

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

SYNTÉZA DERIVÁTŮ THIAZOLU
TRANSFORMACÍ
 α -BROMLAKTONŮ/LAKTAMŮ A STUDIUM
JEJICH SPEKTRÁLNÍCH VLASTNOSTÍ

DISERTAČNÍ PRÁCE

2017

AUTOR: Ing. Richard Kammel

VEDOUCÍ PRÁCE: doc. Ing. Jiří Hanusek, Ph.D.

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND
TECHNOLOGY

SYNTHESIS OF THIAZOLE DERIVATIVES
USING TRANSFORMATION OF
 α -BROMOLACTONES/LACTAMS AND STUDY
OF THEIR SPECTRAL PROPERTIES

DISSERTATION THESIS

2017

AUTHOR: Ing. Richard Kammel

SUPERVISOR: Assoc. Prof. Ing. Jiří Hanusek, Ph.D.

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše. Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 10. 3. 2017

Ing. Richard Kammel

.....

Poděkování:

Velmi rád bych poděkoval vedoucímu disertační práce doc. Ing. Jiřímu Hanuskovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné rady a věcné připomínky při realizaci této práce. Chtěl bych také poděkovat celému ústavu Organické chemie a Technologie, že ze mě udělal organického chemika, kterým právě jsem.

Dále bych chtěl poděkovat celé své rodině za poskytnuté zázemí, podporu a trpělivost. Konkrétně bych chtěl poděkovat mé mamce, za její obětavost, bez níž bych nemohl odmaturovat a vystudovat bakalářské a magisterské studium. Dále bych chtěl poděkovat babičce a dědovi za jejich důvěru, kterou ve mě měli, když se zrovna nedařilo a vždy mě dokázali podpořit.

Z celého srdce bych chtěl poděkovat mé přítelkyni Veronice Hladíkové za její lásku a obrovskou podporu hlavně ve chvílích, kdy se chemie nechtěla chovat podle mých „naivních“ představ. Musím říct, že to se mnou měla opravdu těžké.

Souhrn

Reakcí 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu s různě substituovanými thioamidy bylo připraveno devět původních isothiuroniových solí **1a-i**. Tyto relativně nestálé soli byly charakterizovány pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie, bodem tání, HRMS a elementární analýzou. Přesmykem těchto solí v bazickém prostředí vznikají odpovídající substituované 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ony **2a-h**, respektive 2-amino-1,3-thiazolin-4-on **2i**, jejichž struktura byla rovněž ověřena spektrálními metodami. Z ^1H NMR spekter je patrné, že 2-alkylimino i 2-fenylimino deriváty se v roztoku DMSO- d_6 nachází ve směsi dvou tautomerů lišících se polohou dvojnás vazby C=N (endo-, resp. exocyklické), kdy tautomer s exocyklickou dvojnás vazbou existuje ve formě dvou geometrických izomerů s rozdílnou konfigurací. Při zahřátí lze pozorovat vzájemnou přeměnu těchto isomerů.

Dále byla studována kinetika a mechanismus přesmyku *N*-(4-methoxyfenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromidu (**1a**) na 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(4-methoxyfenylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (**2a**) ve vodných roztocích pufrů při 25 °C a $I = 1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ za podmínek pseudoprvního řádu. Ze změřených závislostí bylo zjištěno, že přesmyk je obecně kyselé katalyzován. Rychlost určujícím krokem přesmyku je nejpravděpodobněji rozpad neutrálního tetraedráního intermediátu (**T⁰**), který je katalyzován kyselou složkou pufru [**BH⁺**].

Reakcí 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu s aromatickými thioamidy bylo připraveno devět 4-hydroxythiazolů **3a-i**. Pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie bylo zjištěno, že se thiazoly nachází výhradně ve své aromatické enolformě. U těchto 4-hydroxythiazolů (**3a-i**) byla v roztoku pozorována modrá fluorescence a byly změřeny spektrální charakteristiky v různých rozpouštědlech (DMSO, 1,4-dioxan, acetonitril, ethyl-acetát, aceton). Největších hodnot kvantových výtěžků bylo dosaženo v roztoku 1,4-dioxanu, a to konkrétně pro pyridin-2-ylový derivát **3g** ($\Phi = 0,93$). Dále bylo zjištěno, že lze 4-hydroxythiazoly snadno převést pomocí středně silné báze na disociovanou formu, která má také fluorescenční vlastnosti. Fluorescenční vlastnosti byly srovnány s 4-hydroxy thiazolem (**4**) postrádajícím OH skupinu v poloze 2- na benzenovém jádře a byl diskutován vliv přítomnosti této skupiny na hodnotu kvantového výtěžku. Experimentálně zjištěné spektrální vlastnosti byly potvrzeny kvantově-chemickými výpočty.

Dále byly reakcí 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu se *S*-substituovanými dithiokarbamáty získány dva 2-fenylsulfanyl-5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (**5a-b**). Pro thiazol **5a**,

nesoucí v poloze 4- benzenového jádra methyl skupinu, bylo zjištěno, že se nachází ve směsi se svou ketoformou, která zaujímá pouhých 7,5 %. V případě thiazolu **5b** nesoucího silnou elektronakceptorní nitro skupinu v poloze 3- je přítomna pouze enolforma. Tato zjištění byla překvapivá, neboť analogická reakce thiomocovin poskytuje thiazolidinony výhradně v ketoformě.

Pro dva *O*-substituované thiokarbamáty, které reagovaly s 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onem, byl získán pouze 5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazolidin-2,4-dion (**6**). Reakce nebyla provedena v bezvodém prostředí, a tak během reakce nejspíše snadno dochází k hydrolyze, neboť substituované fenoly jsou relativně dobré odstupující skupiny.

