

PŘÍSPĚVEK KE STUDIU VZNIKU A TRANSFORMACE NĚKTERÝCH PĚTI A ŠESTIČLENNÝCH HETEROCYKlickÝCH SLOUČENIN OBSAHUJÍCÍCH DUSÍK A SÍRU

JIŘÍ HANUSEK*

*Katedra organické chemie, Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice, Nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice
Jiri.Hanusek@upce.cz*

Došlo 28.1.08, přepracováno 6.3.08, přijato 28.4.08.

Klíčová slova: heterocyklické sloučeniny, kinetika, mechanismus, optimalizace syntézy

Obsah

1. Úvod
2. Studované cyklizační reakce
 - 2.1. Deriváty chinazolinu
 - 2.2. Deriváty thiazolu a benzothiazolu
 - 2.3. Deriváty imidazolu
3. Studium reaktivity 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thionu s P(III) sloučeninami
4. Závěr

1. Úvod

Již více než sto let tvoří heterocyklické sloučeniny jednu z nejrozsáhlejších oblastí organické chemie. Toto tvrzení lze dokumentovat statistikou Chemical Abstracts Service (CAS®), která v současnosti (leden 2008) registruje¹ přibližně 33,5 milionů anorganických a organických sloučenin, z nichž je odhadem okolo 50 % heterocyklických². Důvodem obrovského zájmu o heterocyklické sloučeniny je zejména fakt, že tyto látky nacházejí uplatnění v mnoha oblastech lidské činnosti³. Jen namátkou lze jmenovat jejich využití ve farmakologii^{4–11}, agrochemii^{12,13}, optice a elektronice^{14–19}, materiálových vědách^{20,21} a mnoha dalších oborech. Heterocyklické sloučeniny také hrají důležitou roli v průběhu biochemických dějů^{22,23}, protože jsou nezbytnou součástí buněk všech živých organismů. Poměrně výsadní postavení zaujímají mezi heterocyklickými sloučeninami ty, které obsahují dusík a síru. V kontrastu s obrovským množstvím takovýchto sloučenin existuje jen omezený počet způsobů jejich přípravy, což je

dáno zejména dostupností výchozích dusíkatých a siřných látek.

Syntézu heterocyklických sloučenin lze v zásadě provádět dvěma metodickými postupy. První metodika spočívá v konstrukci heterocyklického skeletu buď intramolekulárními^{24–28} nebo cykloadičními^{29–31} reakcemi, kdežto druhá spočívá v syntetických obměnách již existujícího heterocyklu^{32–36}. Pro poznání detailního průběhu těchto reakcí má rovněž velký význam studium reakčních mechanismů za použití kinetických metod³⁷. Reakční mechanismy bývají často navrhovány jen na základě znalosti struktury výchozích látek, produktů a analogie s podobnými reakcemi. Tento přístup může vést k mylným závěrům, protože i malá změna ve struktuře výchozí látky často vede k velké změně její reaktivity. S tím je často spojena i změna reakčního mechanismu. Teprve kinetické studie spolu s kvantově-chemickými výpočty dovolují přiblížit se struktuře tranzitních stavů a s větší pravděpodobností formulovat návrh reakčního mechanismu. Dalšími z výstupů studia kinetiky vzniku a transformace heterocyklických sloučenin je kromě objasnění mechanismu také optimalizace podmínek syntézy těchto látek³⁷ a použitelnost získaných poznatků k cílené přípravě proléčiv^{38–40} („prodrugs“) resp. ke kontrolovanému uvolňování léčiv v organismu⁴¹ („drug control release“). Výzkum cyklizačních reakcí poskytujících heterocyklické sloučeniny je významný i z toho důvodu, že tyto reakce se svým průběhem blíží enzymatickým procesům v biologických systémech⁴².

2. Studované cyklizační reakce

V rámci svého systematického výzkumu na Katedře organické chemie jsem se v letech 1997–2007 zabýval studiem vzniku, stability a reaktivity několika typů pěti a šestičleNNých heterocyklických sloučenin, jejichž společným znakem byla přítomnost atomu dusíku nebo síry. Jednalo se především o deriváty chinazolinu, 1,3-thiazolu, imidazolu a 1,2,4-dithiazolu. V následujících kapitolách bude na vzniku těchto modelových sloučenin ukázáno, jak i relativně malé strukturální změny provedené v molekulách výchozích látek vedou k velkým rozdílům v reaktivitě nebo i v reakčním mechanismu.

2.1. Deriváty chinazolinu

Rozsáhlé téma^{43–48} studia syntézy a reaktivity derivátů 2-(subst. fenyl)chinazolin-4-onu a 2-(subst. fenyl)

* Autorovi byla udělena Českou společností chemickou Cena Alfreda Badera za organickou chemii za rok 2007.

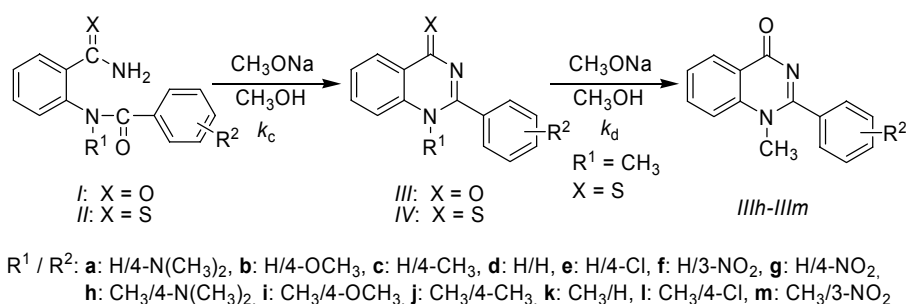


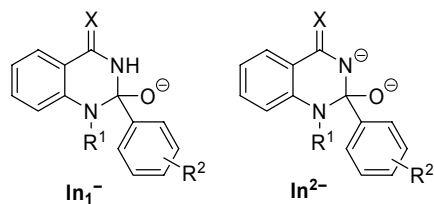
Schéma 1. Příprava a desulfurace substituovaných 2-fenylchinazolin-4-onů a 4-thionů

chinazolin-4-thionu bylo motivováno významnou biologickou aktivitou podobných derivátů obsahujících chinazolinový skelet. V současné době^{12,49} je registrováno více než 25 přípravků na bázi chinazolin-4-onu a jeho derivátů. Pro optimalizaci syntézy⁴³ výše zmíněných látek byl proveden detailní výzkum vlivu substituce⁴⁴ na cyklizační reakci výchozích 2-benzoylamino benzamidů *Ia-m* a 2-benzoylaminothiobenzamidů *Ila-m*, které v prostředí methanolátu sodného v methanolu poskytují požadované 2-(subst. fenyl)chinazolin-4-ony *IIIa-m* resp. 2-(subst. fenyl)chinazolin-4-thiony *Iva-m* (Schéma 1).

