit komerčně dostupný methylester kyseliny indol-3-karboxylové **I**. Literatura popisuje reakci ethylesteru kyseliny indol-3-karboxylové se směsí methanolu a 64% hydrazinu hydrátu,<sup>23</sup> avšak efektivnější se jevílo použití 99% hydrazinu hydrátu, kde vznikal větší podíl požadovaného hydrazidu **II**. Průběh reakce vzniku hydrazidu a postupného odreagování esteru byl monitorován pomocí TLC. Reakční doba 6 hodin se ukázala dostatečná. Literatura udává 75% výtěžek, reakce byla provedena s 83% výtěžkem.

Čištění produktu krystalizací bylo pro velký nadbytek EtOH neefektivní (1 g : 150 ml), proto se pouze použití macerace v EtOH za laboratorní teploty, kdy byly odstraněny malé podíly nezreagované výchozí látky, ukázalo dostatečné.



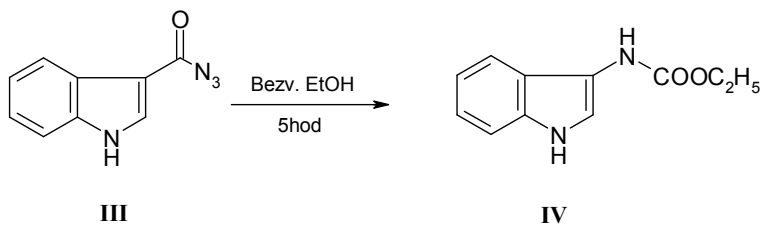
### 3.1.2 Příprava azidu kyseliny indol-3-karboxylové

Azid **III** byl připraven nitrosací hydrazidu **II**,<sup>10</sup> pro náchylnost ke světlu a vzdušné vlhkosti byl uchováván ve tmě v exsikátoru. Při sledování průběhu a při kontrole čistoty byl azid s hydrazidem srovnáván za použití TLC s mobilní fází v poměru dvou objemových dílů CH<sub>3</sub>Cl : MeOH (9 : 0,1) a jednoho dílu CH<sub>3</sub>Cl : MeOH (9 : 0,5). Literatura udává výtěžek 77%, bylo dosaženo 96% výtěžku.



### 3.1.3 Příprava ethyl-3-indolykarbamátu

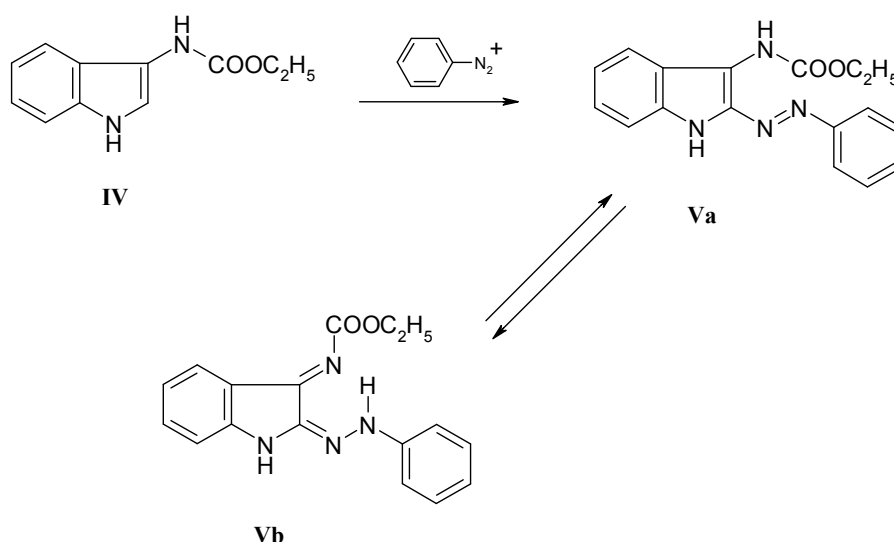
Ethyl-3-indolykarbamát **IV** vzniká po 5 hodinách refluxu pečlivě vysušeného azidu **III** v bezvodém ethanolu.<sup>10</sup> Ethanol byl po reakci s azidem **III** odpařen na rotační vakuové odparce. Ke krystalizaci byla použita směs EtOH (10 ml) a vody (23 ml) na 1 g látky. I zde bylo k detekci produktu využito, mimo měření na LC-MS, TLC destiček. Výtěžek uvedený literaturou byl 85%, bylo dosaženo 83% výtěžku.





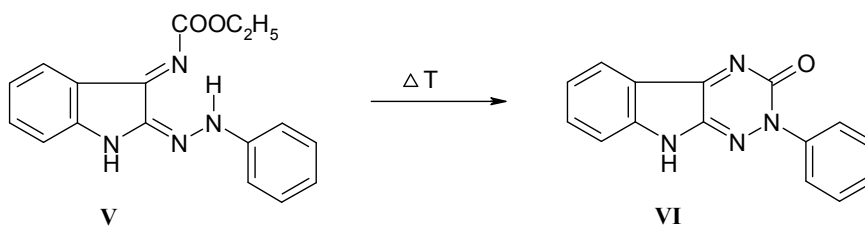
### 3.1.4 Příprava 2-fenylazo-3-ethoxykarbonylaminoindolu

2-Fenylazo-3-ethoxykarbonylaminoindol **Va**, který je tautomerní se svou hydrazono formou **Vb**, byl získán azokopulací benzendiazoniové soli s 3-ethoxykarbonylaminoindolem **IV**.<sup>10</sup> Reakčním prostředím byl zvolen pyridin, jehož poměr vzhledem k množství použitého karbamátu byl optimalizován. Nadbytek 40 ml pyridinu na 420 mg karbamátu se jevil příliš velký, proto byl při dalších přípravách derivátů **V** redukován. (25 g karbamátu (0,15 mol) : 1222 ml pyridinu). Výtěžek uvedený literaturou byl mezi 90-97%, bylo dosaženo 94% výtěžku.



### 3.1.5 Příprava 2-fenyl-2,3-dihydro-9H-1,2,4-triazino[6,5-b]indol-3-onu

2-Fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-on **VI** byl připraven varem 2-fenylazo-3-ethoxykarbonylaminoindolu **V** v dekalinu, kdy došlo k cyklizaci této látky.<sup>9</sup> V tomto kroku docházelo k nedokonalé konverzi, dekalin obsahoval značný podíl hydrazonu **V**. Pro kvantitativní konverzi hydrazono-karbamátu **V** bylo nejprve nutné optimalizovat reakční dobu. Bylo zjištěno, že literaturou uvedená doba 2 hodiny je nedostatečná pro syntézu zmíněné sloučeniny ve větším měřítku. Optimální dobou ke konverzi 30 g hydrazono-karbamátu **V** bylo celkem 5 hodin. Výtěžek uvedený literaturou byl 93%, dosaženo bylo 80% výtěžku. **Příloha č. 1**



### 3.2 Reaktivita 2-fenyl-2,3-dihydro-9H-1,2,4-triazino[6,5-b]indol-3-onu

Prvním krokem pro zjišťování reaktivity 1,2,4-triazino[6,5-b]indol-3-onu bylo stanovení rozpustnosti v různých rozpouštědlech pro výběr těch nejlepších k uskutečnění plánovaných reakcí (viz. tabulka). Bylo však zjištěno, že zvolený fenyl derivát **VI** je celkově velice málo rozpustný ve většině běžných rozpouštědel, což do značné míry ovlivnilo provádění některých reakcí.

**Tab.1.:** Rozpustnost 2-fenyl-2,3-dihydro-9H-1,2,4-triazino[6,5-b]indol-3-onu

Rozpouštědlo	Laboratorní teplota	Var
Tetrahydrofuran	-	-
Dioxan	-	-
Pyridin	-	+
Dimethylformamid	-	+
Chloroform	-	-
Dichlormethan	-	-
Aceton	-	-
Dimethylsulfoxid	-	+
Kyselina octová	-	-
2-methoxyethanol	-	+

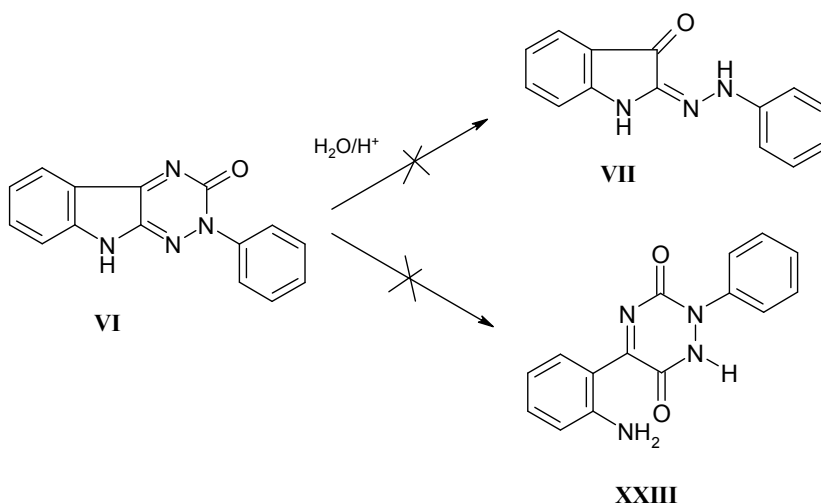
(10 mg látky, 1 ml rozpouštědla)

Ačkoliv se triazin **VI** v Py, DMF, DMSO a v 2-methoxyethanolu za varu rozpouštěl, při chladnutí z roztoku zpětně vypadával triazin ve formě krystalické látky.

### 3.2.1 Stabilita heterocyklického systému v kyselém prostředí

Vzhledem k poznatkům z benzofuranové a benzothiofenové řady se předpokládalo, že se systém **VI** působením silných kyselin bude štěpit buď na 1,2,4-triazinovém skeletu za vzniku hydrazonů **VII** jako tomu bylo v benzo[b]thiofenové řadě anebo na pyrrolovém cyklu za vzniku příslušných 1,2,4-triazin-3,6-dionů **XXIII** jako tomu bylo podobně v benzofuranové řadě. Tento předpoklad se však nepotvrdil. Ke štěpení tohoto systému minerálními kyselinami nedocházelo ani mícháním za laboratorní teploty ani za varu ve 20% HCl po dobu 3 hodin.

Reakcí s organickými kyselinami, v našem případě s kyselinou trifluoroctovou, rovněž nebylo dosaženo štěpení triazinového cyklu ani za varu.

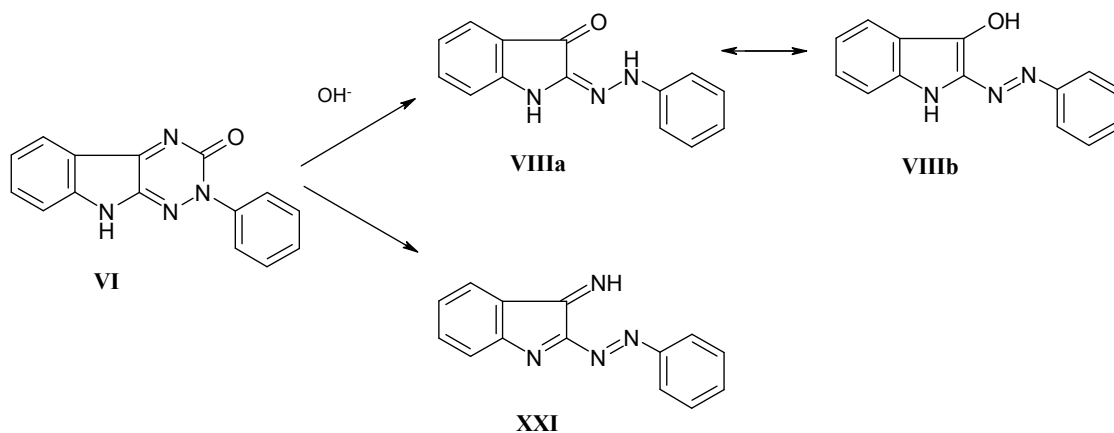


### 3.2.2 Stabilita heterocyklického systému v bazickém prostředí

Na základě poznatků z literatury,<sup>24</sup> u podobných sloučenin obsahujících 1,2,4-triazino[4,5-*a*]benzimidazolový skelet, se předpokládalo, že v bazickém prostředí bude, na rozdíl od prostředí kyselého, docházet poměrně snadno ke štěpení 1,2,4-triazinového cyklu. Nejprve zvolený systém pyridin - voda však nezpůsobil žádnou změnu ve struktuře výchozí sloučeniny ani při laboratorní teplotě ani při dvouhodinovém varu.

Celý heterocyklický systém byl stabilní dokonce působením 5M - NaOH za chladu, nenastala žádná změna při míchání po dobu 72 hodin.

