

Katedra organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého
v Olomouci



Diplomová práce

***N*-Alkylace 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-
karbonitrilu pomocí Mitsunobu reakce**

Vypracoval:

Tomáš Ručil

Vedoucí diplomové práce:

RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

Studijní obor:

Organická chemie

Olomouc 2012

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně pod vedením RNDr. Petra Cankaře, Ph.D., za použití pramenů, které uvádím v seznamu literatury.

V Olomouci dne 1.5.2012

Tomáš Ručil

Poděkování patří zejména mé rodině a přítelkyni, kteří mi dodávali sílu vypracovat tuto diplomovou práci, dále pak mému vedoucímu RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D. za cenné rady a trpělivost, kterou se mnou nikdy neztratil. Poděkování také patří celému kolektivu Katedry organické chemie za umožnění studia a za vytvoření krásného pracovního prostředí.

Jméno a příjmení autora	Tomáš Ručil
Název práce	<i>N</i> -Alkylace 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu pomocí Mitsunobu reakce
Typ práce	Diplomová
Pracoviště	Katedra organické chemie
Vedoucí práce	RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
Rok obhajoby práce	2012
Abstrakt	Cílem práce byla příprava a optimalizace syntézy 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu pomocí Mitsunobu reakce a ověření struktur pomocí různých analytických metod.
Klíčová slova	Mitsunobu reakce, <i>N</i> -alkylace, 1,2,4-triazin
Počet stran	63
Počet příloh	10
Jazyk	český

Author's first name and surname	Tomáš Ručil
Title	<i>N</i> -Alkylation of 3,5-dioxo-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitrile via Mitsunobu reaction
Typ of thesis	diploma
Department	Department of Organic Chemistry
Supervisor	RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
The year of presentation	2012
Abstract	The target of this diploma thesis was preparation of 3,5-dioxo-2-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-carbonitrile via Mitsunobu reaction and verification of structures through analytic methods.
Keywords	Mitsunobu reaction, <i>N</i> -alkylation, 1,2,4-triazine
Number of pages	63
Number of appendices	10
Language	czech

1. Obsah

1. Obsah	- 6 -
2. Seznam zkratk	- 8 -
3. Úvod	- 9 -
4. Mitsunobu reakce	- 10 -
4.1. <i>Obecné informace</i>	- 10 -
4.2. <i>Reakční komponenty Mitsunobu reakce</i>	- 11 -
4.2.1. Substrát	- 11 -
4.2.2. Nukleofil	- 12 -
4.2.3. Rozpouštědlo	- 12 -
4.2.4. Činidla	- 12 -
4.3. <i>Mechanismus reakce</i> ^{11,12,13}	- 15 -
4.4. <i>Rozsah reakce</i>	- 17 -
4.4.1. Tvorba vazby C-O	- 18 -
4.4.2. Tvorba vazby C-S	- 21 -
4.4.3. Tvorba vazby C-C	- 23 -
4.4.4. Další příklady využití Mitsunobu reakce	- 24 -
4.5. <i>Tvorba C-N vazby</i>	- 25 -
4.5.1. Ftalimid a jeho deriváty jako nukleofil v Mitsunobu reakci	- 25 -
4.5.2. Sulfonamidy jako nukleofily v Mitsunobu reakci	- 27 -
4.5.3. Azidy jako nukleofily v Mitsunobu reakci	- 29 -
4.5.4. Dusíkaté heterocykly jako nukleofily v Mitsunobu reakci	- 30 -
4.6. <i>Alternativní metody N-alkylace dusíkatých sloučenin</i>	- 40 -
5. Diskuse nad výsledky	- 43 -
5.1. <i>Úvod</i>	- 43 -
5.2. <i>Příprava výchozí sloučeniny</i>	- 45 -
5.3. <i>N-alkylace sloučeniny (I) za Mitsunobu podmínek</i>	- 46 -

6. Experimentální část.....	- 53 -
6.1. Obecné informace.....	- 53 -
6.2. Příprava výchozí sloučeniny 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (I), (reakce 1,2,3).....	- 54 -
6.3. Příprava 4-(3-dimethylamino-propyl)-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (VII), (reakce 4)	- 55 -
6.4. Příprava 4-(2-diethylamino-ethyl)-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (VIII), (reakce 5)	- 55 -
6.5. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(3-pyridin-4-yl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (IX), (reakce 6).....	- 55 -
6.6. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(3-pyridin-2-yl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (X), (reakce 7)	- 56 -
6.7. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(3-pyridin-3-yl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (XI), (reakce 8).....	- 56 -
6.8. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (XII), (reakce 9)	- 57 -
6.9. Příprava <i>tert</i> -butyl-[2-(6-kyano-3,5-dioxo-2-fenyl-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-1-phenyl-ethyl]-karbamátu (XIII),(reakce 10).....	- 57 -
6.10. Příprava <i>tert</i> -butyl-[4-(6-kyano-3,5-dioxo-2-fenyl-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-butyl]-karbamátu (XIV), (reakce 11).....	- 57 -
6.11. Příprava <i>tert</i> -butyl-[4-(6-kyano-3,5-dioxo-2-fenyl-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-propyl]-karbamátu (XV), (reakce 12).....	- 58 -
6.12. Příprava 4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (XVI), (reakce 13)	- 58 -
7. Závěr.....	- 60 -
8. Literatura	- 61 -
Přílohy	- 64 -

2. Seznam zkratek

DEAD	Diethyl azodikarboxylát
TPP	Trifenylfosfin
DIAD	Diisopropyl azodikarboxylát
THF	Tetrahydrofuran
n-Bu	N-butyl
ADDP	1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin
MBH betain	Morrison-Brunn-Huisgen betain
ZIRAM	Sloučenina zinku s dimethyldithiakarbamátem
DMSO	Dimethylsulfoxid
TMAD	N,N,N',N'-Tetramethylazodikarboxamid
DMF	Dimethylformamid
DPPA	Difenyl fosforylazid
Ra-Ni	Raney nikl
CMMP	(Kyanomethylen)trimethylfosforan
TrCl	Trityl chlorid
TFA	Trifluoroctová kyselina
(Boc) ₂ O	Di- <i>terc</i> -butyl-dikarbonát
TEAI	Tetraethylammonium jodid
DTBAT	Di- <i>terc</i> -butyl-azodikarboxylát

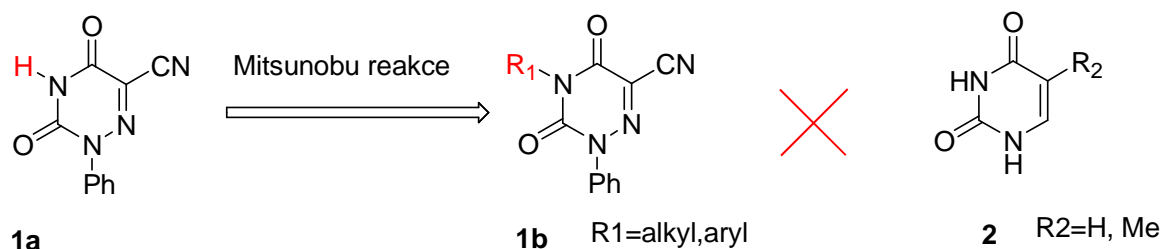
3. Úvod

Klíčové pojmy pro tuto práci jsou Mitsunobu reakce a *N*-substituované 1,2,4-triaziny. Prvý pojem říká, jaká metoda byla vybrána, druhý pojem pak předepisuje sloučeniny, které byly připravovány.

Mitsunobu reakce byla vybrána jako jedna z mnoha dalších potenciálně dostupných metod pro *N*-alkylaci 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (**1a**). Acidita vodíku vázaného na dusíkový atom situovaný mezi dvěma karbonyly je dostatečná z pohledu Mitsunobu reakce. Poměrně snadnou disociaci tohoto kyselého vodíku potvrzuje samotná reakce hydrogenuhličitanu sodného s volným 1,2,4-triazinem za vzniku příslušné sodné soli. Důvody, proč byla zvolena právě tato syntetická metoda jsou rozebrány v následující teoretické části. Ve zkratce lze říci, že to je poměrně jednoduchá proveditelnost, obrovská univerzálnost reakce, mírné reakční podmínky a dobré výtěžky.

N-alkylace triazinových heterocyklických systémů za podmínek Mitsunobu reakce není téměř známa. Zatím jediná práce v této oblasti je věnována přípravě izomerním 1,3,5-triazinům¹. *N*-Alkylace uvedených 1,2,4-triazinů nebyla dosud studována.

Z tohoto důvodu jedním z hlavních cílů diplomové práce bylo ověřit proveditelnost Mitsunobu reakce na 1,2,4-triazinovém systému, najít optimální reakční podmínky a vhodný způsob izolace cílových produktů.



Druhý pojem – 1,2,4-triazin pak definuje okruh sloučenin, které byly připravovány. Molekula triazinu byla vybrána na základě podobnosti s pyrimidinovými bázemi, zejména pak s thyminem a uracilem (**2**), které, jak je všeobecně známo, mají obrovský podíl na existenci života. Díky této podobnosti pak je předpokládáno, že připravované *N*-substituované 1,2,4-triaziny mohou mít biologickou aktivitu.

4. Mitsunobu reakce

4.1. Obecné informace

Mitsunobu reakce je široce používaná reakce pro přípravu různorodých derivátů za mírných podmínek s velmi dobrými výtěžky². Tato metoda je relativně mladá, byla objevena chemikem Oyo Mitsunobem (1934-2003) v roce 1967, podle kterého byla také pojmenována.



V původním uspořádání byla použita pro přípravu esterů karboxylových (5) kyselin za přítomnosti diethylazodikarboxylátu (DEAD) a trifenyfosfinu (TPP).

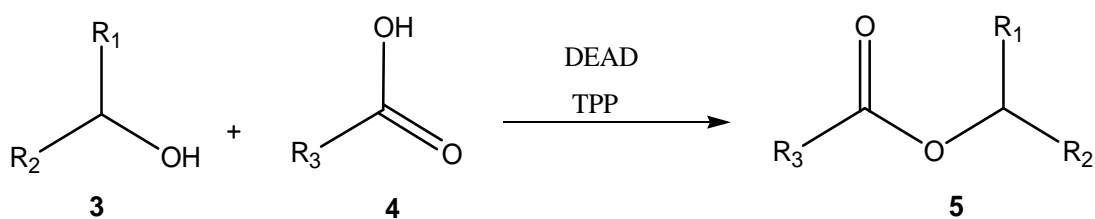


Schéma 1

Později, v roce 1972, byla prezentována konverze sekundárního alkoholu (6) na amin (9) za podmínek Mitsunobu reakce³.

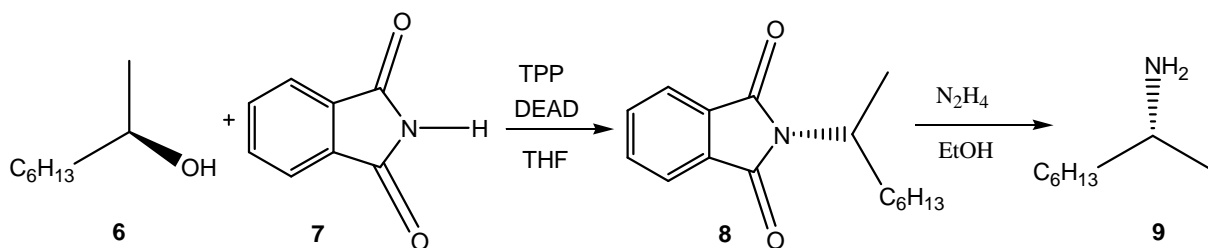


Schéma 2

Jak je znázorněno ve schématu 2, další velkou výhodou této reakce je její stereoselektivita⁴. Reakce umožňuje dokonalou inverzi stereogenního centra.

V dnešní době je možno použít tuto reakci ke tvorbě takřka všech typů sloučenin.

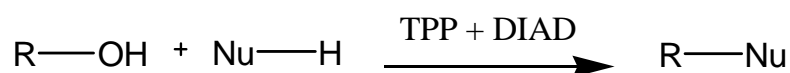


Schéma 3

Jednotlivé typy sloučenin budou zmíněny v dalších kapitolách této práce. Zatím byly zmíněny pouze výhody této reakce. Existuje však i jedno základní omezení, které například výrazně redukuje možnosti tvorby vazby C-C. Spočívá v míře kyselosti vodíku, který je vázán k nukleofilu Nu (schéma). Je doporučeno pK nukleofilu menší než 11⁵. V současné době je snaha provést Mitsunobu reakci s nukleofily, které mají pK menší než 15, čili které jsou méně kyselé.

4.2. Reakční komponenty Mitsunobu reakce

4.2.1. Substrát

Substrátem v Mitsunobu reakci je alkohol. V případě primárního alkoholu není využita stereoselektivita této reakce.

Jestliže je však užít chirální sekundární alkohol, dochází ke kompletní inverzi konfigurace. Ke změně konfigurace nedochází pouze, když je inverzi zabráněno stericky⁶. Terciární alkoholy lze také použít, avšak reaktivita tohoto substrátu je výrazně menší.

4.2.2. Nukleofil

Jako nukleofil může být použita sloučenina obsahující kyselý vodík ($pK < 11$). Tuto podmínku splňují zejména sloučeniny obsahující vazby O-H, N-H a S-H. Jak už bylo zmíněno, je možno docílit i vytvoření vazby C-C za Mitsunobu podmínek.

Dále lze vytvořit intramolekulární vazbu, zvláště pak laktony, laktamy a cyklické ethery.

4.2.3. Rozpouštědlo

Pro reakci jsou používána běžná aprotická rozpouštědla jako THF, dioxan, diethylether, benzen, toluen nebo THF. Výběr rozpouštědla má vliv na výtěžek i na délku reakční doby.

4.2.4. Činidla

4.2.4.1. Sloučenina obsahující P^{III}

Nejběžněji používané sloučeniny tohoto typu jsou trifenylofosfin (**10**) a tributylfosfin (**11**). Obě činidla jsou relativně levná, komerčně dostupná a toxicita není nijak zvlášť vysoká.

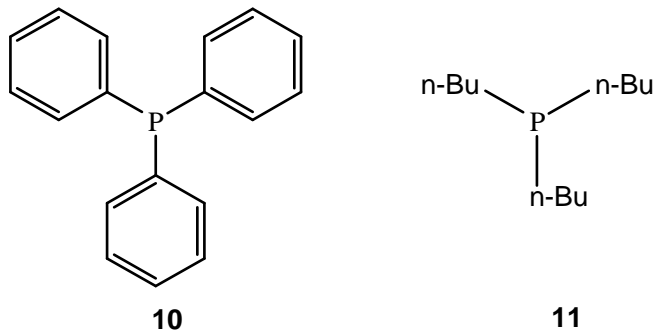


Schéma 4

Mimo tyto fosfiny jsou známé desítky dalších činidel obsahující P^{III} . Často se používá difenyl(2-pyridyl)fosfin (**12**) nebo (4-dimethylaminofenyl)bifenylofosfin (**13**), a to z důvodu snadnějšího zpracování reakční směsi ⁷.

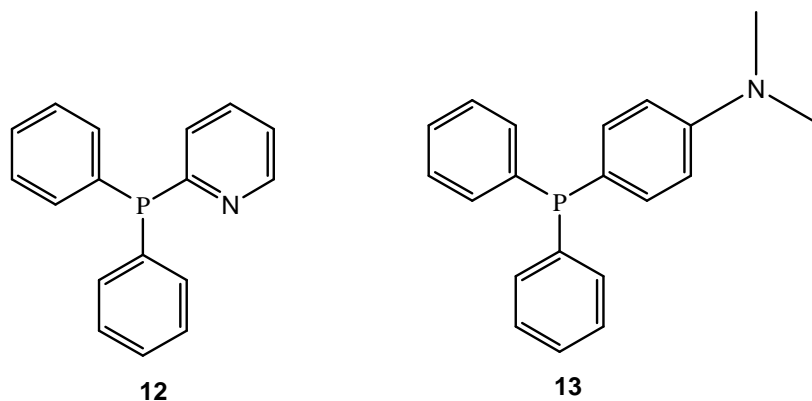


Schéma 5

Právě zmíněné další zpracování směsi je další úskalí této reakce. Většinou je nutno reakční směs chromatograficky vyčistit. Avšak výběrem vhodného fosfinu se lze této zdlouhavé čistící operaci vyhnout. A to tak, že vznikající fosfin-oxid obsahující bazické skupiny bude oddělen promytím zředěnou HCl.

Další alternativa k nejpoužívanějším fosfinům je ferrocenyl – fosfin (**14**)⁸.

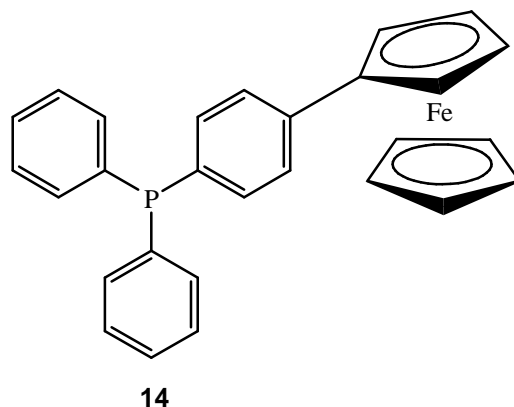


Schéma 6

Po skončení reakce může být atom Fe oxidován na Fe^+ , což způsobí nerozpustnost fosfinu v méně polárních rozpouštědlech.

4.2.5. Činidlo obsahující azo-skupinu

Nejčastější, nejběžnější a komerčně nejdostupnější jsou činidla diethylazodikarboxylát (DEAD) (**15**) a diisopropylazodikarboxylát (DIAD) (**16**). U prvně zmíněného je však problém s vyšší toxicitou, proto je postupně nahrazován DIADem (**16**), který je mnohem méně nebezpečný.

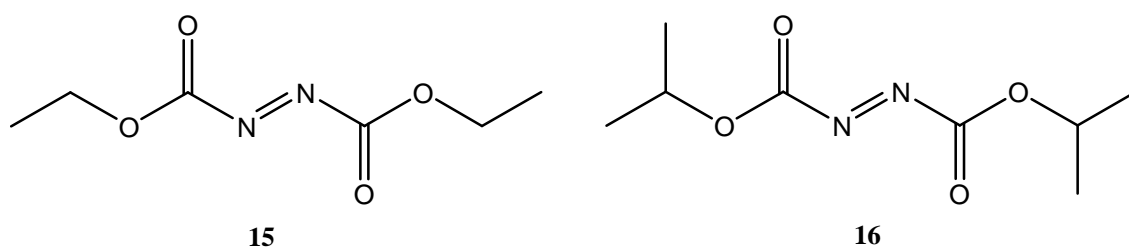


Schéma 7

System DIAD (**16**) – TPP (**10**) je vhodný pro drtivou většinu nukleofilů, které mají $pK < 11$. Pro méně kyselé nukleofily byly navrženy jiné systémy. Těchto systémů existuje mnoho a jsou zájmem zkoumání. Pro ilustraci bude uveden systém tributylfosfin (**11**) – 1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin (ADDP) (**17**), který dokonce umožňuje i tvorbu C-C vazby ⁹.

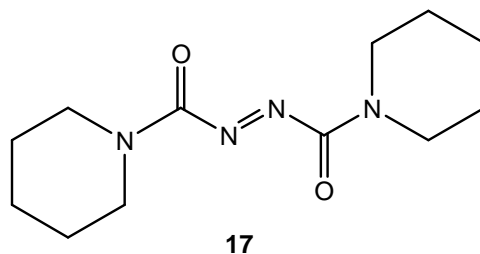


Schéma 8

Vznikající derivát hydrazinu (**18**) může být regenerován použitím vhodného oxidačního činidla ¹⁰, což pomůže dosáhnout výrazné finanční úspory.

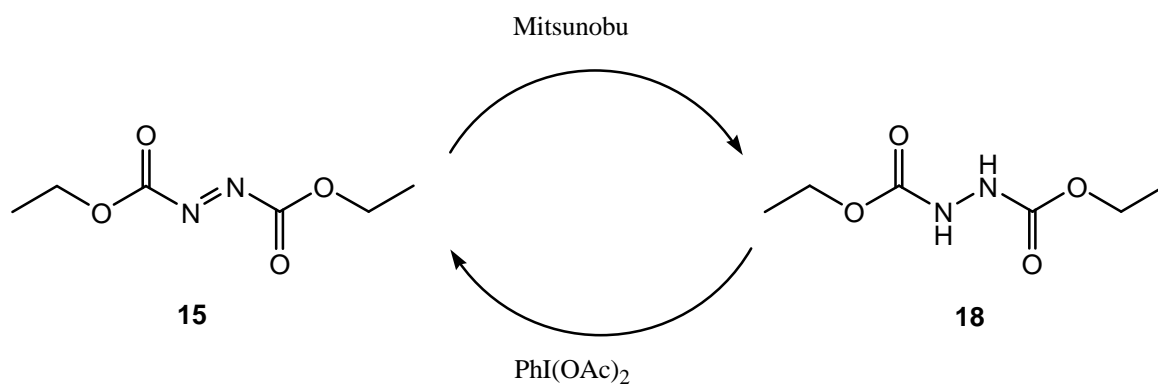


Schéma 9

4.3. Mechanismus reakce ^{11,12,13}

Navzdory tomu, že Mitsunobu reakce je široce užívaná a velmi pozorně zkoumaná, o mechanismu reakce stále panují dohady. Zejména o intermediech vznikajících během reakce.

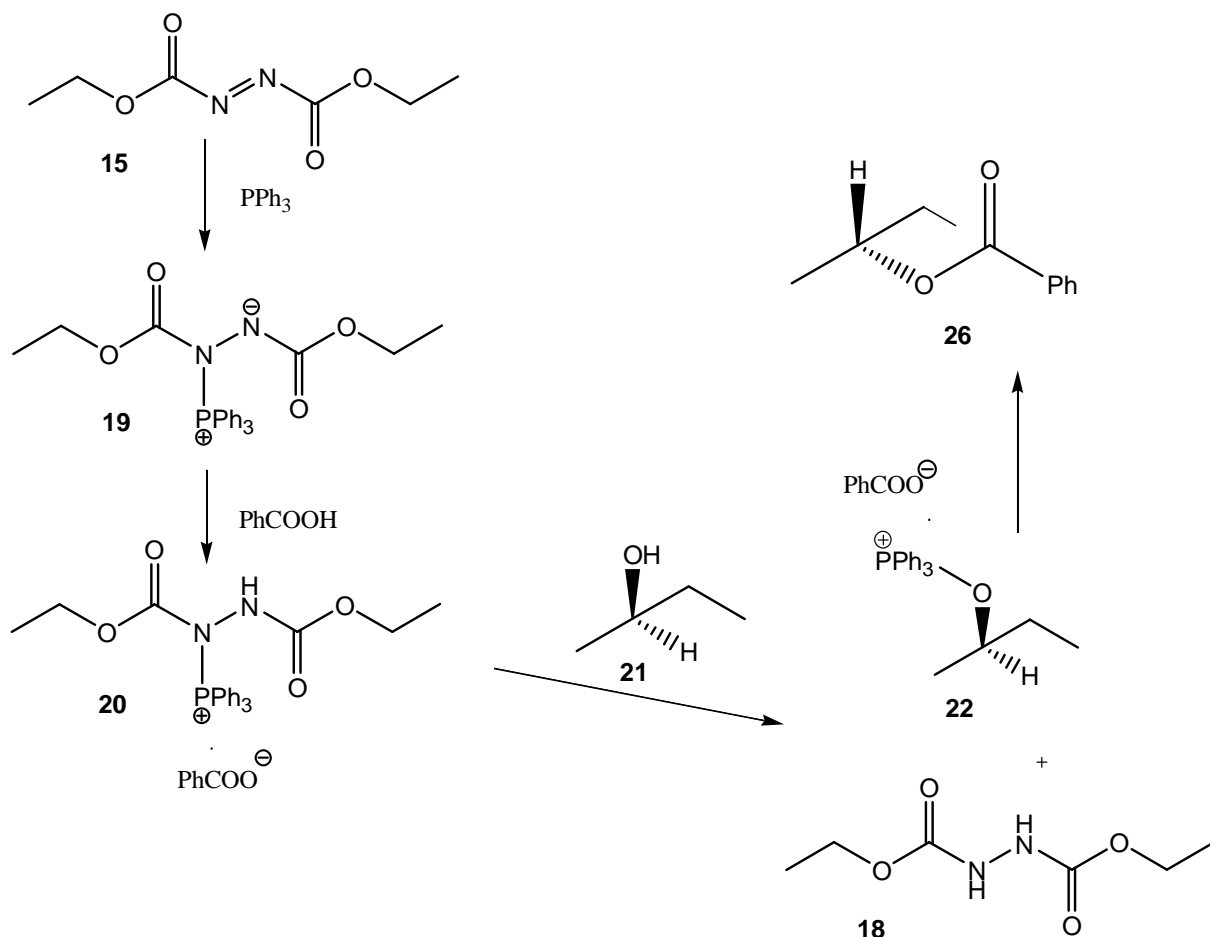


Schéma 10

Výše zmíněný mechanismus popisuje Mitsunobu reakci v původním uspořádání, to je esterifikace benzoové kyseliny alkoholem. V prvním kroku reaguje sloučenina DEAD (**15**) s trifenylofosfinem za vzniku Morrison-Brunn-Huisgen (MBH) betainu (**19**). Struktura tohoto betainu byla ověřena ^{31}P NMR spektroskopií. V dalším kroku dochází k protonizaci betainu (**19**) za vzniku hydrazinoderivátu (**20**). Na hydrazinoderivátu (**20**) dochází k S_N alkoholem (**21**) za vzniku fosfoniového kationtu (**22**) a redukované formy diethylazodikarboxylátu (**18**). Fosfoniový kation (**22**) působením benzoátu přechází na konečný produkt (**26**) Mitsunobu reakce. Tento produkt má opačnou konfiguraci než výchozí alkohol (**19**). Je ovšem

nepravděpodobné, aby benzoátový anion posloužil jako báze v procesu odštěpení protonu z alkoholu (**21**). Proto bylo uvažováno, že benzoát nahradí anion (**20**) za vzniku aniontu (**23**) a acyloxyfosfoniového iontu (**24**).

