

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Katedra organické chemie



**Studium cyklizačních reakcí hydrazonů vedoucí k nekondenzovaným
1,2,4-triazinům a jejich přeměny**

Diplomová práce

Vypracoval: František Zálešák

Obor: Organická chemie

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

Olomouc 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, 9.5.2017

.....

Podpis

Poděkování

Děkuji doc. RNDr. Jakubu Stýskalovi, Ph.D. za odborné vedení práce, věcné připomínky, dobré rady a vstřícnost a bezmeznou trpělivost při konzultacích a vypracovávání diplomové práce.

Tato závěrečná práce vznikla za podpory projektu studentské grantové soutěže na UP s registračním číslem IGA_PrF_2017_009 (Vývoj nových biologicky aktivních látek).

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora:	František Zálešák
Název práce:	Studium cyklizačních reakcí hydrazonů vedoucí k nekondenzovaným 1,2,4-triazinům a jejich přeměny
Typ práce:	Diplomová práce
Pracoviště:	Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Školitel:	doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D.
Rok obhajoby práce:	2017

Abstrakt: Tato diplomová práce se zabývá nekondenzovanými 1,2,4-triaziny. Práce je rozdělena do 8 kapitol. V teoretické části je podán přehled doposud známých příprav nekondenzovaných 1-aryl-6-azauracilů. Druhá část této kapitoly se zabývá chemickými přeměnami 1-fenyl-6-azauracil-5-karbonitrilu. Vlastní práce se zabývá přípravou arylhydrazono-karbamátů a studiem cyklizace těchto látek za vzniku 1-aryl-6-azauracilů. V druhé části jsou diskutovány reakce 1-aryl-6-azaizocytosin-5-karbonitrilu s cílem tuto sloučeninu modifikovat.

Klíčová slova:	cyklizační reakce hydrazonů, nekondenzované 1,2,4-triaziny, 6-azaizocytosin, 6-azauracil
Počet stran:	87
Počet příloh:	5
Jazyk:	Český

Bibliographical identification

Author's first name:	František Zálešák
Title:	A study of cyclization reactions of hydrazones leading to uncondensed 1,2,4-triazines and their modifications
Type of thesis:	Diploma
Department:	Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University Olomouc
Advisor:	doc. RNDr. Jakub Stýskala, Ph.D
The year of presentation:	2017

Abstract: The Diploma thesis is focused on uncondensed 1,2,4-triazines. The thesis is divided into 8 chapters. In the theoretical section is an overview of known preparations of uncondensed 1-aryl-6-azauraciles, the second part of this chapter includes chemical modifications of 1-phenyl-6-azauraciles-5-carbonitrile. The practical section comprises the preparations of arylhydrazono-carbamates and the study of cyclization reactions of these compounds that result into formation of 1,2,4-triazines. The aim of modifications of 1-phenyl-6-azaisocytosine-5-carbonitrile was to perform alkylation and substitution reactions.

Key words:	cyclization reactions of hydrazones, uncondensed 1,2,4-triazines, 6-isocytosines, 6-azauraciles
Number of pages:	87
Number of appendixes:	5
Language:	Czech

Obsah

1	Úvod	8
2	Cíle práce	10
3	Teoretická část	12
3.1	Syntetické cesty vedoucí ke vzniku 1-aryl-6-azauracilů	12
3.1.1	Cyklizační metody	13
3.1.1.1	Cyklizační metody založené na vzniku vazby mezi N ₂ – C ₃ (Typ A)..	14
3.1.1.2	Cyklizační metody založené na vzniku vazby mezi C ₂ a N ₃ (Typ B) ..	16
3.1.1.3	Cyklizace založené na vzniku vazby mezi atomy N ₃ a C ₄	17
3.1.2	Příprava 1-aryl-6-azauracilů arylací 6-azauracilů	18
3.1.3	Příprava 1-aryl-6-azauracilů přesmykem	20
3.1.4	Příprava 1-aryl-6-azauracilů z kondenzovaných 1,2,4-triazinů.....	21
3.2	Modifikace 1-aryl-6-azauracilů-5-karbonitrilů.....	23
3.2.1	Reaktivita karbonylových skupin	23
3.2.1.1	Reaktivita karbonylové skupiny v poloze 4.....	23
3.2.1.2	Reaktivita karbonylové skupiny v poloze 2.....	24
3.2.2	Chemické přeměny nitrilové skupiny.....	25
3.2.2.1	Adice O-nukleofilů	25
3.2.2.2	Adice S-nukleofilů	27
3.2.2.3	Adice N-nukleofilů	27
3.2.3	Alkylační reakce 1-aryl-6azauracilů.....	27
4	Výsledky a diskuze	29
4.1	Příprava 1-aryl-6-azauracilů substituovaných v poloze 5	29
4.1.1	Příprava 5-sulfonyl-1-aryl-6-azauracilů	29
4.1.1.1	Příprava sulfidů(IVa-IVb).....	30
4.1.1.2	Oxidace sulfidů (IVa-IVb)na sulfony (Va-Vb)	30
4.1.1.3	Azokopulační reakce sulfonů (Va-Vb).....	31

4.1.1.4	Cyklizační reakce hydrazonů (VIa-VIe, VIIa-VIIe) vedoucí k 1-aryl-6-azauracilům (VIIIa-VIIIe, IXa-IXe)	37
4.1.1.5	Příprava 5-(2-nitro)-sulfonyl-1-fenyl-6-azauracilu.....	40
4.1.2	Příprava 5-nitro-1-fenyl-6-azauracilu (XXVII).....	43
4.1.2.1	Přístup A	44
4.1.2.2	Přístup B	48
4.2	Modifikace 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu(XXXVII)	52
4.2.1	Příprava 3-alkyl-6-azaizocytosinu (XXXVIII).....	52
4.2.1.1	Metoda A	52
4.2.1.2	Metoda B.....	57
4.2.1.3	Cyklokondenzační reakce 1-aryl-6-azaizocytosinu (XXXVII)	60
4.2.2	Příprava 4-substituovaných-1-fenyl-6-azaizocytosinů	61
4.2.2.1	Příprava 1-fenyl-4-chlor-6-azaizocytosinu (XLII) a 1-fenyl-4-diethylamino-6-azaizocytosinu (XLIII).....	62
4.2.3	Hydrolytické reakce 1-fenyl-6-azaizocytosin-5-karbonitrilu	64
5	Závěr.....	82
6	Experimentální část	66
7	Seznam použité literatury	85
8	Přílohy.....	88

1 Úvod

Tato diplomová práce je zaměřena na přípravu substituovaných arylhydrazonokarbamátů a na studium jejich cyklizačních reakcí vedoucí k nekondenzovaným 6-substituovaným-3,5-dioxo-1,2,4-triazinům, které nebyly v literatuře doposud popsány. Dále také navazuje na předchozí bakalářskou práci a zabývá se dalšími možnostmi a způsoby modifikace 3-amino-5-oxo-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu, který byl v rámci této práce připraven.

Předmětem zájmu této práce jsou hlavní dva typy sloučenin obsahující stejný heterocyklus. Jedná se o šestičlenný heterocyklus se třemi atomy dusíku v poloze 1,2, a 4. Z tohoto důvodu jsou tyto látky pojmenovány 1,2,4-triaziny a číslování substituentů na tomto heterocyklu je tedy řízeno polohou vůči těmto dusíkům. Jelikož mají tyto látky strukturální podobnost s pyrimidinovými bázemi, můžeme se v literatuře setkat s dalším pojmenováním, které na 1,2,4-triaziny nahlíží jako na jejich aza analoga. 3,5-dioxo-1,2,4-triaziny můžeme tedy nazývat jako 6-azauracily a 3-amino-5-oxo-1,2,4-triaziny můžeme nazývat 6-azaizocytosiny. V případě názvosloví odvozeného od pyrimidinových bází dochází také ke změně číslování atomů, které koresponduje s číslováním v bázích (*viz schéma č. 1*).

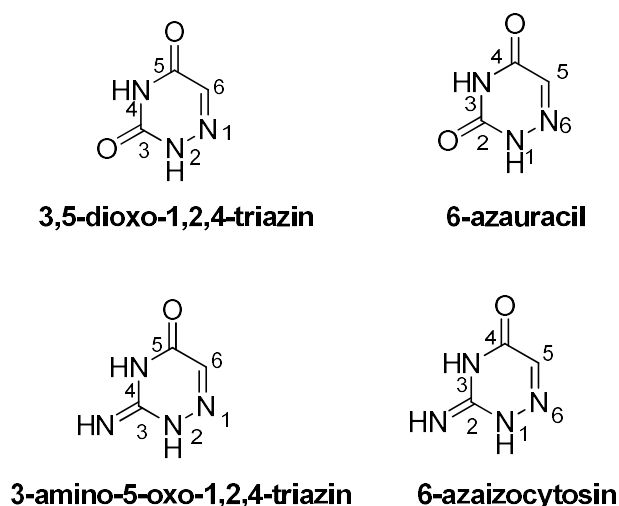
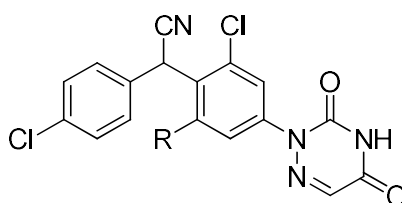


Schéma č. 1

Vzhledem k výše zmíněné podobnosti s pyrimidinovými bázemi je těmto látkám dlouhodobě věnována pozornost z hlediska toho, jak lze sloučeniny obsahující

1,2,4-triazinový cyklus připravit a jaké mají tyto látky biologické účinky v závislosti na typu a místě substituce. Největší uplatnění v oblasti medicíny zatím našly různě substituované 1-aryl-6-azauracily. A to především při léčbě parazitického onemocnění hospodářských zvířat zvané kokcidióza, k čemuž slouží látky s názvem clazuril a diclazuril^{1,2}(viz schéma č. 2).



Clazuril (R=H), Diclazuril (R=Cl)

Schéma č. 2

V nedávné době byla objevena schopnost níže uvedené struktury a jejích derivátů vystupovat jako agonisté receptorů enzymů štítné žlázy. Díky této vlastnosti dosahují tyto látky velice dobrých výsledků proti obezitě a onemocnění diabetes. V případě léčby hyperlipidemie vstoupil níže uvedený 1,2,4-triazin do klinického testování³ (viz schéma č. 3).

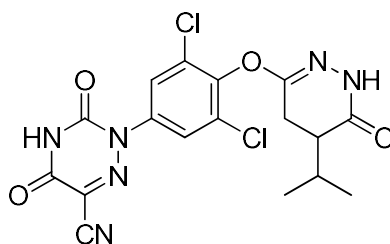


Schéma č. 3

Dodnes je popsána celá řada látek obsahující 1,2,4-triazinový cyklus, u kterých bylo pozorováno široké spektrum biologické aktivity zahrnující tuberkulostatickou⁴, kancerostatickou⁵ a antiarytmickou⁶ aktivitu, či anti-HIV účinky⁷.

2 Cíle práce

Cílem této diplomové práce je příprava nových 2-aryl-3,5-dioxo-1,2,4-triazinů (derivátů 6-azauracilů), které budou nést různé substituenty v poloze 6. Principem syntézy těchto sloučenin byla reakce, která je založena na cyklizaci vhodných hydrazono-karbamátů. Proto tedy bylo hlavním záměrem připravit vhodné karbamáty, jejichž methylenová skupina bude dostatečně aktivována pro azokopulační reakce. U takto připravených arylhydrazonů dále testovat podmínky, při kterých budou ochotny tyto látky podstoupit cyklizační reakci za tvorby 1,2,4-triazinového kruhu. Na katedře organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého byla touto metodou v minulosti připravena celá řada látek, jednalo se však převážně o 1,2,4-triaziny, které obsahovaly v poloze 6 aryl, nebo nitril, který byl dále modifikován. Z tohoto důvodu bylo zajímavé připravit odlišně 6-substituované 1,2,4-triaziny, které by dále mohly sloužit jako výchozí látky pro další přeměny (*viz schéma č. 4*).

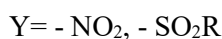
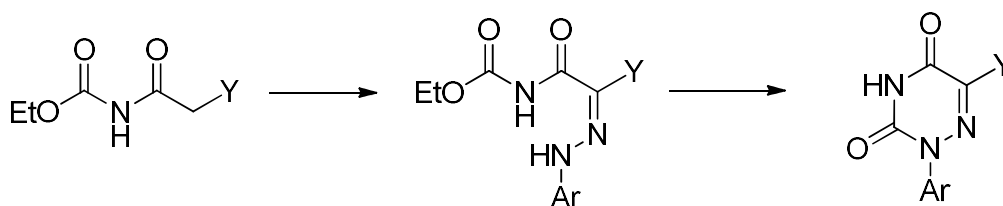


Schéma č. 4

Dalším z cílů této diplomové práce je modifikace 3-amino-5-oxo-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (derivát 6-azauracilů). Ten byl připraven v rámci bakalářské práce azokopulací sodné soli kyanacetylkyanamidu a následnou cyklizací takto připraveného arylhydrazonu. V předchozí práci byla převážně věnována pozornost přeměně nitrilu v poloze 6. Proto bylo zajímavé zjistit a využít reaktivitu dalších center přítomných v této molekule, hlavně z hlediska substitučních reakcí na karbonylové skupině v poloze 5 a alkylačních reakcí na dusíku v poloze 4 (*viz schéma č. 5*).

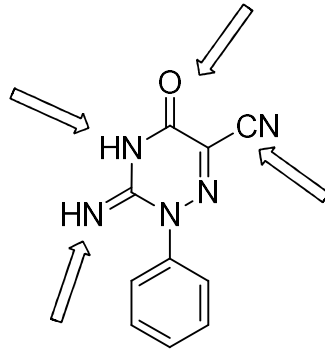


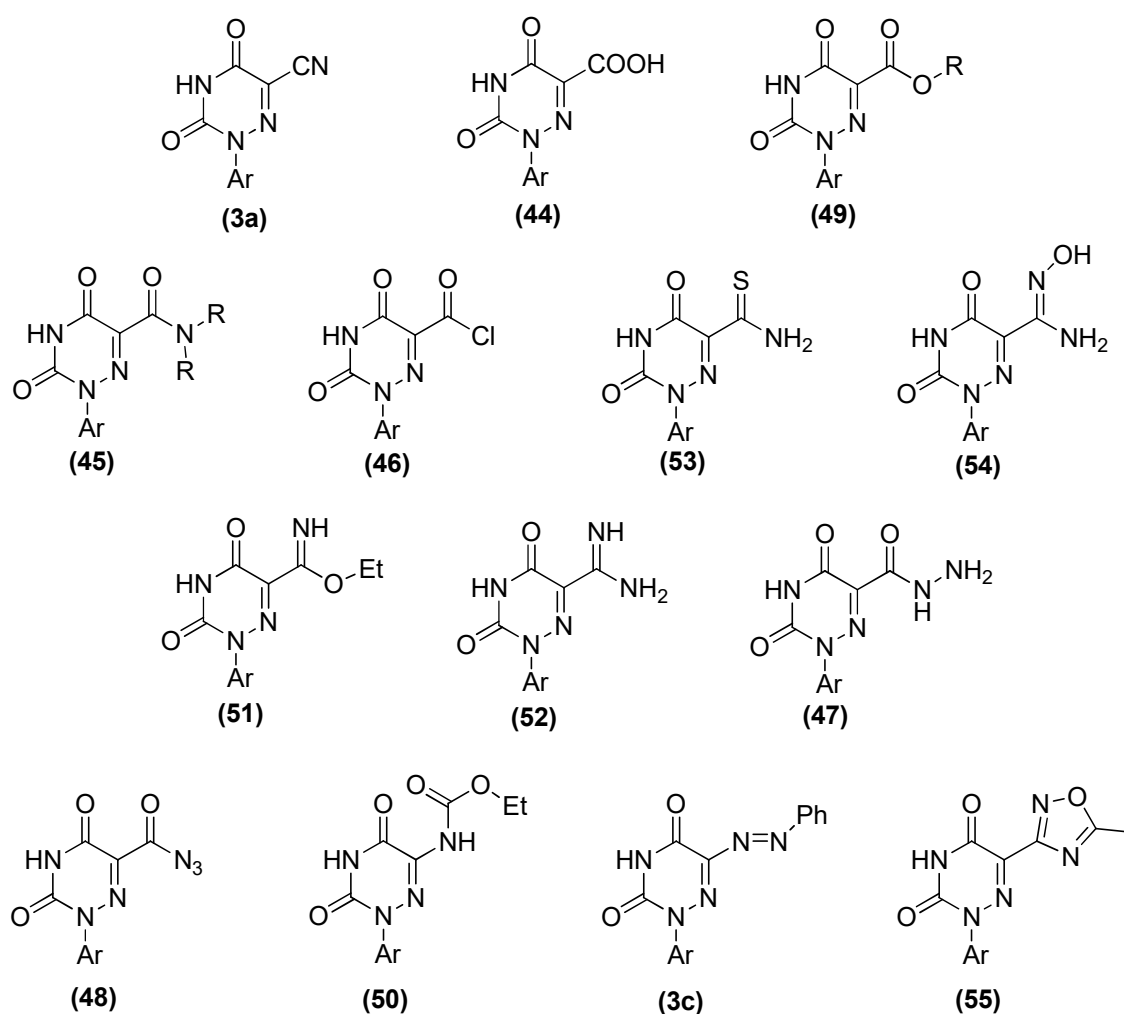
Schéma č. 5

3 Teoretická část

Tato kapitola je rozdělena do dvou částí. V první z nich jsou uvedeny přístupy a reakce vedoucí ke vzniku 2-aryl-3,5-dioxo-1,2,4-triazinů (1-aryl-6-azauracilů). Další část se zabývá reakcemi týkající se modifikace 1-aryl-6-azauracilů-5-karbonitrilů. Tyto dvě témata teoretické části mají společně ukázat přípravy a reakce doposud popsanych derivátů 1-aryl-6-azauracilů lišící se substitucí v poloze 5.

3.1 Syntetické cesty vedoucí ke vzniku 1-aryl-6-azauracilů

V úvodu této podkapitoly je podán přehled popsanych 1-aryl-6-azauracilů, které obsahují různou substituci v poloze 5 (*viz schéma č. 6*). Na něj navazuje bližší pohled na reakce, pomocí kterých byly tyto 1-aryl-6-azauracily připraveny. Jedná se především o reakce cyklizačního typu, které jsou doplněny o arylační a přesmyskové reakce.



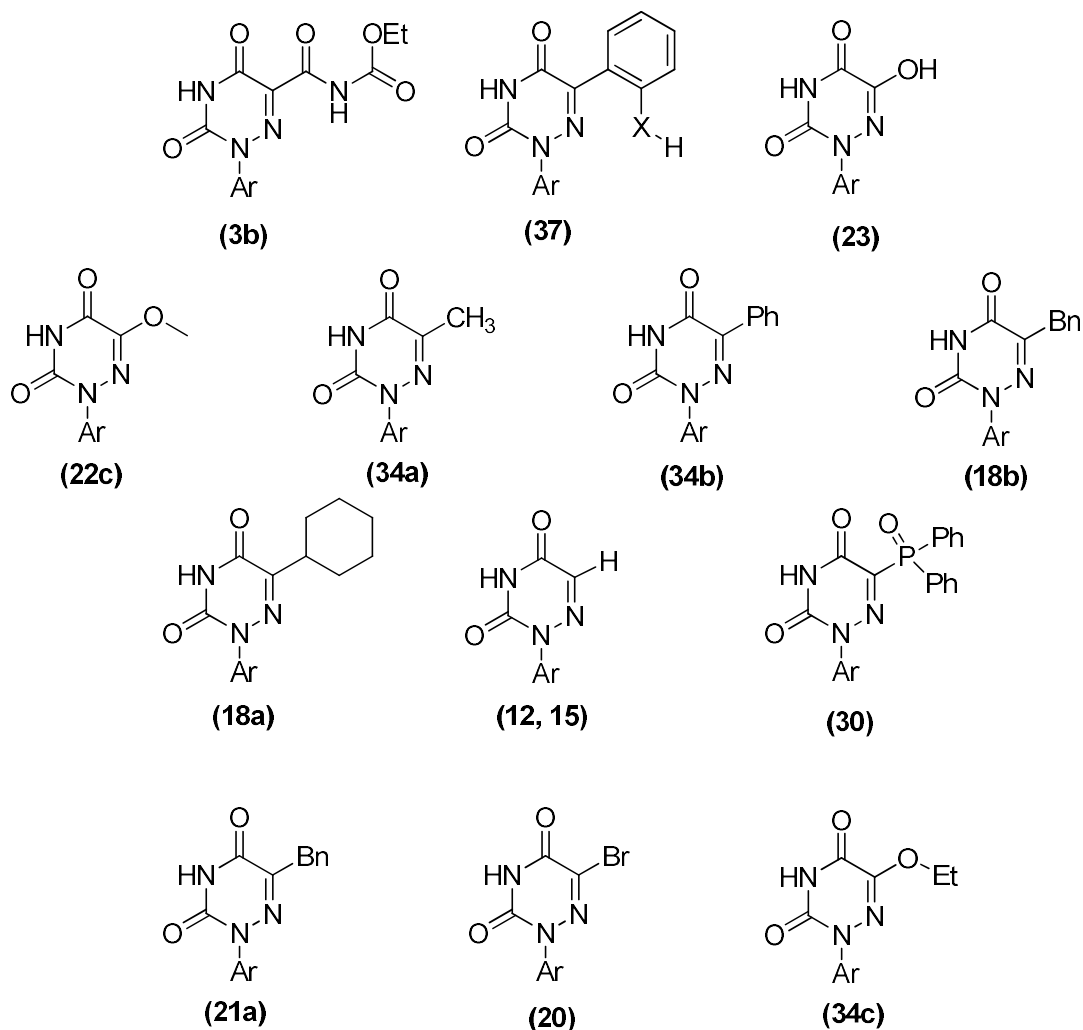


Schéma č. 6

3.1.1 Cyklizační metody

Nejrozšířenějším přístupem, pomocí kterých lze 1-aryl-6-azauracily připravit, jsou metody využívající cyklizačních reakcí arylhydrazonů. Ty patří mezi nejvýhodnější způsoby hlavně proto, že arylhydrazony lze velmi snadno a ve velkých výtěžcích připravit azokopulační reakcí diazoniových solí s látkami obsahující vhodně aktivovanou methylenovou skupinu.

Na základě toho, mezi kterými atomy probíhá uzávěr cyklu, rozlišujeme tyto cyklizační reakce do tří typů (*viz schéma č. 7*).

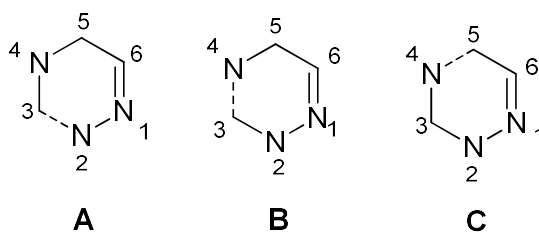
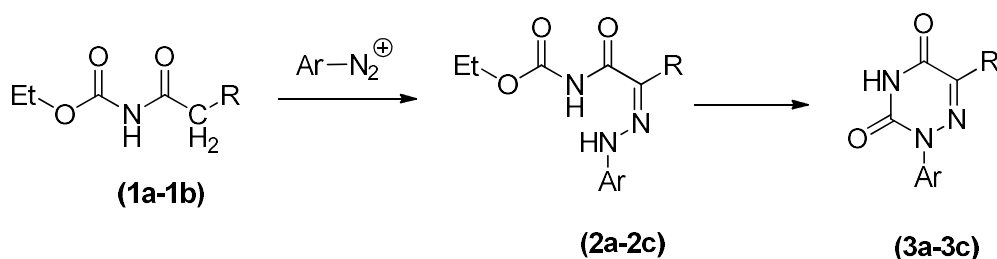


Schéma č. 7

3.1.1.1 Cyklizační metody založené na vzniku vazby mezi N₂ – C₃ (Typ A)

Jedná se především o cyklizační reakce N-[(arylhrazono)-acyl]-karbamátů. Arylhrazony byly pro tyto reakce připraveny ve vysokém výtěžku azokopulací diazoniových solí s ethyl-kyanoacetylkarbamátem (**1a**)⁸⁻⁴², v případě arylhrazonů (**2b**) se jednalo o azokopulaci s ethyl malonyl-bis-karbamátem (**1b**)⁴²⁻⁴⁹. Následné cyklizace bylo docíleno v bazickém prostředí nebo také termicky⁸⁻⁴⁹. Mechanismy jednotlivých cyklizací jsou podrobněji diskutovány v textu níže (viz kapitola č. 3.1.1.1.1. a 3.1.1.1.2).

V literatuře je také popsán postup, ve kterém byla u hrazonu (**2b**) provedena hydrolyza a dekarboxylace jedné urethanové funkce. Tento hrazon (**2b**) byl znovu azokopulován za vzniku látky (**2c**), která byl dále cyklizována na 6-azauracil (**3b**), obsahující v poloze 5 fenylazo skupinu⁴³(viz schéma č. 8).



R = a) -CN; b) -CO-NH-COOC₂H₅; c) -N=N-Ph

Schéma č. 8

3.1.1.1.1 Mechanismus termické cyklizace

V případě mechanismu termické cyklizace arylhydrazonokarbamátů se vychází z předpokladu, že v důsledku vyšší teploty dochází k oslabení vodíkové vazby, která stabilizuje pro cyklizaci nepříznivý geometrický izomer. To umožní přeuspořádání molekuly na izomer vhodný pro cyklizaci, ve kterém je možný nukleofilní atak na karbamátový karbonyl a vznik triazinového cyklu za současné eliminace molekuly ethanolu (viz schéma č. 9).

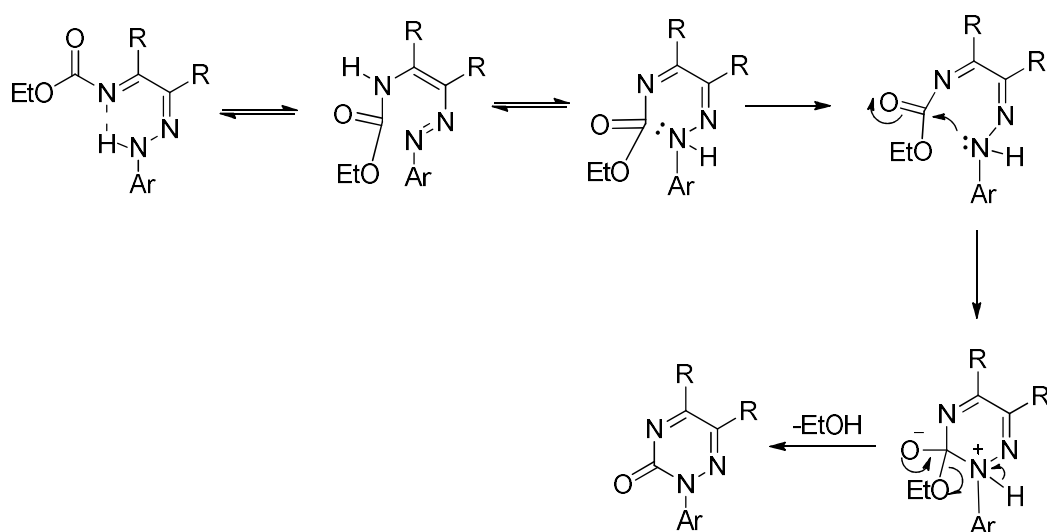


Schéma č. 9

3.1.1.1.2 Mechanismus alkalické cyklizace

Arylhydrazony, které ve své struktuře obsahují kyselé vodíky, mohou podléhat také cyklizaci alkalické. Reakce je pravděpodobně zahájena deprotonací N-H skupiny a díky vzniku aniontu na dusíku, je molekula schopna snadné izomerizace. Ta umožní nukleofilní atak na karbonyl a uzávěr cyklu (viz schéma č. 10).

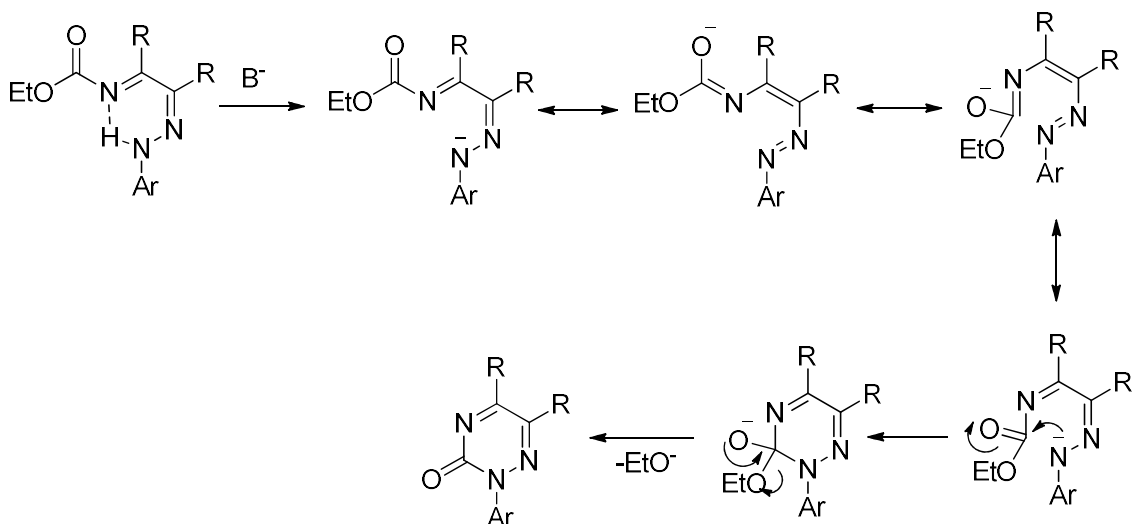
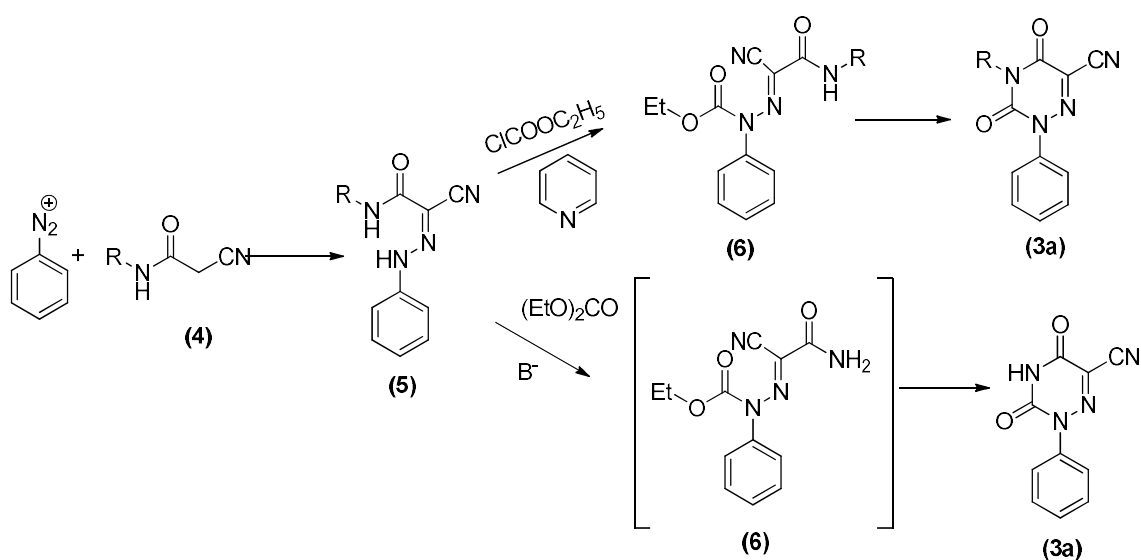


Schéma č. 10

3.1.1.2 Cyklizační metody založené na vzniku vazby mezi C₂ a N₃ (Typ B)

Výchozí hydrazony (5) byly opět připraveny azokopulací diazoniových solí, v tomto případě s kyanacetylamidem (4), popř. jeho *N*-methylovaným derivátem (4). Tvorby triazinového cyklu bylo docíleno dvěma různými postupy. Prvním z nich je acylace arylhydrazonů (5) pomocí ethyl-chlorformiátu a následné termické cyklizace takto připravených *N*-ethoxy karbonylderivátů (6)^{50, 51}. Druhá metoda využívá také acylaci, avšak pomocí diethylkarbonátu. Cyklizace je dosaženo v bazickém prostředí a to bez izolace acylovaného produktu (6)¹⁷ (viz schéma č. 11).



a) R = -H, -CH₃,

Schéma č. 11

3.1.1.3 Cyklizace založené na vzniku vazby mezi atomy N₃ a C₄

Tyto reakce jsou z cyklizačních reakcí nejméně využívané. Doposud bylo popsáno jen pár případů, ve kterých došlo k uzávěru mezi atomy N₃ a C₄ za vzniku 1,2,4-triaznového cyklu.