Jiná situace nastala, byl-li 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-on **VI** vystaven působení hydroxidu za varu. Docházelo ke štěpení, otevíral se 1,2,4-triazinový cyklus za vzniku příslušného hydrazonu **VIII**, resp. jeho tautomerní azo formy. (příloha č.2).



Reakce zpočátku provádění pokusů nebyla vždy jednoznačná a pravděpodobně oxidací docházelo k izolaci i produktu o tři jednotky nižší,  $[\text{M}+1] = 234,9 \text{ g/mol}$ . Může se jednat o azosloučeninu **XXI** (příloha č.3), která byla získána ve vysoké čistotě. Provedla-li se reakce za nepřístupu kyslíku, byl získán produkt **VIII**, rovněž ve vysoké čistotě.

Krystalizace tohoto produktu nebyla úspěšná. Bylo použito velké množství EtOH (špatná rozpustnost) - 40 ml EtOH : 70 mg triazinu. Z roztoku následně nekrystalizoval produkt, směs zůstala ve formě roztoku i při stání za teploty  $2^\circ\text{C}$ . Na základě LC-MS byl však produkt dostatečně čistý pro jeho charakterizaci.

### 3.2.3 Štěpení dusíkatými nukleofily

V rámci této bakalářské práce byl zkoumán i vliv dusíkatých nukleofilních činidel na triazino[6,5-*b*]indolový skelet. Bylo zajímavé sledovat, jakým způsobem tato činidla ovlivní heterocyklický systém. Byly provedeny reakce s primárními aminy (anilin, benzylamin, cyklohexylamin, tetramethylendiamin, 3-amino-1-propanol, amylamin) a sekundárními aminy (piperidin, morfolin).

### 3.2.3.1 Štěpení sekundárními aminy

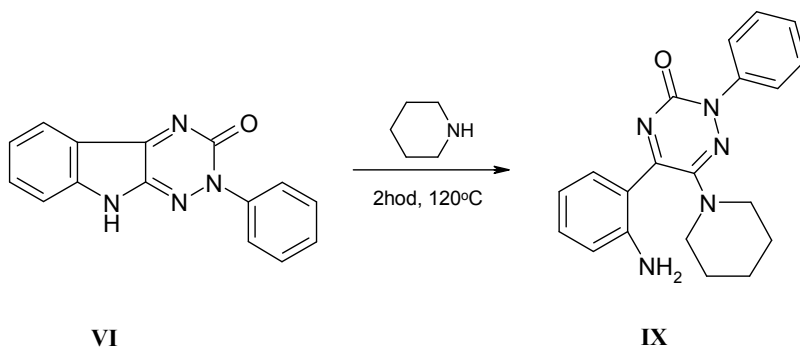
Ze série sekundárních aminů pro zjištění vlivu na triazinoindol **VI** byl pro reakce zvolen piperidin a morfolin.

#### 3.2.3.1.1 Štěpení piperidinem

Prvním použitým aminem byl piperidin. Pro tuto reakci nebylo snadné nalézt optimální podmínky reakční cesty. Při reakční době 2 hodin a teplotě 110°C se v záporném módu na LC-MS objevil požadovaný molekulární iont, avšak spolu s ním se zde vyskytoval i molekulární iont triazinoindolu **VI**, což bylo považováno za projev nedokonalé konverze látky. Průběh reakce nebyl snadný ani u benzothiofenové a benzoruranové řady, proto byly podmínky reakce optimalizovány. Reakční doba byla prodloužena na 3 hodiny, situace se však nezměnila. Dále byla zvýšena teplota reakční směsi na 120°C. Byla provedena i reakce, kdy byla směs míchána při 120°C po dobu 6 hodin. Ani takto dlouhá reakční doba nevedla ke vzniku čisté látky.

Jak se později ukázalo zkouškami na stabilitu v různých prostředích, vzniklá látka **IX** je v kyselém prostředí nestabilní a recyklizuje se zpět na 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-on **VI**. Ustoupilo se tedy od obecného původního zpracování s vodou a kyselinou octovou, přičemž měly přejít aminy na příslušnou sůl a usnadnit tak separaci vzniklého produktu, a bylo přistoupeno ke zpracování s chloroformem. Vzniklá sytě červená sraženina byla odsáta a roztok obsahující podíl derivátu **IX** byl naředěn chloroformem. Na rotační vakuové odparce bylo z roztoku získáno další množství látky **IX**. Ani tento postup nebyl dostatečný pro získání čistého produktu **IX**.

Nakonec se osvědčilo zpracování směsi tak, že byla zfiltrována, a filtrát byl naředěn 15 ml vody, přičemž vznikla sraženina piperidino derivátu **IX**. Na filtračním papíře zůstala výchozí látka **VI**. Reakční doba byla stanovena na 18 hodin při teplotě 120°C. Výtěžek reakce činil 57%. **Příloha č.4**

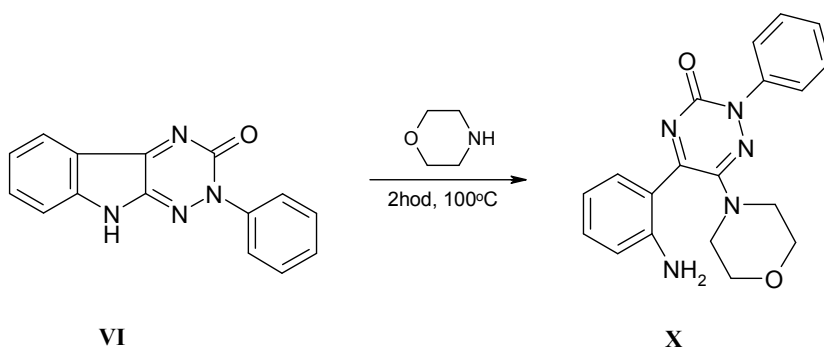


Byla provedena zkouška na stabilitu derivátu **IX**. Zjistili jsme, že k recyklizaci piperidino derivátu **IX** dochází už za laboratorní teploty ve vodném ethanolickém roztoku. Již po první hodině se mění poměr produktu ve prospěch vznikající látky **VI**. V průběhu 2 dní zůstal ve směsi pouze indolotriazin **VI**. Tato zpočátku neznámá záležitost o stabilitě produktu znemožňovala monitoring samotné reakce triazinu **VI** s piperidinem na TLC. Látka není stálá ani v DMSO, kde pomalu dochází k hydrolyze produktu **IX**. Z tohoto důvodu nemohla být správně změřena NMR spektra.

### 3.2.3.1.2 Štěpení morpholinem

Reakce triazinoindolu **VI** s morpholinem probíhala stejně jako reakce s piperidinem. Směs byla ponechána reagovat po dobu 2 hodin při teplotě 100°C. Po ukončení reakce byl obsah vialky nalit do vody, následně zneutralizován, přičemž byl z roztoku vyzolován nerozpustný derivát **X** ve výtěžku 74%. **Příloha č.5**

Na LC-MS, figuroval i malý pík o molekulárním iontu odpovídajícím triazinoindolu **VI**. Tento pík nepřesahoval 5%, mohl být produktem recyklizace za vzniku výchozí látky **VI**. Stabilita v DMSO potvrdila, že derivát **X** podléhá hydrolyze a recyklizuje se, což znemožňovalo i analýzu pomocí NMR jako u piperidinoderivátu **IX**.

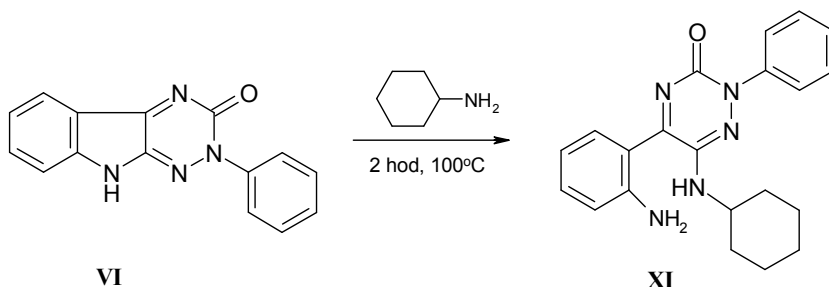


### 3.2.3.2 Štěpení primárními aminy

Kromě štěpení cyklohexylaminem a benzylaminem nebyly reakce s primárními aminy nijak úspěšné. Reakcemi s aminy vznikala následným zpracováním mazovitá látka, bohatá směs, která neobsahovala sloučeniny o požadované molekulové hmotnosti a nebylo možno ji jednoduše separovat. Ačkoliv byla použita různá rozpouštědla, nebylo dosaženo uspokojivých výsledků.

#### 3.2.3.2.1 Štěpení cyklohexylaminem

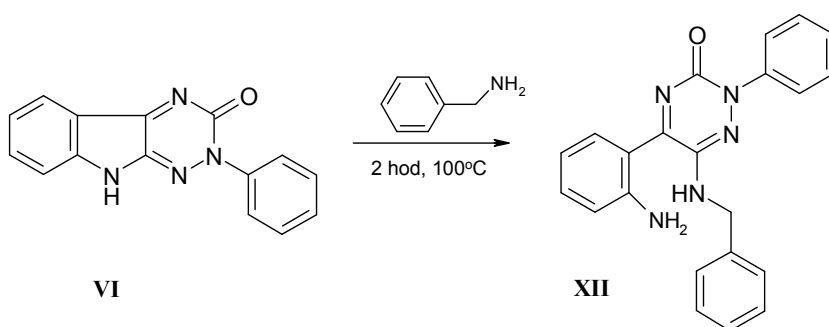
Reakce provedená s cyklohexylaminem, který je silnější bazí než například anilin, byla provedena za stejných podmínek jako reakce s morpholinem. Ke zreagování triazinoindolu **VI** stačily 2 hodiny zahřívání při teplotě 100°C. Po uplynutí reakční doby byla směs červené barvy nalita do vody a zneutralizována malým množstvím kyseliny octové za vzniku příslušného 6-cyklohexylamin-1,2,4-triazin-3-onu **XI** ve výtěžku 92%. **Příloha č.6**



Co se stability těchto derivátů týče, byla provedena zkouška obdobně jako u derivátu **IX**. Látka byla ponechána týden stát v EtOH. S derivátem **XI** se neděly žádné změny. Látka je za laboratorní teploty v EtOH stabilní. Ani v DMSO po hodině stání v roztoku se neděly žádné změny. Při zkoušce stability s EtOH a HCl (v objemovém poměru 5 ml : 150  $\mu$ l) docházelo k rozkladu derivátu **XI**, kdy ve směsi po pěti dnech zůstal pouze recyklizací vznikající triazinoindol **VI**.

### 3.2.3.2.2 Štěpení benzylaminem

Stejný postup zpracování směsi jako u předchozí reakce nebyl při štěpení benzylaminem úspěšný. Po zpracování nalitím směsi do vody vznikala mazovitá látka, bohatá směs, která se ani po přidavku  $\text{CH}_3\text{COOH}$  ani  $\text{HCl}$  nesrazila v pevný, filtrovatelný produkt. V této směsi nebyla na LC-MS pozorována požadovaná molekulová hmotnost. Proto byla reakční směs nalita po skončení reakční doby do méně polárního rozpouštědla, vhodným se ukázal být toluen, kdy se předpokládalo, že nadbytečný benzylamin zůstane v roztoku a produkt **XII** se vysráží. Po odsátí produktu toluenový roztok obsahoval ještě stále velké množství derivátu **XII**, tento podíl byl získán zakoncentrováním směsi na rotační vakuové odparce. Celkový výtěžek pak činil 81%. **Příloha č.7**

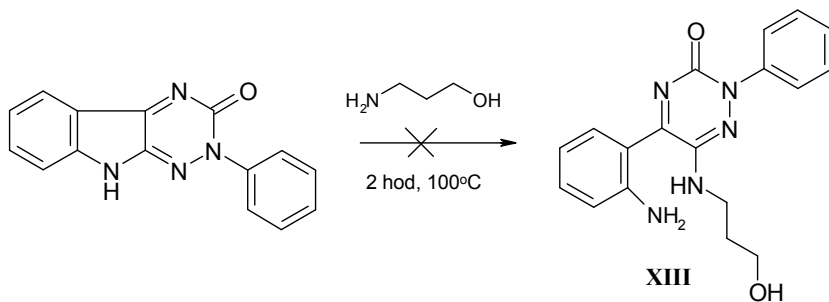


### 3.2.3.2.3 Štěpení 3-amino-1-propanolem

Produkty vzniklé štěpením triazinoindolu **VI** jsou velice špatně rozpustné sloučeniny a to obecně ztěžuje biologické hodnocení takových látek. Proto byla snaha zavést do takových sloučenin nějaké polární skupiny (např.  $\text{OH}$  nebo  $\text{NH}_2$ ), které by mohly rozpustnost zvýšit.