Isolobální záměnou u 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu se dospělo k 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu, který reagoval s aromatickými thioamidy na neočekávané produkty Eschenmoserova couplingu (tj. 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ony). Touto cestou bylo syntetizováno devět 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů (**8a-i**), z nichž šest je dosud nepopsaných. Bylo zjištěno, že thioamidy nesoucí elektronakceptorní substituenty poskytují směs příslušných 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů a 4-hydroxy thiazolů (**9b-f**). Thiazoly se sice v roztoku nevratně rozkládají na 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ony, ale šetrnou separací bylo možné získat pět dosud nepopsaných 4-hydroxythiazolů **9b-f**, které v roztoku vykazují žluto-zelenou fluorescenci. Dále byly změřeny spektrální charakteristiky v DMSO a největších hodnot kvantových výtěžků bylo dosaženo pro 4-methylfenyl derivát **9b** ($\Phi = 0,36$). Dále bylo zjištěno, že 4-hydroxythiazoly lze opět převést pomocí silné báze na disociovanou formu, která má také fluorescenční vlastnosti. Experimentálně zjištěné spektrální vlastnosti byly opět potvrzeny kvantově-chemickými výpočty. V případě, kdy s aromatickými thioamidy reagoval 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on, nebyl zachycen žádný 4-hydroxythiazol. Během reakce vznikaly pouze produkty Eschenmoserova přesmyku. Takto bylo připraveno pět 1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů (**10a-e**), z nichž tři jsou dosud v literatuře nepopsány.

Klíčová slova

3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-on; 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on; 4-hydroxythiazol; methyliden-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on; isothiuroniová sůl; transformační reakce; imino/aminová tautomerie.

Summary

Nine original substituted isothiuronium salts **1a-i** were prepared by the reaction of 3-bromo-1-benzofurane-2(3*H*)-one with substituted thioureas. These relatively unstable salts were characterized by ¹H and ¹³C NMR spectra, melting point, HRMS and elemental analysis. The rearrangement of above-mentioned isothiuronium salts under base conditions gives substituted 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones **2a-h** and 2-amino-1,3-thiazoline-4-on **2i**, respectively, whose structures were also determined by spectral methods. From the ¹H NMR spectra, it is evident that 2-alkylimino derivatives occur as a mixture of two tautomers differing in the configuration of the double bond C=N (endo- or exocyclic) in the solution of DMSO-*d*₆. The tautomer with exocyclic double bond exists in the form of two geometric isomers with different absolute configuration. The mutual interchange of these isomers (especially for 2-phenylimino derivatives **2b-e**) is observable under heating of the solution.

Next, the kinetics and the mechanism of the rearrangement of *N*-(4-methoxyphenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofurane-3-yl)isothiuronium-bromide (**1a**) to 5-(2-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenylimino)-1,3-thiazolidin-4-one (**2a**) were studied in aqueous buffers at 25 °C and ionic strength $I = 1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ under pseudo-first order conditions. From measured dependencies, it was found that the rearrangement is subject to general acid catalysis but it is virtually independent on pH of the solution. From these observations, it was concluded that the rate-limiting step involves general acid-catalyzed decomposition of the neutral tetrahedral intermediate (**T**⁰) under action of the acid buffer component [BH⁺].

Reaction of 3-bromo-1-benzofurane-2(3*H*)-one with aromatic thioamides gives 4-hydroxythiazoles (**3a-i**). The ¹H and ¹³C NMR spectroscopy experiments showed that these 4-hydroxythiazoles exist only in aromatic enol form. Fluorescence in the solution of these thiazoles (**3a-i**) was observed. Spectral characteristics were measured in several solvents (DMSO, 1,4-dioxane, acetonitrile, ethyl-acetate, acetone). Highest values of quantum yield ($\Phi = 0,93$) was observed in solution of 1,4-dioxane for thiazole **3g** (pyridine-2-yl). 4-Hydroxythiazoles can be easily transformed to their anionic form using of appropriate base, and this form also shows fluorescence in solutions. Spectral properties were compared with 4-hydroxythiazole (**4**) without OH group in position 2- in benzene ring. Influence of this group on the value of quantum yield was discussed. Spectral properties were confirmed by quantum-chemical calculations.

Two 4-hydroxy-5-(2-hydroxyphenyl)-2-phenylsulfanyl-1,3-thiazoles (**5a, b**) were obtained by reaction of 3-bromo-1-benzofurane-2(3*H*)-one with *S*-substituted dithiocarbamates. Thiazole **5a** carrying methyl group in position 4- of the benzene ring, was found in a mixture of keto/enol form in ratio 7,5 : 92,5. Thiazole **5b** carrying strong electron withdrawing nitro group in position 3- of the benzene ring was found only in its enol form. This behavior was surprising, because similar reaction of thioureas give thiazolidinones only in their keto forms.

Two *O*-substituted thiocarbamates which reacted with 3-bromo-1-benzofurane-2(3*H*)-one gave the same product i.e. 5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazolidin-2,4-dione (**6**). Probable explanation for this behavior involves non-negligible water content causing hydrolysis, due to presence of a relatively good leaving group (phenoxide).

