

Katedra organické chemie
Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci



Bakalářská práce

Příprava 5,6-C-disubstituovaných derivátů 1,2,4-triazin-3-onů

Francis Zvardoň

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

Olomouc 2010

Prohlašuji, že jsem předloženou práci sepsal samostatně s použitím literárních pramenů, které jsou citovány.

Souhlasím s tím, že práce bude prezenčně zpřístupněna v některé z knihoven univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne :

Podpis:

Poděkování

Upřímným díkem jsem zavázán vedoucímu práce RNDr. Jakubu Stýskalovi, PhD., za odborné vedení práce, poskytnuté materiály i věnovaný čas, a dále děkuji všem ostatním zaměstnancům katedry organické chemie, kteří mi byli při práci nápomocni.

Obsah

1. ÚVOD	6
2. TEORETICKÁ ČÁST.....	7
2.1. Příprava 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazinů	7
2.1.1. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazinů.....	7
2.1.2. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-onů	9
2.1.3. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-thionů a 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazin-3-selenoidů	12
2.1.4. Příprava 5,6-disubstituovaných-3-amino-1,2,4-triazinů	13
2.1.5. Příprava 5,6-disubstituovaných-3-hydrazino-1,2,4-triazinů	15
2.1.6. Příprava 5,6-disubstituovaných-3-halogen-1,2,4-triazinů.....	15
2.1.7. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-karboxylátů	16
2.2. Chemie [1]benzofuro[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazinového systému	16
2.2.1. Hydrolytické štěpení	17
2.2.2. Reakce s nukleofilními činidly.....	17
3. Příprava 5,6-C-disubstituovaných derivátů 1,2,4-triazin-3-onů.....	22
3. 1. Příprava 2-fenyl[1]benzofuro[2,3- <i>e</i>][1,2,4]triazin-3(2 <i>H</i>)-onu	24
3.1.1. Mechanismus cyklizační reakce.....	27
3.2. Štěpení Grignardovými sloučeninami.....	28
3.3. Štěpení karbanionty.....	30
3.3.1. Štěpení karbaniontem ethylkyanoacetátu, diethylmalonátu a malondinitrilu .	30
3.3.2. Štěpení Meldrumovou kyselinou	32
3.3.3. Štěpení karbaniontem fenylacetonitrilu, (3,4,5-trimetoxyfenyl)acetonitrilu a difenylacetonitrilu	33
3.3.4. Štěpení kyanovodíkem	34
3.3.5. Štěpení 9 <i>H</i> -fluorenem	34
3.3.6. Štěpení fenylacetylidem	35
3.3.7. Štěpení kyanacetyluretanem.....	36
3.4. Štěpení dalšími nukleofily.....	36
3.4.1. Štěpení fenolátovým a thiofenolátovým aniontem.....	36
3.4.2. Štěpení fluoridovými anionty.....	37
3.5. Alkylace na dusíku N-4.....	38

3.5.1. Příprava modelové látky pro alkylační reakce	38
3.5.1. Alkylace modelové látky halogenovanými alkylačními činidly	39
3.5.2. Alkylace modelové látky za podmínek Mitsunobovy reakce	41
4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....	42
5. ZÁVĚR.....	54
6. POUŽITÁ LITERATURA.....	56

1. ÚVOD

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

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

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

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

K shora uvedeným hlediskům bylo přihlédnuto při zaměření této bakalářské práce. Jejím hlavním úkolem bude ověřit princip štěpení furanového cyklu [1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinového systému uhlíkatými nukleofily, jakými jsou Grignardovy sloučeniny a obecně sloučeniny obsahující reaktivní methylenovou skupinu aktivovanou hyperkonjugací a připravit tak některé asymetrické 5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-ony. Součástí této práce bude i vypracování syntetické cesty pro přípravu některých 4-*N* alkylovaných derivátů zmíněných sloučenin. Posledním úkolem bude sledování reaktivity zmíněného heterocyklického systému s jinými, méně obvyklými, nukleofilními činidly.

2. TEORETICKÁ ČÁST

Tato část se zabývá přehledem syntetických postupů vedoucích k přípravě 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazinů, stěžejních sloučenin této bakalářské práce.

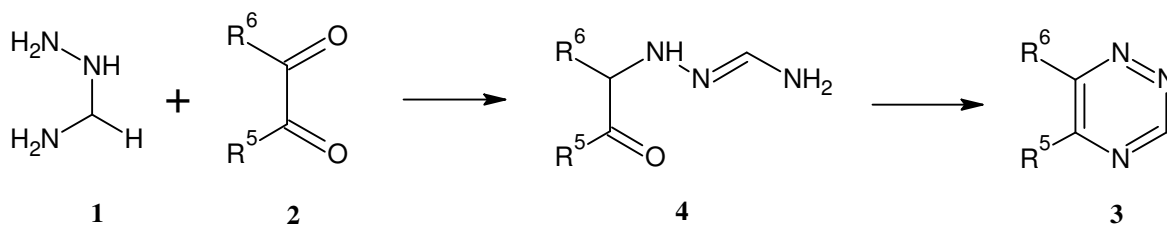
Vzhledem k tomu, že podstatou této práce je využití [1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinového systému k přípravě 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazin-3-onů, je na tomto místě uveden i přehled doposud známých reakcí zmíněného heterocyklického systému.

2.1. Příprava 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazinů

V této kapitole jsou uvedeny syntézy 1,2,4-triazinů, které jsou v poloze 5 a 6 substituované uhlíkatými substituenty.

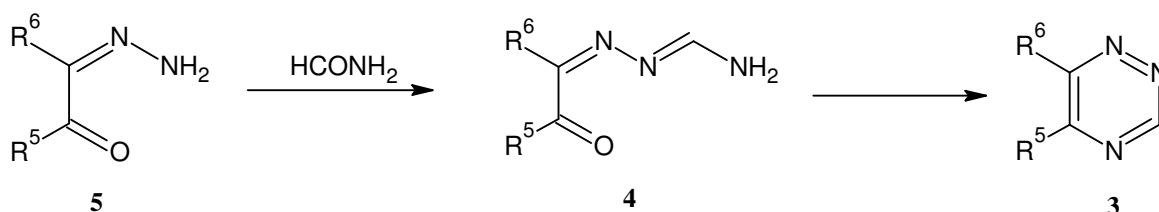
2.1.1. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazinů

Existuje mnoho metod použitelných k syntéze těchto sloučenin, které byly hojně studovány. Pokud se zaměříme na 5,6-disubstituované triaziny, obsahující v polohách 5 a 6 nesubstituované nebo i různě substituované alkylové resp. arylové zbytky, tak za nejčastěji používanou metodu lze označit reakci hydrazonoformamidu **1** s 1,2-dikarbonylovou sloučeninou **2**, za vzniku 5,6-disubstituovaného triazinu **3**¹⁻²⁵, která se provádí zpravidla přidáváním 1,2-dikarbonylové sloučeniny k roztoku volného hydrazonoformamidu, přičemž reakční doba je obvykle 12 hodin a v průběhu reakce je možné izolovat z reakční směsi i příslušný intermediát. Tato metoda je někdy používána i pro syntézu sloučenin obsahujících více než jeden 1,2,4-triazinový kruh.



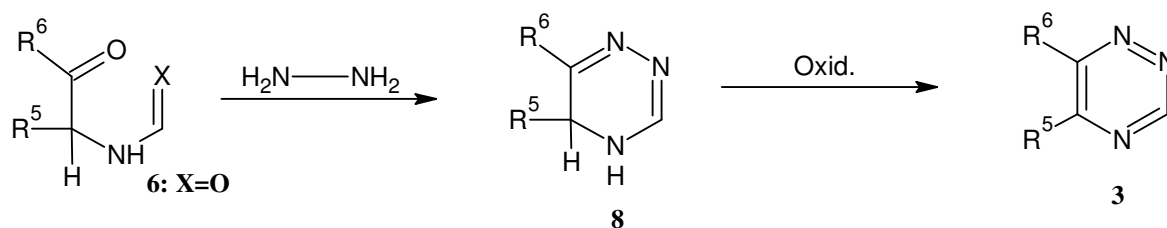
$\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$

Cyklizace monohydrzonů 1,2-dikarbonylových sloučenin **5** s formamidem je další metodou použitelnou pro přípravu 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazinů²⁶. V prvním reakčním kroku může vznikat stejný intermediát **4**, jaký vzniká při reakci hydrazonoformamidu s 1,2-dikarbonylovou sloučeninou (viz první metoda).



$\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$

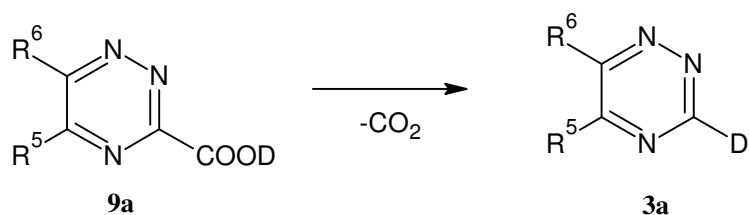
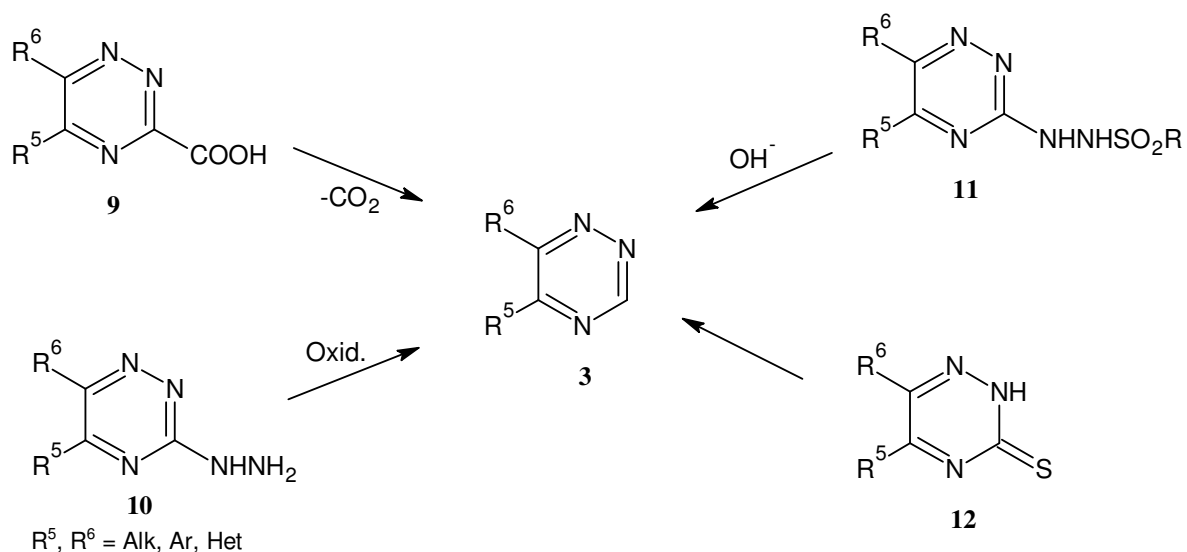
Cyklizace 2-(acylamino)-ketonů **6**²⁷⁻²⁹ nebo 2-[(thio-acyl)amino]-ketonů **7**³⁰ s hydrazinem poskytuje dihydro-1,2,4-triaziny **8**, které mohou být oxidovány na příslušné 5,6-disubstituované 1,2,4-triaziny **3**.



$\text{R}^5, \text{R}^6 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$

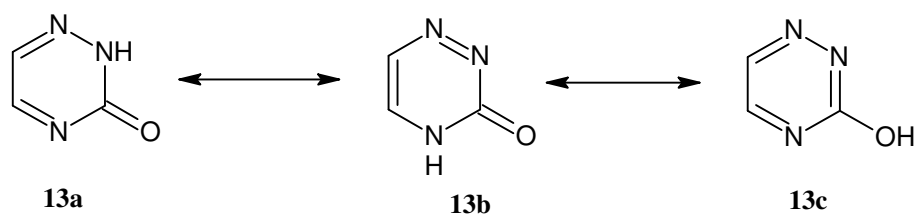
Kromě metod, které jsou založeny na formaci 1,2,4-triazinového cyklu existuje řada metod pro přípravu 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazinů využívající modifikací již připravených 1,2,4-triazinů a jejich derivátů – tak lze získat 5,6-disubstituované-1,2,4-

triaziny **3** dekarboxylací vhodných 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-karboxylových sloučenin **9**³³, oxidací vhodných 5,6-disubstituovaných-3-hydrazino-1,2,4-triazinů **10** oxidem mangančitým, případně oxidem stříbrným³⁰ nebo z příslušných 3-(sulfonylhydrazino)-1,2,4-triazinů **11** alkalickou hydrolyzou sulfonylhydrazinové skupiny ve vodném roztoku alkalického hydroxidu³⁰ respektive desulfurací vhodných 3-thio-1,2,4-triazinů **12**³⁵. Metoda dekarboxylace 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazinů je pozoruhodná také kvůli možnosti připravit 5,6-disubstituovaný-1,2,4-triazin **3a** deuterovaný v poloze 3, pokud se k dekarboxylaci použije karboxylová kyselina **9a**, obsahující v karboxylové skupině atom deuteria.

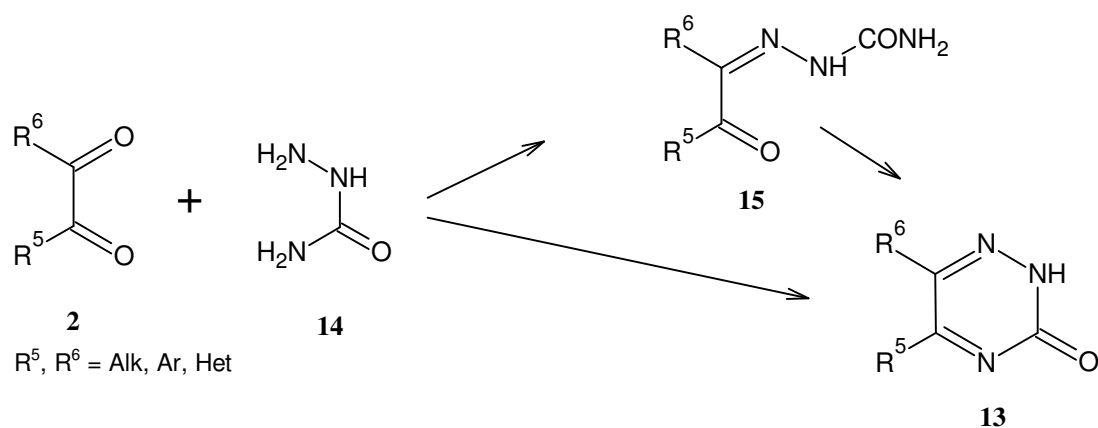


2.1.2. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-onů

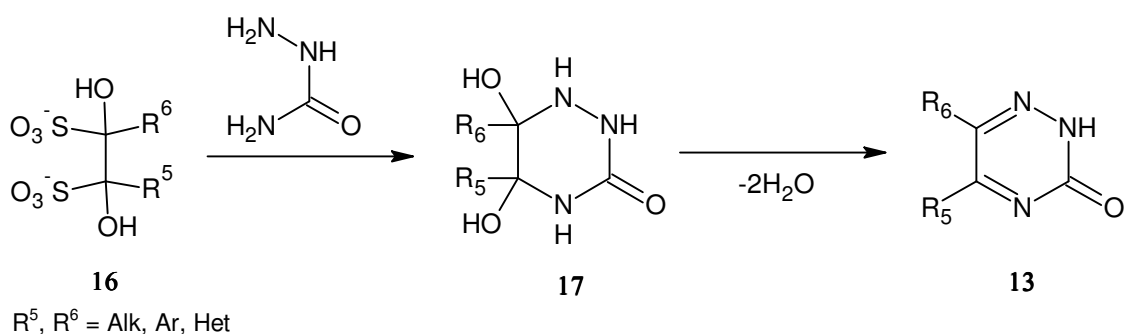
Pro 1,2,4-triazin-3-ony mohou být diskutovány celkem tři tautomerní formy **13a**, **13b** a **13c**, přičemž struktura **13a** je dominantní formou v roztoku i v pevném stavu, ovšem byly připraveny deriváty všech tautomerních forem.



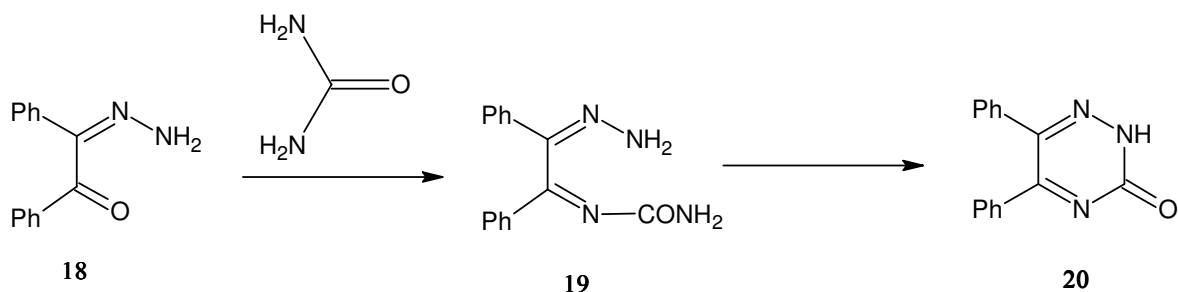
Nejčastěji využívanou syntetickou cestou pro přípravu 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-onů **13** je reakce 1,2-dikarbonylových sloučenin **2** se semikarbazidem **14**³⁶⁻⁵⁶. Reakci lze uskutečnit zahříváním obou reaktantů v kyselině octové^{43, 44, 45, 47, 50, 53, 55} nebo v alkoholickém roztoku báze⁴³⁻⁴⁷. Izolovatelným meziproduktem této reakce je sloučenina **15**³⁶⁻⁴³, kterou je možno cyklizovat zahříváním v bazickém prostředí^{36, 40-43}, v ethanolu^{46, 66} nebo v kyselině octové⁴³. Určitou nevýhodou této reakce je nutnost separace produktů v případě syntézy usilující o získání nesymetrických 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazinů.



Dehydratací sloučeniny **17**, připravené reakcí semikarbazidu s aduktem vzniklým reakcí disiřičitanu sodného s 1,2-dikarbonylovou sloučeninou **16**, byly připraveny 5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-ony **13**⁵⁶.

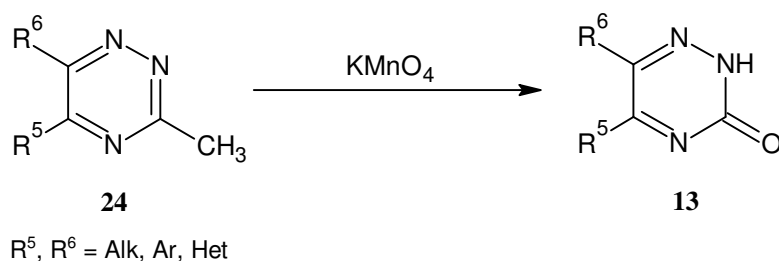
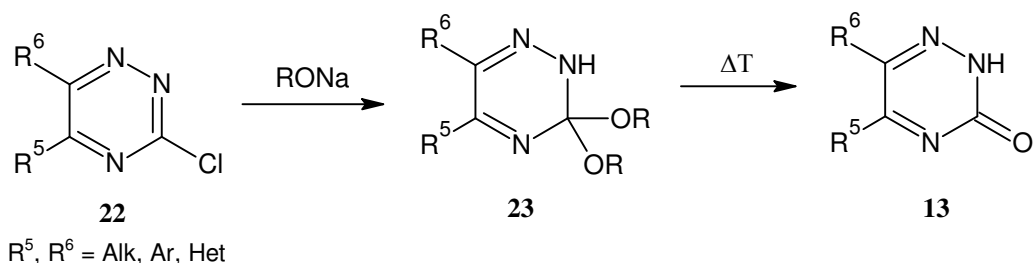
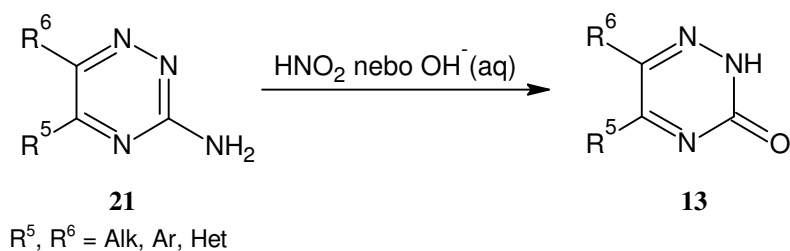


5,6-difenyl-1,2,4-triazin-3-on **20** byl připraven reakcí benzilhydrazonu **18** s močovinou v kyselině octové nebo acetanhydridu. Prokázaným intermediátem této reakce je sloučenina **19**⁶⁷.