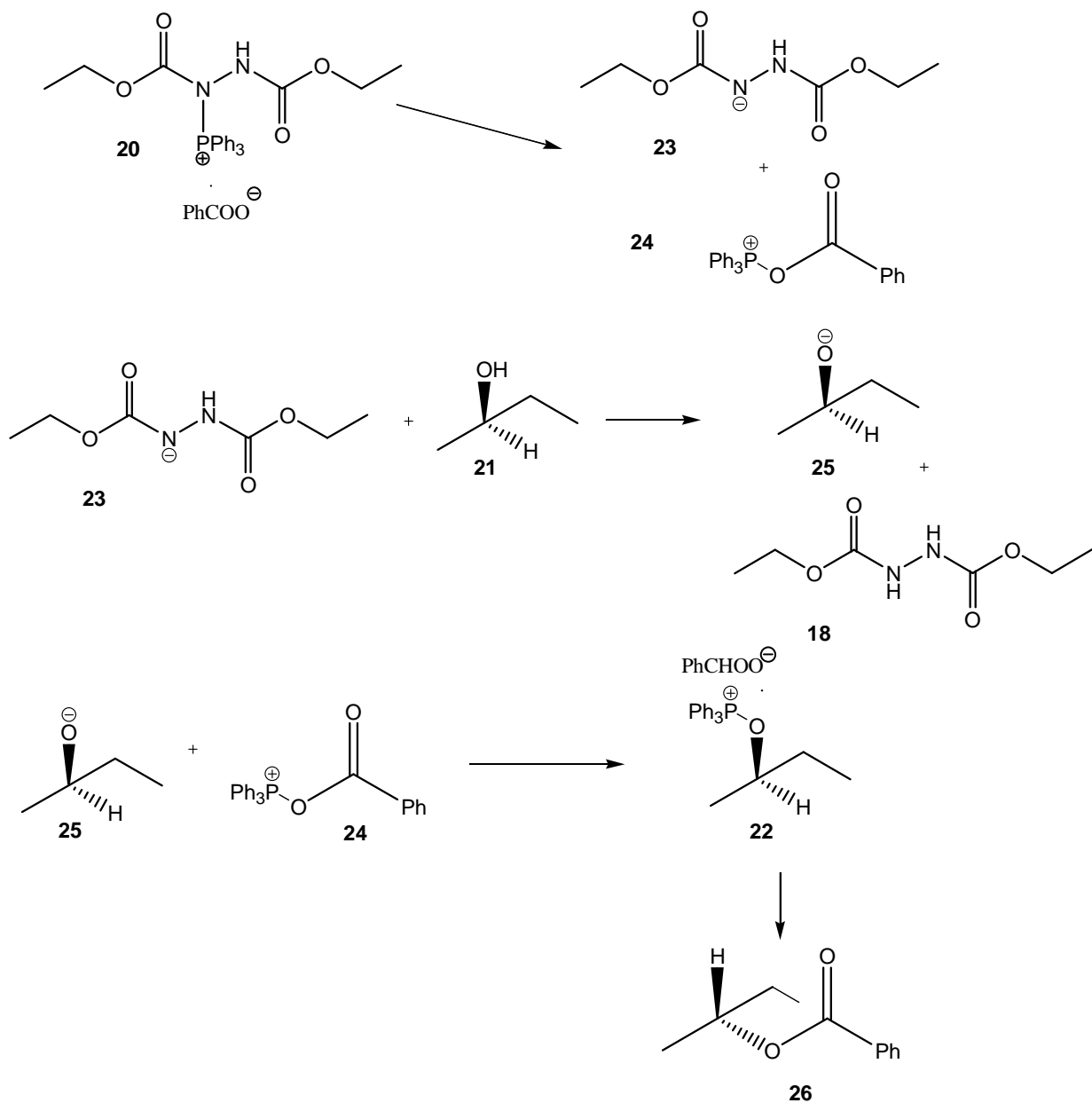


Schéma 11

Dále dochází k vytvoření alkoholátu (**25**) odejmutím protonu aniontem (**23**) z alkoholu (**21**) a vytvoření fosfoniového kationtu (**22**). Ten dále pak přechází působením benzoátu na produkt reakce (**26**). Předpokládá se, že tento mechanismus platí pro stericky nebráněné alkoholy. U alkoholů, které jsou stericky bráněny, může dojít k retenci konfigurace.

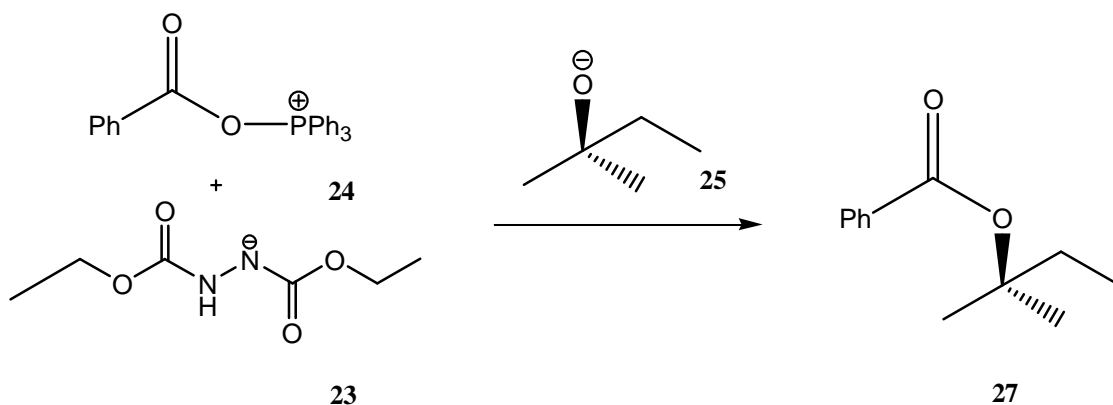


Schéma 12

Při inverzi dochází přednostně k nukleofilnímu ataku na fosforu acyloxyfosfoniového iontu (**24**), při retenci konfigurace dochází k nukleofilnímu ataku na acylu acyloxyfosfoniového iontu (**24**). V druhém případě vzniká produkt (**27**) se stejnou konfigurací, jakou měl alkohol (**21**). Jak je tedy vidět, mimo požadovaný ester v reakci vznikají další produkty, a to trifenylofosfinoxid (**28**) a derivát hydrazinu (**18**).

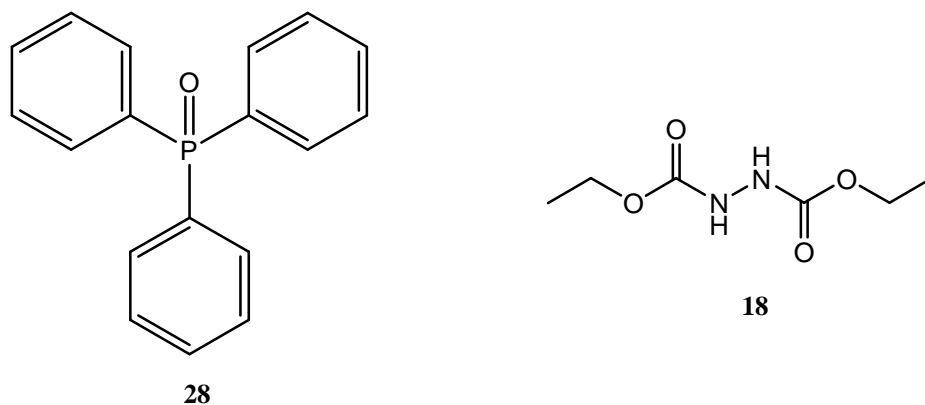


Schéma 13

4.4. Rozsah reakce

Rozsah Mitsunobu reakce je ohromný. Pomocí této techniky lze vytvořit vazbu C-O, C-S, C-N i C-C. V následující kapitole budou ukázány vybrané příklady těchto reakcí včetně reakčních podmínek mimo tvorbu C-N vazby. Vytvoření C-N vazby bude věnována samostatná kapitola, poněvadž je to klíčové téma diplomové práce.

4.4.1. Tvorba vazby C-O

4.4.1.1. Příprava esterů karboxylových kyselin

V původním uspořádání byla Mitsunobu reakce použita pro esterifikaci karboxylu. Esterifikace probíhá při laboratorní teplotě ve velmi dobrých výtěžcích. Jestliže je použit chirální alkohol, výsledný ester má opačnou konfiguraci a je dokázána vysoká enantiomerní čistota produktu ¹⁴. Použitá karboxylová kyselina musí mít $pK < 11$. Vliv pK karboxylové kyseliny byl studován na esterifikaci karboxylových kyselin (-)-mentolem (**29**).

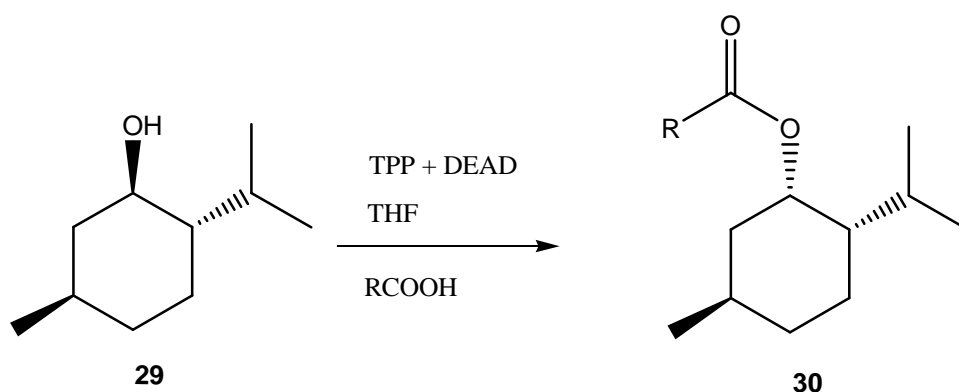


Schéma 14

V případě použití vhodné báze ¹⁵ (NaOH, K_2CO_3) lze vzniklý ester (**30**) hydrolyzovat za vzniku výchozího alkoholu (**31**), avšak s opačnou konfigurací.

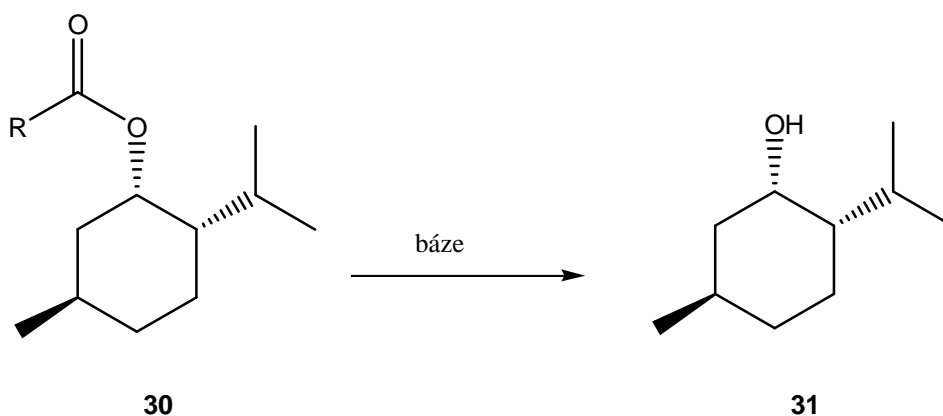


Schéma 15

Jsou popsány i příklady, kdy nedochází k inverzi konfigurace. Tento jev nastává v případě, kdy je výchozí alkohol velmi silně stericky bráněn.

Mitsunobu reakce dokáže při esterifikaci také rozlišit alkoholický a fenolický hydroxyl. Těto vlastnosti bylo mimo jiné využito v totální syntéze (-)-oleocanthalu (**34**)¹⁶.

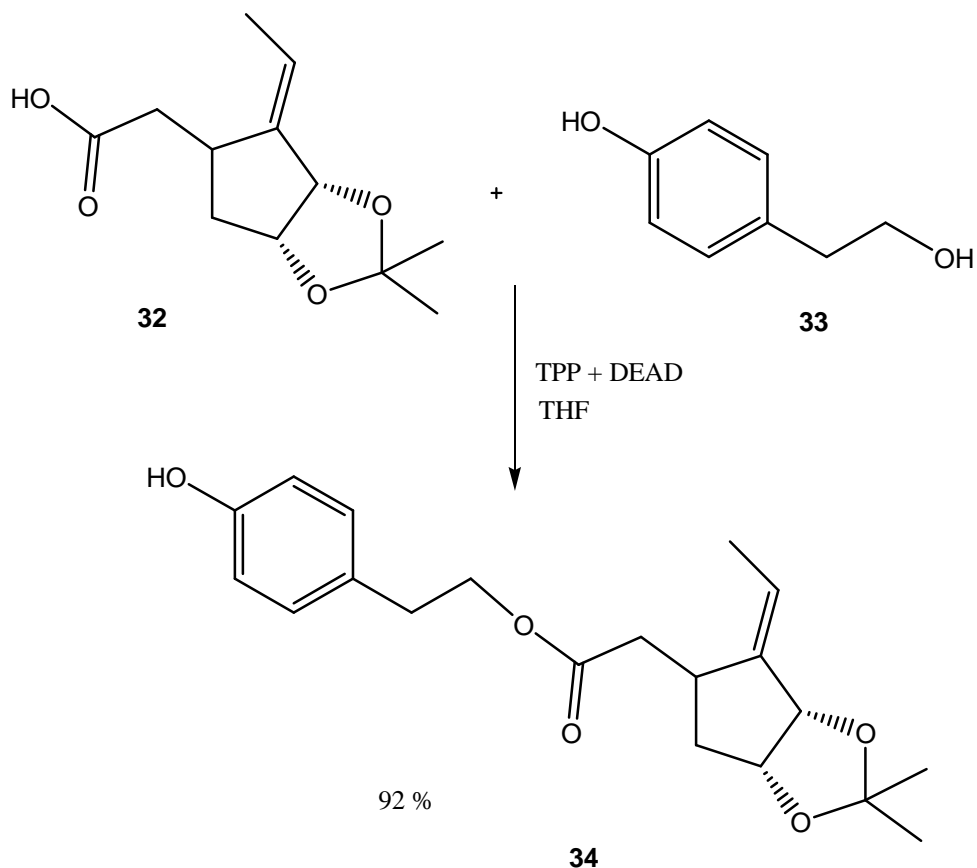


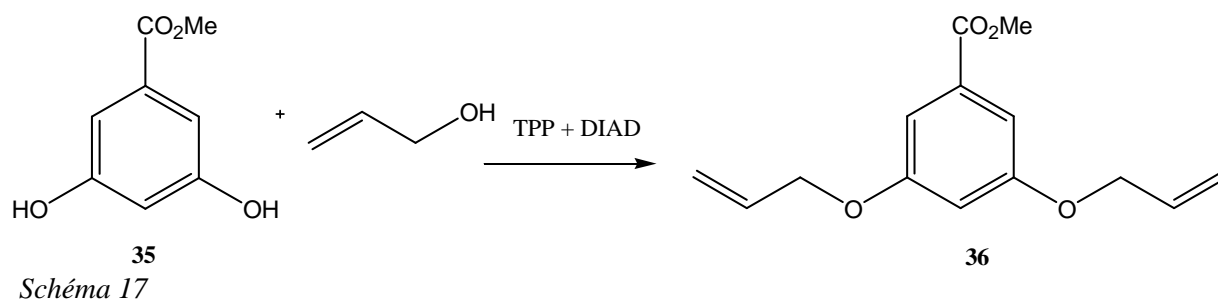
Schéma 16

Je možno i vytvořit vnitřní estery – laktony. Rozhodnout, zda vznikne inverzní či retenční produkt je velmi obtížné. Opět záleží na prostorovém uspořádání alkoholu i karboxylu v molekule.

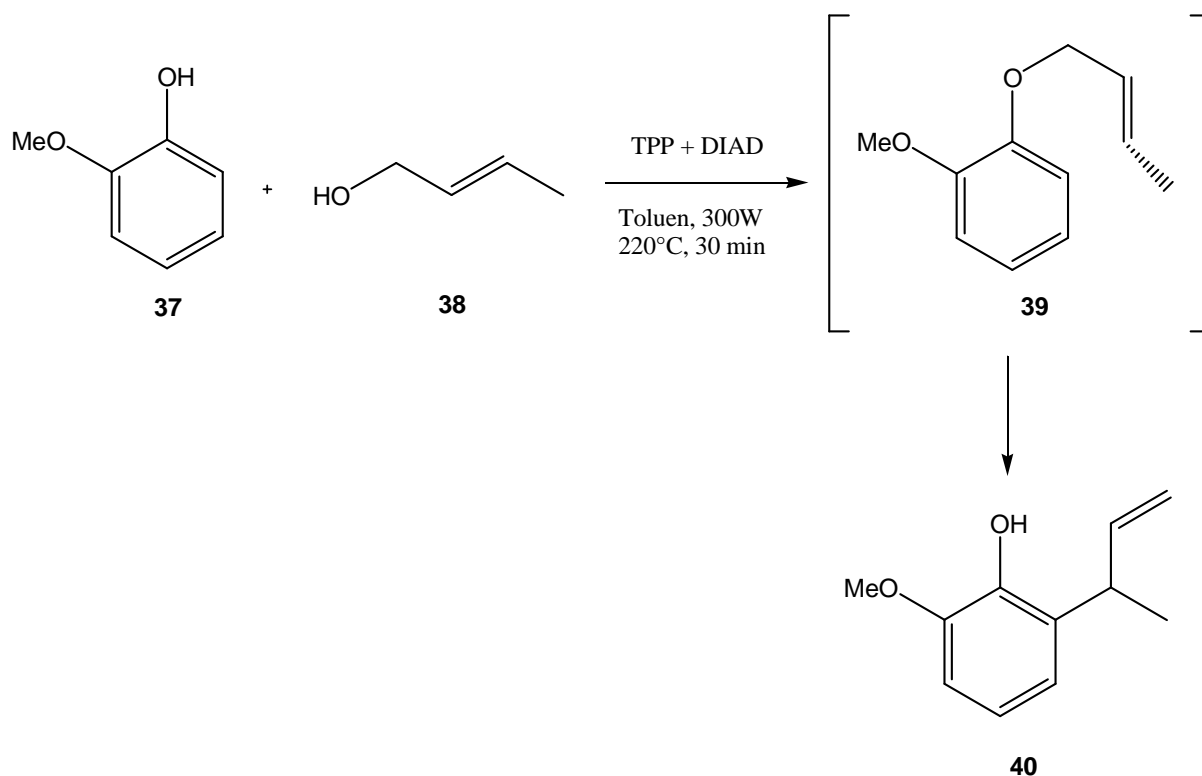
4.4.1.2. Tvorba etherické vazby

V prvním případě vystupovaly v Mitsunobu reakci jako nukleofily karboxylové kyseliny, tvořila se vazba esterová. V druhém případě, který bude uveden, vystupuje jako nukleofil fenol. Výběr tohoto fenolu je ovšem limitován. Molekula by měla obsahovat skupinu se záporným mezomerním efektem (nitro-skupinu, karbonyl, nitril a další), aby kyselost fenolického vodíku byla dostatečná. K vytvoření etherické vazby může docházet

inter- i intra-molekulárně. Jako příklad intermolekulární etherifikace byla vybrána reakce, která byla použita v přípravě perfluorovaných dendronů (**36**), které mají potenciální využití v materiálové chemii ¹⁷.



Další příklad intermolekulární etherifikace je reakce substituovaného fenolu (**37**) s krotylalkoholem (**38**) spojená s Claisenovým přesmykem (**39,40**) ¹⁸. Reakce byla podpořena mikrovlnným zářením.



Intramolekulární etherifikace probíhá relativně snadno, není potřeba záporného mezomerního efektu v molekule. Za všechny prezentované příklady bude uvedena tvorba epoxidového kruhu ¹⁹ na (**42**).

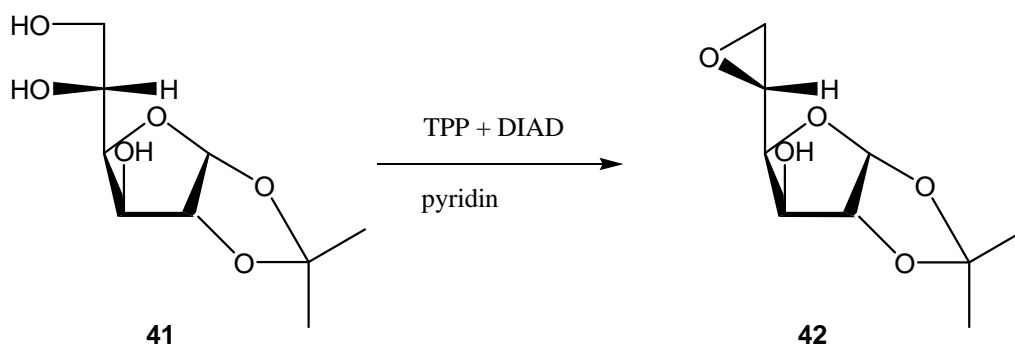


Schéma 19

4.4.2. Tvorba vazby C-S

Tvorba C-S vazby pomocí Mitsunobu reakce je možná a existují stovky provedených syntéz. Jako nukleofil v reakci vystupuje zpravidla molekula obsahující –SH skupinu, která musí být aktivována. Často bývají používány organické thiokyseliny. Výsledný produkt je pak thioester, kde karbonyl může být zredukován za vzniku thioetheru. Jako první příklad bude uvedena reakce chráněného alkoholu (**43**) s thiokyselinou (**44**)²⁰ za vzniku thioesteru (**45**). Thioester byl použit z toho důvodu, že je silnější nukleofil než-li thioether.

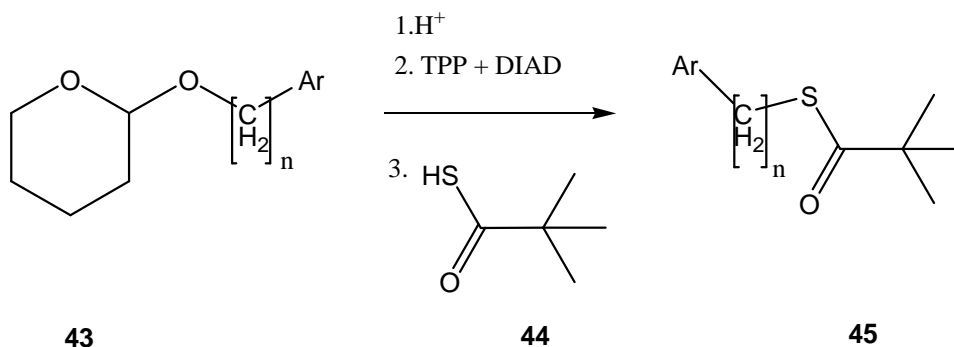


Schéma 20

Mitsunobu reakce se sirným nukleofilem může být použita i k substituci –OH skupiny za –SH skupinu. A to dvou-krokovou syntézou²¹, kde v prvním kroku reaguje alifatický alkohol (**46**) za Mitsunobu podmínek s činidlem ZIRAM (sloučenina zinku s dimethyldithiakarbamátem) za vzniku substituovaného dimethyldithiakarbamátu (**47**), který je v druhém kroku zredukován komplexním hydridem $LiAlH_4$ na thiol (**48**).

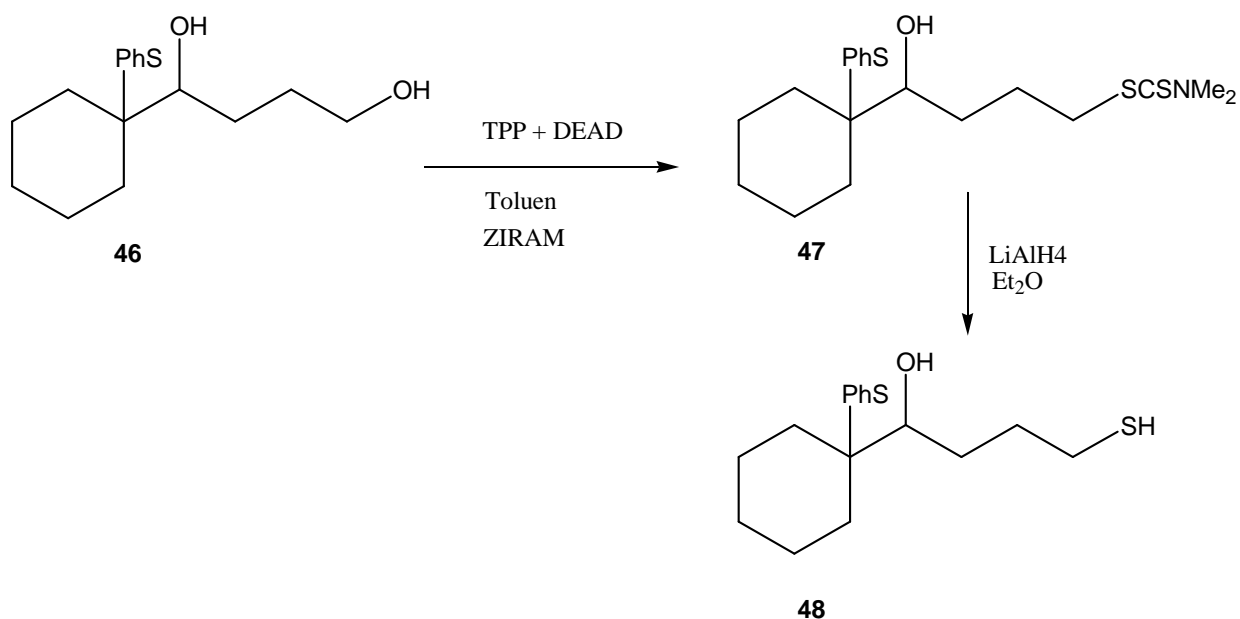


Schéma 21

Tvorba dithiokarbamátů pomocí Mitsunobu reakce je obecně hojně využívána pro svoji jednoduchost a rychlost. V tomto případě lze reakci označit jako „one pot,, syntéza²². Činidlem je sirouhlík CS₂.

V příkladě, který bude uveden, reaguje primární alkohol (**49**) s primárním aminem (**50**) a sirouhlíkem za vzniku dithiokarbamátu (**51**).

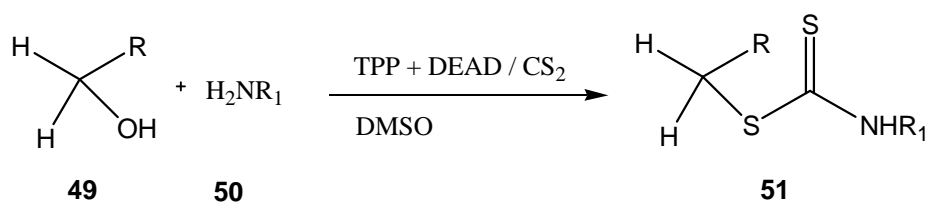


Schéma 22

Podobný přístup se srovnatelnými výchozími sloučeninami může být využit při přípravě karbamátů, xanthátů a derivátů močoviny²³.

4.4.3. Tvorba vazby C-C

Možnost tvorby C-C vazby často bývá považována za klíčový parametr syntézy. Z tohoto důvodu je snaha vymyslet podmínky k formování tohoto uskupení. Vytvoření C-C vazby za Mitsunobu podmínek je možné, je ovšem výrazně omezeno. Omezení již bylo výše zmíněno, je to opět míra kyselosti nukleofilu. U méně kyselých nukleofilů je možno reakci podpořit změnou činidel, jak bude ukázáno dále. Často je místo TPP použit Bu_3P , potažmo Me_3P . Důvody této záměny jsou sterické.

V první reakci²⁴ byl jako nukleofil použit triethyl-methantrikarboxylát, který reagoval s alkoholem (**52**) za vzniku substituovaného triethyl-methantrikarboxylátu (**53**).

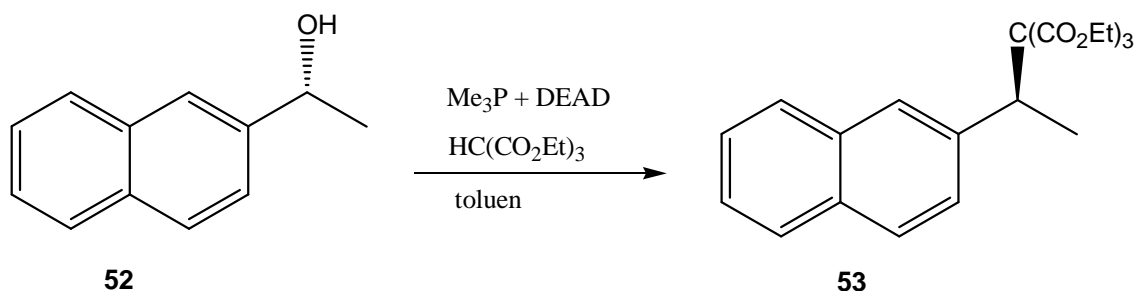


Schéma 23

Jako nukleofil je možno použít i aceton – kyanhydrin²⁵, který umožňuje konverzi primárního či sekundárního alkoholu (**54**) na nitril (**55**). Činidla jsou stericky přístupnější Bu_3P s N,N,N',N' -Tetramethylazodikarbonamidem (TMAD). Mimochodem, spojení těchto činidel při tvorbě C-C vazby je velmi běžné.