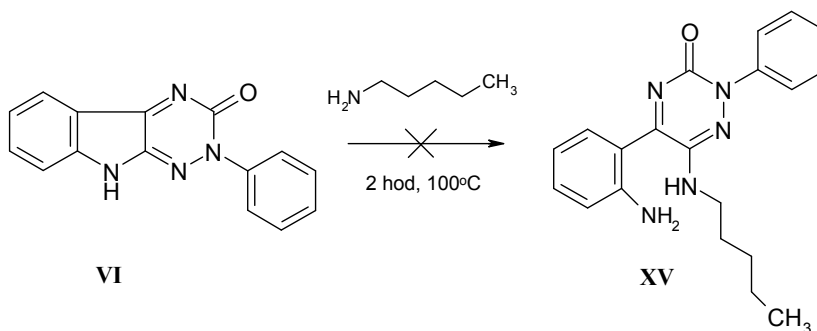
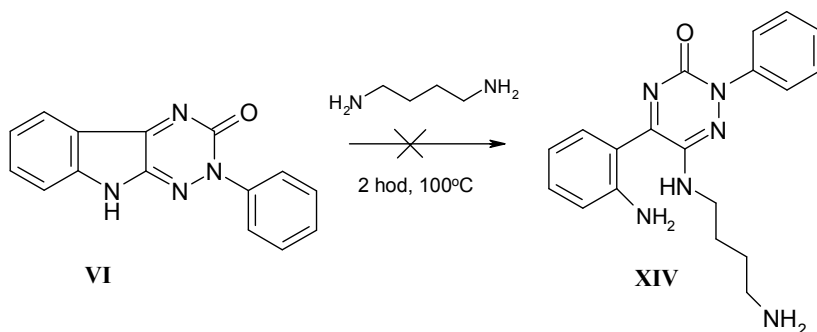
Snaha o zavedení polární  $\text{OH}$  skupiny do skeletu vznikajícího 6-alkylamino-1,2,4-triazin-3-onu **XIII**, která by případně zvýšila rozpustnost nebyla úspěšná. Při reakci s 3-amino-1-propanolem a následném zpracování v různých rozpouštědlech za účelem získání pevné látky se opět vylučoval maz a analýza LC-MS nepotvrdila přítomnost požadovaného derivátu **XIII**.





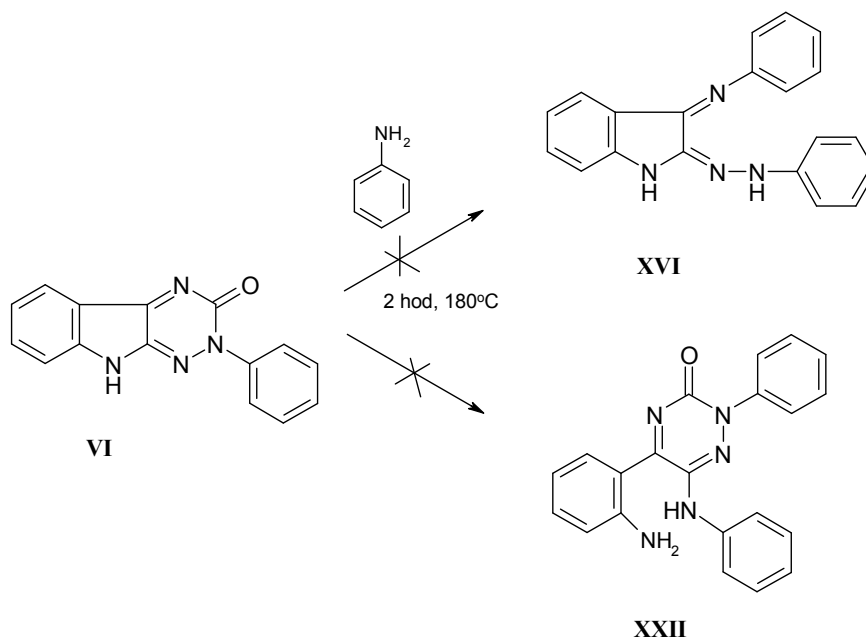
#### 3.2.3.2.4 Štěpení tetramethyldiaminem, amylaminem

Ani pokusy o zavedení molekuly tetramethyldiaminu, která by zvýšila rozpustnost látky, ani pokusy o zavedení jiných aminů, jako např. amylaminu nevedly k derivátům **XIV** a **XV**. Zpracováním opět vznikala bohatá směs, kterou nebylo možno separovat za vyizolování požadovaných derivátů. Po zpracování směsi analýza LC-MS neprokázala přítomnost derivátů **XIV** a **XV**.



### 3.2.3.2.5 Štěpení anilinem

Žádné výsledky nepřinesla ani reakce triazinoindolu **VI** s anilinem. S triazinoindolem **VI** se neděly žádné změny za varu směsi při reakční době 2 hodiny. Pozitivní průběh reakce se ale pro jeho nízkou bazicitu nepředpokládal.



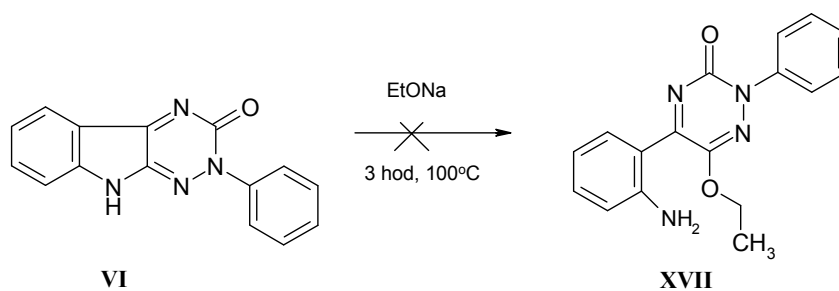
### 3.2.4 Štěpení kyslíkatými nukleofily

Navzdory poznatkům o stabilitě sloučenin vzniklých štěpením výchozí sloučeniny **VI** dusíkatými nukleofily byla provedena reakce se zástupcem kyslíkatých nukleofilů, a to s ethoxidem sodným.

#### 3.2.4.1 Štěpení ethoxidem sodným

Směs triazinoindolu **VI** a čerstvě připraveného ethoxidu byla míchána 2 hodiny za laboratorní teploty. Vznikl roztok sytě modré barvy, která byla pravděpodobně důsledkem aniontů v roztoku, protože jinak se směsí triazinoindolu s ethoxidem nic nedělo. Byly provedeny dva postupy zpracování této směsi. Při prvním byla směs

odpařena a odparek byl zbaven alkálií rozpuštěním ve vodě. Při druhém postupu byl odparek macerován v toluenu. Výsledným produktem byl nezreagovaný triazin **VI**. Neproběhla očekávaná reakce, jako tomu bylo např. u [1]benzothieno [2,3-*e*][1,2,4]triazinů, <sup>18</sup> za vzniku odpovídajícího 6-ethoxy-1,2,4-triazin-3-onu **XVII**, a to ani při 3 hodinovém zahřívání při teplotě 100°C. Po následném nalití směsi do 15 ml vody a stání při teplotě 2°C po dobu jedné hodiny byl ve směsi přítomen pouze výchozí triazinoindol **VI**.



### 3.2.5 Štěpení uhlíkatými nukleofily

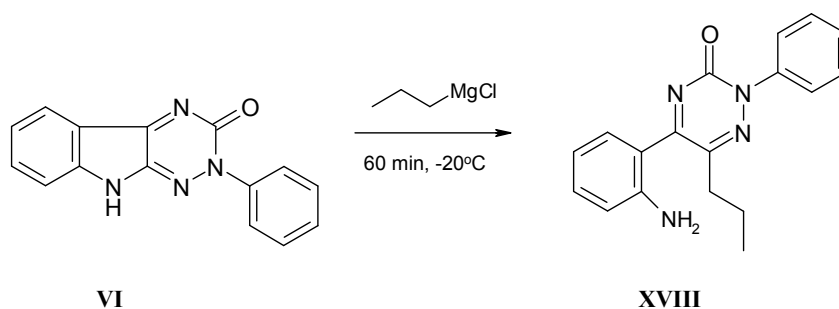
Jako zástupce těchto uhlíkatých nukleofilů byl zvolen propylmagnesiumchlorid. Systém uhlík - kov má velký rozdíl v elektronegativitě, proto byly očekávány dobré výsledky.

#### 3.2.5.1 Štěpení propylmagnesiumchloridem

V rámci této bakalářské práce byla zkoumána i stabilita vůči Grignardovým činidlům, které jsou silnými nukleofily. Očekáván byl hladší průběh reakce, analogický s benzofuranovým skeletem, ve smyslu otevření pyrrolového cyklu. Reakce byla prováděna následujícím způsobem: triazinoindol **VI** byl suspendován v bezvodém toluenu, směs byla ochlazená na -20°C. Reakce byla prováděna za nepřístupu vzdušného kyslíku. Směs byla míchána 60 minut, přičemž byla temperována na laboratorní teplotu. Po uplynutí této doby bylo stále za míchání (10 minut) přidáno malé množství EtOH, jehož úkolem bylo odstranit zbytky nezreagovaného Grignardova činidla. Potom bylo ze směsi odpařeno rozpouštědlo, k odparku byl přidán roztok

vody a HCl. Bylo zjištěno, že reakční doba je nedostačující, zvolil se proto postup, kdy po vytemperování směsi na laboratorní teplotu bylo pokračováno v míchání ještě 2 dny a až poté byl přidán ke směsi EtOH. Od zpracování s vodou a HCl bylo upuštěno. Směs byla zfiltrována, na filtru byl podíl červené látky - nezreagovaného triazinu **VI**, matečný roztok byl zakoncentrován na RVO a látka byla vysušena. Zde se nacházel požadovaný 6-C substituovaný 2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on **XVIII** ve výtěžku 91%.

#### Příloha č.8



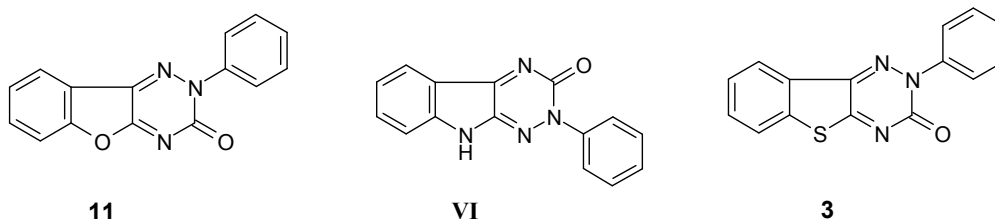
Opět byla provedena reakce ke zjištění stability derivátu **XVIII**. Zjistilo se, že při reakci s C-nukleofily jsou tyto produkty v kyselém prostředí stálé, oproti reakcím s dusíkatými nukleofily nedochází k recyklizaci za vzniku výchozí komponenty **VI**.

Tento 6-C substituovaný 2,3-dihydro-1,2,4-triazin-3-on **XVIII** byl stálý i při zahřívání ve směsi EtOH, HCl po dobu 18 hodin.

Produkt reakce triazinu **VI** s propylmagnesiumchloridem je látka velmi nesnadno rozpustná v MeOH, EtOH, THF, acetonu.