3-Bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one was reacted with aromatic thioamides to give unexpected products of Eschenmoser coupling reaction (i.e. 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones). Nine 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones (**8a-i**) were synthesized from which six of them were not described in the literature yet. Thioamides carrying electron withdrawing substituent gave mixtures of 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones and 4-hydroxy thiazoles (**9b-f**). Thiazoles in solutions readily undergo rearrangement to **8b-f** but using gentle separations techniques it is possible to obtain 4-hydroxythiazoles **9b-f** displaying yellow-green fluorescence in solution. Spectral characteristics were measured in solution of DMSO and the best value of quantum yield was determined for 4-hydroxy-5-(4-methylphenyl)-1,3-thiazole **9b** ($\Phi = 0,36$). 4-Hydroxythiazoles can be easily transformed to anionic form using of a strong base, and this form also shows orange to red fluorescence in solutions. Spectral properties were confirmed by quantum-chemical calculations. When 3-bromo-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one reacted with thioamides no 4-hydroxythiazole was observed and only products of Eschenmoser coupling were obtained. Five 1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones (**10a-e**) were synthesized in this way from which three were not published yet.

Key words

3-bromo-1-benzofuran-2(3*H*)-one; 3-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one; 4-hydroxythiazole; methylen-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one; isothiuronium salt; transformation reaction; imino/amino tautomerism.

Obsah

Seznam použitých zkratek	11
1. Úvod.....	12
2. Významné sloučeniny obsahující 1,3-thiazolový kruh.....	14
2.1. Biologicky významné sloučeniny obsahující thiazolový skelet.....	14
2.2. Barviva a pigmenty obsahující thiazolový skelet.....	17
3. Způsoby přípravy 1,3-thiazolů.....	21
3.1. Hantzschova syntéza	21
3.1.1. Syntézy z thioamidů.....	21
3.1.2. Syntézy z thiomocovin.....	24
3.1.3. Adice thiomocovin na dvojnou vazbu	36
3.1.4. Syntézy z thiosemikarbazidů	36
3.1.5. Syntézy z thiokarbamátů.....	38
3.1.6. Syntézy z dithiokarbamátů.....	39
3.1.7. Syntézy z thiokyanátů	40
3.2. Syntézy vycházející z α -sulfanylalkanových kyselin.....	41
3.2.1. Reakce s nitrily	41
3.2.2. Reakce s isothiokyanáty a isokyanáty	42
3.2.3. Reakce se Schiffovými bázemi.....	42
3.3. Příprava vycházející z <i>N</i> -acyl- α -aminokarbonylových sloučenin	43
4. Vlastnosti 1,3-thiazolů.....	45
4.1. Amino/iminová tautomerie	45
4.2. Keto/enolová tautomerie	49
5. Cíle práce	53
6. Experimentální část.....	54
6.1. Použité chemikálie	54
6.2. Elementární analýza	54
6.3. Měření NMR spekter.....	55
6.4. Měření hmotnostních spekter (MALDI)	55

6.5.	Měření UV-VIS a fluorescenčních spekter	55
6.6.	Ramanova spektroskopie	55
6.7.	Příprava roztoků pufrů	56
6.8.	Měření pH roztoků pufrů	56
6.9.	Příprava a charakterizace sloučenin	56
6.9.1.	Příprava isothiuroniových solí (1a-i)	56
6.9.2.	Transformace isothiuroniových solí 1a-i na 2a-i	60
6.9.3.	5-(2-Hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (3a-h)	63
6.9.4.	2-Fenylsulfanyl-5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (5a-b)	67
6.9.5.	5-(2-Hydroxyfenyl)-1,3-thiazolidin-2,4-dion (6)	68
6.9.6.	2-Fenyl-4-hydroxy-5-(2-nitrofenyl)-1,3-thiazoly (7a,b)	69
6.9.7.	1,3-Dihydro-2 <i>H</i> -indol-2-ony (8a-i)	70
6.9.8.	5-(2-Aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (9b-f)	73
6.9.9.	1-Methyl-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -indol-2-ony (10a-e)	75
7.	Výsledky a diskuse	77
7.1.	Reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3 <i>H</i>)-onu s thiomocovinami	77
7.2.	Kinetika transformace isothiuroniové soli (1a)	83
7.3.	Reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3 <i>H</i>)-onu s thioamidy	92
7.4.	Spektrální vlastnosti 5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxythiazolů (3a-h)	93
7.5.	Reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3 <i>H</i>)-onu s thiokarbamáty a dithiokarbamáty	107
7.6.	Reakce 3-brom-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -indol-2-onu, resp. 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2 <i>H</i> -indol-2-onu s thioamidy	109
7.7.	Spektrální vlastnosti 5-(2-aminofenyl)-4-hydroxythiazolů (9b-f)	124
8.	Závěr	130
9.	Literatura	132
10.	Přehled připravených sloučenin	149
11.	Přílohy	150

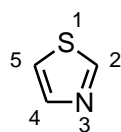
Seznam použitých zkratek

Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Bn	Benzyl
CCl ₄	Tetrachlormethan
DCM	4-Dikyanomethylen-2-methyl-6-(<i>p</i> -(dimethylamino)styryl)-4 <i>H</i> -pyran
DMF	Dimethylformamid
Dppf	1,1'-Bis(difenylfosfin)ferrocen
EtOAc	Ethyl-acetát
Ha	Hartree (1 Ha = 2625,5 kJ/mol)
HA	Hydroxylamin
HMPA	Hexamethylfosfortriamid
HRMS	Hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
Me	Methyl
NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimid
NMF	<i>N</i> -Methylmorfolin
<i>n</i> -Bu ₄ NPF ₆	Tetra-(<i>n</i> -butylammonium)-hexafluorofosfát
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenacetonát) palladnatý
PEG	Polyethylenglykol
Ph	Fenyl
2-Py	Pyridin-2-yl
r.l.s.	rychlost limitující stupeň
TBAOH	Tetra-(<i>n</i> -butyl)ammonium-hydroxid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDMSCl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid
Th	2-Thienyl
TRIS	Tris(hydroxymethyl)aminomethan

1. Úvod

V současné době existuje více než 125 milionů registrovaných chemických sloučenin¹. Odhaduje se, že více než dvě třetiny z těchto sloučenin jsou sloučeniny aromatické, z nichž je zhruba jedna polovina heterocyklických^{2,3}. Taktéž více než 90 % nově připravených léčiv obsahuje⁴ heterocyklický kruh. Heterocyklické sloučeniny jsou velmi významnou skupinou organických sloučenin jak syntetických, tak přírodních. Je tedy pochopitelný velký zájem o jejich syntetickou přípravu, studium jejich vlastností a hledání praktického využití. Jedním z nejrozšířenějších pětičlenných heterocyklických skeletů se dvěma heteroatomy je thiazolový kruh. Důvodem je skutečnost, že deriváty thiazolu nacházejí uplatnění v mnoha oblastech lidské činnosti a disponují mnohdy unikátními vlastnostmi.