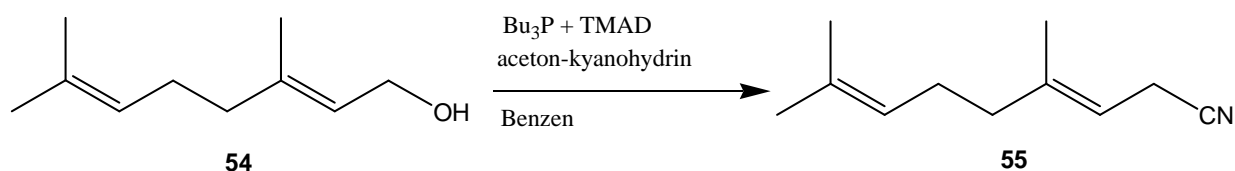


Schéma 24

4.4.4. Další příklady využití Mitsunobu reakce

Byla prezentována reakce, při které došlo za Mitsunobu podmínek k substituci –OH skupiny za chlor ²⁶. Výhodou tohoto druhu halogenace jsou mírné podmínky reakce. Uvedená reakce, kde jako chlorační činidlo byl použit chlorid zinečnatý ZnCl₂, byla použita v syntéze levofloxacinu, který má výrazné antibakteriální účinky ²⁷. Vzniklý heterocykl (**57**) je prekurzor levofloxacinu.

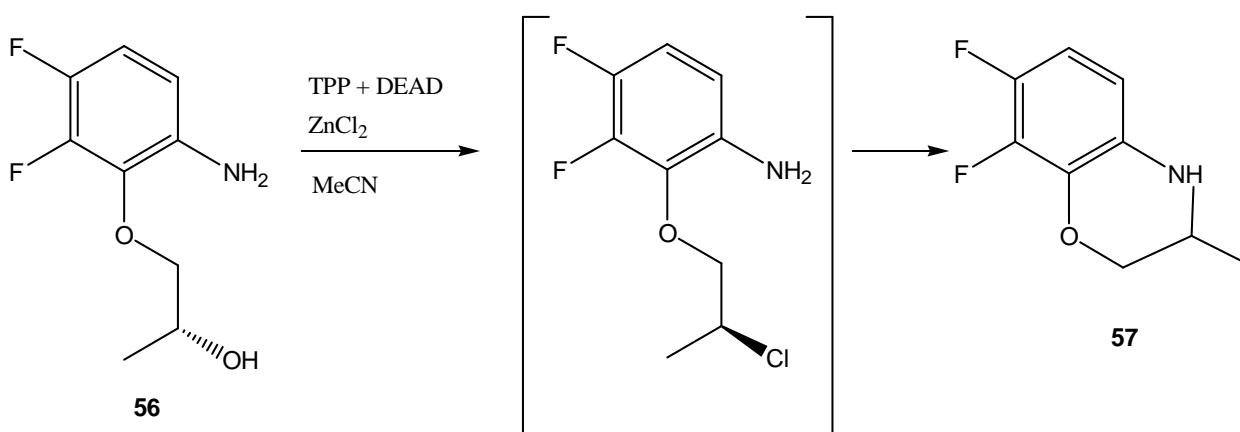


Schéma 25

Mitsunobu reakci lze provádět i za přítomnosti oxidu uhličitého CO₂. Jestliže je použit primární amin ²⁸ (**58**), vzniká isokyanát (**59**).

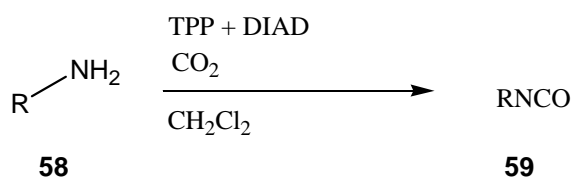


Schéma 26

Jestliže však v reakci vystupuje primární amin (**61**) společně s primárním alkoholem ²⁹ (**60**), vzniká derivát karbamové kyseliny (karbamát) (**62**).

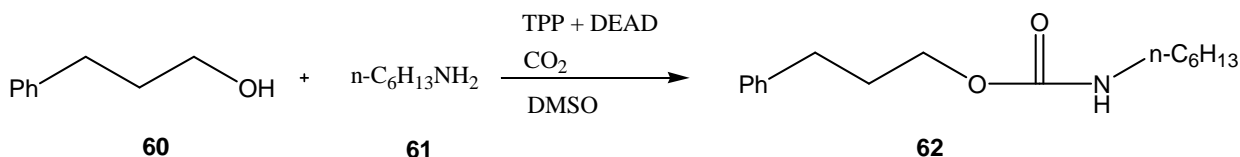


Schéma 27

Existují i další využití Mitsunobu reakce jako dehydratace alkoholů^{30, 31} či tvorba různých heterocyklů. Pouhý přehled těchto reakcí by zabral mnoho stránek, proto tato kapitola nebude již dále rozváděna.

4.5. Tvorba C-N vazby

Formace C-N vazby je velmi důležitá z pohledu dalšího využití připravených sloučenin. Molekuly obsahující C-N vazbu mají obrovský význam v oblasti léčiv, atomy dusíku jsou obsaženy v aminokyselinách či v nukleových bazích. Na popsání důležitosti by bylo třeba několik dalších stránek. Proto vytvoření C-N vazby pomocí Mitsunobu reakce je zkoumáno již od jejího objevení. Tuto kapitolu lze rozdělit podle použitého nukleofilu. Lze použít ftalimid (**64**) a jeho deriváty za vzniku primárního aminu, jako nukleofil může vystupovat i sulfonamid za vzniku aminu sekundárního či terciárního (Fukuyama – Mitsunobu modifikace). Třetí část této kapitoly bude věnována reakcím alkoholů s azidy za Mitsunobu podmínek a poslední část, z hlediska této diplomové práce nejdůležitější, bude patřit *N*-alkylaci heterocyklických sloučenin a dusíkatých bazí.

4.5.1. Ftalimid a jeho deriváty jako nukleofil v Mitsunobu reakci

Reakce ftalimidu (**64**) s primárním alkoholem a následná redukce je často používaná metoda k přípravě primárního aminu. K odstranění ftalimidu (**64**) je s úspěchem používán methylamin namísto hydrazinu. Odštěpení methylaminem je mnohem šetrnější ke vznikající skupině, zejména k heterocyklickým sloučeninám. Užití ftalimidu (**64**) lze ukázat na prvním příkladu – přípravě allylového aminu (**66**), který má potenciální využití jako inhibitor v biochemických procesech³². Syntéza je dvoukroková, v druhém kroku dochází k odbourání ftalimidu (sloučenina **65**) methylaminem.

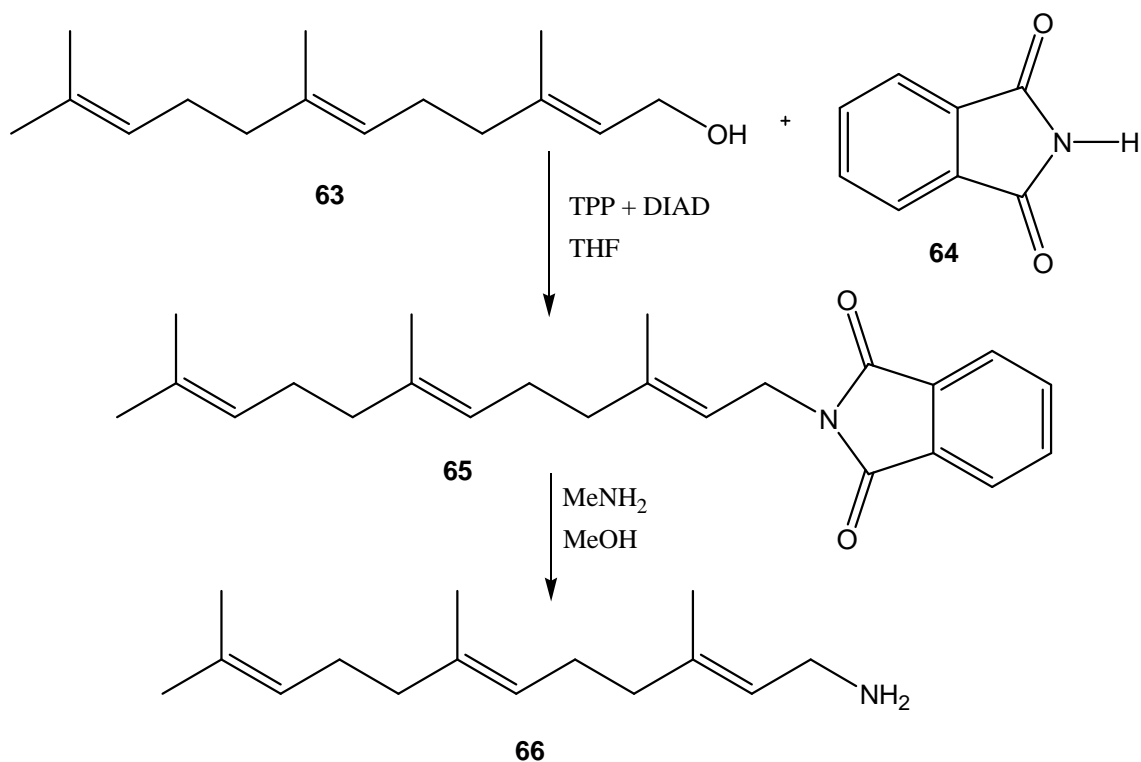


Schéma 28

Na dalším příkladu lze ilustrovat využití ftalimidu v přípravě diaminu (**68**)³³, který má uplatnění ve farmaceutickém průmyslu. Z výchozího diolu (**67**) byl připraven diamin (**68**) opět dvou-krokovou syntézou, tentokrát však odbourání ftalimidu bylo provedeno hydrazinem.

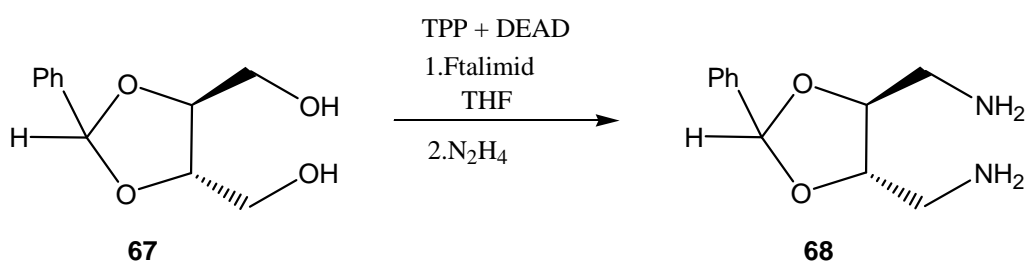


Schéma 29

Při konverzi –OH skupiny na –NH₂ skupinu lze použít i jiné amidy. V literatuře se lze setkat se dvěma spojenými ftalimidy, které byly použity v polymeračních reakcích³⁴. Dále se často používají diimidy (**69**) k přípravě crown-etherů.

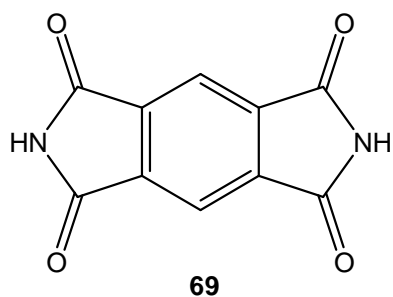
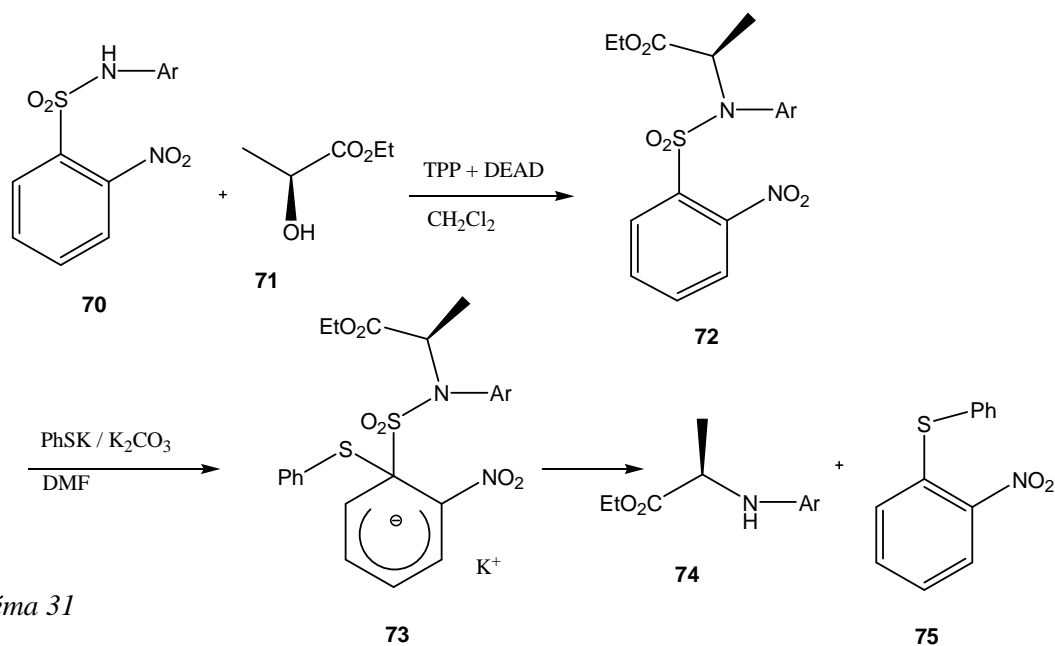


Schéma 30

Existují i další imidy, které lze použít, nebudou však vzhledem k menší důležitosti zmíněny.

4.5.2. Sulfonamidy jako nukleofily v Mitsunobu reakci

Ve Fukuyama modifikaci³⁵ Mitsunobu reakce vystupuje jako nukleofil sekundární sulfonamid. Sulfonamidů vhodných k užití v této modifikaci Mitsunobu reakce je mnoho, zmíněny budou pouze nejčastěji se vyskytující. Reakce je opět dvoukroková, odstranění sulfonamidu je prováděno nejčastěji thiolem. Produktem této modifikace je sekundární amin. V prvním příkladu této modifikace³⁶ bude jako nukleofil vystupovat *N*-alkylovaný *o*-nosyl (*o*-nitrobenzensulfonyl) (**70**), kde reakcí s alkoholem (**71**) dojde k navázání alkoholu na dusík za Mitsunobu podmínek (sloučenina **72**). Vzniklý terciární amin (**72**) je podroben reakci s draselnou solí thiofenolu v bazickém prostředí za odštěpení derivátu nosylu – sulfidu (**75**) a sekundárního aminu (**74**).



O-nosyl (**70**) je velmi často používaný nukleofil v této modifikaci reakce, není ovšem používaný výlučně. Často se zaměňuje za tosyl (*p*-toluensulfonyl), který reaguje v podobných podmínkách a podobných výtěžcích. Jako příklad bude uvedena cyklizace aminoalkoholu ³⁷ (**76**), kde se za Mitsunobu podmínek uzavírá pětičlenný kruh za vzniku substituovaného tetrahydropyrrolu (**77**). Tosyl je odstraněn působením Mg/MeOH za vzniku volného aminu (**78**).

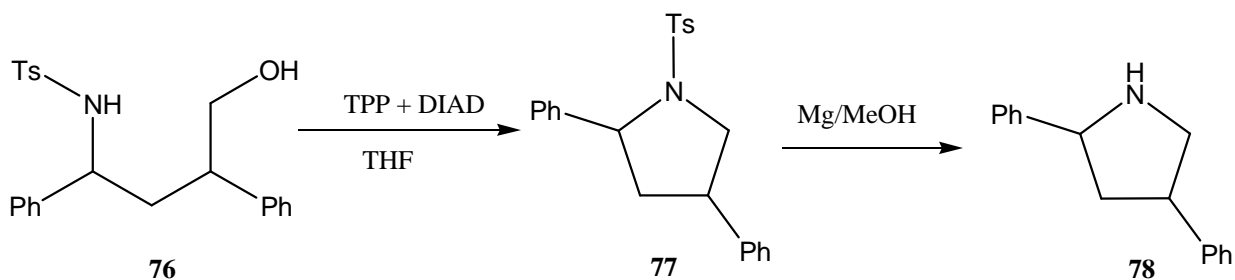


Schéma 32

Je možno použít i další sulfonamidy, například *N*-trifluoromethansulfonamid (**80**) byl použit v syntéze analogu clavizepinu (**82**) ³⁸. Důvod použití *N*-trifluoromethansulfonamidu (**80**) namísto tosyly či nosyly je velmi prostý - *N*-trifluoromethansulfonamid jako nukleofil poskytuje vyšší výtěžek reakce.

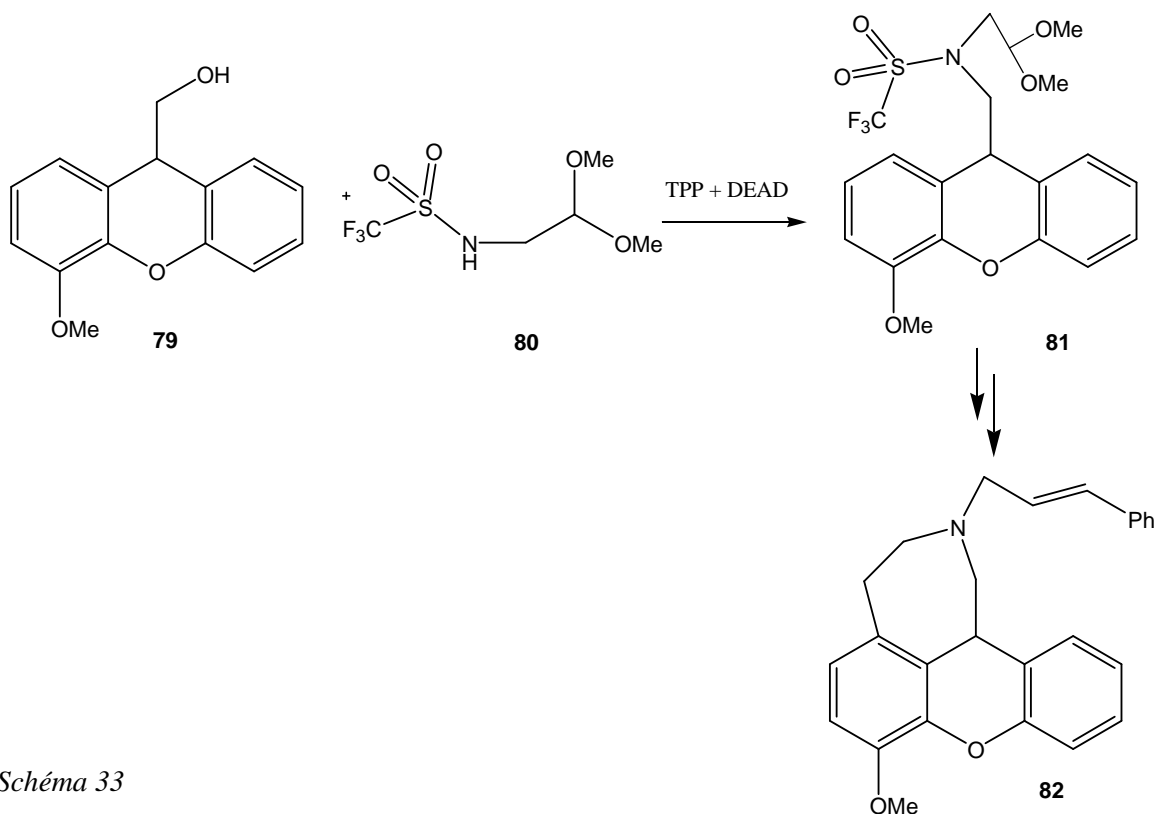


Schéma 33

4.5.3. Azidy jako nukleofily v Mitsunobu reakci

Jako zdroj azidů se v tomto uspořádání může použít azidovodíková kyselina HN_3 , její soli jako NaN_3 či $\text{Zn}(\text{N}_3)_2$ či organické deriváty azidu, třeba trimethylsilylazid. Konverze $-\text{OH}$ skupiny na azid se neprovádí z důvodu přípravy azidu samotného. Důležitější je následná přeměna azidu v další funkční skupiny.

Příkladem použití azidovodíku jako nukleofilu může být příprava amino-alkylfosfinátu (**85**)³⁹, který byl připraven ve dvou krocích. V prvním kroku byl příslušný alkohol (**83**) podroben reakci s HN_3 za Mitsunobu podmínek, ve druhém kroku byl vzniklý azid (**84**) redukován na výsledný amin (**85**). Redukce může být provedena například vodíkem, hydrazinem nebo komplexními hydridy⁴⁰.

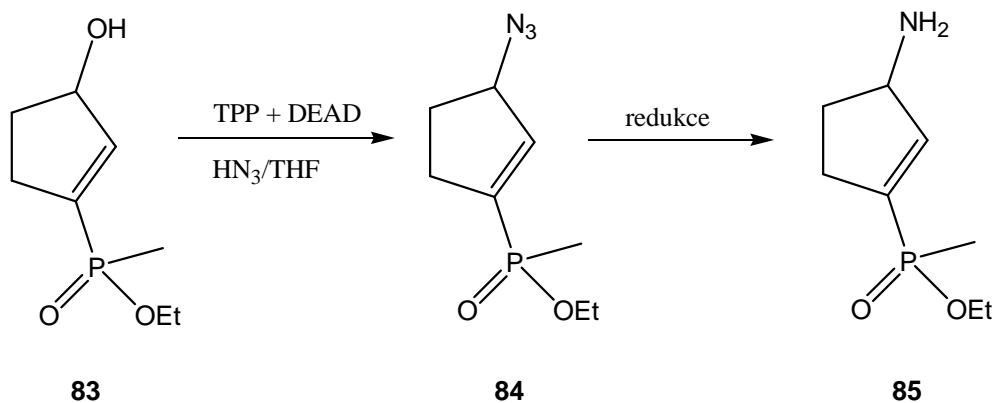


Schéma 34

Jak už bylo zmíněno výše, lze místo azidovodíku samotného použít organické deriváty azidu. Pro ilustraci bude uvedena reakce sekundárního alkoholu⁴¹ (**86**) s difenyl fosforylazidem (DPPA) (**87**). Produktem je příslušný azid (**88**).

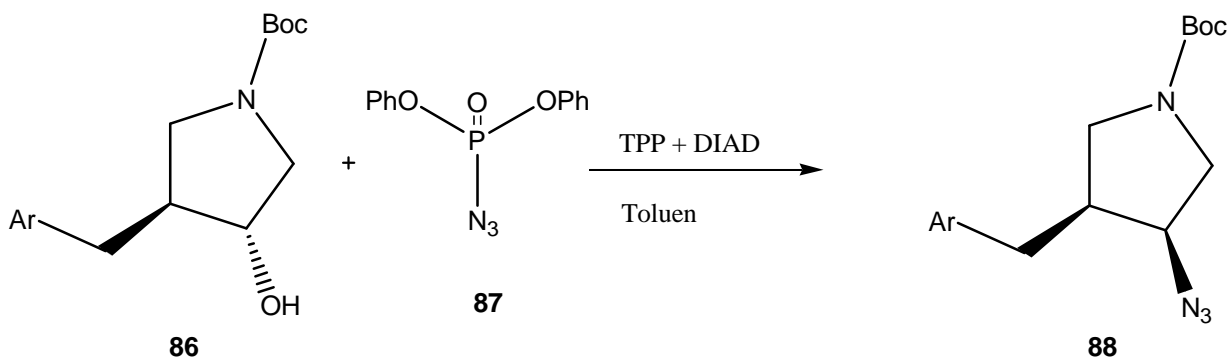


Schéma 35

4.5.4. Dusíkaté heterocykly jako nukleofily v Mitsunobu reakci

V této části budou zmíněny jednotlivé příklady *N*-alkylace dusíkatých heterocyklů více podrobněji než tomu bylo v předchozích kapitolách. Důvod je, jak už bylo zmíněno, přímá souvislost s experimentální částí této práce. Postupně budou probrány možnosti a podmínky *N*-alkylace jednotlivých heterocyklů, pozornost bude věnována i výhodnosti využití Mitsunobu reakce pro tvorbu tohoto typu sloučenin.

4.5.4.1. *N*-alkylace 5-ti čtých heterocyklů

Jako první příklad bude uvedena práce Cunyho⁴² prezentovaná v JOC v druhé půlce roku 2011. Autoři si jako cíl svého vědeckého bádání vytyčili *N*-alkylaci substituovaných imidazolů a pyrrolů. Heterocykly nebyly zvoleny náhodně, výsledné produkty mají výrazné využití ve farmaceutickém průmyslu. Derivát imidazolu – etomidat (**91a**) – je stimulator GABA receptoru, který působí na organismus jako sedativum. Zato derivát pyrrolu – karboetomidat (**91b**) je používán jako hypnotikum.

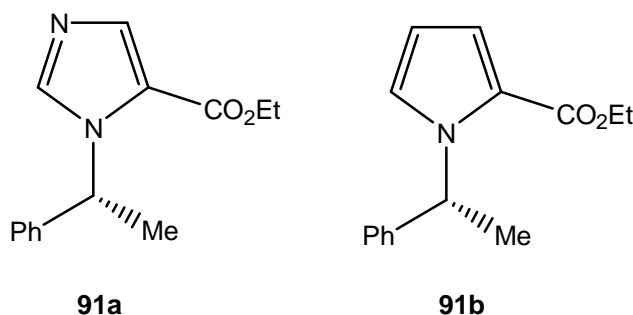


Schéma 36

Nukleofilem vystupují ethyl 1-*H*-imidazol-5-karboxylát (**89a**) a ethyl pyrrol-5-karboxylát (**89b**). Alkylačním činidlem je (*S*)-1-fenylethanol (**90**). Je třeba si všimnout, že byla využita velká výhoda Mitsunobu reakce – stereospecifita reakce. Enantiomerní čistota produktů byla větší než 99%. Prvně byla provedena reakce substituovaného imidazolu (**89a**) s (*S*)-1-fenylethanolem (**90**) za vzniku etomidatu (**91a**).

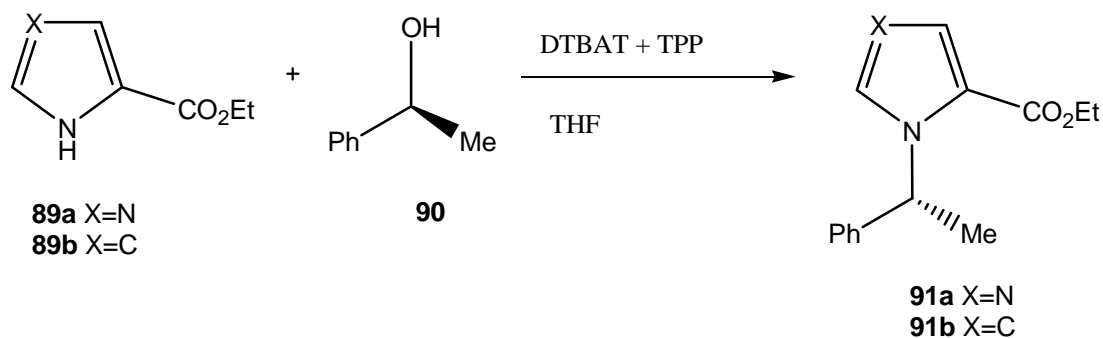


Schéma 37

Reakce proběhla s velmi dobrým výtěžkem (70%) při teplotě -40°C . Následně byla provedena reakce substituovaného pyrrolu (**89b**) se stejným alkoholem (**90**) za stejných podmínek. Reakce avšak neproběhla. Autoři tento dílčí neúspěch vysvětlili vyšším pK sloučeniny (**89b**). Další krok byl tedy hledání takového substituentu, který sníží pK sloučeniny (**89b**) na přijatelnou hranici (pro Mitsunobu reakci by mělo být pK menší než 11). Takový substituent se najít podařilo. Jestliže v sloučenině (**89b**) bude místo ethyl karboxylátu 2-(trifluoracetyl) anebo 2-(trichloracetyl) substituent, výtěžky se při provedení reakce při laboratorní teplotě posunou až na 60%. Obecně lze říci, že autoři vytyčený cíl práce splnili, připravené sloučeniny byly poslány na testování na biologickou aktivitu.