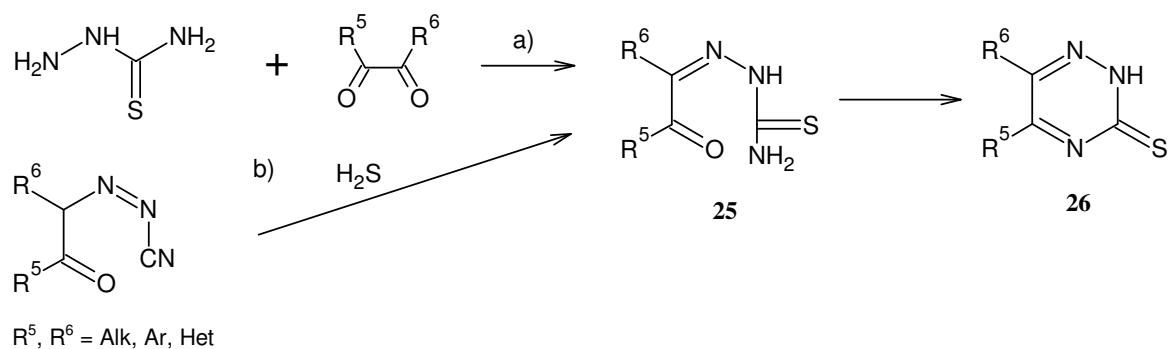
Rovněž je možné připravit 5,6-disubstituované-1,2,4-triaziny z příslušných 1,2,4-triazinů, substituovaných v poloze 3 aminoskupinou, halogenem nebo alkylovou skupinou.

Tak může být 3-amino-1,2,4-triazin **21** převeden na 5,6-disubstituovaný 1,2,4-triazin-3-on **13** působením kyseliny dusité^{41, 68, 70}, nebo bazické hydrolyzy^{40, 70-72}. 3-chlor-1,2,4-triaziny **22** reagují s alkoholáty alkalických kovů za vzniku 3,3-bisalkoxy-1,2,4-triazinů **23**, které zahřátím přecházejí na očekávané 1,2,4-triazin-3-ony **13**⁶⁸. Ty byly připraveny také oxidací 3-methyl-1,2,4-triazinů **24** manganistanem draselným, byť pouze v 66 % ním výtěžku⁷³.

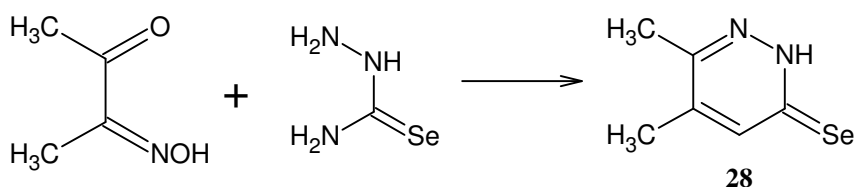
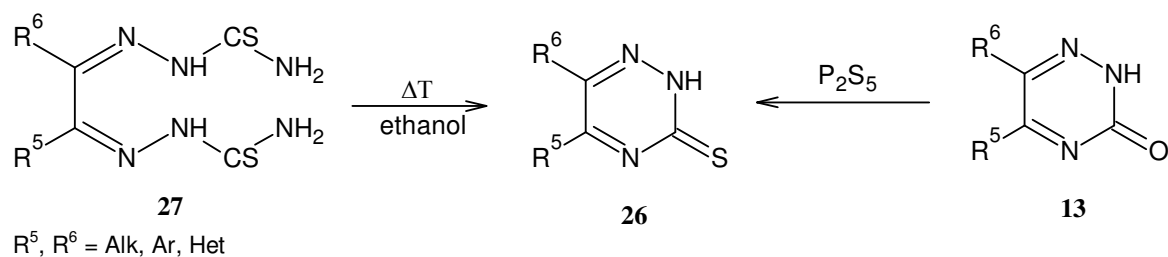


2.1.3. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-thionů a 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazin-3-selenoidů

5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-thiony **26** jsou poměrně známé sloučeniny, k jejichž syntéze se využívá především cyklizace thiosemikarbazonů 1,2-dikarbonylových sloučenin **25** v bazickém prostředí^{38, 39, 41, 48, 54, 75-78}. K syntéze thiosemikarbazonu **25** byly vyvinuty dvě odlišné reakční cesty - a) reakce 1,2-dikarbonylových sloučenin s thiosemikarbazidem a b) reakce α -kyanoketonů se sulfanem. Výhodou reakce zahájené působením 1,2-dikarbonylové sloučeniny na thiosemikarbazid je možnost pokračovat rovnou v cyklizaci utvořeného thiosemikarbazidu **25** zahřátím bez nutnosti izolace intermediátu **25** jakožto meziprojektu⁷⁵. Obdobně reakce 1,2-dikarbonylových sloučenin s S-methylthiosemikarbazidy vedou k 3-(methylthio)-1,2,4-triazinům^{34,74}.



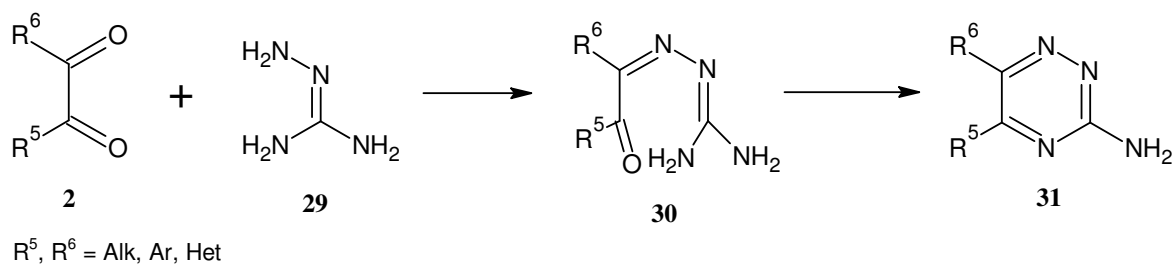
Dále lze připravit 5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-thiony **26** zahříváním 1,2-bisthiosemikarbazonů **27** v ethanolickém prostředí⁸¹. Pro úplnost uvedme, že 5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-thiony **26** lze připravit také působením P_2S_5 na 5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-ony **13**^{35, 72}.



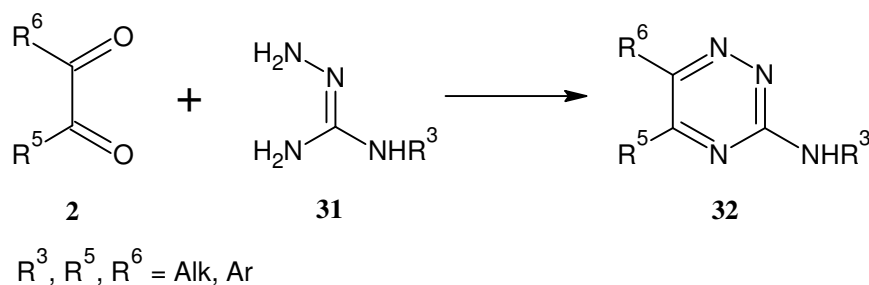
Co se týče 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-selenonů, nutno říci, že byla popsána pouze jediná sloučenina tohoto druhu – je jím 5,6-dimethyl-1,2,4-triazin-3-selenon **28**, který byl připraven reakcí diacetyl monoximu se selenosemikarbazidem.

2.1.4. Příprava 5,6-disubstituovaných-3-amino-1,2,4-triazinů

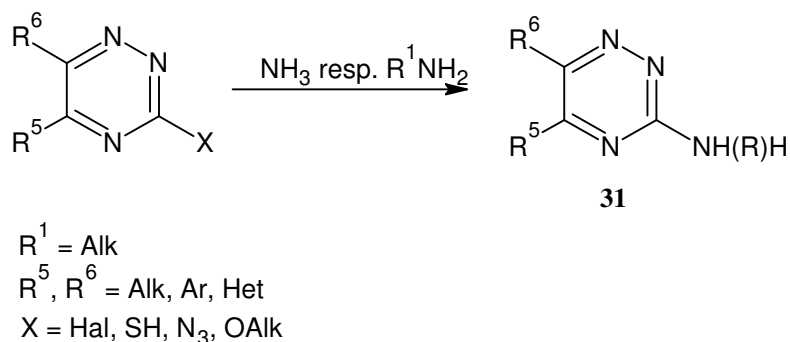
Nejpoužívanější metodou pro syntézu 5,6-disubstituovaných-3-amino-1,2,4-triazinů **31** je reakce 1,2-dikarbonylových sloučenin **2** s aminoguanidinem **29**, použitým ve formě volné báze nebo jeho soli^{70, 90-99}.



Intermediát této reakce, guanylhydrazon **30** lze izolovat a podrobit cyklizaci zahříváním ve vodném roztoku 30%-ního hydroxidu sodného, v ethylenglykolu za přítomnosti amoniaku, nebo zahříváním s hydrogenuhličitanem sodným. Podobně poskytují N-substituované aminoguanidiny **31** s 1,2-dikarbonylovými sloučeninami **2** 5,6-disubstituované 3-(alkylamino)-1,2,4-triaziny **32**⁹⁵.

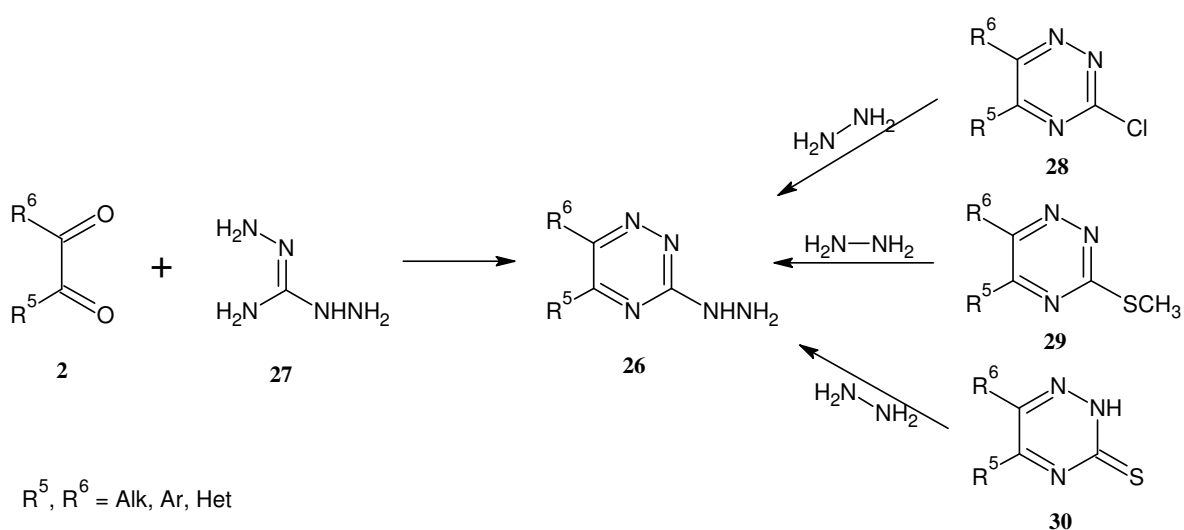


Kromě zmíněných metod přípravy 5,6-disubstituovaných 3-amino-1,2,4-triazinů, které většinou vycházely z aminoguanidinu a jeho derivátů lze připravit 5,6-disubstituované 3-amino-1,2,4-triaziny **31** přeměnou dalších funkčních skupin vázaných v poloze 3 1,2,4-triazinového cyklu na aminoskupinu, např. halogenoderivátů, thiolů^{74, 100}, azidů¹⁰³ či methoxyalkylátů působením amoniaku nebo vhodných aminů.



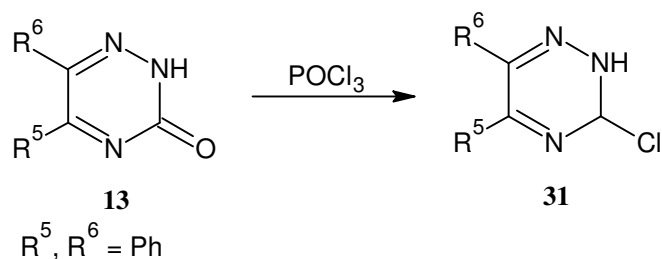
2.1.5. Příprava 5,6-disubstituovaných-3-hydrazino-1,2,4-triazinů

Pro přípravu 5,6-disubstituovaných-3-hydrazino-1,2,4-triazinů **26** lze využít reakce 1,2-dikarboxylových sloučenin **2** s diaminoguanidinem **27**, nebo substituce ostatních skupin vázaných v poloze 3 hydrazinem – bylo zjištěno, že obzvláště 3-chloro-1,2,4-triaziny **28**^{68, 103}, 3-(methylthio)-1,2,4-triaziny **29**^{34, 100} a 1,2,4-triazin-3-thiony **30**¹⁰⁴ reagují velmi snadno s hydrazinem, takže jsou použitelné pro syntézu 5,6-disubstituovaných-3-hydrazino-1,2,4-triazinů **26**.



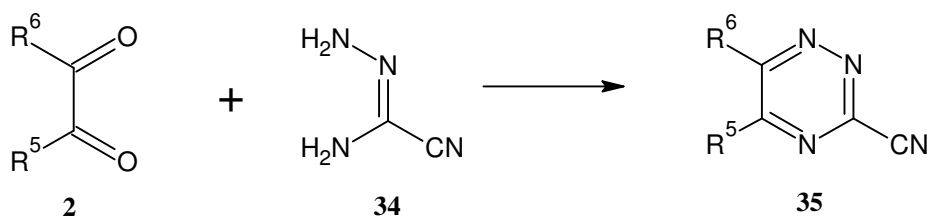
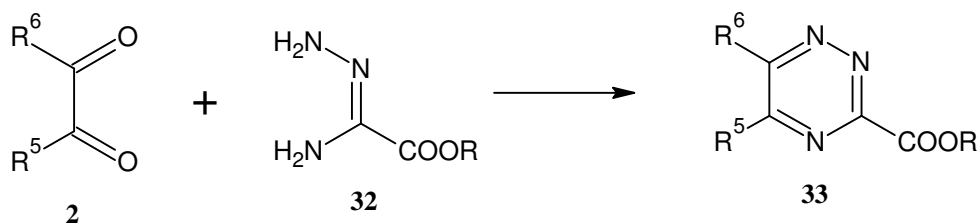
2.1.6. Příprava 5,6-disubstituovaných-3-halogen-1,2,4-triazinů

5,6-disubstituované-3-chloro-1,2,4-triaziny **31** lze připravit pouze působením oxychloridu fosforečného na příslušné 1,2,4-triazin-3-ony **13**^{53, 68}.



2.1.7. Příprava 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-3-karboxylátů

Reakce 1,2-dikarboonylových sloučenin **2** s oxalamidrazonáty **32** poskytuje 5,6-disubstituované 1,2,4-triazin-3-karboxyláty **33**^{31-33, 61, 105} a obdobná reakce s kyanofornamidrazony **34** byla využita pro přípravu 5,6-disubstituovaných-3-kyano-1,2,4-triazinů **35**¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.



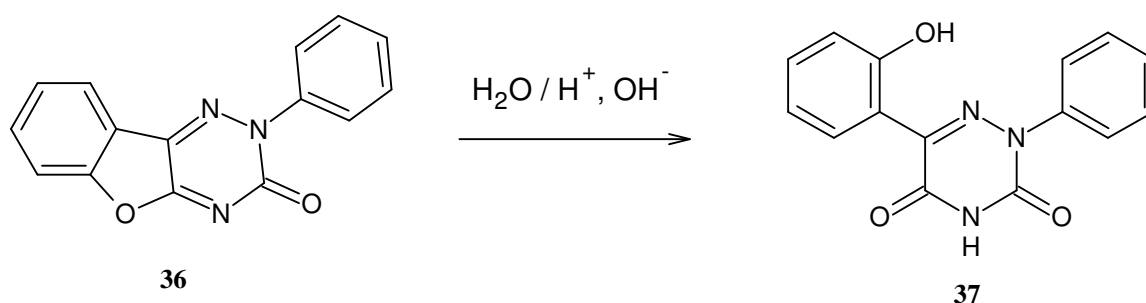
R = Alk
 R^5, R^6 = Alk, Ar, Het

2.2. Chemie [1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinového systému

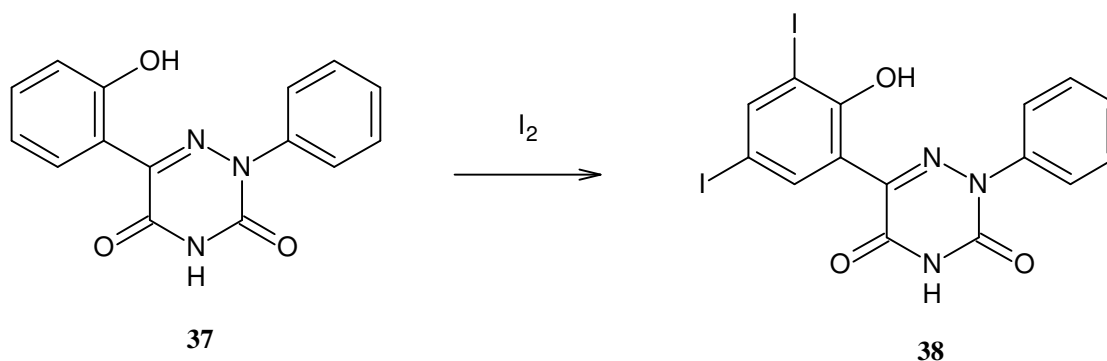
Jak již bylo popsáno¹⁰⁸, [1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinový systém, který donedávna nebyl v literatuře popsán, je zajímavým syntonem pro přípravu celé řady derivátů. Popsaná vysoká labilita furanového cyklu umožňuje připravit sloučeniny obsahující 1,2,4-triazinový skelet, které jsou zajímavé z hlediska možné biologické aktivity.

2.2.1. Hydrolytické štěpení

Otázka stability [1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinového systému vůči hydrolytickému štěpení je již zodpovězena. Bylo zjištěno, že příslušné sloučeniny **36** jsou velice náchylné k hydrolýze, ke které dochází i při stání v neutrálním vodném prostředí jako je například vodný etanol, přičemž 1,2,4-triazinový cyklus zůstává zachován, ale otevírá se cyklus furanový, takže výsledkem hydrolytického štěpení jsou odpovídající 2-aryl-5-(*o*-hydroxyfenyl)-6-azauracily^{108,109} **37**.



Fenolický charakter sloučenin **37** se projevuje snadnou jodací obou +M efektem aktivovaných poloh za vzniku 2-aryl-5-(3,5-dijodo-2-hydroxyfenyl)-6-azauracilů¹⁰⁹ **38**.



2.2.2. Reakce s nukleofilními činidly¹¹⁰

Také byly zkoumány štěpné reakce s jinými nukleofily za účelem zavedení příslušného substituentu do polohy 5 1,2,4-triazinového cyklu. Jako modelová sloučenina pro tyto studie byl použit 2-fenyl-2,3-

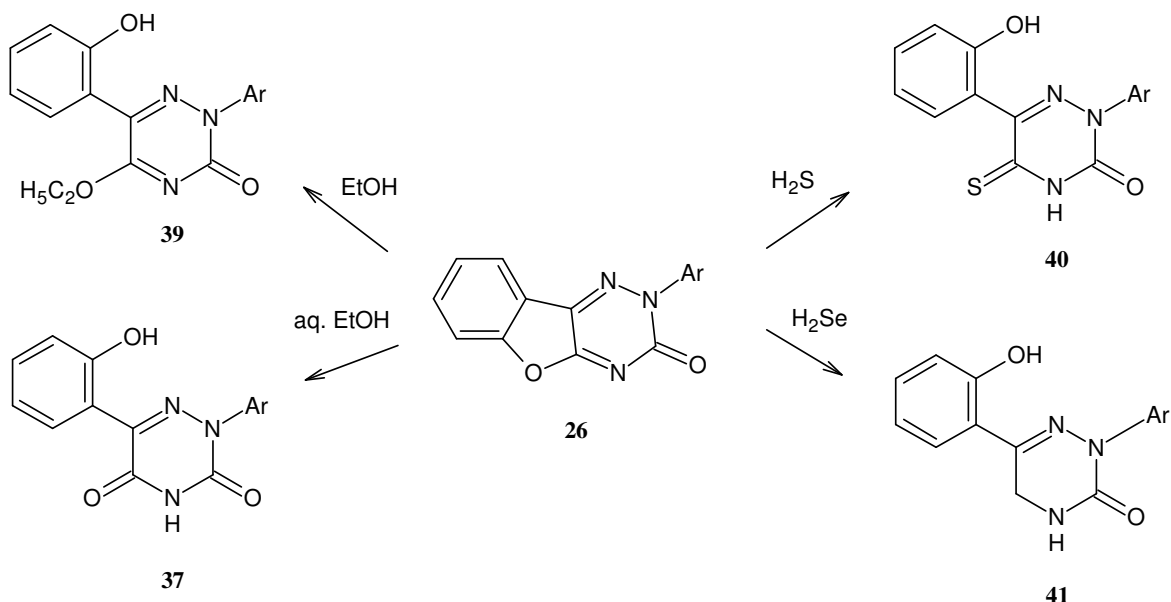
dihydro[1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3-on **26**. Bylo zjištěno, že ve všech těchto případech dochází k otevření furanového cyklu a bez obtíží vznikají odpovídající 5-substituované 1,2,4-triaziny.