Při cyklizační reakci *Ia-m* vede substituce vodíku methylovou skupinou (R^1) k postupné změně rychlost určujícího kroku, kdy při nízkých koncentracích methanolátu je reakce druhého řádu k methanolátu a rychlost určujícím krokem je vznik dianiontu tetraedrálního intermediátu **In²⁻**. Se zvyšující se koncentrací methanolátu se však rychlost určujícím krokem stává vznik intermediátu **In₁⁻** a řád reakce vůči methanolátu postupně klesá na jedničku. Tento pokles nejdříve nastává u derivátů 2-benzoylamino benzamidů s elektronakceptorními substituenty *Il-m*.

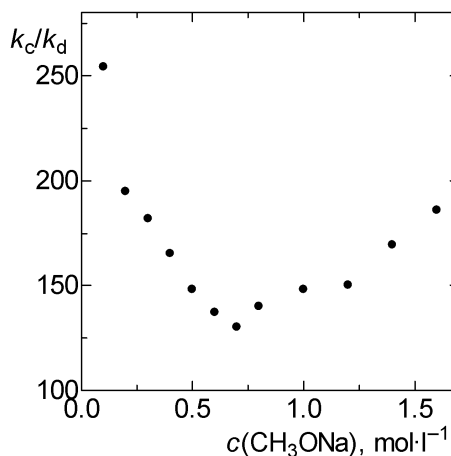
U derivátů *Ila-m* dochází náhradou kyslíku sírou v benzamidické skupině k výraznému zvýšení kyselosti protonu thioamidické skupiny, a proto je bez ohledu na substituci v jádře v celém rozsahu koncentrací methanolátu rychlost určujícím krokem vznik **In₁⁻** a řád reakce vůči methanolátu postupně klesá z jedné na nulu.

Pro praktickou syntézu je důležité, že cyklizaci 2-benzoylaminothiobenzamidů *Ila-g* lze provádět již ve zředěných roztocích methanolátu sodného (cca 0,2 mol l⁻¹); další zvyšování koncentrace nemá na rychlost reakce vliv. U 2-[(*N*-methyl-*N*-benzoyl)amino]thiobenzamidů *IIIh-m* se pozorovaná rychlostní konstanta cyklizační reakce



s koncentrací katalyzujícího methanolátu stále zvyšuje a nedosahuje svého maxima ani v silně koncentrovaných roztocích (okolo 1,6 mol l⁻¹), kde již bazicita prostředí není přímo úměrná koncentraci. Za těchto podmínek však již dochází k následně desulfurační reakci (Schéma 1) vzniklého 1-methyl-2-(subst. fenyl)chinazolin-4-thionu (*IVh-m*) na 1-methyl-2-(subst. fenyl)chinazolin-4-on (*IIIh-m*). Z poměru pozorovaných rychlostních konstant cyklizačního (k_c) a desulfuračního (k_d) kroku lze stanovit optimální podmínky pro přípravu 1-methyl-2-(subst. fenyl)chinazolin-4-thionů. Největší podíl těchto rychlostních konstant je dosažen při nízkých koncentracích methanolátu sodného (obr. 1).

Náhrada vodíku ($R^1 = H$) methylovou skupinou ($R^1 = CH_3$) vede k podstatnému urychlení cyklizační reakce. Toto urychlení je především způsobeno sterickým působením methylové skupiny, která umožňuje vhodnou orientaci reagujícího nukleofilního centra (amidické resp. thioamidické skupiny) vůči karbonylové skupině vedle dusíku

Obr. 1. Závislost poměru pozorované rychlostní konstanty cyklizace (k_c, s^{-1}) *IIIh-m* → *IVh-m* a desulfurace (k_d, s^{-1}) *IVh-m* → *IIIh-m* na koncentraci methanolátu sodného ($c, \text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$)

nesoucího R^1 . Dalším důvodem pro urychlení cyklizace derivátů s $R^1 = \text{CH}_3$ je zablokování nežádoucí deprotonace dusíku, které vede k nereaktivní konjugované bázi substrátu. Změnou polohy⁴⁵ methylové skupiny z dusíku vedle benzenového jádra ($R^1 = \text{CH}_3$) na dusík thioamidické skupiny ($-\text{CSNHCH}_3$) naopak dochází k velkému zpomalení rychlosti cyklizace, která tak probíhá měřitelnou rychlostí až při 100 °C. V tomto případě je pokles rychlosti cyklizace dán sterickým stíněním nukleofilního dusíku a snížením acidity thioamidické skupiny. Isolobální záměna kyslíku za síru (X) rovněž vede k urychlení cyklizace. Důvodem je tentokrát zvýšení acidity thioamidické skupiny v porovnání se skupinou amidickou.

Z kinetické studie desulfurační reakce⁴⁶ v roztocích methanolátu sodného (Schéma 1) je zřejmé, že probíhá ve dvou stupních. Pozorovaná rychlostní konstanta prvního stupně nejprve roste s koncentrací methanolátu, avšak po dosažení svého maxima (při koncentraci asi 1 mol l^{-1}) dochází k poklesu. Toto chování opět ukazuje na změnu v rychlost určujícím kroku prvního stupně. Zatímco při nízkých koncentracích určuje rychlost reakce záporně nabitý adukt *IVh-m* a methanolátu s další molekulou methanolu, při vyšších koncentracích se rychlost určujícím stává odštěpování SH^- z tohoto aduktu. Druhý stupeň je na koncentraci methanolátu nezávislý, avšak silně se urychluje přítomností vody resp. hydroxidu. Pro praktickou syntézu je tedy zřejmé, že pro cyklizační stupeň není vhodné použití vodně-methanolického prostředí, kterého se jinak v praxi často používá.

Kromě zjištění, že cyklizace 2-benzoylaminothiobenzamidů (*IIa-m*) probíhá v bazickém prostředí atomem dusíku, je zajímavé, že v silně kyselém prostředí je nejnukleofilnějším atomem síra thioamidické skupiny a konečným produktem cyklizace jsou deriváty benzothiazinu⁴³.

Připravené látky byly rovněž testovány⁴⁷ na antialgální, antimykotickou a antituberkulotickou aktivitu. Ukázalo se však, že jejich aktivita je ve všech případech velmi nízká ve srovnání s komerčními standardy.

Zatímco u předchozích citovaných prací byl sledován vliv substituce atakovaného centra při cyklizační reakci, u analogických subst. fenyl-(2-thiokarbamoylfenyl)karbamátů (*Va-h*), které cyklizaci poskytují 4-thio-3,4-di-

hydrochinazolin-2-ony (*Vla-b*) byl studován⁴⁸ vliv odstupující skupiny tj. odpovídajícího substituovaného fenolátu (Schéma 2). Tato reakce může být modelovým systémem dnes široce studovaných systémů kontrolovaného uvolňování léčiv^{38–41}.