O *N*-alkylaci imidazolu se pokoušeli i další autoři⁴³, vycházeli ale z nesubstituovaného imidazolu (**92**). Potýkali se však s problémem vysokého pK imidazolu. Tento problém nebyl vyřešen dodáním vhodného substituentu jako v předchozí práci. Byla snaha najít taková činidla, která umožní reakci nesubstituovaného imidazolu. Činidla, která umožnila reakci v nejvyšším výtěžku, jsou Bu_3P s TMAD. Požadovaný *N*-alkylovaný imidazol (**94**) byl připraven s výtěžkem přes 90%.

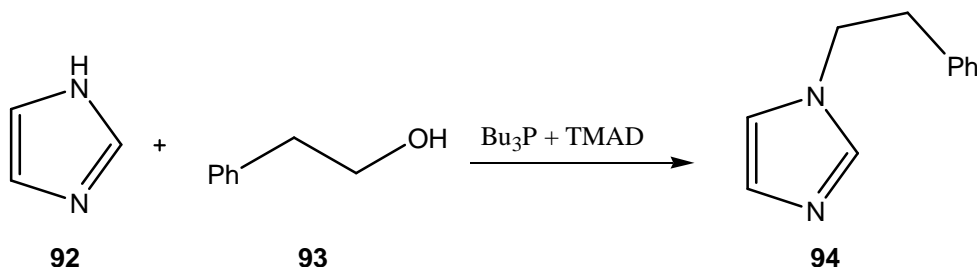
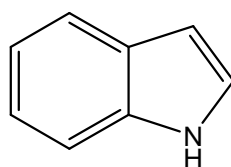


Schéma 38

4.5.4.2. *N*-alkylace indolu

Důležitost derivátů indolu v lékařské chemii je všeobecně známá. Proto se hledají další metody derivatizace indolu. Jednou z možností je využití Mitsunobu reakce pro *N*-alkylaci indolu. Kolektiv prof. Karchavava⁴⁴ zaměřil svou pozornost na možnosti *N*-alkylace indolu (**95**).



95

Schéma 39

Pozornost nebyla věnována pouze *N*-alkylaci za Mitsunobu podmínek, byly vyzkoušeny i jiné reakce jako Michaelova adice či alkylace halogendriváty. O těchto i dalších alternativách bude pojednáno v další kapitole. Samotný indol Mitsunobu reakci nepodléhal z důvodu vysokého pK. Tato překážka byla vyřešena přidáním skupiny do polohy 2 nebo 3 se záporným mezomerním efektem, konkrétně fenylsulfonové skupiny. Díky efektu této skupiny již reakce mohla proběhnout. 2-Fenylsufonylindol byl získán oxidací příslušného sulfidu činidlem OXON^R. Jak už bylo řečeno, aktivovaný indol (**96**) reaguje se sadou primárních alkoholů za vzniku příslušného *N*-alkylovaného produktu (**97**). Jako činidla byla použita TPP + DIAD. Výtěžky se pohybovaly mezi 50 až 70%.

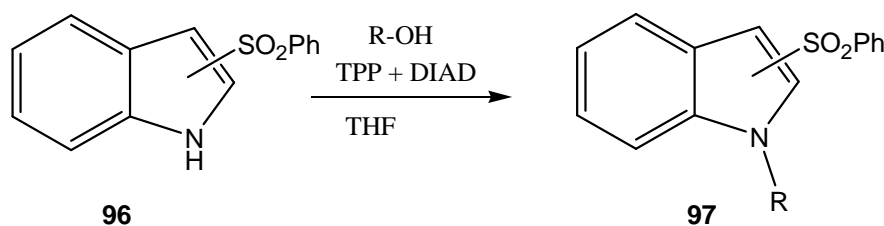


Schéma 40

Autoři se také zabývali vlivem lokace fenylsulfonové skupiny na indolu (**96**). Závěr byl jednoznačný. Jestliže byl substituent v poloze 2, acidita molekuly vzrostla a reakce proběhla ve vyšším výtěžku. V případě, kdy byl substituent v poloze 3, tomu bylo naopak. Byla také řešena problematika odstranění sulfonylové skupiny z molekuly indolu. Nejlepší výsledek byl dosažen reduktivní desulfonací sulfonovaného indolu (**97**) pomocí vodíku s katalýzou

čerstvě připraveného Ranney niklu. Výtěžky *N*-substituovaného desulfonylovaného indolu (**98**) byly kolem 90%.

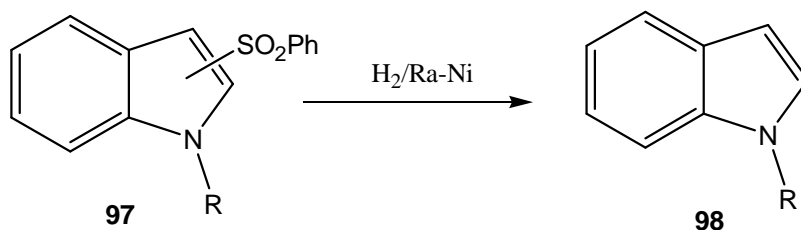


Schéma 41

Byla zkoumána i možnost *N*-alkylace 2-bromindolu (**99**) benzylalkoholem (**100**)⁴⁵. Klíčovou roli v téhle reakci hrají činidla. Klasické činidla v Mitsunobu reakci jako TPP + DEAD nebo Bu₃P + TMAD neumožnila reakci buď vůbec anebo jen s velmi malými výtěžky. Proto byl zvolen jiný systém, a to CMMP (kyanomethylen)trimethylfosforan). Díky tomuto činidlu vzrostl výtěžek *N*-substituovaného indolu (**101**) až k 90%.

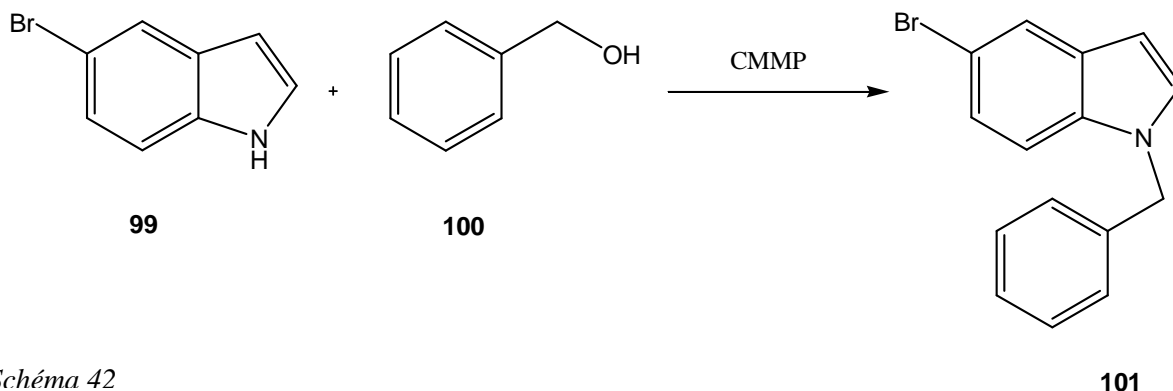


Schéma 42

4.5.4.3. *N*-alkylace adeninu, adenosinu

Adenosin je endogenní hormon ovlivňující fyziologické funkce organismu navázáním se na adenosinové receptory. *N*-alkylace adeninu může probíhat na dvou místech. První místo je exocyklický dusík (poloha 6), druhé pak endocyklický dusík (poloha 9). Kolektiv Stevena Fletchera⁴⁶ se zaměřil nejdříve na prvou možnost, to je *N*-alkylace dusíku v poloze 6. Existují dva základní přístupy k tomuto problému. Může se vycházet z 6-chlorpurinu (**104**), kde chlor bude substituován příslušným aminem na požadovaný produkt. Je zřejmé, že se bude jednat o nukleofilní aromatickou substituci. Tento přístup má dvě základní nevýhody. Cena 6-chlorpurinu (**103**) je vyšší než cena adeninu (**102**). Druhou nevýhodou jsou pak podmínky reakce. Substituce chloru v molekule 6-chlorpurinu (**103**) vyžaduje vyšší teploty, delší reakční

čas i více aminu. Z výše zmíněných důvodů se autoři pokusili vyhnout aromatické substituci a pokusili se najít alternativní cestu pro *N*-alkylaci.

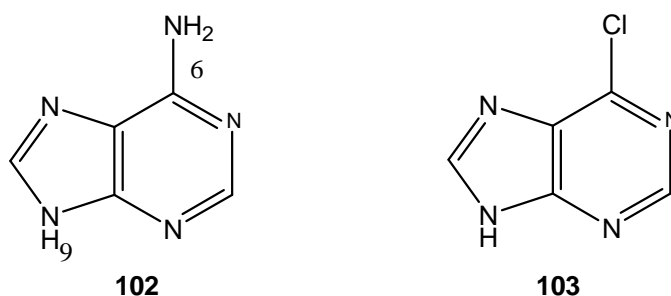


Schéma 43

Touto alternativní cestou měla být Mitsunobu reakce. Nedostatečnou kyselost aminoskupiny v poloze 6 (**102**) autoři vyřešili aktivací pomocí činidla $(\text{Boc})_2\text{O}$ (diterc-butylidikarbonát) za vzniku karbamátu (**105**). Dále bylo nutno zabránit *N*-alkylaci v poloze 9 (**102**). Dusík v poloze 9 byl proto ochráněn tritylovou skupinou (trifenylmethyl chlorid, TrCl) (**104**). Tyto dva kroky byly provedeny v celkovém výtěžku 84%.

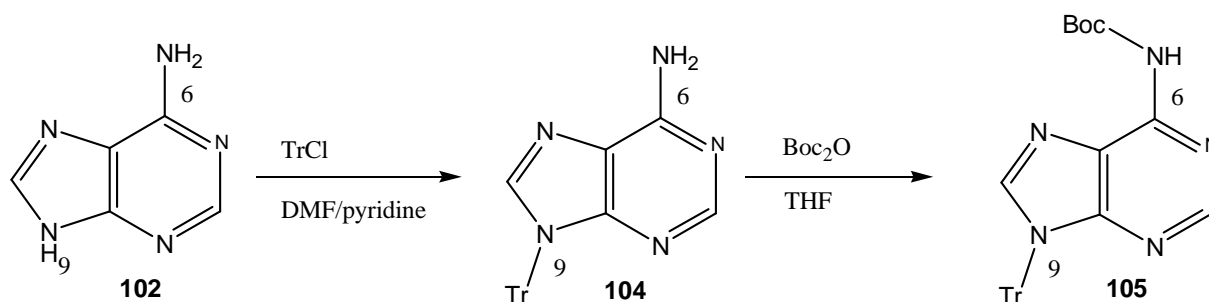


Schéma 44

Po přípravě sloučeniny (**105**) byla provedena Mitsunobu reakce sloučeniny (**105**) s *n*-butanolem (**106**). Reakce proběhla s velmi vysokým výtěžkem (94%), proto byly vyzkoušeny další primární, poté i sekundární alkoholy. Terciární alkohol dle předpokladů ze sterických důvodů nereagoval. Namátkou jako alkoholy byly použity tyto sloučeniny: allylalkohol, benzylalkohol, propan-2-ol, cyklopentanol a jako terciární alkohol tercbutanol.

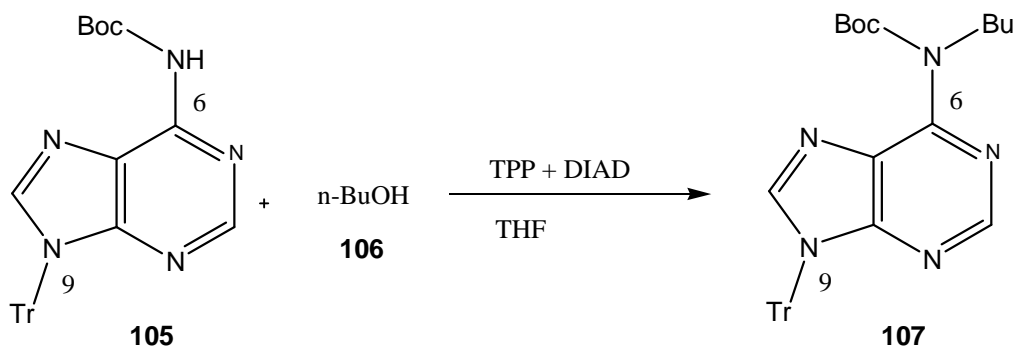


Schéma 45

*N*⁶-substituovaný chráněný adenin (**107**) byl podroben reakci s TFA za odštěpení obou chránících skupin. Produktem byl *N*⁶-substituovaný adenin (**108**).

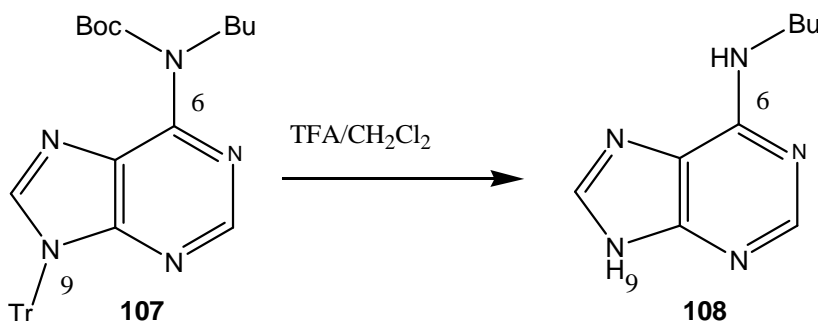


Schéma 46

Stejný autor, Steven Fletcher, se zabýval i možností alkylace adeninu (**102**) v poloze 9. Pro tuhle syntézu je nutno ochránit exocyklický amin v poloze 6 Boc- skupinou, a to dvojnásobně (**109**). Poté už lze provést Mitsunobu alkylaci v poloze 9 cyklopentanolem za vzniku *N*⁹-substituovaného adeninu (**110**). Odchránění aminoskupiny lze provést dvojím způsobem. Buď se odchrání obě Boc-skupiny za vzniku volného aminu (**112**) anebo se selektivně odchrání pouze jedna skupina za vzniku karbamátu, který lze dále alkylovat. V citované práci se sloučenina (**110**) nejprve parciálně odchránila K₂CO₃, alkylovala butan-1-olem a nakonec se podrobila reakci s TFA za vzniku *N*⁶ a *N*⁹-substituovaného adeninu (**111**).

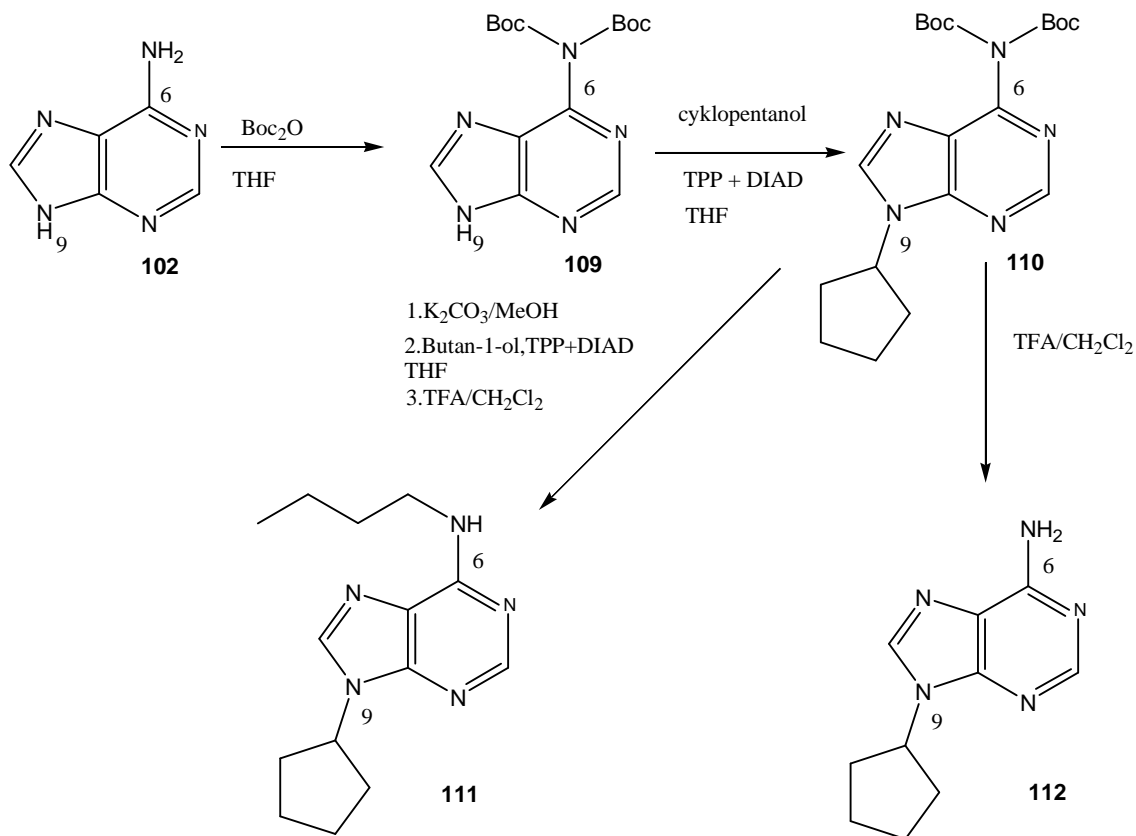


Schéma 47

Podobný přístup k syntéze byl použit i při přípravě Neplanocinu A ⁴⁷, který má potenciální antivirální a protinádorové účinky. Výchozí adenin byl opět chráněn v poloze 6 dvěma Boc-skupinami (109). Použitý alkohol byl derivát ribosy (113). Výsledným produktem je pak odchráněný, *N*⁹-substituovaný Neplanocin A (114).

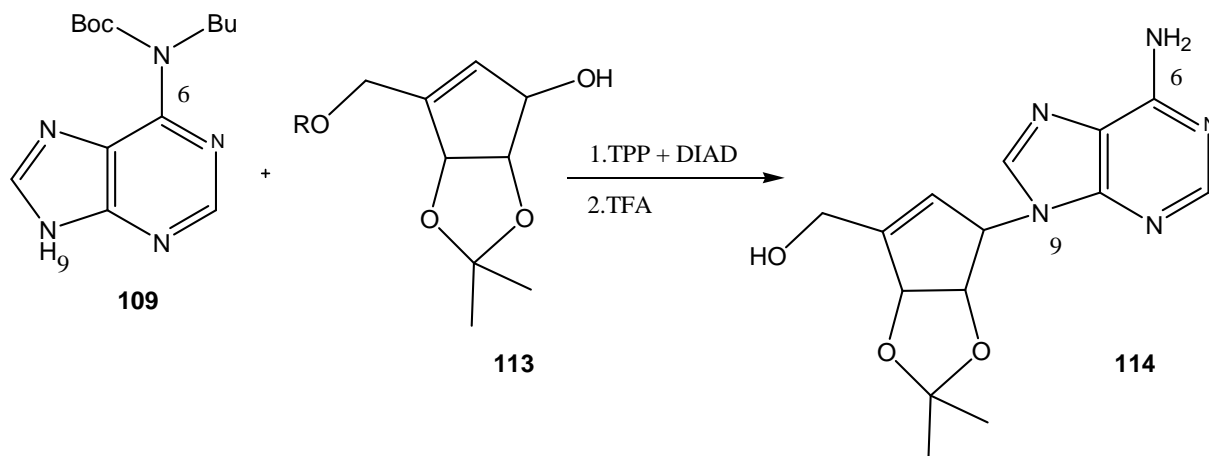


Schéma 48

4.5.4.4. *N*-alkylace 6-ti čtených heterocyklů

Tento typ reakce je u 6-ti čtených heterocyklů, obzvláště pyrimidinů, velmi častý. Jak je známo, pyrimidin je součástí nukleových bází, proto je snaha vytvořit co nejvíce derivátů a prozkoumat jejich vlastnosti. Jako první bude uvedena reakce 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)onu (**115**)⁴⁸ s benzylalkoholem (**116**) za vzniku *N*-substituovaného 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)onu (**117**). Jako činidla byla vybrána *n*-Bu₃P + TMAD proto, že poskytují nejvyšší výtěžky.

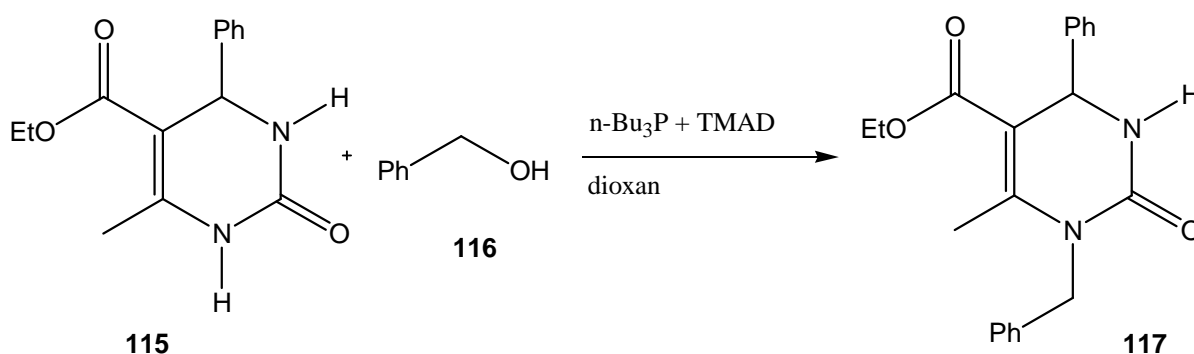


Schéma 49

V další práci⁴⁹ se také vycházelo z nechráněné pyrimidinové báze (**118**). Důležitý byl výběr rozpouštědla, aby proběhla *N*-alkylace jen do polohy 1. Vybrán byl dioxan společně s činidly TPP + DIAD, výsledný produkt, *N*¹-substituovaný pyrimidin (**120**), byl získán v 65% výtěžku.

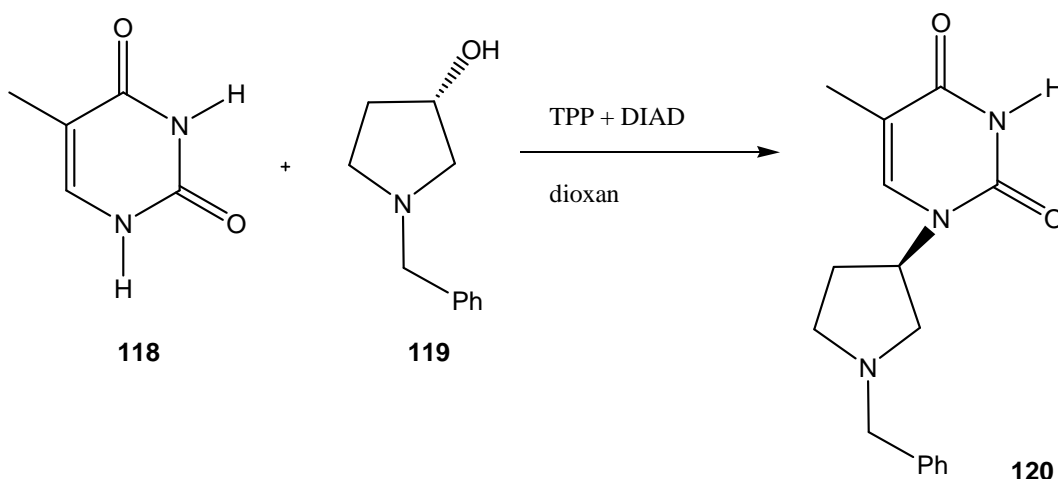


Schéma 50

Těchto prací jsou desítky a od výše uvedených se liší jen nepatrně, proto další příklady nebudou již zmíněny.

4.5.4.5. *N*-alkylace 6-chlorpurinu a jeho derivátů

Purin a jeho deriváty mají nezastupitelnou roli v biochemických procesech. Například slouží jako stavební jednotka nukleových kyselin nebo jsou obsaženy v mnoha lécích, je známa jejich antivirální aktivita, například Entecavir (**121**) je sloučenina obsažená v medikamentu⁵⁰ léčící žloutenku typu B. Lze uvést i další jako třeba Abacavir (**122**) užívaný při léčbě AIDS.

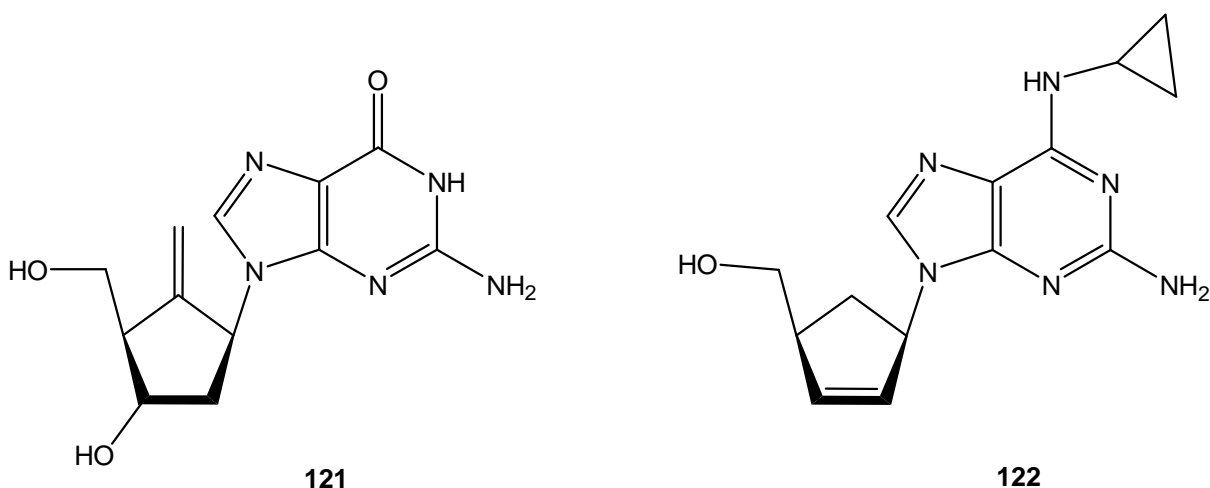


Schéma 51

Přípravou sloučenin podobných léčivu (**121**) se zabýval tým P.T Gunninga a S. Fletchera⁵¹ z Torontské univerzity v Kanadě. Výchozí látkou byl zvolen 2-amino-6-chlorpurin (**123**). V této molekule existují dvě možná místa pro *N*-alkylaci, a to exogenní aminoskupina v poloze 2 a dusík v poloze 9. Cíl vytyčený autory v první části práce byla *N*-alkylace v poloze 9. Dále bylo nutno najít rozpouštědlo, které by bylo možno použít při reakci. Výchozí látka (**123**) není rozpustná v rozpouštědlech vhodných pro Mitsunobu reakci. Tyto obtíže byly vyřešeny ve dvoukrokové syntéze, kde 2-amino-6-chlorpurin (**123**) reagoval s *diterc*-butyldikarbonátem za vzniku (**124**). Přidáním NaH došlo k ochraně exogenní aminoskupiny (**125**). Celkový výtěžek je kolem 95%. *N*²-chráněný purin (**125**) je nyní již rozpustný v rozpouštědlech, která mohou být použita při Mitsunobu reakci. Je vyřešen i problém konkurenční *N*²-alkylace.

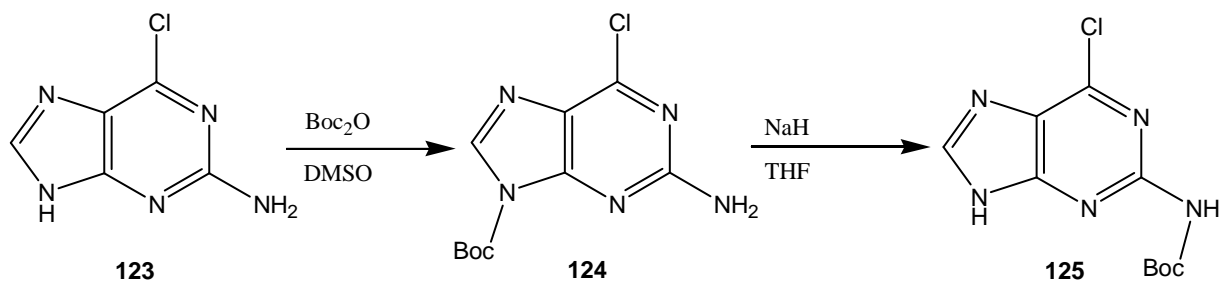


Schéma 52

Další krok spočíval v N⁹-alkylaci (**125**) za Mitsunobu podmínek. Byla vyzkoušena sada primárních a sekundárních alkoholů s výtěžky mezi 84 a 92%. *Terc*-butanol dle očekávání nereagoval. V poslední fázi syntézy bylo docíleno použitím 80% HCOOH deprotektce aminu (**126**) a hydrolýzy chloru v poloze 6 za vzniku cílové sloučeniny – N⁹-substituovaného guaninu (**127**).