2.2.2.1. Reakce s ethanolem

Reakcí derivátu **36** se zástupcem dalšího kyslíkatého nukleofilu - bezvodým ethanolem vzniká 5-ethoxy-1,2,4-triazin **39**. Není-li však ethanol přísně bezvodý nebo za použití vodného ethanolu dochází přednostně k hydrolytickému otevření furanového cyklu za vzniku již zmíněného 6-azauracilu **37**.

2.2.2.2. Reakce se sulfanem a selenovodíkem

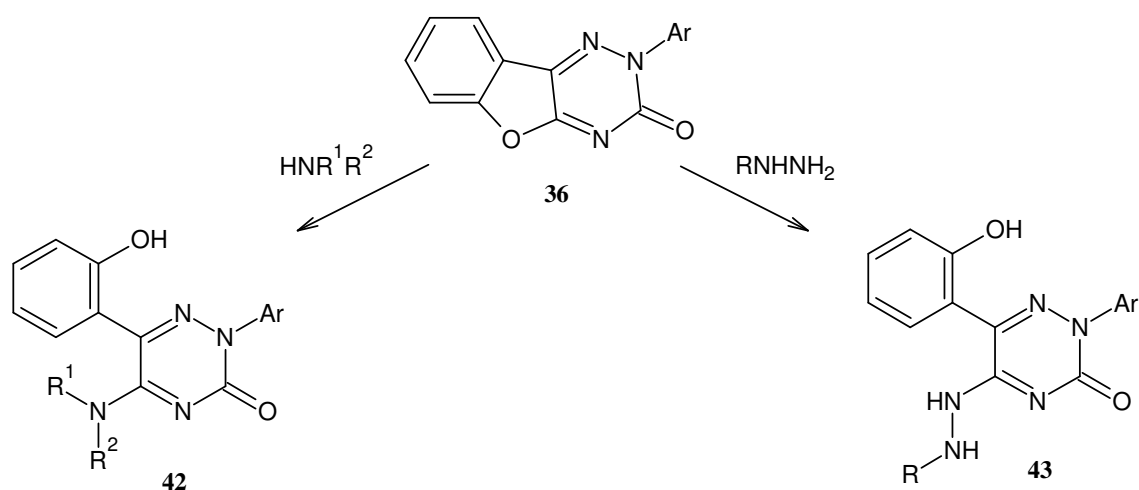
K nukleofilnímu otevření furanového cyklu je možno použít i sulfan. Zde bylo zjištěno, že reakce probíhá pouze za bazické katalýzy a vede k 1-fenyl-5-(*o*-hydroxyfenyl)-4-thioxo-6-azauracilu **40**. Zcela jiný výsledek má ovšem reakce derivátu **36** s H_2Se . Zde dochází k reduktivnímu štěpení furanového cyklu za vzniku 2-fenyl-6-(*o*-hydroxyfenyl)-2,3,4,5-tetrahydro[1,2,4]triazin-3-onu **41**.



2.2.2.3 Reakce s aminy a hydraziny

Podle očekávání také probíhá štěpení furanového cyklu u sloučeniny **3a** za použití silnějších nukleofilů, jako jsou primární nebo sekundární aminy nebo hydrazin a jeho deriváty. Tyto reakce probíhají dokonce i ve vodném prostředí, takže aminolýza zde úspěšně konkuruje s hydrolýzou.

Reakce sloučeniny **36** s amoniakem poskytuje 2-fenyl-5-(*o*-hydroxyfenyl)-6-azacytosin **42a** a podobně reakcí s řadou primárních i sekundárních aminů je možné připravit příslušné *N*-substituované 6-azacytosiny **42b-42k**. Kromě toho bylo popsána možnost použití sloučeniny **36** jakožto činidla, které je možno navázat na volné aminokyseliny u proteinů, neboť reakce sloučeniny **36** s lysinem poskytuje příslušnou kapronovou kyselinu **42d**.



42a $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{H}$

42b $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{CH}_3$

42c $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{cyklohexyl}$

42d $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$

42e $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{fenyl}$

42f: $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_3$

42g $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

42h R^1 ; $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

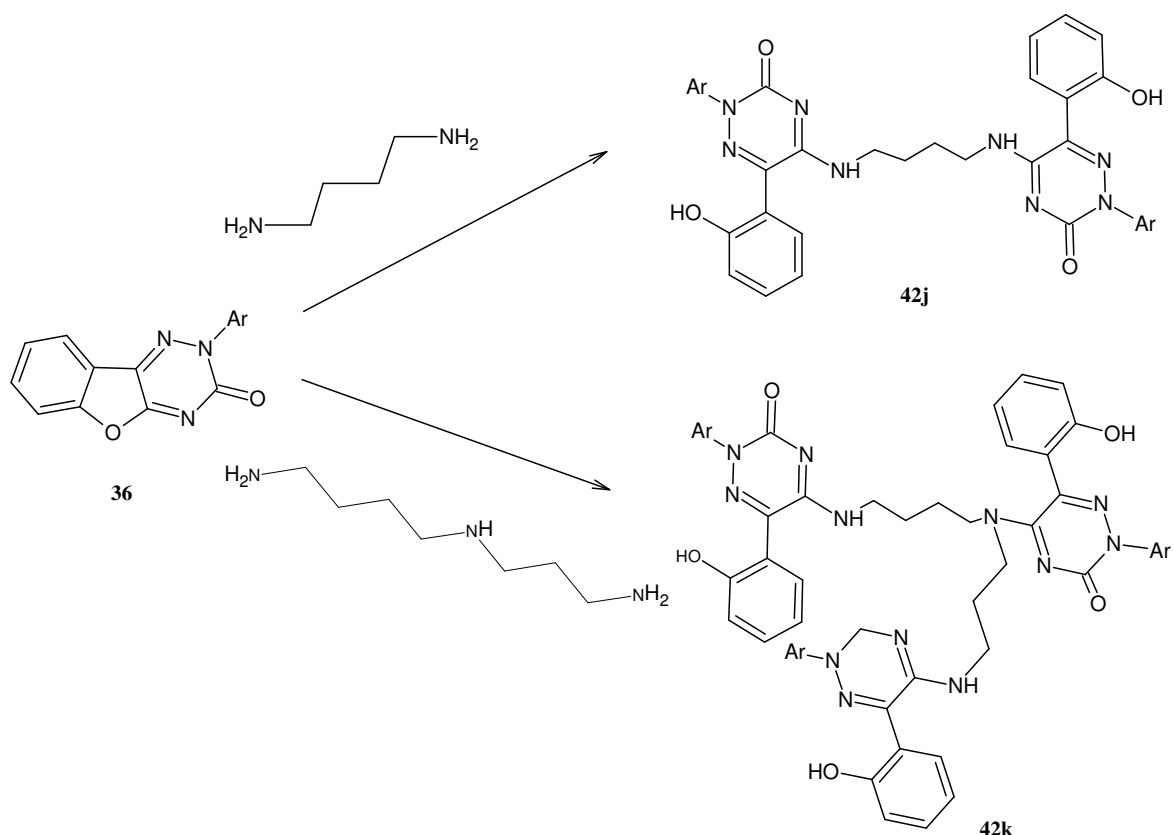
42i $\text{R}^1=\text{H}$; $\text{R}^2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

43a $\text{R}=\text{H}$

43b $\text{R}=\text{fenyl}$

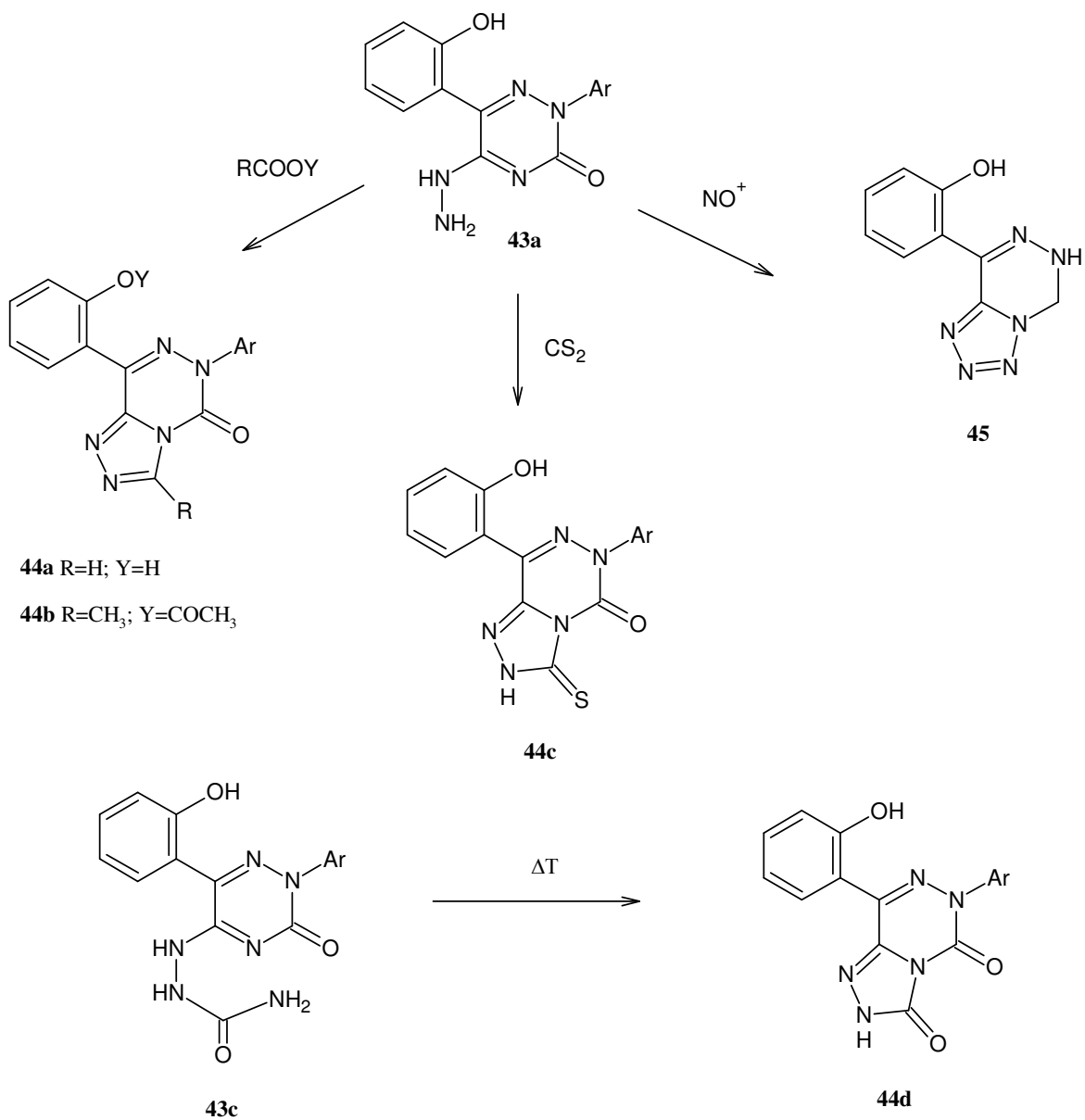
43c $\text{R}=\text{CONH}_2$

Pro demonstraci skutečnosti, že reakce probíhá i se sloučeninami obsahujícími více aminoskupin byla použita jako reakční komponenta putrescin a spermidin za vzniku vícejaderných derivátů **42j** a **42k**.



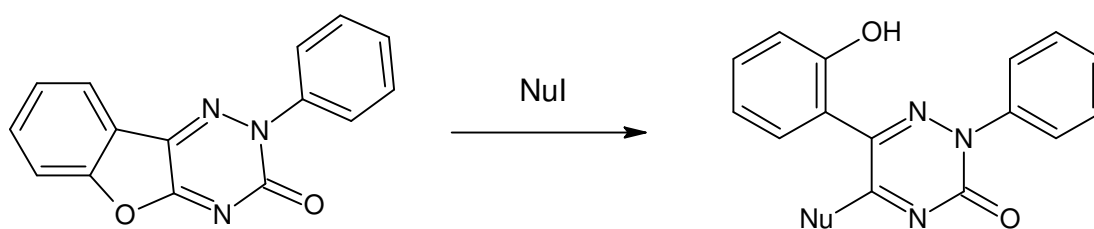
Bez obtíží probíhá rovněž hydrazinolýza sloučeniny **36** a reakce s fenyhydrazinem a semikarbazidem vedoucí k 5-hydrazino **43a** a jeho derivátům **43b** a **43c**.

Hydrazino-deriváty **43a** a **43c** byly použity jako výchozí látky pro získání derivátů [1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,2,4]triazinu **44a-44d** a tetrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazinu **45**. Tak var sloučeniny **43a** s kyselinou mravenčí probíhá bez formylace fenolického hydroxylu za vzniku sloučeniny **44a**, kdežto acetanhydrid podle očekávání tento hydroxyl neacetyluje, takže reakce poskytuje derivát **44b**. Rovněž je možné uzavřít přikondenzovaný triazolový kruh i účinkem CS₂ za vzniku sloučeniny **44c**. Analogický oxo-derivát **44d** lze připravit cyklizací semikarbazido-derivátu **43c**. 2-Fenyl-8-(2-hydroxyfenyl)-2,3-dihydro-tetrazolo[5,1-*d*]-[1,2,4]triazin-3-on **45** byl připraven nitrosací hydrazino-derivátu **43a**.



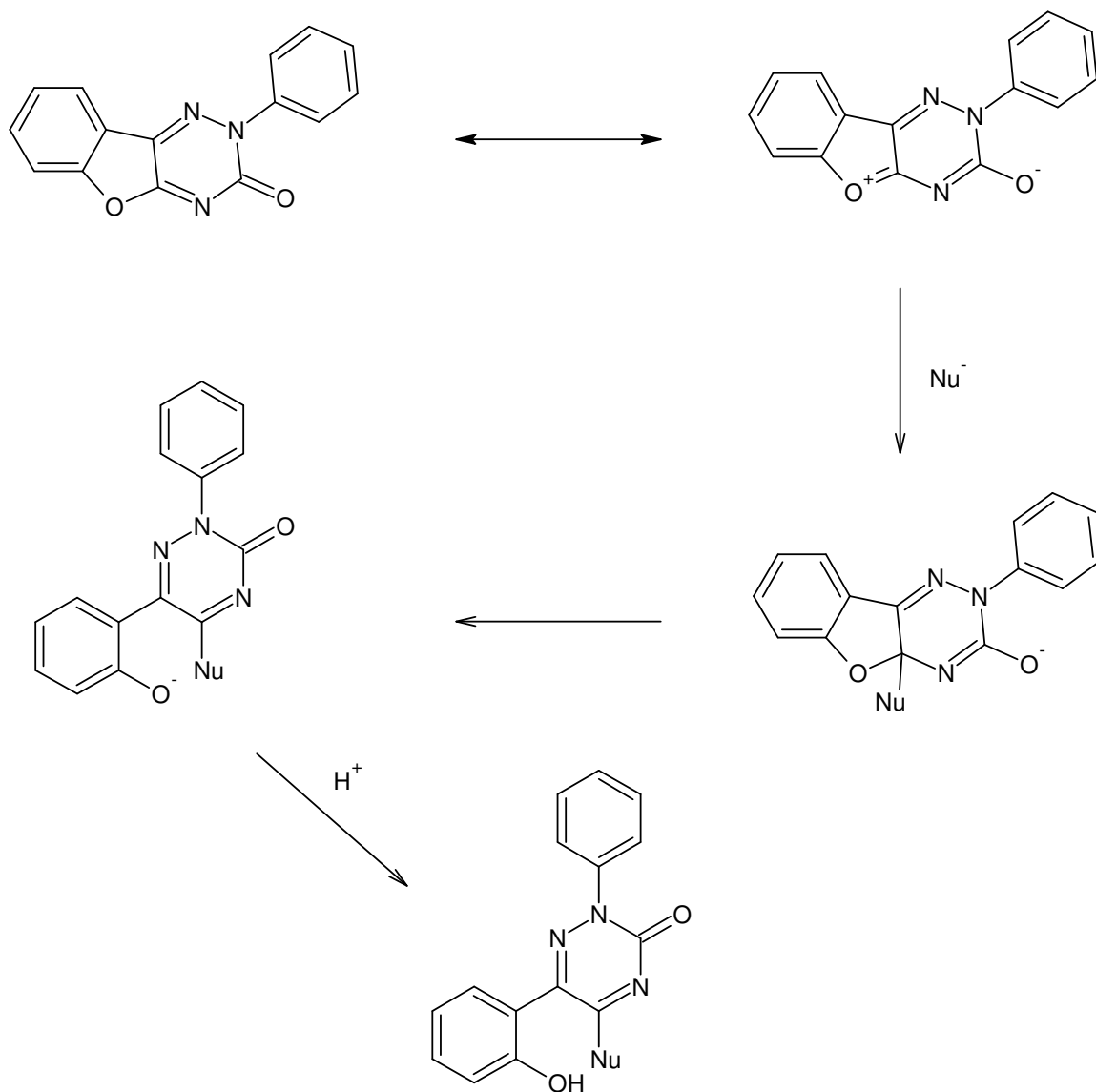
3. Příprava 5,6-C-disubstituovaných derivátů 1,2,4-triazin-3-onů

Labilita furanového cyklu [1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazinového systému k nukleofilnímu štěpení je sice známa, ale doposud nebyly provedeny reakce, kdy by byl použit k otevírání furanového cyklu uhlíkatý nukleofil. Takovéto reakce by byly zajímavé z hlediska možné přípravy 5,6-C-disubstituovaných 1,2,4-triazin-3-onů, substituovanými v poloze 5 libovolnými alkyly nebo aryly. To dosavadní metody³⁶⁻⁵⁶ spočívající v kondenzaci α -dikarboonylovými sloučeninami se semikarbazidem neumožňují neboť vznikají většinou směsí produktů lišící se substituenty v poloze 5 a 6 (blíže popsáno v teoretické části).



MECHANISMUS REAKCE:

Lze předpokládat, že při těchto reakcích atakuje nukleofil atom uhlíku v poloze 4a, kde je vlivem mezomerie značný elektronový deficit a u vzniklého aduktu dochází pak v důsledku +I efektu k rozštěpení cyklu:



V případě, že nukleofil obsahuje atom vodíku, se může vzniklý produkt tautomerizovat.

3. 1. Příprava 2-fenyl[1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-onu

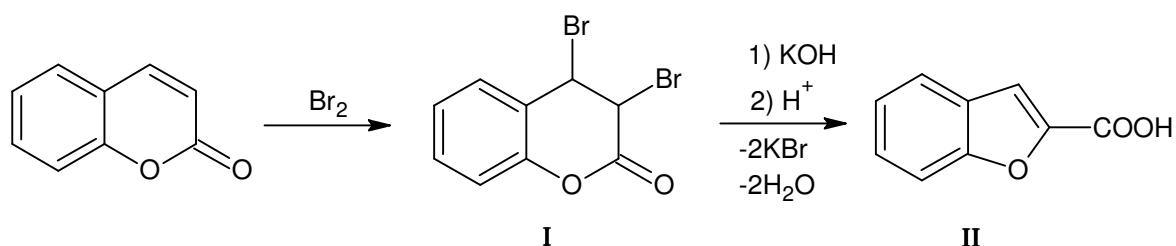
Výchozí látkou této bakalářské práce je 2-fenyl[1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-on. Ten byl připraven šestistupňovou syntézou z kyseliny kumarilové **II**, která byla připravena z kumarinu (systematicky nazývaném 2*H*-chromen-2-on).