Produkt *Vla* může vznikat třemi rozdílnými mechanismy, jejichž uplatnění závisí zejména na nukleofilítě atakujícího nukleofilního centra (thioamidické skupiny) a na nukleofugalitě odstupující skupiny⁵⁰. Je známo, že pokud je při reakcích karbamátů s externími nukleofily odstupující skupinou substituovaný fenolát, uplatňuje se reakční cesta vedoucí přes isokyanát jako meziproduct (mechanismus *E1cB*). V případě, že odstupující skupinou je alkoholát, vzniká nestabilní tetraedrální intermediát, který se rychle rozpadá na konečný produkt (mechanismus $B_{Ac}2$). Třetí variantou⁵¹ je uplatnění spráženého („concerted“) mechanismu, kdy současně vzniká vazba C–N a zaniká vazba C–O. U reakcí karbamátů s interními nukleofily (intramolekulární reakce) je situace složitější. Mechanismus cyklizace zde nezávisí jen na odstupující skupině, ale také na nukleofilítě interního nukleofilu. V případě relativně snadno ionizovatelných skupin^{52,53} jako je skupina $-\text{COOH}$ a $-\text{OH}$ byl prokázán mechanismus $B_{Ac}2$ i v případě, že odstupující skupinou byl fenolátový anion. Naopak mechanismus *E1cB* se uplatňuje⁵⁴ v případě slabě kyselých amidických skupiny. Thioamidická skupina CSNH_2 leží svou aciditou na pomezí mezi fenoly a amidy a tvoří tak mezičlánek při uplatnění obou možných limitních mechanismů. Ze srovnání hodnot rychlostních konstant derivátů *Va* a *Vg* a hodnoty ρ konstanty série *Va-f* s ρ konstantou methanolýzy necyklizujících subst. fenyl-(4-thiokarbamoyl)karbamátů vyplývá, že cyklizace *Va-g* probíhá mechanismem $B_{Ac}2$ s rychlost určujícím odštěpením fenolátového iontu. Zajímavým zjištěním⁴⁸ je i skutečnost, že cyklizace 4-methoxyfenyl-*N*-(2-thiokarbamoylfenyl)-*N*-(methyl)karbamátu (*Vg*) probíhá kineticky ve dvou stupních s rychlostními konstantami lišícími se přibližně o jeden řád. Nejedná se však o následnou reakci typu Substrát \rightarrow Intermediát \rightarrow Produkt, protože se v UV-Vis spektrálním záznamu tvoří ostrý isobestický bod⁵⁵. Z ^1H NMR spektra a z UV-Vis spektrálního záznamu cyklizace bylo zjištěno, že se jedná o paralelní reakci dvou rotamerů látky *Vg* vzniklých vlivem brzděné rotace. Oba stabilní rotamery cyklizují vzhledem k různé vzdálenosti reakčního a nukleofilního centra různou rychlostí avšak za vzniku jednotného produktu *Vib*.

2.2. Deriváty thiazolu a benzothiazolu

Prvním řešeným tématem⁵⁶ z oblasti přípravy derivátů 2-amino-1,3-benzothiazolu byla regioselektivní cyklizační reakce 2-halogen-5-nitrofenylthiomočoviny *VIIa-d*. Fenylthiomočoviny jsou jedním z vhodných výchozích substrátů pro přípravu derivátů 2-amino-1,3-benzothiazolu. K uzavření cyklu dochází nejčastěji působením oxidačního činidla^{57–59}, které oxiduje hydridový anion odstupující z *ortho* polohy benzenového jádra na dobře odstupující proton. Tato reakce však není regioselektivní a v případě 3-

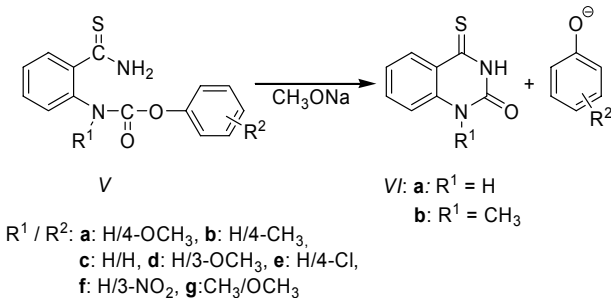


Schéma 2. Cyklizační reakce substituovaných fenyl-(2-thiokarbamoylfenyl)karbamátů

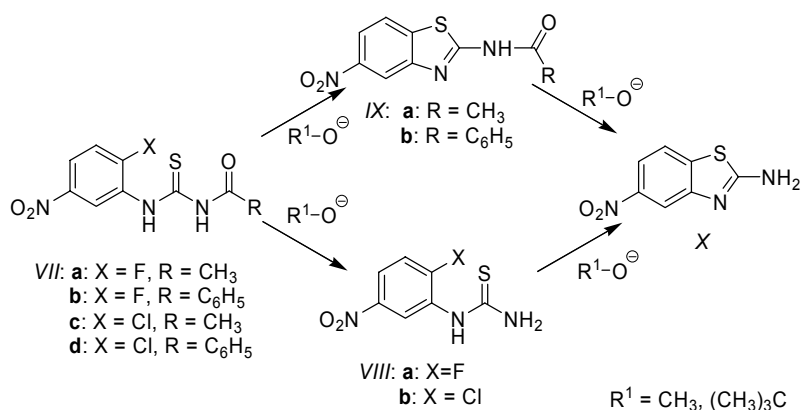


Schéma 3. Cyklizace a solvolýza 1-acyl-3-(2-halogen-5-nitrofenyl)thiomočoviny

substituovaných fenylthiomočoviny dostáváme směs 5- a 7-substituovaného-2-amino-1,3-benzothiazolu⁶⁰. Deriváty 2-amino-1,3-benzothiazolu nacházejí uplatnění v oblasti medicíny (např. nootropní látka⁶¹ Riluzol), v agrochemii jako doplňkové herbicidy, jejichž účinek je založen na inhibici fotosyntézy⁶² (Benzthiazuron a Methabenzthiazuron) a v barvářském^{59,63,64} průmyslu (Disperse Red 177, Disperse Red 58, Disperse Blue 15).

Detailní kinetické studium námi navržené⁵⁶ regioselektivní cyklizace 2-halogen-5-nitrofenylthiomočoviny *VIIa-d* ukázalo, že tato na první pohled jednoduchá reakce je ve skutečnosti ovlivněna celou řadou faktorů (Schéma 3).

Volbou acylskupiny výchozí thiomočoviny, odstupujícího halogenu v poloze 2- resp. alkoholátu použitého k reakci lze ovlivnit nejen výtěžek, ale i vznikající produkt. Zatímco látka *VIIa* poskytuje v prostředí methanolátu sodného nestálou močovinu *VIIIa*, která cyklizuje na 2-amino-5-nitrobenzothiazol (*X*), analogická benzoylmočovina *VIIb* za stejných podmínek podléhá jak solvolýze na *VIIIa* a následné cyklizaci na *X*, tak i paralelní cyklizaci na *IXb*. Poměr konečných produktů *IXb/X* se silně mění s koncentrací methanolátu sodného. Při nízkých koncentracích methanolátu je poměr obou produktů zhruba 1:1, kdežto v koncentrovaných roztocích dominuje produkt paralelní cyklizace *IXb*. Přeměna *IXb* na *X* probíhá ve srovnání s cyklizací *VIIb* na *IXb* za laboratorní teploty o několik řádů pomaleji. Cyklizaci *VIIa* na *IXa* resp. i *VIIb* na *IXb* dosáhneme záměnou methanolátu sodného za stericky náročný *tert*-butylalkoholát draselný. Záměnou odstupujícího fluoru za hůře odstupující chlor naopak zcela potlačíme cyklizační reakci jak *VIIc* tak i *VIIId* a produktem je v obou případech thiomočovina *VIIIb*, která při laboratorní teplotě prakticky necyklizuje. Její cyklizaci na látku *X* lze docílit až několikahodinovým zahříváním k varu v roztoku alkoholátu v alkoholu.