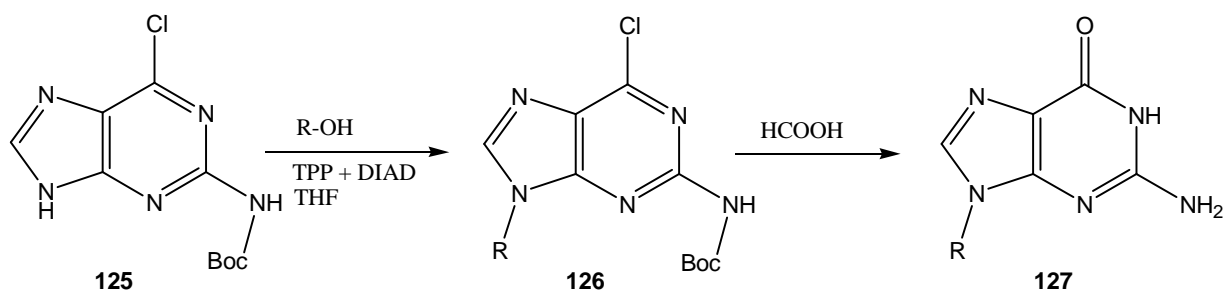


Schéma 53

Ve druhé části práce byla popsána N²-alkylace sloučeniny (**123**). Pro tento typ alkylace bylo připraveno několik přístupů, v téhle práci bude popsán pouze jeden, z pohledu autora této práce, ten nejvýhodnější. Jako výchozí sloučenina byl použit ochráněný 2-amino-6-chloropurin (**128**), který byl připraven reakcí Boc_2O a posléze tritylchloridu s 2-amino-6-chloropurinem (**123**). Se sloučeninou (**128**) byla provedena Mitsunobu reakce opět s celou plejádou primárních i sekundárních alkoholů ve velmi dobrých výtěžcích (80%).

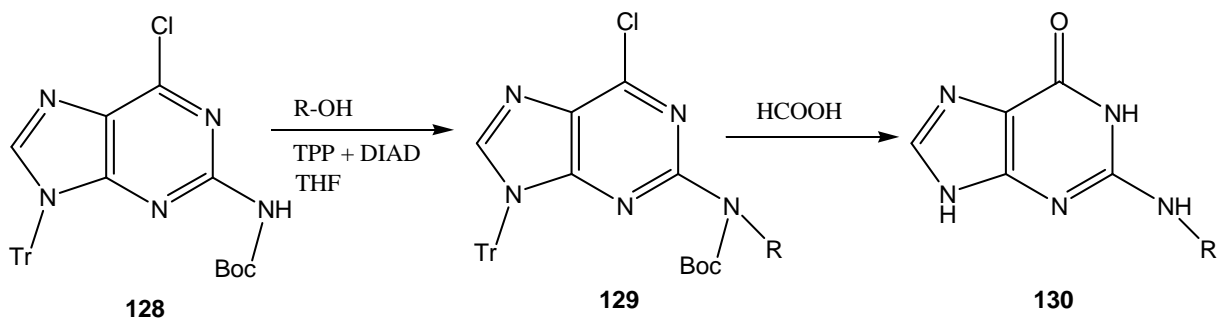


Schéma 54

V posledním kroku byla opět použita kyselá hydrolýza, která vedla k odstranění obou chránících skupin za vzniku N^2 -substituovaného guaninu (**130**).

V literatuře se lze setkat s mnoha dalšími příklady N -alkylace 6-chlorpurinu a jeho derivátů. V případě, že jako nukleofil je vybrán 6-chlorpurin, je syntéza snadnější z důvodu, že k N -alkylaci může docházet pouze v jednom místě. Podmínky i výtěžky alkylace jsou velmi podobné jako u předcházejícího příkladu, proto tahle kapitola již nebude dále rozváděna.

4.6. Alternativní metody N -alkylace dusíkatých sloučenin

Je nasnadě říci, že dosáhnout N -alkylace lze i jinými metodami než Mitsunobu reakcí. Těchto metod jsou stovky, možná i tisíce a zmínit třeba jen ty nejdůležitější by zabralo desítky stran. A dále to není hlavní náplní této práce. Proto budou v této kapitole zmíněny jen ty metody, které byly vypracovány pro některé z výše zmíněných sloučenin a které svou experimentální či finanční náročností donutily autory uvažovat o jiných možnostech přípravy těchto sloučenin.

Tak například N -alkylace imidazolu za Mitsunobu podmínek (schéma 37) probíhala za chlazení, doba reakce byla 3 hodiny a výtěžek až 90%. Důležité je také uvést, že alkylační činidlo (alkohol) byl oproti nukleofilu jen v mírném nadbytku. Oproti tomu N -alkylace imidazolu (**131**) pomocí halogenderivátů (**132**) v bazickém prostředí⁵² proběhla s menšími výtěžky, alkylační činidlo bylo ve větším nadbytku. Nezbytné je také zmínit, že stálost a dostupnost halogenderivátů je oproti příslušným alkoholům menší.

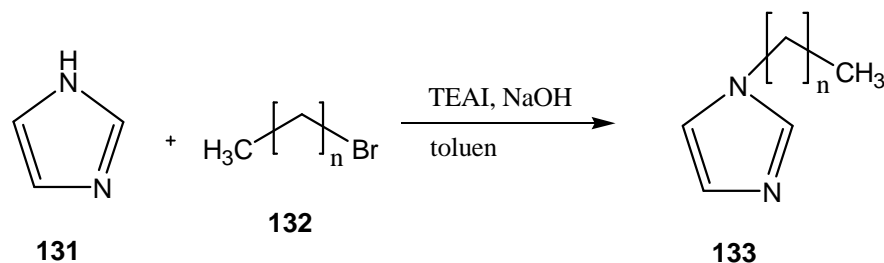


Schéma 55

Při N -alkylaci pyrrolu za Mitsunobu podmínek (schéma 37) bylo nutno dodat do molekuly skupinu se záporným mezomerním efektem. Avšak díky tomu bylo možno reakci provést za

laboratorní teploty s výtěžkem mezi 50% a 60%. Oproti tomu *N*-alkylace pyrrolu (**134**)⁵³ alkylbromidem (**135**) vedla k produktu (**136**) sice s podobným výtěžkem, avšak tento dílčí úspěch byl vykoupen reakčními podmínkami, zejména teplotou, která musela dosáhnout 110°C.

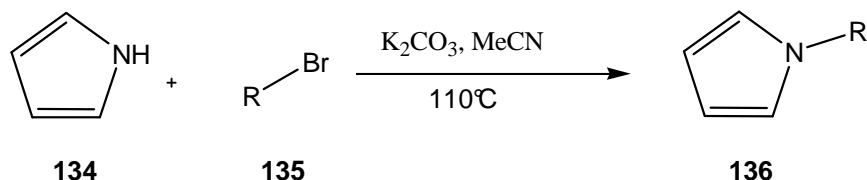


Schéma 56

Kolektiv prof. Karchava navrhl kromě Mitsunobu alkylace indolu (**96**), (schéma 40) i další metody, a to alkylaci halogenderiváty, alkylsulfonáty a alkylací využívající modifikaci Michaelovy adice. V prvních dvou případech bylo dosaženo vyšších výtěžků, avšak byly použity vyšší reakční teploty. Ve třetím případě reakce fenylylsulfonindolu (**96**) s akrylonitrilem (**137**) běžela za mírného zahřívání nebo za laboratorní teploty. Bylo však nutné dodat do směsi větší nadbytek alkylačního činidla. Jako báze posloužil TRITON B. *N*-alkylace za využití konjugované adice je také však velmi omezena výběrem činidla, lze použít jen činidla obsahující v molekule skupinu se záporným mezomerním efektem.

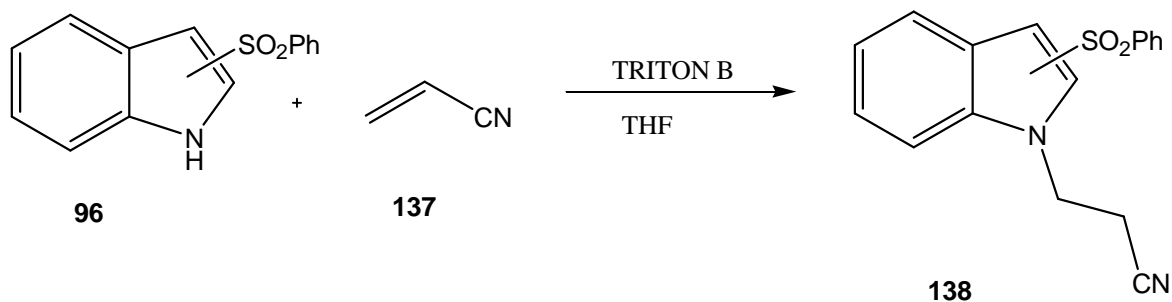


Schéma 57

Poslední alternativou za Mitsunobu alkylaci bude příprava derivátů adeninu. Jak již bylo řečeno dříve, lze vycházet z adeninu, který je alkylován za popsaných podmínek (schéma 45). Druhá možnost přípravy vychází z 6-chlorpurinu⁵⁴ (**103**), kde chlor je substituován za primární, sekundární nebo aromatický amin (**139**).

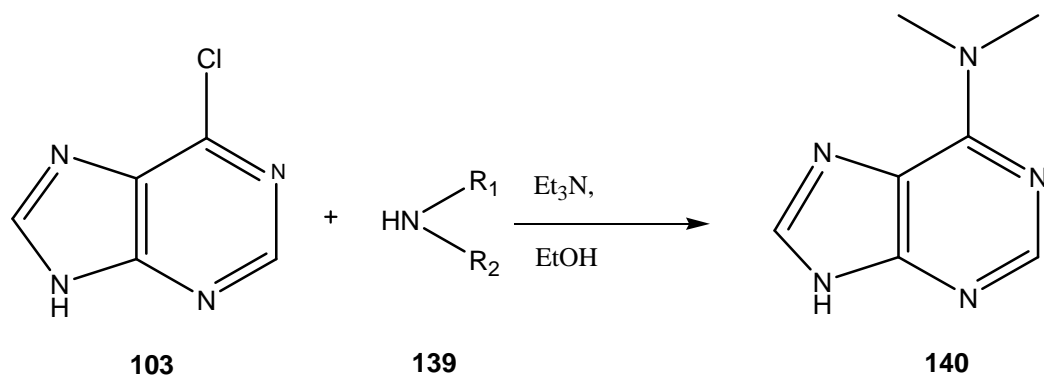


Schéma 58

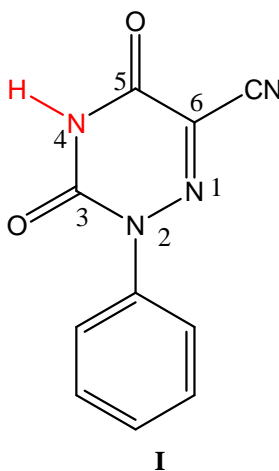
Reakce probíhá za zvýšené teploty (70°C) a ve výtěžcích mezi 60% a 80%. Ve srovnání se syntézou užívající Mitsunobu reakci aromatická substituce chloru probíhá s menším výtěžkem, za vyšší teploty a také reakční doba substituce je delší.

Z příkladů, které byly uvedeny, je zřejmé, že Mitsunobu reakce si našla své místo mezi tradičními metodami syntéz zejména díky svému velkému rozsahu, mírným reakčním podmínkám a dostupným reaktantům. Je proto pravděpodobné, že tato reakce bude využívána s rostoucí oblibou.

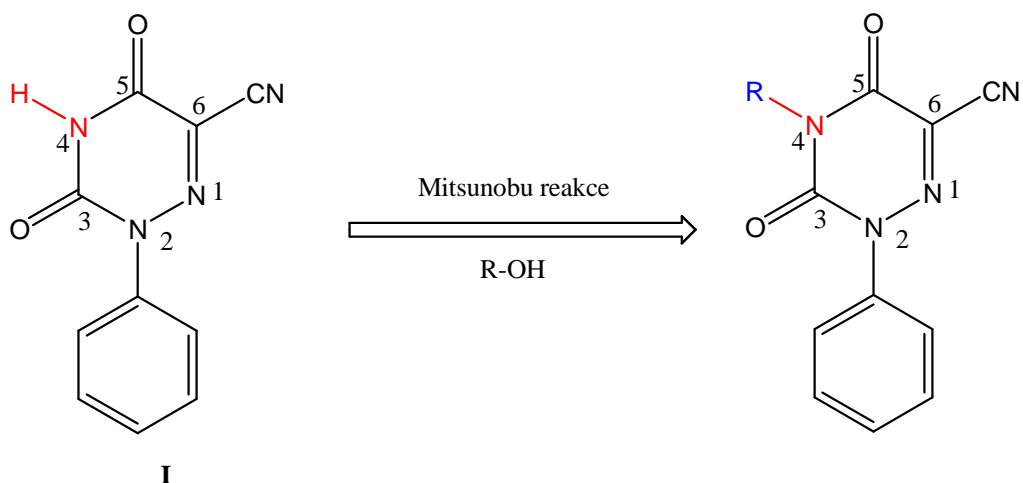
5. Diskuse nad výsledky

5.1. Úvod

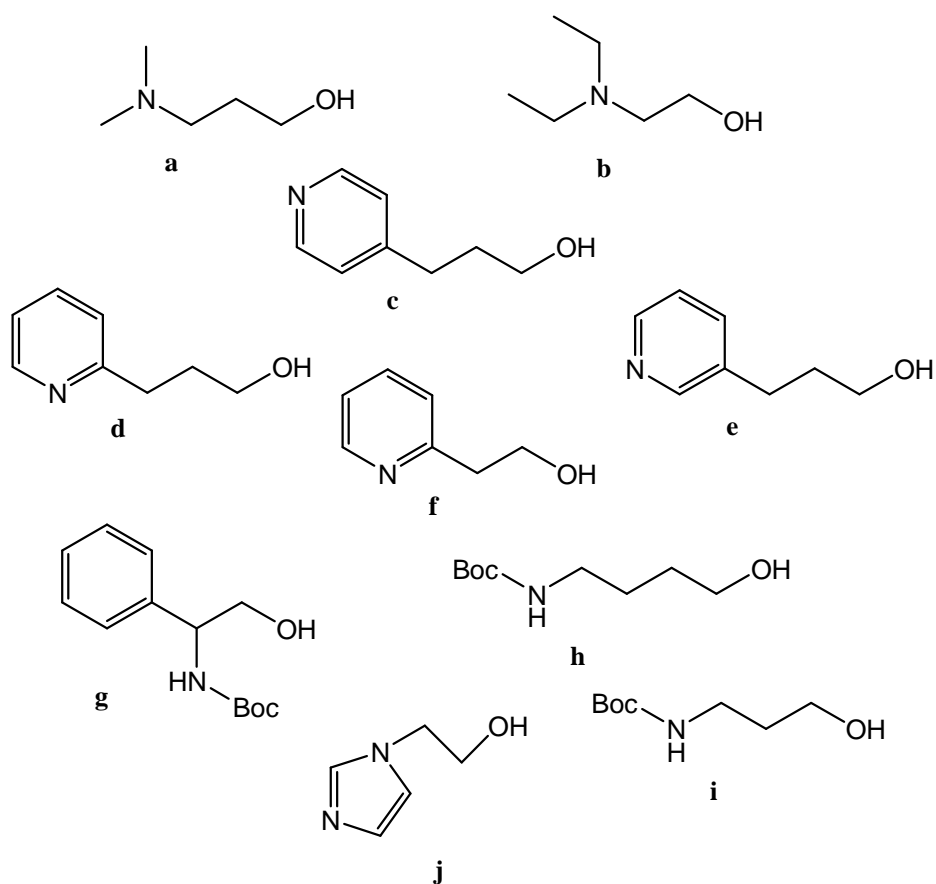
Cílem praktické části této práce byla *N*-alkylace 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (**I**) za Mitsunobu podmínek. Sloučenina (**I**) obsahuje v poloze čtyři kyselý vodík navázaný na dusík, čili jedná se o *N*-kyselinu. Míra kyselosti vodíku je dostatečná k provedení reakce. Jak vyplývá ze struktury (**I**), kyselost vodíku způsobují sousední karbonylové skupiny.



Důležitá je také reaktivita sloučeniny (**I**). Pro alkylation za Mitsunobu podmínek připadá v úvahu pouze jedno reakční místo, a to poloha čtyři. Díky tomu jsou pak alkylationní reakce jednodušší v provedení, není potřeba protekce konkurenčních reakčních míst. Jak bylo zmíněno výše, existují i jiné typy alkylationních reakcí než vybraná Mitsunobu reakce. Volba této techniky má své opodstatnění. Díky této reakci lze jako alkylationní činidlo použít jakýkoli primární či sekundární alkohol. Stabilita a dostupnost alkoholů v porovnání s analogickými halogendriváty je nesrovnatelně vyšší. Pro tuto reakci byla vybrána sada alkoholů, které kromě hydroxyskupiny obsahují v molekule dusík buď ve formě terciárního aminu, nebo je dusík součástí pyridinového skeletu.



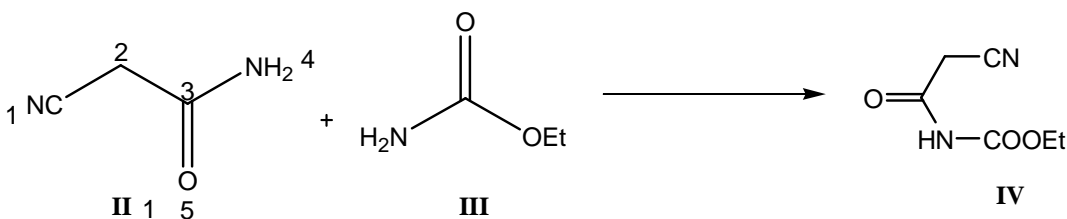
R-OH =



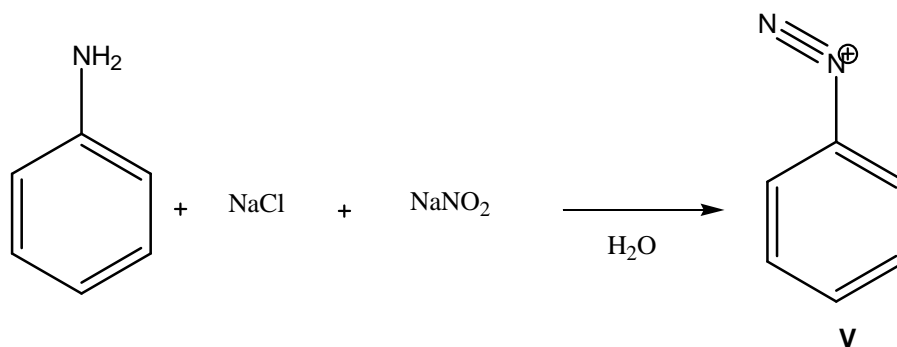
Alkoholy jsou *N,N*-dimethylaminopropan-1-ol (**a**), *N,N*-diethylaminoethanol (**b**), 3-pyridin-4-yl-propan-1-ol (**c**), 3-pyridin-2-yl-propan-1-ol (**d**), 3-pyridin-3-yl-propan-1-ol (**e**), 2-pyridin-2-yl-ethanol (**f**), (2-hydroxy-1-fenyl-ethyl)-*tert*-butylkarbamát (**g**), (4-hydroxybutyl)-*tert*-butylkarbamát (**h**), (4-hydroxypropyl)-*tert*-butylkarbamát (**i**), 2-imidazol-1-yl-ethanol (**j**).

5.2. Příprava výchozí sloučeniny

Sloučenina 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitril (**I**) není komerčně dostupná, proto bylo nutné ji připravit. 6-Kyanoacetyluretan (**IV**) byl použit jako počáteční sloučenina v přípravě výchozí látky. Tuto sloučeninu lze ⁵⁵ připravit reakcí kyanoacetamidu (**II**) s ethylkarbamátem (**III**).

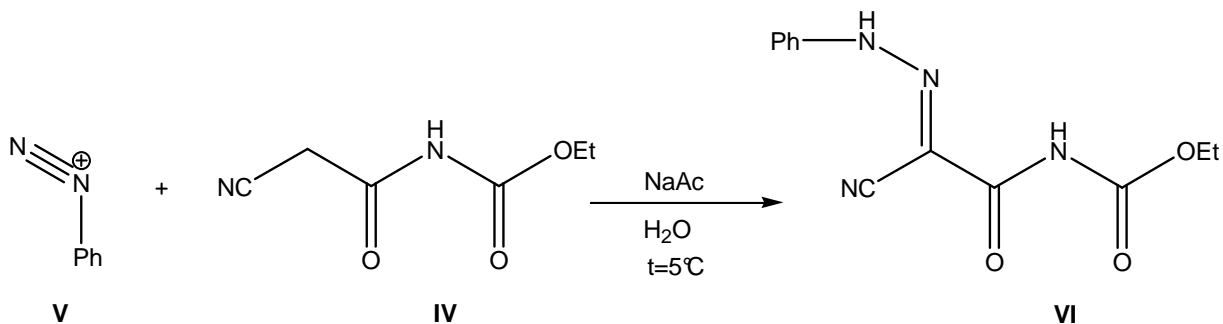


6-Kyanoacetyluretan (**IV**) byl podroben reakci s diazoniovou solí (**V**), která byla připravena reakcí anilinu s NaNO₂ v kyselém prostředí.

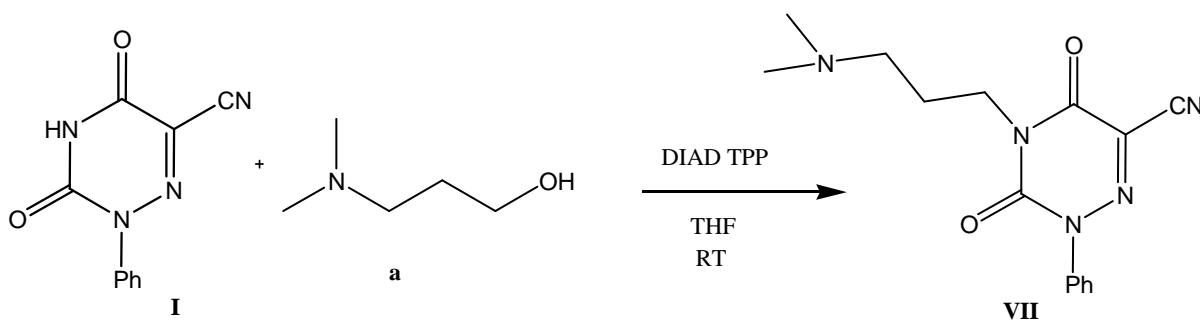


Reakce 1

Vzniklá diazoniová sůl (**V**) byla nyní připravena ke kopulaci s 6-kyanoacetyluretanem (**IV**). Reakce byla provedena v bazickém prostředí octanu sodného a reakční doba byla 24 hodin. Vzniklý produkt (**VI**) ve formě sraženiny byl odsán na Büchnerově nálevce s 68% výtěžkem.



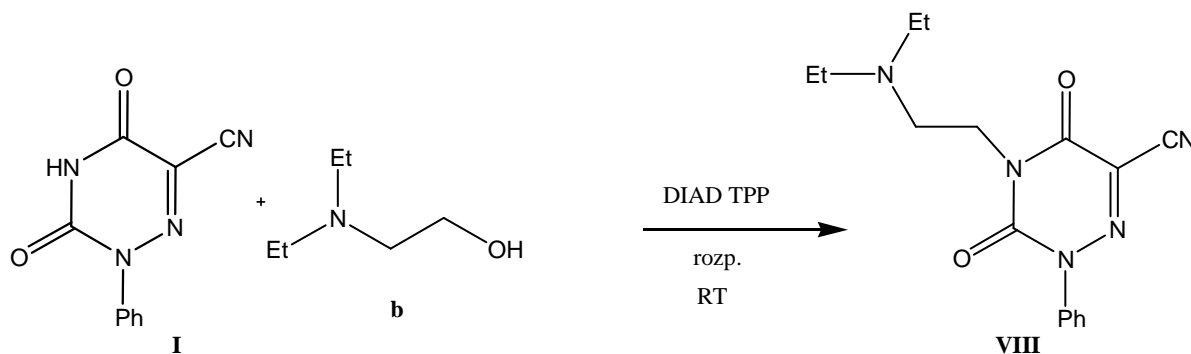
Reakce 2



Reakce 4

Poměr navážek komponent (**I**) a (**a**) byl 1:1. Činidla byla přidána v nadbytku 1,5 ekvivalentu.. Nejdřív byla smíchána činidla, poté přidán alkohol (**a**) a nakonec byl přidán triazin (**I**). Rozpouštědlo, THF, bylo vysušené. Průběh reakce byl monitorován pomocí LC-MS a bylo zjištěno, že reakce proběhla po dvou hodinách od smíchání reakčních komponent. Reakční směs byla zpracována následujícím způsobem: Po odpaření byla sloučenina (**VII**) převedena na hydrochlorid pomocí HCl, dichlormethanem byla odextrahována zreagovaná činidla, hlavně TPPO, a zbylá vodná fáze byla alkalizována přidáním NH_4OH za vzniku sraženiny, která byla odsáta a vysušena. Po vysušení byl výtěžek reakce 46%. Celý postup včetně zpracování byl dvakrát zopakován s podobnými výtěžky.

Poté byla provedena reakce triazinu (**I**) s *N,N*-diethylaminoethanolem (**b**). Reakční podmínky byly stejné.

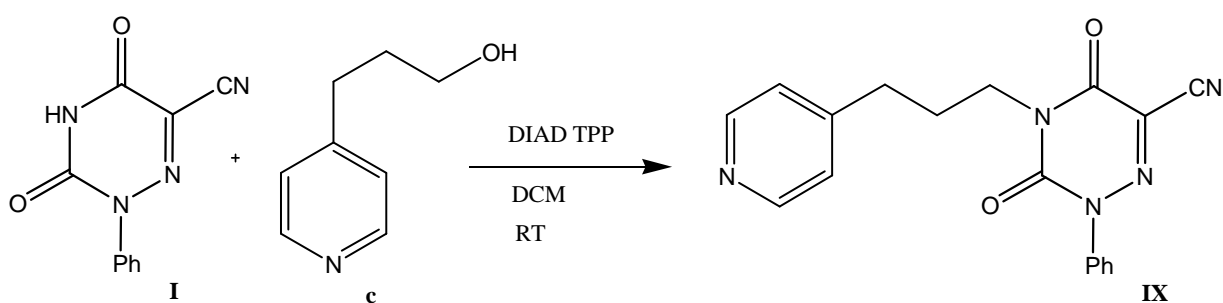


Reakce 5

Reakce však neproběhla uspokojivě, v reakční směsi byly dle LC-MS vidět nezreagované komponenty. Proto byla reakce zopakována pod refluxem, avšak bez zlepšení. Příčina tohoto problému byla jiná, patrně v nedostatečně bezvodém rozpouštědle. Jak je totiž známo, vysušený THF velmi snadno absorbuje vodu, což je pro Mitsunobu reakci velký problém. Proto došlo ke změně rozpouštědla, místo THF byl použit vysušený DCM. Reakční směs byla

po dvou a půl hodinách zpracována, avšak čistota nebyla dostatečná. Proto bylo přistoupeno k dočištění produktu (**VIII**) pomocí chromatografie. Mobilní fází byl $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1. Reakce včetně přečištění byla zopakována několikrát. Čistota po přečištění byla až 95%, výtěžky se pohybovaly kolem 35%. Potřeba přečištění nebyla vždy nutná, hodně záleželo na zručnosti a smyslu pro detail při separaci. Povedlo se tuto reakci provést i s 40% výtěžkem a 98% čistotou bez přečištění na silikagelu.