## 4 DISKUSE

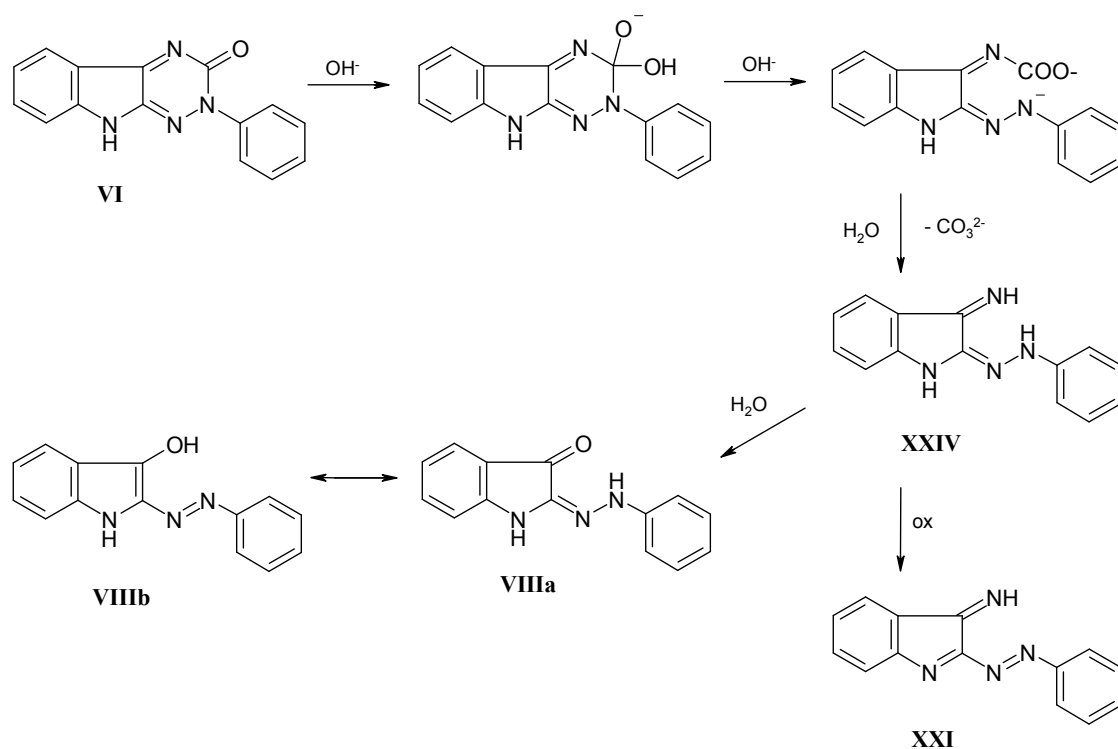
Na základě poznatků z benzofuranové a benzothiofenové řady, kdy benzo[b]furanový derivát **11** je kvůli své malé aromaticitě velmi málo stabilní a naproti tomu benzo[b]thiofenový derivát **3** je látka velmi stála, se předpokládalo, že stabilita 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolového skeletu **VI** se bude pohybovat někde mezi těmito dvěma heterocyklickými sloučeninami, svou stabilitou a reaktivitou blíže spíše benzothiofenovému skeletu **3**.



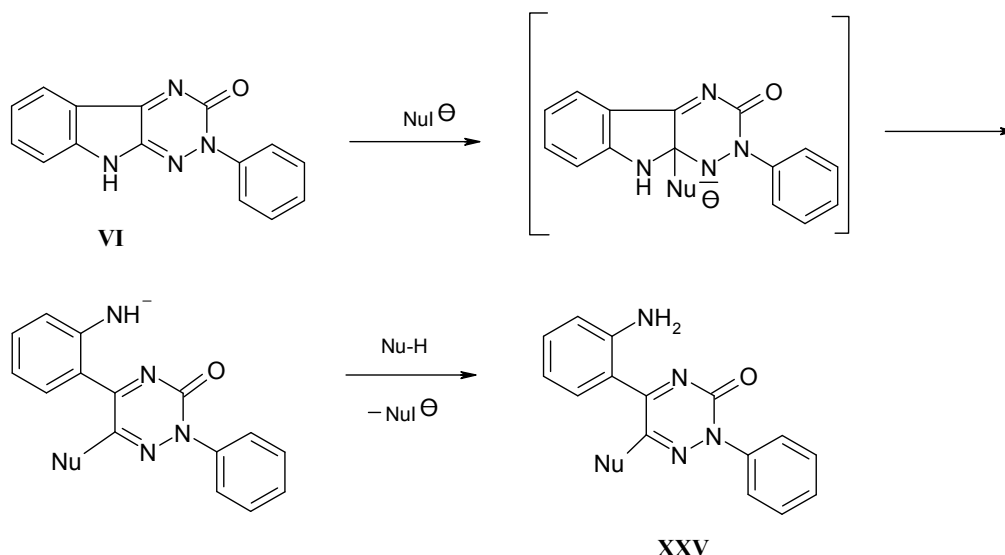
Bylo však zjištěno, že 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolový systém je velice stabilní, což je zřejmě důsledkem rozložení elektronů na pyrrolovém jádru indolu, který takto stabilizuje celý systém, včetně 1,2,4-triazinového cyklu, který bývá u jiných typů přikondenzovaných heterocyklických systémů velmi snadno atakován v kyselém nebo alkalickém prostředí. U fenylderivátu 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolu **VI** byl původní předpoklad takový, že v kyselém prostředí dojde buď k otevření pyrrolového cyklu anebo se otevře 1,2,4-triazinový skelet. Žádná z reakcí však i za použití koncentrovanějších minerálních kyselin a zvýšené teploty nenastala.

Neočekávaný průběh měla i reakce s alkalickým louhem, která nezpůsobovala štěpení pyrrolového cyklu za vzniku derivátu 1,2,4-triazino-3,6-dionu jako tomu bylo u benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-onů<sup>1,18</sup> a benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-onů.<sup>5, 6</sup> 1,2,4-Triazino[6,5-*b*]indolový skelet sloučeniny **VI** je pozoruhodně stálý v alkalickém prostředí, ke štěpení dochází až za varu, kdy se otevírá se 1,2,4-triazinový cyklus. Zde však v závislosti na reakčních podmínkách vznikaly dva produkty. Za nepřístupu kyslíku vznikl fenylylhydrazonoindol **VIIIa**, který je tautomerní se svou azoformou **VIIIb**. Byla-li reakce provedena s přístupem kyslíku docházelo ke vzniku iminoazosloučeniny **XXI**. Tento průběh reakce lze vysvětlit tím, že za vyšších teplot

dojde nejprve k ataku karbonylu na 1,2,4-triazinového cyklu jeho následným otevřením a dekarboxylací za vzniku meziprojektu **XXIV**. Iminoskupina pak byla za nepřístupu kyslíku zhydrolyzována na produkt **VIII**. V přítomnosti kyslíku však docházelo u meziprojektu **XXIV** za vzniku sloučeniny **XXI**. Překvapivé bylo, že tento derivát se na iminoskupině už nezhydrolyzoval.



Působením nukleofilních činidel (primárních, sekundárních aminů a Grignardových sloučenin) docházelo oproti vodně alkalickému prostředí u 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolu **VI** ke štěpení pyrrolového cyklu za vzniku příslušných 1,2,4-triazin-3-onů. Docházelo zde tedy k podobnému průběhu reakce, jaká byla v benzofuranové či benzothiofenové řadě. I zde však štěpení pyrrolového skeletu vyžadovalo intenzivnější reakční podmínky. K ataku nukleofilu dochází pravděpodobně mezi atomy 1 a 6 triazinového cyklu s následným otevřením pyrrolového cyklu.



Nu = C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO, C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N, C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

Bylo zjištěno, že výchozí triazin **VI** je stabilní v prostředí pyridinu, anilinu, a to za laboratorní teploty i při zvýšené teplotě. Snadný průběh měla pouze reakce s cyklohexylaminem a benzylaminem

Reakce s morfolinem měla snadný průběh, reakce s piperidinem byla složitější. Prvotní domněnky byly, že při reakci s triazinem nedochází ke stoprocentní konverzi výchozí látky, protože analýza LC-MS vždy poukazovala na přítomnost výchozího triazinu **VI**. Byla prodlužována reakční doba, zvyšována reakční teplota, bylo vyzkoušeno několik postupů závěrečného zpracování směsi. Časem se však ukázalo, že přítomnost výchozího triazinu **VI** je způsobená nestabilitou piperidino derivátu ve vodně polárních prostředích.

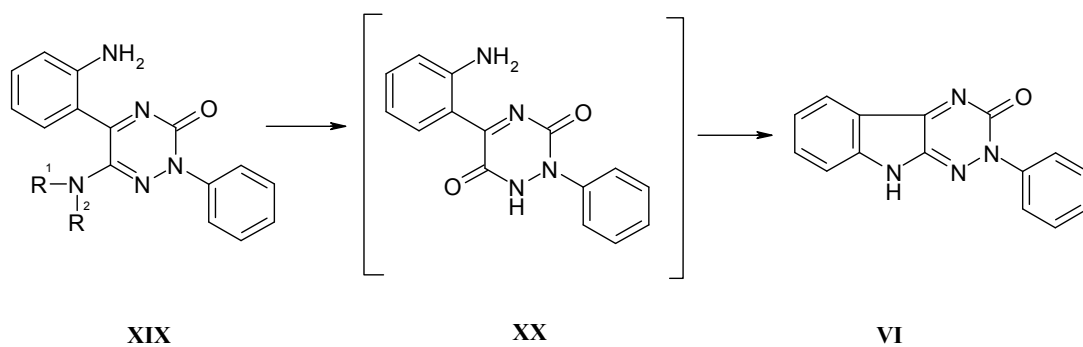
Vůči ethoxidu je triazin **VI** stabilní, nedochází ke štěpení pyrrolového cyklu, jako tomu bylo např. u benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazinů.<sup>18</sup>

Úspěšné byly reakce s propylmagnesiumchloridem, kdy byl připraven propylderivát **XVIII**.

1,2,4-Triazino[6,5-*b*]indolový systém **VI** se od jemu podobných liší i v otázce stability 6-alkylamino-substituovaných 1,2,4-triazin-3-onů, vzniklých štěpením pyrrolového cyklu příslušnými aminy.

Produkty vzniklé štěpením pyrrolového cyklu primárními aminy jsou o něco stabilnější než sekundární, a to z důvodu malé tautomerní rovnováhy, která je stabilizuje. Produkty **XIX** takto stabilizované nejsou a hydrolyzují se za mírnějších podmínek. Nicméně oba typy produktů jsou nestálé ke kyselé hydrolyze,

resp. v prostředí polárních rozpouštědel a vznikají tak nestabilní deriváty 1,2,4-triazin-3,6-dionu **XX**, které se pak za daných podmínek cyklizují. Tento způsob uzavěru pyrrolového cyklu je znám z literatury,<sup>25</sup> kdy se cyklizují např. deriváty 5-(2-aminofenyl)-6-azauracily za vzniku izomerních derivátů 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indolu **VI**.





## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Měření NMR spekter bylo provedeno v roztoku DMSO –  $d_6$  na Bruker AMX-300 spektrometru (300 MHz) s vnitřním standardem TMS. Hodnoty chemického posunu jsou udány v ppm jednotkách, interakční konstanty v Hz. IČ spektra byla měřena na přístroji ATI Unicam Genesis FTIR za použití KBr tabletové techniky. Měření hmotnostních spekter bylo realizováno na hmotnostním spektrometru TSQ Quantum ACCES (Thermo Scientific, USA). TLC chromatografie byla prováděna na hliníkových deskách pokrytých silikagelem 60 F254 značky Merck. Teploty tání byly měřeny na Boetiově bloku a nejsou korigovány.

### 2-(2-Fenylhydrazono)indolin-3-on VIII

*Metoda A:* 50 mg (0,19 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu VI bylo suspendováno v 5 ml 1-M NaOH. Směs byla míchána 6 hod za stálého varu. Po zchladnutí byla směs zfiltrována na Büchnerově nálevce, roztok byl okyselen na pH = 7 kyselinou octovou a vzniklá červená sraženina byla zfiltrována, promyta vodou, vysušena a zvážena ve výtěžku 34 mg (75%).

*Metoda B:* Tento produkt byl rovněž získán postupem, při kterém byla směs 100 mg (0,38 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu VI a 4 ml 3-M NaOH míchána v uzavřené vialce v atmosféře argonu, po ochlazení byla vzniklá sraženina odsáta a promyta vodou. Po vysušení byla látka zvážena.

$C_{14}H_{11}N_3O$  - výtěžek: 72 mg (80%) červených krystalů,  $T_t = 235 - 237^\circ C$

IR ( $cm^{-1}$ ): 1603,96; 1552,66; 1490,96; 1408,62; 1320,88; 1209,55; 1165,30; 1148,98; 743,13; 690, 20

MS (APCI,  $m/z$ ): 237,89 (100)  $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.88 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.11 – 7.16 (m, 3H), 7.29 (t, 2H), 7.50 – 7.55 (m, 2H), 9.73 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

$^{13}C$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  112.0, 113.6, 120.7, 121.1, 121.3, 124.2, 129.8, 135.0, 136.7, 144.6, 150.0, 181.7.

## 2-(Fenylazo)-3*H*-indol-3-imin XXI

100 mg (0,19 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** bylo suspendováno v 10 ml 1-M NaOH. Směs byla míchána 6 hod za stálého. Po zchladnutí byl zfiltrován malý podíl, který byl následně vysušen a zvážen.

C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> - výtěžek: 32 mg (35%) červených krystalů, T<sub>t</sub> = 202 - 205°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 2921,14; 2850,43; 1588,57; 1452,75; 1340,84; 1248,06; 936,24; 747,82

MS (APCI, *m/z*): 234,80 (100) [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.22 - 7.64 (m, 7H), 8.05 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.2 (bS, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): pro malou rozpustnost látky se ne všechny signály objevily

## 5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-cyklohexyl-1,2,4-3(2*H*)-on XI

250 mg (0,95 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** bylo suspendováno v 2,5 ml cyklohexylaminu. Vzniklá směs byla po 2 hodinách míchání ve vialce při teplotě 100°C nalita do 10 ml vody a okyselena na pH = 7 kyselinou octovou. Červená sraženina byla odsáta na Büchnerově nálevce a po vyšusšení zvážena.