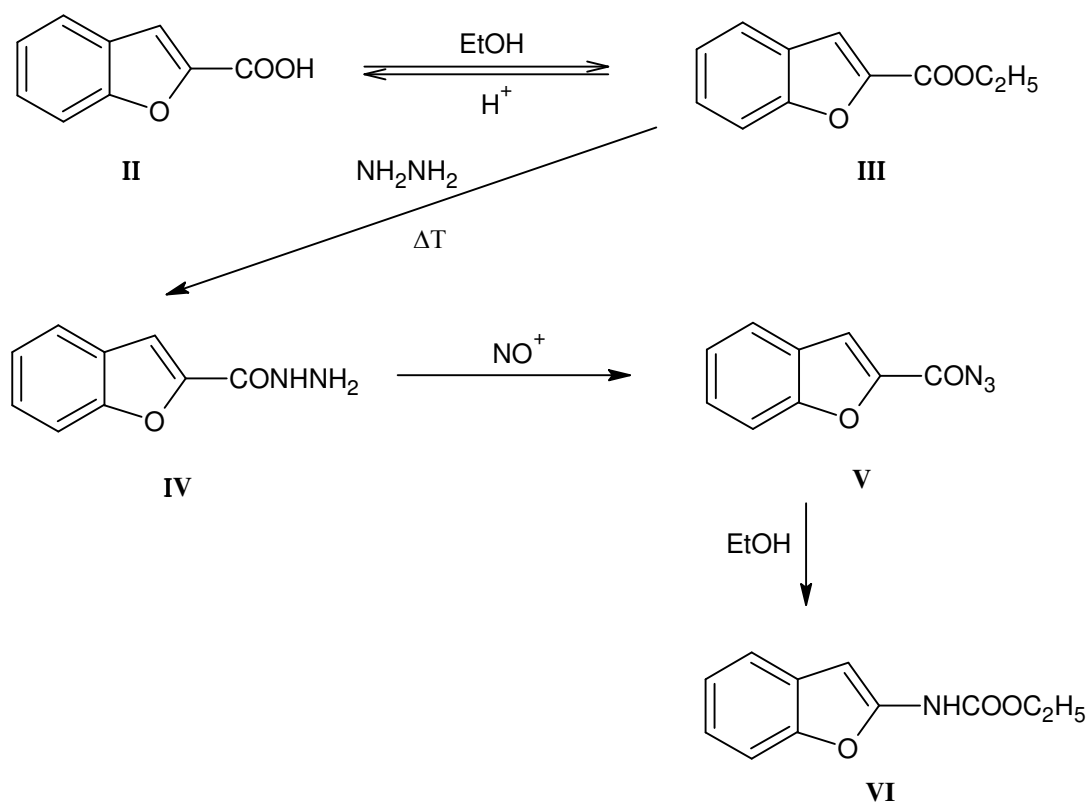
Bromací kumarinu bromem v prostředí chloroformu vzniká 3,4-dibromkumarin **I**, jehož následnou eliminací ethanolickým roztokem hydroxidu draselného byla získána kyselina kumarilová **II**.¹¹¹

Kyselina kumarilová byla esterifikována použitím bezvodého ethanolu nasyceného chlorovodíkem na ethylester kyseliny kumarilové **III**.¹¹²

Ethylester kyseliny kumarilové **III** byl působením hydrazin hydrátu v prostředí bezvodého alkoholu převeden na kumarilhydrazid **IV**, k jehož převedení na kumarilazid **V** bylo použito nitrosace v prostředí zředěné kyseliny chlorovodíkové.¹¹³

Kumarilazid **V** byl převeden na kumarilkarbamát **VI** Curtiovým odbouráním, realizovaným varem v bezvodém ethanolu.¹¹³

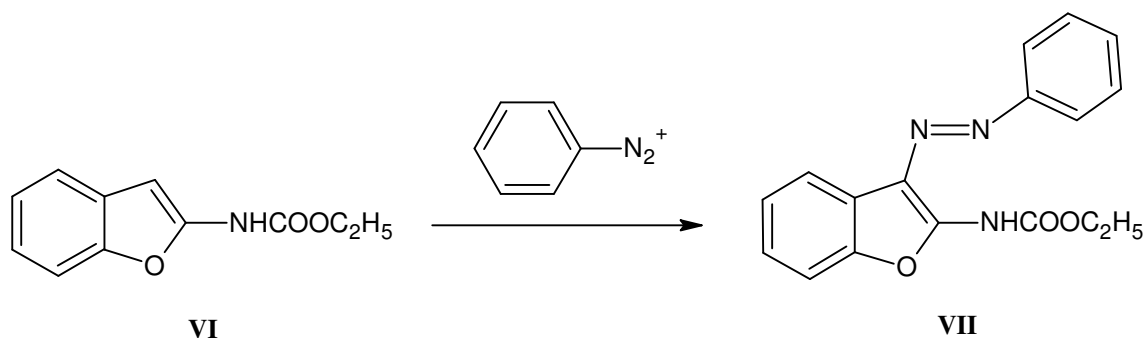




Připravený karbamát **VI** byl azokopulován¹⁰⁸ s benzendiazoniovou solí za vzniku prekursoru studovaného systému, kterým byl N-(3-fenylhydrazono-2,3-dihydrobenzo[b]furan-2-yliden)karbamát ethylnatý. Syntéza byla prováděna za chlazení v prostředí pyridinu, přičemž roztok benzendiazoniové soli byl přidáván do pyridinového roztoku kumarylkarbamátu **VI**.

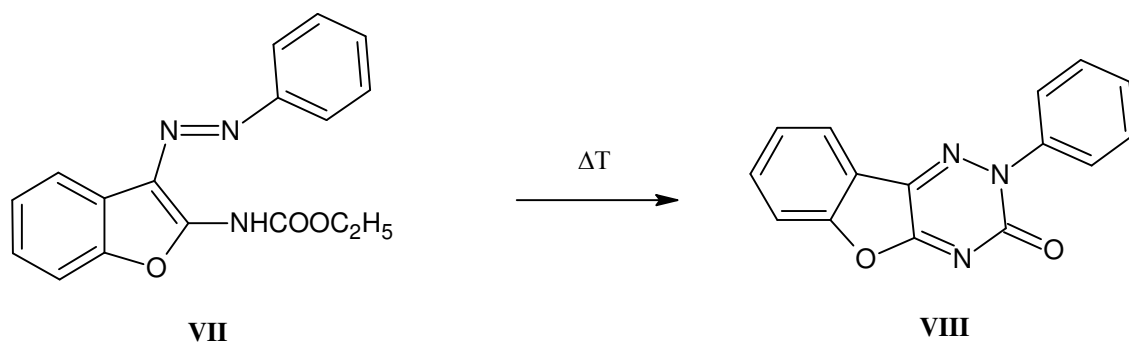
Pro optimalizaci této reakce bylo nutné použít takový objem pyridinu, aby během azokopulace nedocházelo k vylučování pasivní komponenty a zároveň bylo možné produkt izolovat. Reakční doba je závislá na reaktivitě diazoniové soli. V tomto případě činila 24 hodin.

Při separaci bylo využito nerozpustnosti hydrazono-karbamátu **VII** ve vodě, přičemž pro izolaci hydrazonokarbamátu **VII** v krystalické formě je důležité přidávat studenou vodu do pyridinového roztoku hydrazono-karbamátu pomalu za míchání a chlazení tak, aby docházelo k pomalému vylučování tuhého produktu. Připravený hydrazono-karbamát **VII** tvoří oranžové krystaly nerozpustné ve vodě a dobře rozpustné v alkoholech, které lze proto využít k jeho přečištění rekrystalizací.



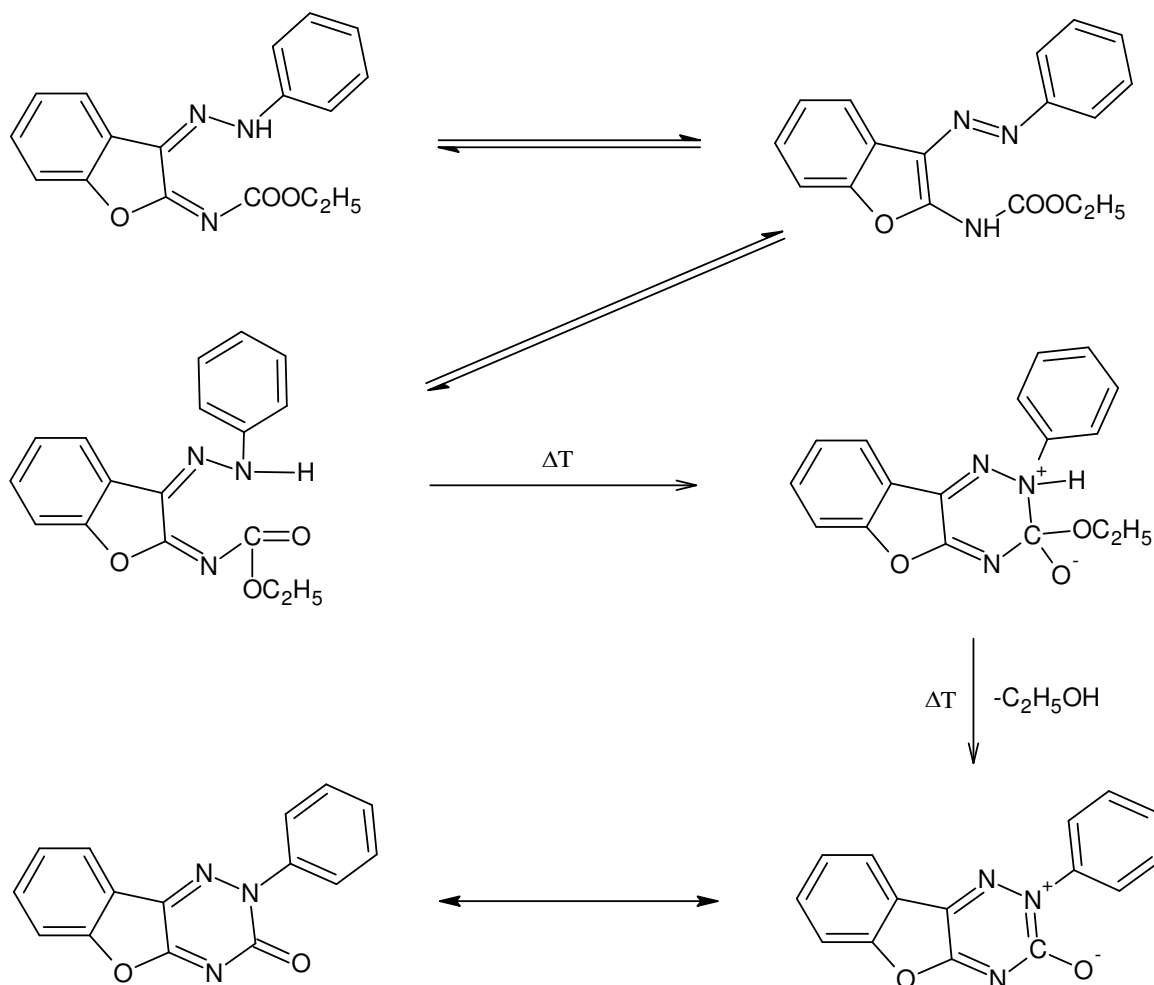
Uzavření 1,2,4-triazinového cyklu (a tím získání hlavní výchozí látky bakalářské práce) bylo docíleno termicky zahříváním hydrazono-karbamátu **VII** refluxováním ve vroucím dekalinu.

Byl použit právě takový objem dekalinu, aby veškerý hydrazono-karbamát **VII** přešel do roztoku. Optimální reakční doba činí 1 hodinu. Po ochazení byl vzniklý žlutý 1,2,4-triazin **VIII** odsát, promyt hexanem a vysušen ve vakuu. Produkt byl rekrystalován z toluenu, který má oproti benzenu přednost v nižší teplotě tuhnutí, díky čemuž lze hlubokým podchlazením roztoku získat 1,2,4-triazin **VIII** ve vysokém výtěžku.



3.1.1. Mechanismus cyklizační reakce

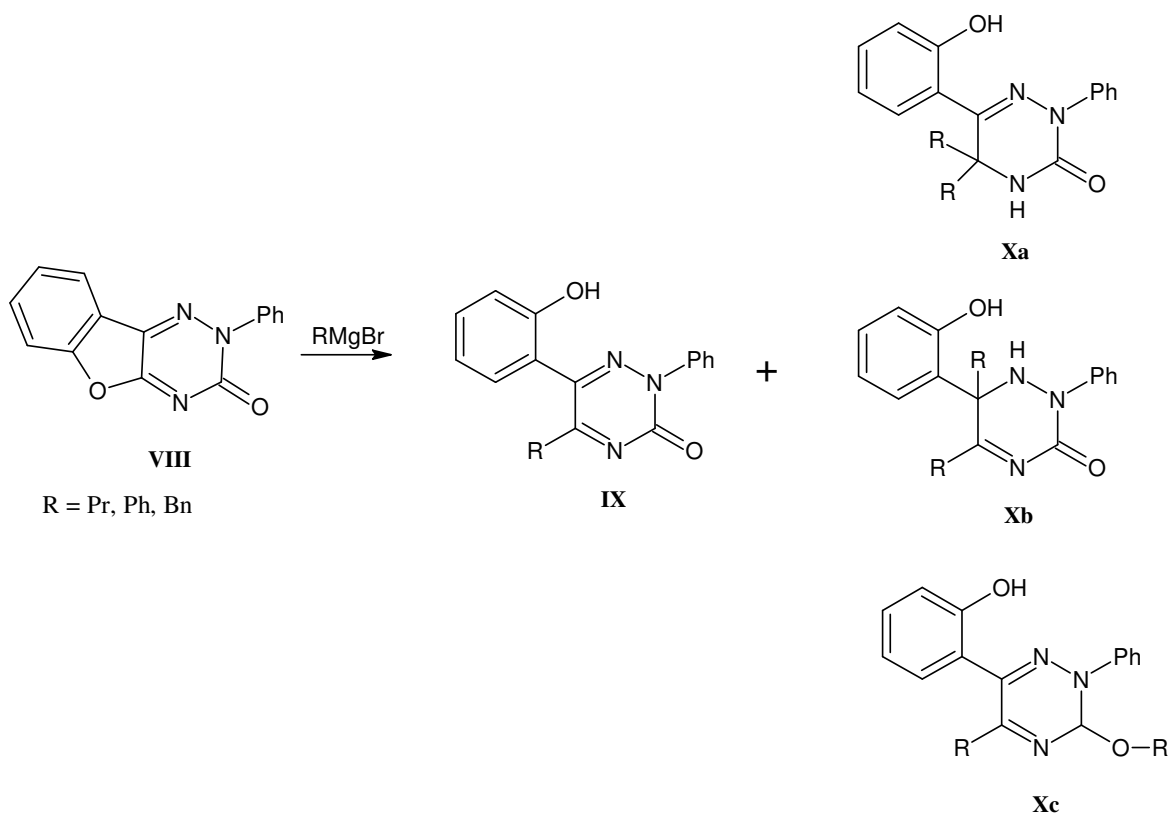
Jako možný mechanismus cyklizace byl formulován reakční průběh, při kterém lze předpokládat, že při zahřívání dochází k zániku intramolekulární vodíkové vazby, kterou je stabilizován pro cyklizaci nepříznivý geometrický izomer, který po nukleofilnímu útoku na karbonylovou skupinu a eliminaci ethanolu poskytuje příslušný kondenzovaný 1,2,4-triazin.



3.2. Štěpení Grignardovými sloučeninami

Grignardovy sloučeniny jsou silnými nukleofily v důsledku velkého rozdílu v elektronegativitě vazebného seskupení uhlík-kov, a lze proto očekávat štěpení benzofuranového cyklu za vzniku 5,6-disubstituovaných triazinů.

Při působení Grignardova činidla na benzofurotriazin **VIII** bylo očekáváno štěpení benzofuranového kruhu a vznik 5,6-disubstituovaných triazinů **IX**, obsahujících v poloze 5 zbytek Grignardova činidla, přičemž prováděné experimenty tuto hypotézu potvrzují. Kromě žádaných produktů byl zaznamenán i vznik vícesubstituovaných triazinů **X**, jejichž struktura dosud nebyla objasněna, neboť v prvním kroku reakce vzniklé 5,6-disubstituované-1,2,4-triaziny **IX** obsahují další centra reaktivity (násobné vazby a málo reaktivní amidický karbonyl), na které se může činidlo adovat. Na základě poznatků z literatury¹¹⁴ připadají v úvahu tři možné produkty **Xa**, **Xb**, **Xc**.



Výchozí benzofurotriazin **VIII** byl podroben působení roztoku propylmagnesium-chloridu, benzylmagnesium-chloridu a fenylmagnesium-chloridu.

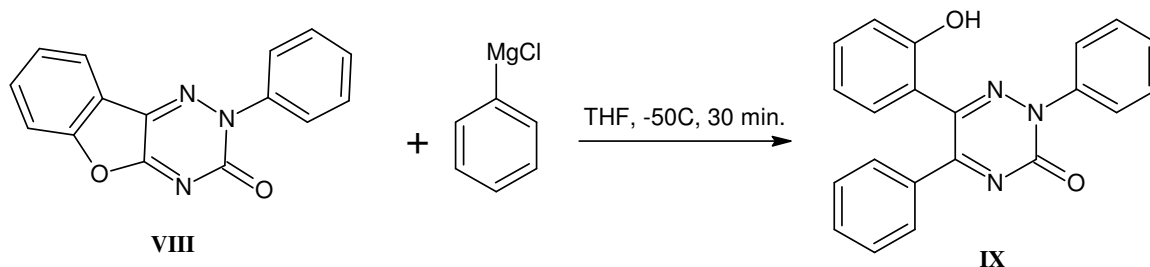
Reakce byly prováděny v bezvodém prostředí THF za různých podmínek, přičemž reakční teploty byly voleny v rozmezí -70°C až 50°C , reakční doby 15 minut až 25 hodin, množství Grignardova činidla od ekvimolárního množství až po desetinásobný přebytek. Reakční směs byla zpracována přidáním ethanolu (odstraní nezreagované Grignardovo činidlo) a odpařením rozpouštědla (THF), čímž byl získán příslušný fenolát 5,6-disubstituovaného 1,2,4-triazinu, jehož suspendováním ve zředěné (1M) kyselině octové byla získána směs derivátů **IX** a **X** ve formě lepivé tuhé hmoty, kterou je možné přecistit suspendováním ve vodně-ethanolickém prostředí.

Co se průběhu reakcí týče, lze na základě mnoha provedených experimentů vyslovit následující závěry:

1) Nízká teplota, krátká reakční doba a malý přebytek činidla podporují vznik hlavního produktu **2**. Nepodařilo se však nalézt takové reakční podmínky, při kterých by vznikal výhradně 5,6-disubstituovaný-1,2,4-triazin **2**. Vždy bylo v reakční směsi přítomno malé množství zmíněného produktu obsahujícího navíc další uhlovodíkový zbytek z Grignardova činidla.

2) Možnosti separace obou produktů reakce byly dány konkrétním použitým činidlem. Směs produktů reakce s propylmagnesium-chloridem a benzylmagnesium-chloridem nebylo možno oddělit ani sloupcovou chromatografií, naproti tom směs produktů reakce s fenylmagnesiumchloridem je dobře dělitelná chromatograficky.

Na základě uvedených zjištění o reakčním průběhu se podařilo připravit 6-(2-hydroxyfenyl)-2,5-difenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-on **IX** (podrobnosti o reakčních podmínkách jsou uvedeny ve schématu), ovšem produkty prováděných reakcí vždy obsahovaly značné množství nečistot, proto bylo přistoupeno k jejich dělení na náplňové separační koloně.

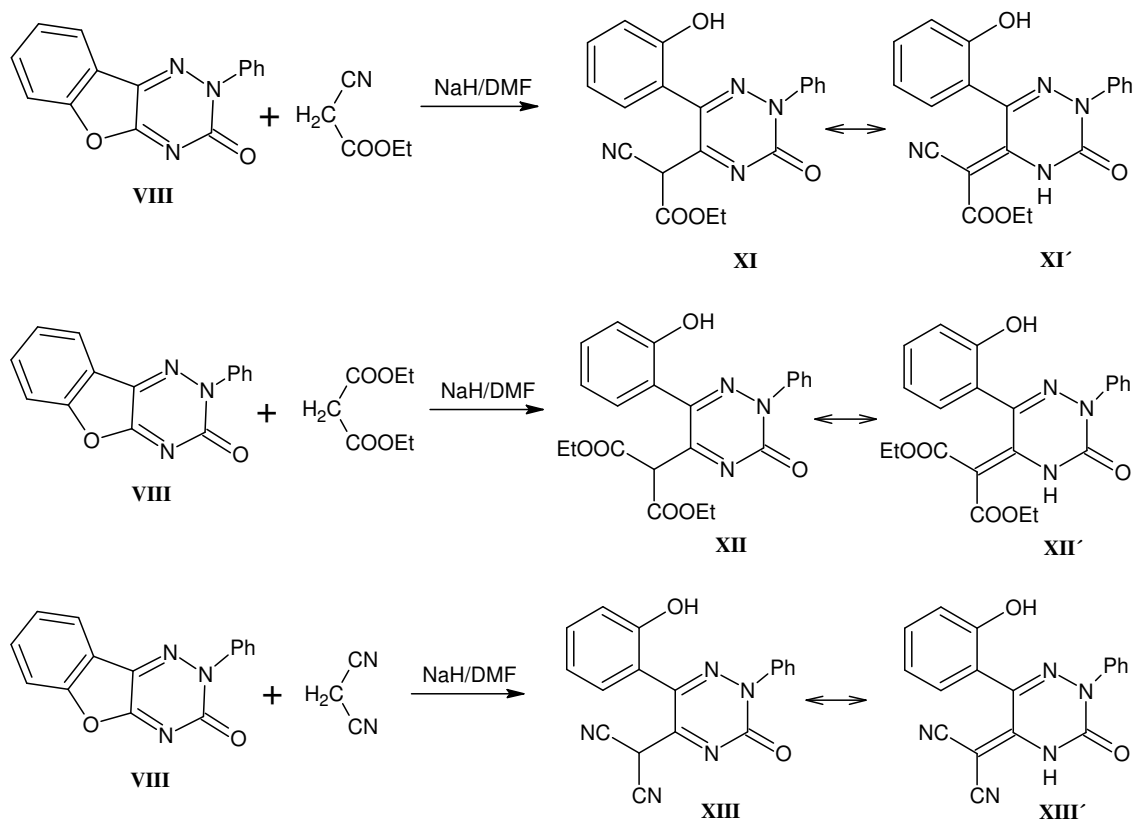


3.3. Štěpení karbanionty

Ke štěpení benzofuranového kruhu bylo použito také karbaniontů, které jsou konjugovanými basemi C-kyselin. Odpovídající karbanionty byly připraveny odštěpením kyselého atomu vodíku z C-kyselin působením hydridu sodného, který byl suspendován v bezvodém DMF.