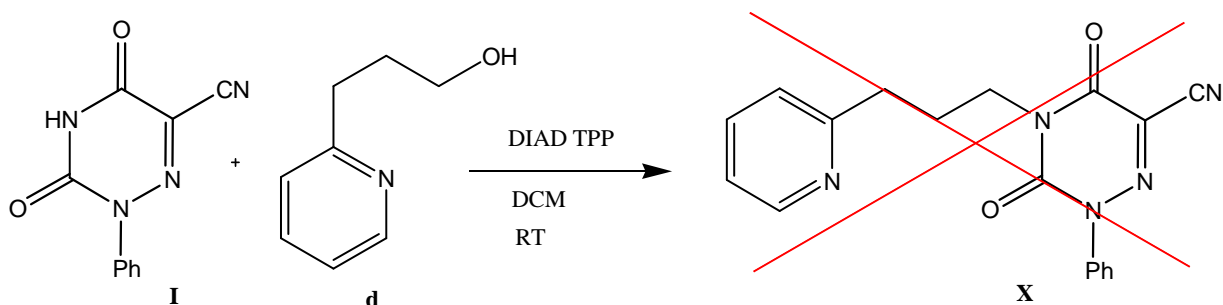
Dále byla provedena reakce triazinu (**I**) s alkoholem (**c**). Prvně byla reakce provedena se stejným poměrem navážek jako předchozí reakce. Jako rozpouštědlo byl užit vysušený DCM a reakční doba prodloužena na 24 hodin.



Reakce 6

Produkt (**IX**) byl protřepán se zředěnou HCl (3x10ml), poté neutralizován roztokem Na_2CO_3 . Sraženina byla odsáta a vysušena. Výtěžek byl při tomto postupu však příliš malý, proto byla reakce zopakována s tím rozdílem, že po 1.hodině reakce byla přidána další dávka činidla (1,5 ekv). Zpracování zůstalo stejné. Reakce byla provedena několikrát s výtěžky 75%. Čistota látky dle LC-MS dosahovala 99%.

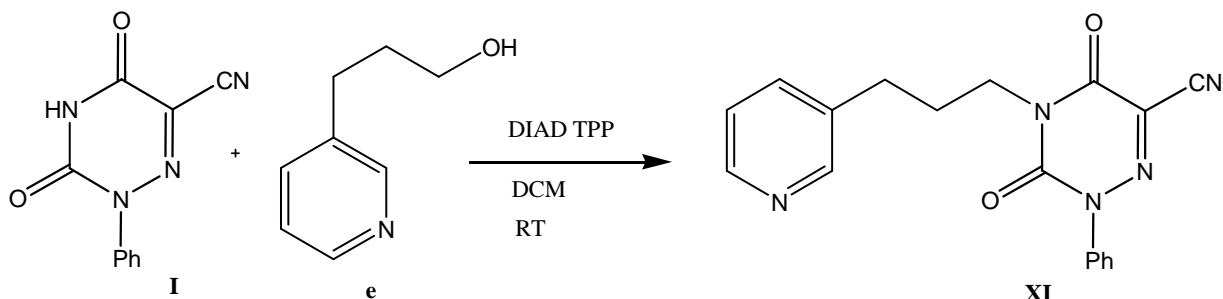
Po tomto dílčím úspěchu byla provedena reakce s alkoholem (**d**) v očekávání, že reakce proběhne s podobným výtěžkem.



Reakce 7

Reakce byla ponechána přes noc, avšak i po tak dlouhé době bylo zjištěno, že v reakční směsi nedošlo k žádné reakci. Vysvětlení tohoto jevu není jednoznačné, patrně dochází ke vzniku cyklických stabilních intermediátů. Tato reakce nebyla dále zkoumána z časových důvodů.

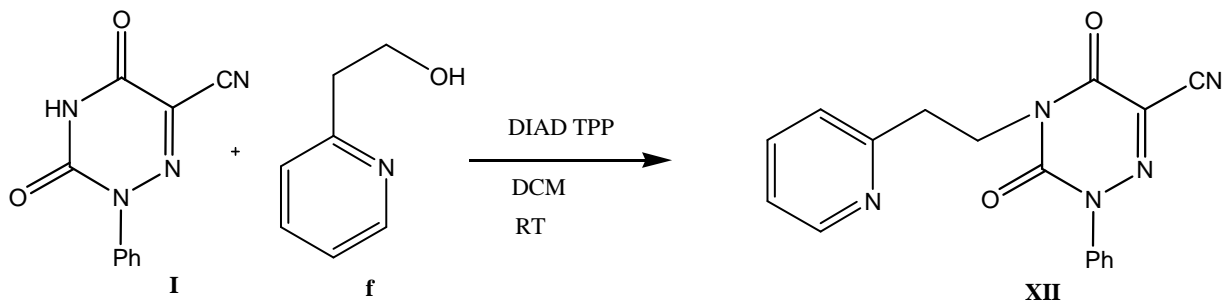
Poté byla provedena reakce i s třetím pyridinpropanolem (**e**).



Reakce 8

Reakce byla provedena za stejných podmínek jako předchozí reakce, to znamená, že navážka činidel byla v 1,5 molárním násobku oproti alkoholu (**e**) a triazinu (**I**) a po 1 hodině reakce byla přidána další dávka činidel, opět v 1,5 molárním nadbytku. Zpracování bylo stejné jako v reakci 6. Reakce byla několikrát zopakována a výtěžky dosahovaly až 55%, čistota látky se pohybovala kolem 95%.

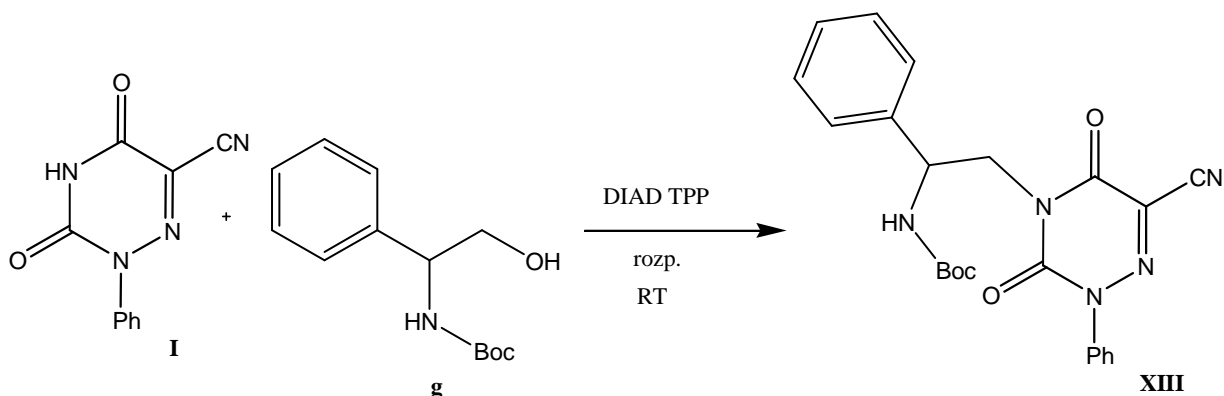
Reakce triazinu (**I**) s pyridinethanolem (**f**) byla provedena za stejných podmínek jako předcházející reakce. Na základě zkušeností s pyridinpropanolem (**d**) bylo reálné, že reakce nebude probíhat, avšak zkrácení alifatického řetězce o jednu methylenovou jednotku mělo příznivý efekt pro vznik triazinu (**XII**). Tato skutečnost opět nepřímou potvrdila hypotézu tvorby cyklických produktů v případě použití pyridinpropanolu (**d**), reakce 7.



Reakce 9

Reakce proběhla s dobrými výtěžky, které se pohybovaly nad 50% při čistotě látky kolem 90%.

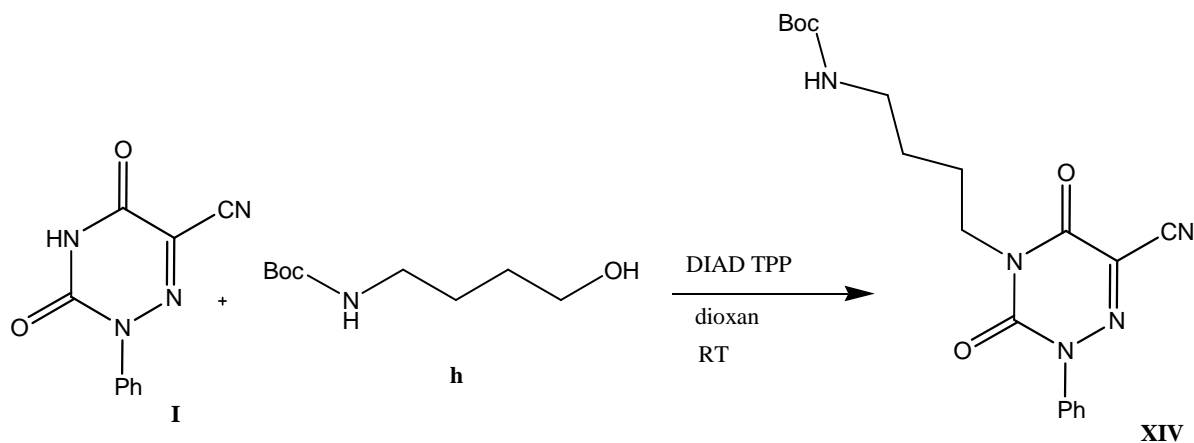
Předchozí alkoholy obsahovaly dusíkový atom buď ve formě terciárního aminu, nebo v heterocyklickém systému, pyridinu. Struktury dalších alkoholů (**g,h**) byly odlišné. Dusík byl chráněn Boc-skupinou ve formě karbamátu. Boc-skupina je stabilní v bazickém prostředí a deprotektce nastává v kyselém prostředí například působením TFA nebo HCl. Z tohoto důvodu bylo třeba změnit postup zpracování reakční směsi. Nejprve byla reakce provedena při stejných navážkách jako předchozí reakce. Nedošlo však k přidání další dávky činidel. Reakční doba byla prodloužena do druhého dne, tedy reakce probíhala přes noc.



Reakce 10

LC-MS spektrum ukázalo velké množství píků, avšak žádný z nich nenáležel látce (**XIII**). Tento problém byl vyřešen změnou rozpouštědla, místo DCM byl zvolen 1,4-dioxan. Činidla byla oproti alkoholu (**g**) a triazinu (**I**) v 1,38, respektive v 1,5 molárním nadbytku. Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Dioxan byl z reakční směsi odpařen a surový odparek byl přečištěn pomocí chromatografie (stacionární fáze: silikagel, mobilní fáze: MeOH:CHCl₃ 1:24). Výtěžek reakce byl dobrý (60,3%) a čistota dosahovala 93%. Je tedy patrné, že změna rozpouštědla měla obrovský vliv na průběh reakce.

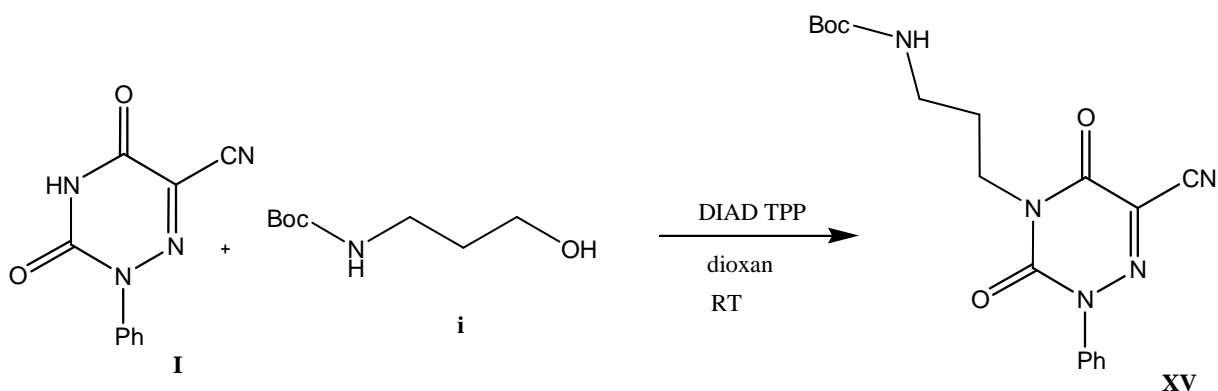
Na základě tohoto úspěchu byl dioxan jako rozpouštědlo použit i pro další reakci triazinu (**I**) s alkoholem (**h**).



Reakce 11

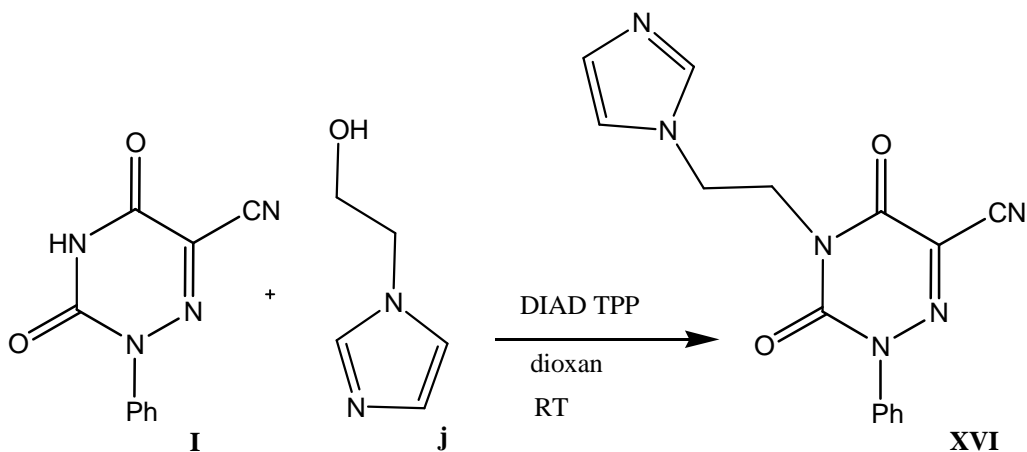
Reakční směs byla opět ponechána reagovat přes noc. Výtěžek reakce byl po odpaření a přečištění na silikagelu (mobilní fáze: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 75:1$) 75% při téměř 100% čistotě.

Stejně tak byla provedena reakce se strukturně podobným alkoholem (**i**). Produkt (**XV**) byl přečištěn na silikagelu ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 100:1$) s výtěžkem 70% při čistotě 99,5%.



Reakce 12

Jako poslední reakce byla provedena reakce triazinu (**I**) s heterocyklickým alkoholem (**j**), kde dusíkové atomy jsou vázány v imidazolovém cyklu.



Reakce 13

Činidla byla opět přidána v nadbytku, reakční doba byla 24 hodin. Výtěžek reakce byl po odpaření dioxanu a přečištění na silikagelu (mobilní fáze: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 30:1$) 66,7%.

<i>Alkohol</i>	<i>Podmínky</i>	<i>Reakční doba</i>	<i>Výtěžek/čistota(%)</i>
N,N-dimethylaminopropan-1-ol (a),	A	2h	46/96
N,N-diethylaminoethanol (b),	B	2,5h	40/98
3-pyridin-4-yl-propan-1-ol (c)	C	24h	75/99
3-pyridin-2-yl-propan-1-ol (d)	C	24h	-/-
3-pyridin-3-yl-propan-1-ol (e)	C	24h	55/95
2-pyridin-2-yl-ethanol (f)	C	24h	50/90
(2-hydroxy-1-fenyl-ethyl)-terc-butylkarbamát (g)	D	24h	60,3/93
(4-hydroxy-butyl)-terc-butylkarbamát (h)	D	24h	75/99,8
(4-hydroxy-propyl)-terc-butylkarbamát (i)	D	24h	70/99,8
2-imidazol-1-yl-ethanol (j)	D	24h	66,7/99

Podmínky: A= 1 ekv. triazinu (1) a 1 ekv. alkoholu, 1,5 ekv. TPP a 1,5 ekv. DIAD, laboratorní teplota, THF
 B= 1 ekv. triazinu (1) a 1 ekv. alkoholu, 1,5 ekv. TPP a 1,5 ekv. DIAD, laboratorní teplota, DCM
 C= 1 ekv. triazinu (1) a 1 ekv. alkoholu, 1,5 ekv. TPP a 1,5 ekv. DIAD, po 1. hodině přidána další dávka činidel (1,5 ekv. TPP a 1,5 ekv. DIAD), laboratorní teplota, DCM
 D= 1 ekv. triazinu (1) a 1 ekv. alkoholu, 1,5 ekv. TPP a 1,5 ekv. DIAD, laboratorní teplota, 1,4-dioxan

6. Experimentální část

6.1. Obecné informace

Reakce byly prováděny v roztoku za laboratorní teploty, pokud není uvedeno jinak, a atmosférického tlaku. Při reakcích bylo použito standardní laboratorní sklo. Všechny vzorky byly analyzovány metodou LC-MS a vyhodnocení záznamu bylo provedeno pomocí softwaru Excalibur™.

Parametry HPLC-MS ⁵⁶

- **UPLC-chromatograf (Accela Thermo Scientific):**
 - ⇒ gradientová kvartérní pumpa (USA, SN: 82738)
 - ⇒ autosampler s termostatem (SN: 82794)
 - ⇒ odplyňovač
 - ⇒ předkolona (Macherey-Nagel, Nucleodur C18 Gravity – 3,0 µm)
 - ⇒ kolona (Macherey-Nagel, Nucleodur C18 Gravity – 1,8 µm)
 - ⇒ termostat (30°C)
- **Parametry UPLC:** nástřík – 5 µl
 - mobilní fáze – acetonitril (A) : amonium acetát 0,1% (B)
 - gradientová eluce – 10 A : 90 B (0 min); 80 A : 20 B (2,5 min);
80 A : 20 B (4 min); 10 A : 90 B (4,5 min); 10 A : 90 B (5 min)
- **Hmotnostní spektrometr**
 - ⇒ trojitý kvadrupól
 - ⇒ detektor TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, USA, SN: TQU01482)

Informace o komerčně dostupných chemikáliích jsou uvedeny v následující tabulce:

<i>Sloučenina</i>	<i>Mol. hmotnost</i>	<i>Čistota/%</i>	<i>Výrobce</i>
N,N-dimethylaminopropan-1-ol (a),	103,17	99	Aldrich
N,N-diethylaminoethanol (b),	117,19	99,5	Aldrich
3-pyridin-4-yl-propan-1-ol (c)	137,18	96	Aldrich
3-pyridin-2-yl-propan-1-ol (d)	137,18	98	Aldrich
3-pyridin-3-yl-propan-1-ol (e)	137,18	98	Aldrich
2-pyridin-2-yl-ethanol (f)	123,16	98	Aldrich
(2-hydroxy-1-fenyl-ethyl)-terc-butylkarbamát (g)	237,3	99	Aldrich
(4-hydroxy-butyl)-terc-butylkarbamát (h)	189,25	98	Fluka
(4-hydroxy-propyl)-terc-butylkarbamát (i)	175,25	98	Aldrich
2-imidazol-1-yl-ethanol (j)	112,13	97	Fluorochem
Diethylazodikarboxylát	202,21	95	Aldrich
Trifenyfosfin	262,29	99	Aldrich

6.2. Příprava výchozí sloučeniny 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilu (I), (reakce 1,2,3)

V přípravě se vycházelo z 6-kyanoacetyluretanu (IV). Nejprve se provedla diazotace anilinu. Do roztoku obsahujícího 1,76 g anilinu-hydrochloridu (10 mmol), 5 ml HCl a 50 ml vody byl přidán po kapkách a za teploty 5°C roztok obsahující 0,69 g (10 mmol) NaNO₂. Směs se 15 minut míchala, poté byla přidána do roztoku 6-kyanoacetyluretanu (IV) (11 mmol, 1,72g) s 11,5 g octanu sodného v 600 ml vody. Směs byla ponechána přes noc při teplotě 5°C. Vzniklá sraženina byla odsáta a vysušena. Získaný ethyl-4-kyano-3-oxo-4-(fenyl-hydrazono)-butanoát (VI) byl podroben cyklizaci. Jako báze byl použit roztok uhličitanu sodného ve vodě (1,5 ekv.). Reakce byla ponechána 30 minut pod refluxem, poté okyselena HCl (1:1) na pH=1 a vzniklá sraženina byla odsáta a vysušena.

Struktura byla ověřena na LC-MS: 212,70 RT= 0,58.

Čistota látky byla ověřena na bodotávku: Teoretická teplota tání látky (**I**) je 243-245°C, zjištěná pak 244-246°C.

6.3. Příprava 4-(3-dimethylamino-propyl)-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (VII), (reakce 4)

V bezvodém THF bylo rozpuštěno 0,197 g TPP (0,75 mmol,) s 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Reakční směs byla ponechána 5 minut míchat za pokojové teploty. Poté bylo přidáno 0,06 ml alkoholu (**a**) (0,5 mmol) a 0,109 g triazinu (**I**) (0,5 mmol) v 2 ml bezvodého THF. Z reakční směsi byl po 2 hodinách míchání za pokojové teploty odpařen THF. K odparku bylo přidáno 5 ml vody. Po okyselení HCl (1:1) na pH = 1 byla provedena extrakce do DCM (3x5ml). Alkalizací vodné fáze hydroxidem amonným na pH = 9 vznikla sraženina, která byla odsáta a vysušena.

Struktura byla ověřena na LC-MS: 300,08, RT= 0,91.

6.4. Příprava 4-(2-diethylamino-ethyl)-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (VIII), (reakce 5)

V 2 ml bezvodého DCM bylo rozpuštěno 0,394 g TPP (1,5 mmol,) s 0,312 ml DIAD (1,5 mmol,). Směs byla ponechána 5 minut míchat. Poté bylo přidáno 0,132 ml alkoholu (**b**) (1 mmol,) a 0,218 g triazinu (**I**) (1 mmol,) v 2 ml bezvodého DCM. Reakční směs byla po 2,5 hodinách naředěna 10 ml DCM, protřepána s 1M HCl (3x10ml), vodná fáze neutralizována NH₄OH na pH = 9 a nakonec byla provedena extrakce do DCM (3x10ml), DCM odpařen. Čistota látky (VIII) nebyla dostatečná, proto byla látka (VIII) ještě přečištěna na silikagelu (CHCl₃:MeOH = 10:1).

Struktura byla ověřena na LC-MS: 314,09 RT = 0,84.

6.5. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(3-pyridin-4-yl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (IX), (reakce 6)

Ve 2 ml bezvodého DCM bylo rozpuštěno 0,197 g TPP (0,75 mmol,) s 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Směs byla ponechána 5 minut míchat za pokojové teploty, poté bylo přidáno 0,075 g alkoholu (**c**) (0,5 mmol,) a 0,109 g triazinu (**I**) (0,5 mmol) rozpuštěných v 2 ml DCM. Po 1

hodině byla přidána další dávka činidel (0,197 g TPP (0,75 mmol); 0,156 ml DIAD (0,75 mmol). Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Druhý den byla extrahována zředěnou HCl (4x5ml). Zbytky TPP a TPPO byly odextrahovány 5 ml DCM. Vodný roztok byl alkalizován nasyceným roztokem Na₂CO₃. Vodná fáze byla protřepána s ethylacetátem (3x20ml). Roztok ethyl-acetátu byl předsušen protřepáním se solankou a dosušen pomocí MgSO₄. Po odpaření ethyl-acetátu byl získán požadovaný triazin. Struktura byla ověřena na LC-MS:334,01, RT = 1,7.

6.6. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(3-pyridin-2-yl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (X), (reakce 7)

Ve 2 ml bezvodého DCM bylo rozpuštěno 0,197 g TPP (0,75 mmol,) s 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Směs byla ponechána 5 minut míchat za pokojové teploty, poté bylo přidáno 0,075 g alkoholu (**d**) (0,5 mmol,) a 0,109 g triazinu (**I**) (0,5 mmol) rozpuštěných v 2 ml DCM. Po 1 hodině byla přidána další dávka činidel (0,197 g TPP (0,75 mmol); 0,156 ml DIAD (0,75 mmol). Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc.

6.7. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(3-pyridin-3-yl-propyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (XI), (reakce 8)

Ve 2 ml bezvodého DCM bylo rozpuštěno 0,197 g TPP (0,75 mmol,) s 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Směs byla ponechána 5 minut míchat za pokojové teploty, poté bylo přidáno 0,069 ml alkoholu (**e**) (0,5 mmol,) a 0,109 g triazinu (**I**) (0,5 mmol) rozpuštěných v 2 ml DCM. Po 1 hodině byla přidána další dávka činidel (0,197 g TPP (0,75 mmol); 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Druhý den byla extrahována zředěnou HCl (4x5ml). Zbytky TPP a TPPO byly odextrahovány 5 ml DCM.,Vodný roztok byl alkalizován nasyceným roztokem Na₂CO₃. Vodná fáze byla protřepána s ethylacetátem (3x20ml). Roztok ethyl-acetátu byl předsušen protřepáním se solankou a dosušen pomocí MgSO₄. Po odpaření ethyl-acetátu byl získán požadovaný triazin. Struktura byla ověřena na LC-MS:332,9, RT = 1,65.

6.8. Příprava 3,5-dioxo-2-fenyl-4-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (XII), (reakce 9)

Ve 2 ml bezvodého DCM bylo rozpuštěno 0,197 g TPP (0,75 mmol,) s 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Směs byla ponechána 5 minut míchat za pokojové teploty, poté bylo přidáno 0,058 ml alkoholu (f) (0,5 mmol,) a 0,109 g triazinu (I) (0,5 mmol) rozpuštěných v 2 ml DCM. Po 1 hodině byla přidána další dávka činidel (0,197 g TPP (0,75 mmol); 0,156 ml DIAD (0,75 mmol,). Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Druhý den byla extrahována zředěnou HCl (4x5ml). Zbytky TPP a TPPO byly odestrahovány 5 ml DCM.,Vodný roztok byl alkalizován nasyceným roztokem Na₂CO₃. Vodná fáze byla protřepána s ethylacetátem (3x20ml). Roztok ethyl-acetátu byl předsušen protřepáním se solankou a dosušen pomocí MgSO₄. Po odpaření ethyl-acetátu byl získán požadovaný triazin.

Struktura byla ověřena na LC-MS:319,91, RT = 1,64.

6.9. Příprava terc-butyl-[2-(6-kyano-3,5-dioxo-2-fenyl-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-1-phenyl-ethyl]-karbamátu (XIII),(reakce 10)

Do 4 ml bezvodého 1,4-dioxanu bylo postupně přidáno 0,212 g TPP (0,81 mmol), 0,16 ml DIAD (0,81 mmol) a 0,14 g alkoholu (g) (0,59 mmol). Po 5 minutách míchání reakční směsi za pokojové teploty bylo přidáno 0,116 mg triazinu (I) (0,54 mmol) rozpuštěných ve 3 ml bezvodého 1,4-dioxanu. Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno. N-alkylovaný triazin (XIII) byl vyizolován pomocí sloupcové chromatografie (stacionární fáze: silikagel, mobilní fáze: CHCl₃:MeOH= 48:1).

Struktura byla ověřena na LC-MS:433,2, RT= 2,51.

6.10. Příprava terc-butyl-[4-(6-kyano-3,5-dioxo-2-fenyl-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-butyl]-karbamátu (XIV), (reakce 11)

Do 4 ml bezvodého 1,4-dioxanu bylo postupně přidáno 0,212 g TPP (0,81 mmol), 0,16 ml DIAD (0,81 mmol) a 0,112 g alkoholu (h) (0,59 mmol). Po 5 minutách míchání reakční směsi

za pokojové teploty bylo přidáno 0,116 mg triazinu (**I**) (0,54 mmol) rozpuštěných ve 3 ml bezvodého 1,4-dioxanu. Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno. *N*-alkylovaný triazin (**XIV**) byl vyizolován pomocí sloupcové chromatografie (stacionární fáze: silikagel, mobilní fáze: CHCl₃:MeOH= 75:1).