Thiazol je heterocyklická sloučenina, která je tvořena pětičlenným aromatickým kruhem obsahujícím atom dusíku a síry. Oba heteroatomy jsou v polohách 1 a 3. Existuje i polohový isomer (isothiazol), který má dusík a síru v polohách 1 a 2. **Obrázek 1** znázorňuje strukturu a číslování 1,3-thiazolu.



Thiazol

Obrázek 1

1,3-Thiazol se řadí mezi heterocyklické aromáty, protože u něj může docházet k delokalizaci volného elektronového páru z atomu síry do systému čtyř π -elektronů, díky čemuž splňuje Hückelovo pravidlo. Rezonanční struktury znázorňuje **Schéma 1**.

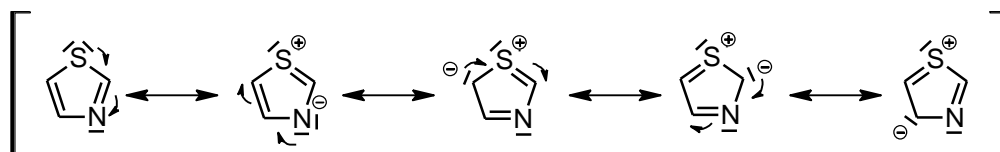


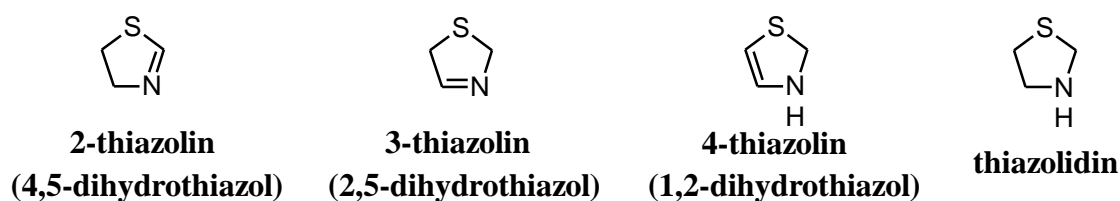
Schéma 1

Aromaticitu organických sloučenin lze posuzovat dle různých experimentálně měřitelných, či kvantovými metodami vypočtených kritérií (geometrie, energie, magnetické vlastnosti atd.). Proto lze dosáhnout na základě použité výpočtové metody a zvolených kritérií různých výsledků. Např. Jug a Köster⁵ dle tzv. *RC* kritéria⁶ (kritérium řádu vazby) stanovili aromaticitu

pětičlenných heterocyklů v tomto pořadí: *pyrrol* > *thiofen* > *furan* > *imidazol* > *1,3-oxazol* > ***1,3-thiazol*** > *1,2-oxazol* > *pyrazol*.

Dle alternativního kritéria RC_v (valence vazby) byla stanovena aromaticita v následujícím pořadí: *thiofen* > *pyrrol* > ***1,3-thiazol*** > *pyrazol* > *furan* > *imidazol* > *1,3-oxazol* > *1,2-oxazol*. V nedávné době byla na základě isotropního magnetického stínění⁷ jako hlavního kritéria stanovena aromaticita pětičlenných heterocyklů v tomto pořadí *thiofen* > ***1,3-thiazol*** > *pyrrol* > *imidazol* > *furan* > *1,3-oxazol*. Přes poněkud rozdílné umístění lze říci, že 1,3-thiazol patří k nejaromatictějším z řady pětičlenných heterocyklických sloučenin.

Kromě thiazolu existují i částečně nebo zcela nasycené analogy, pro které jsou používány dle názvosloví Hantzschova-Widmanova systému tyto názvy (**Obrázek 2**): 2-thiazolin (4,5-dihydrothiazol), 3-thiazolin (2,5-dihydrothiazol), 4-thiazolin (1,2-dihydrothiazol) a nasycený thiazolidin.

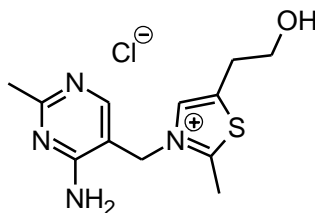


Obrázek 2

2. Významné sloučeniny obsahující 1,3-thiazolový kruh

2.1. Biologicky významné sloučeniny obsahující thiazolový skelet

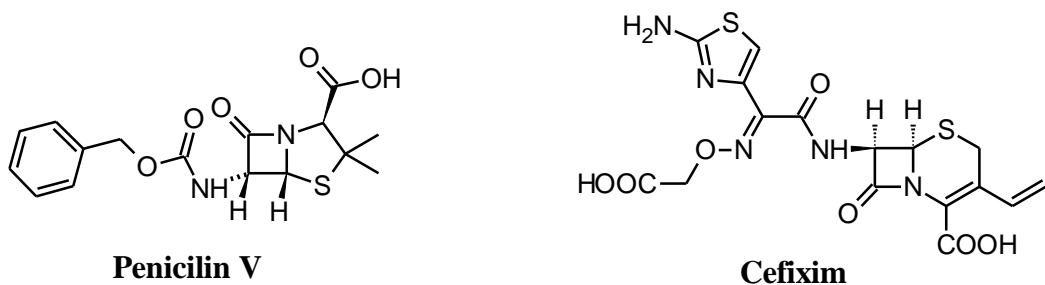
Mnoho heterocyklických sloučenin obsahujících 1,3-thiazolový kruh vykazuje velmi užitečné vlastnosti. Z těch nejznámějších lze jmenovat thiamin (vitamin B₁), který patří do skupiny vitaminů. Vitamin B₁ má důležitou roli⁸ při metabolismu sacharidů a aminokyselin u člověka, působí příznivě na srdce a nervový systém (**Obrázek 3**).