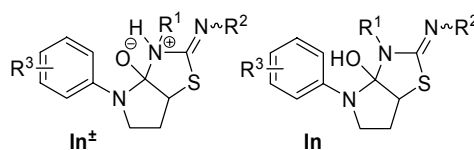
Neméně zajímavé je z teoretického i praktického hlediska ovlivnění všech probíhajících reakcí přítomností 18-crown-6 etheru, kterým můžeme dále „ladit“ podmínky

přípravy jednotlivých derivátů. Solvolytický krok se totiž v přítomnosti 18-crown-6 etheru poněkud zpomaluje, kdežto krok cyklizační se naopak výrazně urychluje. Značné urychlení cyklizace je dáno zvýšením nukleofility síry, způsobené účinnou komplexací sodného kationtu, který jinak vytváří s aniontem výchozí thiomočoviny iontový pár. Publikovaná práce⁵⁶ tedy přispívá nejen k teoretickému poznání probíhajících reakcí z hlediska jejich mechanismu, ale může velmi dobře posloužit i k návrhu optimálních podmínek pro přípravu různých substituovaných derivátů 1,3-benzothiazolu.

Dalším řešeným tématem^{65–67} bylo studium transformační reakce *S*-[1-subst. fenylpyrrolidin-2-on-3-yl] isothiuronium-bromidů (*XIa-h*, *XIIIa-h*, *XVa,h*) na 2-imino-5-(2-subst. fenylaminoethyl)thiazolidin-4-ony (*XIIa-h*, *XIVa-h*, *XVIa,h*), jejichž struktura je velmi blízká antidiabetikům ze skupiny tzv. glitazonů⁶⁸ (Schéma 4).

Uvedená obecně kyselá a obecně bazicky katalyzovaná transformace probíhá již za velmi mírných podmínek, které jsou blízké podmínkám v živých systémech, což činí tuto transformaci potenciálně využitelnou v oboru prolečiv.

Při studiu transformační reakce^{66,67} byl zkoumán vliv počtu methylových skupin na aminoskupinách isothiuroniového skeletu a substituce na benzenovém jádře. Při transformační reakci jedna aminoskupina funguje jako interní nukleofil a druhá se stane substituentem nově vzniklého thiazolidinu. Cyklizační krok transformační reakce se kineticky uplatňuje před rychlost určujícím krokem, proto jej nelze kvantitativně posoudit. Rychlost určujícím krokem je totiž až následný, kyselou i bazickou složkou pufru katalyzovaný, rozpad vzniklých bicyklických intermediátů **In[±]** resp. **In**.



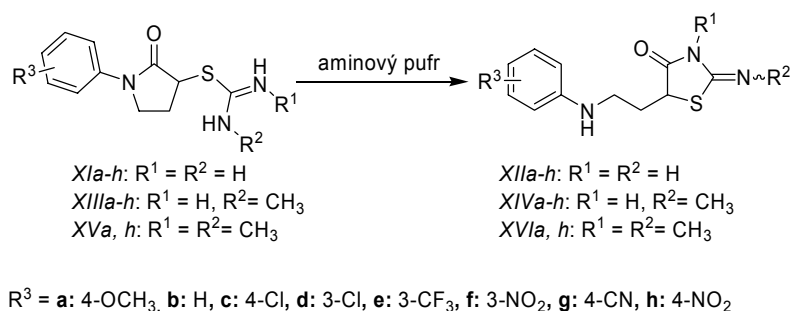


Schéma 4. Transformace *S*-[1-subst. fenylpyrrolidin-2-on-3-yl]isothiuronium-bromidů na 2-imino-5-(2-subst. fenylaminoethyl)thiazolidin-4-ony

Stereoelektronický vliv methylsubstituce se nejvýrazněji projevil při srovnání na atomech dusíku nesubstituovaného derivátů *XIa* s jeho *N,N*-dimethylanalogem *XVa*. Zatímco u sloučenin *XIa-h* se katalyticky uplatňuje pouze bazická složka pufru a to při rozpadu intermediátu \mathbf{In}^\ddagger , u *XVa,h* představuje dominantní reakční cestu transformační reakce obecně kyselé katalyzovaný rozpad \mathbf{In} . Isothiuroniové soli *XIIIa-h* nesoucí pouze jednu methylskupinu tvoří plynulý přechod v typu uplatňující se acidobazické katalýzy s tím, že bazická složka pufru se uplatňuje významněji.

Rychlosti transformace všech isothiuroniových solí jsou bez ohledu na počet methylskupin na dusících srovnatelné. Zvyšování počtu methylskupin by mělo vést ke zpomalování rychlosti cyklizačního kroku transformace vlivem sterického stínění nukleofilního atomu dusíku. Protože je však cyklizační krok před rychlost určujícím krokem celé transformace – vliv methylskupin se téměř neprojeví.

Ve druhé části práce⁶⁷ byl studován vliv substituce (R^3) na aromatické části molekuly transformujících se isothiuroniových solí *XIa-h* a *XIIIa-h*. Bylo zjištěno, že elektronakceptorní skupiny jako jsou 4- NO_2 a 4-CN silně urychlují transformační reakci, přičemž však nesplňují lineární Hammettovu korelaci získanou pro ostatní substituenty. Toto chování je způsobeno potlačením zkřížené konjugace v cyklizačním kroku transformační reakce a tím

i zvýšením aktuální koncentrace rozpadajícího se obojetného bicyckického intermediátu \mathbf{In}^\ddagger .

2.3. Deriváty imidazolu

Chemie derivátů imidazolu patří k dlouhodobě řešeným tématům na Katedře organické chemie a to opět v souvislosti s jejich biologickou aktivitou^{69,70}. Při studiu^{71,72} bazicky katalyzované reakce 2-(*N*-methyl-*N*-benzoyl)amino-2,3-butanamidů (*XVIIa-g*) a 2-benzoylamino-2-methyl-thiopropynamidů (*XVIIIh-l*) ve vodných roztocích pufrů a hydroxidu sodného bylo zjištěno, že tyto látky nepodléhají hydrolyze, ale cyklizují (Schéma 5) na odpovídající substituované imidazolin-5-ony (*XVIIIa-g*) resp. 5-thiony (*XVIIIh-l*). U vzniklých imidazolin-5-onů a 5-thionů byla dále studována jejich stabilita v bazickém prostředí.