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O - výtěžek: 316 mg (92%) oranžovo-červených krystalů, T<sub>t</sub> = 146-148°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 2360,07; 2342,42; 1560,52; 1352,49; 1326,34; 1244,09; 745,69; 695,59

MS (APCI, *m/z*): 362,03 [M+H]<sup>+</sup>

## 5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-benzyl-1,2,4-3(2*H*)-on XII

200 mg (0,76 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** bylo suspendováno ve 4 ml benzylaminu. Vzniklá směs byla po 2 hodinách míchání ve vialce při teplotě 100°C nalita do 5 ml toluenu. Sraženina byla odsáta na Büchnerově nálevce a po vysušení zvážena. Výtěžek činil 183 mg (65%). Další podíl 46 mg (16%) byl získán zakoncentrováním reakční směsi na RVO.

C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O - výtěžek: 229 mg (81%) červených krystalů, T<sub>t</sub> = 158-160°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 1631,92; 1585,99; 1560,46; 1325,35; 1241,17; 1180,73; 742,02; 693,76

MS (APCI, *m/z*): 369,95 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 4.38 (d, 2H), 6.96 (t, 1H), 7.22 - 7.47 (m, 9H), 7.53 (t, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.96 (s, 1H), 11.53 (bs, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 64.4, 112.7, 119.3, 121.2, 122.3, 124.3, 125.2, 127.3, 127.7, 128.4, 128.8, 129.7, 131.1, 137.2, 128.4, 153.4, 155.2, 162.2.

### **5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-(morpholin-1-yl)-1,2,4-3(2H)-on X**

50 mg (0,19 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** bylo suspendováno v 0,5 ml morpholinu. Vzniklá směs byla po 2 hodinách míchání ve vialce při teplotě olejové lázně 100°C nalita do 2 ml vody a okyselena na pH = 7 kyslinou octovou. Červená sraženina byla odsáta na Büchnerově nálevce a po vysušení zvážena.

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> - výtěžek: 98 mg (74%) červených krystalů, T<sub>t</sub> nad 300°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 2395,61; 2341,64; 1612,31; 1522,27; 1404,18; 1319,81; 1107,23; 739,96; 691,90

MS (APCI, *m/z*): 349,97 [M+H]<sup>+</sup>

### **5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-(piperidin-1-yl)-1,2,4-3(2H)-on IX**

100 mg (0,38 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** bylo suspendováno ve 2 ml piperidinu. Vzniklá směs byla po 18 hodinách míchání ve vialce při teplotě olejové lázně 120°C ochlazená na laboratorní teplotu, zfiltrována a filtrát byl naředěn 15 ml vody. Sraženina byla promyta dalším podílem vody. Po vysušení byla jemná červená sraženina zvážena.

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O - výtěžek: 76 mg (57%) červených krystalů, T<sub>t</sub> = 97- 98°C

IR (cm<sup>-1</sup>): 2931,80; 2850,76; 2359,96; 2341,73; 1554,83; 1448,86; 1322,42; 1253,12; 746,07; 692,88

MS (APCI, *m/z*): 348,01 [M+H]<sup>+</sup>

## 5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-6-propyl-1,2,4-3(2H)-on XVIII

300 mg (1,14 mmol) 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** bylo suspendováno ve 12 ml bezvodého toluenu. Vzniklá směs byla za stálého míchání ochlazená na -20°C. Následně byly bez přístupu vzduchu jehlou injekční stříkačky přikapány 2,4 ml (4,8 mmol) propylmagnesiumchloridu. Následující hodinu byla směs (stále míchána) temperována na laboratorní teplotu. Další 2 dny byla směs ponechána za stálého míchání na míchačce. Po této době byly pipetou přikapány 3 ml EtOH. Směs hnědého roztoku a sraženiny po přidavku ethanolu zčervenala. Po ½ hodině byla zfiltrována sraženina a další podíl byl získán zakoncentrováním matečného louhu na RVO. Podíl získaný filtrací byl tvořen směsí triazinu s požadovaným produktem. Látka získaná zakoncentrováním matečného louhu na RVO obsahovala čistý produkt. Tento podíl byl vysušen a zvážen.

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O - výtěžek: 318 mg (91%) hnědých krystalů, T<sub>t</sub> nad 300°C

TLC: R<sub>f</sub> = 0,7 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 9/0,5)

IR (cm<sup>-1</sup>): 1633,07; 1474,08; 1401,56; 1320,60; 1203,23; 1010,19; 616,42; 499,51

MS (APCI, *m/z*): 306,92 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 0.90 (t, 3H), 1.37 – 1.60 (m, 2H), 1.84 – 2.02 (m, 2H), 7.26 – 7.33 (m, 2H), 7.42 – 7.49 (m, 4H), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 8.07 (bs, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 13.5, 17.1, 42.9, 71.0, 123.3, 123.5, 124.5, 125.7, 125.8, 128.2, 129.1, 132.0, 141.2, 141.9, 148.2, 151.3.

## 6 ZÁVĚR

Předložená bakalářská práce je zaměřena na zkoumání reaktivity a vliv nukleofilních činidel na 2-aryl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-on **VI** a přípravu nových sloučenin s možnou biologickou aktivitou.

Úvodní část této bakalářské práce shrnuje v rešerši doposud známé postupy syntéz a štěpení triazinů s příkondenzovanými heterocykly jako jsou benzothiofen, benzofuran, naftofuran a benzopyrrol (indol). V přehledu dosažených výsledků jsou shrnuty všechny reakce a postupy, které byly uskutečněny, včetně výsledků prováděných reakcí. Diskuse se zabývá poznatky ohledně stability 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI** a jeho reaktivity. V experimentální části jsou shrnuty postupy, které se ukázaly jako nejoptimálnější při syntéze jednotlivých derivátů 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu **VI**. Vzhledem k malé rozpustnosti syntetizovaných derivátů bylo obtížné najít vhodná rozpouštědla a způsob krystalizace požadovaných produktů. Tato otázka zůstala bohužel nedořešena.

Ukázalo se, že stabilita 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolů je značně vyšší, než je tomu např. u benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinů nebo benzothieno[2,3-*e*][1,2,4]triazinů. Nedochozí zde ke štěpení triazinového cyklu kyselou hydrolyzou. Systém vykazuje vyšší stabilitu oproti benzo[*b*]thiofenové řadě, kde se štěpí 1,2,4-triazinový cyklus a řadě benzo[*b*]furanové, kde se štěpí furanový cyklus.<sup>1, 5, 6, 18</sup>

1,2,4-Triazino[6,5-*b*]indolový skelet byl nicméně rozštěpen působením alkalického hydroxidu za vyšší teploty. Zde však v závislosti na reakčních podmínkách vznikaly dva produkty. Za nepřístupu kyslíku vznikl fenylylhydrazonoindol **VIIIa**, který je tautomerní se svou azoformou **VIIIb**. Byla-li reakce provedena s přístupem kyslíku docházelo ke vzniku iminoazosloučeniny **XXI**.

Působením nukleofilních činidel (primárních a sekundárních aminů a Grignardových sloučenin) docházelo oproti vodně alkalickému prostředí u 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolu ke štěpení pyrrolového cyklu za vzniku příslušných 1,2,4-triazin-3-onů. Docházelo zde tedy k podobnému průběhu reakce jaká byla v benzofuranové či benzothiofenové řadě.

Působením primárních a sekundárních aminů byly za zvýšené teploty a reakční doby připraveny příslušné 6-alkylamino-1,2,4-triazin-3-ony (**IX**, **X**, **XI**, **XII**). Tyto sloučeniny však vykazují poměrně značnou nestabilitu ve vodně - kyselých prostředích,

kdy dochází k hydrolyze alkylamino skupiny v poloze 6 1,2,4-triazinového cyklu za vzniku neizolovatelných derivátů 1,2,4-triazino3,6-dionů **XX**, které se spontánně cyklizují na výchozí sloučeninu bakalářské práce – 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol **VI**. Zde bylo zajímavé zjištění, že 6-alkylamino-1,2,4-triazin-3-ony (**IX**, **X**) vzniklé štěpením sekundárními aminy, jsou ještě náchylnější k hydrolyze a následné recyklizaci, která pozvolna probíhá již v prostředí polárních rozpouštědel a to byl i důvod, proč nemohla být změřena NMR spektra těchto sloučenin.

Působením Grignardovy sloučeniny - propylmagnesiumchloridu na 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolový skelet došlo rovněž ke štěpení pyrrolového cyklu za vzniku 5-(2-aminofenyl)-2-fenyl-6-propyl-1,2,4-3(2H)-onu **XVIII**. Tento derivát byl rozdílný od 6-alkylamino-1,2,4-triazin-3-onů (**IX**, **X**, **XI**, **XII**) stabilní i v silně kyselém prostředí.

Žádná reakce nenastala působením kyslíkatého nukleofilu - ethoxidu sodného v bezvodém prostředí. Jak triazinový, tak pyrrolový cyklus zůstal zachován.

V rámci této bakalářské práce byla věnována pozornost reaktivitě a vlastnostem doposud málo prozkoumaného 1,2,4-triazino[6,5-*b*]indolového skeletu. Celkově tak bylo připraveno 7 nových sloučenin. Jejich přehled - **příloha č.9**. Tyto sloučeniny budou vzhledem k výsledkům jim podobných látek testovány na biologickou aktivitu.

## 7 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- <sup>1</sup> J. Slouka, J.Stýskala, *Heterocycl. Commun.*, **5**, 157-158, (1999).
- <sup>2</sup> A.B. Tomchin, I.S. Ioffe, *Zh. Org. Khim.*, **8**, 1287, (1972).
- <sup>3</sup> A.B. Tomchin, I.S. Ioffe, T.L. Bryzzheva, G.A. Shirokii, *Zhurnal Obshchei Khimii*, **41**(8), 1803-7, (1971).
- <sup>4</sup> A.B. Tomchin, I.S. Ioffe, T.L. Bryzzheva, G.A. Shirokii, *Zhurnal Obshchei Khimii*, **41**(8), 1803-7, 1812 - 1815, (1971).
- <sup>5</sup> J. Slouka, J.Stýskala, M. Hejsek, V. Bekárek, *Collect Czech Chem Commun.*, **62**, 1754-1775, (1997).
- <sup>6</sup> J. Slouka, J.Stýskala, *Acta Univ. Palacki Olomuc Chemica*, **37**, 73-74, (1998).
- <sup>7</sup> J. Slouka, J.Stýskala, *Heterocycl. Commun.*, **5**, 349-350, (1999).
- <sup>8</sup> A.B. Tomchin a kol., *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, **31**(12), 6-11, (1997).
- <sup>9</sup> A.B. Tomchin a kol., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **31** (12), 632 - 637, (1997).
- <sup>10</sup> J. Slouka, V. Bekárek, V. Štemberk, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **43**, 960-961, (1978).
- <sup>11</sup> J. Slouka, *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum. Natur.*, **61/65**, 111, (1979/80).
- <sup>12</sup> H. Neunhoeffer, P.F. Wiley, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **33.**, 776-797, (1978).
- <sup>13</sup> A.B. Tomchin, I.S. Ioffe, G.A. Shirokii, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **7**(1), 179-183, (1971).
- <sup>14</sup> A.B. Tomchin, I.S. Ioffe, G.A. Shirokii, *Zh. Org.i Khim.*, **10**, 103, (1974).
- <sup>15</sup> M.R. Bell, A.W. Zalay, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **12**(5), 1001-4, (1975).
- <sup>16</sup> M.R. Bell, A.W. Zalay, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **12**(5), 1001, (1975).
- <sup>17</sup> A.B. Tomchin a kol., *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **10**, 103-107, (1974).
- <sup>18</sup> J. Slouka, J. Stýskala, J. Filipčík, *Heterocycles*, **78**, 707-710, (2009).
- <sup>19</sup> J. Slouka, J. Stýskala, I. Wiedermannová, P. Bednář, *J. Heterocyclic Chem.*, **40**, 805-807, (2003).
- <sup>20</sup> F. Zvardoň, *Bakalářská práce, PřF UP*, (2010).
- <sup>21</sup> J. Slouka, J. Stýskala, V. Vylíčil, *Arkivoc*, (x) 1-10, (2006).
- <sup>22</sup> A.B. Tomchin, O.Y. Uryupov, A.V. Smirnov, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **31**(12), 632 - 637, (1997).
- <sup>23</sup> W.J. Gensler, S.Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **21**, 261-262, (1956).