3.1.1.3.1 Cyklizace arylsemikarbazonů, resp. arythiosemikarbazonů mesoxaldinitrilů

Díky dvojnásobné aktivaci methylenové skupiny u dinitrilu kyseliny malonové, lze azokopulační reakcí připravit ve velice vysokých výtěžcích příslušné arylhydrazony, formálně pojmenované jako hydrazony dinitrilu kyseliny mesoxalové (**7**). Tyto hydrazony (**7**) jsou dále vystaveny reakcím s izokyanáty, popř. izothiokyanáty, které vedou ke vzniku semikarbazonů (**8a**), resp. semithiokarbazonů (**8b**). Ty jsou bez izolace cyklizovány za vzniku příslušných 6-azacytosinů¹⁷ (**9a**), resp. 2-thio-6-azacytosinů⁵² (**9b**) (viz schéma č. 12).

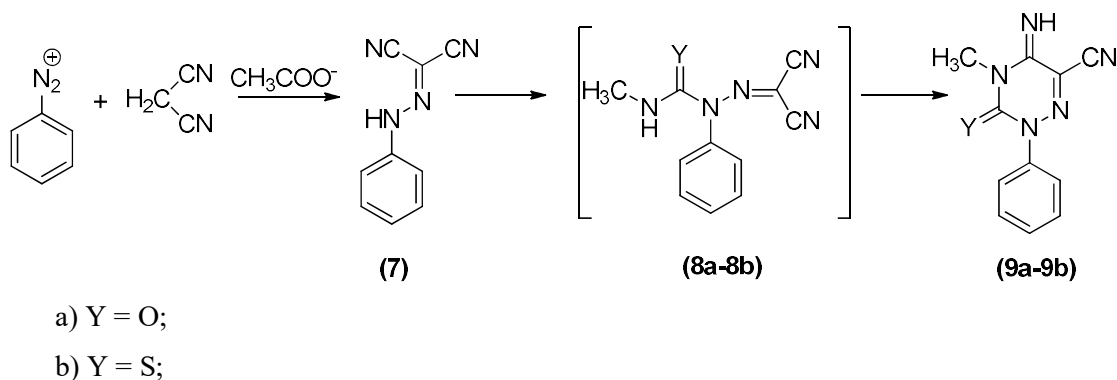


Schéma č. 12

Kyselá hydrolyza takto připravených látek (**9a-9b**) poskytla 3-substituované 1-aryl-6-azauracil-5-karbonitrily (**3a**), resp. jeho thioderiváty (**10b**)⁵² (viz schéma č. 13).

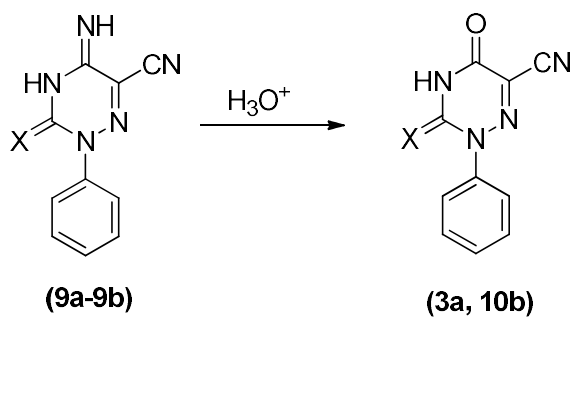


Schéma č. 13

3.1.1.3.2 Cyklizace 2-arylseмикarbazonů α -ketokyselin

Pouze některé 2-arylseмикarbazony kyseliny glyoxylové (**11**) byly převedeny na triaziny (**12**) a to působením acetanhydridu. Touto cestou byl získán zástupce 1-aryl-6-azauracilů (**12**) obsahující v poloze 5 vodík (viz schéma č. 14).

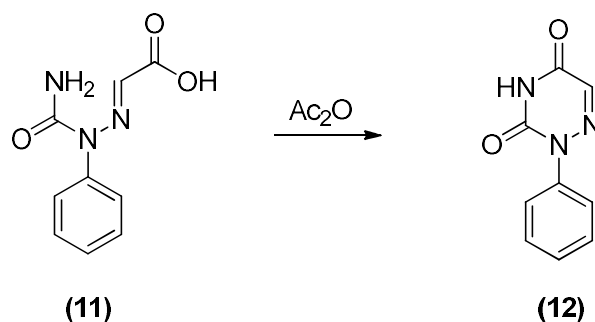
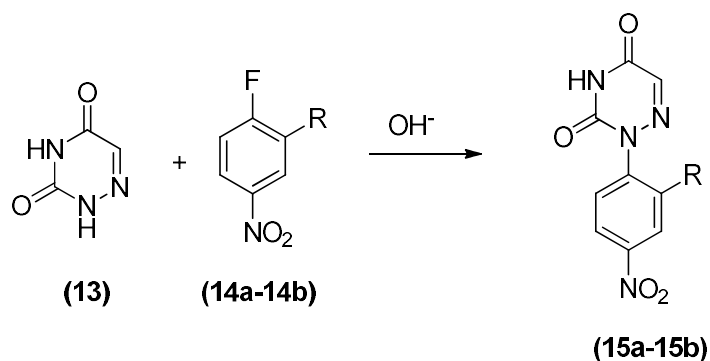


Schéma č. 14

3.1.2 Příprava 1-aryl-6-azauracilů arylací 6-azauracilů

Touto metodou je rovněž možné získat 1-aryl-6-azauracily (**15**) obsahující v poloze 5 atom vodíku. Pro arylaci 6-azauracilového cyklu (**13**) bylo využito nukleofilní substituce na 4-nitrofluorobenzenu (**14a**) a také 2,4-dinitrofluorobenzenu (**14b**)^{16, 53} (viz schéma č. 15).



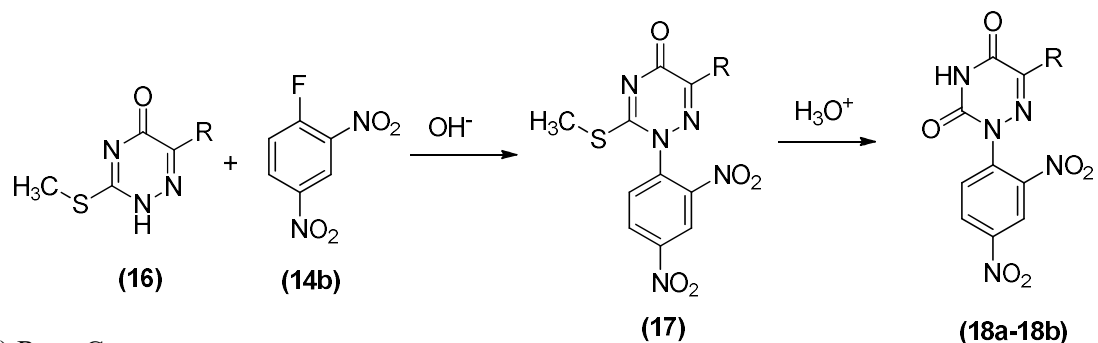
a) R = - H;

b) R = - NO₂;

Schéma č. 15

V případě 2-methylthio-6-azauracilů (**16**) došlo po arylaci ke kyselému odhydrolyzování methylthio skupiny⁵⁴. Tímto postupem se podařilo připravit

1-aryl-6-azauracily s cyklohexylem (**18a**), popř. benzylem (**18b**) v poloze 5 (viz schéma č. 16).

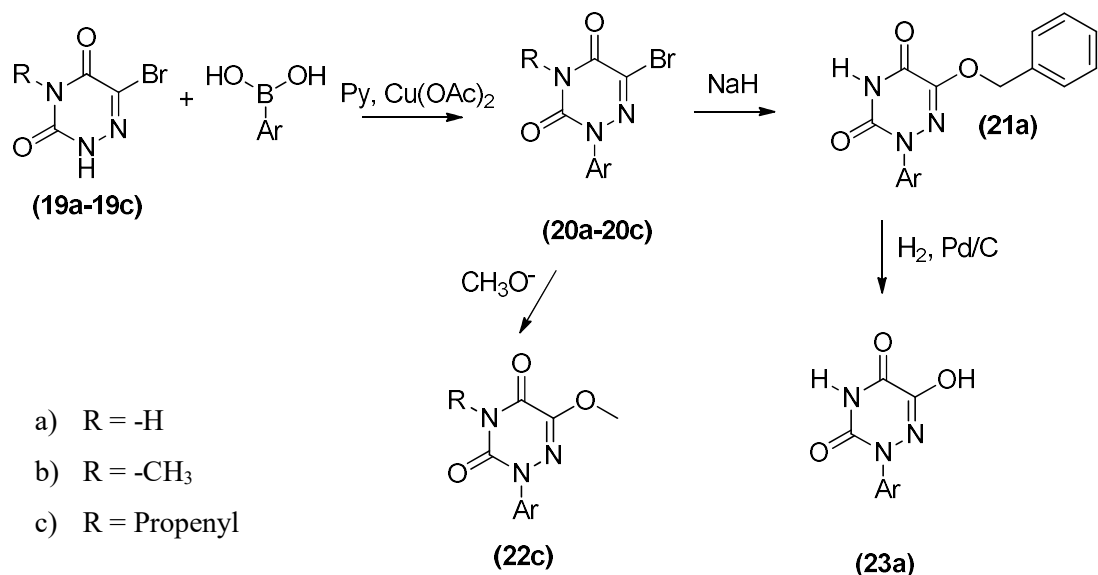


a) R = - Cy;

b) R = - Bn;

Schéma č. 16

Dalším způsobem, kterým byla dosáhnuta arylace 6-azauracilu (**19a-c**) využívá podmínek Cham-Lam reakce. Ta je založena na schopnosti fenyloboronových kyselin v přítomnosti octanu měďnatého arylovat atom dusíku v triazinovém cyklu⁵⁵. Američtí autoři využili tento 1-aryl-6-azauracil (**20a**) k nukleofilní substituci za brom, kdy jako nukleofilní činidlo vystupoval benzylalkohol. Vzniklý benzylether (**21a**) byl následně odredukován za vzniku hydroxy skupiny v poloze 5 (cit.⁵⁶). K tvorbě methoxy skupiny v téže poloze byl jako nukleofil použit methanolát sodný⁵⁷. (viz schéma č. 17).



a) R = -H

b) R = -CH₃

c) R = Propenyl

Schéma č. 17

3.1.3 Příprava 1-aryl-6-azauracilů přesmykem

Prozatím bylo popsáno pouze pár metod využívající přesmykové reakce pro přípravu 1-aryl-6-azauracilů. První z nich vychází z reakce sloučeniny **(24)** s fenolátem. V této reakci dochází k substituci benzylmerkapto skupiny za aryloxy skupinu a vzniká sloučenina **(25)**. Ta, aniž by byla izolována, přesmykuje v důsledku zvýšené teploty. V posledním kroku probíhá katalytická hydrogenace látky **(26)** za účelem odstranění benzylové skupiny a vzniku 1-aryl-6-azauracilu **(12)**⁵⁸ (viz schéma č. 18).

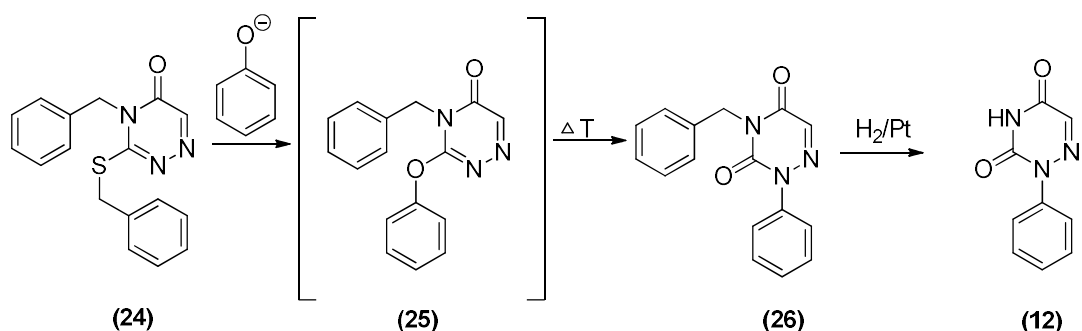


Schéma č. 18

Ve druhé metodě popisují autoři reakce difenylfosfinového izokyanátu **(27)** s C,N disubstituovanými nitriliminy **(28)**. Tyto látky reagují ve smyslu [3+3]cykloadice za vzniku šestičlenného kruhu látky **(29)**. Esterická funkce této látky **(29)** je následně hydrolyzována a dochází k přesmyku, ve kterém vzniká tento 1-aryl-6-azauracil **(30)**⁵⁹ (viz schéma č. 19).

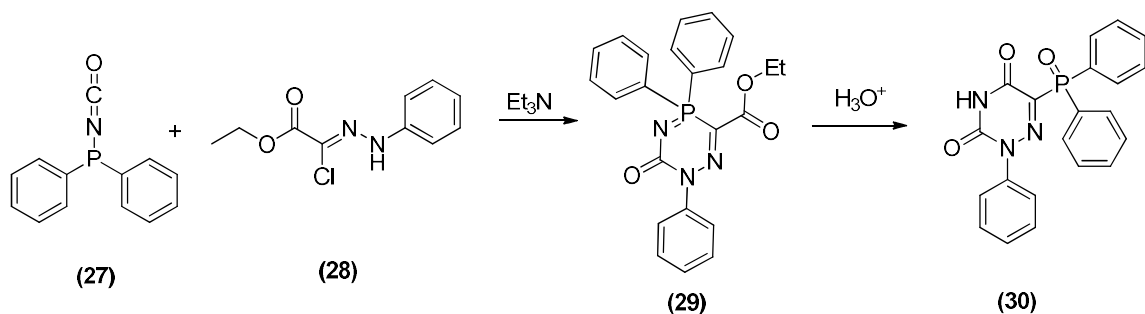
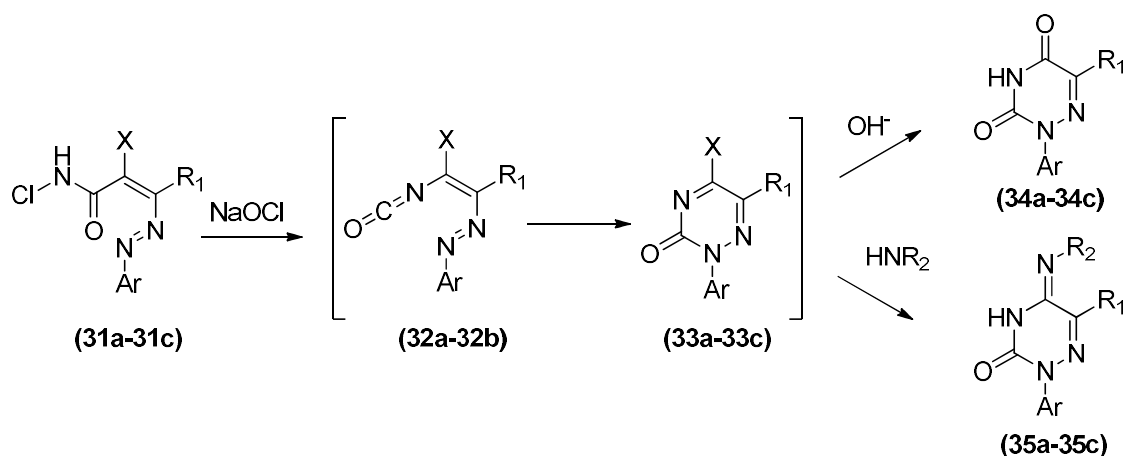


Schéma č. 19

Velice výhodným postupem se ukázaly býti reakce využívající přesmyku N-chlorovaných amidů azosloučenin **(31)**. Jedná se o Hoffmanovo odbourávání, ve kterém vznikající izokyanáty **(32)** ihned cyklizují uzávěrem cyklu mezi atomy N_2 a C_3 .

V závislosti na tom, jakým podmínkám vystavíme takto připravené látky (**33**), lze převést sloučeniny na 1-aryl-6-azauracily (**34**), popř. 1-aryl-azacytosiny (**35**). Tímto způsobem byla připravena celá řada sloučenin, mezi kterými jsou pro nás nejzajímavější látky nesoucí methyl, phenyl či ethoxy skupinu v poloze 5 (cit.⁶⁰) (viz schéma č. 20).

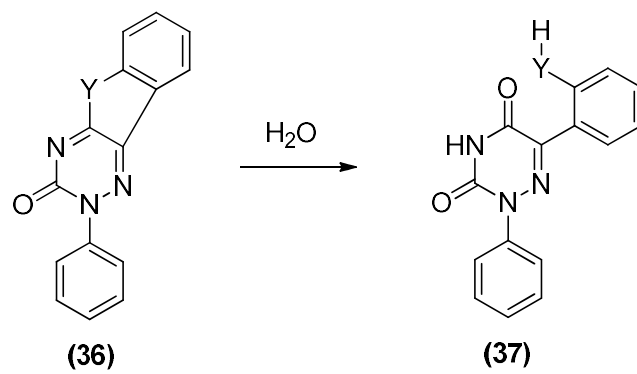


- a) $R_1 = -Me$; $R_2 = -CH_3, -H$; $X = -Br, -Cl$
 b) $R_1 = -Ph$; $R_2 = -CH_3, -H$; $X = -Br, -Cl$
 c) $R_1 = -OEt$; $R_2 = -CH_3, -H$; $X = -Br, -Cl$

Schéma č. 20

3.1.4 Příprava 1-aryl-6-azauracilů z kondenzovaných 1,2,4-triazinů

Hydrolýzy furanového, resp. tiofenového cyklu přikondenzovanému k 1,2,4-triazinovému (**36**) probíhají velice snadno za vzniku nekondenzovaných 1,2,4-triazinů (**37**). Takto lze připravit 1-aryl-6-azauracily s aromatickým substituentem v poloze 5. Tato metoda se jeví jako velice užitečná, jelikož výchozí látky lze připravit ve vysokém výtěžku azokopulací příslušných benzo[*b*]furanových, popř. benzo[*b*]thiofenových karbamátů^{61, 62} (viz schéma č. 21).



Y = -O,

Y = -S,

Schéma č. 21

3.2 Modifikace 1-aryl-6-azauracilů-5-karbonitrilů

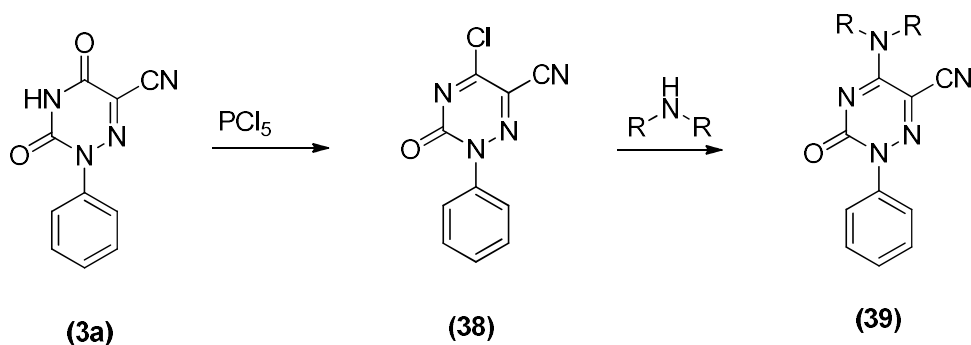
V předchozím textu byly popsány přístupy a reakce, kterými lze 1-aryl-6-azauracily připravit. Asi nejvíce jsou prozkoumány 1-aryl-6-azauracily s nitrilovou skupinou v poloze 5. Z tohoto pohledu je zde uveden i stručný přehled jejich reaktivity a možné chemické modifikace. Jelikož jsou v těchto sloučeninách přítomny dvě karbonylové skupiny, nitrilová skupina a nukleofilní atom dusíku, byla provedena celá řada experimentů s cílem tyto molekuly modifikovat.

3.2.1 Reaktivita karbonylových skupin

V 1-aryl-6-azauracilech jsou přítomny dvě karbonylové skupiny v poloze 2 a 4. Avšak pouze pár reakcí založených na nukleofilním ataku karbonylového uhlíku byly doposud popsány.

3.2.1.1 Reaktivita karbonylové skupiny v poloze 4

Přestože je tato karbonylová skupina více reaktivní než karbonyl v poloze 2, byla popsána pouze jedna její modifikace. Prvním krokem je využití keto-enol tautomerie a převedení sloučeniny (**3a**) pomocí PCl_5 na chlorderivát (**38**). V následující reakci dochází k nukleofilní substituci s příslušným aminem za vzniku *N,N*-disubstituovaných derivátů 1-aryl-6-azacytosinů(**39**)⁶³ (viz schéma č. 22).

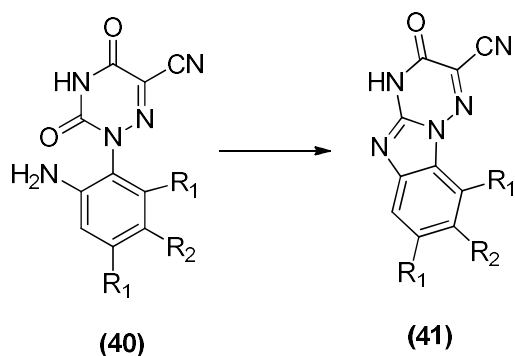


R = -H, -Et, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-

Schéma č. 22

3.2.1.2 Reaktivita karbonylové skupiny v poloze 2

Navzdory menší reaktivitě této skupiny, podařilo se i tento karbonyl v poloze 2 modifikovat. A to díky cyklokondenzačním reakcím, jejichž hnací silou je vznik cyklu. Vzniku benzimidazolového kruhu sloučenin (**41a-41d**) se docílilo zahříváním výchozích látek (**40a-40b**) nad teplotu tání, varem v kyselině octové^{64, 65} nebo varem v anisolu⁶⁵ (viz schéma č. 23).



- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| a) $R_1 = R_2 = H$ | c) $R_1 = H; R_2 = -OCH_3$ |
| b) $R_1 = R_2 = -OCH_3$ | d) $R_1 = H; R_2 = -CH_3$ |

Schéma č. 23

V případě těchto o-karbamoyl derivátů se termickou cyklizací podařilo připravit látky obsahující chinazolinový cyklus(**43**)⁴²(viz schéma č. 24).

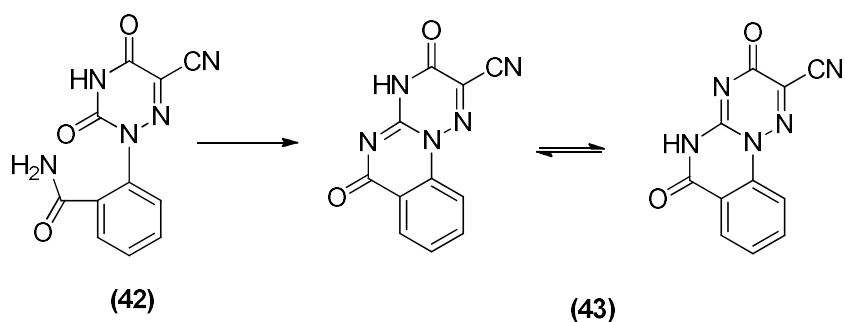


Schéma č. 24

3.2.2 Chemické přeměny nitrilové skupiny

Nitrilová skupina v těchto látkách je velice reaktivní, a to především pro adice nukleofilní. Její modifikace pomohla rozšířit deriváty 1-aryl-6-azauracilu o další funkční skupiny v poloze 5.

3.2.2.1 Adice O-nukleofilů

Při reakci 1-aryl-6-azauracilů (**3a**) s vodnými hydroxidy lze dosáhnout alkalické hydrolyzy nitrilové skupiny. V závislosti na reakčních podmínkách lze zachytit amid příslušné karboxylové kyseliny (**44**), který je meziproduct při hydrolytické reakci nitrilu na karboxylovou kyselinu (**45**). To, že je nitrilová skupina 1-aryl-6-azauracilu velice labilní v alkalickém prostředí svědčí i fakt, že při cyklizační reakci arylhydrazonů v přítomnosti hydroxidu byl jako vedlejší produkt pozorován vznik produktu hydrolyzy⁶⁶ (**44**) (viz schéma č. 25).

Obecnější metoda pro přípravu karboxylových kyselin (**45**) je hydrolyza nitrilu (**3a**) v přítomnosti 20% kyseliny chlorovodíkové^{10, 12, 13, 19, 23, 25, 27-29, 32, 34, 42, 51, 64, 67}.

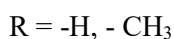
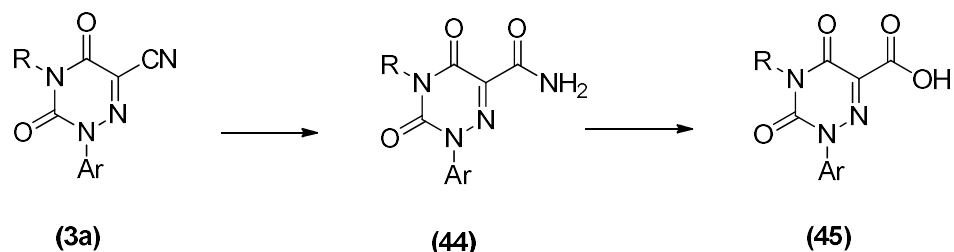


Schéma č. 25

Karboxylovou funkci 1-aryl-6-azauracilů (**45**) lze dále převést na chlorid (**46**) a esterifikací na methyl a ethylester karboxylové kyseliny (**49**). K esterům (**49**) vedou také reakce chloridu (**46**) karboxylové kyseliny s ethanolem, popř. methanolem. Tento chlorid (**46**) dále slouží jako výchozí látka pro přípravu různě substituovaných amidů (**44**). Reakcí chloridu kyseliny (**46**) s hydrazinem, se docílilo vzniku hydrazidu (**47**), který byl nitrosací převeden na azid (**48**). Ten byl Curtiovým odbouráváním v přítomnosti ethanolu převeden na 1-aryl-6-azauracil (**50**), obsahující v poloze 5 karbamátovou skupinu^{68, 69} (viz schéma č.26).

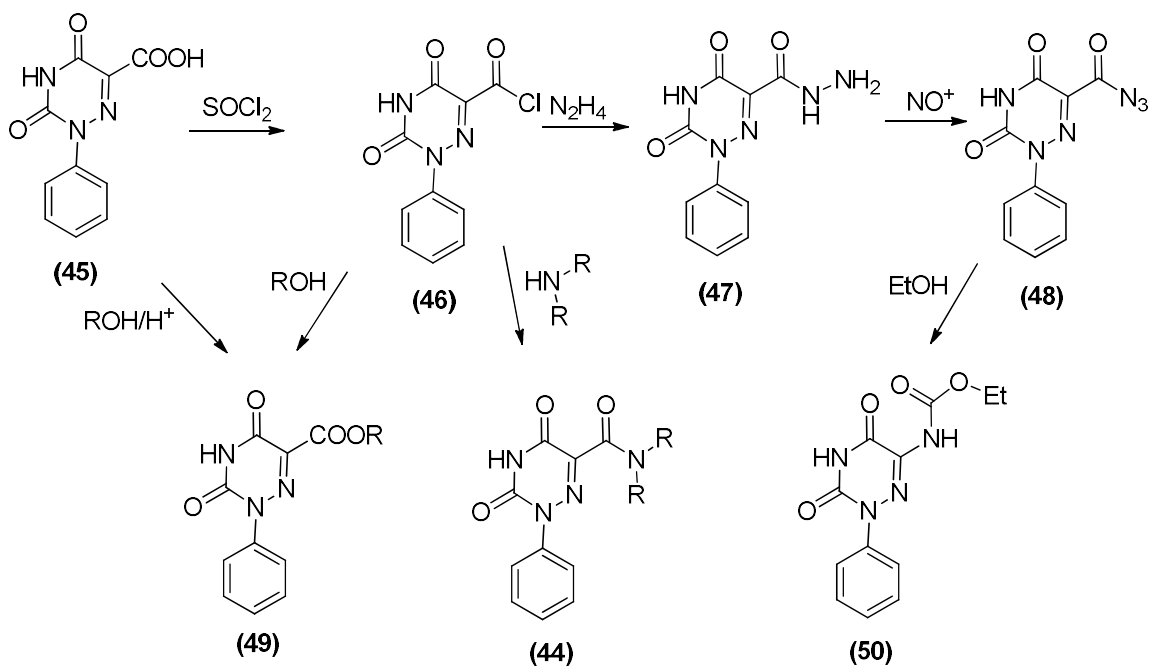


Schéma č. 26

Nitrily (**3a**) také podléhají adici alkoholů v kyselém prostředí za vzniku soli iminoetheru (**51**). Ten lze dále převést na amidy (**44**) či amidiny (**52**), popř. estery (**49**). Vzniku esteru (**49**) lze docílit z nitrilu (**3a**) bez nutnosti izolovat iminoether (**52**)^{63, 65} (viz schéma č. 27).