Při studiu mechanismu cyklizační reakce *XVIIa-e* bylo zjištěno uplatnění specifické bazické katalýzy a závislosti pozorované rychlostní konstanty na koncentraci hydroxidu sodného lineárně stoupají. Z hodnoty reakční konstanty $\rho = 1,4$ lze pro mechanismus cyklizační reakce usuzovat, že rychlost určujícím krokem je atak amidického aniontu, vzniklého v rychlé předřazené rovnováze, na karbonylovou skupinu.

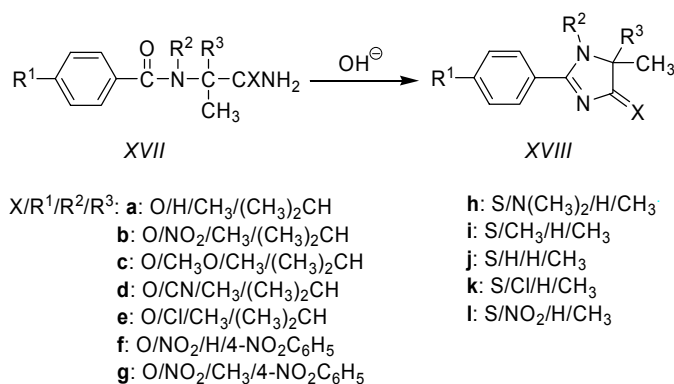
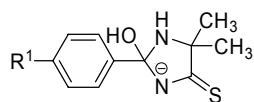


Schéma 5. Příprava imidazolin-5-onů a 5-thionů

Při studiu analogických⁷² thiopropanamidů *XVIIIh-l* bylo zjištěno, že chování těchto derivátů je podobné. V bazickém prostředí probíhá cyclizační reakce koncovým atomem dusíku thioamidické skupiny a vznikají odpovídající 2-fenyl-5,5-dimethylimidazolin-5-thiony *XVIIIh-l*. Srovnání rychlostních konstant cyclizace amidů s analogickými thioamidy ukazuje, že isolobální záměna kyslíku za síru vede k urychlení cyclizační reakce. Důvodem je zejména zvýšená acidita thioamidické skupiny v porovnání se skupinou amidickou. Tato zvýšená acidita se rovněž projeví na tvaru závislosti pozorované rychlostní konstanty na koncentraci hydroxidu sodného. Počáteční strmý nárůst pozorované rychlostní konstanty s koncentrací katalyzujícího hydroxidu se postupně snižuje a od koncentrace cca 0,5 mol l⁻¹ je již zanedbatelný. Z hodnoty reakční konstanty $\rho = 0,4$ lze pro mechanismus cyclizační reakce *XVIIIh-l* usuzovat, že rychlost určujícím krokem je tentokrát odštěpování hydroxyskupiny z cyklického intermediátu.



Imidazolin-5-ony i 5-thiony, s kyselým vodíkem na dusíku, tvoří v bazickém prostředí stabilní anionty, které jsou již odolné vůči dalšímu nukleofilnímu útoku. Hydrolyza imidazolinonového kruhu vedoucí k jeho otevření probíhá pouze pokud se zablokuje možnost tvorby aniontu

zavedením methylskupiny na dusík spolu se zavedením další elektronakceptorní skupiny do postranního řetězce (látká *VIIg*), která urychluje nukleofilní útok. I za těchto předpokladů je však hydrolyza imidazolinonového kruhu *VIIg* velmi pomalá.

Funkcionalizované imidazolin-5-ony však nejsou zajímavé jen pro své biologické vlastnosti. Přítomnost dvou atomů dusíku umožňuje vznik komplexů s ionty přechodných kovů, což je spolu s přítomností stereogenního centra v poloze 4 předurčuje jako potenciální katalyzátory v asymetrické syntéze^{73–77}. Proto byly připraveny^{78–81} deriváty imidazolin-5-onů *XIXa-f*, *XXa-d* a *XXIa-e*, které mají v poloze 2 pyridinový cyklus a které jsou strukturně podobné s dobře známými deriváty pyridin-bisoxazolinu^{82,83} a terpyridinu⁸⁴.

Bylo zjištěno^{78–81}, že tyto sloučeniny tvoří stabilní komplexy s celou řadou iontů přechodných kovů (např. Fe³⁺, Cu²⁺, Rh³⁺, Ru³⁺), avšak jejich schopnost asymetrické indukce při Henryho resp. Kharasch-Sosnovského allylové oxidaci je nízká. Mnohem lepších výsledků⁸⁵ však bylo dosaženo při použití rhodiových komplexů odvozených od *XIXa-f* při deallylační reakci allylmalonátů, kde bylo dosaženo převážně 100% výtěžků. Jako nadějné se jeví i použití⁸⁶ komplexů *XIXa-f* při alkylační cyclizaci 2-chlor-1,7-heptadienu.

Z oblasti imidazolidin-2-onů a 2-thionů byla studována⁸⁷ kinetika a mechanismus reakce (Schéma 7) substituovaných *N,N'*-difenyl-1,2-ethandiiminů (glyoxaliminů)

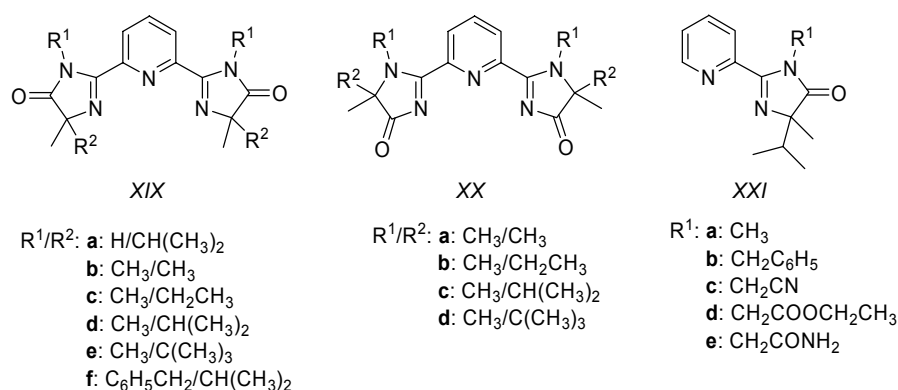


Schéma 6. Ligandy odvozené od imidazolin-5-onů

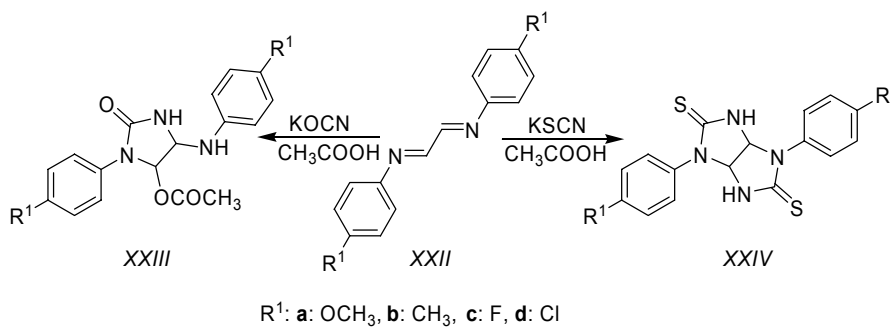


Schéma 7. Criss-cross reakce substituovaných glyoxaliminů

XXIIa-d s kyanatanem a thiokyanatanem draselným v prostředí ledové kyseliny octové.