- <sup>24</sup> J. Slouka, M. Budíková, *Acta Univ. Palacki. Olomuc, Fac. Rerum Natur*, **45**, 113, (1974).
- <sup>25</sup> J. Hlaváč, J. Slouka, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **34**, 917-920, (1997).

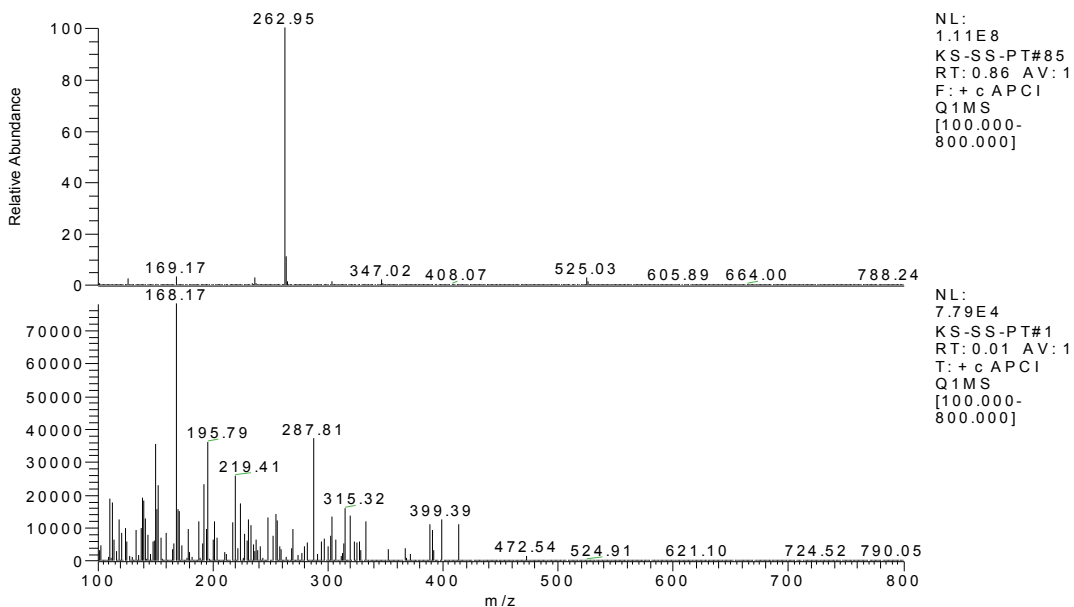
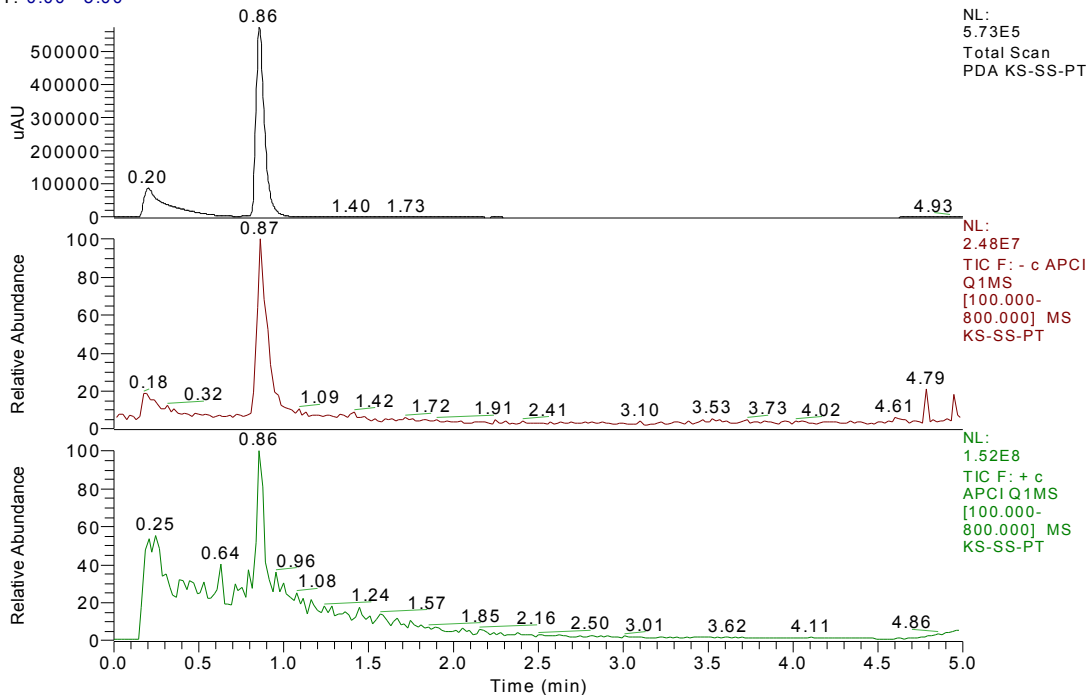


# 8 PŘÍLOHY

## Příloha č.1

### LC-MS analýza 2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazino[6,5-*b*]indol-3-onu VI

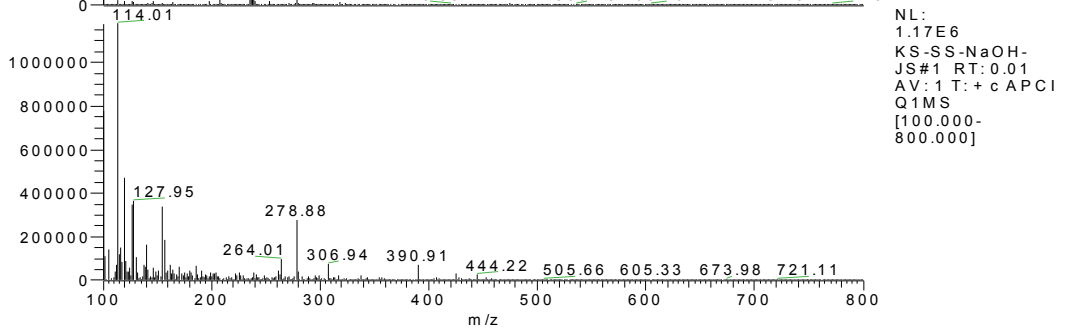
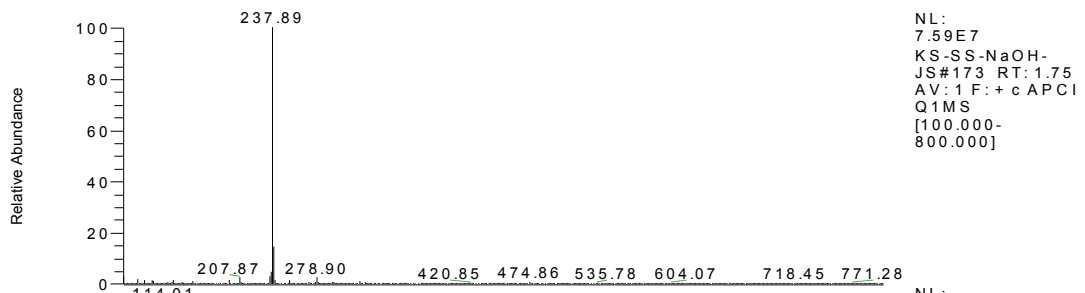
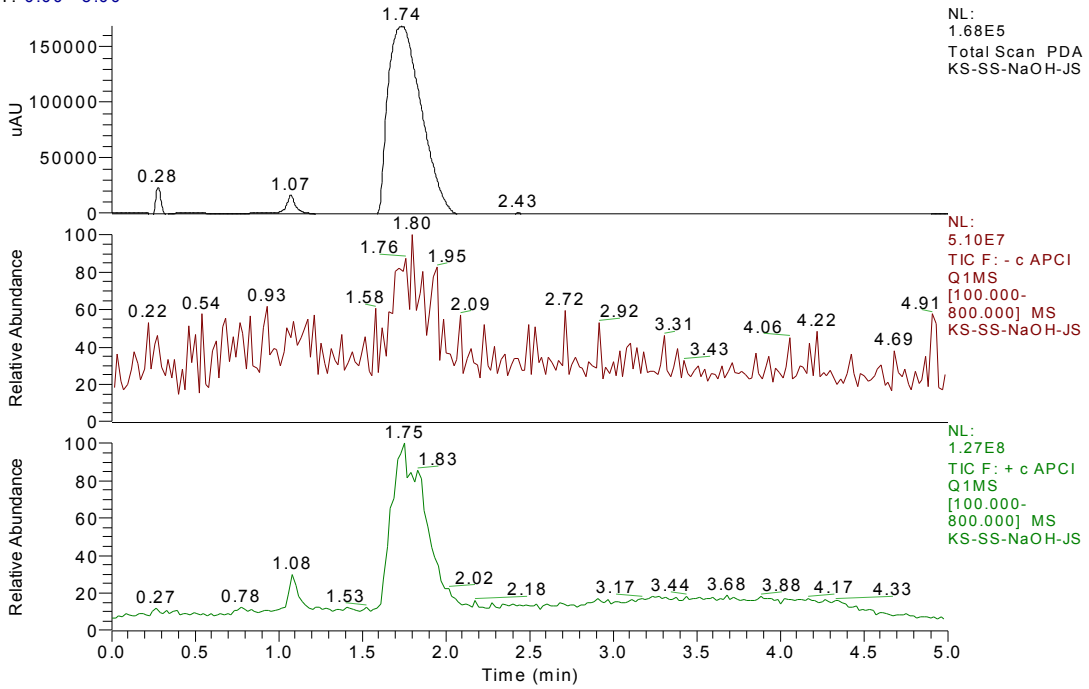
RT: 0.00 - 5.00



## Příloha č.2

### LC-MS analýza 2-(2-fenylhydrazono)indolin-3-onu VIII

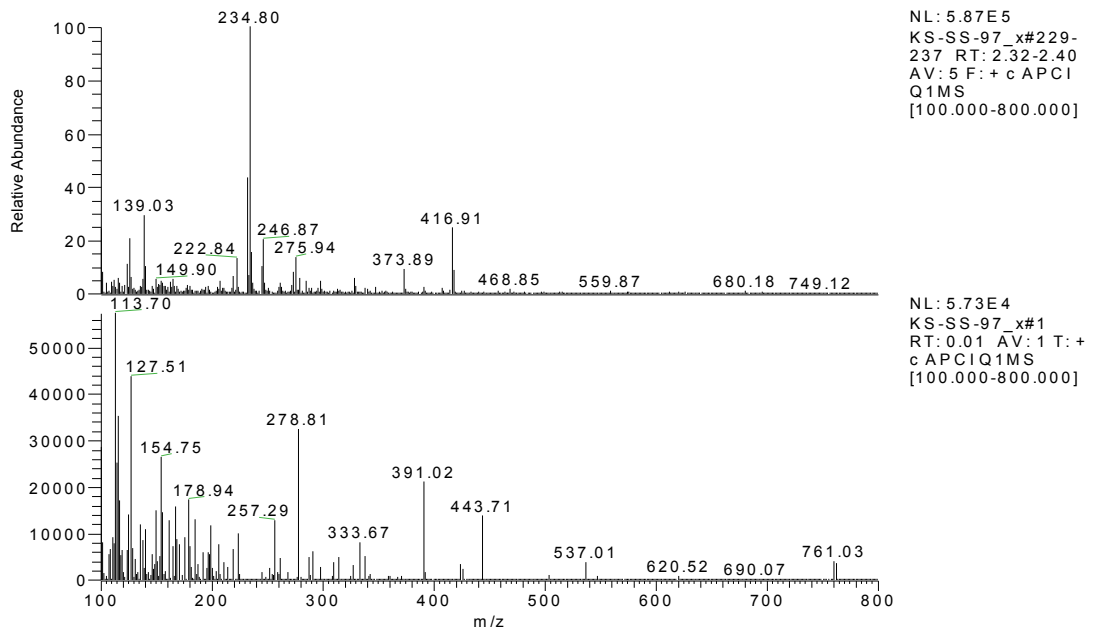
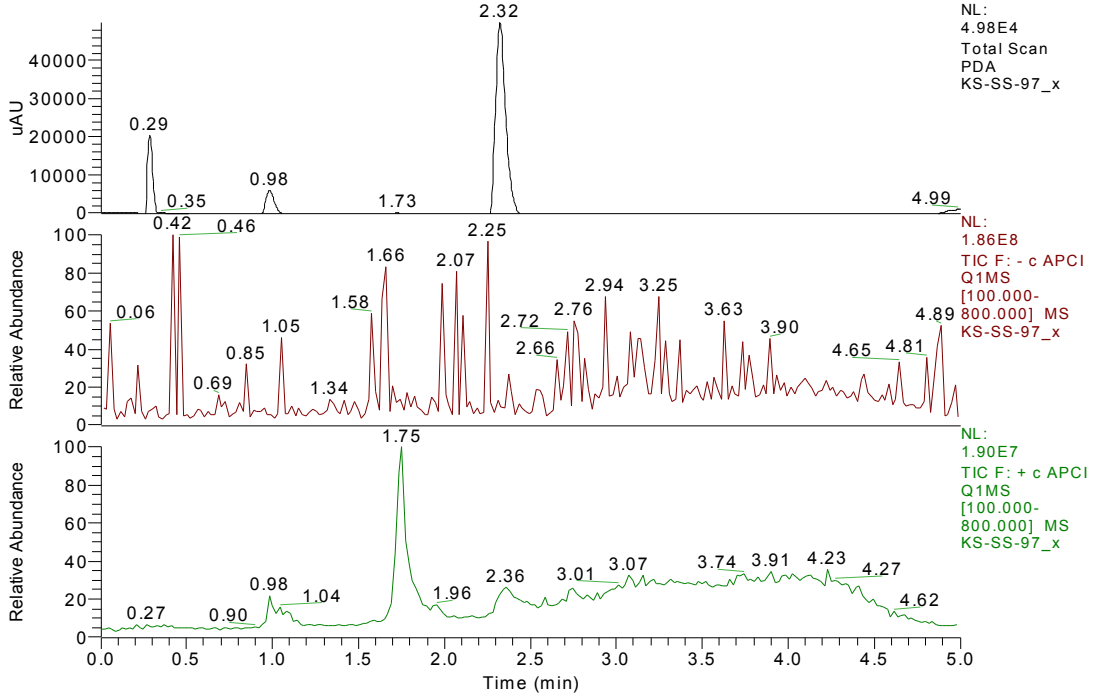
RT: 0.00 - 5.00