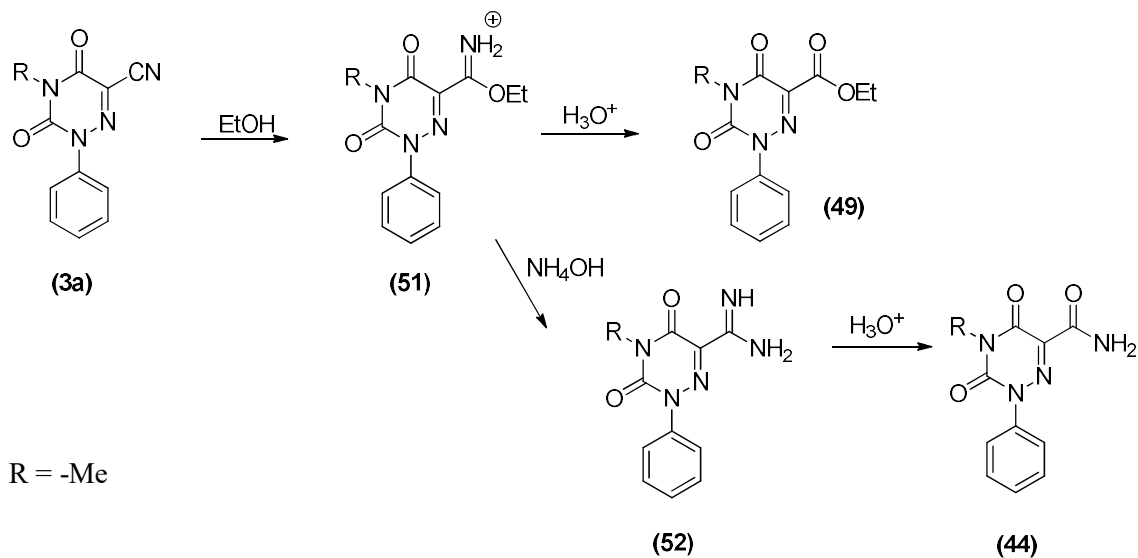


Schéma č. 27

3.2.2.2 Adice S-nukleofilů

Jedinou popsanou reakcí zahrnující adici S-nukleofilů je adice sulfanu. Tato reakce poskytuje thioamid karboxylové kyseliny (**53**)^{9, 31, 39, 51, 66, 67, 70} (viz schéma č. 28).

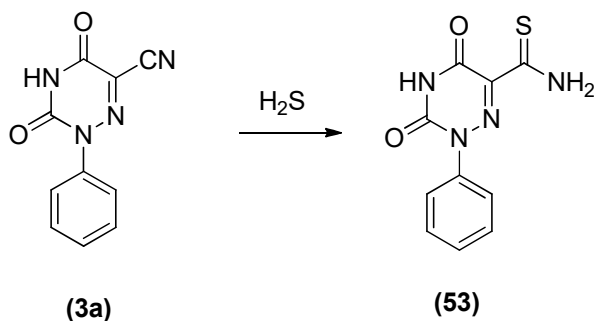


Schéma č. 28

3.2.2.3 Adice N-nukleofilů

Prozatím pouze reakce hydroxylaminu, který vystupuje jako N-nukleofil jsou v literatuře popsány. Vznikající amidoximy (**54**) mohou být dále modifikovány reakcí s acetanhydridem a slouží pro tvorbu oxadiazolového skeletu (**55**)^{10, 11, 23, 24, 27, 34, 35, 37, 67, 71, 72} (viz schéma č. 29).

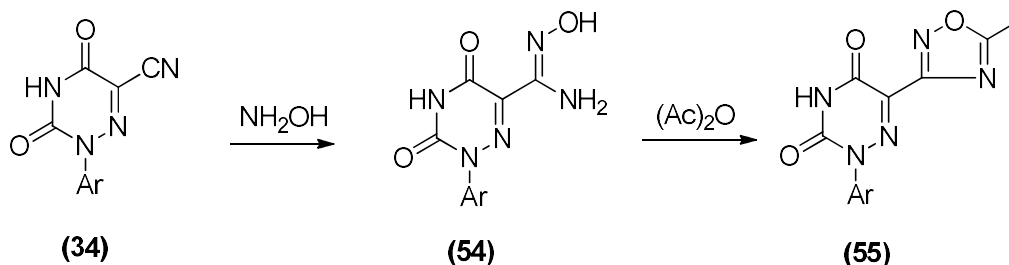


Schéma č. 29

3.2.3 Alkylační reakce 1-aryl-6-azauracilů

Díky kyselému charakteru NH skupiny umístěné mezi dvěma karbonylovými skupinami, probíhají alkylační reakce velice snadno. Alkylace atomu dusíku v poloze 3 se docílilo reakcí alkylačního⁷³ činidla s 1-aryl-6-azauracilem (**3a**) v bazickém prostředí^{65, 73} nebo také použitím diazomethanu⁵⁰. Modernějším přístupem je alkylace za podmínek Mitsunobu reakce nebo také Cham-Lam reakce⁷⁴ (viz schéma č. 30).

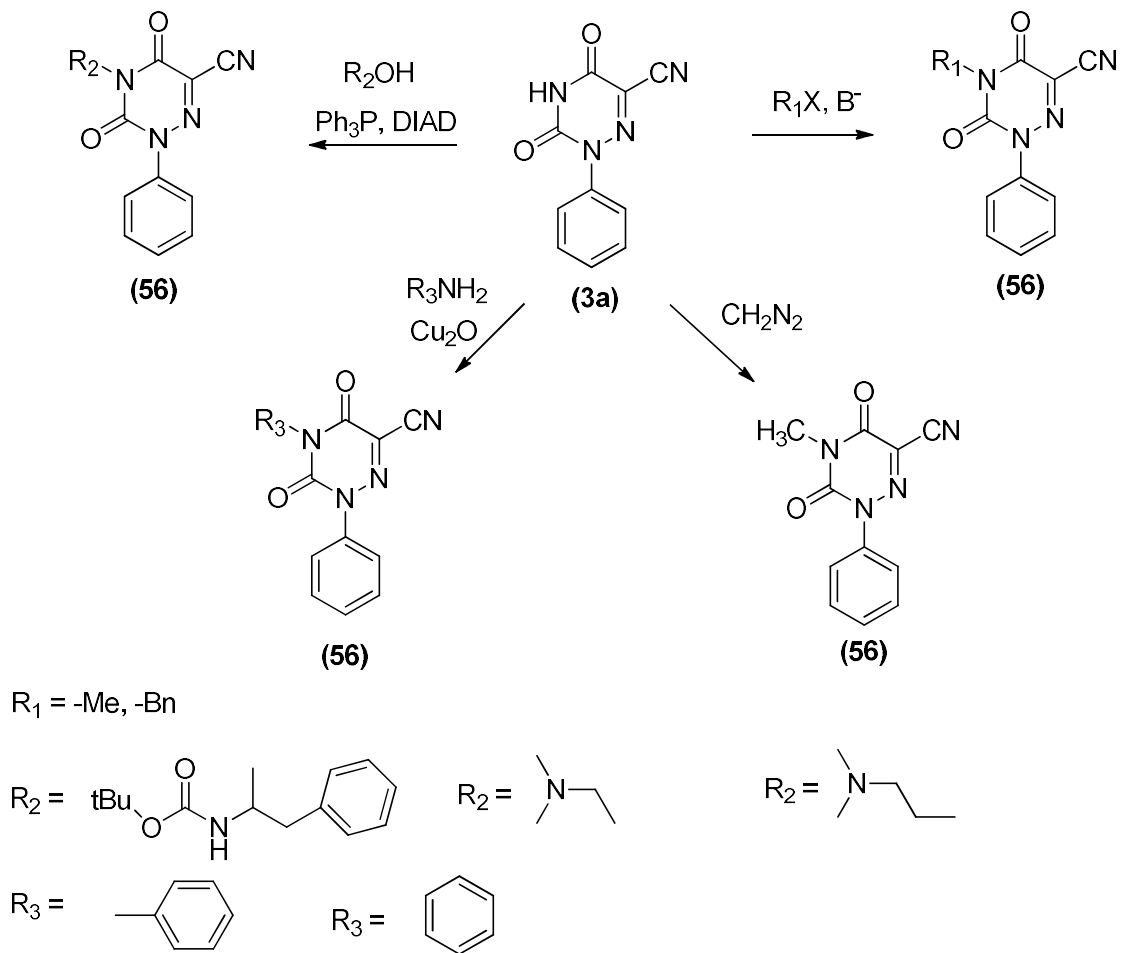


Schéma č. 30

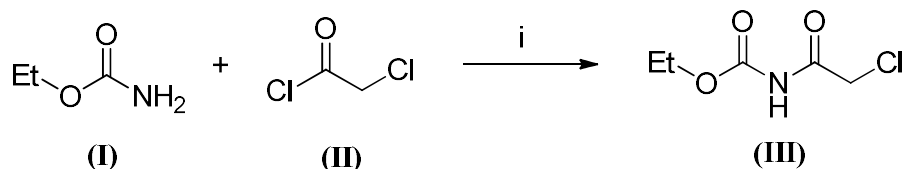
4 Výsledky a diskuze

Následující kapitola je rozdělena do dvou hlavních částí. V první části jsou popsány reakce a experimenty, které byly provedeny ve snaze připravit nové 5-substituované 1-aryl-6-azauracily. Druhá část se zabývá modifikačními reakcemi 1-fenyl-6-azaizocytosinu (XXXVII).

4.1 Příprava 1-aryl-6-azauracilů substituovaných v poloze 5

V následujícím textu jsou popsány reakce vedoucí k přípravě substituovaných 1-aryl-6-azauracilů, mající v poloze 5 sulfonylovou a nitro skupinu. Hlavním principem přípravy těchto látek bylo využití metody, která je založena na cyklizační reakci příslušných arylhydrazonokarbamátů.

Pro tyto reakce bylo potřeba získat výchozí látku a to ethyl-chloracetylkarbamát (I). Ten byl připraven z komerčně dostupného urethanu (I) a chloridu kyseliny chloroctové (II) reakcí, která je již popsána v literatuře⁷⁵. Tyto dvě komponenty byly společně zahřívány při 110°C, kdy po 1 hodině došlo k vyloučení bílé látky, která byla poté rekrystalována z chloroformu (*viz schéma č. 31*).



(i) 110 °C, 1 h, 82 %

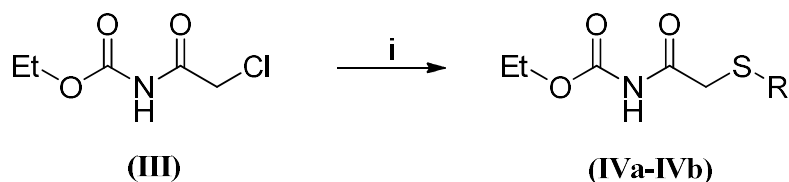
Schéma č. 31

4.1.1 Příprava 5-sulfonyl-1-aryl-6-azauracilů

Jak již bylo zmíněno, jednou ze skupin schopné vhodně aktivovat methylenovou skupinu nutnou pro azokopulační reakce je sulfon. K vytvoření sulfonylové skupiny na výchozí látce bylo proto potřeba provést následující reakce.

4.1.1.1 Příprava sulfanylkarbamátů (IVa-IVb)

Výše zmíněný chloracetylkarbamát (III) byl použit k reakci s ethanthiolátovou solí, popř. thiofenolem v přítomnosti uhličitanu draselného. Tato nukleofilní substituce za chlor umožnila vznik příslušných sulfanylkarbamátů (IVa-IVb). Tyto substituce probíhaly v acetonitrilu a přibližně po dvou hodinách došlo ke kvantitativní přeměně výchozí látky na produkt. Produkty těchto reakcí byly rekrystalovány ze směsi EtOH/H₂O, kde ale docházelo k velice malým výtěžkům (20%) rekrystalizace. Vzhledem k dostatečné čistotě byly tyto sulfidy použity do dalších reakcí bez čistící operace (viz schéma č. 32).



a) R = -Ph,

b) R = -Et

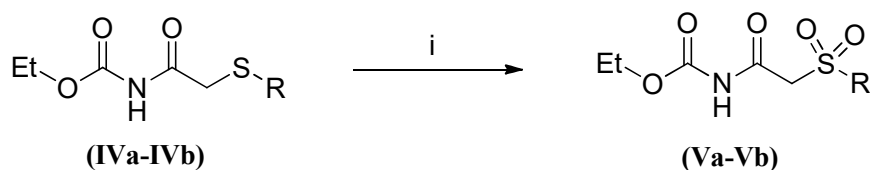
(i) a) Ph-SH, K₂CO₃, MeCN, rt, 2 h, 89 %; b) EtSNa, MeCN, rt, 1,5 h, 76 %

Schéma č. 32

4.1.1.2 Oxidace sulfanylkarbamátů (IVa-IVb) na sulfonylkarbamáty (Va-Vb)

Dalším logickým krokem vedoucím k sulfonylkarbamátům je oxidace sulfidů (IVa-IVb). Reakčními podmínkami jsme se nechali inspirovat v literatuře⁷⁶, kde byl na podobném substrátu použit k oxidaci Oxone®, což je směs hydrogenpersíranu, hydrogensíranu, a síranu sodného (2:1:1). Autoři prováděli reakce při laboratorní teplotě ve směsi rozpouštědel EtOH/EtOAc (1:1) a použili k oxidaci 10 ekvivalentů Oxonu®. V našem případě bylo pro oxidaci sulfidů (IVa-IVb) nejprve použito 5 ekvivalentů oxidačního činidla. Ke kvantitativní oxidaci výchozích fenylsulfidů (IVa) docházelo již 1 hodinu po začátku reakce, v případě ethylsulfidů (IVb) v řádech minut. V rámci optimalizace reakčních podmínek byla prováděna oxidace fenylsulfidů (IVa) při menším nadbytku oxidačního činidla. Při reakci, ve které byly použity 2 ekvivalenty oxidačního činidla, došlo k navýšení reakční doby v řádech hodin (7-8 h). Jako nejvhodnější reakci

v poměru ekvivalenty oxidačního činidla/délka reakční doby, byly zvoleny 3 ekvivalenty Oxonu®, při kterých byla reakční doba přibližně 3 h (viz schéma č. 33).



a) R = -Ph,

b) R = -Et

(i) 3 ekv. Oxone®, EtOH/EtOAc (1:1), rt, 3h, a) 92 %, b) 81 %

Schéma č. 33

Produkt reakce ethylsulfon (**Vb**) byl po zpracování reakce a odpaření rozpouštědla získán jako lehce nažloutlá kapalina, která poté ztuhla a vytvořila bílou krystalickou látku s charakteristicky štiplavým zápachem.

V případě fenylsulfonu (**Va**) jsme jako produkt reakce získali velice viskózní kapalinu, která neztuhla ani v důsledku velkého ochlazení. To naznačovalo na přítomnost určité nečistoty, která znesnadňuje krystalizaci. Tento předpoklad potvrdila také NMR analýza, ze které byla patrná přítomnost 5% nečistoty. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli o rekrystalizaci ze směsi EtOH/H₂O. Bohužel při pokusu o přečištění došlo k rozkladu fenylsulfonu (**Va**) na směs blíže neidentifikovatelných látek. Zajímavé bylo, že při ponechání fenylsulfonu (**Va**) ve formě kapaliny při 0°C došlo po několika měsících k samovolné krystalizaci látky. Vykrytalováním této látky ale bohužel nedošlo ke zmenšení podílu přítomné nečistoty.

4.1.1.3 Azokopulační reakce sulfonů (**Va-Vb**)

Ve více krokové syntéze 5-sulfonyl-1-aryl-6-azauracilů byl tento krok syntézy nejtěžejnější. A to z hlediska toho, zda bude methylenová skupina dostatečně aktivována a schopna azokopulace.

4.1.1.3.1 Optimalizace podmínek pro azokopulaci

Nejprve byla schopnost azokopulační reakce testována u fenylsulfonu (**Va**). S cílem najít ideální podmínky pro tyto reakce, byly prováděny azokopulace s benzendiazoniovou solí paralelně ve vodném prostředí za přítomnosti octanu sodného a také v pyridinu.

Pro reakci ve vodném prostředí bylo potřeba použít větší množství vody a octanu sodného v důsledku nižší rozpustnosti výchozího sulfonu (**Va**) pro to, aby reakce probíhala v roztoku. Kdy na 0,185 mmol (50 mg) fenylsulfonu (**Va**) připadalo 15 ml vody a 250 mg octanu sodného. Aby bylo docíleno úplné homogenizace výchozí reakční směsi byla směs sulfonu (**Va**), vody a octanu sodného zahřívána na teplotu 50°C. Následná reakce s benzendiazoniovou solí byla provedena po ochlazení směsi na 5°C, dříve než došlo k vysrážení výchozí látky. Několik minut po smíchání reakčních komponent se začala z roztoku srážet žlutá látka. Tahle skutečnost nám napověděla, že methylenová skupina je dostatečně reaktivní a schopna reakce s diazoniovými solemi. To bylo potvrzeno NMR a LC-MS analýzou produktu reakce, ve které bylo zjevné, že se jedná o příslušný arylhydrazon (**VIa**).

V případě reakce v pyridinu nebyl s rozpustností výchozí látky problém. Avšak při analýze směsi po azokopulační reakci bylo zjištěno, že je zde přítomen arylhydrazon (**VIa**) a také 1-aryl-6-azauracil (**VIIa**), který vznikl cyklizací tohoto hydrazonu (**VIa**). Toho faktu, že v pyridinu probíhá velice snadno cyklizační reakce bylo v následujícím reakčním kroku využito.

U reakcí, ve kterých jako výchozí látka vystupoval ethylsulfon (**VIIa**), byly pro azokopulační reakci zvoleny obdobné podmínky jako u fenylsulfonu (**VIa**), jen s tím rozdílem že na 0,185 mmol (41mg) ethylsulfonu (**VIIa**) připadlo 8 ml vody a 170 mg octanu sodného (viz schéma č. 34).

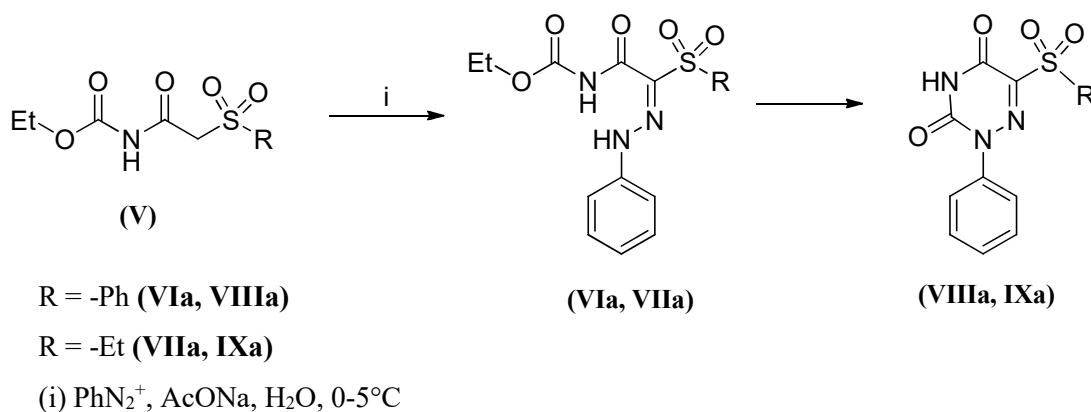
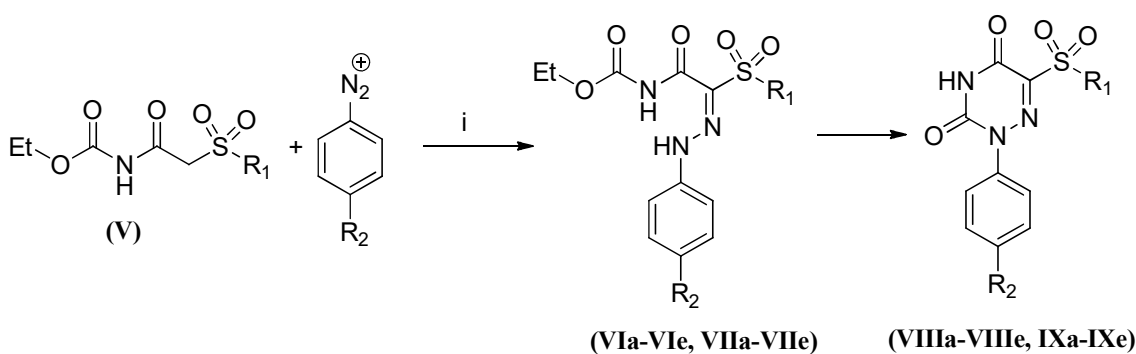


Schéma č. 34

4.1.1.3.2 Azokopulační reakce s různě substituovanými diazoniovými solemi

Jak bylo zmíněno, optimalizace podmínek pro azokopulační reakce byly hledány u reakce fenylsulfonu a nesubstituované benzendiazoniové soli. S cílem připravit sérii různě substituovaných arylhydrazonů byly prováděny azokopulace fenylsulfonu, popř. ethylsulfonu s diazoniovými solemi lišící se substituentem v *para* poloze (viz schéma č. 35).



a) $R_2 = -H$

b) $R_2 = -Me$

c) $R_2 = -OMe$

d) $R_2 = -NO_2$

e) $R_2 = -Br$

$R_1 = -Ph$ (VIa-VIe, VIIIa-VIIIe)

$R_1 = -Et$ (VIIa-VIIe, IXa-IXe)

(i) ArN_2^+ , AcONa, H_2O , $0-5^\circ C$

Schéma č. 35

Bylo zajímavé pozorovat, jak tyto azokopulace probíhají v závislosti na reaktivitě výchozí diazoniové soli. Bylo zjištěno, že rychlost a výtěžky reakcí byly nejvyšší u azokopulací diazoniových solí, které obsahují nitro skupinu v poloze *para*. Tím potvrdily předpoklad, že diazoniová sůl je tím reaktivnější, čím více jsou odtahovány elektrony od elektrofilního dusíku. Velmi dobré výtěžky poskytly také reakce diazoniových solí, obsahující v *para* poloze brom. Naopak, jednalo-li se o reakce *para* methoxy, či *para* methyl diazoniové soli, reakce probíhaly velmi pomalu a v malých výtěžcích (VIc = 5 %, VIb = 25 %, VIId = 25 %). S cílem zvýšit výtěžky u těchto reakcí, byly azokopulace provedeny za přítomnosti silnější báze, a to uhličitanu sodného namísto octanu sodného. Tato změna reakčních podmínek avšak nevedla k zvýšení výtěžků, naopak zásaditější prostředí způsobovalo cyklizaci arylhydrazonů (VIb-VIc, VIId) a vznik příslušných 6-azauracilů (VIId-VIIIc, IXb). Dalším pokusem jak docílit větších

výtěžků v případě hydrazonů (**VIb-VIc**, **VIIIb**), byl zvolen postup, ve kterém byla po azokopulacích prováděna extrakce namísto pouhého odsátí vysrážené látky. Bohužel se ukázalo, že extrakce nevede k izolaci většího množství produktu a navíc způsobí větší zněčištění těchto hydrazonů.

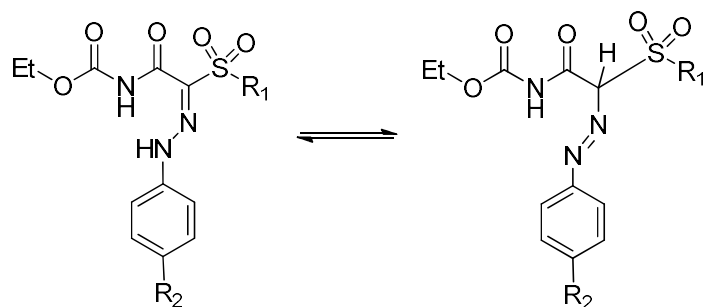
Jak bylo řečeno, v případě diazoniových solí obsahující v *para* poloze skupinu působící M⁺ nebo I⁺ efekty, byly pozorovány delší reakční časy azokopulačních reakcí a zároveň nižší výtěžky arylhydrazonů (**VIb-VIc**, **VIIIb-VIIIc**). Zářným příkladem těchto vlastností je *para* methoxy benzendiazoniová sůl, která v případě azokopulace s ethylsulfonem (**Vb**) vyžadovala k průběhu reakce a vysrážení produktu alespoň 16 hodin. Při prvotním provedení této reakce bylo analýzou vysráženého produktu ale zjištěno, že se jedná o směs hydrazonu (**VIIc**) a také 1-(*p*-methoxyfenyl)-6-azauracilu (**IXc**) v poměru přibližně (1:1). Proto byla tato reakce provedena ve větším měřítku, s cílem separace jednotlivých složek směsi. Bohužel se již nepodařilo připravit směs hydrazonu (**VIIc**) a 1-(*p*-methoxyfenyl)-6-azauracil (**IXc**) a další experimenty poskytly pouze cyklizovaný 1-(*p*-methoxyfenyl)-6-azauracil (**IXc**).

4.1.1.3.3 Studium arylhydrazonů pomocí NMR spektroskopie

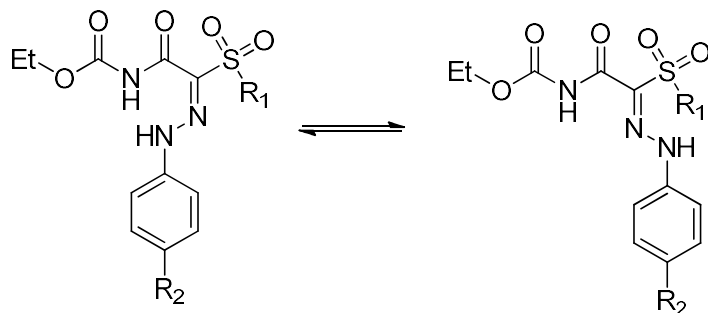
V rámci charakterizace nově připravených látek, byly všechny hydrazony analyzovány pomocí NMR spektroskopie. Zajímavé bylo, že v jejich spektrech byl pozorován téměř dvojnásobný počet signálů, než by mělo obsahovat spektrum těchto látek v čistém stavu. Souvislost mezi signály naznačovala, že se s největší pravděpodobností jedná o směsi dvou strukturně si velice podobných látek, nejpravděpodobněji o dva izomery.

Otázkou tedy bylo, o kterou izomerii, resp. izomery se jedná. Jelikož je obecně známo, že se hydrazony mohou vyskytovat ve dvou tautomerních formách a to v azo, popř. hydrazo formě, byl naší první myšlenkou výskyt této izomerie. Další možností byl výskyt dvou možných geometrických *E/Z* izomerů v důsledku přítomnosti dvojné vazby u jednotlivých forem (*viz příloha č. 1*). Pro objasnění těchto skutečností byly prováděny NMR experimenty u fenylylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**), a fenylylhydrazonofenylsulfonu (**VIa**) (*viz schéma č. 36*).

Tautomerie



Geometrická izomerie hydrazoforem



- a) $R_2 = -H$
- b) $R_2 = -Me$
- c) $R_2 = -OMe$
- d) $R_2 = -NO_2$
- e) $R_2 = -Br$

$R_1 = -Ph$ (VIa-VIe, VIIIa-VIIIe)

$R_1 = -Et$ (VIIa-VIIe, IXa-IXe)

Schéma č. 36

Naším záměrem bylo nejprve změřit tyto hydrazony ve dvou různých rozpouštědlech, a to v $CDCl_3-d$ a $DMSO-d_6$. Zajímalo nás, zda dojde ke změně poměrů signálů patřící různým látkám. Z takto změřených NMR spekter bylo patrné, že ke změně poměru signálů v různých rozpouštědlech došlo (viz tabulka č. 1; příloha č. 2).

Tabulka č. 1 - Poměr signálů u látek VIa a VIIa patřící rozdílným izomerům

	Rozpouštědlo	
	CDCl ₃ - <i>d</i>	DMSO- <i>d</i> ₆
VIa	jedna látka	5:1
VIIa	2:1	4:1

Na základě tohoto zjištění jsme ale nebyli schopni říct, o kterou z případných izomerií se jedná. V případě hydrazonu s ethylsulfonylovou skupinou (**VIIa**) byl proveden NMR experiment, ve kterém byl tento hydrazon (**VIIa**) změřen při teplotě 70 °C. Zajímavé bylo, že vyšší teplota téměř nezpůsobila změnu ve spektru a poměr intenzity signálů zůstal zachován, což bychom neočekávali v případě tautomerie ani geometrické izomerie. U geometrické izomerie ale lze tento fakt odůvodnit proto, že energetická bariéra mezi *E* a *Z* izomery je daleko větší než mezi tautomery a zvýšení teploty přibližně o 50 °C nemusí být dostačující. Tato hypotéza však pro vyslovení závěru musela být podložena dalším experimentem.

U obou hydrazonů (**VIa**, **VIIa**) byly tedy změřeny APT experimenty, od kterých jsme očekávali, že bude patrná přítomnost signálů odpovídající atomům uhlíku nesoucí lichý, popř. sudý počet vodíků. Teoretický počet jednotlivých signálů je uveden v tabulce níže (*viz tabulka č. 2*).

Tabulka č. 2 - Přehled počtu očekávaných signálů atomů uhlíků nesoucí lichý (C_{x+1}), popř. sudý nebo žádný(C_x) počet atomů vodíků

	Tautomery (počet signálů)		Geometrické izomery (počet signálů)	
	C _x	C _{x+1}	C _x	C _{x+1}
VIIa	11	11	12	10
VIa	11	15	12	14

U fenylylhydrazonofenylsulfonu (**VIa**) nešlo z APT spektra s určitostí rozhodnout o směs kterých izomerů se jedná, to hlavně v důsledku většího počtu signálů v aromatické části spektra, které se nepodařilo s jistotou přiřadit. Odpověď na otázku, o které dva izomery se zřejmě jedná, přinesl až APT experiment fenylylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**),

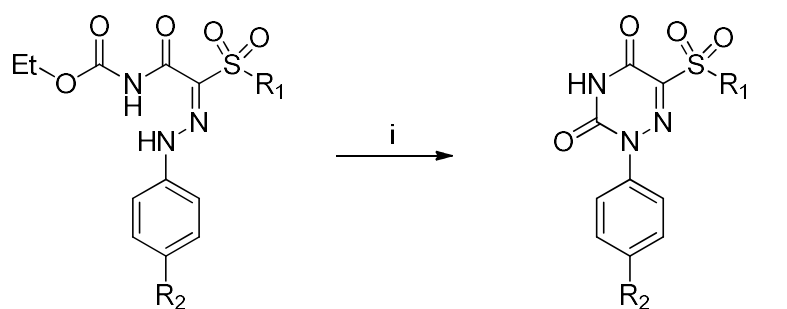
z jehož APT spektra lze s jistotou odečíst 10 signálů odpovídající atomům uhlíku s lichým počtem vodíků a 12 signálů odpovídajícím uhlíkům s žádným, nebo sudým počtem uhlíků (viz příloha č. 3). Tyto čísla odpovídají počtu signálů, které byly očekávány ve spektru dvou geometrických izomerů ve směsi.