Bylo zjištěno, že v případě reakce *XXIIa-d* s thiokyanatanem draselným dochází v rychlost určujícím stupni k adici nukleofilního thiokyanatanového aniontu na iminovou vazbu. Po následné intramolekulární cyklizaci a opakování této sekvence vzniká finální perhydroimidazo [4,5-*d*]imidazolidin-2,5-dithion *XXIVa-d*. Méně nukleofilní kyanatanový aniont již vyžaduje přítomnost kyselý katalýzy – v rychlost určujícím stupni dochází k jeho adici na molekulu protonovaného iminu *XXIIa-d*. Díky nižší nukleofilitě kyanatanového aniontu se pak v dalším průběhu reakce přednostně aduje kyselina octová a vzniká tak 4-acetoxy-5-(4-subst. fenylamino)-3-(4-subst. fenyl)imidazolidin-2-on *XXIIIa-d*.

3. Studium reaktivity

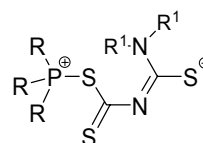
3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thionu s P(III) sloučeninami

Motivací tohoto výzkumu bylo objasnit mechanismus přenosu atomu síry z 1,2,4-dithiazolového kruhu na atom fosforu, protože tato reakce má praktický význam při syntéze modifikovaných oligonukletidů⁸⁸. Kromě studia detailního mechanismu bylo nutné identifikovat i vedlejší produkty této reakce, protože v tomto směru byly v literatuře⁸⁸ nalezeny pouze rozporuplné informace. Pro sulfuraci P(III) sloučenin bylo v minulosti navrženo velké množství^{89–95} činidel, z nichž se jako nevhodnější jeví deriváty^{88,96,97} 1,2,4-dithiazolu. Komerčně⁹⁸ je využíván 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thion (xanthan hydrid).

Proto byla studována sulfurace trialkyl- a triarylfosfinů a fosfitů 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thionem (*XXVa*) a jeho *N,N*-dimethylderivátem (*XXVb*). Bylo zjištěno, že během reakce vzniká⁹⁹ vysoce reaktivní thiokarbamoyliso-thiokyanát a nikoliv v literatuře navrhovaný kyanamid a sirouhlík (Schéma 8). Vznik reaktivního thiokarbamoyliso-thiokyanátu může při syntéze polyfunkčních sloučenin, jakými jsou i oligonukleotidy, způsobovat komplikace. Samotný thiokarbamoyliso-thiokyanát je natolik reaktivní, že jej nebylo možné izolovat. Jeho přítomnost byla proká-

zána přidavkem nukleofilního činidla (4-nitroanilinu), se kterým vznikal stabilní produkt adice: 1-(4-nitrofenyl) dithiobiuret. Při sulfuraci *XXVb* byl po reakci izolován i produkt¹⁰⁰ [4+2] cykloadiční reakce samotného *N,N*-dimethylthiokarbamoyliso-thiokyanátu: 2-dimethylamino-5-dimethylthiokarbamoyl-1,3,5-thiadiazin-4,6-dithion.

Detailním studiem kinetiky a mechanismu¹⁰¹ bylo zjištěno, že přenos atomu síry na fosfor je velmi rychlý (bimolekulární rychlostní konstanty této reakce se pohybují v rozmezí $2 \cdot 10^2 - 6 \cdot 10^4 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$) a reakce probíhá přes reaktivní intermediát vznikající atakem atomu fosforu na síru S-1.



Hammettova korelace logaritmu bimolekulární rychlostní konstanty sulfurace *XXVa* proti σ konstantám substituentů na benzenovém jádře P(III) sloučenin poskytla pro substituované triarylfosfiny hodnotu $\rho = -0,86$ a pro triarylfosfity $\rho = -1,10$. Interpretace těchto Hammettových reakčních konstant ρ ve smyslu distribuce náboje v tranzitním stavu vyžaduje vhodnou srovnávací reakční sérii. V literatuře bylo nalezeno pouze několik reakcí, při nichž fosfor vystupuje jako nukleofil nebo báze. Jednalo se o reakci aryldiethyl-fosfinů s ethyljodidem¹⁰² ($\rho = -1,0$) a elementární sírou¹⁰³ ($\rho = -2,5$) a o reakci triarylfosfinů i triaryl-fosfitů¹⁰⁴ s difenyl trisulfidem ($\rho = -1,1$). Námí zjištěné nízké hodnoty ρ pro sulfuraci *XXVa* tedy indikují v tranzitním stavu relativně malý vznik parciálního kladného náboje na atomu fosforu. Tomuto zjištění mohou odpovídat dvě mezní situace. Buď je rychlost určujícím krokem vznik obojetného intermediátu, přičemž v tranzitním stavu je vazba P–S ještě velmi slabá, anebo je rychlost určujícím krokem jeho rozpad a výsledná ρ konstanta odpovídá součtu ρ konstant obou kroků. Rozhodnutí bylo učiněno na základě měření aktivační entropie a ze závislosti rychlosti reakce na změně rozpouštědla.

Změřené vysoké negativní hodnoty aktivačních entropií ($\Delta S^\ddagger \approx -100 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) spolu se skutečností, že rychlost reakce jen málo závisí na rozpouštědle ukazují, že rychlost určujícím krokem je vznik uvedeného intermediátu.

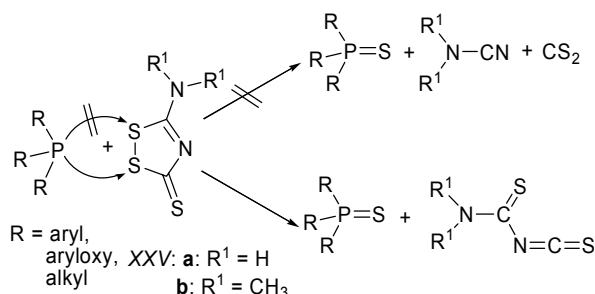


Schéma 8. Sulfurace P(III) sloučenin 3-amino-1,2,4-dithiazol-5-thionem

4. Závěr

Účelem studia reakčních mechanismů vzniku a transformace heterocyklických sloučenin je poznání detailního průběhu těchto reakcí, na jehož základě je možné optimalizovat podmínky přípravy a to jak z hlediska struktury výchozích látek, tak reakčního času. Na modelových derivátech chinazolinu, thiazolu imidazolu a 1,2,4-dithiazolu je demonstrováno, jak změny struktury, podmínek a katalyzátoru často vedou k velké změně reaktivity resp. i ke zcela odlišným reakčním produktům.