3.3.1. Štěpení karbaniontem ethylkyanoacetátu, diethylmalonátu a malondinitrilu

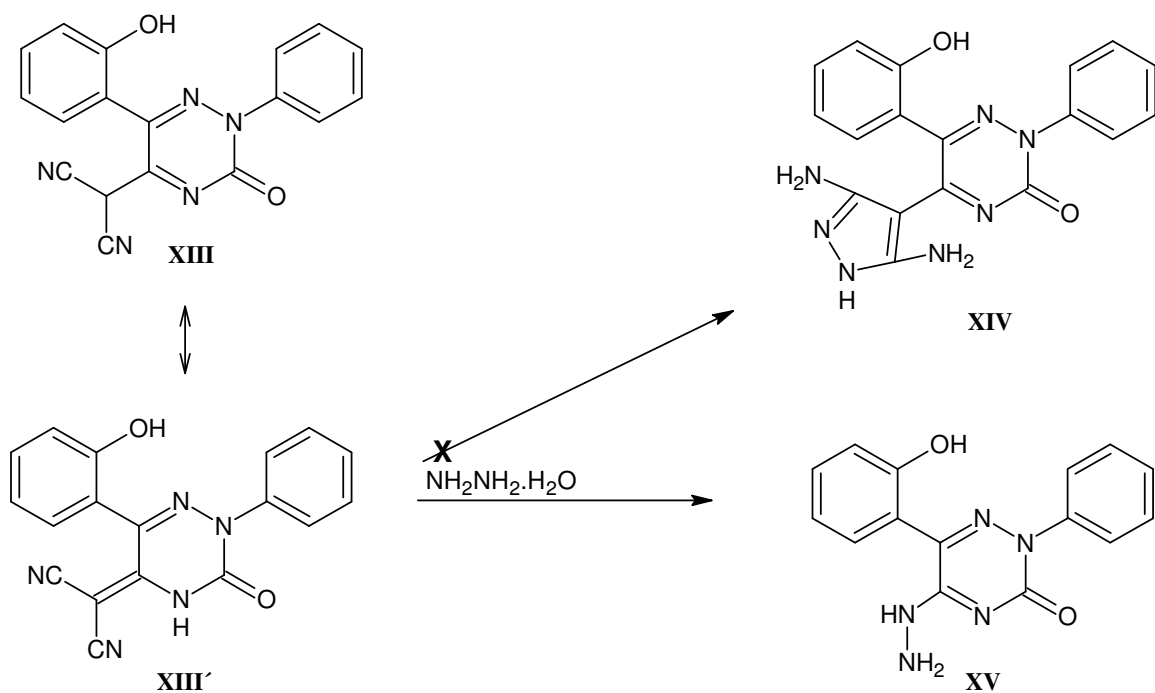
Působením aniontů, připravených z ethylkyanoacetátu, diethylmalonátu a malondinitrilu působením hydridu sodného v prostředí suchého DMF na výchozí benzofurotriazin **VIII** byly připraveny následující deriváty: ethyl-[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]kyanoacetát **XI**, diethyl[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandioát **XII** a [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandinitril **XIII**. U těchto sloučenin lze uvažovat i příslušné tautomerní formy **XI'**, **XII'**, **XIII'**.



Při přípravě bylo postupováno tak, aby byla nejprve připravena suspenze hydridu sodného v suchém DMF, do které byl následně přes septum injektováno ekvimolární množství C kyseliny, a takto vzniklá směs se ponechala 15-30 minut míchat při pokojové teplotě, čímž došlo k vygenerování karbaniontu za současného vyčeření suspenze a vzniku žlutého zbarvení. Poté byl do takto předem připraveného roztoku obsahujícího příslušný karbanion injektován předem připravený roztok benzofurotriazinu **VIII** v DMF. Reakční podmínky byly voleny následující: množství C-kyseliny ekvimolární, reakční teplota 20°C, reakční doba 1 hodina. Produkt byl získán ve formě sraženiny po vlití reakční směsi do nadbytku zředěné kyseliny octové resp. solanky s příměsí kyseliny octové. Krystalizace takto získaného produktu byla provedena ze směsi ethanol/voda (použito pro rekrystalizaci derivátu **XI**) nebo ze samotného ethanolu (použito pro rekrystalizaci derivátu **XII**).

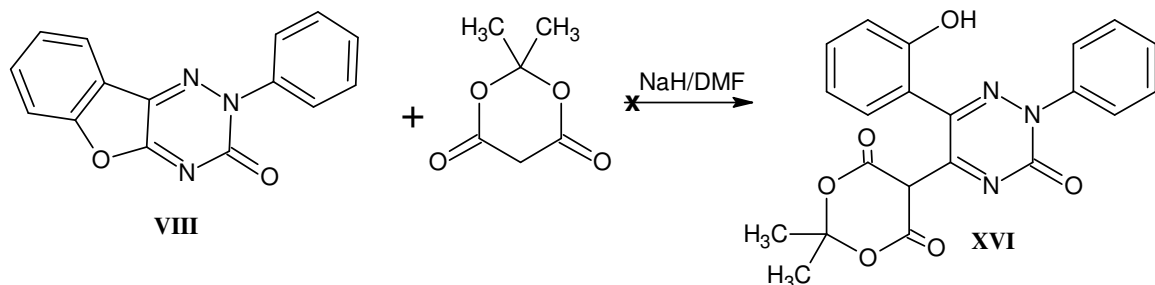
Naproti tomu separace derivátu **XIII**, který byl připraven obdobně jako předchozí sloučeniny byla obtížná vzhledem k tomu, že látka vypadává z reakční směsi po přidání solanky ve formě oleje. Pokusy o krystalizaci látky z různých rozpouštědel nebyly úspěšné; stejně tak pokusy o získání krystalické látky odpařením zbytkového rozpouštědla za pomoci vysokého vakua, což pravděpodobně svědčí o velmi silné vazbě iontového rozpouštědla (DMF) na molekuly derivátu **XIII**, který byl proto čištěn použitím náplňové separační kolony, čímž byl získán derivát **XIII** ve formě žlutých krystalů.

Následující experimenty, prováděné se získanými deriváty **IV** a **V** byly prováděny s cílem další modifikace jejich struktury. Proto byl [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandinitril **XIII** refluxován s roztokem hydrazin-hydrátu, neboť byl očekáván vznik 5-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-onu **XIV**, ovšem očekávání se nepotvrdilo a namísto toho vznikl hydrazino-derivát **XV**, (který byl pro srovnání připraven také hydrazinolýzou výchozího benzofurotriazinu **VIII**), což svědčí o proběhnutí hydrazinolýzy kvůli nepříznivé tautomerii - lze předpokládat, že v reakční směsi převažoval tautomer **XIII'**.



3.3.2. Štěpení Meldrumovou kyselinou

Vzhledem k tomu, že Meldrumova kyselina je typickou silnou C-kyselinou, byl očekáván obdobný průběh reakce jako v předchozích případech za vzniku příslušného derivátu **XVI**, avšak analýzou reakční směsi po reakci výchozího bezofurotriazinu **VIII** s Meldrumovou kyselinou za působení suspenze NaH v DMF za obvyklých reakčních podmínek bylo zjištěno, že reakční směs obsahuje převážně výchozí látku, proto bylo přistoupeno ke zvýšení reakční teploty na 50°C a prodloužení doby reakce na 12 hodin, ale ani tato modifikace reakčních podmínek nevedla k rozštěpení furanového cyklu.

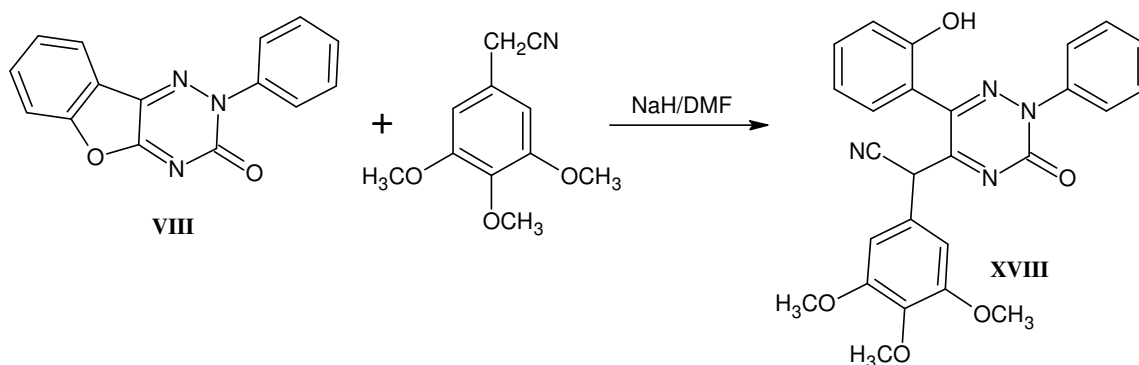
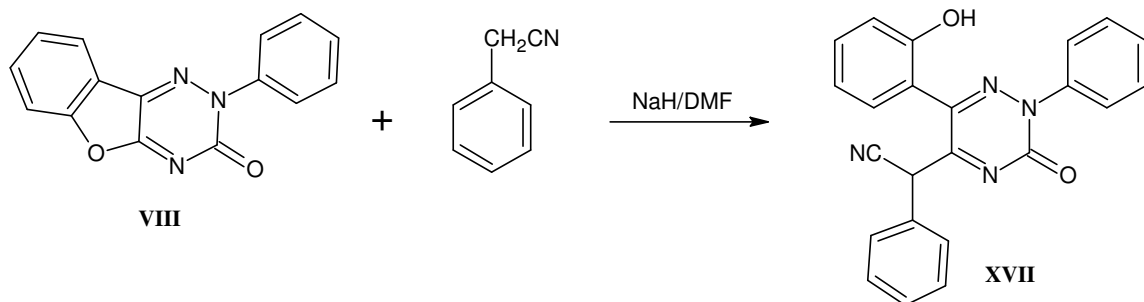


Vysvětlení je možné hledat ve skutečnosti, že Meldrumova kyselina je silnou kyselinou, takže její konjugovaná báze bude slabou bází a proto není ochotna rozštěpit benzofuranový cyklus.

3.3.3. Štěpení karbaniontem fenylacetonitrilu, (3,4,5-trimethoxyfenyl)acetonitrilu a difenylacetonitrilu

Fenylacetonitril a (3,4,5-trimethoxyfenyl)acetonitril jsou dalšími obvyklými C-kyselinami, jejichž anionty byly rovněž použity k rozštěpení benzofuranového cyklu benzofuro-1,2,4-triazinu **VIII**, podobně jako estery a nitrily kyseliny malonové, ovšem s tím rozdílem, že k požadované konverzi se dalo dospět prováděním reakcí za drastičtějších podmínek, neboť mírné reakční podmínky, které byly použity při štěpení benzofuranového cyklu deriváty kyseliny malonové nepodporovaly tuto reakci.

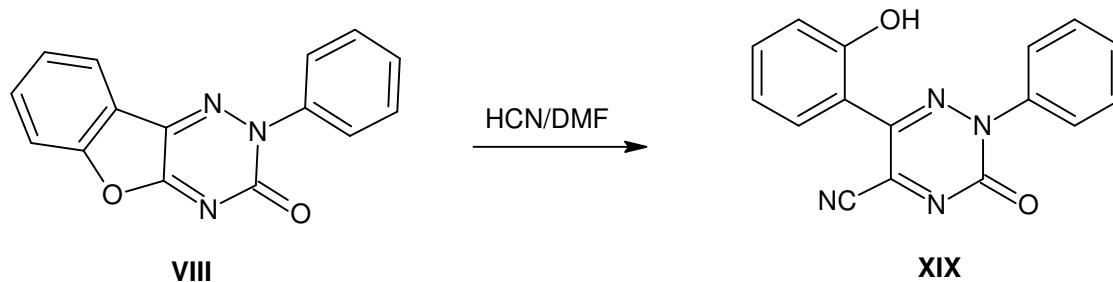
Tak se podařilo působením karbaniontů, generovaných z těchto sloučenin působením suspenze hydridu sodného v suchém DMF za teploty 60 resp. 80°C a reakční doby 4 hodiny na benzofurotriazin **VIII** připravit následující deriváty: [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]fenylacetonitril **XVII** a [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl](3,4,5-trimethoxyfenyl)acetonitril **XVIII**.



Dále bylo usilováno o rozštěpení benzofuranového cyklu karbaniontem vzniklým z difenylacetonitrilu. Po přidání difenylacetonitrilu do suspenze hydridu sodného v suchém DMF došlo k vyčeření suspenze za vzniku špinavě zeleného roztoku, z čehož lze usuzovat na generaci příslušného karbaniontu, ovšem po přidání benzofurotriazinu **VIII** již dále reakce neprobíhala (což bylo ověřeno analýzou reakční směsi), a to ani po úpravě reakčních teploty na 80°C a reakční doby na 20 hodin. Za příčinu inertnosti tohoto karbaniontu vůči furanovému cyklu benzofurotriazinu **VIII** pravděpodobně považovat nepříznivé sterické faktory.

3.3.4. Štěpení kyanovodíkem

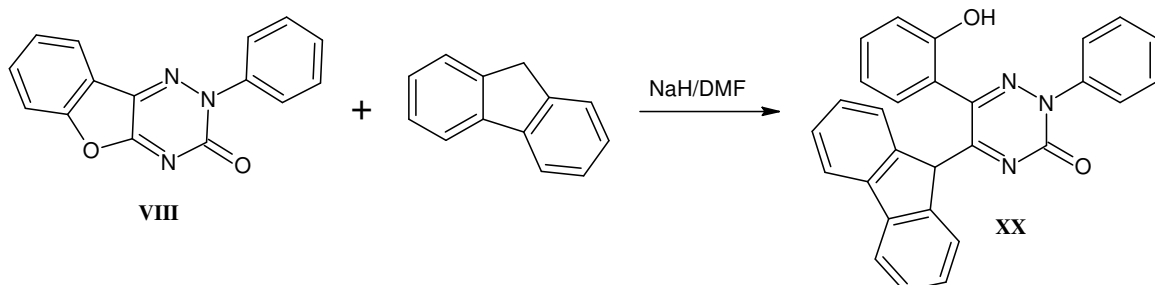
Pozornost byla věnována i reakcím, jenž by vedly k zavedení nitrilové skupiny do polohy 5. Působením roztoku kyanidu sodného v suchém DMF na benzofurotriazin **VIII** po dobu 72 hodin nedošlo k žádné reakci, proto bylo přistoupeno k použití kapalného kyanovodíku, který byl přidán k roztoku benzofurotriazinu **VIII** v suchém DMF (byl zvolen 15 molární nadbytek kyanovodíku a reakční doba 18 hodin při pokojové teplotě). Obdobný průběh měla reakce ... Tímto postupem byl připraven 6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-karbonitril **XIX** a bylo jej možno přečistit rekrystalizací z isopropylalkoholu.



3.3.5. Štěpení 9H-fluorenem

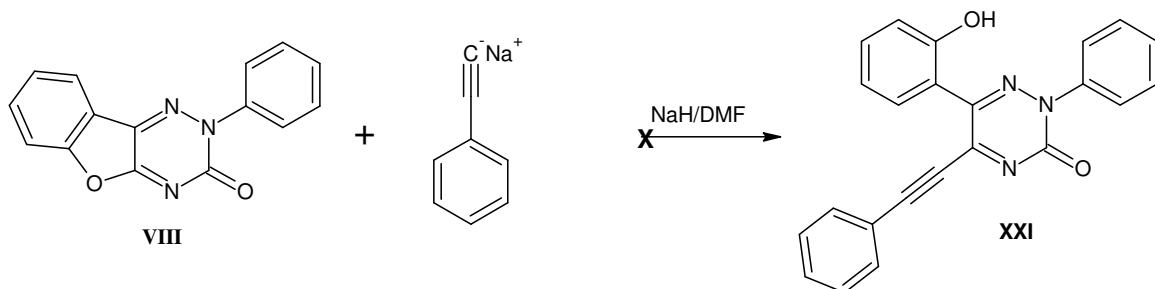
Působením karbaniontu, generovaného z 9H-fluorenu hydridem sodným v prostředí DMF na výchozí benzofurotriazin **VIII** se podařilo připravit 5-(9H-fluoren-9-yl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-on **XX**, který byl vyzolován

z reakční směsi po přidání solanky okyselené kyselinou octovou a ochlazení v lednici ve formě oranžových krystalů, které však obsahují pevně navázané stopy fluorenu viditelné v NMR-spektru a obtížně odstranitelné rekrystalizací. Tato výchozí látka byla proto odstraněna promýváním produktu hexanem.



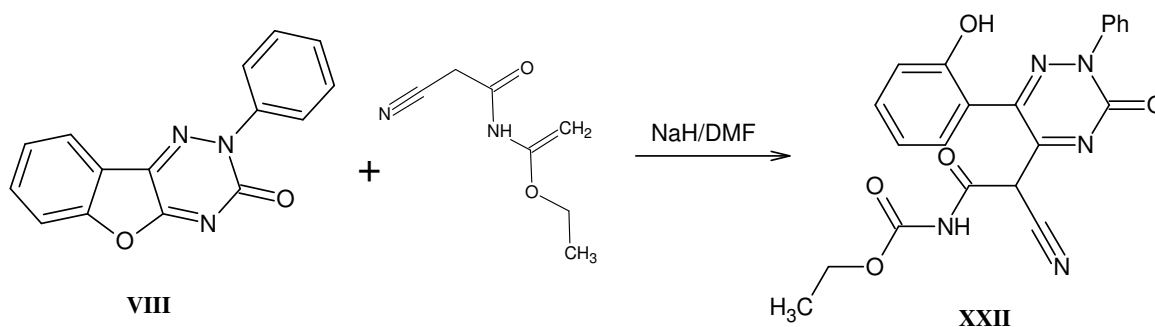
3.3.6. Štěpení fenylacetylidem

Pokusy o rozštěpení furanového kruhu benzofurotriazinu **VIII** fenylacetylidem sodným, který byl připraven působením kovového sodíku na etherických roztok fenylacetylenů, byly neúspěšné. K reakci nedošlo ani po 15-ti hodinách míchání směsi při 50°C pravděpodobně proto, že fenylacetylidový anion je příliš slabým nukleofilem a není tak ochoten rozštěpit furanový cyklus, což bylo dokázáno nepřítomností požadovaného produktu (dle LC-MS). Zpracováním reakční směsi byla vyizolována výchozí látka, požadovaný produkt **XXI** nebyl přítomen.



3.3.7. Štěpení kyanacetyluretanem

Kyanacetyluretan (systematicky ethyl-kyanoacetyl-karbamát) obsahuje kyselý atom vodíku, jehož odštěpením byl podobně jako v předcházejících případech připraven příslušný karbanion. Bylo zjištěno, že působením roztoku tohoto karbaniontu lze snadno štěpit furanový cyklus, díky čemuž se podařilo připravit [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]kyanacetyluretan **XXII**, který byl z reakční směsi vyizolován ve formě nažloutlých krystalů po přidání vody a ochlazení. Vzhledem k náchylnosti připravené sloučeniny k hydrolyze byl produkt nakonec rekrystalován ze směsi methanol/hexan.



3.4. Štěpení dalšími nukleofily

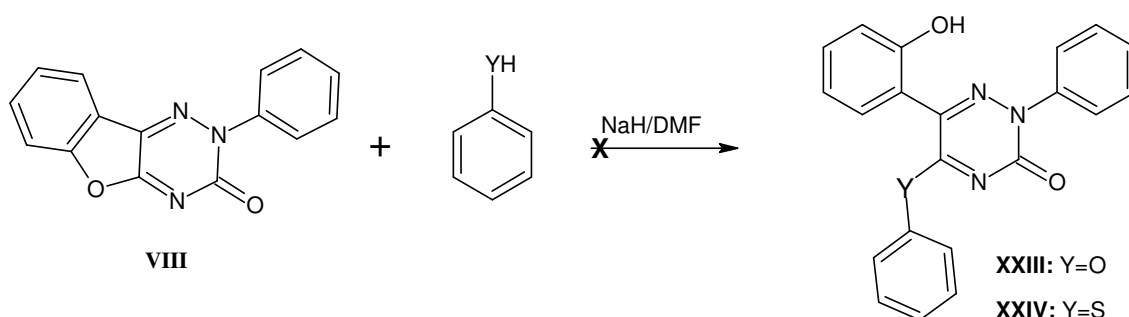
Jevilo se zajímavé vyzkoušet, jestli lze rozštěpit furanový cyklus benzofurotriazinu **VIII** pomocí dalších nukleofilů, které nejsou karbanionty. Za tímto účelem byly vybrány následující nukleofily – fenolátový, thiofenolátový a konečně také fluoridový aniont.