Na základě výše diskutovaných skutečností lze říci, že s největší pravděpodobností se jedná o směs dvou geometrických izomerů. Abychom ale mohli s určitostí rozhodnout o tom, zda se opravdu o směs geometrických izomerů jedná, musela by být provedena detailnější studie s použitím derivátů obsahující izotopicky značený dusík ^{15}N .

Vzhledem ke komplikovanosti spekter, zapříčiněné výskytem dvou forem hydrazonů (VIa-VIe), je ve výpisu NMR spekter neobvykle uveden výskyt signálů jednotlivých izomerů s jejich integrální inenzitou ve spektru.

4.1.1.4 Cyklizační reakce hydrazonů (VIa-VIe, VIIa-VIIe) vedoucí k 1-aryl-6-azauracilům (VIIIa-VIIIe, IXa-IXe)

V teoretické části byly popsány metody, díky kterým dojde k cyklizaci příslušných hydrazonů za vzniku 1,2,4-triazinů. Převážně se jedná o termické cyklizace, ke kterým většinou dochází varem ve vysokovroucím rozpouštědle a o cyklizace v bazickém prostředí. Z tohoto důvodu byla naše pozornost věnována hlavně těmto dvěma přístupům (viz schéma č. 37).



- a) $\text{R}_2 = -\text{H}$ (VIa-VIe, VIIa-VIIe) (VIIIa-VIIIe, IXa-IXe)
 b) $\text{R}_2 = -\text{Me}$ $\text{R}_1 = -\text{Ph}$ (VIa-VIe, VIIIa-VIIIe),
 c) $\text{R}_2 = -\text{OMe}$ $\text{R}_1 = -\text{Et}$ (VIIa-VIIe, IXa-IXe)
 d) $\text{R}_2 = -\text{NO}_2$
 e) $\text{R}_2 = -\text{Br}$
 (i) a) B^- , b) ΔT

Schéma č. 37

4.1.1.4.1 Cyklizace v bazickém prostředí

V předchozím textu byl několikrát zmíněn vznik 6-azauracilů (**VIII**, **IX**) cyklizační reakcí hydrazonů (**VI**, **VII**) v důsledku přítomnosti báze v reakci. Z těchto poznatků jsme proto vycházeli při hledání vhodných podmínek pro cyklizační reakci v bazickém prostředí. Tyto podmínky byly detailněji studovány u reakcí ethylsulfonu (**VIIa**). V následující tabulce (*viz tabulka č. 3*) je uveden typ báze, reakční doba a teplota, při které došlo ke kvantitativní přeměně arylhydrazonu (**VIIa**) na 6-azauracil (**IXa**).

Tabulka č. 3 – Přehled reakčních podmínek a reakční doby cyklizační reakce látky (VIIa**)**

Báze	Reakční doba	Teplota
Na ₂ CO ₃ ; 0,24 M	2 h	rt
NaHCO ₃ ; 0,24 M	4 h	rt
Pyridin	5 dní	rt
5% Pyridin v EtOH	6 dní + 24 h reflux	rt, reflux

Z tabulky je patrné, že nejlepších výsledků bylo dosaženo při cyklizaci ve vodných roztocích uhličitanu, popř. hydrogenuhličitanu sodného. Z tohoto důvodu bylo pro cyklizaci ethylsulfonů (**VII**) a fenylsulfonů (**VI**) zvoleno prostředí uhličitanu sodného. Reakční doba nebyla u ethylsulfonů (**VII**) delší než 2,5 h. Na rozdíl od toho, došlo k nárůstu reakční doby u fenylsulfonů (**VI**) v řádu hodin (8 h). Jelikož tato reakce probíhá v suspenzi, lze jeden z důvodů delších cyklizačních časů fenylsulfonů (**VI**) přiřadit k jejich horší rozpustnosti.

S výjimkou výše zmíněného methoxyhydrazonu (**VIIc**), který ihned po azokopulační reakci cyklizoval, nebyl pozorován zásadní vliv *para* substituce na rychlost ani na výtěžky cyklizačních reakcí arylhydrazonů.

4.1.1.4.2 Cyklizace termická

K termické cyklizaci se nejčastěji využívá var ve vysoko vroucím rozpouštědle, jako jsou xylen nebo dekalín. My jsme při volbě vhodného rozpouštědla vycházeli nejprve z experimentu, využívající zahřívání fenylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**) na bodotávku. Při tomto experimentu bylo cílem zjistit nejprve teplotu, při které daná látka

(VIIa) roztaje. K tomu došlo v rozmezí teplot 92-96°C. Ve snaze zjistit teplotu, ve které se začne formovat cyklizovaný produkt 1-fenyl-6-azauracil (**IXa**), byl hydrazon (**VIIa**) po roztání dále zahříván. Cyklizace se projevila tím, že původní tavenina arylhydrazonu (**VIIa**) zatuhla a vytvořila krystalickou látku. Tento jev byl pozorován v rozmezí teplot 102 – 106°C. Toto zjištění nás vedlo k vyslovení hypotézy, že každé rozpouštědlo, které má teplotu varu větší než 106°C, by mělo být vhodné pro uskutečnění cyklizační reakce.

Na základě výše zmíněných poznatků jsme jako první rozpouštědlo zvolili toluen. Při sledování cyklizace v toluenu jsme ale pozorovali zajímavý průběh, kde po 7 dnech zahřívání na teplotu 110°C stále nedocházelo ke kvantitativní konverzi výchozího arylhydrazonu (**VIIa**). Analýzou reakční směsi pomocí LC-MS byla pozorována pouze 30% konverze výchozí látky (**VIIa**) po 4 dnech reakční doby a po 7 dnech činila konverze 45%. Pro porovnání byla testována schopnost cyklizační reakce fenylylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**) v DMF při 110°C. Monitorováním této reakce bylo zjištěno, že k cyklizaci dochází daleko rychleji, než v případě cyklizace v toluenu. Kdy ke kvantitativní přeměně výchozího hydrazonu (**VIIa**) na 1-fenyl-6-azauracil (**IXa**) stačilo zahřívání reakční směs při 110°C po dobu 18 h. Tento poznatek nám naznačil, že v cyklizační reakci arylhydrazonosulfonů (**VI**, **VII**) hraje vedle teploty také důležitou roli charakter, resp. polarita rozpouštědla.

Z tohoto důvodu bylo testováno, zda dojde k cyklizační reakci refluxem fenylylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**) ve vodném ethanolu. Ukázalo se, že cyklizace probíhá obdobně zdlouhavě jako v toluenu, kdy po 3 dnech refluxu v ethanolu bylo přítomno pouze 35% cyklizačního produktu. To lze odůvodnit tím, že přestože ethanol, jako zástupce polárních rozpouštědel, u kterých byla pozorována větší ochota hydrazonosulfonu (**VIIa**) k cyklizační reakci (*viz DMF*), není schopen umožnit cyklizaci v důsledku nedostatečné teploty v reakční směsi.

Jako poslední rozpouštědlo, u kterého byl sledován průběh cyklizační reakce fenylylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**), byl ještě pro srovnání zvolen nepolární dekalín, který má teplotu varu 186 °C. V tomto případě však docházelo k odhydrolyzování karbamátové skupiny výchozího fenylylhydrazonoethylsulfonu (**VIIa**), zřejmě kvůli malé vlhkosti přítomné v rozpouštědle (*viz tabulka č. 4*). Cyklizační produkt 6-azauracil (**IXa**) byl zde patrný pouze jako minoritní produkt (*viz schéma č. 38*).

Záměrně byla zvolna nitroskupina v poloze 2, jelikož nabízí možnost její redukce a následné cyklokondenzační reakce za tvorby derivátu benzothiazin[3,2-*e*][1,2,4]triazinu (**XVIIc**) (viz schéma č. 39).

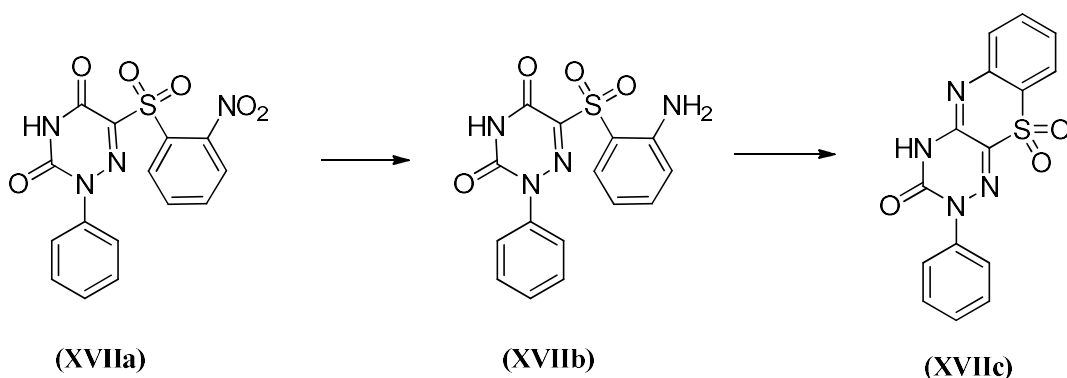
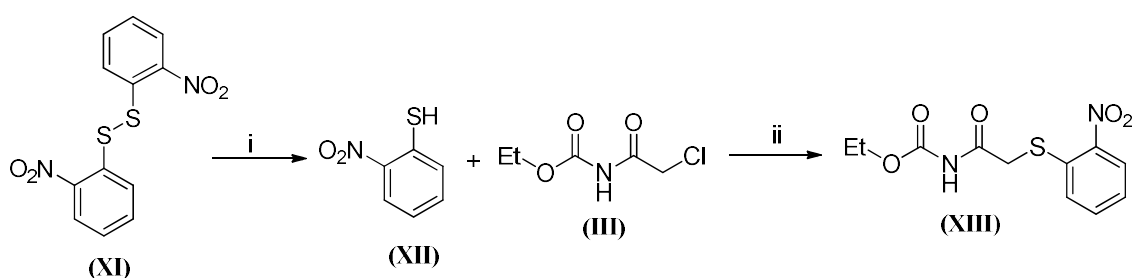


Schéma č. 39

4.1.1.5.1 Příprava 2-nitrosulfonylacetylkarbamátu (XV)

Výchozí látka byla v přípravě tohoto derivátu shodná s reakcemi, ve kterých docházelo k tvorbě nesubstituovaného fenylsulfonu (**Va**). Jednalo se tedy o chloracetylkarbamát (**III**), který bylo potřeba vhodně substituovat reakcí s 2-nitrothiofenolem (**XII**). Jelikož je 2-nitrothiofenol (**XII**) komerčně dostupný pouze ve formě disulfidu (**XI**), bylo nutné disulfidickou vazbu nejprve zredukovat a až poté provést substituční reakci. Tato redukce je popsána v literatuře⁷⁷ a tak jako následná substituce je relativně bezproblémovou reakcí (viz schéma č. 40).

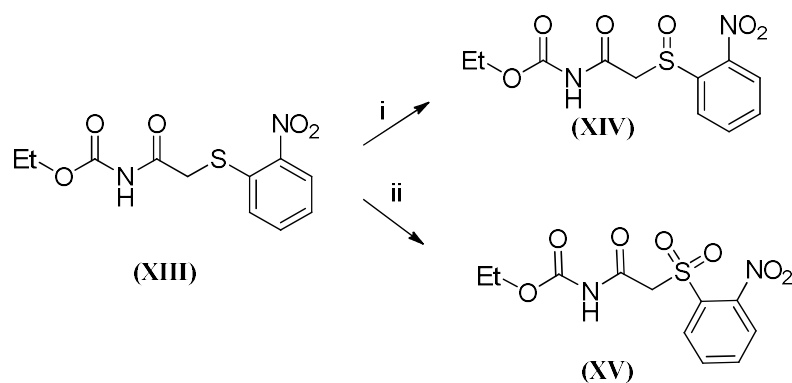


(i) NaBH₄, THF, rt, 85 %; (ii) K₂CO₃, MeCN, rt, 82%

Schéma č. 40

Dalším krokem je oxidace sulfidu (**XIII**) na příslušný sulfon. Ukázalo se, že oxidační schopnost Oxonu[®], která byla v případě oxidace ethylsulfidu (**IVb**) a

fenylsulfidu (**IVa**) na sulfony (**Va-Vb**) dostačující, není v tomto případě ani při vyšší teplotě (70°C) dostatečná. Oxidace 2-nitrofenylsulfidu (**XIII**) probíhaly velmi pomalu, s tím že docházelo k oxidaci pouze na sulfoxid (**XIV**), který je mezistupněm při oxidaci sulfidu na sulfon. Proto byl Oxone[®] nahrazen jiným oxidačním činidlem, a to kyselinou *meta*-chlorperbenzoovu. Ovšem i v tomto případě byl průběh obdobný a docházelo k oxidaci pouze na sulfoxid (**XIV**). Jako další, velmi silné oxidační činidlo, které je běžně využíváno k oxidacím sulfidů na sulfony, byl zvolen manganistan draselný v přítomnosti kyseliny octové. Ukázalo se, že manganistan draselný je schopen oxidovat 2-nitrofenylsulfid (**XIII**) na 2-nitrofenylsulfonylkarbamát (**XV**) a to ve velmi krátkém čase (viz schéma č. 41).



(i) a) 5 ekv. Oxone[®], EtOH:AcOEt, 70°C(1:1); b) *m*-CPBA, CH₂Cl₂:MeCN(1:1); (ii) KMnO₄, CH₃COOH, rt, 92 %

Schéma č. 41

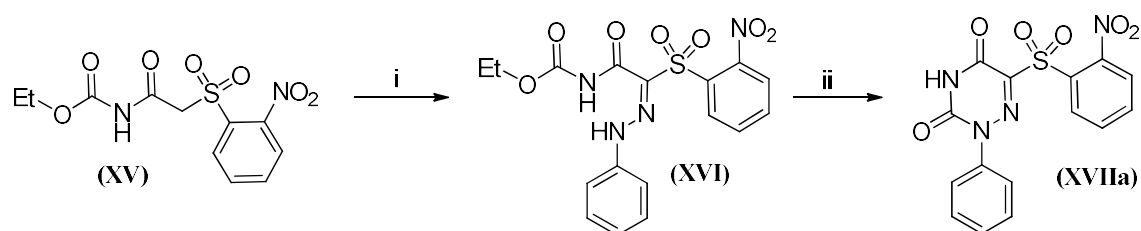
4.1.1.5.2 Azokopulace 2-nitrosulfonylacetylkarbamátu (**XV**)

Oxidace 2-nitrofenylsulfidu (**XIII**) naznačila, že i díky malému rozdílu ve struktuře vzhledem k nesubstituovaným fenylsulfidům (**IVa-IVb**), dochází k relativně velké změně reaktivity.

O tomto faktu nás přesvědčila také azokopulační reakce tohoto derivátu (**XIII**). Tato reakce byla provedena za stejných podmínek, jako reakce fenylsulfonylkarbamátu (**Va**). LC-MS analýza vysráženého produktu po azokopulaci ukázala, že arylhydrazon (**XVI**) zaujímá ve směsi pouze 40% podíl. S cílem ověřit výsledky prvotního experimentu, byla provedena opětovná azokopulace. Tato reakce však potvrdila, že

arylhydrazon (**XVI**) vzniká ve směsi jen částečně, zatímco další 3 produkty se nepodařilo identifikovat.

Na základě zkušeností, že arylhydrazonofenylsulfony (**VI**, **VII**) cyklizují v bazickém prostředí (*viz kapitola 4.1.1.4.1*), byla směs fenylylhydrazono-2-nitrofenylsulfonylkarbamátu (**XVI**) vystavena prostředí uhličitanu sodného. Cílem tohoto experimentu bylo otestovat cyklizaci výchozího hydrazonu (**XVI**) a vznik 1-aryl-6-azauracilu (**XVIIa**) s 2-nitrofenylsulfonylovou skupinou v poloze 5 (*viz schéma č. 42*).



(i) Ph-N_2^+ , AcONa , H_2O , $0-5^\circ\text{C}$; (ii) Na_2CO_3 , H_2O , rt

Schéma č. 42

Bohužel bylo zjištěno, že dochází ke konverzi 2-nitrofenylhydrazonu (**XV**), ale požadovaný 1,2,4-triazin (**XVII**) je přítomen pouze jako minoritní produkt. Další dvě látky zastupující majoritní podíl ve směsi se bohužel nepodařilo na základě dalších analýz charakterizovat. Z tohoto důvodu bylo od reakcí, jejichž cílem bylo zjistit, zda bude případný 1-aryl-6-azauracil (**XVII**) podléhat cyklokondenzačním reakcím, upuštěno.

4.1.2 Příprava 5-nitro-1-fenyl-6-azauracilu (**XXVII**)

Další skupinou, která díky hyperkonjugaci způsobuje kyselost vodíků v poloze alfa je nitro skupina. Jelikož tyto 5-nitro deriváty 6-azauracilu nejsou známy, bylo cílem takto substituované látky připravit. Důraz byl kladen na metody, které jsou založeny na cyklizačních principech vhodných arylhydrazonů.

Pro přípravu 5-nitro-1-aryl-6-azauracilů se nabízely dvě teoretické cesty. První z nich je založena na azokopulační reakci nitroacetylkarbamátu (**XVIII**) a následné

cyklizaci (viz schéma č. 43 a přístup A). Další cestou je příprava nitroacetamidu, který by byl po azokopulaci vhodně cyklizován (viz schéma č. 43 a přístup B).

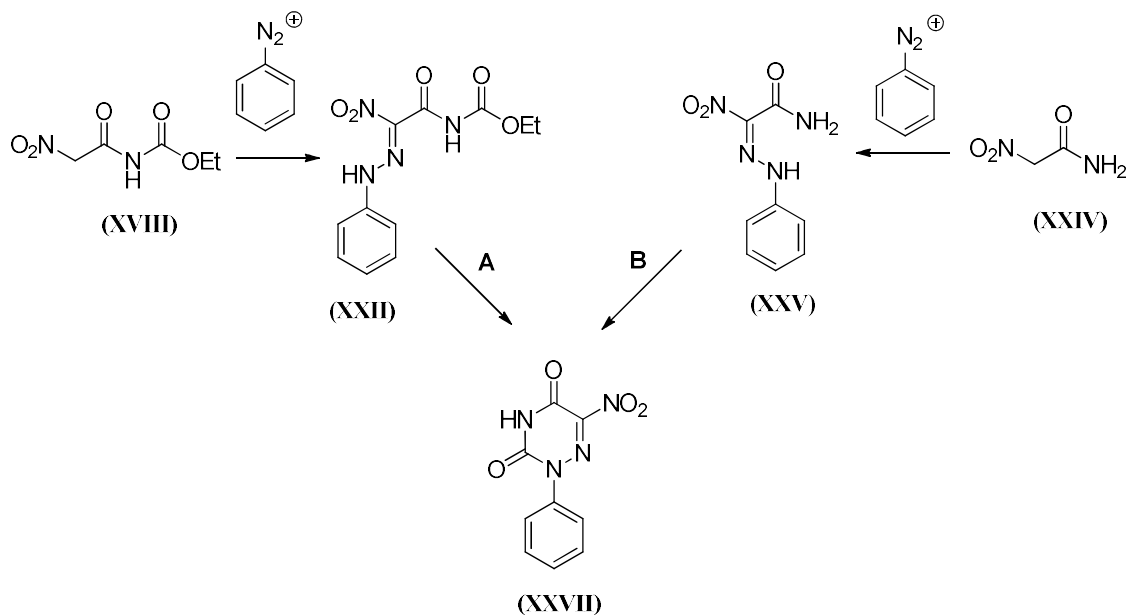


Schéma č. 43

4.1.2.1 Přístup A

Pro realizaci přístupu A bylo nutné nejprve výchozí nitroacetylkarbamát (XXI) připravit. Jedna syntetická cesta využívá reakcí halogenacetylkarbamátů (III, XVIII), ve kterých dochází k nukleofilní substituci nitro skupinou. Druhá cesta nabízí možnost reakce urethanu (I) a komerčně dostupného esteru kyseliny nitrooctové (XX) (viz schéma č. 44).

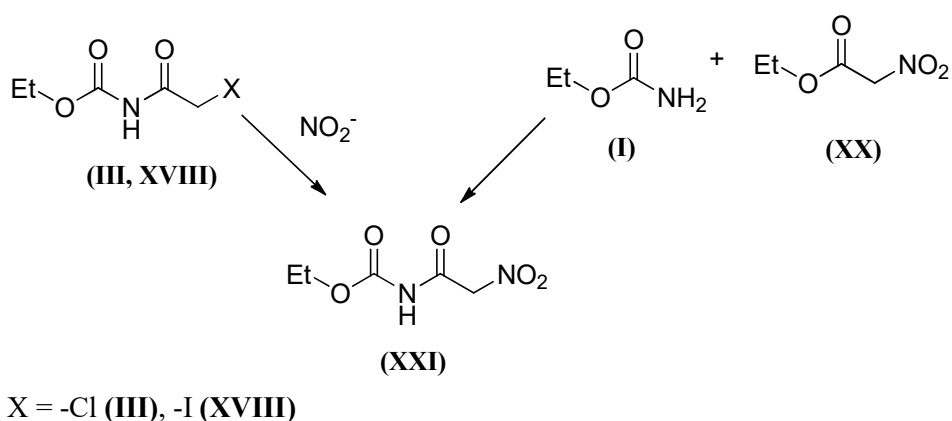
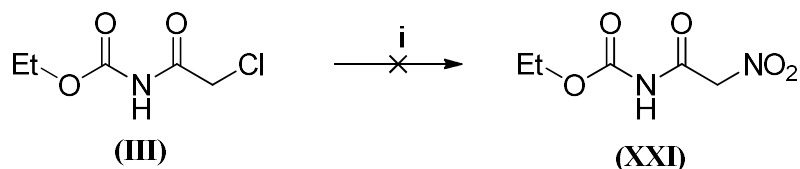


Schéma č. 44

4.1.2.1.1 Nukleofilní substituce za halogen

Pro reakce vedoucí k přípravě nitroacetylkarbamátu (**XXI**) byla jako výchozí látka opět zvolen chloracetylkarbamát (**III**), jehož příprava je zmíněna v textu výše (viz kapitola č. 4.1). Naším prvotním záměrem bylo docílit nukleofilní substituce za atom chloru nitro skupinou. U nukleofilních substitucí, ve kterých dochází k substituci dusitanem, je riziko vzniku více produktů. V těchto reakcích může vznikat jednak nitro skupina, ale v případě, že jako nukleofil vystupuje kyslík, dochází ke vzniku nitritu. Z tohoto důvodu byly prováděny reakce chloracetylkarbamátu (**III**) s dusitanem sodným v polárních aprotických rozpouštědlech, jelikož upřednostňují S_N2 substituci a vznik nitro skupiny (viz schéma č. 45).



(i) viz tabulka č. 5

Schéma č. 45

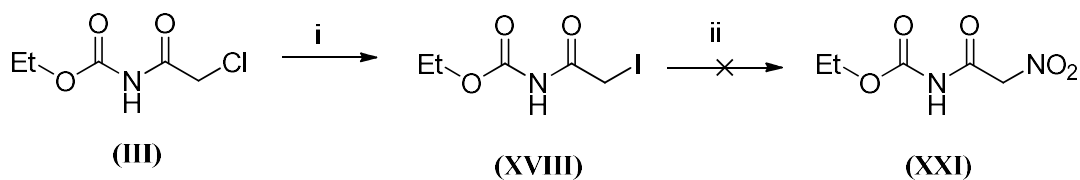
Reakce dusitanu sodného a chloracetylkarbamátu (**III**) se ale ukázaly býti velice problematické. Prvním úskalím byla velmi nízká konverze výchozí látky, kdy i po delší době (24 h) při vyšší teplotě (80 °C) téměř nedocházelo k reakci. Pokud se v těchto reakcích podařilo docílit alespoň částečné konverze výchozí látky, vznikala celá řada blíže neidentifikovatelných produktů, mezi kterými se ale nepodařila potvrdit přítomnost nitroacetylkarbamátu (**XXI**). Přehled podmínek a rozpouštědel, které byly v případě substituce chloru nitro skupinou testovány, jsou uvedeny v tabulce níže (viz tabulka č. 5)

Tabulka č. 5 – Reakční podmínky u substituční reakce látky (**III**) s NaNO_2

Rozpouštědl	Teplota
DMF	a) rt, b) 80 °C
MeCN	a) rt, b) 80 °C
THF:Et ₂ O (1:1)	a) rt, b) 80°C

- u těchto reakcí byly použity 2 a 4 ekvivalenty NaNO_2

Pro to, abychom u těchto substitučních reakcí docílili větší konverze, byl chloracetylkarbamát (**III**) převeden na jodacetylkarbamát (**XVIII**). Ten by měl být pro substituční reakce reaktivnější, protože jod je lepší odstupující skupina než chlor. Příprava jodacetylkarbamátu (**XVIII**) proběhla bez větších problémů a to reakcí chloracetylkarbamátu (**III**) a jodidu sodného v acetonu. Následně byl proveden experiment, ve kterém byla provedena reakce jodacetylkarbamátu (**XVIII**) s dusitanem sodným v DMF. Ukázalo se, že došlo k odreagování výchozí látky, ale nebyl prokázán vznik nitroacetylkarbamátu (**XXI**). Proto byl dusitan sodný nahrazen dusitanem stříbrným, který by měl být pro tyto reakce vhodnější, jelikož by měl upřednostňovat vznik nitro skupiny namísto nechtěného nitritu (*viz schéma č. 46*).



(i) 1,2 ekv. NaI, aceton, 2 h, 80 %; (ii) viz tabulka č. 6

Schéma č. 46

Tabulka č. 6 - Reakční podmínky u substituční reakce látky (XVIII**) s AgNO_2**

Rozpouštědla	Teplota
DMF	rt
MeCN	rt
THF:Et ₂ O (1:1)	rt

- u těchto reakcí byly použity 2 a 4 ekvivalenty AgNO_2

U reakcí jodacetylkarbamátu (**XVIII**) a dusitanu stříbrného se podařilo docílit kvantitativní přeměně výchozí látky. Přestože ale analýzy pomocí LC-MS ukázaly na přítomnost pouze dvou produktů, na TLC (detekce vanilin/ H_2SO_4) bylo patrné, že jsou přítomny minimálně další 4 produkty. Na základě TLC a LC-MS analýzy nešlo tedy s určitostí rozhodnout, zda je, nebo není ve směsi přítomen nitroacetylkarbamát (**XXI**).

V případě, že by byl mezi produkty přítomen nitroacetylkarbamát (**XXI**), očekávali jsme, že bude schopen reagovat azokopulační reakcí s benzendiazoniovou solí. Při reakci směsi produktů a benzendiazoniové soli jsme pozorovali výraznou změnu zbarvení reakční směsi, což naznačovalo, že dochází nějaké azokopulační reakci. Otázkou bylo, zda reaguje nitroderivát (**XXI**) za vzniku příslušného arylhydrazonu (**XXII**) (viz schéma č. 47).

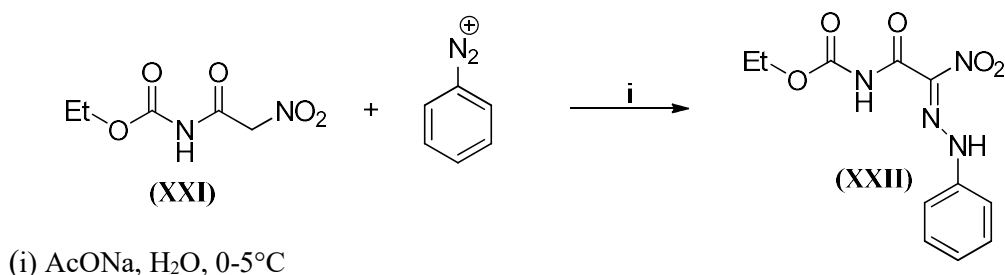


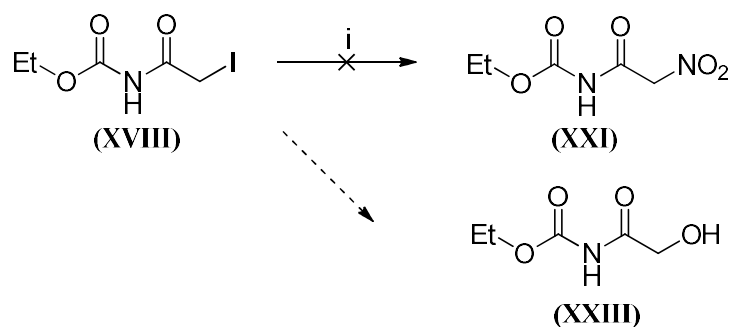
Schéma č. 47

Zajímavé bylo, že se touto reakcí podařilo získat pouze jednu látku, která se z roztoku vysrážela, což bylo potvrzeno dle LC-MS a TLC. Analýza na LC-MS však ukázala, že se jedná pouze o diazoaminobenzen, který vznikl reakcí anilinu a benzendiazoniové soli.

S cílem izolace a charakterizace alespoň některých látek ze směsi produktů po reakci dusitanu stříbrného s jodacetylkarbamátem (**XVIII**), jsme se rozhodli provést sloupcovou chromatografií. Při této separaci se nám podařilo vyizolovat dvě látky v čistém stavu, které se ale nepodařilo na základě analýz identifikovat.

Při podrobnějším pohledu do literatury jsme našli článek, ve kterém autoři popisují možnost velice problémové substituce jodu nitroskupinou u podobných jodacetylderivátů.⁷⁸ Kde v případě jejich substrátu zmiňují velice malé výtěžky a nereprodukovatelnost daných reakcí. Jako hlavní produkt u těchto reakcí obdrželi alkohol na rozdíl od požadovaného nitroproduktu. Ten vysvětlují jako produkt hydrolytické reakce nežádoucího nitritu. Alkohol je také produktem rozkladné, více stupňové reakce nitroderivátu, nitritoderivátu a dusitanových iontů. Navzdory tomu se jim podařilo najít podmínky, při kterých docílili alespoň 36% výtěžku.

Jelikož jsme vznik alkoholu, jako jednoho z produktů v předchozích reakcích také pozorovali, zkusili jsme tyto podmínky reprodukovat. Bohužel jsme ale nepozorovali změnu v průběhu této substituční reakce, která poskytla opět celou řadu produktů, ale ne nitroacetylkarbamát (viz schéma č. 48).