Autor děkuje všem svým spolupracovníkům, kteří se podíleli na vzniku citovaných prací, jejichž je spoluautorem, a dále děkuje Ministerstvu školství, mládeže a tělovýchovy České republiky za finanční podporu (Projekt MSM 002 162 7501).

LITERATURA

1. <http://www.cas.org/cgi-bin/regreport.pl>, staženo 14.1. 2008.
2. García-Valverde M., Torroba T.: *Molecules* 10, 318 (2005).
3. Pozharskii A. F., Soldatenkov A. T., Katritzky A. R.: *Heterocycles in Life and Society*. Wiley, New York 1997.
4. Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R.: *Chem. Rev.* 104, 2777 (2004).
5. Lee M. (ed.): *Heterocyclic Antitumor Antibiotics, Topics in Heterocyclic Chemistry, Vol. 2*. Springer, Berlin 2006.
6. Eguchi S. (ed.): *Bioactive Heterocycles I, Topics in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6*. Springer, Berlin 2006.
7. Eguchi S. (ed.): *Bioactive Heterocycles II, Topics in Heterocyclic Chemistry, Vol. 8*. Springer, Berlin 2007.
8. Khan M. T. H. (ed.): *Bioactive Heterocycles III, Topics in Heterocyclic Chemistry, Vol. 9*. Springer, Berlin 2007.
9. Khan M. T. H. (ed.): *Bioactive Heterocycles IV, Topics in Heterocyclic Chemistry, Vol. 10*. Springer, Berlin 2007.
10. Khan M. T. H. (ed.): *Bioactive Heterocycles V, Topics in Heterocyclic Chemistry, Vol. 11*. Springer, Berlin 2007.
11. Polshettiwar V., Varma R. S.: *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 10, 723 (2007).
12. Tomlin C. D. S.: *The Pesticide Manual*. British Crop Protection Council, Farnham 2003.
13. Roberts T. R., Hutson D. H. (ed.): *Metabolic Pathways of Agrochemicals I,2*. RSC, Cambridge 1998.
14. Kuhn H., Robillard J.: *Nonlinear Optical Materials*. CRC Press Inc., Boca Raton 1991.
15. Pan H. Gao X., Zhang Y., Prasad P. N., Reinhardt B., Kannan R.: *Chem. Mater.* 7, 816 (1995).
16. Rao V. P., Jen A. K.-Y., Chandrasekhar J., Namboothiri I. N. N., Rathna A.: *J. Am. Chem. Soc.* 118, 12443 (1996).
17. Albert I. D. L., Marks T. J., Ratner M. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 119, 6575 (1997).
18. Batista R. M. F., Costa S. P. G., Belsley M., Raposo M. M.: *Tetrahedron* 63, 9842 (2007).
19. Fusco S., Centore R., Riccio P., Quatela A., Stracci G., Archetti G., Kuball H.-G.: *Polymer* 49, 186 (2008).
20. Sienkowska M. J., Farrar J. M., Zhang F., Kusuma S., Heiney P. A., Kaszynski P.: *J. Mater. Chem.* 17, 1399 (2007).
21. Badgajar D. M., Talawar M. B., Asthana S. N., Mahulikar P. P.: *J. Hazard. Mat.* 151, 289 (2008).
22. Brown E. G.: *Ring Nitrogen and Key Biomolecules: The Biochemistry of N-Heterocycles*. Kluwer Academic Press, Dordrecht 1998.
23. Merino P.: *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* 1, 389 (2002).
24. Heron B. M.: *Heterocycles* 41, 2357 (1995).
25. Ikeda M., Yakura T.: *Heterocycles* 51, 1957 (1999).
26. Ho T.-L.: *Tandem Organic Reactions*. Wiley, New York 1992.
27. Paquette L. A., Stirling C. J. M.: *Tetrahedron* 48, 7383 (1992).
28. Majo V. J., Perumal P. T.: *J. Am. Chem. Soc.* 63, 7136 (1998).
29. Boger D., Weinreb S.: *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*. Academic Press, Amsterdam 1987.
30. Boger D. L.: *Chem. Rev.* 86, 781 (1986).
31. Deiters A., Martin S. F.: *Chem. Rev.* 104, 2199 (2004).
32. van der Plas H. C.: *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 74*. Academic Press, San Diego 1999.
33. van der Plas H. C.: *J. Heterocycl. Chem.* 37, 427 (2000).
34. van der Plas H. C.: *Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 84*. Academic Press, San Diego 2003.
35. Hajos G., Riedl Z., Kollenz.: *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 3405.
36. Buscemi S., Vivona N.: *Heterocycles* 38, 2423 (1994).
37. Connors K. A.: *Chemical Kinetics: The Study of Reaction Rates in Solution*. VCH Publishers, New York 1990.
38. Shan D., Nicolau M. G., Borchardt R. T., Wang B.: *J. Pharm. Sci.* 86, 765 (1997).
39. Vinšová J., Imramovský A.: *Chem. Listy* 99, 21 (2005).
40. Gomes P., Vale N., Moreira R.: *Molecules* 12, 2484 (2007).
41. Rosoff M. (ed.): *Controlled Release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems*. VCH Publishers, Weinheim 1989.
42. Page M. I.: *The Chemistry of Enzyme Action*. Elsevier, Amsterdam 1984.
43. Hanusek J., Hejtmánková L., Kubicová L., Sedlák