3.4.1. Štěpení fenolátovým a thiofenolátovým aniontem

Po přidání fenolu (resp. thiofenolu) do suspenze hydridu sodného v suchém DMF došlo okamžitě k vyčeření suspenze, což svědčí o vzniku fenolátu

(resp. thiofenolátu) sodného. Následně byl do tohoto roztoku přidán roztok benzofurotriazinu **VIII** a vzniklá směs se ponechala reagovat za míchání 4 hodiny při 100°C (resp. 4 hodiny při 80°C). Analýzou reakční směsi pomocí TLC-detekce a následně LC-MS analýzou sraženiny, získané po přidání nadbytku solanky okyselené kyselinou octovou k reakční směsi bylo zjištěno, že dochází k částečné konverzi, neboť RS i sraženina obsahovaly stopy produktů sloučenin **XXIII** a **XXIV**.

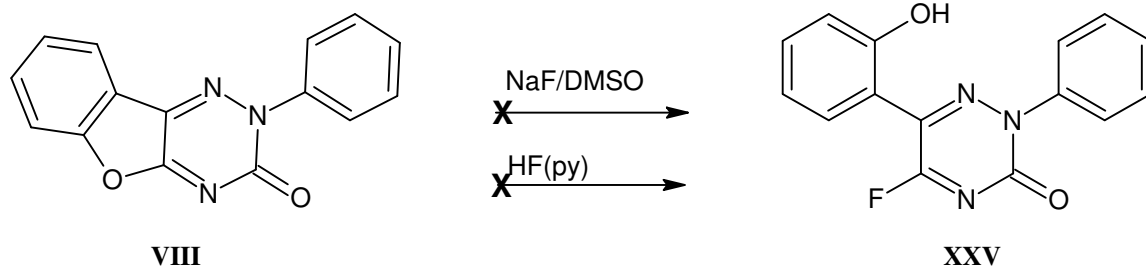
Vzhledem k tomu, že reakční směs obsahovala převážně výchozí látku a produkt byl ve směsi výrazně minoritní složkou (což lze vysvětlit nedostatečnou nukleofilitou použitých anionů) bylo od dalších pokusů o izolaci produktu upuštěno.



3.4.2. Štěpení fluoridovými anionty

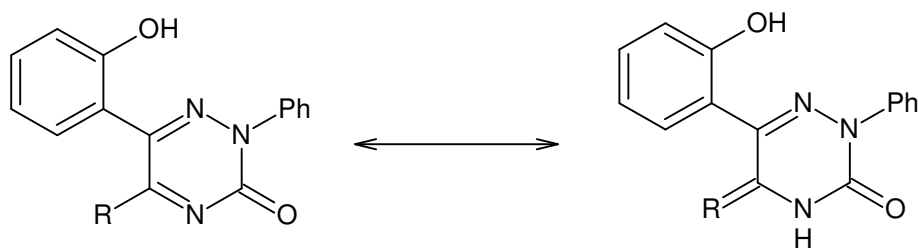
Při pokusech rozštěpit furanový cyklus benzofurotriazinu **1** a získat tak triazinový derivát **XXV** substituovaný v poloze 5 fluorem bylo bez úspěchu použito následujících činidel: fluoridu sodného v prostředí DMF a bezvodého fluorovodíku v prostředí pyridinu. Reakce byly prováděny s desetinásobnými molárními přebytky činidla (tj. suspenze NaF v suchém DMF a 70%-ního roztoku HF v pyridinu), kterým bylo působeno přímo na benzofurotriazin **VIII** po dobu 30-ti hodin, ovšem ke štěpení furanového kruhu nedošlo, což bylo dokázáno analýzou reakční směsi (TLC). Při provádění experimentů bylo nutné také přihlížet k omezením týkajícím se teploty a použité reakční nádoby, neboť fluorovodík leptá sklo, a bylo ověřeno, že 70%-ní roztok fluorovodíku působí na sklo rovněž korozivně, proto byla reakce prováděna v plastové nádobě.

Příčina nereaktivnosti fluoridů a fluorovodíku v bazickém prostředí pyridinu vůči benzofurotriazinu **VIII** spočívá pravděpodobně v nedostatečné nukleofilitě fluoridového aniontu.



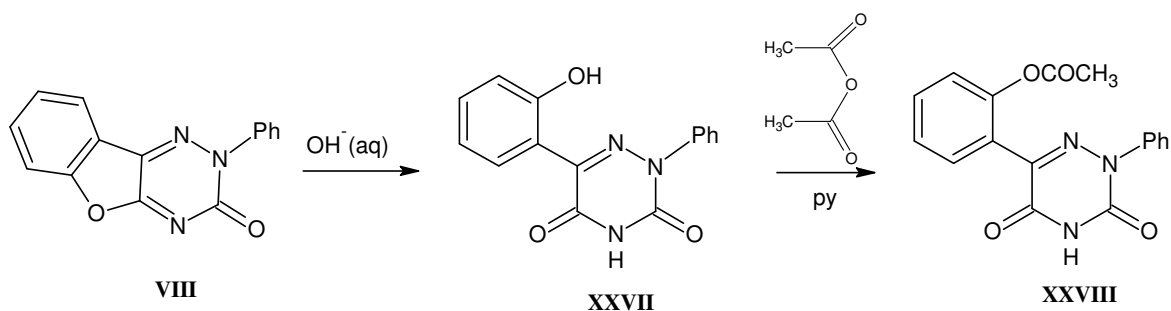
3.5. Alkylace na dusíku N-4

Vzhledem k existenci dvou tautomerních forem připravených 5,6-disubstituovaných-1,2,4-triazinů (znázorněno ve schématu) byla uvažována možnost další modifikace těchto připravených sloučenin alkylací na dusíku N-4. V souladu s tímto záměrem byl nejprve pro nedostatek potřebných sloučenin použit jako modelový substrát pro další alkylační reakce O-acylovaný 1,2,4-triazin-3,5-dion **XXVIII**, který je strukturně podobný připraveným derivátům, které měly být následně alkylovány za podobných podmínek, avšak vzhledem k časovým omezením a nedostatku potřebných sloučenin byla nakonec alkylována pouze modelová látka, a to s vědomím o možné rozdílnosti reakčních podmínek alkylace modelové látky a 5,6-C-disubstituovaných derivátů 1,2,4-triazin-3-onů **XXVI**.



3.5.1. Příprava modelové látky pro alkylační reakce

O-acylovaný 1,2,4-triazin-3,5-dion **XXVIII** byl připraven acylací 6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dionu **XXVII**¹¹⁰, který byl získán alkalickou hydrolýzou výchozího benzofurotriazinu **VIII**.



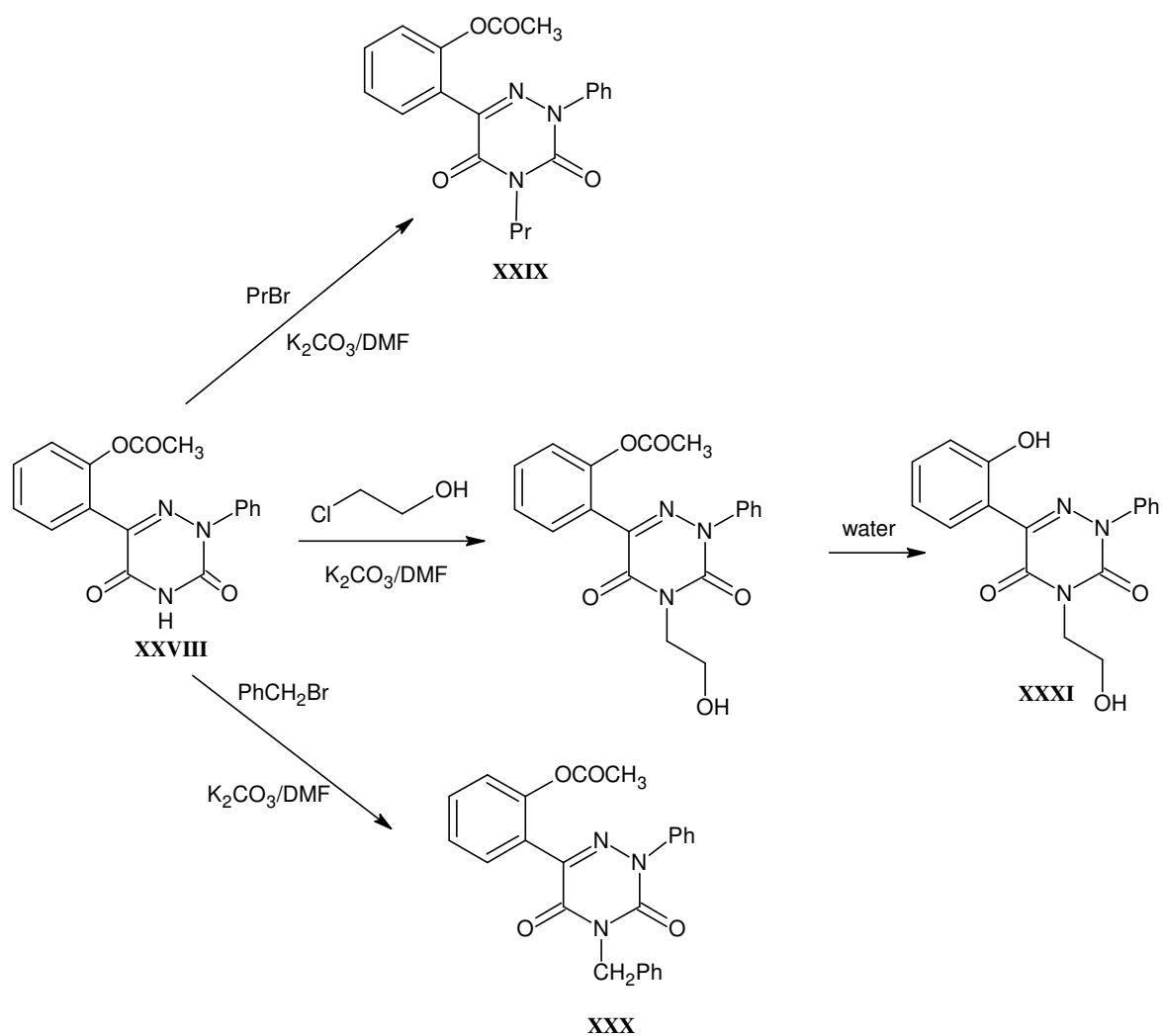
K acylaci derivátu **XXVII** bylo použito acetanhydridu v prostředí pyridinu a průběžnou TLC kontrolou reakční směsi bylo zjištěno, že k úplné konverzi výchozí látky došlo po 4 hodinách míchání reakční směsi při teplotě 80°C. Separace získaného O-acylovaného derivátu **X** byla prováděna více způsoby. Bylo zjištěno, že se derivát **XXVIII** po přidání nadbytku studené vody k reakční směsi vylučuje ve formě bílých mazlavých vloček, pokud je do takto vzniklého roztoku přidáno malé množství diethyletheru, který působí jako iniciátor krystalizace (nečistoty, které brání tvoření krystalů, se koncentrují v etherové vrstvě a tvorba krystalů počíná na fázovém rozhraní vodné a etherické vrstvy). Podstatnou nevýhodou tohoto postupu je pomalé vylučování krystalu ve vodném prostředí, což přináší riziko hydrolyzy produktu. Proto byl vyvinut takový postup separace, při kterém se nejprve reakční směs odpaří na rotační vakuové odparce, a vzniklý olejovitý zbytek se poté rozpustí v methanolu. Tento methanolický roztok je posléze postupně za míchání kapán do velkého množství studené vody, čímž okamžitě vznikají bílé krystaly, které je možno bez obtíží odsát a promýt vodou a hexanem za účelem vymytí nečistot a rychlého vysušení.

3.5.1. Alkylace modelové látky halogenovanými alkylačními činidly

V první řadě byla zkoušena reaktivita typických alkylačních činidel (konkrétně ethylbromidu, propylbromidu, propyljodidu, isopropylbromidu a chlorethanolu) k modelové sloučenině **XXVIII** za přítomnosti organických bazí. První zkoušenou bazí byl triethylamin, který ovšem reagoval přednostně s alkylačním činidlem za vzniku kvartérní amoniové soli. Proto byl triethylamin následně nahrazen méně nukleofilními, stericky bráněnými basemi – konkrétně diisopropylethylaminem a DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene). Kvůli nízkým výtěžkům a potížím se separací

produktu byl dále ve funkci báze používán suchý uhličitan draselný suspendovaný v DMF, který se osvědčil.

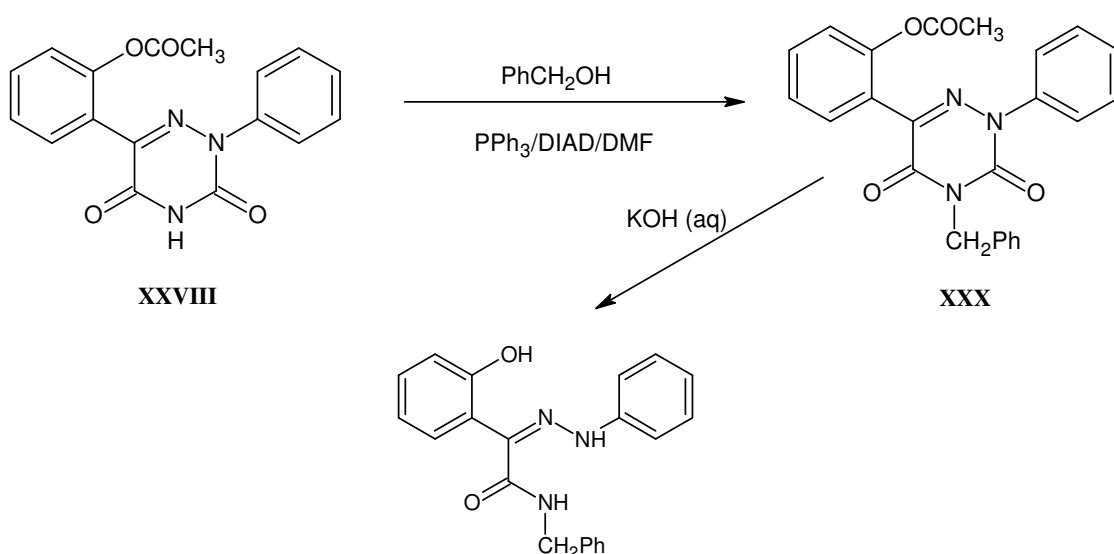
Tak se podařilo působením výše zmíněných alkylačních činidel na O-acylovaný 1,2,4-triazin-3,5-dion **XXVIII** připravit následující N-4-alkylované deriváty modelové sloučeniny: 2-(3,5-dioxo-2-fenyl-4-propyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenylacetát **XXIX**, 2-(4-benzyl-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenylacetát **XXX** a 4-(2-hydroxyethyl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)-dion **XXXI**. Je pozoruhodné, že u derivátu **XIX** a **XXX** zůstala po izolaci látka srážením v nadbytku studené vody zachována chránící skupina (O-acyl), kdežto při izolaci derivátu **XXXI** došlo k odštěpení acylové skupiny (potvrzeno NMR spektroskopií). Je pravděpodobné, že došlo k hydrolyze acylu působením kyselého vodného prostředí při izolaci.



3.5.2. Alkylace modelové látky za podmínek Mitsunobovy reakce

Jevilo se zajímavé pokusit se alkylovat derivát **XXVIII** za podmínek Mitsunobovy reakce, která využívá jakožto alkylačního činidla alkoholu a probíhá za přítomnosti PPh_3 resp. PBU_3 a DEAD resp. DIAD.

Proto byla modelová látka **XXVIII** podrobena působení benzylalkoholu za přítomnosti PPh_3 a DIAD (diisopropylazodikarboxylát) v prostředí bezvodého THF, přičemž bylo postupováno tak, že nejprve byl v THF za míchání předložen 0,4 mmol PPh_3 a DIAD, a do takto vzniklé reakční směsi bylo po 5-ti minutách míchání vneseno 0,25 mmol derivátu **XXVIII** a 0,25 mmol benzylalkoholu. Reakční směs byla následně míchána při pokojové teplotě za současné kontroly reakce pomocí LC-MS. Po 20-ti hodinách byl odpařen THF na rotační vakuové odparce a odparek extrahován toluenem. Další úsilí bylo zaměřeno na extrakci derivátu **XXX**, který byl přítomen v toluenové fázi (projevil se v LC-MS spektru jakožto molekulární ion $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 431,11) do fáze vodné, přičemž k extrakci byl použit roztok KOH v očekávání, že dojde k extrakci vzniklého fenolátu derivátu **XXX** do vodné fáze. Místo toho však došlo vlivem alkalického prostředí ke štěpení 1,2,4-triazinového cyklu za vzniku derivátu **XXXII**, který se projevil v LC-MS molekulárním iontem $[\text{M}-\text{H}]^-$ 344,05. Nestabilita podobných N-4 alkylovaných sloučenin je známa také z literatury¹¹⁵. Použitý postup byl vyzkoušen pouze jako předběžný pokus o co nejjednodušší izolaci produktu z reakční směsi místo náročnější separace na chromatografické koloně, ovšem bylo zjištěno, že je pro syntézu nepoužitelný z důvodu výše zmíněného štěpení 1,2,4-triazinového cyklu.



4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Teploty tání byly měřeny na Boetiově bloku a nejsou korigovány.

CHN elementární analýzy byly provedeny na přístroji EA 1108 Elementar Analyser (Fisons Instrument).

IČ spektra byla měřena na přístroji ATI Unicam Genesis FTIR za použití KBr tabletové techniky.

Hmotnostní spektra byla měřena na hmotnostním spektrometru TSQ Quantum Access / UHPLC Accela (Thermo Scientific USA) využívajícím chemické ionizace pomocí APCI.

^1H a ^{13}C -NMR spektra byla měřena v DMSO- d_6 , na přístroji Bruker Avance 300 MHz DRX.

Poměry rozpouštědel jsou udány v objemových poměrech.

Ethyl-[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]kyanoacetát (XI)

K 0,75 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 0,75 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H_2O) DMF bylo za stálého míchání přidáno mikropipetou 0,75 mmol (tj. 85 mg) ethylkyanoacetátu a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty 15 minut do vyčerpání suspenze a vzniku homogenního žlutého roztoku, do kterého byl následně postupně přidán roztok 0,5 mmol (131 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla po 1 hodině míchání převedena do 20 ml 0,1 M vodného roztoku kyseliny octové. Po 15 hodinách stání při 2-5°C se vyloučily žluté krystaly, které byly odsáty a na filtru promývány vodou. Rekrytalováno ze směsi ethanol/voda, odfiltrováno, sušeno na vzduchu a v exsikátoru.

Výtěžek: 134,4 mg, tj. 71,4 % světle žlutých krystalů, teplota tání 218-219 °C

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (376,4)

vypočteno: 63,82 %C 4,29 %H 14,88 %N

nalezeno: 63,93 %C 4,35 %H 15,10 %N

IČ spektrum: 3322, 2360, 2342, 2211, 1716, 1676, 1586, 1492, 1447, 1250, 1156, 1056, 840, 816, 756, 695, 618, 607, 508 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,24 (t, J=7.04 Hz, 3 H, CH₃), 4,28 (q, J=6.89 Hz, 2 H, CH₂), 6,73 – 6,97 (m, 2 H, arom.), 7,20 – 7,36 (m, 2 H, arom.), 7,36 – 7,45 (m, 1 H, arom.), 7,50 (t, J=7.50 Hz, 2 H, arom.), 7,55 – 7,65 (m, 2 H, arom.) 9,93 (s, 1 H, OH) 12,27 (s, 1 H, CH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 13,9; 62,0; 74,3; 112,8; 115,5; 119,0; 119,5; 124,8; 128,0; 128,7; 130,8; 131,7; 139,4; 140,3; 143,3; 149,8; 156,5; 167,7.