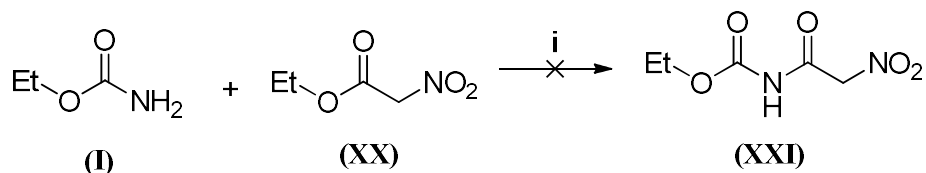


(i) 6 ekv. AgNO₂, Et₂O:MeCN(10:1)

Schéma č. 48

4.1.2.1.2 Reakce esteru kyseliny nitrooctové (XX) a urethanu (I)

Na základě neúspěšných pokusů o syntézu nitroacetylkarbamátu (XXI) substitucí dusitany, byla s cílem přípravy této látky provedena reakce esteru kyseliny nitrooctové (XX) a urethanu (I). U této reakce jsme očekávali obtížný průběh, jelikož nukleofilní schopnost urethanového dusíku je oslabena konjugací s karbonylovou skupinou. Tyto předpoklady byly naplněny, jelikož nedocházelo k žádné konverzi výchozích látek a to ani při zahřívání reakční směsi na 110 °C po dobu 24 h (viz schéma č. 49).



(i) a) 110 °C; b) toluen, reflux

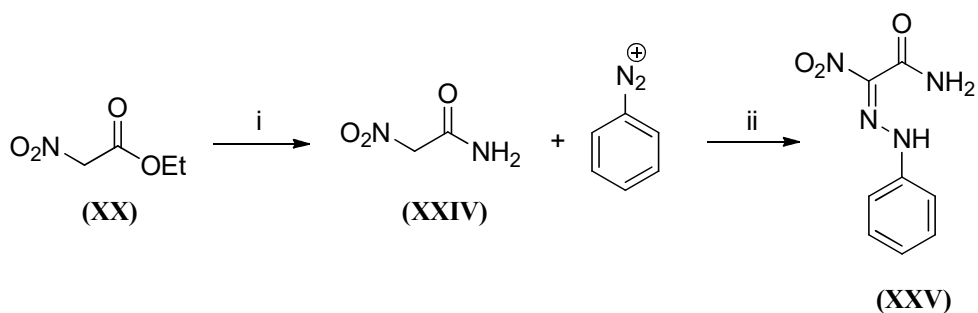
Schéma č. 49

4.1.2.2 Přístup B

Stěžejní látkou v této metodě je arylhydrazononitroacetamid (XXV). Reakce vedoucí k této látce byly bezproblémové a probíhaly ve vysokém výtěžku. Tato látka (XV) byla následně vystavena celé řadě cyklizačních experimentů ve snaze připravit 1-fenyl-5-nitro-6-azauracil (XXVI).

4.1.2.2.1 Příprava fenyldiazononitroacetamidu (XXV)

Pro tyto reakce byl jako výchozí látka zvolen komerčně dostupný ester kyseliny nitrooctové (XX), který bylo potřeba nejprve převést na amid (XXIV). Tato reakce je popsána v literatuře a využívá působení hydroxidu amonného za laboratorní teploty.⁷⁹ V dalším kroku bylo potřeba provést azokopulační reakci. Reakce, ve které dochází k azokopulaci nitroacetamidu (XXIV) již byly v literatuře zmíněny.⁸⁰ V našem případě byl pyridin, který pro azokopulaci použili autoři, nahrazen prostředím vodného roztoku octanu sodného. Ihned po prvním přidávku diazoniové soli do roztoku octanu sodného a nitroacetamidu (XXIV) se začala vylučovat sytě oranžová látka. To potvrdilo předpoklad, že je methylenová skupina v sousedství nitro skupiny a karbonylu velmi reaktivní a je schopna azokopulačních reakcí ve velice vysokých výtěžcích. Následnou analýzou bylo potvrzeno, že se jedná o fenyldiazononitroacetamid (XXV) (viz schéma č. 50).



(i) NH₄OH, 60 h, rt, 78%; (ii) AcONa, H₂O, 0-5°C, 92 %

Schéma č. 50

4.1.2.2.2 Cyklizace fenyldiazononitroacetamidu (XXV)

Jak již bylo řečeno, pro syntézu 5-nitro-1-fenyl-6-azauracilu (XXVII) tímto přístupem, bylo nutné u výše připraveného fenyldiazononitroacetamidu (XXV) (docílit vhodným reagentem uzávěru cyklu mezi amidickým a diazonovým dusíkem (viz schéma č. 51).

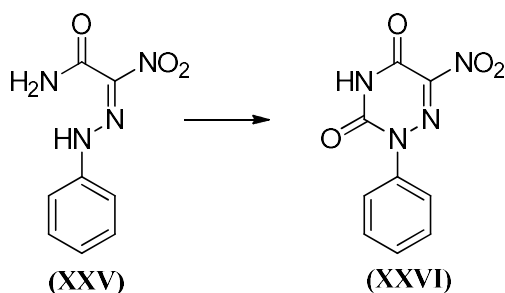
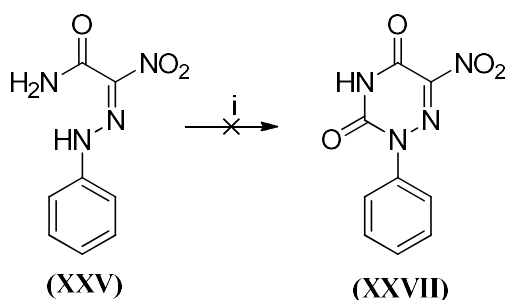


Schéma č. 51

produktů. Při monitorování reakce v toluenu jsme ale narazili na zajímavou skutečnost. V LC-MS analýzách bylo patrné, že s narůstajícím reakčním časem dochází ke změně hodnot hmoty, které odpovídají přítomnému píku ve spektru. To naznačovalo přeměnu vznikajícího 5-nitro-6-azauracilu (**XXVII**) na jinou látku, což se projevilo také mírným posunem retenčního času ve spektru. K tvorbě nečistoty docházelo velmi rychle po začátku reakce, pravděpodobně souběžně s vznikem požadovaného 1,2,4-triazinu (**XXVII**). Z tohoto důvodu bylo nemožné zachytit reakci ve stavu, ve kterém je přítomen pouze 5-nitro-6-azauracil (**XXVII**) a to ani při reakci v *N,N*-dimethylformamidu.

V případě reakcí v *N,N*-dimethylformamidu a toluenu byl také testován vliv množství CDI na průběh reakce. To se ukázalo býti zanedbatelným faktorem, jelikož průběh reakce zůstal téměř nezměněn.

Ve snaze vyizolovat jednu z diskutovaných látek z toluenové směsi, byla provedena sloupcová chromatografie. Tuto čistící operaci však znesnadňoval velký počet látek viditelných při TLC analýze a bohužel se ukázalo jako nemožné vyizolovat alespoň jednu z těchto látek v čistém stavu (*viz schéma č. 53*).



(i) a) CDI, DCM, rt; b) CDI, DMF, 70°C; c) 5ekv. fosgen, toluen, DIPEA

Schéma č. 53

Poslední činidlo, které bylo použito pro cyklizační reakce fenyldiazononitroacetamidů (**XXV**) byl fosgen. Tato reakce však navzdory očekávání vůbec neprobíhala. Navíc nepomohlo ani zvýšení teploty či přidání báze (*viz schéma č. 53*). I přes celou řadu reakcí a experimentů, se žádným z těchto postupů nepodařilo docílit tolika požadovaného 5-nitro-6-azauracilu (**XXVII**).

4.2 Modifikace 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu (XXXVII)

Druhá část diplomové práce je zaměřena na modifikaci 1-aryl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu, který byl připraven v rámci předchozí bakalářské práce. Tyto modifikace jsou zajímavé nejenom z pohledu seznámení se s chemií jednotlivých reaktivních center, ale také z hlediska potenciální biologické aktivity. Tato práce je převážně zaměřena na modifikaci karbonylové skupiny v poloze 4 a dále také na přípravu alkylovaného 6-azaizocytosinu.

4.2.1 Příprava 3-alkyl-6-azaizocytosinu (XXXVIII)

Jak lze vidět na schématu (*viz schéma č. 54*) existují hlavní dva teoretické přístupy, pomocí kterých lze tyto alkylované triaziny připravit. První z nich je způsob (A), ve kterém dochází k cyklizační reakci arylhydrazonů (XXXVI), které mají v sobě daný alkyl již zabudován. Druhým způsobem (B) je alkylační reakce již zacykleného 1,2,4-triazinu (XXXVII).

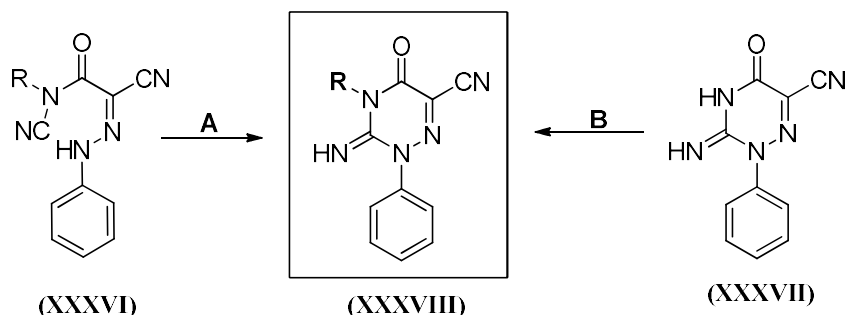
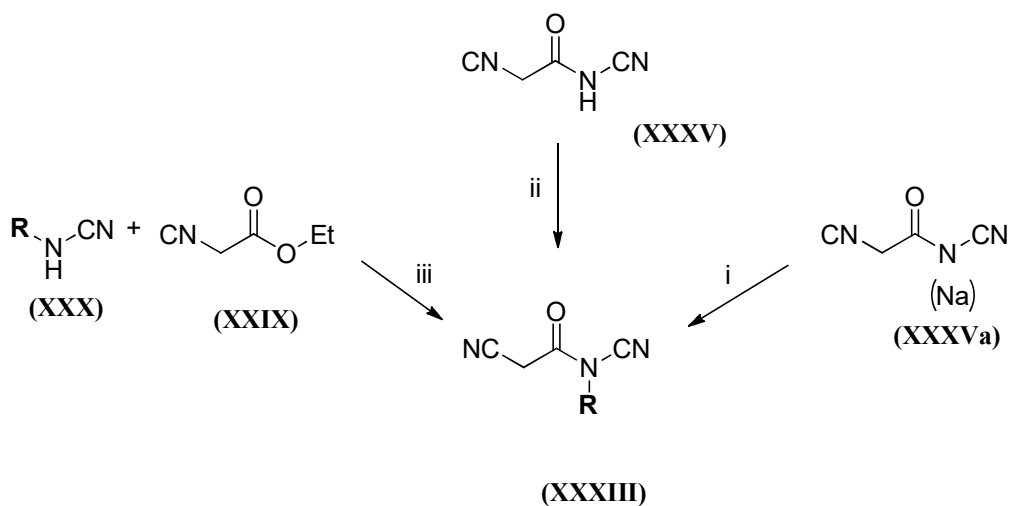


Schéma č. 54

4.2.1.1 Metoda A

Pro tenhle přístup je stěžejní příprava *N*-alkylovaného kyanacetylkyanamidu (XXXIII), který by byl dále azokopulován. Níže je uveden přehled přístupů a reakcí, které byly provedeny s cílem připravit tuto látku (*viz schéma č. 55*).

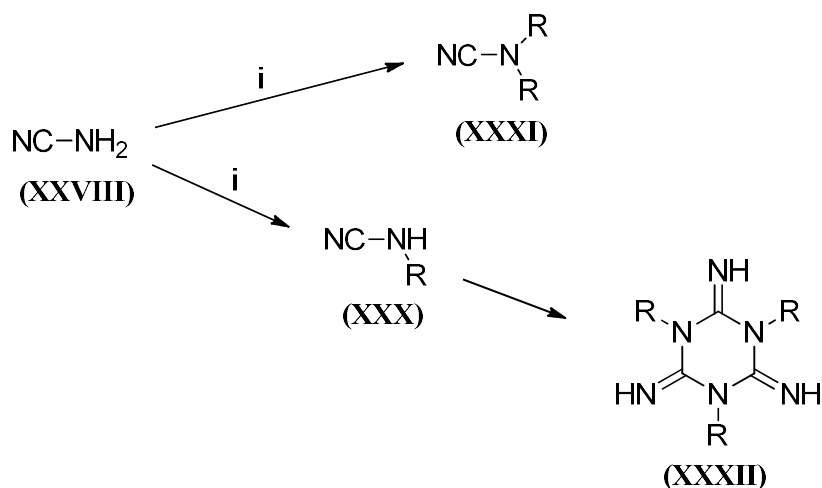


(i) RX; (ii) CH_2N_2 (iii) EtONa

Schéma č. 55

4.2.1.1.1 Alkylace kyanamidu (XXVIII)

Jelikož příprava nealkylovaného kyanacetylkyanamidu (XXXV) vychází z reakce kyanamidu (XXVIII) a esteru kyseliny kyanooctové (XXIX), první úvahy nás vedly k alkylovanému kyanamidu (XXVIII), který by dále podléhal nukleofilní substituci s esterem kys. kyanooctové (XXIX). Při pohledu do literatury jsme ale našli velice málo článků, které by popisovaly alkylační reakce kyanamidu (XXVIII). To byl první náznak toho, že reakce nemusí probíhat tak snadno jako na první pohled vypadá. Poté jsme našli článek⁸¹, ve kterém byla zmínka o snaze takovéto látky (XXX, XXXI) připravit. Avšak autoři popisovali tyto reakce jako velmi problematické. Kdy hlavním problémem je vícestupňová alkylace a vznik dialkylovaných kyanamidů (XXXI). Dalším problémem je vysoká reaktivita monoalkylovaných produktů (XXX) těchto reakcí, které velmi snadno cyklizují za vzniku trialkylizomelaminu (XXXII) (viz schéma č. 56). Z těchto důvodů jsme od této reakce upustili a alkylační reakce kyanamidu (XXVIII) neprováděli.

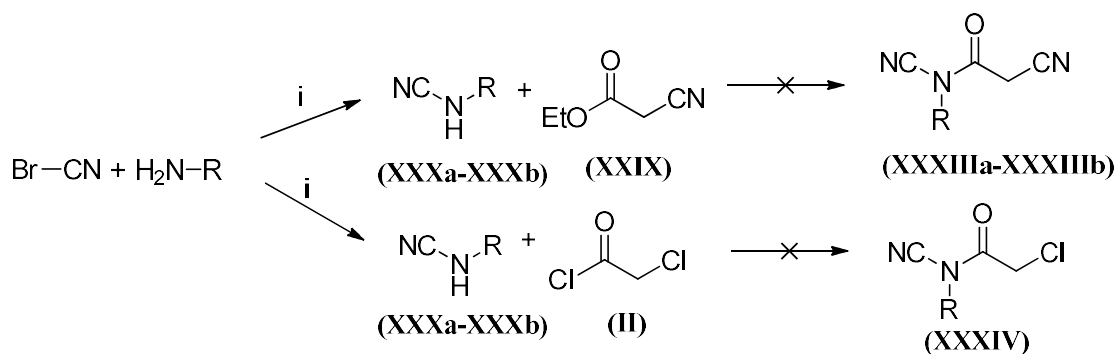


(i) RX

Schéma č. 56

4.2.1.1.2 Reakce *N*-alkylkyanamidu (XXX) s esterem kys. kyanoctové (XXIX)

Na rozdíl od výše zmíněných reakcí, reakce bromkyanu s primárními aminy poskytující *N*-alkylované kyanamidy (XXX) jsou v literatuře popsány⁸². Záměrně jsme zvolili primární aminy s delším řetězcem jako je butylamin či pentylamin. A to proto, že od *N*-butyl, resp. *N*-pentylkyanamidu (XXXa) je očekávána větší stabilita a odolnost vůči polymerizačním reakcím než u nižších homologů.. Takto připravené *N*-alkylované kyanamidy (XXXa-XXXb) byly ihned po izolaci vystaveny reakcím s esterem kyseliny kyanoctové (XXIX). Reakce byly prováděny jednak bez přítomnosti báze, ale také v přítomnosti ethanolátu sodného. U obou reakcí byl pozorován obdobný průběh. Kdy ihned po smíchání reakčních komponent docházelo k tvorbě sytě červené vysoce viskózní a mazlavé směsi látek. TLC analýzou této směsi bylo zjištěno, že došlo k odreagování výchozích látek a tvorbě celé řady produktů, mezi kterými nešlo potvrdit, zda je mezi nimi přítomen požadovaný produkt (XXXIII). Pro porovnání byla provedena reakce *N*-butylkyanamidu (XXXb) s chloridem kyseliny chloroctové (II), který je reaktivnější vzhledem k nukleofilní substituci na karbonylové skupině. Nutno zmínit, že průběh reakce byl obdobný jako u reakce s esterem kyseliny kyanoctové (XXIX). Na základě těchto skutečností jsme od těchto reakcí upustili (viz schéma č. 57).



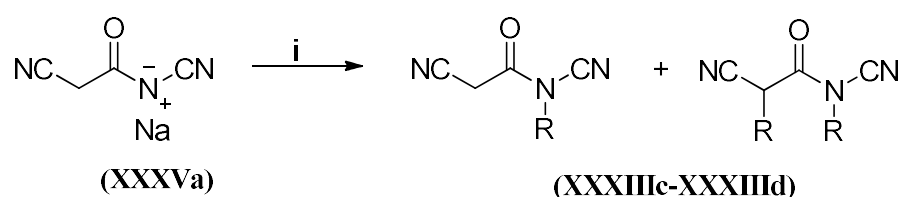
a) R = Pentyl; R = Butyl

(i) Et₂O, Na₂CO₃, -10 - (-15)°C, 90 %

Schéma č. 57

4.2.1.1.3 Alkylace sodné soli kyanacetylkyanamidu (XXXVa)

Sodná sůl kyanacetylkyanamidu (**XXXVa**) je stěžejní látka v přípravě nealkylovaných 6-azaizocytosinů. Poslední možností, pomocí které jsme mohli připravit *N*-alkylovaný kyanacetylkyanamid (**XXXIII**) je tedy alkylace této látky (**XXXVa**). Pro přípravu *N*-metylovaného produktu (**XXXIII**) byly jako alkylační činidla zvoleny methyljodid a dimethylsulfát. Ukázalo se, že dimethylsulfát je pro tyto alkylační reakce nevhodný. A to z toho důvodu, že ani při zvýšené teplotě nebyla pozorována přeměna výchozí sodné soli kyanacetylkyanamidu (**XXXV**). V případě reakce s methyljodidem, bylo nutné reakční směs zahřát alespoň na 80°C, čímž byla docílena přeměna výchozí látky. Na základě TLC analýzy byla pozorována konverze výchozí látky na celou řadu látek. Jelikož nelze tyto látky analyzovat na LC-MS, protože neabsorbují v UV oblasti, nešlo potvrdit, zda je ve směsi přítomna požadovaná látka. Pro to, abychom mohli reakci lépe monitorovat, byl zvolen jako alkylační činidlo benzyl bromid. Avšak také u této reakce byl také pozorován vznik celé řady blíže necharakterizovaných látek. V LC-MS spektru jsme ale byli schopni odečíst dva píky, jejichž hmota odpovídala monobenzylovanému a dibenzylovanému produktu. Tvorbu více benzylovaných produktů lze velice snadno vysvětlit na základě přítomnosti více nukleofilních center v molekule (*viz schéma č. 58*)

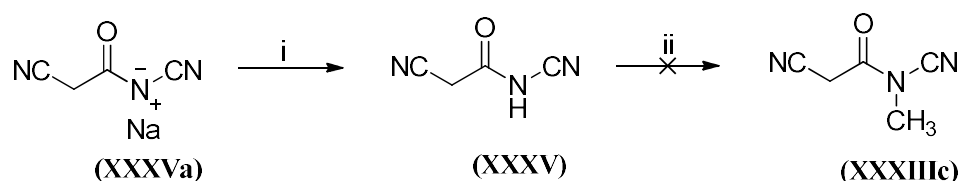


c) R= -Me, d) R= - Bn

(i) a) DMS, MeCN, reflux; b) MeI, DMF, 80°C; c) BnBr, DMF, 80°C

Schéma č. 58

Další způsob, který byl použit k methylačním reakcím kyanacetylkyanamidu (**XXXV**), resp. jeho sodné soli (**XXXVa**) využívá diazomethanu. Pro tyto reakce bylo nejdříve nutno převést sodnou sůl kyanacetylkyanamidu (**XXXVa**) na svoji protonizovanou formu. Zajímavé je, že toho nelze docílit pouze okyselením roztoku této sodné soli. V literatuře⁸³ je ale popsán postup, který využívá iontoměniče. Proto byl do roztoku sodné soli (**XXXVa**) přidán katexový iontoměnič a došlo k velice rychlé výměně iontů a tvorbě kyanacetylkyanamidu (**XXXV**). Takto připravená látka (**XXXV**) byla tedy vystavena reakci s diazomethanem. Avšak tak jako u dříve zmíněných pokusů, byla i zde pozorována konverze výchozí látky (**XXXV**) a vznik celé řady produktů, mezi kterými nešlo potvrdit přítomnost methylovaného kyanacetylkyanamidu (**XXXIIIc**) (viz schéma č. 59).



(i) Dowex[®] 50WX, H₂O, 96%; (ii) CH₂N₂, Et₂O

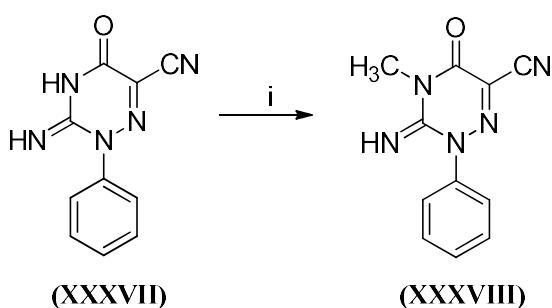
Schéma č. 59

Jelikož všechny výše popsané reakce nevedly k tvorbě *N*-alkylovaného kyanacetylkyanamidu (**XXXIII**), popř. jeho izolaci, bylo od těchto reakcí upuštěno. Tato metoda pro nás nebyla důležitá pouze z důvodu testování reaktivity a vlastností jednotlivých molekul vystupujících ve výše popsaných reakcích. Byla důležitá hlavně

z hlediska přípravy látek, které by mohly sloužit jako standard pro určování struktur látek, připravených následující metodou (viz kapitola č. 4.2.1.2).

4.2.1.2 Metoda B

Tato metoda využívá alkylačních reakcí 1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVII**). Jak již bylo zmíněno, byli jsme si vědomi přítomnosti většího počtu nukleofilních center, které mohou být při těchto reakcích alkylovány. Jelikož se nám ale nepodařilo metodou A (viz kapitola č. 4.2.1.1) připravit látky nesoucí R substituent výhradně v poloze 3, byly proto prováděny alkylační reakce přímo na samotném 6-azaizocytosinu (**XXXVII**). Jako methylační činidlo zde byl použit diazomethan a methyljodid (viz schéma č. 60).



(i) a)MeI, b)CH₂N₂

Schéma č. 60

4.2.1.2.1 Methylace pomocí methyljodidu a diazomethanu

První methylační reakce nám naznačily, že se reaktivita 6-azaizocytosinů (**XXXVII**) velmi liší od reaktivity 6-azauracilů. Tyto prvotní výsledky naplnily předpoklady o tom, že amino/imino skupina v poloze 2 je velmi reaktivní a může vystupovat jako nukleofil při alkylačních reakcích. Z teoretického pohledu může jako nukleofil také vystupovat atom kyslíku v poloze 4.

Jako první methylační činidlo, které bude využito pro methylaci 1-fenyl-6-azaizocytosin-5-karbonitrilu (**XXXVII**), byl zvolen diazomethan. Bohužel se velice rychle ukázalo, že toto činidlo není pro tyto reakce vhodné. Ihned po prvním přidavku diazomethanu ke směsi 1,2,4-triazinu (**XXXVII**) docházelo k výraznému zabarvení reakční směsi a vylučování olejovité hmoty, což naznačovalo nechtěný průběh reakce. To bylo potvrzeno analýzou na LC-MS, ve které bylo patrné odreagování výchozí

látky a vznik celé řady nečistot, mezi kterými nebyl potvrzen vznik monomethylovaného 6-azaizocytosinu (**XXXVIIIa-XXXVIIIc**).

Jako další činidlo, schopné methylačních reakcí byl zvolen methyljodid. Reakce 6-azaizocytosinu (**XXXVII**) s methyljodidem v přítomnosti uhličitanu draselného jako báze poskytly směsi monomethylovaných (**XXXVIIIa-XXXVIIIc**) a dimethylovaných produktů (**XXXVIIId-XXXVIIIf**). Aby reakce probíhaly, bylo je nutné zahřát alespoň na teplotu 66 °C. Zajímavé bylo, že nadbytek methyljodidu nehrál v těchto reakcích zásadní roli. To, zda bylo použito 1,2 ekvivalentu či 3 ekvivalenty neovlivnilo nijak zásadně složení směsi produktů, ale pouze reakční dobu.

Na základě výše prezentovaných poznatků jsme se rozhodli zvolit slabší bázi, od které jsme si slibovali posun reakce směrem k jednomu z produktů. Další reakce byly proto prováděny za bazické katalýzy DIPEA. Bohužel se ukázalo, že zvolená báze je příliš slabá a nedokáže katalyzovat reakci ani za zvýšené teploty.

Další báze, která byla použita, byl hydrid sodný. Od hydridu sodného jsme očekávali, že bude nevratně deprotonovat nejkyselější N-H skupinu v poloze 3. Bohužel v těchto reakcích opět vznikala směs monomethylovaných (**XXXVIIIa-XXXVIIIc**) a dimethylovaných produktů (**XXXVIIId-XXXVIIIf**) ihned po smíchání reagentů. I zde mělo množství methyljodidu, stejně jako teplota, pouze zanedbatelný vliv na složení produktů.

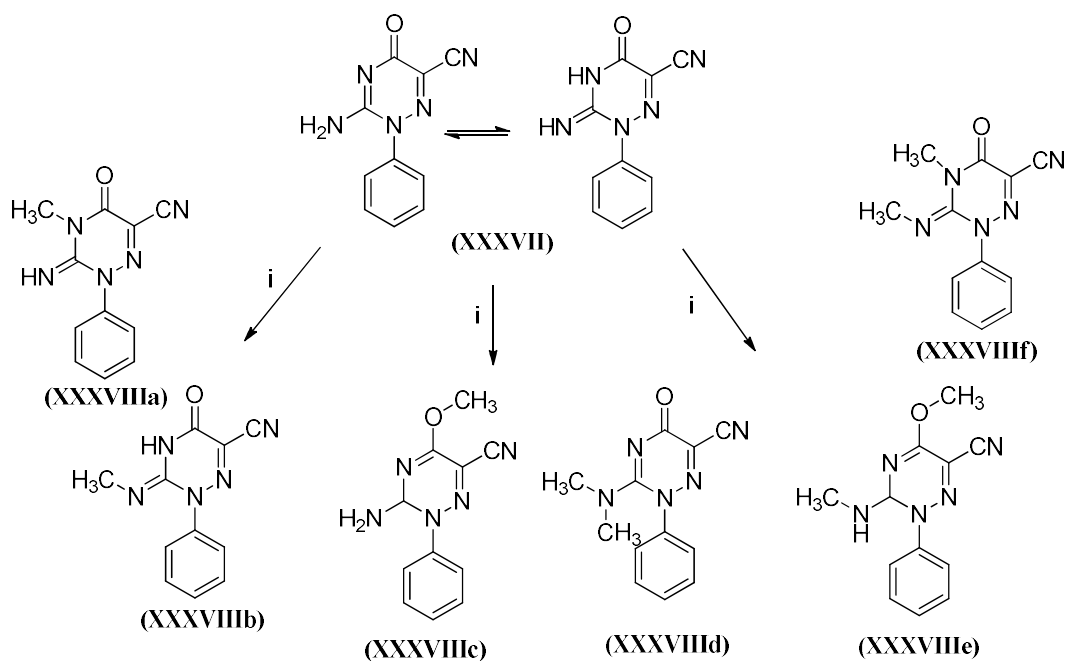
Ve snaze získat alespoň některé monomethylované (**XXXVIIIa-XXXVIIIc**) či dimethylované (**XXXVIIId-XXXVIIIf**) produkty předchozí reakce, byl připraven vodně-methanolický roztok směsi těchto produktů, s cílem rozdělit jednotlivé látky pomocí semipreparativní chromatografie. Použití této separační metody k vyizolování alespoň některých derivátů se ukázalo jako nemožné. A to hlavně z důvodu velice blízkých retenčních časů jednotlivých složek směsi.

Zajímavé bylo, že při přípravě roztoku pro separaci, byl po přidání methanolu ke směsi pozorován vznik suspenze, namísto očekávaného roztoku. S cílem oddělit nerozpuštěnou látku od roztoku, byla tato směs zfiltrována a následně byla tato vyizolovaná látka analyzována pomocí LC-MS a NMR spektroskopie. I když se jevílo jako velice nepravděpodobně, že by se jeden z methylovaných produktů lišil od ostatních tak výrazně rozpustností, ukázalo se, že se jedná opravdu o jednu z monomethylovaných látek (**XXXVIIIa-XXXVIIIc**). Na otázku, o který z methylovaných produktů (**XXXVIIIa-XXXVIIIc**) se jedná, nelze na základě NMR analýz s určitostí odpovědět

(viz příloha č.5). K tomu by bylo nutné mít připravený standard pomocí metody A (viz kapitola č. 4.2.1.1), což se nepodařilo uskutečnit.

Navíc byl po ponechání směsi alkylovaných produktů po dobu 24 h ve vodně-methanolickém roztoku pozorován vznik krystalické látky. Analýzou se však ukázalo, že se jedná o směs dvou monometylovaných produktů **(XXXVIIIa-XXXVIIIc)** v poměru 1:1, přičemž je jeden shodný s produktem, jehož izolace byla popsána výše. To, že byly tyto dva produkty schopny vstupovat do jedné krystalické struktury, ukazuje na velice blízkou strukturní podobnost těchto látek.

Na závěr této kapitoly lze tedy potvrdit, že methylace 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu **(XXXVII)** jsou velice problematické, hlavně z hlediska vzniku celé řady produktů. Přehled všech látek, které je teoreticky možné methylací 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu **(XXXVII)** připravit je uveden níže (viz schéma č. 61).