- M.: *Molecules* 6, 323 (2001).
44. Hanusek J., Sedlák M., Šimůnek P., Štěrba V.: *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1855.
 45. Hanusek J., Rosa P., Drabina P., Sedlák M.: *J. Heterocycl. Chem.* 43, 1281 (2006).
 46. Hanusek J., Sedlák M., Keder R., Štěrba V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 69, 2212 (2004).
 47. Hanusek J., Šustr M., Kubanová P., Buchta V., Sedlák M.: *Folia Pharm. Univ. Carolinae XXIX/XXX*, 55 (2003).
 48. Hanusek J., Sedlák M., Jansa P., Štěrba V.: *J. Phys. Org. Chem.* 19, 61 (2006).
 49. Negver M., Scharnow H.-G.: *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms 1-5*. Wiley-VCH, Weinheim 2007.
 50. Adams P., Baron F. A.: *Chem. Rev.* 65, 567 (1965).
 51. Štěrba V., Hrabík O., Kaválek J., Mindl J., Williams A.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 415 (2003).
 52. Frost L. N., Hegarty A. F.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1973, 82.
 53. Hutchins J. E. C., Fife T. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 95, 2282 (1973).
 54. Hegarty A. F., Frost L. N., Coy J. H.: *J. Org. Chem.* 39, 1089 (1973).
 55. Hanusek J., Svoboda J.: *Chem. Listy* 98, 851 (2004).
 56. Sedlák M., Hanusek J., Holčapek M., Štěrba V.: *J. Phys. Org. Chem.* 14, 187 (2001).
 57. Sprague K. M., Land A. H., v knize: *Heterocyclic Compounds* (Elderfield R. C., ed.), díl 5. Wiley, New York 1957.
 58. Jackson F. H., Peters A. T.: *J. Chem. Soc.* 1969, 268.
 59. Jirman J., Čermák J.: *Dyes Pigments* 10, 239 (1989).
 60. Sarkis G. Y., Faisal E. D.: *J. Heterocycl. Chem.* 22, 725 (1985).
 61. Gueremy C., Maillard F., Musch B. (Rhone-Poulenc Sante): EP 305276; *Chem. Abstr.* 111, 239500k (1989).
 62. Eshel Y. D., Sompolinsky D.: *Weed Res.* 10, 196 (1970).
 63. Allen R. L. M., Clark C. O., Davies R. R., Lapworth M., Miles L. W. C., Skelly J. K., Stead E., Wyles J. M., Wood W. E. (ed.): *Colour Index*, 3. vyd. Society of Dyers and Colourists, Bradford 1971.
 64. Gourley R. N. (Eastman Kodak Co.): USP 4052379 (C09B29/00).
 65. Sedlák M., Hejtmánková L., Hanusek J., Macháček V.: *J. Heterocycl. Chem.* 39, 1105 (2002).
 66. Sedlák M., Hanusek J., Hejtmánková L., Kašparová P.: *Org. Biomol. Chem.* 1, 1204 (2003).
 67. Hanusek J., Hejtmánková L., Štěrba V., Sedlák M.: *Org. Biomol. Chem.* 2, 1756 (2004).
 68. Gale E.: *Lancet* 357, 1870 (2001).
 69. Weplo P. J.: *Pestic. Sci.* 39, 293 (1990).
 70. Bernhart C. A., Perreaut P. M., Ferrari B. P., Muneaux Y. A., Assens J.-L. A., Clément J., Haudricourt F., Muneaux C. F., Taillades J. E., Vignal M.-E., Gougat J., Guiraudou P. R., Lacour C. A., Roccon A., Cazau-bon C. F., Brelière J.-C., Le Fur G., Nisato D.: *J. Med. Chem.* 36, 3371 (1993).
 71. Sedlák M., Hanusek J., Bina R., Kaválek J., Macháček V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 64, 1629 (1999).
 72. Sedlák M., Drabina P., Hanusek J.: *Heterocycl. Commun.* 9, 129 (2003).
 73. Ojima I. (ed.): *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, New York 2000.
 74. Pfaltz A.: *J. Heterocyclic Chem.* 36, 1437 (1999).
 75. Seyden-Penne J.: *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH, New York 1995.
 76. Mulzer J., Waldmann H. (ed.): *Organic Synthesis Highlights III*. Wiley-VCH, Weinheim 1998.
 77. Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H. (ed.): *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, Heidelberg 1999.
 78. Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček V.: *Tetrahedron Lett.* 45, 7723 (2004).
 79. Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A.: *J. Organomet. Chem.* 691, 2623 (2006).
 80. Drabina P., Hanusek J., Jirásko R., Sedlák M.: *Trans. Metal Chem.* 31, 1052 (2006).
 81. Drabina P., Valenta P., Jansa P., Růžička A., Hanusek J., Sedlák M.: *Polyhedron* 27, 268 (2008).
 82. Evans D. A., Kozłowski M. C., Murry A. J., Burgey C. S., Campos K. R., Connell B. T., Staples R.: *J. Am. Chem. Soc.* 121, 669 (1999).
 83. Desimoni G., Faita G., Quadrelli P.: *Chem. Rev.* 103, 3119 (2003).
 84. Schubert U. S., Hofmeier H., Newkome G. R.: *Modern Terpyridine Chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim 2006.
 85. Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: *Organometallics* 25, 901 (2006).
 86. Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M.: *Tetrahedron Lett.* 48, 4539 (2007).
 87. Hanusek J., Verner J., Potáček M.: *Heterocycles* 71, 903 (2007).
 88. Tang J.-Y., Han Z., Tang J. X., Zhang Z.: *Org. Proc. Res. Dev.* 4, 194 (2000).
 89. Kamer P. C. J., Roelen H. C. P. F., van den Elst H., van der Marel G. A., van Boom J. H.: *Tetrahedron Lett.* 30, 6757 (1989).
 90. Iyer R. P., Phillips L. R., Egan W., Regan J. B., Beaucage S. L.: *J. Org. Chem.* 55, 4693 (1990).
 91. Vu H., Hirschbein B. L.: *Tetrahedron Lett.* 32, 3005 (1991).
 92. Rao M. V., Reese C. B., Zhao Z.: *Tetrahedron Lett.* 33, 4839 (1992).
 93. Stec W. J., Uznanski B., Wilk A.: *Tetrahedron Lett.* 34, 5317 (1993).
 94. Rao M. V., Macfarlane K.: *Tetrahedron Lett.* 35, 6741 (1994).
 95. Efimov V. A., Kalinkina A. L., Chakhmakheva O. G., Hill T. S., Jayaraman K.: *Nucleic Acids Res.* 23, 4029 (1995).

96. Xu Q., Musier-Forsyth K., Hammer R. P., Barany G.: *Nucleic Acids Res.* 24, 1602 (1996).
97. Zhang Z., Nichols A., Tang J. X., Han Y., Tang J.-Y.: *Tetrahedron Lett.* 40, 2095 (1999).
98. Sinha N. D., Kuchimanchi S. N., Miranda G., Shaikh S.: *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem.* 45, 2297 (2006).
99. Hanusek J., Russel M. A., Laws A. P., Page M. I.: *Tetrahedron Lett.* 48, 417 (2007).
100. Spurlock L. A., Newallis P. E.: *J. Org. Chem.* 33, 2073 (1968).
101. Hanusek J., Russell M. A., Laws A. P., Jansa P., Atherton J. H., Fettes K., Page M. I.: *Org. Biomol. Chem.* 5, 478 (2007).
102. Davies W. C., Lewis W. P. G.: *J. Chem. Soc.* 1934, 1599.
103. Bartlett P. D., Meguerian G.: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 3710 (1956).
104. Hall C. D., Tweedy B. R., Kayhanian R., Lloyd J. R.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1992, 775.

J. Hanusek (*Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice*):
A Contribution to Study of Formation and Transformation of Some Five- and Six-membered Heterocyclic Compounds Containing Nitrogen and Sulfur

This article deals with the problems of synthesis, studies of formation and reactivity of some five and six membered heterocyclic compounds containing nitrogen and sulfur particularly derivatives of quinazoline, imidazole, thiazole and 1,2,4-dithiazole. These compounds, synthesised from simple precursors, form an extensive and always topical area of research in organic chemistry.

**VŠCHT Praha přijme pracovníka na pozici laboranta/ky
pro Ústav analytické chemie.**

Požadavky: středoškolské vzdělání, praxe v oboru

Nástup: 1. 1. 2009

Velikost úvazku: 40 hodin týdně

Příhlášku včetně životopisu s přehledem dosavadní pracovní činnosti zašlete do 30. 11. 2008 na adresu:
pavla.vlckova@vscht.cz

Kontakt: prof. RNDr. Štěpán Urban, CSc., tel. 220 444 267, Stepan.Urban@vscht.cz