### Příloha č.3

#### LC-MS analýza 2-(fenylazo)-3H-indol-3-iminu XXI

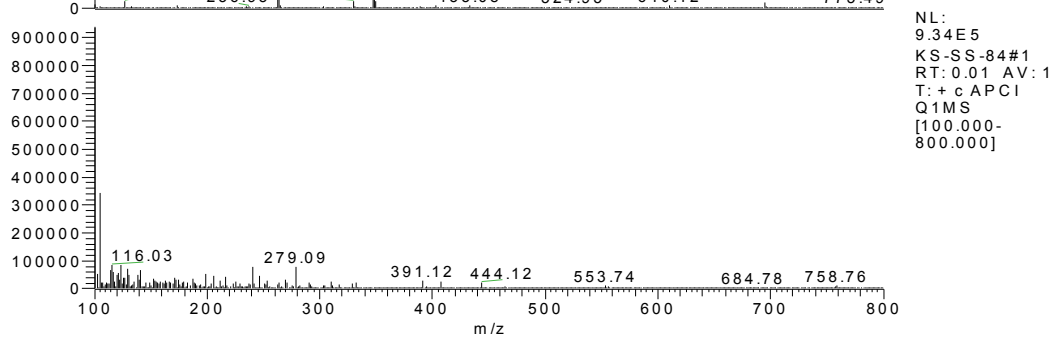
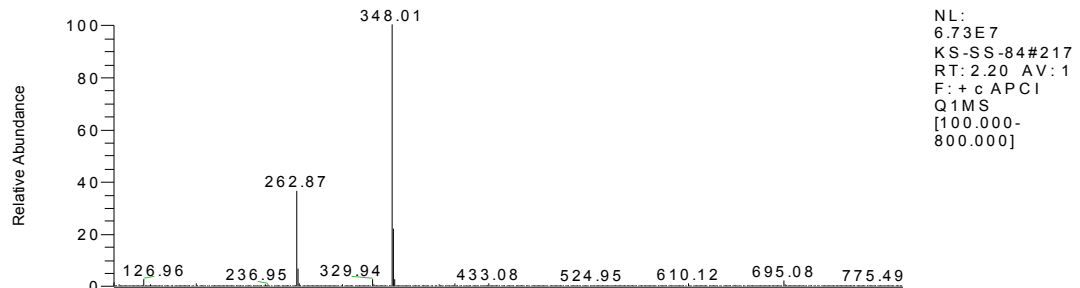
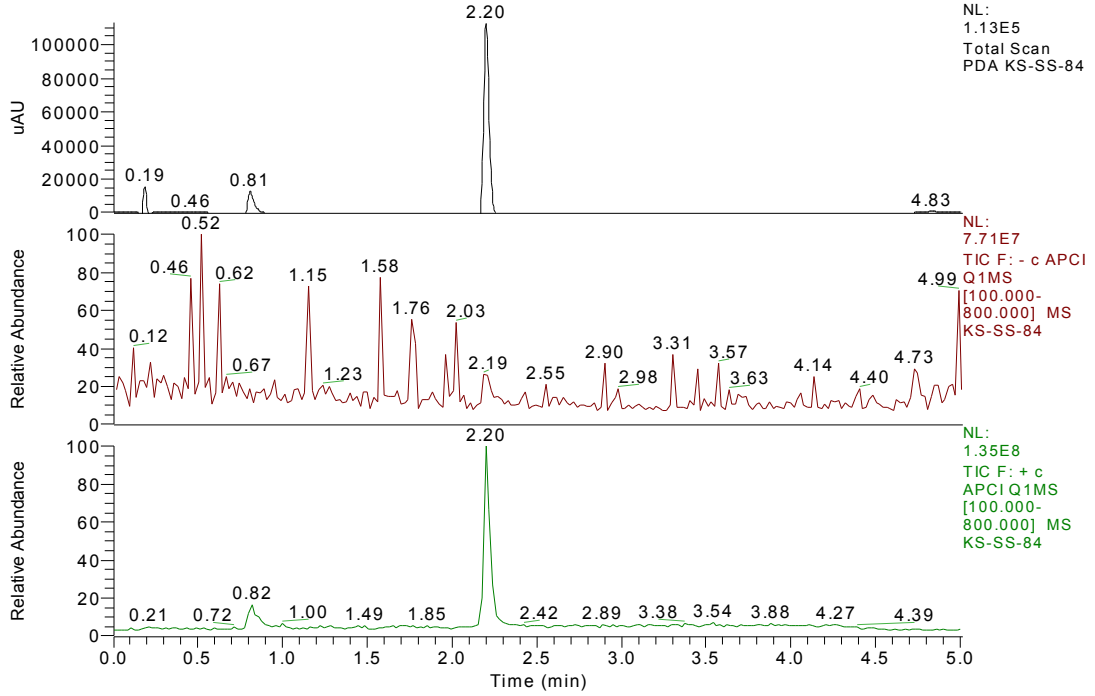
RT: 0.00 - 5.00



## Příloha č.4

### LC-MS analýza 5-(2-aminofenyl)-2-fenyl-6-(piperidin-1-yl)-1,2,4-3(2H)-onu IX

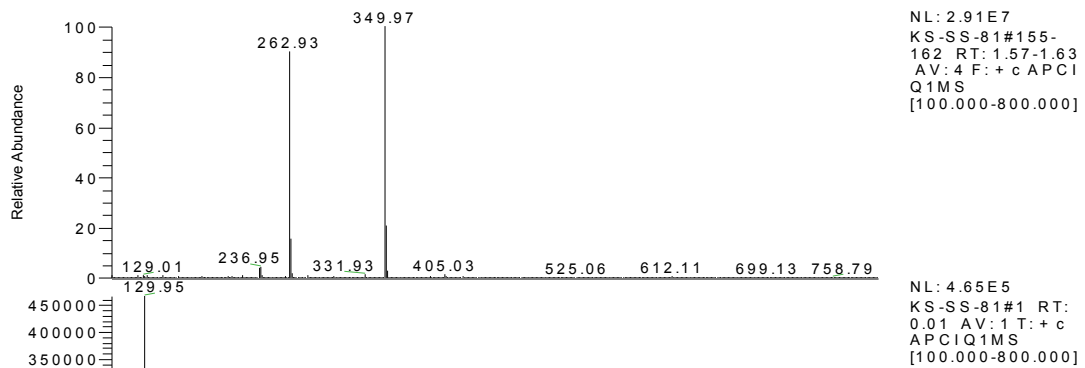
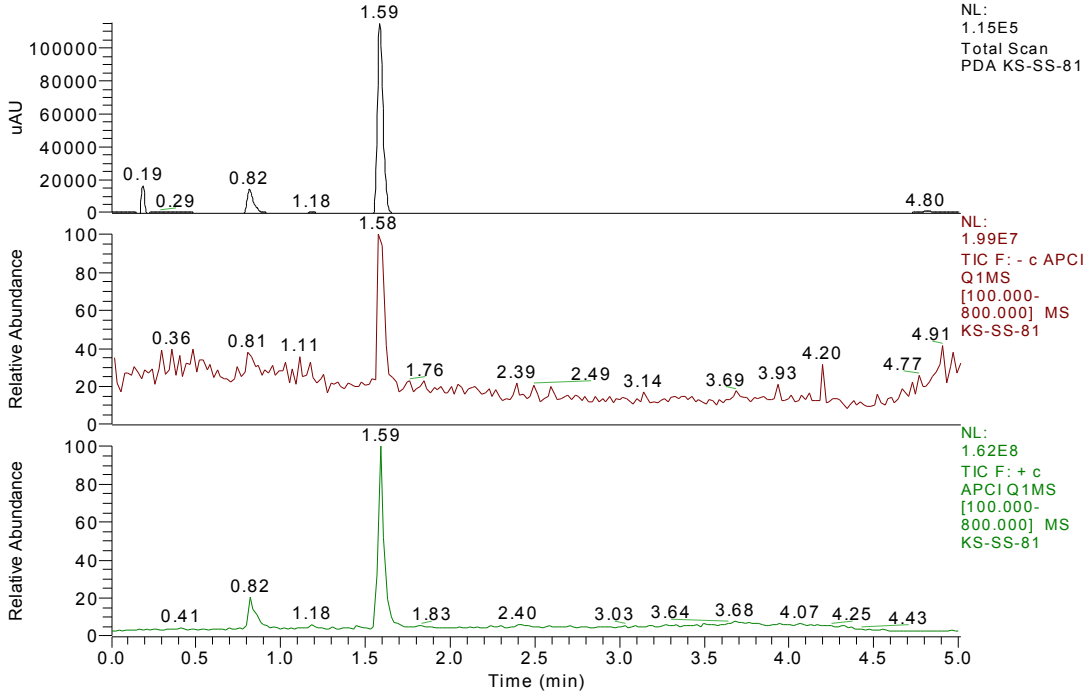
RT: 0.00 - 5.01