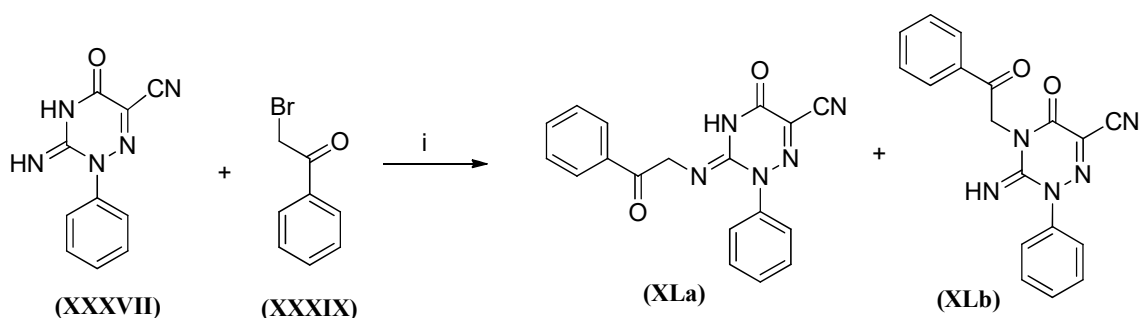
(i) a) CH_2N_2 , Et_2O ; b) MeI , K_2CO_3 , THF, reflux c) MeI , DMF, NaH

Schéma č. 61

4.2.1.3 Cyklokondenzační reakce 1-aryl-6-azaizocytosinu (XXXVII)

V rámci modifikace a zároveň alkylace 1-aryl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu (XXXVII) bylo zajímavé vyzkoušet, zda a jak bude probíhat reakce této látky s fenacylbromidem (XXXIX), ve snaze připravit další kondenzovaný systém, a to imidazol[2,1-*c*][1,2,4]triazinový (XLI).

Na základě zkušeností s alkylačními reakcemi byl očekáván komplikovanější průběh těchto reakcí, ve smyslu vzniku více produktů alkylace. Podmínky pro reakci tohoto 1,2,4-triazinu (XXXVII) s fenacylbromidem (XXXIX) byly převzaty z methylačních reakcí (viz kapitola 4.2.1.2). Bylo zde využito prostředí hydridu sodného jako báze v bezvodém *N,N*-dimethylformamidu. Výsledek této reakce naplnil naše očekávání, jelikož zde docházelo ke vzniku dvou monobenzylovaných produktů, bez toho aniž by docházelo k cyklokondenzační reakci (viz schéma č. 62).



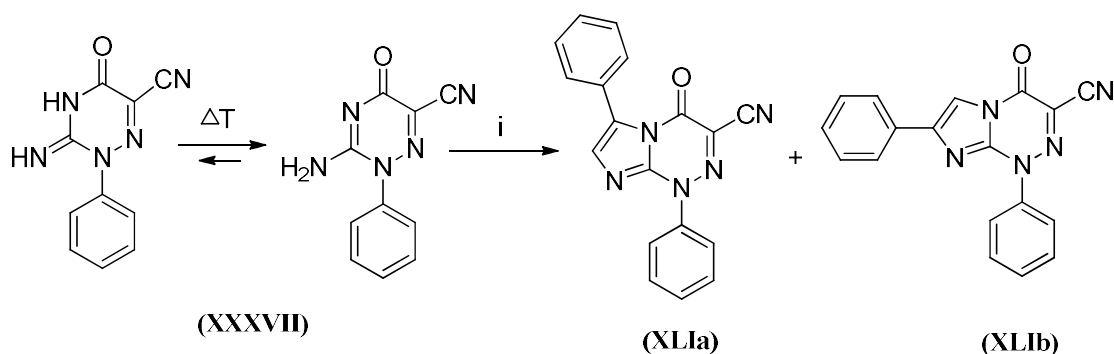
(i) NaH, DMF, rt

Schéma č. 62

Ve snaze docílit selektivního průběhu reakce, bylo v následujícím experimentu upuštěno od použití báze. Fenacylbromid (XXXIX) byl s 1-fenyl-6-azaizocytosinem (XXXVII) zahříván v *N,N*-dimethylformamidu na teplotu 100 °C a analýzou reakční směsi bylo zřetelné, že na rozdíl od předchozí reakce docházelo ke vzniku přikondenzovaného cyklu k cyklu 1,2,4-triazinovému. Reakce probíhala velmi pomalu, kdy pro kvantitativní průběh bylo nutné zahřívát reakční směs po dobu alespoň 48 h. Tato reakce poskytla pouze jeden produkt, jehož analýza potvrdila, že se jedná o produkt cyklokondenzační reakce (XLIa-XLIb). Protože může teoreticky docházet ke vzniku

dvou regioizomerů (**XL1a-XL1b**), jejichž NMR spektra by byly s největší pravděpodobností téměř shodná, nelze na základě této analýzy určit, o který z nich se jedná. Pro to by bylo nutné provést rentgenostrukturní analýzu, k čemuž je ale potřeba krystal o větším průměru, který se prozatím nepodařilo připravit.

Předpokládáme však, že produkt, který byl izolován, je struktura číslo (**XL1a**). To na základě teorie, že v prvním kroku dochází k alkylationi amino skupiny, jejíž výskyt je při vyšších teplotách, dle předchozí NMR studie preferován⁸⁴. To naznačují také výsledky předběžných alkylací výchozí látky (**XXXVII**) s benzylbromidem, kdy tato alkylation za vyšší teploty bez báze vedla pouze k jednomu alkylovanému produktu, na rozdíl u reakce, ve které byla báze použita (*viz schéma č. 63*).



(i) PhCOCH₂Br DMF, 100°C

Schéma č. 63

4.2.2 Příprava 4-substituovaných-1-fenyl-6-azaizocytosinů

Jedním z cílů přeměn 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu (**XXXVII**) bylo najít vhodné podmínky pro substituční reakce za karbonylovou skupinu v poloze 4, resp. její enol formu. Podobné reakce byly u 6-azauracilových derivátů testovány (*viz kapitola 3.2.1.1*), ale jak bylo již několikrát diskutováno přítomnost imino skupiny v 6-azaizocytosinech razantně mění reaktivitu v porovnání s 6-azauracily.

Hlavním záměrem těchto reakcí bylo připravit 1-fenyl-4-chlor-6-azauracil (**XXXVII**), který by byl dále substituován vhodnými aminy (*viz schéma č. 64*).

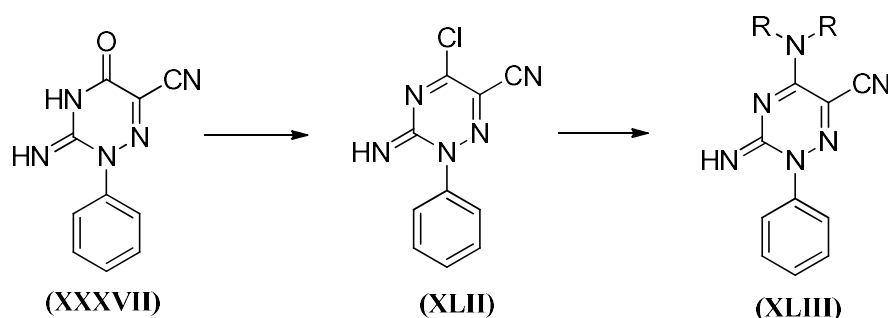
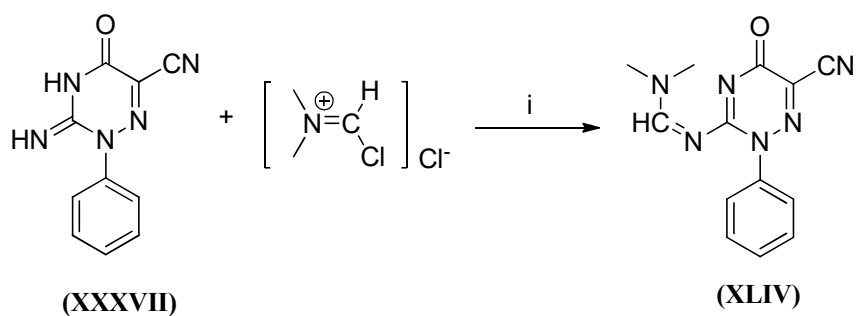


Schéma č. 64

4.2.2.1 Příprava 1-fenyl-4-chlor-6-azaizocytosinu (XLII) a 1-fenyl-4-diethylamino-6-azaizocytosinu (XLIII)

První činidlo, které bylo použito s cílem zavést chlor do polohy 4, byl chlorid fosforečný. V případě refluxu v toluenu však docházelo pouze k částečné konverzi výchozí látky. Posunutí reakce směrem k produktům nebylo docíleno ani 24 h refluxem. Z důvodu malé konverze a vzniku nečistot, mezi kterými se nepodařilo určit přítomnost požadovaného chlorderivátu (XLII), bylo od použití chloridu fosforečného upuštěno.

Další metodou, která je při chloračních reakcích běžně aplikována, využívá thionylchloridu v *N,N*-dimethylformamidu. V těchto reakcích dochází k tvorbě reaktivního intermediátu, který je schopen docílit substituce hydroxy skupiny atomem chloru. Odreagování 1-fenyl-6-azaizocytosinu (XXXVII) za těchto podmínek proběhlo do dvou hodin od začátku reakce. Na LC-MS spektru byla patrná přítomnost pouze jedné látky a pro potvrzení tohoto faktu byla provedena NMR analýza. V té se ukázalo, že se jedná opravdu o čistou látku, avšak ne o požadovaný chlorderivát (XLII). Na základě hodnoty molekulárního iontu a ^{13}C a ^1H spekter byla tato neznámá látka (XLIV) identifikována. Ukázalo se, že jedná o produkt kondenzační reakce amino/imino skupiny v poloze 3 a intermediátu, který se vytváří z thionylchloridu a *N,N*-dimethylformamidu (viz schéma č. 65).

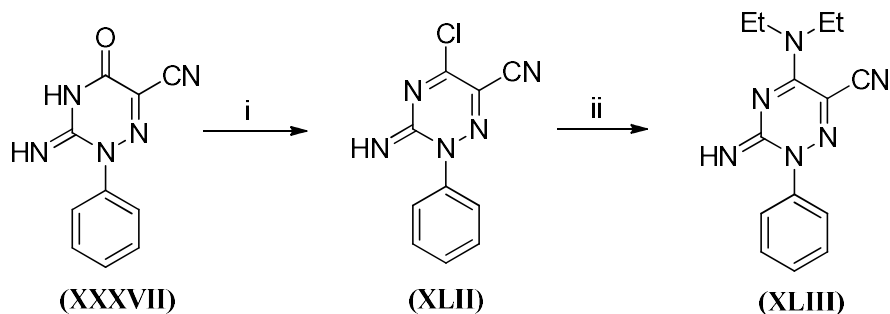


(i) 2 ekv. SOCl₂, DMF, 2 h, 72 %

Schéma č. 65

Vzhledem k tomu, že thionylchlorid způsoboval v přítomnosti *N,N*-dimethylformamidu vznik látky (XLIV), bylo toto rozpouštědlo nahrazeno jiným, a to tetrahydrofuranem. Monitorováním této reakce pomocí LC-MS byla pozorována přeměna výchozí látky (XXXVII) na nepolárnější látku, která měla ve směsi majoritní zastoupení. Fakt, že hodnota molekulárního iontu příslušící této látce v MS spektru nekorespondovala s molekulární hmotností požadovaného chlorderivátu (XLII), se nejevilo jako velký problém, jelikož případné zanesení chloru do molekuly může zhoršit ionizační schopnosti látek. Pro potvrzení struktury bylo proto nutné látku izolovat. Bohužel bylo zjištěno, že při zpracování reakční směsi došlo k rozkladu produktu, který v této směsi převažoval. V LC-MS spektru byla vedle celé řady nečistot pozorována hlavně výchozí látka 1-aryl-6-azaizocytosin (XXXVII). Tímto zjištěním jsme nebyli až tak překvapeni, jelikož jsme si byli vědomi možnosti zpětné substituce vody za případný atom chloru. Proto byl zvolen postup, kdy ihned po ukončení reakce byl do reakční směsi přidán bezvodý ethanol, který měl za úkol rozložit zbytky přítomného thionylchloridu. Následně byl do reakce přidán diethylamin, který měl sloužit k následné reakci bez toho, aby byla prováděna izolace 1-fenyl-4-chlor-6-azaizocytosinu (XLII). Ukázalo se však, že tímto postupem nedochází k substituci za vzniku 1-fenyl-4-diethylamino-6-azaizocytosinu (XLIII), ale dochází ke vzniku celé řady neidentifikovatelných látek, čímž se ani nepotvrdilo, že k předchozí nukleofilní substituci chlorem dochází.

Obdobný průběh byl pozorován u reakcí, ve kterých jako chlorační činidlo vystupoval fosforylchlorid v přítomnosti báze. V těchto reakcích se opět nepodařilo izolovat 1-fenyl-4-chlor-6-azaizocytosin (XLII), ale v případě následné reakce s diethylaminem byl LC-MS spektru nalezen pík, jehož molekulární ion naznačoval, že k substituci diethylaminem dochází (viz schéma č. 66).



(i) 10 ekv. POCl₃, 1,5 ekv. DIPEA, toluen (ii) Et₂NH

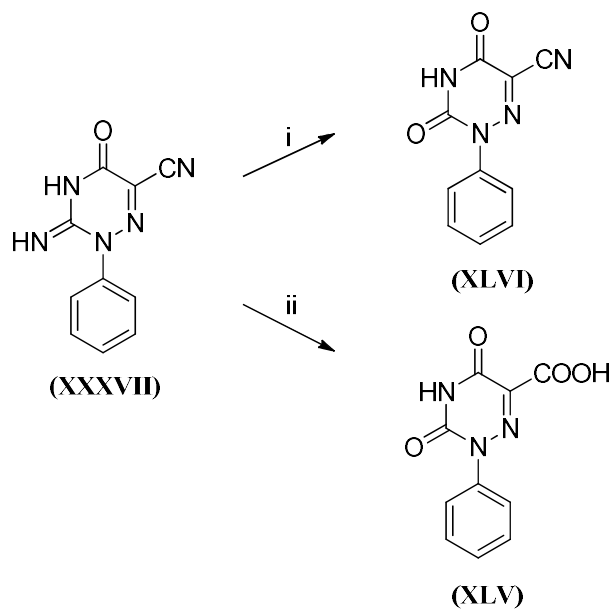
Schéma č. 66

Z časových důvodů se bohužel tato problematika substitučních reakcí 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karbonitrilu (**XXXVII**) v poloze 4 nepodařila propracovat do větších detailů.

4.2.3 Hydrolytické reakce 1-fenyl-6-azaizocytosin-5-karbonitrilu

V předchozí bakalářské práci⁸⁴ byly na této struktuře prováděny experimenty, jejichž cílem byla přeměna nitrilové skupiny v poloze 5. Jedním ze záměrů, bylo tuto funkci hydrolyzovat a docílit tak vzniku 1-fenyl-6-azaizocytosinu-5-karboxylové kyseliny (**XLV**). Ukázalo se, že přednostně dochází k odhydrolyzování iminoskupiny v poloze 2 a vzniká zde 1-fenyl-6-azauracil-5-karbonitril (**XLVI**), jehož nitrilová skupina zůstala za daných podmínek zachována. S cílem podrobněji popsat hydrolytické reakce 1-fenyl-6-azaizocytosin-5-karbonitrilu (**XXXVII**), jsme se ke studiu zmíněné problematiky v této práci vrátili.

Bylo zjištěno, že pokud byl 1-fenyl-6-azaizocytosin-5-karbonitrilu (**XXXVII**) vystaven mírnějším hydrolytickým podmínkám, tj. 10 % HCl v EtOH/H₂O při refluxu, došlo pouze k hydrolyze imino skupiny v poloze 2. Za daných podmínek byla nitrilová skupina stabilní i po dobu dalších 18 h. Pokud však byla látka (**XXXVII**) refluxována v roztoku azeotropické směsi vody a HCl (20,2 %), došlo vedle hydrolytické reakce imino skupiny, také k hydrolyze nitrilové skupiny a vzniku 1-fenyl-6-azauracil-5-karboxylové kyseliny (**XLV**) (viz schéma č. 67).



(i) 10 % HCl, EtOH/H₂O, reflux (ii) 20 % HCl, H₂O, reflux

Schéma č. 67

Tyto skutečnosti potvrdily, že imino skupina v poloze 2, je vůči hydrolytickým podmínkám velmi labilní, zatímco pro hydrolyzu nitrilu v poloze 5 je potřeba zvolit drsnější podmínky.

5 Experimentální část

Měření NMR spekter bylo provedeno na spektrometru JEOL 400II (^1H : 399,78; ^{13}C : 100,53 MHz). Vzoroky byly rozpuštěny a následně změřeny v DMSO- d_6 a CDCl_3 . Chemické signály byly referencovány na střed signálu daného rozpouštědla (DMSO- d_6 : 2,50 ppm, 39,51 ppm; CDCl_3 : 7,27 ppm, 77,00 ppm). Sledování průběhu chemických reakcí bylo realizováno na hmotnostním spektrometru TSQ Quantum ACCES (Thermo Scientific, USA) a ACQUITY UPLC, PDA/QDA (Waters, USA). HRMS bylo změřeno na přístroji Thermo (Orbitrap Elite) full scan mode (120 000 FWHM) v rozsahu 200–900 m/z . TLC chromatografie byla prováděna na hliníkových deskách pokrytých silikagelem 60 F254 značky Merck. Mobilní fáze je uvedena v objemových poměrech jednotlivých rozpouštědel. Teploty tání byly měřeny na Boetiově bloku a nejsou korigovány.

Ethyl-(2-chloroacetyl)karbamát⁷⁵ (III)

K ethyl-karbamátu (I) (5,38g; 60 mmol) byl přidán chlorid kyseliny chloroctové (II) (4,7 ml; 60 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 110 °C po dobu 1 hodiny. Ztuhlá reakční směs byla poté rekrystalizována z CHCl_3 . Bylo získáno 8,12 g produktu (III) (82 %).

$\text{C}_5\text{H}_8\text{ClNO}_3$ (M = 165,02 g/mol)

$T_f = 128 - 129$ °C, (lit⁷⁵. 128,5 – 129 °C) ; $R_f = 0,5$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z): $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 183,05$

HRMS vypočteno pro $\text{C}_5\text{H}_9\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 166,0265; nalezeno: 166,0265

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s; 1H); 4,48 (s; 2H); 4,12 (q; $J = 7,0$ Hz; 2H); 1,21 (t; $J = 7,0$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 166,7; 151,7; 61,4; 44,34; 14,1.

Ethyl-[2-(fenylsulfanyl)acetyl]karbamát (IVa)

K ethyl-(2-chloroacetyl)karbamátu (III) (500 mg; 3,02 mmol) a K_2CO_3 (621 mg; 4,5 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl přikapáván thiofenol (310 μl ; 3,02 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla poté extrahována ve směsi H_2O (5 ml):Et $_2\text{O}$ (3x7,5 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny Na_2SO_4 ,

zfiltrvány a odpařeny. Filtrát byl zahuštěn na odparce a bylo získáno 642 mg produktu (89 %).

C₁₁H₁₃NO₃S (Mr = 239,06 g/mol)

T_i = 52 - 54 °C; R_f = 0,65 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*): [M+H]⁺ = 240,00 ; [M-H]⁻ = 238,05

HRMS vypočteno pro C₁₁H₁₄NO₃S [M+H]⁺: 240,0689 nalezeno: 240,0689

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,78 (s; 1H); 7,39 – 7,15 (m; 5H); 4,12 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,97 (s; 2H); 1,21 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,8; 151,6; 135,4; 129,0; 128,3; 126,1; 61,2; 37,4; 14,1.

Ethyl-[2-(ethylsulfanyl)acetyl]karbamát (IVb)

K ethyl-(2-chloroacetyl)karbamátu (**III**) (594 mg; 3,6 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl po malých částech přidávána ethanthiolát sodný (303 mg; 3,6 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla poté extrahována ve směsi H₂O (5 ml) : Et₂O (3 x 7,5 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny Na₂SO₄, zfiltrvány a odpařeny. Filtrát byl zahuštěn na odparce a bylo získáno 523 mg produktu (76 %).

C₇H₁₃NO₃S (Mr = 191,07 g/mol)

T_i = 39 - 43 °C, R_f = 0,6 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*): [M+H]⁺ = 192,05 ; [M-H]⁻ = 190,05

HRMS vypočteno pro C₇H₁₄NO₃S [M+H]⁺: 192,0689 nalezeno: 192,0689

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,63 (s, 1H); 4,11 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,39 (s; 2H); 2,54 (q; *J* = 7,4 Hz; 2H); 1,21 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H); 1,16 (t; *J* = 7,4 Hz; 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169,7; 151,6; 61,1; 34,7; 25,4; 14,3; 14,2.

Ethyl-[2-(fenylsulfonyl)acetyl]karbamát (Va)

K ethyl-[2-(fenylsulfanyl)acetyl]karbamátu (**IVa**) (300 mg; 1,2 mmol), rozpuštěnému ve směsi EtOH (2 ml):AcOEt (2 ml), byla po kapkách přikapávána suspenze Oxonu[®] (1,07 g; 3,6 mmol) ve vodě (2,5 ml). Reakční směs byla míchána při

laboratorní teplotě 3 hodiny. Poté byla směs zfiltrována a filtrát byl extrahován ve směsi H₂O (5 ml):AcOEt (3x7,5 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny Na₂SO₄, zfiltrovány a odpařeny. Bylo získáno 299 mg čiré olejovité látky (92 %).

C₁₁H₁₃NO₅S (Mr = 271,06 g/mol)

T_i = - °C, R_f = 0,4 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*): [M+H]⁺ = 272,01; [M+NH₄]⁺ = 289,04 ; [M-H]⁻ = 270,03

HRMS vypočteno pro C₁₁H₁₄NO₅S [M+H]⁺: 272,0587 nalezeno: 272,0587

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s; 1H); 8,09 – 7,44 (m; 5H); 4,64 (s; 2H); 4,10 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 1,20 (d; *J* = 7,1 Hz; 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 139,7; 134,7; 129,8; 128,6; 62,0; 61,5; 14,6.

Ethyl-[2-(ethylsulfonyl)acetyl]karbamát (Vb)

K ethyl-[2-(ethylsulfonyl)acetyl]karbamátu (**IVb**) (300 mg; 1,6 mmol), rozpuštěnému ve směsi EtOH (2 ml):AcOEt (2 ml), byla po kapkách přikapávána suspenze Oxonu[®] (1,47 g; 4,8 mmol) ve vodě (4 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 3 hodiny. Poté byla směs zfiltrována a filtrát byl extrahován ve směsi H₂O(5 ml):AcOEt (3x7,5 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny Na₂SO₄, zfiltrovány a odpařeny. Surový produkt byl rekrystalizován z vody. Bylo získáno 289 mg produktu (81 %).

C₇H₁₃NO₅S (Mr = 223,04 g/mol)

T_i = 99 - 101 °C, R_f = 0,3 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*): [M-H]⁻ = 222,08

HRMS vypočteno pro C₇H₁₄NO₅S [M+H]⁺: 224,0587 nalezeno: 224,0587

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H); 4,41 (s; 2H); 4,14 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 3,25 (q; *J* = 7,4 Hz; 2H); 1,32 – 1,15 (m; 6H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,4; 151,1; 61,5; 57,5; 47,7; 14,1; 6,0.

Ethyl-[2-(2-fenylhydrazono)-2-(fenylsulfonyl)acetyl]karbamát (VIa)

Příprava diazoniové soli: K roztoku anilin hydrochloridu (142 mg; 1,1 mmol) ve vodě (1,5 ml) byla přidána 37% kyselina chlorovodíková (300 μ l). Roztok byl schlazen na teplotu 0 – 5 °C. K roztoku byl za míchání a chlazení přikapáván dusitan sodný (76 mg, 1,1 mmol), který byl rozpuštěn ve vodě (1,5 ml).

Příprava roztoku látky (Va): Roztok látky (Va) (298 mg; 1,1 mmol) a octanu sodného bezvodého (1,5 g, 146 mmol) ve vodě (90 ml) bylo připraven zahříváním této směsi na teplotu 50 °C.

Azokopulační reakce: K roztoku látky (Va) byla přikapávána za míchání směs benzendiazoniové soli při teplotě 0-5°C. Vzniklá směs byla za chlazení 20 minut míchána a následně ponechána 18 hodin při 5 °C. Vyloučený produkt byl odsát na Büchnerově nálevce, promyt vodou a sušen při laboratorní teplotě. Bylo získáno 270 mg produktu (65%).

C₁₇H₁₇N₃O₅S (Mr = 375,10 g/mol)

T_i = 116 - 118 °C, R_f = 0,6 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*): [M+H]⁺ = 376,06; [M-H]⁻ = 374,04

HRMS vypočteno pro C₁₇H₁₈N₃O₅S [M+H]⁺: 376,0962 nalezeno: 376,0962

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,00 (s; 0,2H); 11,60 (s; 1H); 11,27 (s; 1H); 10,54 (s; 0,2H); 8,16 – 6,95 (m; 12H); 4,22 – 4,01(m; 2,4H); 1,28 – 1,12 (m; 3,6H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,7; 159,9; 151,6; 159,5; 143,2; 141,9; 141,0; 140,6; 135,1; 134,3; 133,6; 129,9; 129,8; 129,7; 128,7; 128,4; 125,6; 123,8; 123,1; 117,2; 115,1; 62,4; 61,8; 14,7; 14,6.

Ethyl-[2-(fenylsulfonyl)-2-(2-(4-methylfenyl)hydrazono)acetyl]karbamát (VIb)

Tato látky byla připravena stejným způsobem jako látka (VIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-methylanilin (118 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 107 mg produktu (25%).

C₁₈H₁₉N₃O₅S (Mr = 389,43 g/mol)

T_i = 92 - 100 °C, R_f = 0,6 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) = [M+H]⁺ = 390,00; [M-H]⁻ = 388,00

HRMS vypočteno pro $C_{18}H_{18}N_3O_5S$ $[M-H]^-$: 388,0973 nalezeno: 388,0963;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,98 (s, 0,2H), 11,72 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 10,47 (s, 0,2H), 8,17 – 7,02 (m, 10,8H), δ 4,20 – 4,04 (m; 2,4H); 2,31 (s; 0,6H); 2,24 (s; 3H); 1,26 – 1,15 (m; 3,6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 160,4; 159,9; 151,6; 151,3; 141,1; 140,8; 139,7; 135,99; 134,95; 134,2; 133,2; 132,1; 130,2; 130,1; 129,9; 129,8; 128,7; 128,6; 128,3; 128,61; 115,3; 62,4; 62,0; 61,5; 21,0; 20,9; 14,7; 14,6.

Ethyl-[2-(fenylsulfonyl)-2-(2-(4-methoxy)hydrazono)acetyl]karbamát (VIc)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-methoxylanilin (135 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 22 mg produktu (5%).

$C_{18}H_{19}N_3O_6S$ (Mr = 405,43 g/mol)

T_f = 130 - 136 °C, R_f = 0,55 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z): $[M+H]^+$ = 404,06; $[M-H]^-$ = 406,00

HRMS vypočteno pro $C_{18}H_{20}N_3O_6S$ $[M+H]^+$: 406,1067 nalezeno: 406,1067

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (s, 0,3H); 12,01 (s; 1H); 10,93 (s; 1H); 10,93 (s; 0,3H); 8,16 – 6,81 (m; 11,7H); 4,24 – 4,06 (m; 2,6H); 2,31 (s; 0,6H); 3,77 (s; 0,9H); 3,72 (s; 3H); 1,26 – 1,16 (m; 3,9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 159,8; 159,8; 156,7; 153,2; 151,6; 151,0; 148,6; 135,6; 135,1; 134,9; 134,2; 129,9; 129,7; 129,4; 128,6; 128,2; 127,9; 118,8; 117,0; 115,1; 114,9; 114,4; 62,4; 61,7; 56,0; 55,9; 14,7; 14,6.

Ethyl-[2-(fenylsulfonyl)-2-(2-(4-nitrofenyl)hydrazono)acetyl]karbamát (VIId)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-nitroanilin (152 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 439 mg produktu (95%).

$C_{17}H_{16}N_4O_7S$ (Mr = 420,07 g/mol)

$T_f = 148 - 158$ °C, $R_f = 0,5$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z) : $[M+H]^+ = 420,94$; $[M-H]^- = 418,96$

HRMS vypočteno pro $C_{17}H_{17}N_4O_7S$ $[M+H]^+$: 421,0812 nalezeno: 421,812

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s; 1H); 11,69 (s; 1H); 8,40 – 6,86 (m; 9H);

4,09 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,16 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 161,3; 151,9; 149,0; 142,1; 140,1; 139,9; 134,7; 130,0; 128,7; 126,2; 114,3; 62,6; 14,5.

Ethyl-[2-(fenylsulfonyl)-2-(2-(4-bromfenyl)hydrazono)acetyl]karbamát (VIe)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-bromoanilin (189 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 410 mg produktu (82%).

$C_{17}H_{16}BrN_3O_5S$ (Mr = 454,29 g/mol)

$T_f = 126 - 132$ °C, $R_f = 0,6$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z) : $[M+H]^+ = 453,85$; 455,86, $[M-H]^- = 451,88$, 453,88

HRMS vypočteno pro $C_{17}H_{17}BrN_3O_5S$ $[M+H]^+$: 454,0067 nalezeno: 454,0076; 456,0043

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,50 (s; 1H); 11,41 (s; 1H); 10,93 (s; 0,4H); 10,64 (s; 0,4); 8,19 – 7,01 (m; 12,6H); 4,22 – 4,03 (m; 2,8 H); 1,23 – 1,14 (m; 4,2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 151,6; 142,6; 140,8; 135,1; 134,7; 134,4; 132,7; 132,6; 132,4; 132,4; 132,3; 129,9; 129,9; 129,8; 128,8; 128,6; 128,4; 125,4; 122,1; 119,4; 116,8; 115,0; 62,4; 61,8; 14,7; 14,6.

Ethyl-[2-(ethylsulfonyl)-2-(2-(fenylhydrazono)acetyl]karbamát (VIIa)

Příprava diazoniové soli: K roztoku anilin hydrochloridu (142 mg; 1,1 mmol) ve vodě (1,5 ml) byla přidána 37% kyselina chlorovodíková (300 μ l). Roztok byl schlazen na teplotu 0 – 5 °C. K roztoku byl za míchání a chlazení přikapáván dusitan sodný (75,7 g, 1,1 mmol), který byl rozpuštěn ve vodě (1,5 ml).

Příprava roztoku látky Vb: Roztok látky (**Vb**) (245 mg; 1,1 mmol) a octanu sodného bezvodého (1,01 g, 146 mmol) ve vodě (47 ml) bylo připraven zahříváním této směsi na teplotu 50 °C.

Azokopulační reakce: K roztoku látky (**Vb**) byla přikapávána směs benzendiazoniové soli při teplotě 0-5°C. Vzniklá směs byla za chlazení 20 minut míchána a následně ponechána 18 hodin při 5 °C. Vyloučený produkt byl odsát na, promyt vodou a sušen při laboratorní teplotě. Bylo získáno 176 mg produktu (49%).