Struktura byla ověřena na LC-MS: M-H = 384,93, RT= 2,23.

6.11. Příprava terc-butyl-[4-(6-kyano-3,5-dioxo-2-fenyl-2,5-dihydro-3H-[1,2,4]triazin-4-yl)-propyl]-karbamátu (XV), (reakce 12)

Do 4 ml bezvodého 1,4-dioxanu bylo postupně přidáno 0,212 g TPP (0,81 mmol), 0,16 ml DIAD (0,81 mmol) a 0,1054 g alkoholu (**i**) (0,59 mmol). Po 5 minutách míchání reakční směsi za pokojové teploty bylo přidáno 0,116 mg triazinu (**I**) (0,54 mmol) rozpuštěných ve 3 ml bezvodého 1,4-dioxanu. Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno. *N*-alkylovaný triazin (**XV**) byl vyizolován pomocí sloupcové chromatografie (stacionární fáze: silikagel, mobilní fáze: CHCl₃:MeOH= 100:1).

Struktura byla ověřena na LC-MS: M-H = 370,84, RT= 2,21.

6.12. Příprava 4-(2-imidazol-1-yl-ethyl)-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-[1,2,4]triazin-6-karbonitrilu (XVI), (reakce 13)

Do 4 ml bezvodého 1,4-dioxanu bylo postupně přidáno 0,212 g TPP (0,81 mmol), 0,16 ml DIAD (0,81 mmol) a 0,045 ml alkoholu (**j**) (0,59 mmol). Po 5 minutách míchání reakční směsi za pokojové teploty bylo přidáno 0,116 mg triazinu (**I**) (0,54 mmol) rozpuštěných ve 3 ml bezvodého 1,4-dioxanu. Reakční směs byla ponechána reagovat přes noc. Rozpouštědlo bylo poté odpařeno. *N*-alkylovaný triazin (**XVI**) byl vyizolován pomocí sloupcové chromatografie (stacionární fáze: silikagel, mobilní fáze: CHCl₃:MeOH= 30:1).

Struktura byla ověřena na LC-MS: M-H = 308,87, RT= 0,97.

<u>Shrnutí fyzikálních a spektrálních vlastností</u>			
<i>Sloučenina</i>	<i>Mol. hmotnost</i>	<i>RT/min</i>	<i>MS</i>
I	214,18	0,58	(M-H) ⁻ = 212,7
VII	299,33	0,91	(M+H) ⁺ = 300,08
VIII	313,35	0,84	(M+H) ⁺ = 314,09
IX	333,34	1,7	(M+H) ⁺ = 334,01
X	333,34	-	-
XI	333,34	1,65	(M-H) ⁻ = 332,9
XII	319,32	1,64	(M+H) ⁺ = 319,91
XIII	433,46	2,51	(M-H) ⁻ = 433,13
XIV	385,42	2,23	(M-H) ⁻ = 384,93
XV	371,5	2,21	(M-H) ⁻ = 370,84
XVI	308,29	0,97	(M+H) ⁺ = 308,87

7. Závěr

V teoretické části práce byl nastíněn rozsah a výhodnost Mitsunobu reakce. Pozornost byla věnována zejména využití Mitsunobu reakce při tvorbě vazby C-N, jelikož tento druh vazby je klíčový pro experimentální část práce. Bylo ukázáno, že Mitsunobu reakce je moderní velmi výhodná syntetická metoda. S tímto zjištěním bylo přistoupeno k experimentální části práce.

Bylo připraveno devět nových sloučenin provedením série reakcí alkoholů s 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilem (**I**). Během série pokusů vedoucích k přípravě *N*-alkylovaných triazinů se podařilo najít nezbytné základní parametry Mitsunobu reakce a izolačního postupu pro konkrétní alkoholy (**a-j**). Reakce proběhly s dobrými až velmi dobrými výtěžky za mírných podmínek. Bylo zjištěno, že dostatečný nadbytek reakčních činidel je nezbytný pro dobrý výtěžek reakce. Dále byl zkoumán vliv rozpouštědla na prováděné reakce. Z provedených experimentů je zcela patrné, že 1,4-dioxan má na průběh Mitsunobu reakce velmi příznivý vliv. U některých reakcí zvýšil výtěžek syntézy a u jiných, kde použití DCM jako rozpouštědla selhalo, syntézu dokonce umožnil. Tyto výsledky potvrzují mechanismus Mitsunobu reakce, kdy se předpokládá tvorba polárních intermediátů, jejichž vznik je podporován polárními aprotickými rozpouštědly. Avšak v mnoha případech užití méně polárních aprotických rozpouštědel není kritické pro provedení reakce, což přesvědčivě dokumentují publikované přehledné referáty věnované Mitsunobu reakci. U všech připravených sloučenin byly změřeny LC-MS analýzy, které jsou uvedeny v příloze. Autor této práce nepovažuje téma za zcela vyčerpané. V budoucnu bude snaha o reakce dalších alkoholů s 3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-karbonitrilem (**I**).

8. Literatura

1. Guo, Z.; Wu, D.; Zhu, Y.; Tucci, F.; Pontillo, J.; Saunders, J.; Qiu Xie, Q.; Struthers, R. S.; Chen, Ch. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15*, 693–698.
2. Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
3. Mitsunobu, O.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 679-680.
4. Hughes, D.L. *Organ. React.* **1992**, *42*, 335–656.
5. Camp, D.J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3045-3049.
6. Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
7. Camp, D.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1835.
8. Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1058.
9. Tsunoda, T.; Ito, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1994**, *52*, 113.
10. But, T. Y. S.; Toy, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9636.
11. Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751-1753.
12. Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4235-4238.
13. Von Itzstein, M.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 557.
14. Sammakia, T.; Jacobs, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2685.
15. Smith, A. B., III; Safonov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11102.
16. Smith, A. B., III; Han, Q.; Breslin, P. A. S.; Beauchamp G. K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5075.
17. Luscombe, Ch. K.; Proemmel, S.; Huck, W. T. S.; Holmes, A. B.; Fukushima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5505-5513.
18. Vaccaro, W. D.; Sher, R.; Davis, H. R., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 35.
19. Linares, A. H.; Fourmy, D.; Fourrey, J.-L.; Loukaci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2064.
20. Müller, J.; Brunnbauer, M.; Schmidt, M.; Zimmermann, A.; Terfort, A. *Synthesis* **2005**, 998.
21. Eames, J.; Jones, R. V. H.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 707.
22. Chaturvedi, D.; Ray, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1307.
23. Chaturvedi, D.; Ray, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 149.

24. Hillier, M. C.; Desrosiers, J.-N.; Marcoux, J.-F.; Grabowski, E. J. *J. Org. Lett.* **2004**, *6*, 573.
25. Tsunoda, T.; Uemoto, K.; Nagino, C.; Kawamura, M.; Kaku, H.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7355.
26. Kang, S. B.; Ahn, E. J.; Kim, Y.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9317.
27. Carrasco, N.; Ginsburg, D.; Du, Q.; Huang, Z. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1723.
28. Saylik, D.; Horvath, M. J.; Elmes, P. S.; Jackson, W. R.; Lovel, C. G.; Moody, K. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 3940.
29. Chaturvedi, D.; Kumar, A.; Ray, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7637.
30. Schmidt-Leithoff, J.; Brückner, R. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1943.
31. Guzow, K.; Szabelski, M.; Malicka, J.; Karolczak, J.; Wiczak, W. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2201.
32. Sen, S. E.; Roach, S. L. *Synthesis* **1995**, 756.
33. Grycko, D. T.; Piatek, P.; Sałanowski, P.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1771.
34. Gubbelmans, E.; Verbiest, T.; Beylen, M. V.; Persoons, A.; Samyn, C. *Polymer* **2002**, *43*, 1581.
35. Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
36. Boldi, A. M.; Johnson, C. R.; Eissa, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 619.
37. Pandey, M. K.; Bisai, A.; Pandey, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5039.
38. de la Fuente, M. C.; Pullan, S. E.; Biesmans, I.; Dominguez, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3963.
39. Hanrahan, J. R.; Mewett, K. N.; Chebib, M.; Matos, S.; Eliopoulos, C. T.; Crean, C.; Kumar, R. J.; Burden, P.; Johnston, G. A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2642.
40. Hradil, Pavel. *Moderní metody organické syntézy v reakčních schématech*. 1. vydání Olomouc : Vydavatelství UP, 2007. ISBN 978-244-1657-1.
41. Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis* **1990**, 130.
42. Laha, J.K.; Cuny G.D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8477-8482.
43. Kim, E. J.; Ko, S. Y.; Dziadulewicz, E. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 631.
44. Karchava, A. V.; Shuleva, I. S.; Ovcharenko, A. A.; Yurovskaya, M. A. *Chemistry of Heterocyclic Comp.* **2010**, *46*, 291-295.

45. Tholander, J.; Bergman, J. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1275.
46. Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2948-2950.
47. Rodriguez, S.; Edmont, D.; Mathe', C.; Pe'rigaud, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7165.
48. Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Synlett* **2002**, 1901.
49. Richichi, B.; Cicchi, S.; Chiacchio, U.; Romeo, G.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4013.
50. Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2595.
51. Fletcher, S.; Shahani, V. M.; Lough, A. J.; Gunning, P. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4621-4632.
52. Khabnadideh, S.; Reyaei, Z.; Khalafi-Nezhad, A.; Bahrinajafi, R.; Mohamadi, R.; Farrokhrooz, A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2863-2865.
53. Jorapur, Jeong, J. M.; Chi, D. Y. *Tetrahedron* **2006**, *47*, 2435-2438.
54. Ibrahim, N.; Legraverend, M. J. *Comb. Chem.* **2009**, *11*, 658-666.
55. Slouka, J. *Monatshefte fuer Chemie* **1968**, *99(5)*, 1808-1813.
56. Fülöpová, V: Diplomová práce, UP Olomouc **2011**

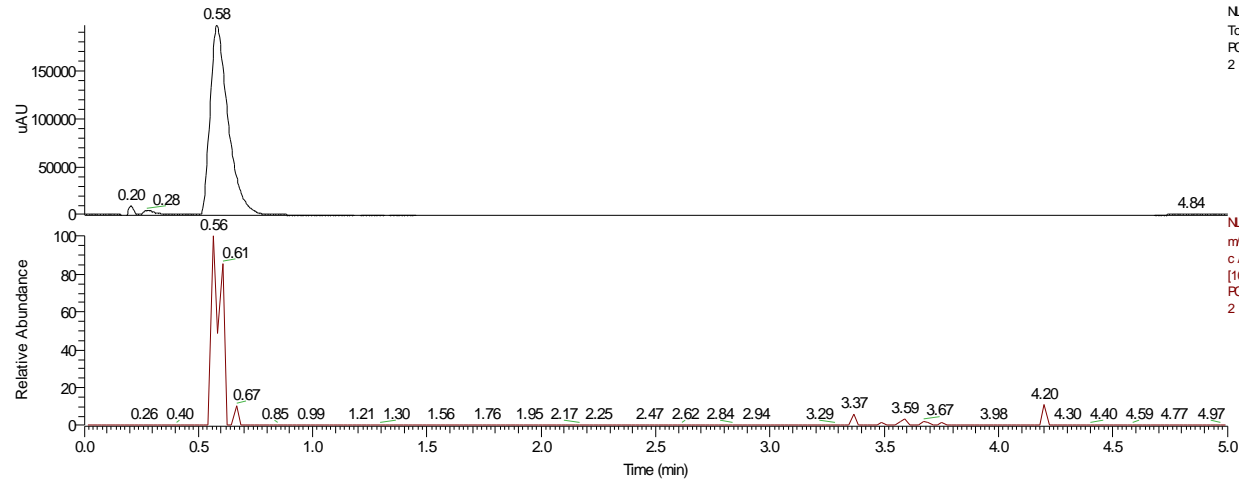
Přílohy

Sloučenina I.

M: spektralPCTR141_111019093532

19.10.2011 9:35:32

RT: 0.00 - 5.00

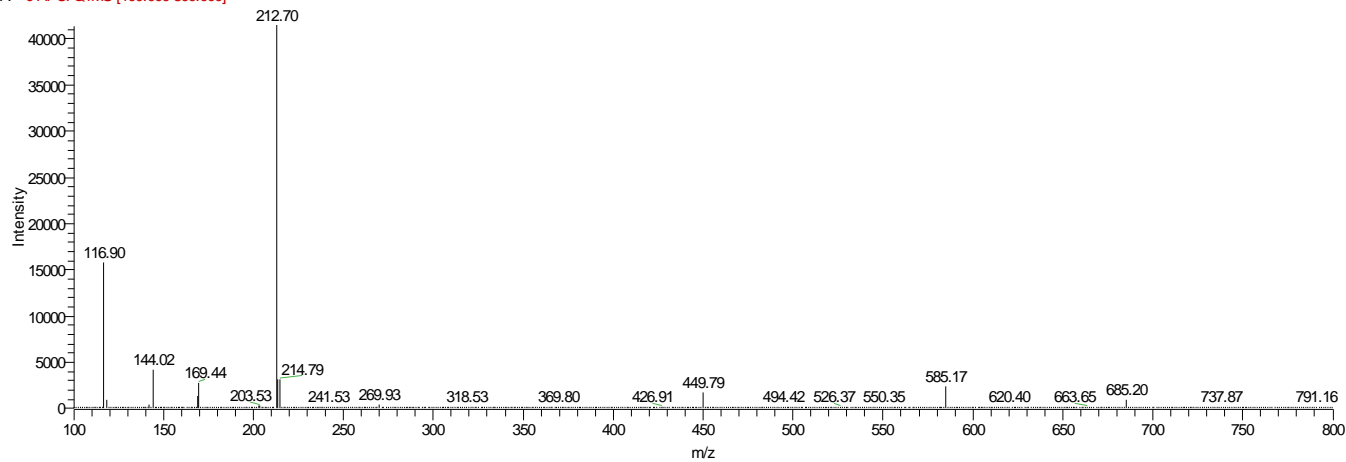


NL: 1.97E5
Total Scan FDA
PCTR141_11101909353
2

NL: 4.82E4
mz=212.00-213.00 F -
c APCI Q1MS
[100.000-800.000] MS
PCTR141_11101909353
2

PCTR141_111019093532 #60 RT: 0.61 AV: 1 NL: 4.13E4

F: - c APCI Q1MS [100.000-800.000]

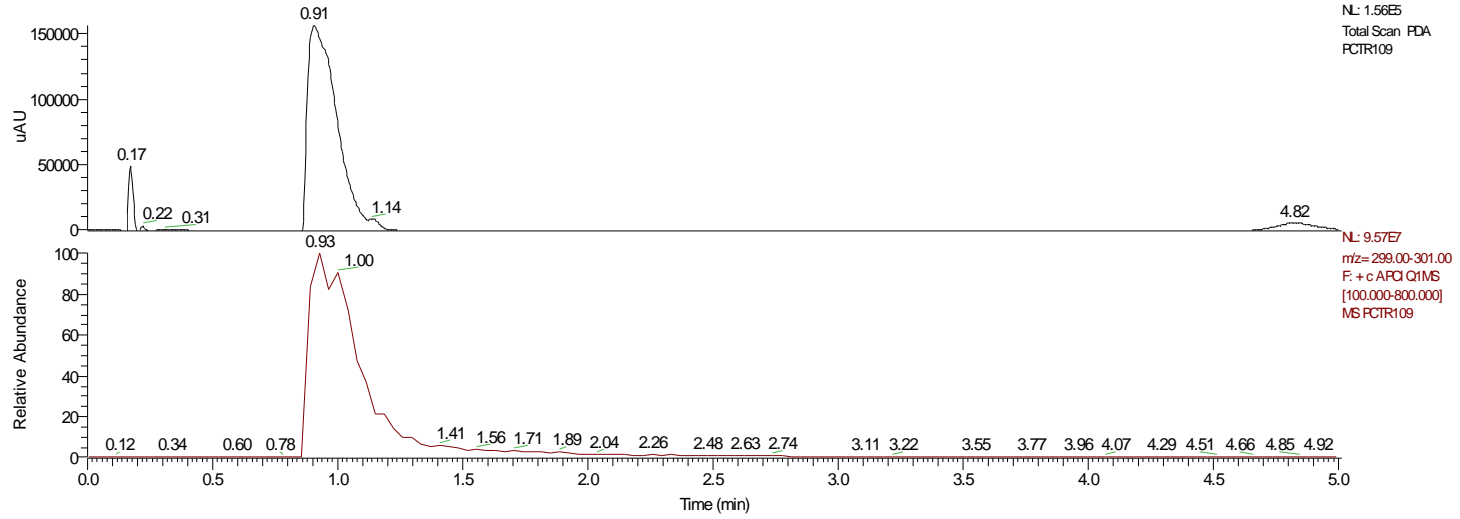


Sloučenina VII.

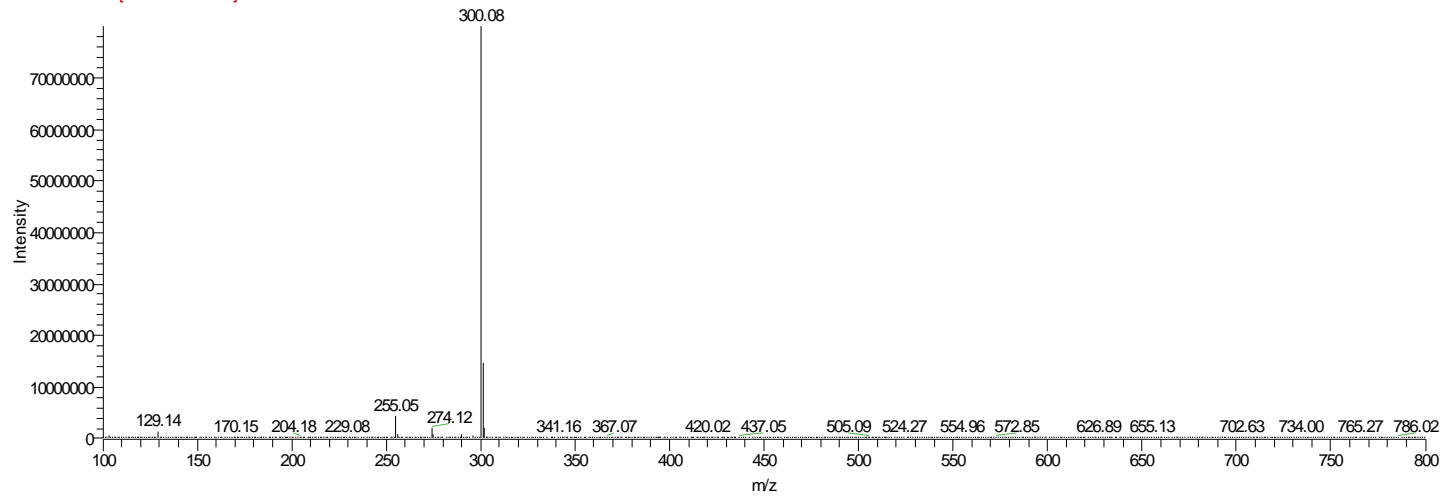
\\carbon\fulopova\...2010\PCTR109

15.4.2010 15:04:44

RT: 0.00 - 5.01



PCTR109 #49 RT: 0.89 AV: 1 NL: 7.99E7
F: + c APCI Q1MS [100.000-800.000]

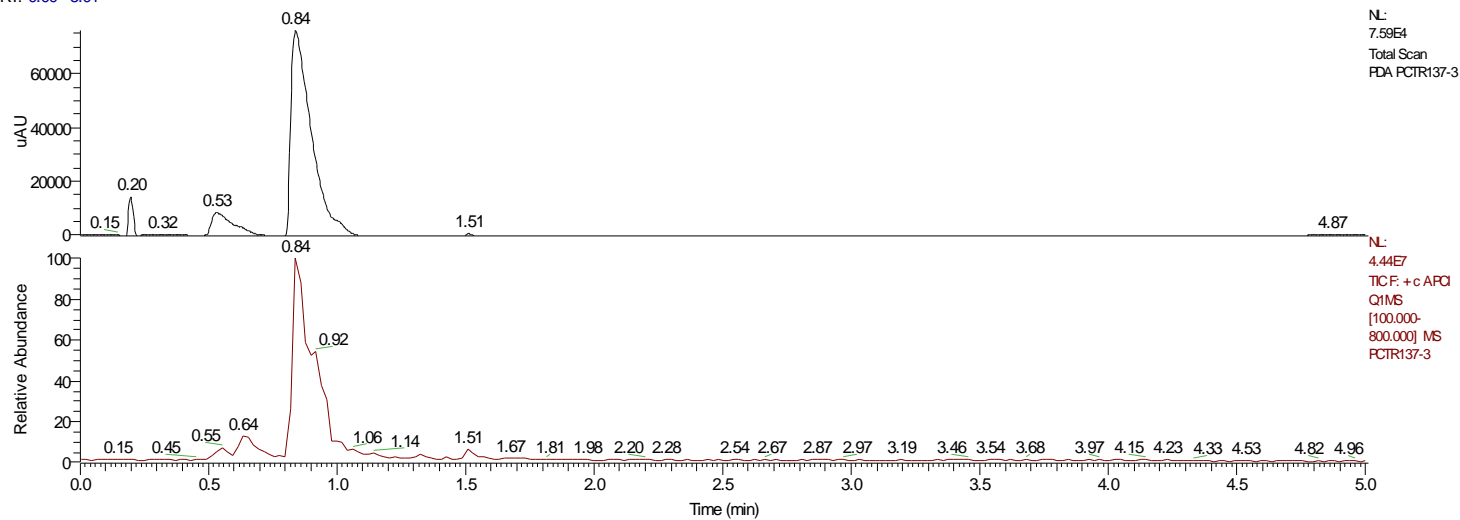


Sloučenina VIII.

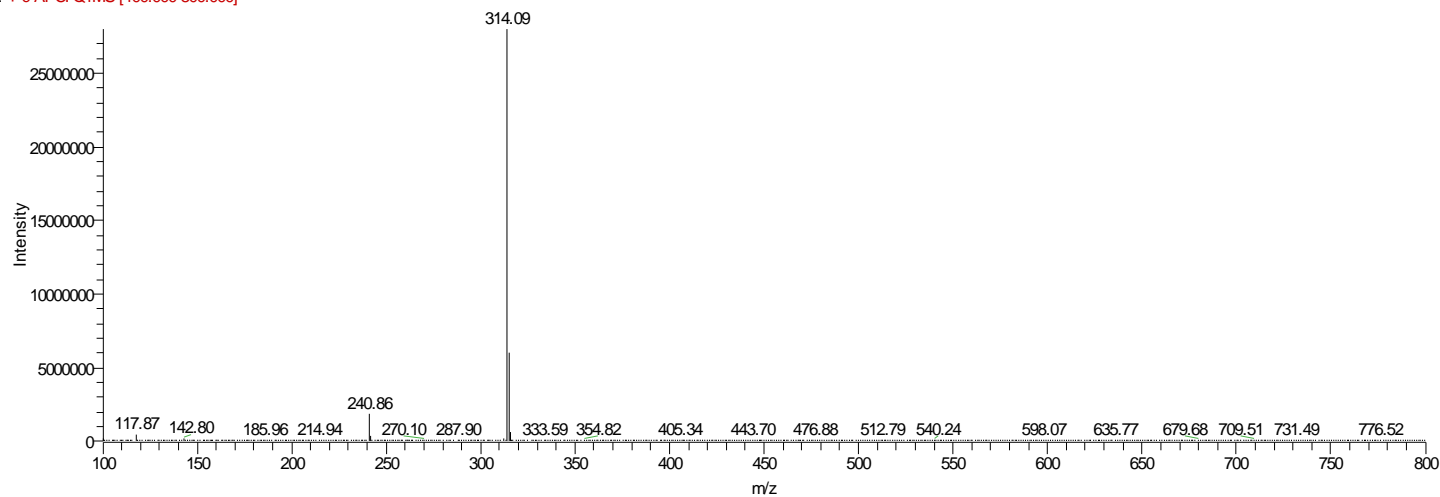
\\carbon\fulopova\...spektra\PCTR137-3

6.10.2011 16:17:58

RT: 0.00 - 5.01



PCTR137-3 #85 RT: 0.86 AV: 1 NL: 2.80E7
F: +c APCI Q1MS [100.000-800.000]

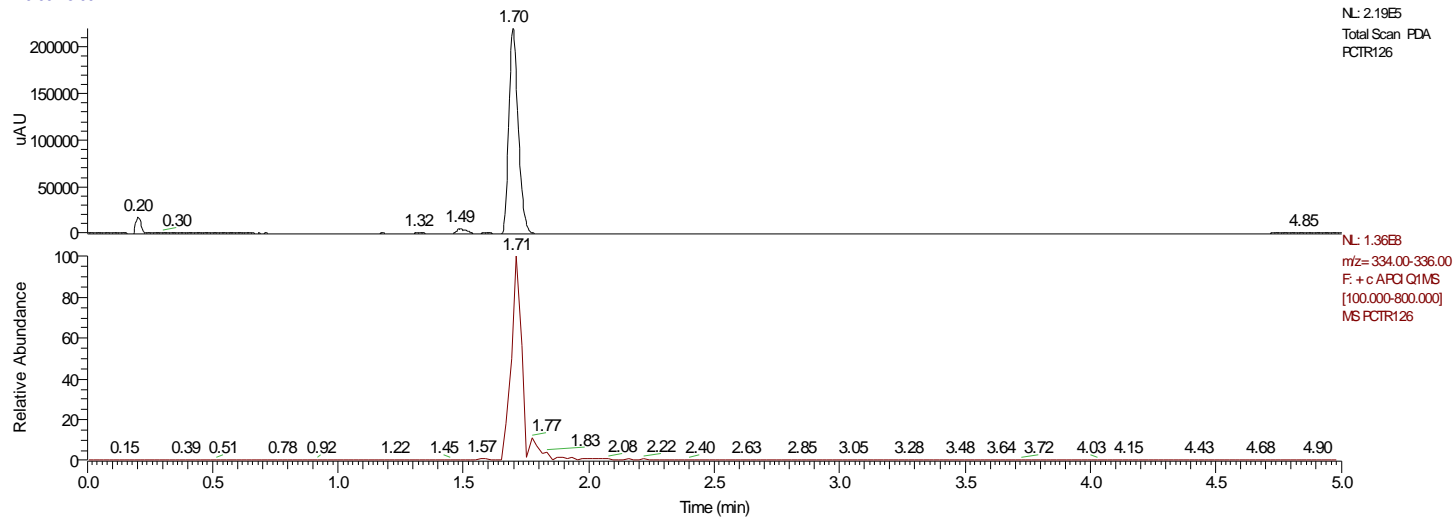


Sloučenina IX.