Vitamin B₁ (thiamin-chlorid)

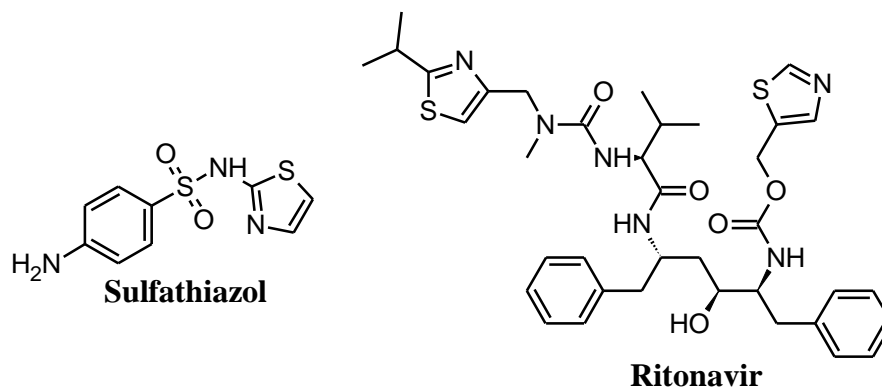
Obrázek 3

Známou skupinou biologicky významných přírodních látek obsahujících thiazolidinový kruh jsou β -laktamová antibiotika⁹ (peniciliny). Z této skupiny byl v minulosti nejvíce rozšířen Penicilin V (**Obrázek 4**), který působí proti infekčním onemocněním bakteriálního a fungálního původu. Do skupiny β -laktamových antibiotik patří široké spektrum cefalosporinů¹⁰, v jejichž druhé generaci se ve struktuře vyskytuje i 1,3-thiazol. Cefalosporinů obsahujících 1,3-thiazol existuje více než dvě desítky, z nichž lze zmínit například Cefixim (**Obrázek 4**), Cefotiam nebo Cefepim.



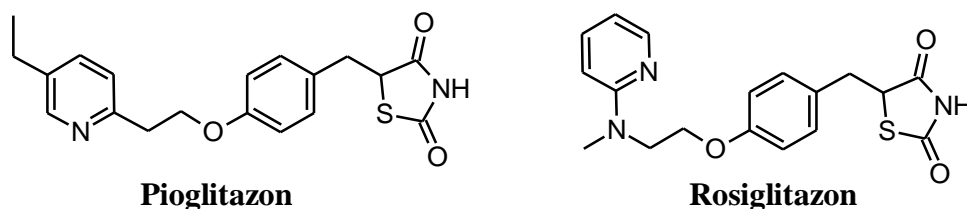
Obrázek 4

Z antibakteriálně účinných látek lze 1,3-thiazolový skelet nalézt u Sulfathiazolu¹¹ (**Obrázek 5**), který patří do skupiny sulfonamidů. Stejný skelet obsahuje i Ritonavir¹² (**Obrázek 5**) s obchodním názvem Norvir[®], který je účinný jako inhibitor viru HIV.



Obrázek 5

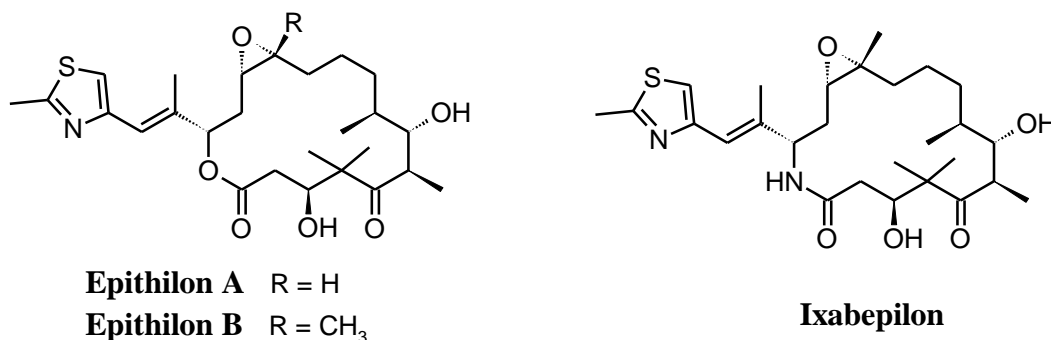
1,3-Thiazolidinový kruh můžeme také nalézt u tzv. glitazonů, což jsou komerčně dostupná perorální antidiabetika, jež se používají u diabetu II. typu. První sloučeninou této skupiny v klinické praxi byl troglitazon¹³ (Rezulin[®]), který byl v roce 1997 uveden na trh ve Spojených státech. Vzhledem k významnému výskytu nežádoucích účinků, kdy bylo hlášeno více než 100 případů poškození jater a několik desítek úmrtí z důvodu jaterního selhání, byl v roce 2000 stažen z trhu v Evropě i ve Spojených státech^{14,15}. V roce 1999 byly uvedeny na trh další dva thiazolidindiony, a to Pioglitazon (Actos[®]) a Rosiglitazon (Avandia[®])^{16,17} (**Obrázek 6**), které byly velmi rozšířené v klinické praxi. Jejich účinek¹⁸ komplexně ovlivňuje metabolismus, snižuje inzulinovou rezistenci a také glukoneogenezi v játrech.