C₁₃H₁₇N₃O₅S (Mr = 327,36 g/mol)

T_i = 92 - 96 °C, R_f = 0,5 (Toluen/EOAct; 3/2)

MS (APCI, *m/z*): [M+H]⁺ = 328,00; [M-H]⁻ = 325,99;

HRMS (HESI, *m/z*) vypočteno pro C₁₃H₁₈N₃O₅S [M+H]⁺: 328,0962 nalezeno: 328,0962

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,96 (s; 1H); 11,86 (s; 0,25H); 11,00 (s; 1H); 10,64 (s; 0,25H); 7,59 – 7,03 (m; 6,25H); 4,22 – 4,11(m; 2,5H); 3,55 (q; *J* = 7,4 Hz; 0,5H); 3,39 (q; *J* = 7,4 Hz; 2H); 1,31 – 1,18 (m; 7,5H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,3; 159,9; 151,1; 150,7; 142,5; 141,3; 130,5; 129,4; 129,2; 124,9; 123,6; 121,2; 116,4; 115,0; 61,9; 61,4; 50,6; 49,0; 14,2; 14,1; 6,7; 6,0.

Ethyl-[2-(ethylsulfonyl)-2-(2-(4-methylfenyl)hydrazono)acetyl]karbamát (VIIb)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (**VIIa**). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-methylanilin (117 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 94 mg produktu (25%).

C₁₄H₁₉N₃O₅S (Mr = 341,10 g/mol)

T_i = 112 - 120 °C, R_f = 0,55 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z) : $[M+H]^+ = 341,90$; $[M+NH_4]^+ = 358,94$; $[M-H]^- = 339, 94$;

HRMS vypočteno pro $C_{14}H_{18}N_3O_5S$ $[M-H]^-$: 340,0962 nalezeno: 340,0962

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,86 (s; 1H); 11,05 (s; 1H); 10,56 (s; 0,2H); 10,42 (s; 0,2), 7,47 – 7,13 (m; 4,8H); 4,20 – 4,08 (m; 2,4 H); 3,56 – 3,42 (m; 2,4H); 2,27 (s; 3H); 1,91 (s; 0,6H); 1,29 – 1,19 (m; 7,2H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 172,1; 151,4; 151,2; 139,6; 138,2; 137,5; 133,1; 129,9; 129,8; 129,6; 129,2; 125,7; 116,4; 56,1; 47,6; 21,1; 20,7; 20,5; 18,6; 14,3; 14,2; 6,9; 6,3.

Ethyl-[2-(ethylsulfonyl)-2-(2-(4-nitrofenyl)hydrazono)acetyl]karbamát (VIIId)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-nitroanilin (152 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 278 mg produktu (68%).

$C_{13}H_{16}N_4O_7S$ (Mr = 372,07 g/mol)

$T_f = 138 - 144$ °C; $R_f = 0,5$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z) : $[M-H]^- = 370,88$;

HRMS vypočteno pro $C_{13}H_{15}N_4O_7S$ $[M-H]^-$: 371,0667 nalezeno: 371,0656

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,96 (s; 0,15H); 11,80 (s; 1H); 11,65 (s; 1H); 10,42 (s; 0,15H) 8,36 – 7,23 (m; 4,6H); 4,22 – 4,13 (m; 2,3 H); 3,62 (q; $J = 7,4$ Hz; 0,3H); 3,40 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,30 – 1,88 (m; 6,9H);

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 160,8; 151,4; 148,65; 141,6; 137,9; 125,78; 114,1; 62,13; 48,87; 14,06; 6,60;

Ethyl-[2-(ethylsulfonyl)-2-(2-(4-bromfenyl)hydrazono)acetyl]karbamát (VIIe)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-bromanilin (189 mg; 1,1 mmol). Bylo získáno 276 mg produktu (62%).

C₁₃H₁₆BrN₃O₅S (Mr = 404,99 g/mol)

T_f = 146 - 150 °C; R_f = 0,6 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M+H]⁺ = 405,79; 407,77; [M-H]⁻ = 403,82; 405,74;

HRMS vypočteno pro C₁₃H₁₅N₄O₇S [M-H]⁻: 403,9921 nalezeno: 403,9912; 405,9873

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,83 (s; 0,25H); 11,78 (s; 1H); 11,18 (s; 1H); 10,73 (s; 0,25H); 7,55 – 7,24 (m; 5H); 4,21 – 4,10 (m; 2,5 H); 3,54 (q; *J* = 7,4 Hz; 0,5H); 3,37 (q; *J* = 7,4 Hz; 2H); 1,32 – 1,13 (m; 7,5H);

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 160,3; 160,1; 151,16; 150,9; 142,1; 140,8; 132,3; 132,2; 132,1; 131,9; 118,5; 116,78; 116,75; 114,92; 61,9; 61,4; 50,6; 49,0; 14,2; 14,1; 6,7; 6,0;

2-Fenyl-6-(fenylsulfonyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(VIIIa)

Do roztoku uhličitanu sodného (63 mg; 0,6 mmol) ve vodě (2,5 ml) byl přidán hydrazon (**VIa**) (102 mg; 0,27 mmol). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 8 hodin. Reakční směs byla neutralizována ledovou kyselinou octovou a vysrážená látka byla zfiltrována a promyta ledovou vodou (5 ml). Produkt byl sušen při laboratorní teplotě a bylo získáno 62 mg (70 %).

C₁₅H₁₁N₃O₄S (Mr = 329,05 g/mol)

T_f = 264 - 268 °C; R_f = 0,4 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M+H]⁺ = 329,99; [M+NH₄]⁺ = 347,00 ; [M-H]⁻ = 328,00;

HRMS vypočteno pro C₁₅H₁₀N₃O₄S [M-H]⁻: 323,0398 nalezeno: 328,0384

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,76 (s; 1H); 8,07 – 7,37 (m; 10H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,6; 147,9; 140,5; 139,5; 137,9; 134,6; 129,3; 128,9; 128,8; 128,8; 125,9.

6-(Fenylsulfonyl)-2-(4-methylfenyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(VIIIb)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIb) (105 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 63 mg produktu (68 %).

$C_{16}H_{13}N_3O_4S$ (Mr = 343,06 g/mol)

$T_f = 289 - 302$ °C; $R_f = 0,45$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z): $[M+NH_4]^+ = 360,94$; $[M-H]^- = 341,96$;

HRMS vypočteno pro $C_{16}H_{12}N_3O_4S$ $[M-H]^-$: 342,0554 nalezeno: 342,0547

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,71 (s; 1H); 8,20 – 6,34 (m; 9H); 2,36 (s; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 153,3; 148,6; 140,8; 138,9; 138,4; 137,6; 135,1; 129,8; 129,7; 129,5; 126,2; 21,2.

2-(4-Methoxyfenyl)-6-(fenylsulfonyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(VIIIc)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIc) (109 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 86 mg produktu (89 %).

$C_{16}H_{13}N_3O_5S$ (Mr = 359,06 g/mol)

$T_f = 282 - 286$ °C; $R_f = 0,4$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z): $[M+NH_4]^+ = 376,95$; $[M-H]^- = 357,94$;

HRMS vypočteno pro $C_{16}H_{14}N_3O_5S$ $[M+H]^+$: 360,0649 nalezeno: 360,0649

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,72 (s; 1H); 8,23 – 6,50 (m; 9H); 3,81 (s; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 159,8; 153,3; 148,6; 140,6; 138,5; 134,6; 132,9; 129,8; 129,4; 127,9; 114,4; 56,0.

2-(4-Nitrofenyl)-6-(fenylsulfonyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(VIII d)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VI d) (113 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 83 mg produktu (82 %).

C₁₅H₁₀N₄O₆S (Mr = 374,03 g/mol)

T_f = 252 - 256 °C; R_f = 0,4 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M+H]⁺ = 150,06 ; [M-H]⁻ = 372,91;

HRMS vypočteno pro C₁₅H₉N₄O₆S [M-H]⁻: 373,0248 nalezeno: 373,0237

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s; 1H); 8,68 – 7,13 (m; 9H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,6; 147,8; 146,6; 144,3; 141,5; 137,6; 134,8; 129,4; 129,1; 126,4; 124,28.

2-(4-Bromofenyl)-6-(fenylsulfonyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(VIIIe)

Tato látky byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIe) (123 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 79 mg produktu (72 %).

C₁₅H₁₀BrN₃O₄S (Mr = 408,23 g/mol)

T_f = 248 - 252 °C; R_f = 0,45 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M+NH₄⁺]⁺ = 424,82; 426,80 ; [M-H]⁻ = 405,80; 407,81

HRMS vypočteno pro C₁₅H₁₁N₃O₄S [M+H]⁺: 405,9503 nalezeno: 405,9494; 407,9459

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (s; 1H); 8,57 – 6,71 (m; 9H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153,2; 148,4; 141,2; 139,23; 138,3; 134,9; 132,30; 129,8; 129,5; 128,4; 122,1.

6-(Ethylsulfonyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dion(IXa)

Tato látky byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIIa) (88 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 70 mg produktu (92 %).

C₁₁H₁₁BrN₃O₄S (Mr = 281,05 g/mol)

T_f = 243 - 247 °C; R_f = 0,4 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M-H]⁻ = 279,99

HRMS vypočteno pro C₁₁H₁₂BrN₃O₄S [M+H]⁺: 282,0543 nalezeno: 282,0543,

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,89 (s; 1H); 7,82 – 7,11 (m; 5H); 3,47 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,26 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 154,0; 148,5; 140,3; 140,0; 129,39; 126,5; 129,3; 48,3; 6,7.

6-(Ethylsulfonyl)-2-(4-methylfenyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(IXb)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIIb) (92 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 56 mg produktu (70 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (Mr = 295,06 g/mol)

$T_f = 286 - 290$ °C; $R_f = 0,4$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z) : $[\text{M}-\text{H}]^- = 294,01$

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 294,0554 nalezeno: 294,0543

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,84 (s; 1H); 7,40 – 7,19 (m; 4H); 3,40 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 2,32 (s; 3H); 1,21 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 153,4; 148,1; 143,6; 140,4; 130,0; 126,2; 115,8; 48,2; 21,3; 6,7.

6-(Ethylsulfonyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(IXc)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl 4-methoxyanilin (VIIb) (135 mg; 1,1 mmol). Azokopulace neposkytla hydrazon, ale již cykлизovaný produkt (IXc). Bylo získáno 34 mg produktu (10 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (Mr = 311,06 g/mol)

$T_f = 250 - 254$ °C; $R_f = 0,35$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z) : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 328,96$; $[\text{M}-\text{H}]^- = 309,97$;

HRMS vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 310,0492 nalezeno: 310,0503

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,85 (s; 1H); 7,45 – 7,01 (m; 4H); 3,80 (s; 3H); 3,45 (q; 7,4 Hz; 2H); 1,25 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 159,8; 154,1; 148,6; 140,0; 133,0; 127,2; 114,5; 56,0; 48,2; 6,7.

6-(Ethylsulfonyl)-2-(4-nitrofenyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(IXd)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIIId) (100 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 70 mg produktu (80 %).

$C_{11}H_{10}N_4O_6S$ ($M_r = 326,03$ g/mol)

$T_f = 128 - 132$ °C; $R_f = 0,35$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z): $[M+H]^+ = 150,13$; $[M-H]^- = 324,96$

HRMS vypočteno pro $C_{11}H_9N_4O_6S$ $[M-H]^-$: 325,0248 nalezeno: 325,0240

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,41 – 7,80 (m; 4H); 3,50 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,26 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 154,6; 148,9; 146,9; 145,1; 141,3; 126,8; 124,8; 48,3; 6,7.

6-(Ethylsulfonyl)-2-(4-bromofenyl)-1,2,4-triazin-3,5-dion(IXe)

Tato látka byla připravena stejným způsobem jako látka (VIIIa). Tento postup se však liší výchozí látkou, kterou byl hydrazon (VIIe) (109 mg; 0,27 mmol). Bylo získáno 73 mg produktu (75 %).

$C_{11}H_{10}BrN_3O_4S$ ($M_r = 358,96$ g/mol)

$T_f = 100 - 104$ °C; $R_f = 0,45$ (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, m/z): $[M+H]^+ = 357,86$; 359,85

HRMS vypočteno pro $C_{11}H_9N_3O_4S$ $[M-H]^+$: 357,9503 nalezeno: 357,9494; 359,9460

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 – 7,46 (m; 4H); 3,47 (q; $J = 7,4$ Hz; 2H); 1,25 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 154,5; 148,7; 140,6; 139,4; 132,4; 128,4; 122,0; 48,2; 6,7.

Ethyl-[2-((2-nitrofenyl)sulfanyl)acetyl]karbamát (XIII)

Příprava 2-nitrothiofenolu⁷⁷: K roztoku bis(2-nitrofenyl) disulfidu (300 mg; 0,97 mmol) v THF (1 ml) byla po malých částech přidávána suspenze $NaBH_4$ (129 mg; 3,41 mmol) v THF (1 ml). Po posledním přidavku $NaBH_4$ byla směs míchána při

laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Poté byla směs okyselena 3M HCl na pH 1. Vzniklá žlutá směs byla extrahována ve směsi DCM (3x7 ml) a vody (5 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Bylo získáno 269 mg 2-nitrothiofenolu (89 %).

Příprava sulfanylkarbamátu (XIII): Čerstvě připravený 2-nitrothiofenol (269 mg; 1,73 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu (5 ml). Do roztoku byl přidán K₂CO₃ (359 mg; 2,6 mmol). Ke vzniklé sytě červené směsi byl po malých částech přidáván ethyl-(2-chloroacetyl)karbamát (**III**) (285 mg; 1,73 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 hodin. Poté byla provedena extrakce ve směsi DCM (3x7ml) a vody (5ml). Spojené organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Bylo získáno 403 mg produktu (82 %).

C₁₁H₁₂N₂O₅S (Mr = 284,05 g/mol)

T_i = 96 - 102 °C; R_f = 0,55 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M-H]⁻ = 283,00

HRMS vypočteno pro C₁₁H₁₁N₂O₅S [M-H]⁻: 283,0394 nalezeno: 283,0382

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s; 1H); 8,21 – 7,27 (m; 4H); 4,15 (s; 2H); 4,10 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 1,19 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168,2; 151,6; 145,6; 135,7; 134,3; 127,63; 127,61; 125,8; 61,3; 36,9; 14,2.

Ethyl-[2-((2-nitrofenyl)sulfonyl)acetyl]karbamát (XV)

K ethyl-(2-((2-nitrofenyl)thio)acetyl)karbamát (**XIII**) (50 mg; 0,18 mmol) v kyselině octové (1 ml) byl po malých částech přidáván KMnO₄ (100 mg; 0,63 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Poté byla provedena extrakce ve směsi EtOAc (3x5 ml) a vody (5 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny. Bylo získáno 56 mg produktu (99 %).

C₁₁H₁₂N₂O₇S (Mr = 316,04 g/mol)

T_i = 158 - 164 °C; R_f = 0,3 (Toluen/EtOAc; 3/2)

MS (APCI, *m/z*) : [M-H]⁻ = 316,01; [M+H]⁺ = 317,01; 334,00

HRMS vypočteno pro C₁₁H₁₂N₂O₇S [M+H]⁺: 317,0438 nalezeno: 317,0443

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s; 1H); 8,14 – 7,92 (m; 4H); 4,95 (s; 2H); 4,12 (q; $J = 7,1$ Hz; 2H); 1,21 (t; $J = 7,1$ Hz; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 148,3; 136,2; 133,1; 132,4; 131,6; 125,2; 62,0; 61,6; 14,1.

4-Oxo-1,7-difenyl-1,4-dihydroimidazo[2,1-c][1,2,4]triazin-3-karbonitril(XLI)

K roztoku 3-imino-2-fenyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (XXXVII) (48 mg; 0,22 mmol) v bezvodém DMF (1,5 ml) byl po malých částech přidáván fenacylbromid (46 mg; 0,22 mmol). Reakční směs byla ve víálce zahřívána na 100 °C po dobu 48 h. Poté byla do reakční směsi přidána voda a vysrážený produkt zfiltrován a vysušen pod infralampou. Bylo získáno 43 mg produktu (62 %).

C₁₈H₁₁N₅O (Mr = 313,10 g/mol)

$T_f = 298 - 300$ °C; $R_f = 0,65$ (Hexan/EtOAc; 3/1)

MS (APCI, m/z) : $[\text{M}-\text{H}]^- = 312,98$;

HRMS vypočteno pro C₁₈H₁₂N₅O $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314,1036 nalezeno: 314,1036

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,12 (s; 1H); 8,07 – 7,34 (m; 10H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 148,0; 145,3; 139,9; 131,1; 130,1; 129,8; 129,6; 129,2; 126,6; 123,9; 115,1; 112,3; 106,0.

***N'*-(6-kyano-5-oxo-2-fenyl-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)-*N,N*-dimethylformimidamid (XLIV)**

K roztoku 3-imino-2-fenyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (XXXVII) (100 mg; 0,47 mmol) v bezvodém DMF (3 ml) byl přikapáván SOCl₂ (68 μ l; 0,93 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 hodin. Poté byla do směsi přidána voda a vysrážený produkt byl zfiltrován a vysušen při laboratorní teplotě. Bylo získáno 76 mg produktu (60 %).

C₁₃H₁₂N₆O (Mr = 268,11 g/mol)

$T_f = 248 - 252$ °C; $R_f = 0,4$ (CHCl₃/MeOH; 4/0,5)

MS (APCI, m/z): $[M+H]^+ = 269,02$

HRMS vypočteno pro $C_{13}H_{13}N_6O$ $[M+H]^+$: 269,1145 nalezeno: 269,1145

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s; 1H); 7,55 – 7,39 (m; 5H); 3,21 (s; 3H); 2,81 (s; 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 199,7; 159,3; 158,6; 141,4; 128,7; 128,5; 126,6; 126,4; 113,8; 41,2; 35,2.

Ethyl-(2-jodoacetyl)karbamát (XVIII)

K roztoku ethyl-(2-chloroacetyl)karbamátu (**III**) (200 mg; 1,2 mmol) v acetonu (4 ml), byl přidán jodid sodný (215 mg; 1,43 mmol). Po 2 h byla reakční směs extrahována ve směsi etheru (3x8 ml) a vody (8 ml). Spojené organické podíly byly vysušeny nad Na_2SO_4 a odpařeny. Surový produkt byl rekrystalován ze směsi EtOH/ H_2O . Bylo získáno 247 mg produktu (80 %).

$C_5H_8INO_3$ ($M_r = 256,95$ g/mol)

$T_f = 87 - 92$ °C; $R_f = 0,5$ (Toluen/EtOAc; 4/3)

MS (APCI, m/z): $[M+H]^+ = 257,89$; $[M+NH_4]^+ = 274,89$

HRMS vypočteno pro $C_5H_9INO_3$ $[M+H]^+$: 257,9549 nalezeno: 257,9622

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H); 4,29 – 4.23 (m; 4H); 1.32 (t; $J = 7,1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169,6; 151, 4; 63,0; 14,3; -2,50.

6 Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na přípravu dosud nepopsaných 3,5-dioxo-1,2,4-triazinů (6-azauracilů), lišící se substitucí v poloze 6. Dalším hlavním cílem této práce bylo studium reaktivity 3-amino-5-oxo-1,2,4-triazin-6-karbonitrilů (6-azaizocytosinů) vzhledem k substitučním a alkylačním reakcím.

V případě syntézy 5-substituovaných 6-azauracilů byl kladen důraz na metodu, která využívá cyklizační reakce arylhydrazonokarbamátů. Jedním z cílů této práce bylo ověřit, zda bude možné tyto arylhydrazonokarbamáty připravit azokopulační reakcí s vhodně substituovanými karbamáty. Záměrem byla příprava karbamátů, obsahující v těsné blízkosti methylenových vodíků funkční skupiny, zvyšující jejich kyselost a tím umožnit azokopulaci.

Z tohoto důvodu byla jako první zvolena příprava karbamátů se sulfonylovou funkční skupinou (**Va-Vb**). Tyto reakce vycházely ze substituce chloru v chloracetylkarbamátu (**III**) thiofenolem, popř. ethanthiolátovou solí. Takto připravené sulfidy (**IVa-IVb**) byly oxidovány Oxonem[®] za vzniku příslušných sulfonylkarbamátů (**Va-Vb**) a následnou azokopulací těchto látek ve vodném prostředí octanu sodného se podařilo připravit série různě substituovaných arylhydrazonokarbamátů (**VIa-VIe, VIIa-VIIe**). Tímto tedy bylo ověřeno, že je methylenová skupina v sulfonylkarbamátech (**Va-Vb**) pro azokopulační reakce dostatečně aktivována. V rámci charakterizace těchto arylhydrazonosulfonylkarbamátů (**VIa-VIe, VIIa-VIIe**) pomocí NMR spektroskopie, byl pozorován výskyt dvojnásobného počtu signálů v ¹H a ¹³C spektrech těchto látek. Na základě APT experimentů byla vyslovena hypotéza, že se s největší pravděpodobností jedná o směs geometrických izomerů dvou hydrazoforem.

Posledním krokem vedoucím k přípravě 6-azauracilů obsahující v poloze 5 sulfonylovou skupinu, bylo provedení cyklizační reakce arylhydrazonosulfonylkarbamátů (**VIa-VIe, VIIa-VIIe**). Cyklizační reakce arylhydrazonokarbamátů (**VIa-VIe, VIIa-VIIe**) lze obecně dosáhnout působením báze a také termicky. Ukázalo se, že pro cyklizaci v bazickém prostředí je nejvhodnější použití vodného roztoku uhličitanu sodného, kdy ke kvantitativní přeměně výchozích látek dochází do 8 hodin od založení reakce. V případě termické cyklizace arylhydrazonosulfonylkarbamátů (**VIa-VIe, VIIa-VIIe**) bylo zjištěno, že pro kvantitativní průběh reakce je nejvhodnější zahřívání roztoku arylhydrazonosulfonylkarbamátů (**VIa-VIe, VIIa-VIIe**) v *N,N*-dimethylformamidu,

případně v tavenině bez rozpouštědla. Na základě paralelních cyklizačních experimentů v ethanolu, toluenu a dekalinu bylo zjištěno, že je vedle teploty (minimálně 110 °C) pro cyklizaci nutná také přítomnost polárního rozpouštědla. Od něho se předpokládá schopnost narušovat vodíkovou vazbu, která stabilizuje pro cyklizaci nepříznivý izomer.

Těmito reakcemi se podařilo připravit deset úplně nových 6-azauracilů (**VIIa-VIe, IXa-IXe**) se sulfonylovou skupinou v poloze 6.

Další skupinou, u které bylo zajímavé pozorovat vliv na methylenovou skupinu při azokopulačních reakcích byla zvolena nitro skupina. Pro tyto reakce bylo potřeba připravit nitroacetylkarbamát. Bohužel se však žádnou ze substitučních reakcí, prováděných na chloracetylkarbamátu (**III**), popř. jodacetylkarbamátu (**XVIII**) této látky nepodařilo docílit. Z tohoto důvodu nemohl být v tomto případě ověřen azokopulační a následný cyklizační princip, který by vedl ke vzniku 6-azauracilů obsahující nitro skupinu v poloze 5. Na základě těchto neúspěšných reakcí byla zvolena alternativní cesta, která využívá azokopulace nitroacetamidu (**XXIV**). Ve snaze docílit uzávěru cyklu, byl takto připravený fenylylhydrazononitroacetamid (**XXV**) vystaven působení celé řadě reagentů, jako jsou CDI, ethyl-chlorformiát nebo fosgen. Žádnou z těchto reakcí se však nepodařilo požadovaný 6-azauracil (**XXVII**) s nitro skupinou v poloze 5 připravit.

Druhým hlavním cílem této diplomové práce byla modifikace 1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVII**). Prvním záměrem bylo připravit derivát 1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVII**), který ponese alkyl v poloze 3. Pro tuto metodu byl stěžejní *N*-alkylovaný kyanacetylkyanamid (**XXXIII**), který by byl dále azokopulován a cyklizován za vzniku 3-alkyl-1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVIII**), byla provedena celá řada experimentů a reakcí. V těch se ukázalo býti největším problémem vedle nestálosti alkylovaných meziproductů, také alkylace do více stupňů. Z těchto důvodů se tento důležitý synton *N*-alkylovaný kyanacetylkyanamid (**XXXIII**), nepodařilo připravit.

V případě alkylací 1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVII**) bylo zjištěno, že kvůli přítomnosti více reakčních center vzhledem k alkylačním reakcím dochází ke vzniku celé řady monoalkylovaných a také dialkylovaných produktů. Zde se podařilo vyizolovat pouze jeden monometylovaný derivát, u kterého však nejde s určitostí rozhodnout, ve kterém místě je přítomen methyl.

V rámci alkylačních reakcí 1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVII**) byla také testována schopnost podléhat cyklokondenzační reakci s fenacylbromidem. V této reakci se podařilo vyizolovat jeden produkt cyklokondenzace, jehož strukturu však nelze vzhledem k teoretickému vzniku dvou regioizomerů s jistotou určit.

Dalším záměrem v případě modifikace 6-azaizocytosinového kruhu bylo využít keto-enol tautomerie u karbonylové skupiny v poloze 4 a docílit substituce atomem chloru za vzniku látky, která by mohla sloužit k další substituci. Ve snaze docílit zmíněné substituce, byla výchozí látka vystavena reakci s thionylchloridem v přítomnosti *N,N*-dimethylformamidu. V tomto případě však namísto chlorace do polohy 4 docházelo ke vzniku látky, která byla produktem kondenzační reakce amino skupiny 1-fenyl-6-azaizocytosinu (**XXXVII**) v poloze 3 a intermediátu, který vzniká z *N,N*-dimethylformamidu a thionylchloridu. Sloučeninu, která by v poloze 4 obsahovala chlor (**XLII**), popř. diethylaminovou substituci (**XLIII**) se však připravit a vyizolovat bohužel nepodařilo.

V této diplomové práci bylo celkem připraveno 28 nových látek. Všechny tyto sloučeniny byly charakterizovány dostupnými fyzikálně-chemickými metodami jako je NMR spektroskopie, HRMS a teplota tání.

7 Seznam použité literatury

1. Vanparijs, O.; Hermans, L.; Van, d. F. L.; Vlaminck, K.; Marsboom, R., *Tijdschr. Diergeneeskd.* **1988**, *113*, 190-194.
2. Diaferia, M.; Veronesi, F.; Morganti, G.; Nisoli, L.; Fioretti, D. P., *Parasitol Res* **2013**, *112 Suppl 1*, 163-168.
3. Hoffmann, F., WO2007/9913 A1, 2007.
4. Shchegolkov, E. V.; Khudina, O. G.; Ivanova, A. E.; Burgart, Y. V.; Kravchenko, E. V.; Saloutin, V. I., *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48*, 383-386.
5. Kwang, Y.; Zee-Cheng; Cheng, C. C., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 976-981.
6. Allan, G., *Br. J. Pharmacol.* **1986**, *88*, 333-343.
7. Abdel-Rahman; Reda, M.; J.M., M.; F., H.; A., A. H., *Pharmazie* **1999**, *54*, 347-351.
8. Slouka, J.; Bekarek, V., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1988**, *91*, 213-214.
9. Slouka, J.; Bekarek, V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988**, *53*, 626-632.
10. Slouka, J.; Hejsek, M., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1987**, *88*, 235-243.
11. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1985**, *82*, 145-153.
12. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1984**, *79*, 39-45.
13. Slouka, J.; Hejsek, M., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1986**, *85*, 85-92.
14. Miller, M. W., US3912723, 1976.
15. Mylari, B. L., DE2230454, 1973.
16. Miller, M. W., US19710117055, 1972.
17. Mylari, B. L.; Brenna, T. M. US 3852289, 1975.
18. Kluge, A. F.; M., C. J.; H., U. S., *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 529-536.
19. Slouka, J., *Pharmazie* **1980**, *35*, 744-745.
20. Slouka, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 2438-2442.
21. Slouka, J.; Bekarek, V.; Kubatá, J., *Monatsh. Chem.* **1974**, *105*, 535-538.
22. Slouka, J.; Buczkowska, D.; Bekarek, V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1976**, *41*, 3090-3093.
23. Slouka, J., *Pharmazie* **1979**, *34*, 199-200.
24. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1977**, *53*, 197-200.
25. Slouka, J., *Pharmazie* **1978**, *33*, 426-428.
26. Slouka, J.; Kubatý, M., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1976**, *49*, 215-218.
27. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1974**, *45*, 107-111.
28. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1973**, *41*, 147-151.
29. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1972**, *37*, 477-479.
30. Slouka, J.; J., U., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1972**, *37*, 471-474.
31. Slouka, J., *Pharmazie* **1971**, *26*, 466-467.
32. Slouka, J., *Monatsh. Chem.* **1969**, *100*, 342-347.
33. Slouka, J.; Nálepa, K., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1965**, *18*, 253-255.
34. Slouka, J.; Slouková, I., *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 1239-1241.
35. Slouka, J.; Rolčík, J.; Kameníček, J.; Walla, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1996**, *35*, 97-105.
36. Hlavac, J.; Slouka, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 941-945.