TLC: R_f = 0,5 (CHCl₃/MeOH 40/1)

λ_{max.} = 372 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 374,94 (100) [M-H]⁻

**Diethyl-[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandioát
(XII)**

K 0,75 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 0,75 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H₂O) DMF bylo za stálého míchání přidáno mikropipetou 0,75 mmol (tj. 125 mg) diethylesteru kyseliny malonové a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty 30 minut do vyčerení suspenze a vzniku homogenního žlutého roztoku, do kterého byl následně postupně přidán roztok 0,5 mmol (131 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla po 1 hodině míchání převedena do 20 ml 0,1 M vodného roztoku kyseliny octové. Po 5 hodinách stání při 2-5°C se vyloučily žluté krystaly, které byly odsáty a promývány na filtru malým množstvím etheru. Rekrystalováno z ethanolu, odfiltrováno, sušeno na vzduchu.

Výtěžek: 170,5 mg, tj. 80,5 % světle žlutých krystalů, teplota tání 176-177 °C

C₂₂H₂₁N₃O₆ (423,4)

vypočteno: 62,41 %C 5,00 %H 9,92 %N

nalezeno: 63,57 %C 5,32 %H 10,16 %N

IČ spektrum: 3395, 3287, 2983, 1710, 1667, 1608, 1596, 1497, 1454, 1433, 1332, 1305, 1262, 1230, 1153, 1079, 1079, 1059, 1031, 792, 754, 696, 594 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,02 (t, J=7.14 Hz, 3 H, CH₃), 1,17 (t, J=7.14 Hz, 3 H, CH₃), 3,20 – 3,30 (m, 2 H, CH₂), 4,08 – 4,27 (m, 2 H, CH₂), 6,74 – 6,88 (m, 2

H, arom.), 7,12 -7,29 (m, 2 H, arom.), 7,30 – 7,40 (m, 1 H, arom.), 7,41 – 7,50 (m, 2 H, arom.), 7,50 – 7,59 (m, 2 H, arom.), 9,73 (s, 1 H, OH), 11,56 (s, 1 H, CH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 13,1; 13,8; 60,6; 61,1; 97,6; 115,5; 118,1; 119,6; 124,7; 127,4; 128,5; 130,8; 131,4; 139,7; 140,6; 141,3; 144,2; 156,1; 163,1; 167,3.

TLC: R_f = 0,6 (CHCl₃/MeOH 40/1).

λ_{max.} = 261 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 422,73 (100) [M-H]⁻

[6-(2-Hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]fenylacetonitril (XVII)

K 1,0 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 1,0 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H₂O) DMF bylo za stálého míchání přidáno mikropipetou 1,0 mmol (tj. 117 mg) acetonitrilu a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hodiny do vyčerení suspenze a vzniku homogenního zeleného roztoku, do kterého byl následně postupně přidán roztok 0,5 mmol (131 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla po 4 hodinách míchání při 80°C a následném ochlazení na laboratorní teplotu převedena do předem připravené směsi 5 ml 1 M vodného roztoku kyseliny octové a 20 ml solanky. Po 10 hodinách stání při 2-5°C se vyloučily žluté krystaly, které byly odsáty a na filtru promývány vodou. Rekrystalováno ze směsi ethanol/voda, odfiltrováno, sušeno na vzduchu.

Výtěžek: 167,8 mg, tj. 88,4 % světle žlutých krystalů, teplota tání 240-241 °C

C₂₃H₁₆N₄O₂ (390,4)

vypočteno: 72,62 %C 4,24 %H 14,93 %N

nalezeno: 72,55 %C 4,35 %H 14,78 %N

IČ spektrum: 3451, 3386, 3225, 3098, 2361, 2340, 2002, 1700, 1588, 1497, 1458, 1333, 1133, 759, 690 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 6,80 – 6,91 (m, 2 H, arom.), 7,21 – 7,60 (m, 12 H, arom.), 9,96 (s, 1 H, OH), 10,54 (br. s., 1 H, CH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 87,4; 115,5; 117,3; 119,0; 120,7; 124,7; 126,9; 127,0; 128,4; 128,9; 129,2; 129,7; 131,0; 131,4; 132,9; 138,6; 140,1; 142,1; 145,8; 156,4.

TLC: R_f = 0,4 (CHCl₃/MeOH 40/1)

$\lambda_{\text{max.}} = 267 \text{ nm}$

MS (CI, m/z (rel. %)) 378,98 (100) [M-H]⁻

[6-(2-Hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl](3,4,5-trimethoxyfenyl)acetonitril

(XVIII)

K 2,0 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 2,0 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H₂O) DMF bylo za stálého míchání přidáno mikropipetou 1,0 mmol (tj. 117 mg) acetonitrilu a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty 2 hodiny do vyčerení suspenze a vzniku homogenního roztoku, do kterého byl následně postupně přidán roztok 0,5 mmol (131 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla po 4 hodinách míchání při 60°C a následném ochlazení na laboratorní teplotu převedena do předem připravené směsi 5 ml 1 M vodného roztoku kyseliny octové a 25 ml solanky. Po 30 hodinách stání při 2-5°C se vyloučily oranžové krystaly, které byly odsáty a na filtru promývány vodou. Rekrystalováno ze směsi aceton/voda, odfiltrováno, sušeno na vzduchu.

Výtěžek: 173 mg, tj. 73,5 % oranžových krystalů, teplota tání 189-190 °C

C₂₆H₂₂N₄O₅ (470,5)

vypočteno: 66,37 %C 4,71 %H 11,91 %N

nalezeno: 66,55 %C 4,95 %H 11,78 %N

IČ spektrum: 3375, 2942, 2920, 2836, 2198, 1712, 1589, 1502, 1457, 1329, 1242, 1131, 999, 758 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 3,32 (s, 3 H, OCH₃), 3,71 (s, 3 H, OCH₃), 6,68 (s, 2 H, arom.), 6,78 – 6,94 (m, 2 H, arom.), 7,23 – 7,37 (m, 3 H, arom.), 7,38 – 7,49 (m, 2 H, arom.), 7,49 – 7,59 (m, 2H, arom.), 9,91 (s, 1 H, OH), 10,35 (br.s., 1 H, CH). Singlet jedné z OCH₃ skupin ve spektru interaguje s vodou.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 55,9; 59,9; 87,4; 106,5; 115,6; 119,0; 120,7; 124,6; 126,8; 127,7; 128,4; 130,9; 131,3; 138,8; 140,1; 141,9; 145,7; 153,5; 156,3.

TLC: R_f = 0,5 (CHCl₃/MeOH 40/1)

$\lambda_{\text{max.}} = 223 \text{ nm}$

MS (CI, m/z (rel. %)) 469,11 (100) [M-H]⁻

**[6-(2-Hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandinitril
(XIX)**

K 7,58 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 7,58 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H₂O) DMF bylo za stálého míchání přidán injekční stříkačkou přes septum roztok 7,58 mmol (tj. 501 mg) malondinitrilu v 0,5 ml suchého DMF a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty 30 minut do vyčerení suspenze a vzniku homogenního žlutého roztoku, do kterého byl následně postupně přidán roztok 3,79 mmol (997 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 3 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla 3 hodiny míchána za pokojové teploty. Po ochlazení byla reakční směs převedena do 10 ml 1 M vodného roztoku kyseliny octové, promíchána a odpařena na rotační vakuové odparce (20 mbar). Odparek byl rozpuštěn v 5 ml chloroformu a nanesen do separační náplňové kolony (stacionární fáze – silikagel, mobilní fáze – CHCl₃/MeOH 4/1) – izolace probíhala za současně TLC-detekce sbíraných frakcí, které byly následně odpařeny na rotační vakuové odparce. Získaný odparek byl suspendován ve studené vodě, vzniklá sraženina odsáta, promyta vodou na filtru a rekrystalována z ethanolu.

Výtěžek: 635 mg, tj. 51 % žlutých krystalů, teplota tání 213-214 °C

C₁₈H₁₁N₅O₂ (329,3)

vypočteno: 65,65 %C 3,37 %H 21,27 %N

nalezeno: 65,39 %C 3,84 %H 21,07 %N

IČ spektrum: 3190, 3095, 2361, 2222, 1735, 1584, 1455, 1323, 1060, 836, 752, 695, 611, 550

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 6,75 – 6,95 (m, 2 H, arom.), 7,21 – 7,60 (m, 7 H, arom.), 7,80-9,20 (br.s., 1H, CH), 10,0 (br.s., 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 55,4; 112,3; 114,3; 115,6; 119,1; 125,1; 127,9; 128,6; 130,9; 131,0; 132,0; 139,2; 139,6; 145,1; 152,1; 156,5.

TLC: R_f = 0,3 (CHCl₃/MeOH 4/1)

λ_{max.} = 376 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 328,70 (100) [M-H]⁻

**5-(9H-Fluoren-9-yl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-on
(XX)**

K 1,0 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 1,0 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H₂O) DMF bylo za stálého míchání přidáno injekční stříkačkou 1,0 mmol (tj. 166 mg) fluorenu rozpuštěného v 0,7 ml suchého DMF a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty 3 hodiny, následně byl do takto vzniklého roztoku postupně přidán roztok 0,5 mmol (131 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla po 5 hodinách míchání při 80°C a následném ochlazení na laboratorní teplotu převedena do předem připravené směsi 5 ml 1 M vodného roztoku kyseliny octové a 20 ml solanky. Po 10 hodinách stání při 2-5°C se vyloučily červené krystaly, které byly odsáty a na filtru opakovaně promývány vodou a hexanem. Rekrystalováno ze směsi ethanol/voda, odfiltrováno, sušeno na vzduchu a v exsikátoru.

Výtěžek: 146 mg, tj. 70,7 % oranžových krystalů, teplota tání 246-247 °C

C₂₈H₁₉N₃O₂ (429,5)

vypočteno: 78,31 %C 4,46 %H 9,78 %N

nalezeno: 78,22 %C 5,11 %H 9,99 %N

IČ spektrum: 3292, 3054, 1682, 1615, 1582, 1490, 1323, 1242, 1011, 882, 834, 778, 757, 730, 693, 627, 612, 579, 550, 501 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 6,52 – 6,85 (m, 3 H, arom.), 6,99 – 7,11 (m, 2 H, arom.), 7,13 – 7,25 (m, 1 H, arom.), 7,27 – 7,56 (m, 8 H, arom.), 7,59 – 7,77 (m, 3 H, arom.), 7,77 – 7,98 (m, 2 H, arom.), 8,18 (dd, J=5.95, 2.29 Hz, 1 H, **CH**), 9,61 (s, 1 H, **OH**).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 116,1; 119,0; 119,1; 119,6; 123,6; 124,2; 124,6; 125,0; 125,7; 126,5; 126,6; 126,8; 127,9; 128,4; 128,7; 129,3; 130,3; 130,4; 135,5; 137,6; 138,1; 140,5; 144,3; 147,3; 155,4.

TLC: R_f = 0,7 (CHCl₃/MeOH 40/1)

λ_{max.} = 221 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 428,08 (100) [M-H]⁻

**[6-(2-Hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]kyanacetyluretan
(XXII)**

K 0,50 ml 1,0 M suspenze hydridu sodného (což odpovídá 0,50 mmol NaH) v suchém (<50 ppm H₂O) DMF bylo za stálého míchání přidán injekční stříkačkou roztok 0,50 mmol (tj. 78 mg) kyanacetylurethanu v 0,5 ml suchého DMF a vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 15 minut. K takto vzniklému roztoku byl následně postupně přidán roztok 0,5 mmol (131 mg) benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF a takto vzniklá směs byla po 2 hodinách míchání při 50°C převedena do 20 ml 0,1 M vodného roztoku kyseliny octové. Po 3 hodinách stání při 2-5°C se vyloučily nažloutlé krystaly, které byly odsáty a na filtru promývány vodou a hexanem. Rekrystalováno ze směsi methanol/hexan.

Výtěžek: 118 mg, tj. 56,3 % světle žlutých krystalů, teplota tání 252-253 °C

C₂₁H₁₇N₅O₅ (419,4)

vypočteno: 60,14 %C 4,09 %H 16,70 %N

nalezeno: 60,37 %C 4,53 %H 16,88 %N

IČ spektrum: 3386, 2359, 2342, 2002, 1769, 1715, 1581, 1497, 1182, 870, 839, 759, 693, 585 cm⁻¹

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,21 (t, J=7.04 Hz, 3 H, CH₃), 4,13 (q, J=6.95 Hz, 2 H, CH₂), 6,75 – 6,97 (m, 2 H), 7,22 – 7,62 (m, 8 H), 9,91 (br. s., 1 H, OH), 10,41 (br.s., 1H, NH), 12,25-13,00 (br.s., 1H, NH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 14,1; 38,7; 39,0; 39,2; 39,5; 39,8; 40,1; 40,4; 61,6; 77,1; 115,6; 119,0; 124,9; 128,0; 128,8; 131,0; 139,7; 140,4; 150,7; 156,6; 166,4.

TLC: R_f = 0,3 (CH₂Cl₂)

λ_{max.} = 378 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 418,02 (100) [M-H]⁻

**6-(2-Hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-karbonitril
(XIX)**

K 1 mmol benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** (tj. 263,26 mg) rozpuštěného v 5 ml suchého (<50 ppm H₂O) DMF bylo přidáno pipetou 15,0 mmol (tj. 405 mg) kyanovodíku a tato

směs žluté barvy byla míchána za laboratorní teploty 18 hodin. Poté byla reakční směs vлита do 35 ml solanky. Po 40 hodinách stání při teplotě 2-5°C se vyloučila hnědá látka, která byla odsáta a na filtru promyta vodou. Rekrystalizací z isopropylalkoholu byly získány tmavočervené krystaly, které byly odsáty, promyty vodou a sušeny na vzduchu.

Výtěžek: 93 mg, tj. 32,0 % tmavě červených krystalů, teplota tání 247-248 °C

$C_{16}H_{10}N_4O_2$ (290,3)

vypočteno: 66,20 %C 3,47 %H 19,30 %N

nalezeno: 66,00 %C 4,03 %H 19,10 %N

IČ spektrum: 3429, 2358, 1713, 1613, 1567, 1459, 1408, 1341, 1146, 885, 758, 738, 685, 664, 633 cm^{-1}

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 7,51 – 7,75 (m, 5 H, arom.), 7,82 (d, J=8.23 Hz, 1 H, arom.), 8,35 (dd, J=6.68, 3.02 Hz, 2 H, arom.), 8,69 (dd, J=7.87, 1.46 Hz, 1 H), 11,66 (s, 1 H).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ ppm 116,1; 117,6; 119,5; 123,5; 124,1; 125,4; 125,8; 129,3; 129,5; 133,2; 148,5; 153,24; 165,7; 174,7.

TLC: R_f = 0,8 (CHCl₃/MeOH 40/1)

$\lambda_{max.}$ = 300 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 288,96 (100) [M-H]⁻

6-(2-Hydroxyfenyl)-2,5-difenyl-1,2,4-triazin-3(2H)-on (IX)

Do roztoku 1 mmol benzofuro-1,2,4-triazinu **IV** v 10 ml suchého DMF bylo injekční stříkačkou přes septum do míchaného roztoku ochlazeného na -80°C postupně přidáno 1,5 ml 1 M roztoku fenylmagnesium-chloridu v etheru. Takto získaná směs byla udržována při teplotě -50°C po dobu 30 minut, následně bylo k reakční směsi přidáno 0,5 ml ethanolu a reakční nádoba byla vytemperována na laboratorní teplotu. Následně byla reakční směs odpařena na rotační vakuové odparce do sucha. K získanému odparku žluté barvy bylo přidáno 5 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 10 ml vody a vzniklá sraženina byla suspendována mícháním. Po 1 hodině stání při teplotě 2-5°C byla sraženina odsáta a na filtru opakovaně promývána vodou. Filtrační koláč žluté barvy byl následně extrahován 50 ml 1,5M vodného roztoku hydroxidu sodného. Okyselením

filtrátu (provedeným postupným přidáváním koncentrované kyseliny chlorovodíkové) byly získány světle žluté krystaly, které byly odsáty, promyty destilovanou vodou a rekrystalovány ze směsi methanol/voda.

Výtěžek: 203 mg, tj. 59,5 % světle žlutých krystalů, teplota tání 257-258 °C

$C_{21}H_{15}N_3O_2$ (341,4)

vypočteno: 73,89 %C 4,43 %H 12,31 %N

nalezeno: 73,84 %C 4,93 %H 12,61 %N

IČ spektrum: 3180, 2360, 2342, 1654, 1600, 1568, 1451, 1374, 1298, 1085, 1062, 764, 755, 693,57

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 6,72 (d, $J=8.05$ Hz, 1 H, arom.), 6,85 – 7,02 (m, 1 H, arom.), 7,14 – 7,40 (m, 3 H, arom.), 7,40 – 7,65 (m, 7 H, arom.), 7,74 (d, $J=7.87$ Hz, 2 H, arom.), 9,61(s, 1 H, OH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ ppm 115,6; 119,3; 121,7; 125,0; 127,8; 128,2; 130,4; 130,9; 131,0; 135,6; 140,9; 141,2; 151,7; 154,7; 166,9.

TLC: $R_f = 0,4$ ($CHCl_3/MeOH$ 18/1)

$\lambda_{max.} = 226$ nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 342,12 (100) $[M+H]^+$

2-(3,5-Dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenyl-acetát (XXVIII)

3,57 mmol (1,00 g) 2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dionu důkladně vysušeného v exsikátoru bylo rozpuštěno v 30 ml pyridinu (suchého, uchovávaného nad KOH) a k tomuto roztoku bylo následně přidáno 24 ml čerstvého acetanhydridu. Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem opatřeným chlorkalcitovou zátkou za teploty 60°C po dobu 3 hodin. Následně byla reakční směs odpařena na rotační vakuové odparce (40°C a 20 mbar), dokud v baňce nezůstal pouze olejovitý odparek. Ten byl následně rozpuštěn v 25 ml methanolu a vzniklý roztok byl pomalu a za míchání vkapáván do 100 ml studené vody za vzniku bílé suspenze, která byla ještě 1 hodinu uchovávána v lednici do vyčeření. Vzniklé bílé krystaly byly odsáty na fritě, vícenásobně promyty destilovanou vodou a na závěr rychle promyty hexanem. Sušeno ve vakuové sušárně, uchováváno v exsikátoru.

Výtěžek: 465 mg, tj. 40,3 % bílých krystalů, teplota tání 102-103 °C

C₁₇H₁₃N₃O₄ (323,3)

vypočteno: 63,16 %C 4,05 %H 13,00 %N

nalezeno: 63,17 %C 4,10 %H 12,92 %N

IČ spektrum: 574, 595, 702, 754, 767, 906, 1022, 1117, 1130, 1181, 1298, 1424, 1490, 1679, 1700, 2809, 2960, 3529 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 2,03 (s, 3H, COCH₃), 7,24 (dd, J=8.14, 0.82 Hz, 1H, NH), 7,30 – 7,44 (m, 2H, arom.), 7,45 – 7,60 (m, 6H, arom.), 7,60-7,69 (m, 1H, arom.).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 20,6; 38,7; 38,9; 39,2; 39,5; 40,0; 123,5; 124,6; 125,4; 125,6; 127,9; 128,7; 130,6; 131,3; 140,1; 140,9; 147,9; 148,4; 156,0; 168,5.

TLC: R_f = 0,5 (CHCl₃/MeOH 9/1)

λ_{max.} = nm

MS (CI, m/z (rel.%)) 321,99 (100) [M-H]⁻

2-(3,5-Dioxo-2-fenyl-4-propyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenyl-acetát (XXIX)

V nádobě obsahující 0,5 mmol (162 mg) acylovaného 2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dionu **XVI** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF bylo za míchání suspendováno 0,75 mmol (104 mg) bezvodého uhličitanu draselného a ke vzniklé suspenzi bylo následně injekční stříkačkou přidáno 2,5 mmol (425 mg) propyljodidu. Vzniklá směs byla míchána při teplotě 30°C po dobu 14 hodin, následně byla rozředěna 5 ml vody. Po přidání 15 ml solanky a 8-mi hodinách stání při 2-5°C se vyloučila žlutá látka, která byla odsáta, promyta destilovanou vodou a vysušena na vzduchu. Rekrystalováno z methanolu.

Výtěžek: 89 mg, tj. 48,7 % bílých krystalů, teplota tání 190-191 °C

C₁₈H₁₇N₃O₃ (365,4)

vypočteno: 65,74 %C 5,24 %H 11,50 %N

nalezeno: 65,96 %C 5,71 %H 11,61 %N

IČ spektrum: 714, 875, 1424, 1678, 2519, 2989, 3413 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0,93 (t, J=7.50 Hz, 3 H, CH₃), 1,53 – 1,77 (m, 2 H, CH₂), 2,04 (s, 3 H, COCH₃), 3,87 (t, J=7.41 Hz, 2 H, CH₂), 7,26 (dd, J=8.05, 0.91 Hz, 1 H, arom.), 7,31 – 7,65 (m, 8 H, arom.).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 11,3; 20,1; 20,6; 42,3; 123,5; 124,9; 125,5; 125,7; 128,1; 128,7; 130,6; 131,3; 140,1; 140,5; 148,0; 148,5; 154,8; 168,4.