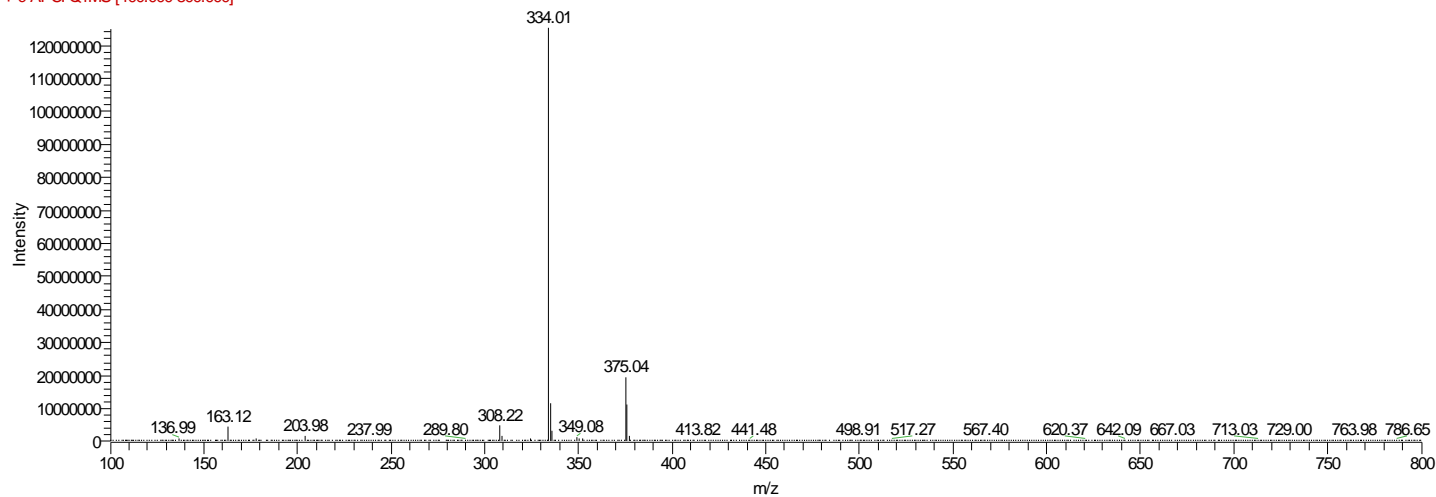
\\carbon\fulopova\...spektra\PCTR126

20.9.2011 13:14:13

RT: 0.00 - 5.00



PCTR126 #169 RT: 1.71 AV: 1 NL: 1.25E8
F: + c APCI Q1MS [100.000-800.000]

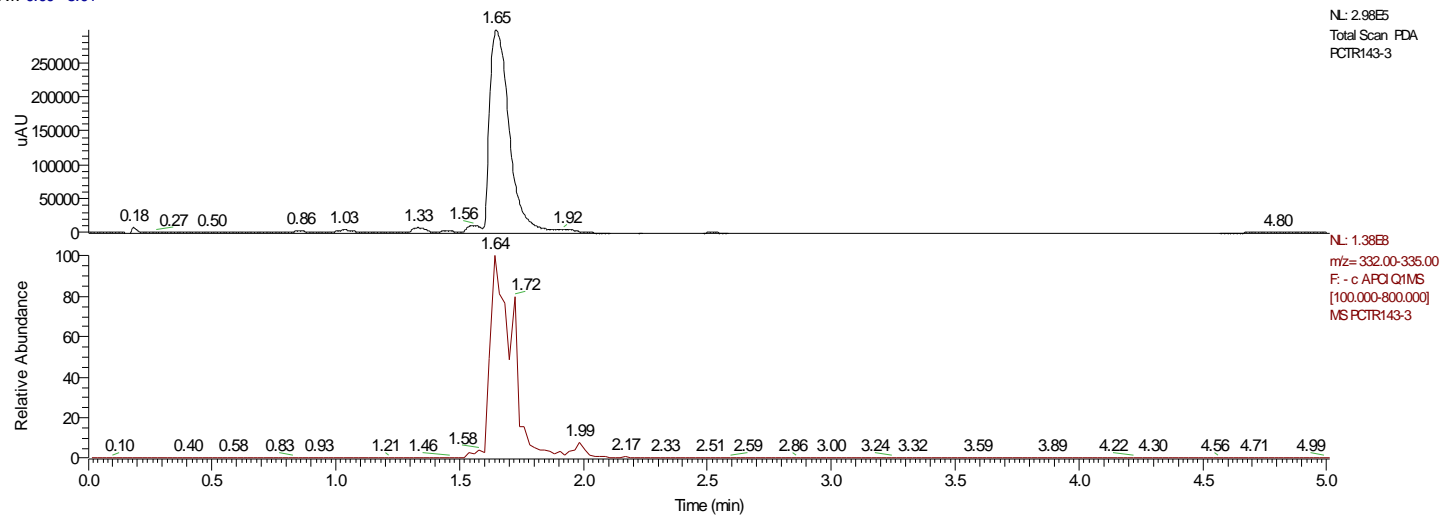


Sloučenina XI.

M'spektraPCTR143-3

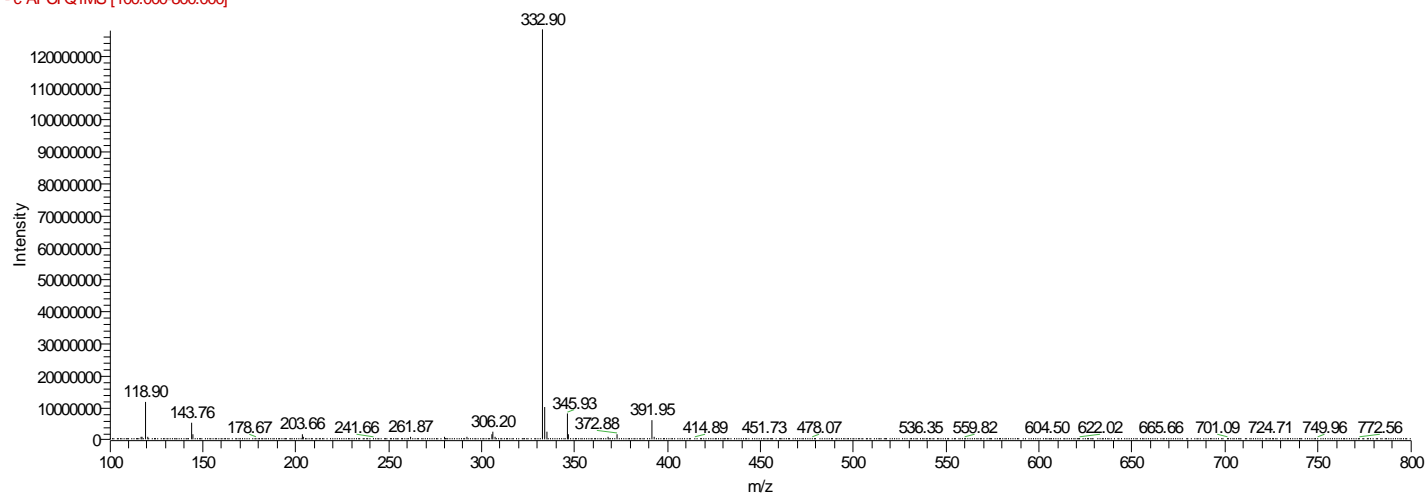
1.11.2011 14:58:37

RT: 0.00 - 5.01



PCTR143-3 #162 RT: 1.64 AV: 1 NL: 1.28E8

F: -c APCI Q1MS [100.000-800.000]

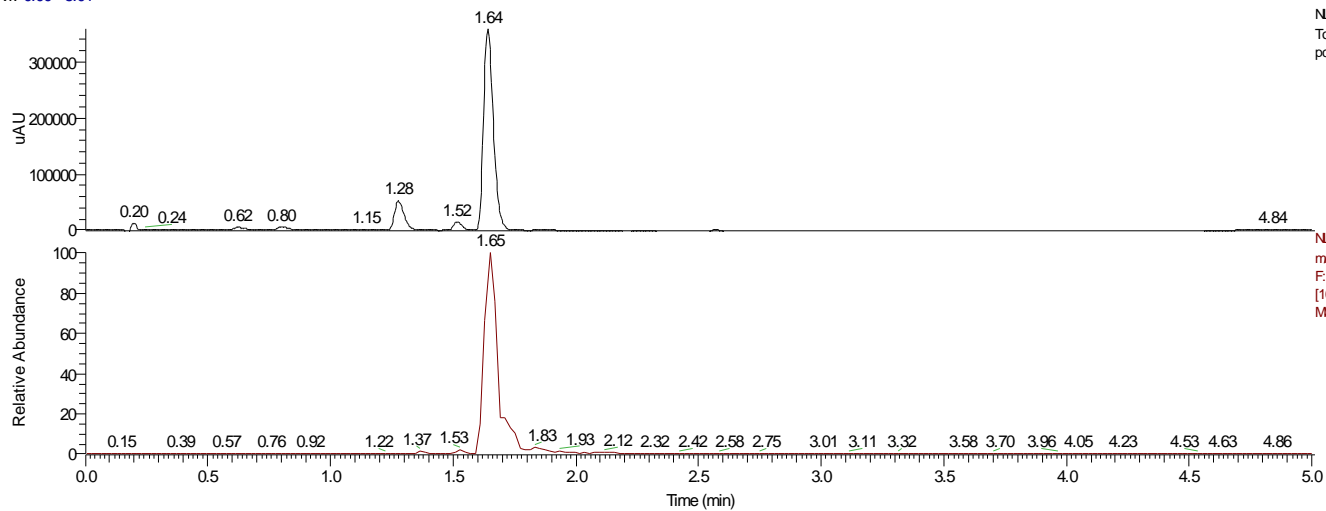


Sloučenina XII.

\\carbon\fulopoval...spektral\pctr132-3

4.10.2011 16:09:03

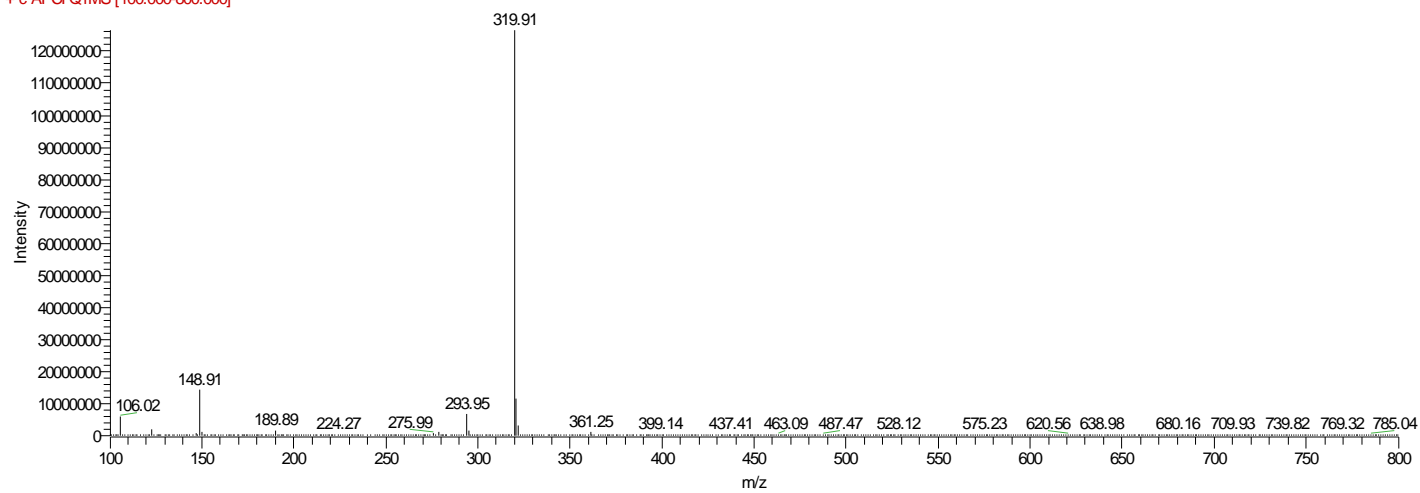
RT: 0.00 - 5.01



NL: 3.58E5
Total Scan: PDA
pctr132-3

NL: 1.38E8
m/z= 319.00-321.00
F: + c APCI Q1MS
[100.000-800.000]
MS pctr132-3

pctr132-3 #163 RT: 1.65 AV: 1 NL: 1.26E8
F: + c APCI Q1MS [100.000-800.000]

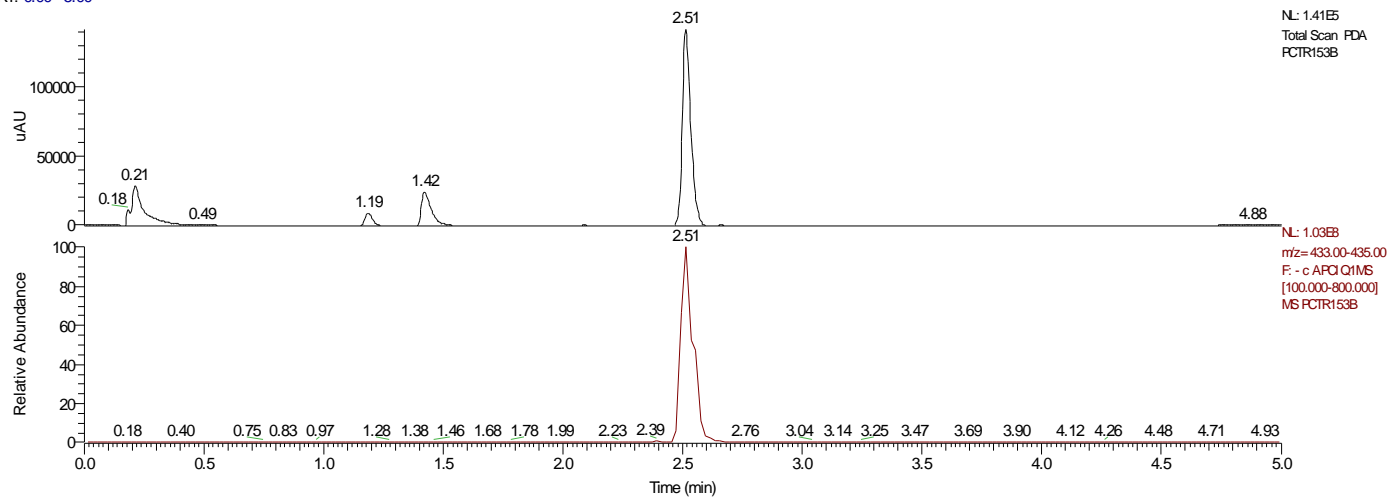


Sloučenina XIII.

M:\spektra\PCTR153B

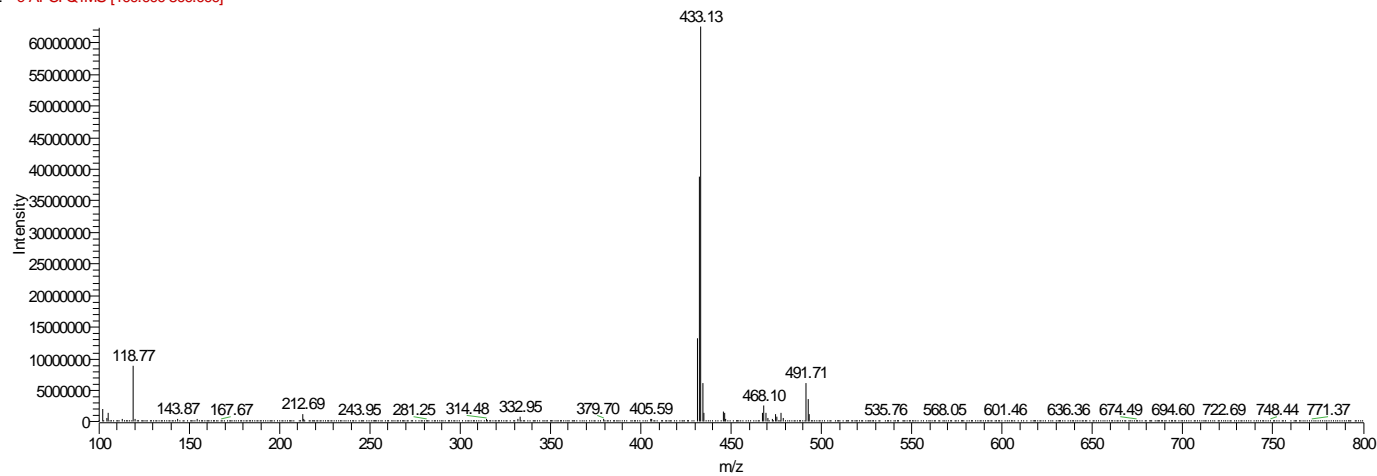
16.12.2011 12:33:23

RT: 0.00 - 5.00



PCTR153B #246 RT: 2.49 AV: 1 NL: 6.23E7

F: - c APCI Q1MS [100,000-800,000]

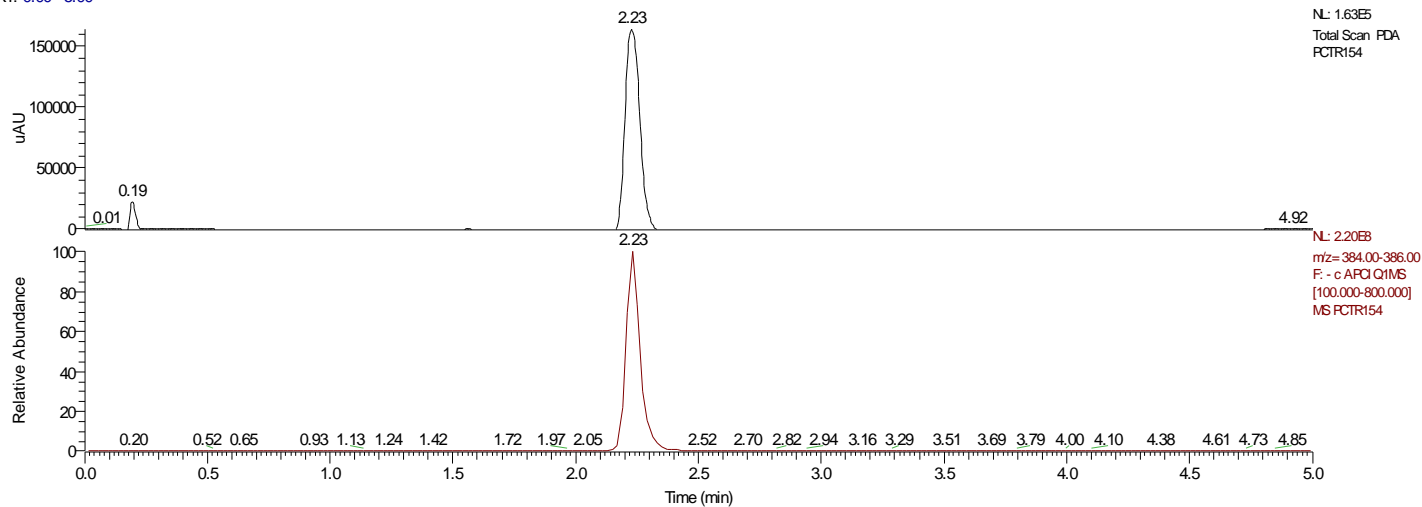


Sloučenina XIV.

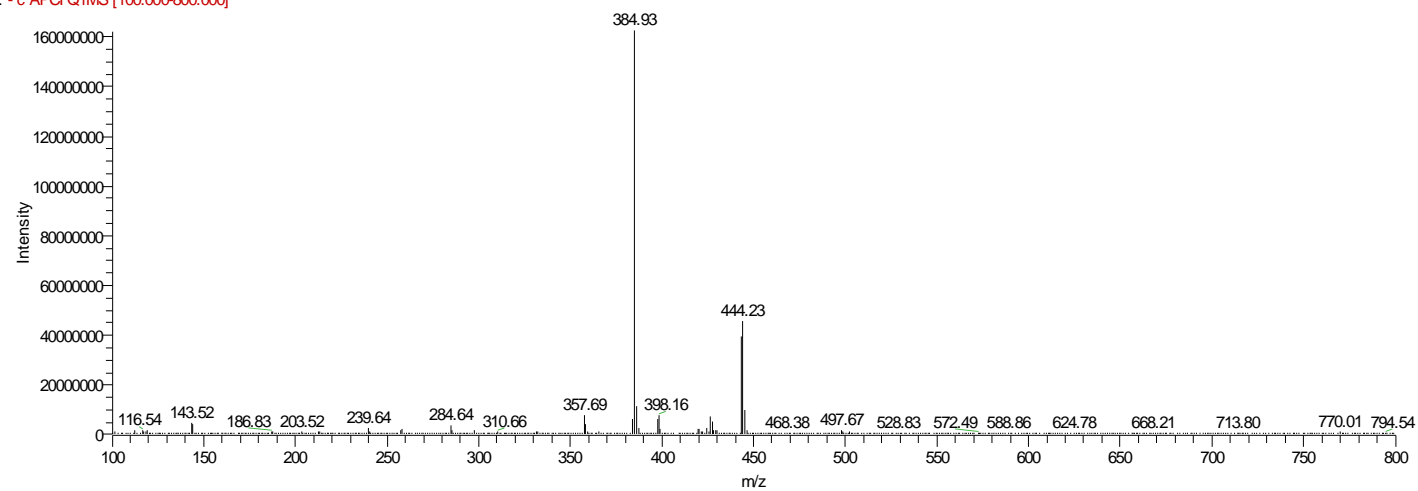
M:rok 2012\Carka\TR\PCTR154

7.2.2012 12:50:14

RT: 0.00 - 5.00



PCTR154 #222 RT: 2.25 AV: 1 NL: 1.62E8
F: - c APCI Q1MS [100.000-800.000]

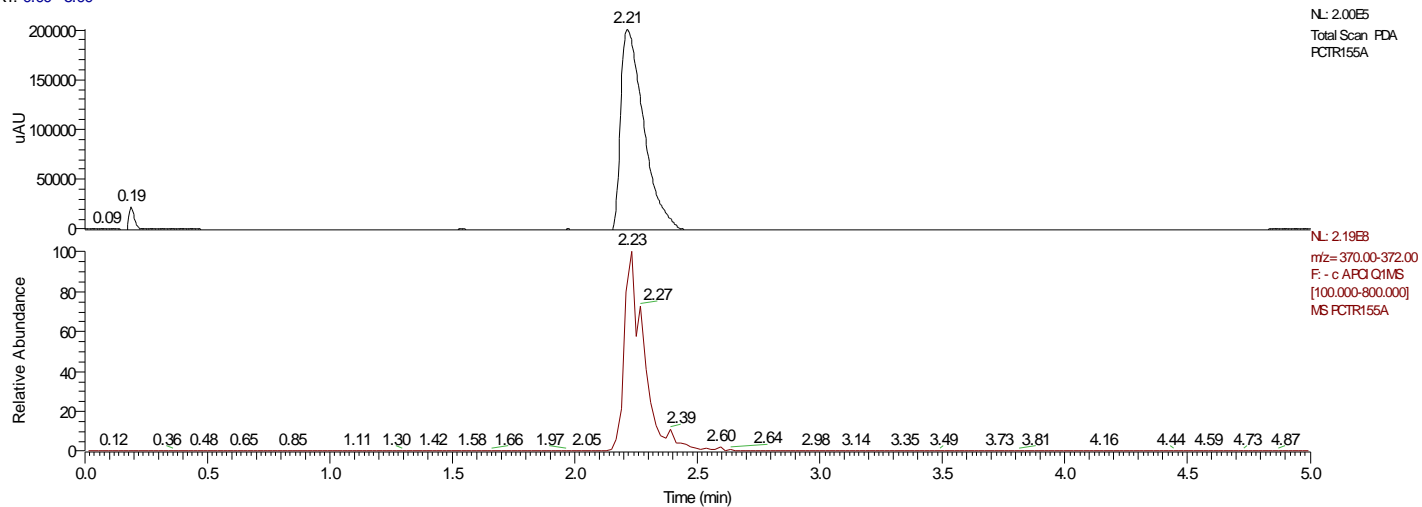


Sloučenina XV.

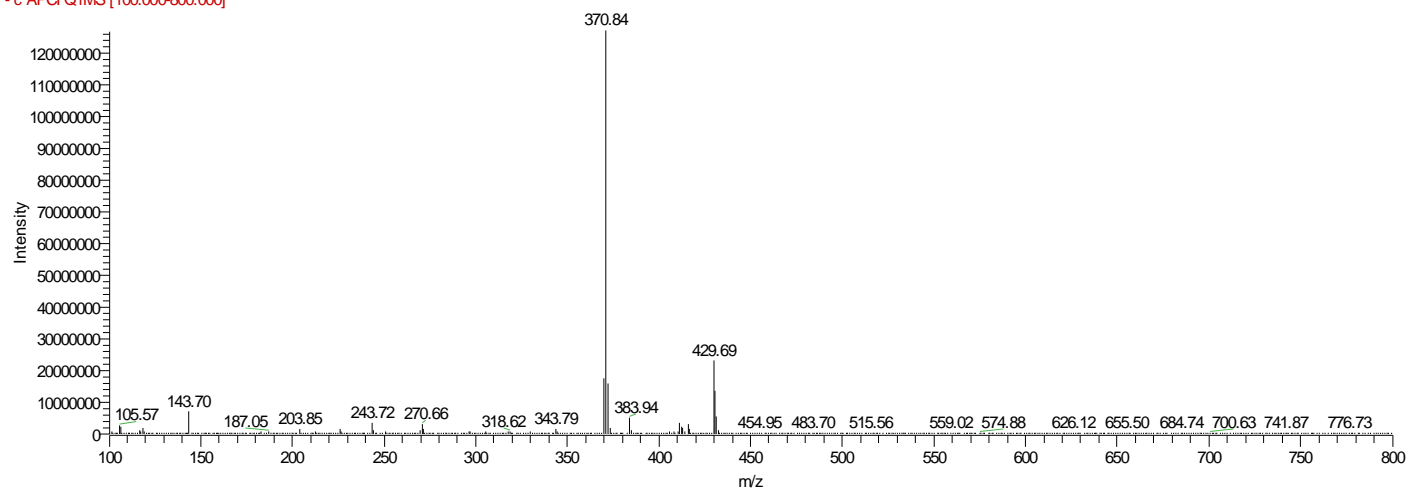
M:\rok 2012\Carka\TR\PCTR155A

13.2.2012 10:04:16

RT: 0.00 - 5.00



PCTR155A #222 RT: 2.25 AV: 1 NL: 1.27E8
F: - c APCI Q1MS [100.000-800.000]

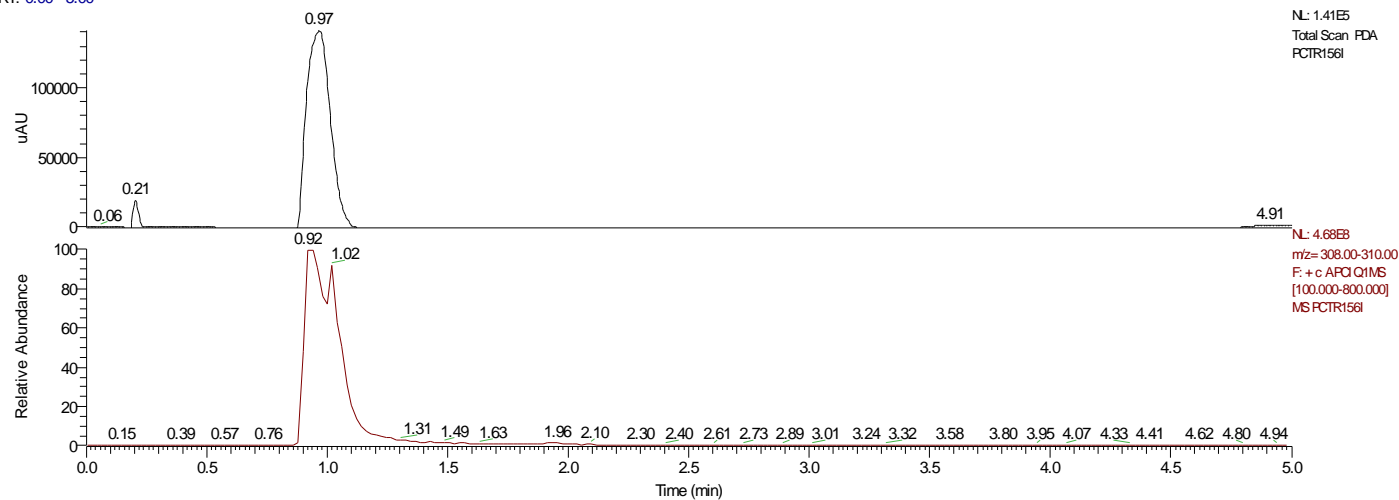


Sloučenina XVI.

M:\rok 2012\Cankar\TRP\CTR156I

21.2.2012 16:22:05

RT: 0.00 - 5.00



PCTR156I #95 RT: 0.96 AV: 1 NL: 3.74E8
F: +c APCI Q1MS [100.000-800.000]