Obrázek 6

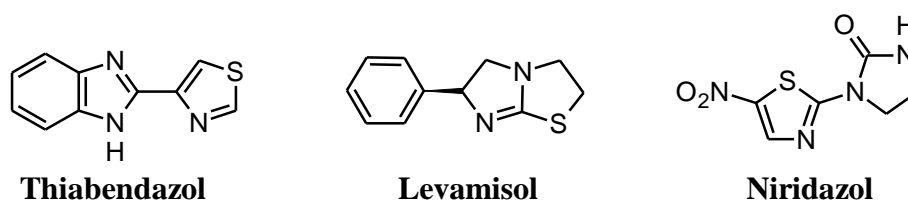
I u těchto dvou antidiabetik bylo v roce 2007 poukazováno na jejich vedlejší účinky. Jednalo se o nově zjištěné riziko kostních fraktur (zlomenin) u žen léčených Rosiglitazonem i Pioglitazonem a u pacientů užívajících Rosiglitazon bylo podezření na možné riziko vzniku ischemické choroby srdeční¹⁹. Pioglitazon byl opakovaně spojován se zvýšeným rizikem srdečního selhání a také s rakovinou močového měchýře²⁰. Evropská léková agentura v roce 2010 doporučila stažení výrobků obsahujících Rosiglitazon z trhu, přičemž ve Spojených státech zůstaly tyto výrobky na trhu s doplněním údajů o bezpečnosti a omezením jejich použití^{19,21}. U Pioglitazonu byla všechna opatření stažena, neboť možná rizika nepřevyšují přínos jeho účinku^{20,22}.

Z myxobakterie rodu *Sorangium cellulosum* byly izolovány²³ sloučeniny Epithilon A a Epithilon B, které také mají ve své struktuře 1,3-thiazol. Tyto sloučeniny mají antifungální vlastnosti a disponují také významnou cytotoxickou aktivitou^{24,25}. Strukturálně příbuzný Ixabepilon-semisyntetický laktamový analog Epithilonu B - je zase v druhém stádiu testování při léčbě rakoviny plic²⁶ (**Obrázek 7**). Farmakologicky zajímavá je i skupina Lissoclinamidů²⁷, která vykazuje aktivitu proti zhoubnému bujení. Lissoclinamidy obsahují několik 1,3-thiazolových nebo thiazolinových kruhů anebo jsou tvořeny jejich kombinacemi.



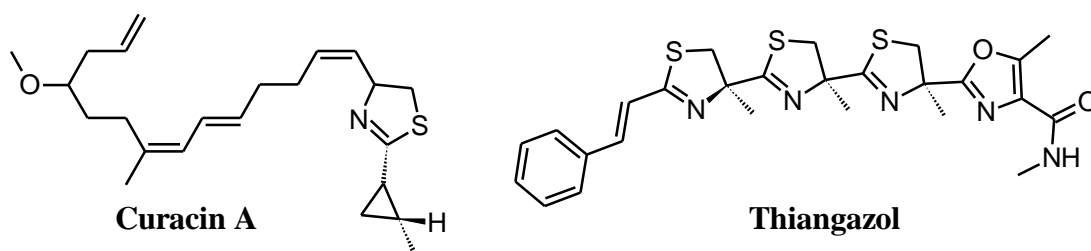
Obrázek 7

Sloučeninou s významnými antifungálními^{28,29} vlastnostmi je Thiabendazol (**Obrázek 8**), který má navíc anthelmintické³¹ účinky (hubí nebo paralyzuje helminty (červy) u lidí či zvířat). Anthelmintickými účinky disponuje také Levamisol^{30,31} (**Obrázek 8**), známý pod obchodním názvem Ergamisol®. Jeho používání však bylo mezi lety 1999-2003 omezeno kvůli jeho vedlejším účinkům. Další sloučeninou s obdobnými anthelmintickými účinky, působící proti parazitárnímu onemocnění schistosomóze je Niridazol^{32,33} (**Obrázek 8**).



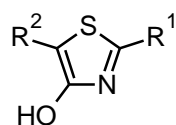
Obrázek 8

Nejen 1,3-thiazolový a 1,3-thiazolidinový kruh ale i kruh 1,3-thiazolinový lze najít v mnoha přírodních biologicky aktivních látkách³⁴. Příkladem je Curacin A (**Obrázek 9**), který má antimitotické³⁵ účinky (tj. zabraňuje dělení buněk) nebo Thiangazol³⁶ (**Obrázek 9**), který působí jako inhibitor viru HIV-1.



Obrázek 9

Skelet 4-hydroxy-1,3-thiazolu vykazuje významnou aktivitu jako inhibitor enzymu 5-lipoxygenasy³⁷ (**Obrázek 10**). Enzym hraje roli jako katalyzátor v prvním kroku metabolismu³⁸ arachidonové kyseliny, kde vznikají leukotrieny, které účinkují jako důležité intermediáty při různých lidských onemocněních.



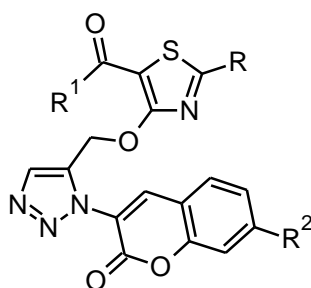
4-Hydroxy-1,3-thiazol

R^1 = alkyl, aryl, subst. aryl, heteroaryl

R^2 = alkyl, aryl

Obrázek 10

Nově byly popsány sloučeniny (**Obrázek 11**) inhibující³⁹ patogenní bakterie z rodu *Mycobacterium tuberculosis*, které způsobují v mnoha případech vznik tuberkulózy.



R = fenyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl

R^1 = H, OH, OCH₃

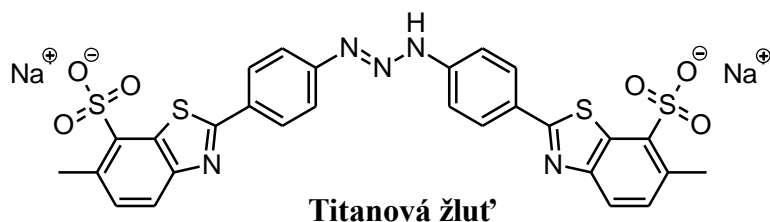
R^2 = OH, NH₂, OC₂H₅

Obrázek 11

2.2. Barviva a pigmenty obsahující thiazolový skelet

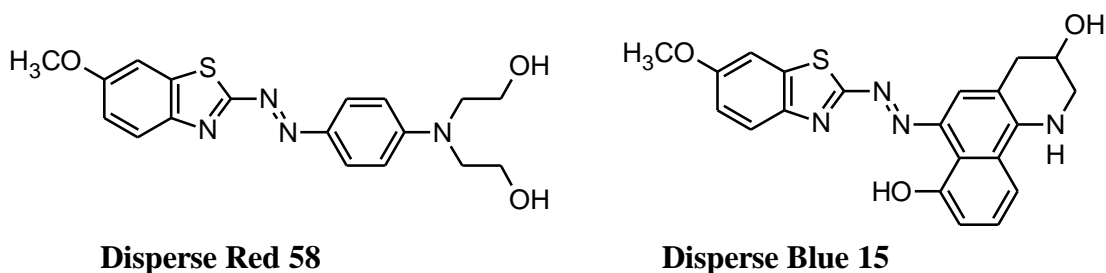
Další významnou skupinou obsahující thiazolový skelet jsou barviva a pigmenty. Významným barvivem je Titanová žluť nebo také Thiazolová žluť (C. I. Direct Yellow 9)⁴⁰. Jedná se

o triazenové barvivo, které lze použít na barvení bavlny, viskózných vláken a přírodního hedvábí. Používá se také jako pH indikátor, který mění barvu ze žluté na červenou v oblasti pH 12-13, nebo ho lze použít jako indikátor přítomnosti hořečnatých iontů⁴¹ (**Obrázek 12**).



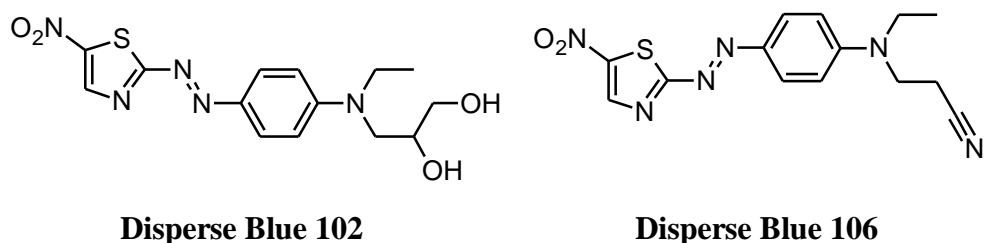
Obrázek 12

V textilním průmyslu mají velký význam azobarviva⁴² na bázi aminothiazolu⁴³⁻⁴⁵, respektive benzothiazolu^{46,47}. Jejich diazotací a následnou azokopulací lze připravit velmi širokou škálu azobarviv s různými spektrálními vlastnostmi. Více se používá 2-aminobenzothiazol, jehož benzenové jádro se zapojuje do konjugace a má vliv na barevnost. Z těchto azobarviv lze například jmenovat⁴² Disperse Red 58 a Disperse Blue 15 (**Obrázek 13**).



Obrázek 13

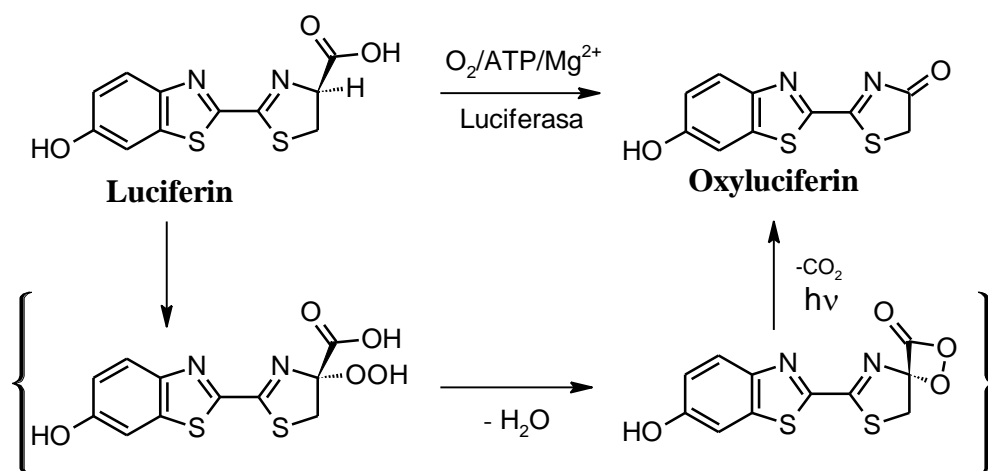
Z azobarviv odvozených od 5-nitro-2-aminothiazolu, lze uvést⁴² Disperse Blue 102 nebo Disperse Blue 106 (**Obrázek 14**).