TLC: R_f = 0,1 (CHCl₃/MeOH 40/1)

λ_{max.} = 296 nm

MS (CI, m/z (rel. %)) 321,99 (100) [M-H]⁻

2-(4-Benzyl-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenyl-acetát (XXX)

V nádobě obsahující 0,5 mmol (162 mg) acylovaného 2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dionu **XVI** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF bylo za míchání suspendováno 0,75 mmol (104 mg) bezvodého uhličitanu draselného a ke vzniklé suspenzi bylo následně injekční stříkačkou přidáno 2,0 mmol (342 mg) benzylbromidu. Vzniklá směs byla míchána při teplotě 30°C po dobu 11 hodin, následně byla rozředěna 10 ml vody a odpařena na rotační vakuové odparce. Odparek byl následně suspendován v 30 ml studené vody a takto vzniklá sraženina byla odsáta, promyta na filtru vodou a vysušena ve vakuové sušárně a v exsikátoru. Rekrystalováno z methanolu.

Výtěžek: 133,4 mg, tj. 64,5 % bílých krystalů, teplota tání 123-124 °C

C₂₄H₁₉N₃O₄ (413,4)

vypočteno: 69,72 %C 4,63 %H 10,66 %N

nalezeno: 69,39 %C 4,60 %H 10,99 %N

IČ spektrum: 539, 600, 616, 685, 705, 741, 761, 1000, 1028, 1063, 1186, 1310, 1364, 1432, 1491, 1669, 1721, 1776, 2361, 3436 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,88 (s, 3H, COCH₃), 5,10 (s, 2H, CH₂), 7,24 – 7,46 (m, 8H, arom.), 7,48 – 7,65 (m, 6H, arom.).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 20,4; 44,0; 123,5; 124,9; 125,5; 125,8; 127,6; 128,1; 128,1; 128,2; 128,5; 128,7; 130,7; 131,2; 135,9; 140,4; 140,5; 148,3; 148,4; 154,7; 168,3.

TLC: R_f = 0,5 (CHCl₃/MeOH 18/1)

$\lambda_{\text{max.}} = 297 \text{ nm}$

MS (CI, m/z (rel. %)) 370,01 (100) [M-H]⁻

**4-(2-Hydroxyethyl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5(2H,4H)dion
(XXXI)**

V nádobě obsahující 0,5 mmol (162 mg) acylovaného 2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dionu **XVI** rozpuštěného v 1 ml suchého DMF bylo za míchání suspendováno 0,75 mmol (104 mg) bezvodého uhličitanu draselného a ke vzniklé suspenzi bylo následně injekční stříkačkou přidáno 2,0 mmol (250 mg) 2-bromethanolu. Vzniklá směs byla míchána při teplotě 30°C po dobu 14 hodin, následně byla rozředěna 20 ml vody. Po 8 hodinách stání při 2-5°C se vyloučila žlutá látka, která byla odsáta, promyta destilovanou vodou a vysušena na vzduchu. Rekrystalováno z methanolu.

Výtěžek: 98 mg, tj. 53,6 % žlutých krystalů, teplota tání 198-199 °C

C₁₇H₁₅N₃O₄ (325,3)

vypočteno: 62,76 %C 4,65 %H 12,92 %N

nalezeno: 62,82 %C 4,55 %H 12,76 %N

IČ spektrum: 602, 680, 750, 789, 1020, 1194, 1307, 1435, 1491, 2362, 3073, 3404, 3501 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 3,63 (q, J=6.28 Hz, 2 H, CH₂), 4,00 (t, J=6.22 Hz, 2 H, CH₂), 4,91 (t, J=6.13 Hz, 1 H, CH₂OH), 6,80 – 6,95 (m, 2 H, arom.), 7,29 (td, J=4.85, 2.38Hz, 2 H, arom.), 7,35 – 7,45 (m, 1 H, arom.), 7,46 – 7,64 (m, 4 H, arom.), 9,63 (s, 1 H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 42,9; 57,1; 116,0; 118,6; 119,8; 125,6; 127,9; 128,7; 130,9; 140,6; 142,7; 148,3; 155,1; 155,8

TLC: R_f = 0,5 (CH₂Cl₂)

$\lambda_{\text{max.}} = 236 \text{ nm}$

MS (CI, m/z (rel. %)) 324,00 (100) [M-H]⁻

5. ZÁVĚR

Těžiště práce spočívá v určení syntetických postupů vedoucích k přípravě 5,6-C-disubstituovaných derivátů 1,2,4-triazin-3(2*H*)-onů, které byly připraveny nukleofilním štěpením předem připraveného synthonu, kterým byl 2-fenyl[1]benzofuro[2,3-*e*][1,2,4]triazin-3(2*H*)-on **VIII**.

Bylo potvrzeno, že furanový cyklus benzofurotriazinu **VIII** je labilní a podléhá štěpení i v přítomnosti uhlíkatých nukleofilů. Proto byl furanový cyklus benzofurotriazinu **VIII** štěpen Grignardovými činidly, karbanionty C-kyselin a dalšími vybranými nukleofilními činidly. Je patrné, že některé z provedených reakcí představují použitelnou syntetickou cestu pro přípravu 5,6-C-disubstituovaných 1,2,4-triazinů, které by jinými metodami byly obtížně dostupné.

Při použití Grignardových činidel (propylmagnesium-chloridu, fenylmagnesium-chloridu a benzylmagnesium-chloridu) v prostředí THF docházelo ke vzniku derivátů, které jsou substituovány v poloze 5 uhlíkatým zbytkem Grignardova činidla, ovšem kromě toho byl zaznamenán také vznik vícesubstituovaných produktů, jejichž struktura nebyla dosud objasněna. Oddělením těchto vedlejších produktů reakce benzofurotriazinu **VIII** s fenylmagnesium-chloridem od očekávaného produktu byl připraven 2,5-difenyl-6-(2-hydroxyfenyl)-1,2,4-triazin-3(2*H*)-on **IX**. Rovněž se podařilo připravit malé množství vícesubstituovaného derivátu **X**, jehož struktura obsahuje navázané dva zbytky použitého Grignardova činidla.

Působením karbaniontu, generovaného z příslušné C-kyseliny použitím suspenze hybridu sodného v DMF na výchozí benzofurotriazin **VIII** se podařilo připravit několik derivátů obsahujících v poloze 5 zbytky použité C-kyseliny. Tak byly za různých reakčních podmínek připraveny následující deriváty: ethyl-[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]kyanoacetát **XI**, diethyl-[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandioát **XII**, 2[6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]propandinitril **XIII**, [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]fenylacetonitril **XIV**, [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl](3,4,5-trimethoxyfenyl)acetonitril **XV**, 2-fenyl-5-(fluoren-9-yl)-6-(2-hydroxyfenyl)-1,2,4-triazin-3(2*H*)-on **XVI**, [6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-yl]kvanacetyluretan **XVII**.

Dále bylo zjištěno, že ke štěpení furanového cyklu výchozího benzofurotriazinu **VIII** dochází také působením roztoku kyanovodíku v DMF za pokojové teploty. Tímto postupem byl připraven 6-(2-hydroxyfenyl)-3-oxo-2-fenyl-2,3-dihydro-1,2,4-triazin-5-karbonitril **XVIII**.

Vzhledem k tomu, že připravené deriváty **XI-XVII** jsou v rovnováze se svými tautomerními formami **XI'-XVII'** obsahujícími na dusíku N-4 vodíkový atom, byla uvažována možnost N-4 alkylace připravených derivátů působením halogenovaných alkylačních činidel za přítomnosti báze nebo alkylace za podmínek Mitsunobovy reakce. Bohužel, kvůli časovým omezením a nedostatku připravených sloučenin byla nakonec alkylována pouze modelová látka, kterou byl O-acylovaný 6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5-dion **XIX** s vědomím o možné rozdílnosti mezi reakčními podmínkami pro alkykaci modelové sloučeniny a připravených derivátů. Tak byly působením chlorethanolu, propyljodidu a benzylbromidu na O-acylovaný derivát **XIX** za přítomnosti suspenze K_2CO_3 v DMF připraveny následující N-4 alkylované deriváty: 4-(2-hydroxyethyl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3,5(2*H*,4*H*)dion **XX**, 2-(3,5-dioxo-2-fenyl-4-propyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenyl-acetát **XXI** a 2-(4-benzyl-3,5-dioxo-2-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)fenyl-acetát **XXII**.

Pokusy o syntézu 5-(3,5-diamino-1*H*-pyrazol-4-yl)-6-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,2,4-triazin-3(2*H*)-onu působením vodného hydrazinu na derivát **XIII** nebyly úspěšné kvůli již zmiňované tautomerii, která je příčinou hydrazinolýzy jakožto konkurenční reakce.

Pokusy o rozštěpení furanového cyklu benzofurotriazinu **VIII** působením karbaniontů generovaných z difenylacetonitrilu, fenylacetyleny a Meldrumovy kyseliny a dále použitím aniontu fenolátového, thiofenolátového a fluoridového nebyly úspěšné z důvodu příliš nízké nukleofility těchto činidel.

Celkem bylo v rámci této práce připraveno 14 nových sloučenin, z toho 10 derivátů 5,6-disubstituovaných 1,2,4-triazinů, 1 O-acylovaný 1,2,4-triazin-3,5-dion (modelová látka pro alkylační reakce) a 3 deriváty N-4-alkylovaných 1,2,4-triazin-3,5-dionů. Připravené sloučeniny budou vzhledem ke své strukturní podobnosti s pyrimidinovými basemi DNA předány na testování biologické aktivity, konkrétně aktivity kancerostatické a bakteriostatické.

6. POUŽITÁ LITERATURA

1. H. Neunhoefffer, H. Hennig, Chem. Ber., 101, 3952 (1968).
2. H. Neunhoefffer, H. W. Fruhauf, H. Hennig, M. Mutterer, Tetrahedron Lett., 3147 (1969).
3. H. Neunhoefffer, H. W. Fruhauf, Ann. Chem., 760, 102 (1972).
4. H. Neunhoefffer, F. Weischedel, Ann. Chem., 749, 16 (1971).
5. H. G. O. Becker, G. Pauli, H. J. Timpe, H. D. Steintner, Z. Chem., 8, 105 (1968).
6. M. M. Bursley, T.A. Elwood, J. Org. Chem., 35, 793 (1970).
7. I. Hirao, Y. Kato, T. Hayakawa, H. Hateishi, Bull. Chem. Soc. Japan, 44, 780 (1971).
8. F. H. Case, J. Heterocycl. Chem., 10, 353 (1973).
9. Ibid., 8, 1043 (1971).
10. Ibid, p. 173.
11. Ibid., 7, 1001 (1970).
12. Ibid., 5, 413 (1968).
13. Ibid., p. 223.
14. F. H. Case, J. Org. Chem., 31, 2398 (1966).
15. Ibid., 30, 931 (1965).
16. F. H. Case, L. Kennon, J. Heterocycl. Chem., 4, 483 (1967).
17. B. M. Culbertson, U.S. Pat. 3,594,349 (July 20, 1971), C.A., 75, 153043q (1971).
18. B. M. Culbertson, U.S. Pat. 3,498,981 (Mar. 3, 1970), C.A., 73, 35416z (1970).
19. B. M. Culbertson, G. R. Parr, J. Heterocycl. Chem., 4, 422 (1967).
20. J. F. Geldard, Inorg. Chem., 4, 417 (19965).
21. H. Paul, S. chatterjee, G. Hilgetag, Chem. Ber., 102, 1418 (1969).
22. W. Ried, W. Kunstmann, chem. Ber., 102, 1418 (1969).
23. H. Neunhoefffer, L. Motitschke, H. Kennig, K. Ostheimer, Ann. Chem., 760, 88 (1972).
24. L. L. Stookey, U. S. Pat., 3,836,331 (sept. 17, 1974), C. A. 81, 163076r (1974).
25. E. Kiss, Anal. Chem. Acta, 72, 127 (19974).
26. R. metze, Chem. Ber., 87, 1540 (1954).
27. C. M. Atkinson, H. D. Cossey, J. Chem. Soc., 1805 (1962).

28. Ibid. 55, 91, 1863 (1958).
29. V. Sprio, P. Madonia, *Gazz. Chim. Ital.*, 87, 992 (1957).
30. S. Rosi, *Rend. Ist. Lombardo Sci. Pt. I. Cl. Sci. Mat. Nat.*, 88, 185 (1955), *C. A.*, 50, 10743b (1956)
31. W. W. Paudler, J. M. Barton, *J. Org. Chem.*, 31 1720 (1966).
32. D. Krass, W. W. Puldler, *Synthesis*, 6, 351 (1974).
33. P. Schmidt and J. Druey, *Helv. Chim. Acta*, 38, 1560 (1955).
34. W. W. Paudler, The-Kuei Chen, *J. Heterocycl. Chem.*, 7, 767 (1970).
35. M. Gianturco, *gazz. Chim. Ital.*, 82, 595 (1952).
36. O. Diels, A. Dorp, *Che. Ber.*, 36, 3183 (1903).
37. L. Giammanco, *Ann. Chim. (Rome)*, 51, 769 (1961).
38. M. Giannella, T. Gualtieri, *Bull. Chem. Farm.*, 105, 708 (1966).
39. T. Gualtieri, F. M. Riccieri, *Bull. Chem. Farm.*, 104, 149 (1965).
40. W. W. Paudler, J. Lee, *J. Org. Chem.*, 36, 3921 (1971).
41. N. O. Saldabol, S. A. Giller, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 14 (1967).
42. W. Seibert, *Chem. Ber.*, 80, 494 (1947).
43. N. Vinot, J. P. M'Packo, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 4637 (1972).
44. H. Biltz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 43, 1815 (1910).
45. Ibid., 38, 1417 (1905).
46. H. Biltz, T. Arnd, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 35, 344 (1902).
47. H. Biltz, T. Arnd, C. Stellbaum, *Ann. Chem.*, 339, 243 (1905).
48. B. A. Gingras, T. Suprunchuk, C- H. Bayley, *Can. J. chem.*, 40, 1053 (1962).
49. I. V. Hopper, *J. R. Tech. Coll. (glasgow)*, 2, 52 (1929).
50. R. Kuhn, L. Birkofer, *Chem. Ber.*, 84, 659 (1951).
51. H. Moureu, P. Chovin, R. sabourin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 240 (1955).
52. L. Rolla, *gazz. Chim. Ital.*, 38 (I), 342 (1908).
53. M. Polonovski, M. Pesson, P. Rajzman, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 240 (1955).
54. S. Rossi, *Gazz. Chim. Ital.*, 83, 133 (1953).
55. J. Thiele, O. Stange, *Ann. Chem.*, 283, 1 (1984).
56. J. Daunis, R. Jacquier, P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3675 (1969).
57. W. Dittmar, J. Sauer, A. Steigel, *Tetrahedron Lett.*, 3357 (19970).
58. A. Steigel, J. Sauer, *Tetrahedron Lett.*, 3357 (1970).
59. A. Steigel, J. Sauer, D. A. Kleier, G. Binsch, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 2770 (1972).

60. J. A. Elix, W. S. Wilson, R.N. Warrener, *tetrahedron Lett.*, 1837 (1970).
61. J. A. Eelix, W. S. Wilson, R.N. Warrener, I. C. Carder, *Aust. J. Chem.*, 25, 865 (1972).
62. H. Ewald, B. Lehmann, H. Neunhoeffer, *Ann. Chem.* 1417 (1977).
63. C. M. Atkinson, H. D. Cossey, *J. Chem. Soc.*, 1628 (1973).
64. J. Lee, W. W. Paudler, *Chem. Commun.*, 1636 (1971).
65. L. Gulatierra, F. M. Ricierra, *Bull. Chem. Farm.*, 104, 149 (1965).
66. L. Wolff, *Ann. Chem.*, 325, 129 (1902).
67. O. Diels *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 35, 347 (1902).
68. P. V. Laakso, R. Robinson, H. P. Vandrewala, *tetrahedron*, 1, 103 (1957).
69. I. Lalezari, N. Sharghi, A. Shafiee, M. Yalpani, *J. Heterocycl. Chem.*, 6, 403 (1969).
70. J. B. Ekeley, R. E. Carlson, A. R. Ronzia, *Rec. Trav. Chim.*, 59, 496 (1940).
71. T. sasaki, K. Minamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 13, 1168 (1965).
72. J. Daunis, R. Jacquier, P. Viallefont, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2551 (1967).
73. R. Metze, S. meyer, *Chem. Ber.*, 90, 481 (1957).
74. A. K. Mansour, S. B. Awad, S. Antoun, *Z. Naturforsch.*, 2b, 792 (1974).
75. J. Klosa, *Arch. Pharm.*, 288, 465 (1955).
76. M. tišler, *Croat. Chem. Acta.*, 32, 123 (1960).
77. J. Adams, R. G. Shepherd, *tetrahedron Lett.*, 2747 (1968).
78. R. Fusco, S. rossi, G. Mantegazza, R. tommasini, *Ann. Chim. (Rome)*, 42, 94 (1952).
79. S. Fututttta, *Gazz. Chim. Ital.*, 88, 1152 (1958).
80. M. Gianturco, A. romeo, *Gazz. Chim. Ital.*, 82, 429 (1952).
81. W. Gorski, M. Zolnierowicz, T. Lipiec, *Chem. Anaql. (Warsaw)*, 3, 647 (1958).
82. J. Hadacek, J. Slouka, *Spisy Prirodoved. Fak. Univ. Brno*, 400, 15(1959).
83. R. E. Hagenbach, E. Hodel, H. Gysin, *Angew. Chem.*, 66, 359 (1954).
84. R. E. Hagenbach, E. Hodel, H. Gysin, *Experimentia*, 10, 62 (1954).
85. M. Polonovski, M. Pesson, *Compt. Rend.*, 232, 1260 (1951).
86. P. W. Sadler, *J. Chem. Soc.*, 243 (1961).
87. A. B. Tomchin, Yu. V. Lenn, T. N. Timofeeva, *Zh. Org. Khim.*, 10, 2002 (1974).
88. L. Wolff, H. Lindenhayn, *Ber. Stsch. Chem. Ges.*, 36, 4126 (1903).
89. J. daunis, C. Pigierra, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 2493 (1975).

90. J. A. Elvidge, G. T. Newbold, I. R. Senciall, T. G. Symes, *J. Chem. Soc.*, 4157 (1964).
91. J. G. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4706 (1952).
92. R. G. Haber and ABIC Chemical Laboratories Ltd., *Fr. Pat.* 1,377,650 (Nov. 6, 1964), *C. A.*, 62, 7780c (1965).
93. J. Hadacek, *Spisy Prirodoved. Fak. Univ. Brno*, 417, 373 (1960).
94. J. Hadacek, E. Kisa, *Spisy Prirodoved. Fak. Univ. Brno*, 439, 1 (1963).
95. I. Lalezari, A. Shafiee, M. Yalpani, *J. Heterocycl. Chem.*, 8, 689 (1971).
96. S. Rossi, R. Trave, *Chim. Ind. (Milan)*, 40, 827 (1958).
97. I. Saikawa, T. Maeda, *Yakugaku Zasshi*, 87, 1501 (1967).
98. H. Tani, M. Otani, M. Nara, *Jap. Pat.* 74, 15,274 (Apr. 14, 1974), *C. A.*, 81, 152282d (1974).
99. B. Love, M. M. Goodman, *Tetrahedron Lett.*, 789 (1968).
100. A. K. Mansour, Y. A. Ibrahim, *J. Prakt. Chem.*, 315, 221 (1973).
101. R. Fusco, S. Rossi, S. Maiorana, *Tetrahedron Lett.*, 1965 (1965).
102. Merck and Co., Inc., *Brit. Pat.* 773,243 (Apr. 24, 1957), *C. A.* 51, 15619a (1957).
103. M. F. G. Stevens, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1221 (1972).
104. R. Fusco, S. Rossi, *Rend. Ist. Lombardo Sci. Pt. I. Cl. Sci. Mat. Nat.*, 88, 173 (1955), *C. A.* 50, 10742 (1956).
105. W. W. Paudler, R. E. Herbener, *J. Heterocycl. Chem.*, 4, 224 (1967).
106. K. Matsuda, L. T. Morin, *J. Org. Chem.*, 26, 3783 (1961).
107. L. T. Morin, K. Matsuda, *U. S. Pat.* 3,021,328 (Feb. 13, 1962), *C. A.* 57, 3460a (1962).
108. Stýskala J., Slouka J., Hejsek M., Bekárek V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **62**, 1754 (1997)
109. Stýskala J., Slouka J.: *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Chemica* **37**, 73 (1998).
110. Stýskala J., Slouka J., Wiedermannová I. and Bednář P.: *J. Heterocyclic Chem.* **40**, 805 (2003).
111. Fuson R.S., Kneisley J., Kaiser E.W.: *Org. Synth. Coll. Vol.* **III**, 209 (1953).
112. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **18**, 2401 (1886).
113. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 771 (1901).
114. Mustafa A., Mansour A.K.: *Journal fur praktische chemie*, **4**, 699 (1971).
115. Slouka J., Budíková M.: *Acta Univ. Palacki. Olomuc., Chemica* **14**, 45 (1974).