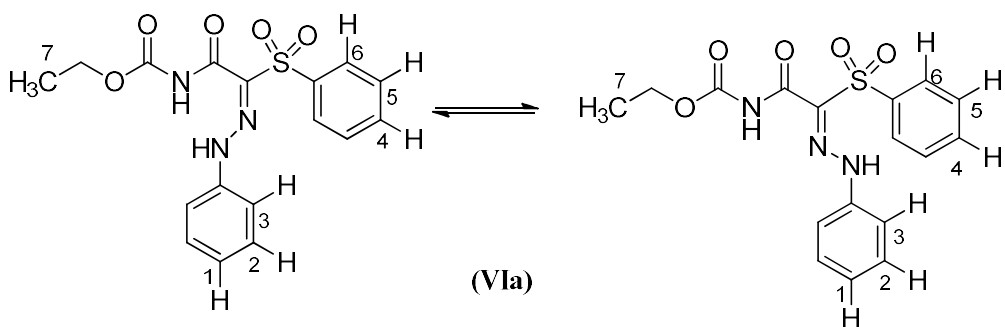
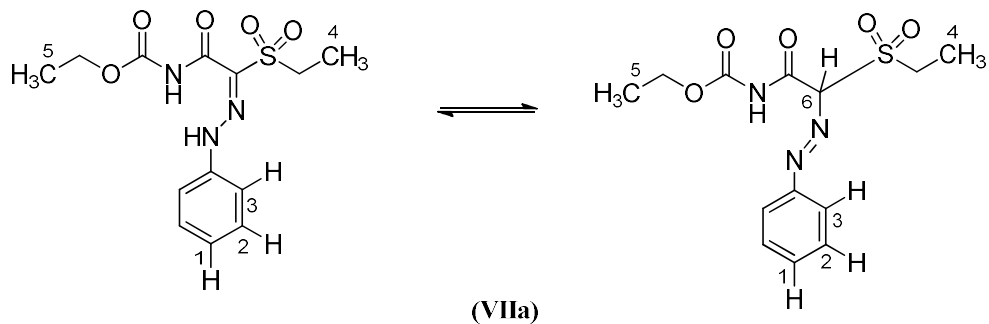
37. Slouka, J.; Bekarek, V.; Hlavac, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994**, *59*, 2741-2746.
38. Slouka, J.; Bekarek, V., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1992**, *108*, 89-93.
39. Slouka, J.; Hejsek, M., *Arch. Pharm.* **1991**, *324*, 467-468.
40. Slouka, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 2967-2976.
41. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1989**, *94*, 175-181.
42. Slouka, J.; Bekarek, V., *J. Prakt. Chem.* **1974**, *316*, 943-951.
43. Whiteley, M. A.; Yapp, D., *J. Chem. Soc.* **1927**, 521-528.
44. Slouka, J.; Buczkowska, D., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1978**, *57*, 187-190.
45. Slouka, J.; Hejsek, M., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Natur.* **1971**, *No. 33*, 411-416.
46. Kirti, S., DE2358851, 1974.
47. Roesner, M.; Raether, W., DE2722537, 1979.
48. Enders, E.; Habekorn, A., DE2532363, 1977.
49. Slouka, J., *Pharmazie* **1987**, *42*, 413.
50. Slouka, J.; Budikova, M., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1974**, *45*, 113-120.
51. Slouka, J., *Monatsh. Chem.* **1968**, *99*, 1808-1813.
52. Winternitz, P., *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1175-1185.
53. Howes, H. L., Jr.; Koch, R. C.; Miller, M. W. DE1951828A, 1970.
54. Slouka, J.; Stránský, Z., *Pharmazie* **1973**, *28*, 309-310.
55. Leroy, I.; Dupont-Passelaigue, E.; Valeille, K.; Rival, Y.; Junquero, D. WO2010006962A1, 2010.
56. Hin, N.; al, e., *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7258-7272.
57. SA, A. P., US2010/4246 A1, 2010.
58. Mylari, B. L., DE2428157A1, 1975.
59. Galishev, V. A.; Struchkov, Y. T.; Dolgushina, T. S.; Shubnikov, A. M.; Potekhin, K. A., *Zh. Obshch. Khim.* **1996**, *66*, 572-577.
60. Lutze, G.; Kirschke, K.; Krauss, N., *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.* **1993**, *335*, 616-622.
61. Styskala, J.; Slouka, J., *Heterocycl. Commun.* **1999**, *5*, 349-354.
62. Styskala, J.; Slouka, J.; Hejsek, M.; Bekarek, V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997**, *62*, 1754-1762.
63. Slouka, J.; Svecova, V., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Natur.* **1973**, *41*, *Chemica 13*, 143-146.
64. Slouka, J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 894-901.
65. Bilek, P.; Slouka, J., *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 325-331.
66. Slouka, J., *Monatsh. Chem.* **1963**, *94*, 258-262.
67. Slouka, J., *Monatsh. Chem.* **1966**, *97*, 448-451.
68. Slouka, J.; Pec, P., *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 1201-1205.
69. Slouka, J., *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Fac. Rerum Nat.* **1973**, *41*, 139-142.
70. Slouka, J.; Nalepa, K., *Monatsh. Chem.* **1963**, *94*, 694-697.
71. Slouka, J.; Pec, P., *Manatsh. Chem.* **1965**, *96*, 1874-1877.
72. Slouka, J., *Pharmazie* **1979**, *34*, 796-798.
73. Xu, H., US2013/252958 A1, 2013.
74. Rucil, T.; Grepl, M.; Cankar, P., *Heterocycles* **2015**, *91*, 363-374.
75. Rodehorst, R. M.; Koch, T. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7298-7304.

76. Wolf, L.; al, e., *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1031-1034.
77. Gashman, J. R.; Olsen, L. D., *Chem. Res. Toxicol.* **1989**, *2*, 392-399.
78. Ma, B.; Litvinov, D. N.; Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L., *Synthesis* **2006**, 3291-3294.
79. Samet, A. V., *Rus. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 393-398
80. Steinkopf, W.; Boehm, L., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1044-1052.
81. Traube, W.; Kegel, F.; Schulz, H. E. P., *Angew. Chem.* **1926**, *39*, 1465-1469.
82. Cockerill, A. F.; Deacon, A.; Harrison, R. G.; Osborne, D. J.; Prime, D. M.; Ross, W. J.; Todd, A.; Verge, J. P., *Synthesis* **1976**, 591-593.
83. Hirayama, T.; Kamada, M.; Tsurumi, H.; Mimura, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 26-35.
84. Zálešák, F. Cyklizace arylhydrazono-kyanacetylkyanamidů vedoucí k substituovaným 1,2,4-triazinům a jejich modifikace. *Bakalářská práce*, UPOL, Olomouc, 2015.

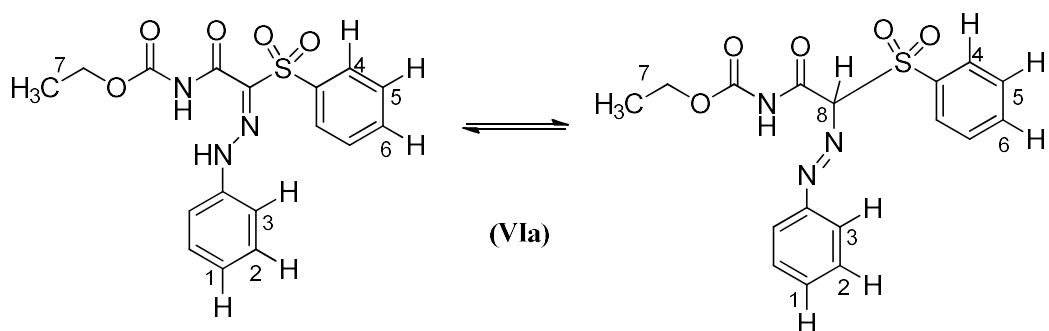
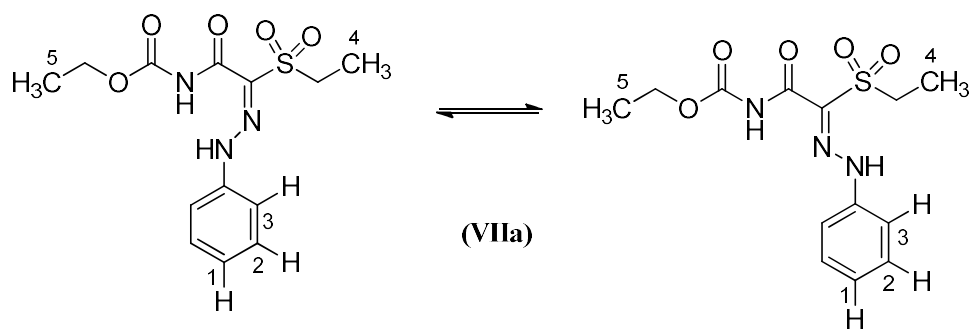
8 Přílohy

Příloha č. 1

Tautomery (očíslované atomy C s lichým počtem vodíků)

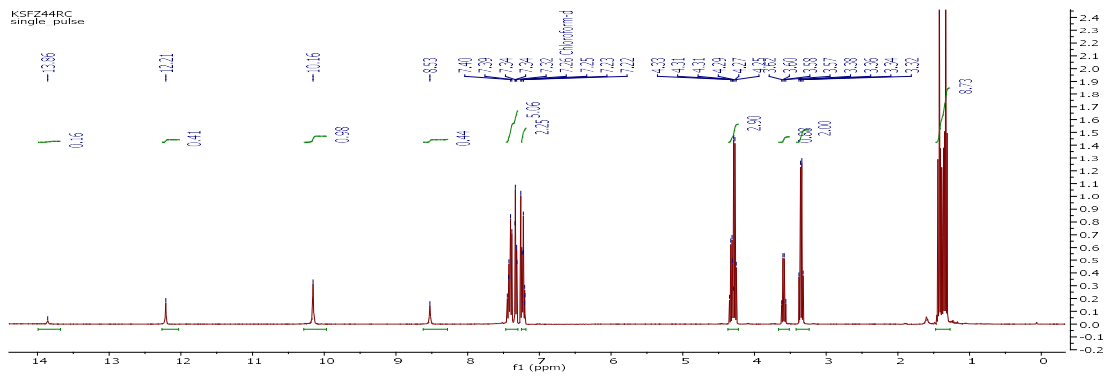


Geometrické izomery (očíslované atomy C s lichým počtem vodíků)

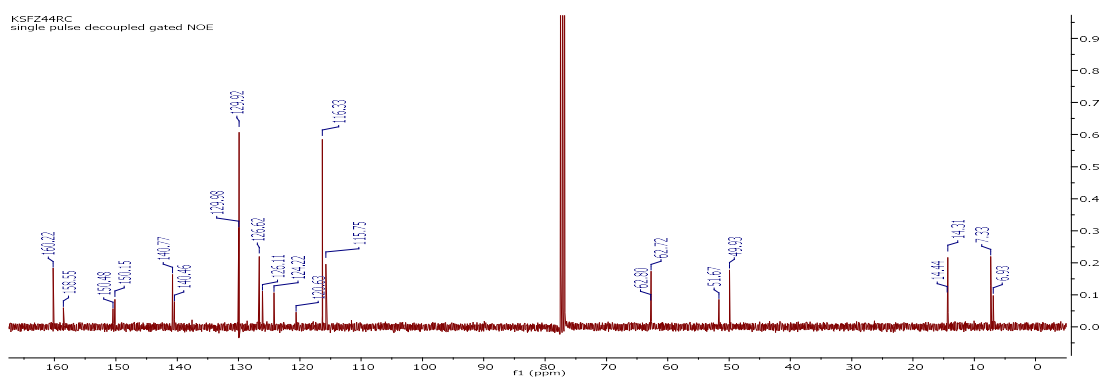


Příloha č. 2

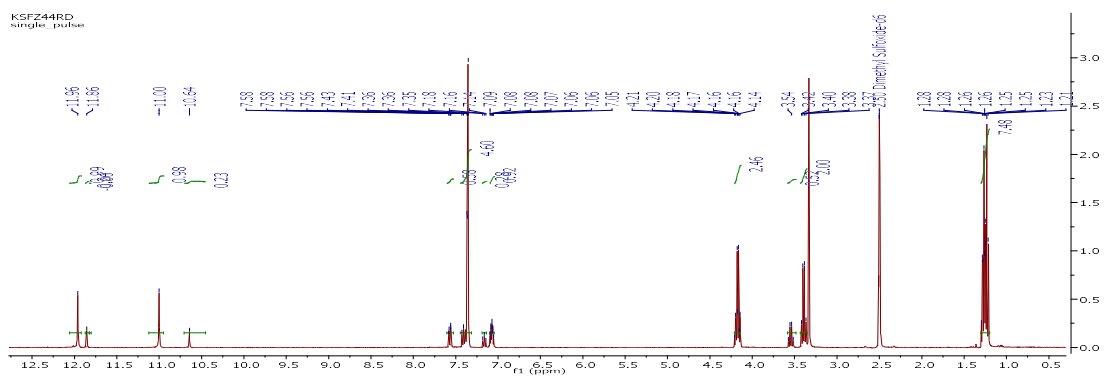
^1H spektrum v CDCl_3 (VIIa)



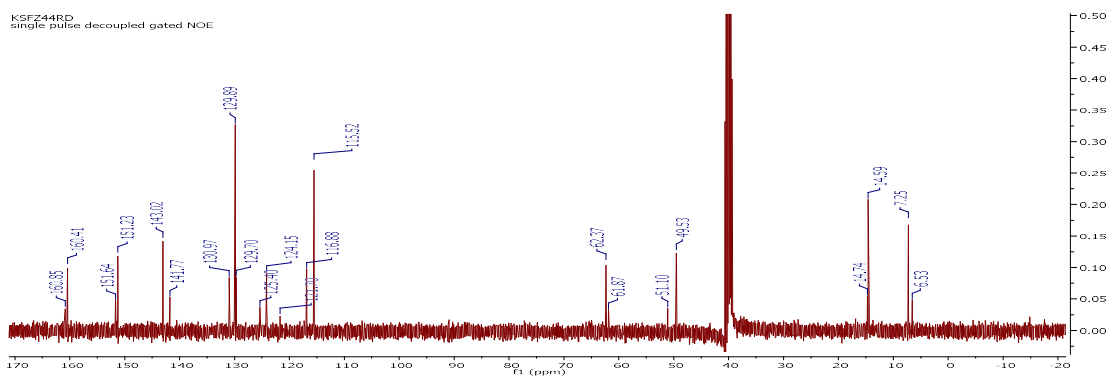
^{13}C spektrum v CDCl_3 (VIIa)



^1H spektrum v DMSO-d_6 (VIIa)

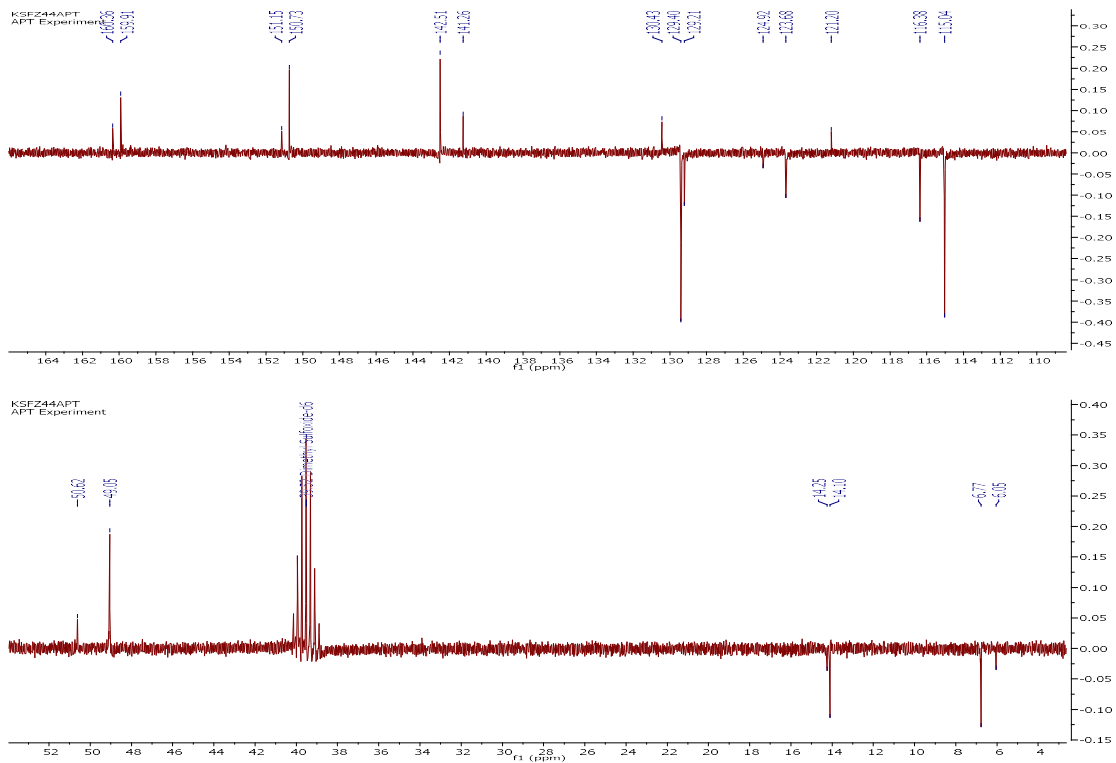


^{13}C spektrum v DMSO-d_6 (VIIa)



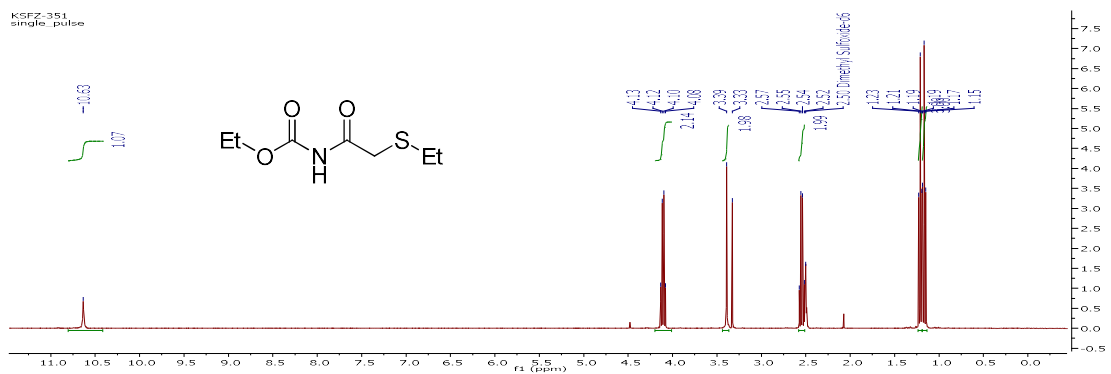
Příloha č. 3

APT spektrum látky (VIIa)

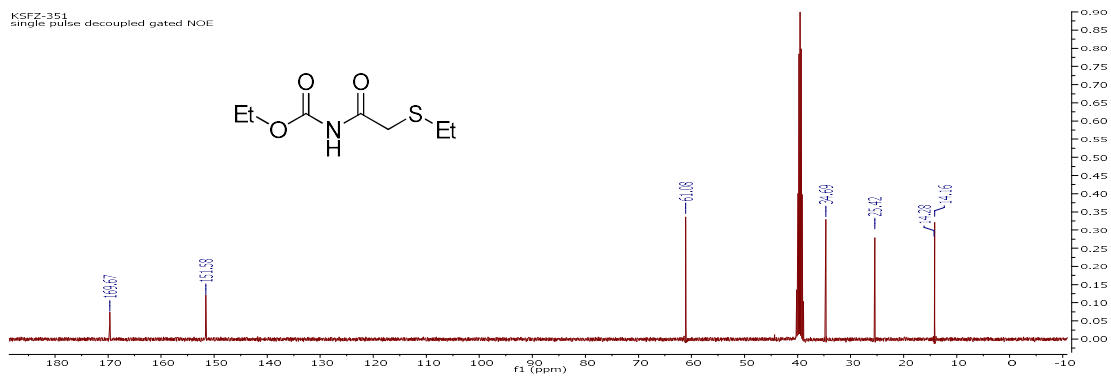


Příloha č. 4

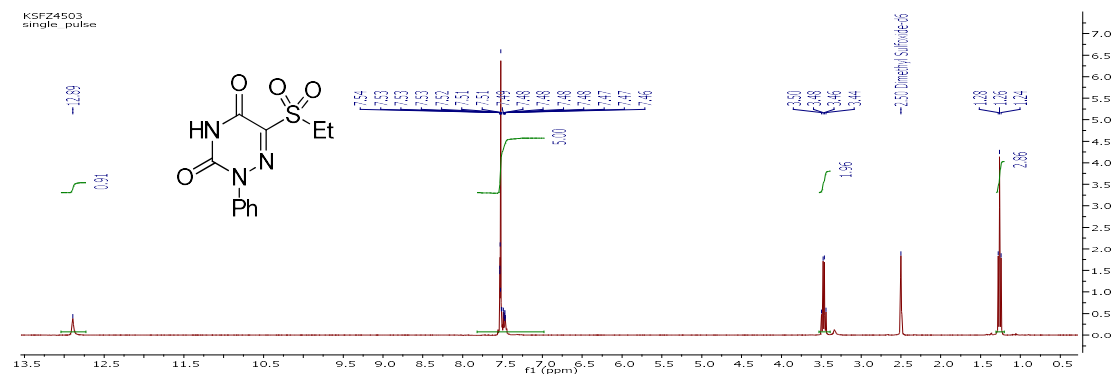
^1H spektrum látky (IVb)



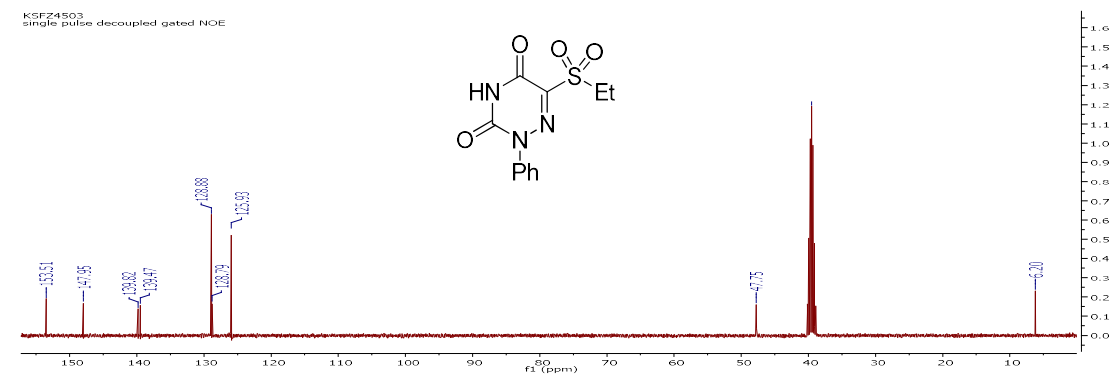
^{13}C spektrum látky (IVb)



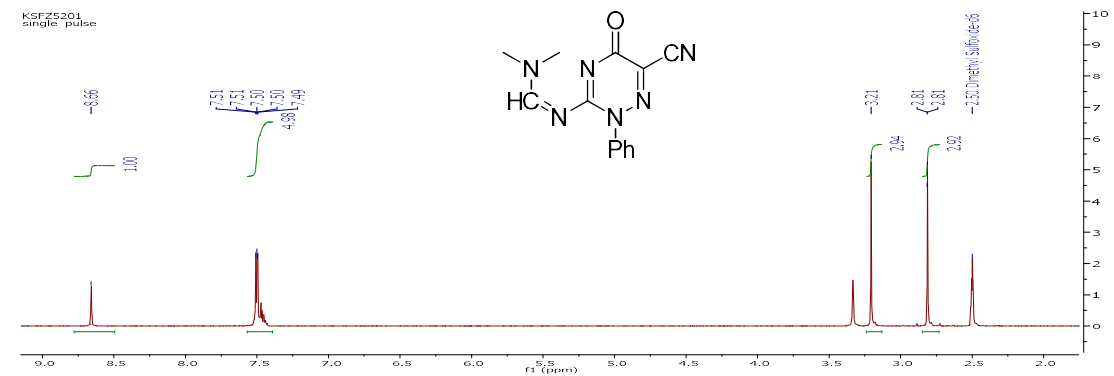
¹H spektrum látky (IXa)



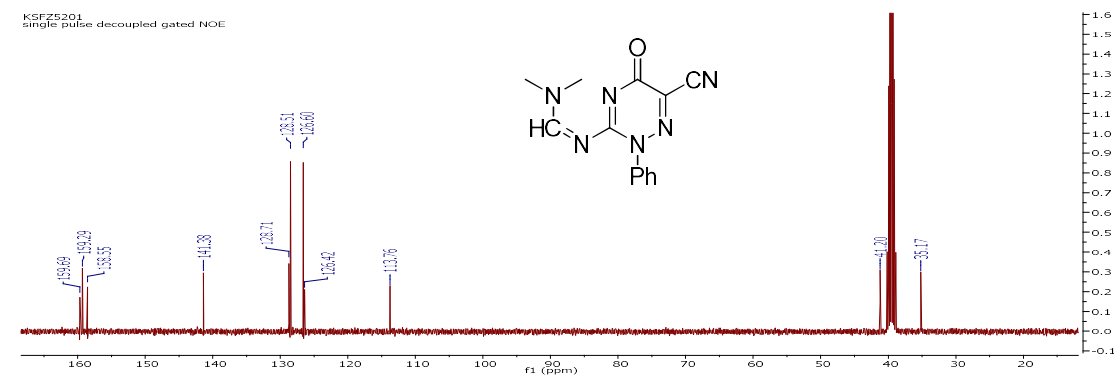
¹³C spektrum látky (IXa)



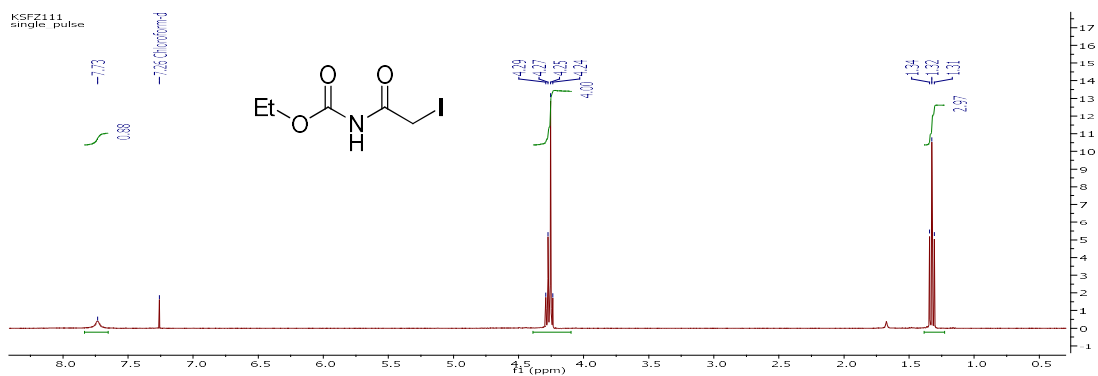
¹H spektrum látky (XLIV)



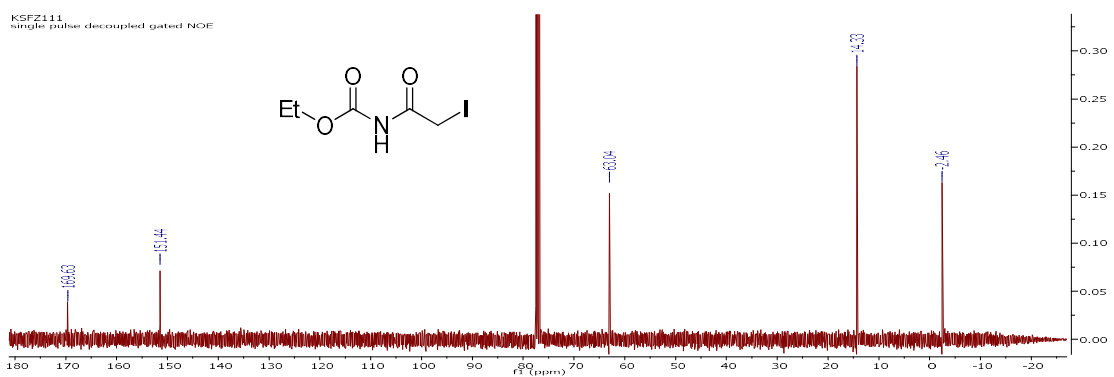
¹³C spektrum látky (XLIV)



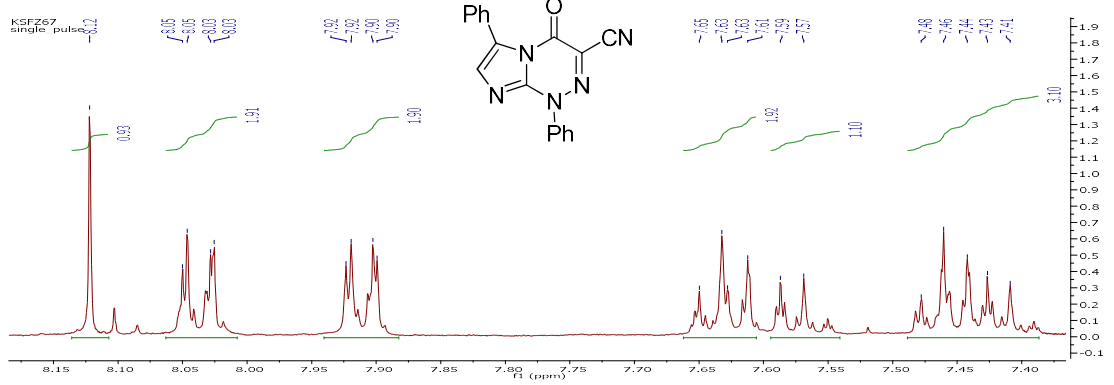
¹H spektrum látky (XVIII)



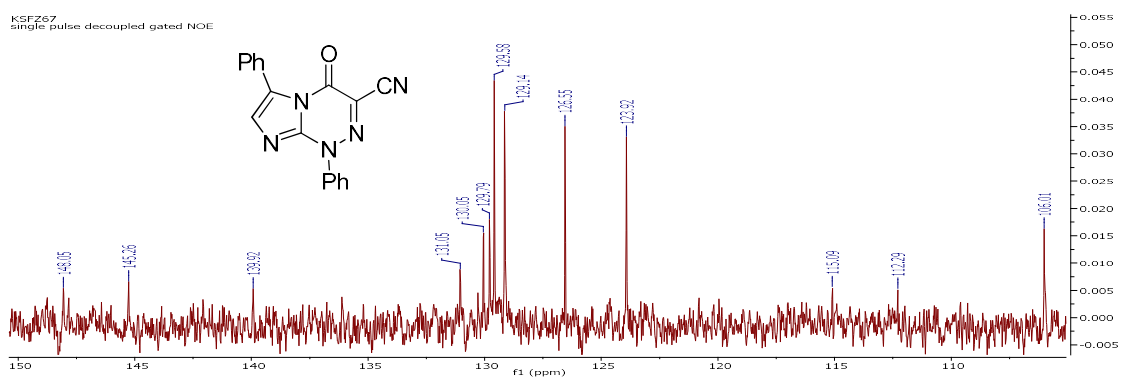
¹³C spektrum látky (XVIII)



¹H spektrum látky (XLI)

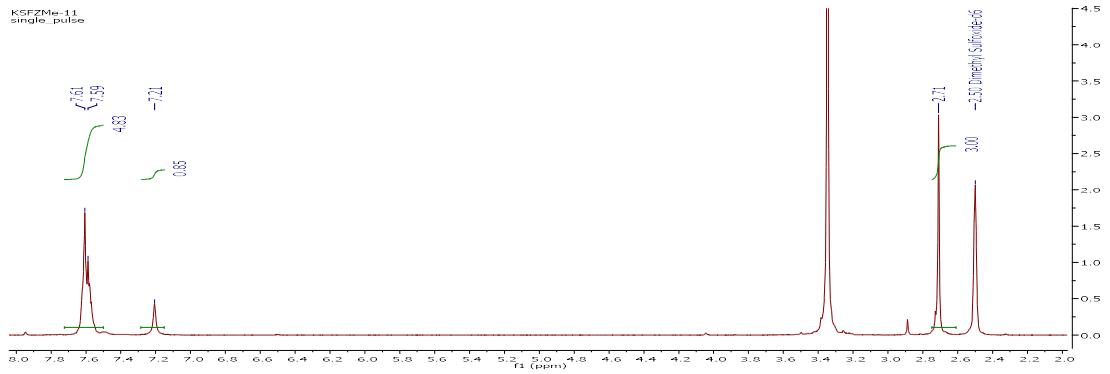


¹³C spektrum látky (XLI)



Příloha č. 5

^1H spektrum látky (XXXVIII)



^{13}C spektrum látky (XXXVIII)