# Příloha č.5

## LC-MS analýza 5-(2-aminofenyl)-2-fenyl-6-(morpholin-1-yl)-1,2,4-3(2H)-onu X

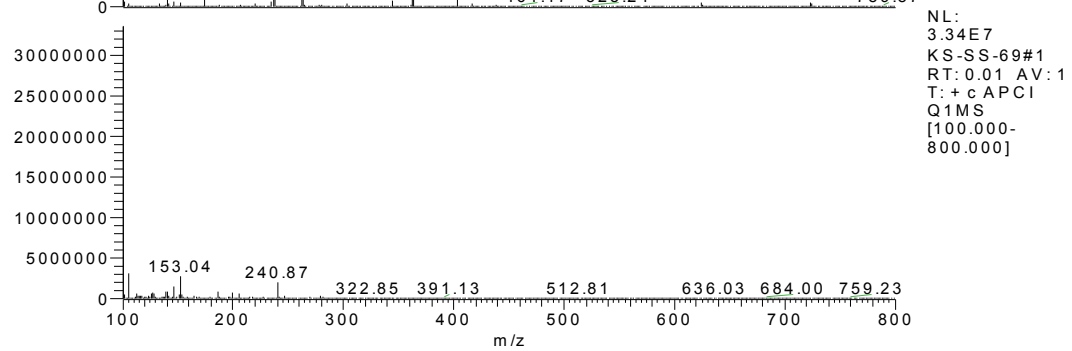
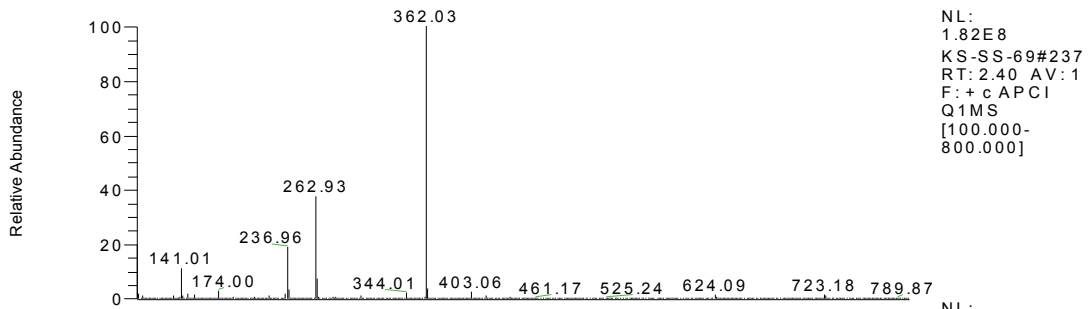
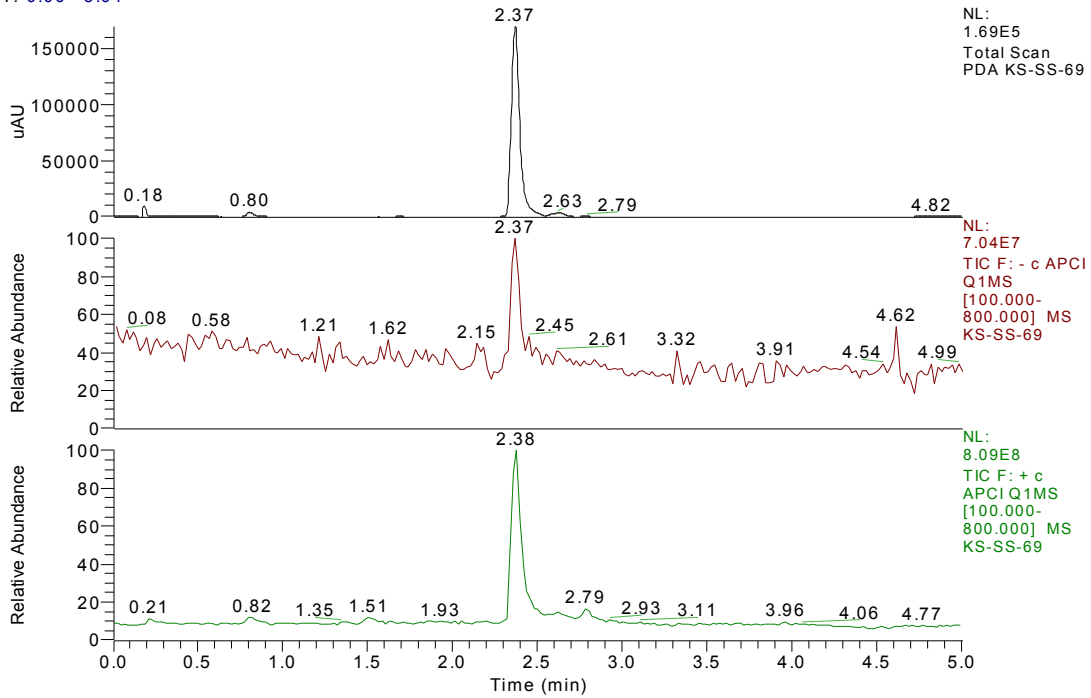
RT: 0.00 - 5.01



# Příloha č.6

## LC-MS analýza 5-(2-aminofenyl)-2-fenyl-6-cyklohexyl-1,2,4-3(2H)-onu XI

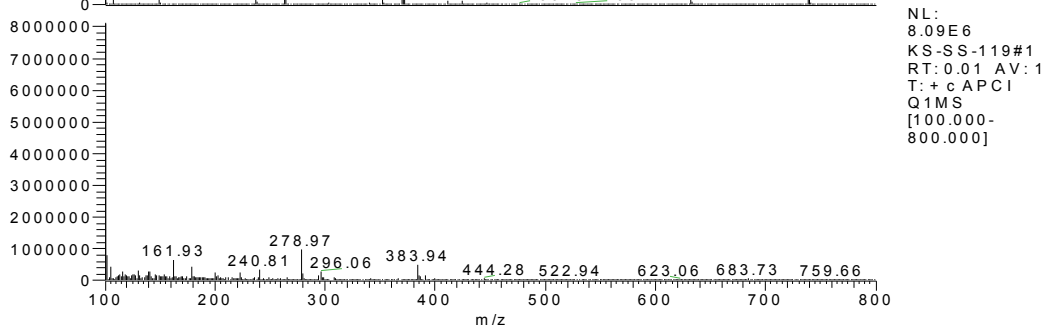
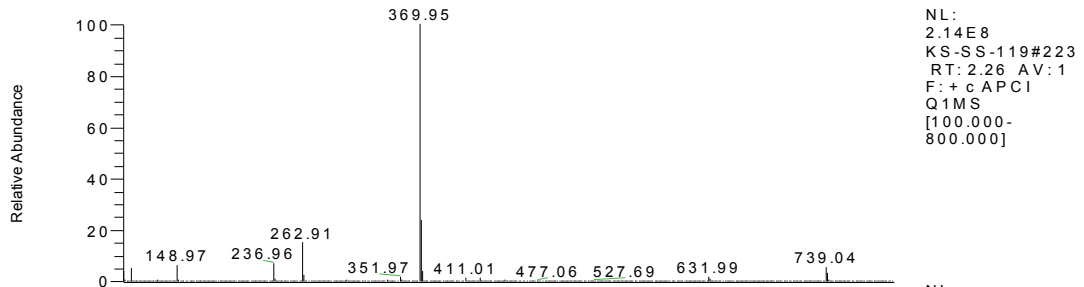
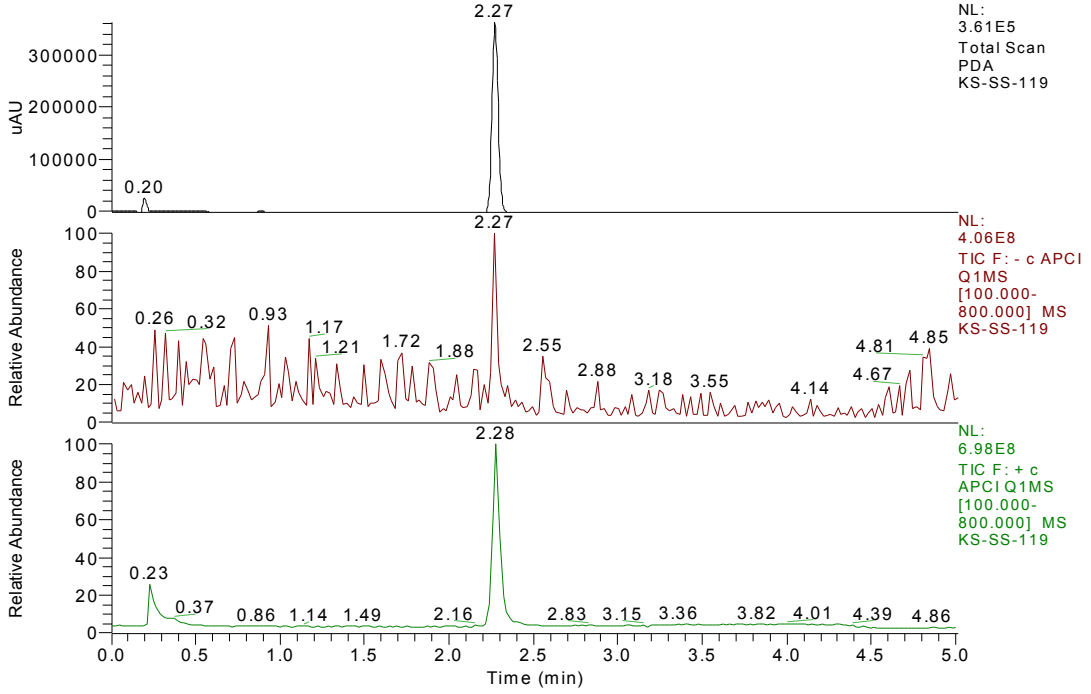
RT: 0.00 - 5.01



**Příloha č.7**

**LC-MS analýza 5-(2-aminofenyl)-2-fenyl-6-benzyl-1,2,4-3(2H)-onu XII**

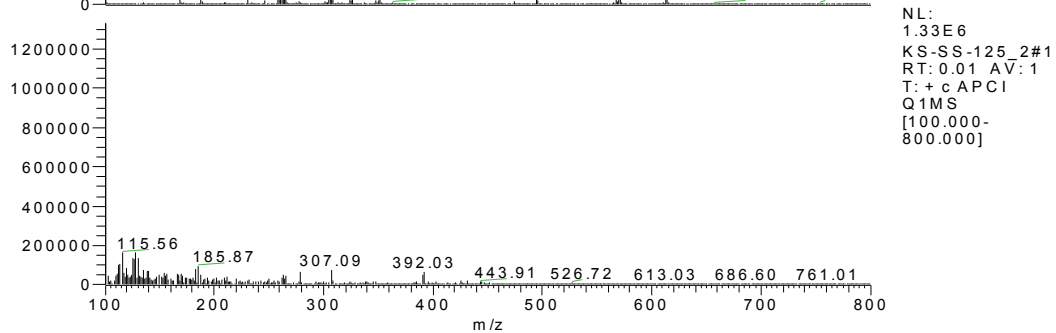
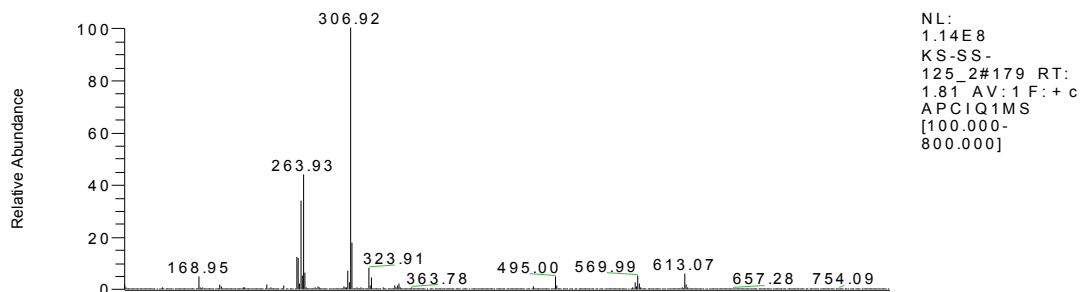
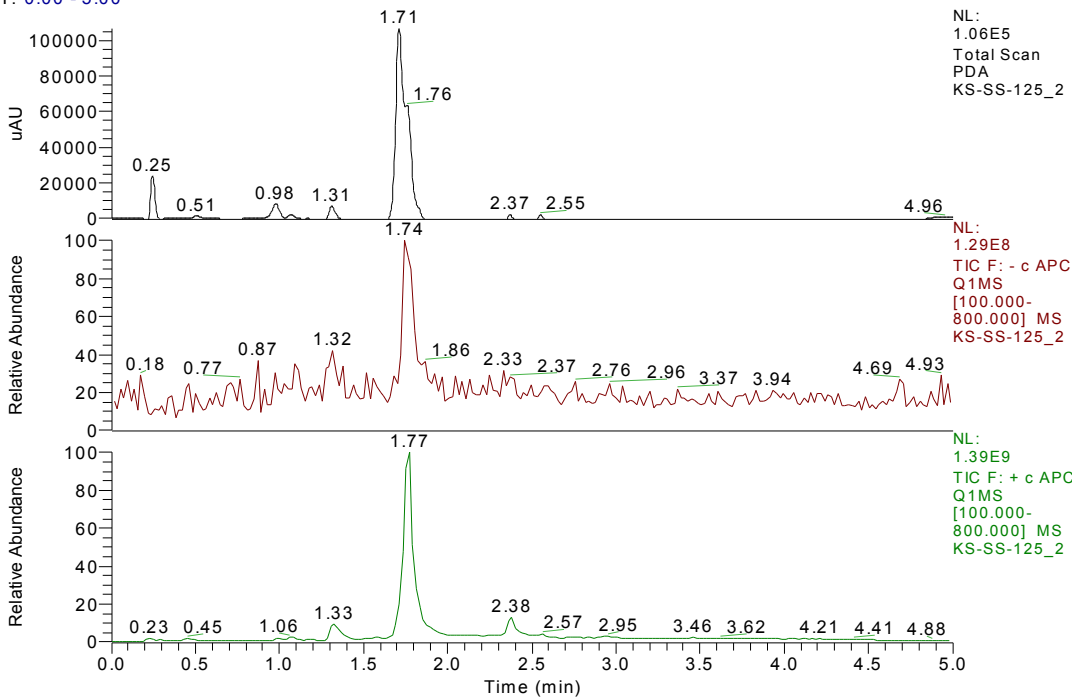
RT: 0.00 - 5.01



**Příloha č.8**

**LC-MS analýza 5-(2-aminofenyl)-2-fenyl-6-propyl-1,2,4-3(2H)-onu XVIII**

RT: 0.00 - 5.00





## Příloha č.9

### Přehled prováděných reakcí