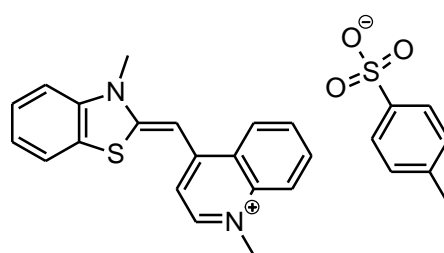
Obrázek 14

V kontextu barevnosti existuje řada derivátů thiazolu, které disponují fluorescenčními vlastnostmi. Asi nejznámější sloučeninu vyskytující se v přírodě, která je zodpovědná za bioluminiscenci u světlušek, je luciferin, který byl poprvé izolován⁴⁸ v roce 1957.

Molekulární mechanismus vyzářování světla u světlušek byl objasněn⁴⁹ na konci 60. let minulého století, kdy byl navržen mechanismus zahrnující vznik čtyřčlenného cyklického peroxidu (dioxetanonu). Dioxetanon vzniká za přítomnosti enzymu luciferázy, která katalyzuje oxidaci luciferinu molekulárním kyslíkem. Dioxetanon je nestabilní a spontánně se rozpadá na CO₂ a excitovaný keton, který se stabilizuje uvolněním energie ve formě vyzáření světla s kvantovým výtěžkem okolo 90 % a s maximem při vlnové délce 560 nm (**Schéma 2**).



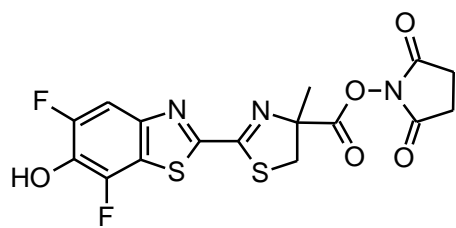
V průtokové cytometrii se využívá různých fluorescenčních barviv s vhodnou excitační vlnovou délkou, která se specificky naváží na určitý typ buněk a slouží tím k jejich rychlejší a přesnější detekci. Pro stanovení⁵⁰ koncentrace retikulocytů se často využívá fluorescenčního barviva thiazolové oranže (**Obrázek 15**). Toto barvivo má v posledních letech velký význam při značení DNA, díky své specifické afinitě k její šroubovici⁵¹⁻⁵³.



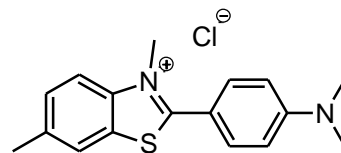
Thiazolová oranž

Obrázek 15

Dalšími hojně používanými fluorescenčními barvivy v průtokové cytometrii obsahující thiazol jsou například⁵⁴ Pacifická oranž[®] (**Obrázek 16**), která je syntetickým analogem luciferinu, nebo⁵⁵ Thioflavin T (**Obrázek 16**).



Pacificá oranž



Thioflavin T

Obrázek 16

3. Způsoby přípravy 1,3-thiazolů

Příprava thiazolového kruhu je velmi široké téma, a proto se v této práci zaměřím pouze na tři nejvyužívanější typy reakcí pro přípravu 1,3-thiazolového skeletu v organické syntéze.

3.1. Hantzschova syntéza

Jedná se o dosud nejznámější a nepoužívanější metodu přípravy thiazolů, která byla poprvé popsána⁵⁶ v roce 1887 Hantzchem a Weberem. V původním provedení⁵⁷ se jedná o cyklizační reakci α -halogenkarbonylových sloučenin s reaktanty obsahujícími N–C–S fragment. Později byly kromě α -halogenkarbonylových sloučenin použity i kyseliny nebo jejich funkční deriváty, které mají na α -uhlíku dobře odstupující halogen, hydroxylovou skupinu nebo jsou α,β -nenasycené. Jako reagenty obsahující N–C–S fragment jsou nejčastěji využívány thioamidy, thiomocoviny, thiokarbamáty, dithiokarbamáty, thiosemikarbazidy a thiokyanáty. S těmito reagenty lze získat thiazoly lišící se substituentem v poloze 2-, který je buď vázán dvojnou či jednoduchou vazbou.

3.1.1. Syntézy z thioamidů

Jak již bylo řečeno v úvodu, v roce 1889 Hantzsch připravil⁵⁷ 2-methyl-1,3-thiazol reakcí thioacetamidu s chloracetaldehydem. I když se jedná o více než jedno století starou reakci, je v moderní syntéze této reakce často využíváno a pojem „Hantzschova syntéza thiazolu“ se stal zažitým a běžným pro organického chemika. Reakcí thioamidů a α -halogenaldehydů se získávají thiazoly nesubstituované v poloze 4- (*Schéma 3*).

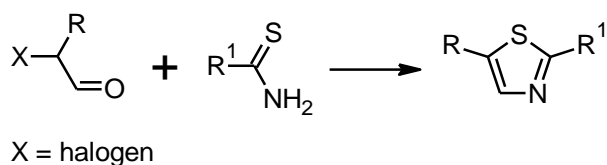


Schéma 3

α -Chlor nebo α -bromaldehydy reagují s thioamidy s nejlepšími výtěžky za refluxu v polárních rozpouštědlech, jako je voda⁵⁸ nebo alkoholy^{59,60}, z nichž se nejčastěji používá ethanol⁶¹⁻⁶³. V některých případech se přidává báze, například piperidin⁶⁴ nebo octan sodný⁶⁵, díky které je možné snížit reakční teplotu^{67,68}. Reakční čas se typicky pohybuje okolo 2-3 hodin. Lze nalézt i reakce v prostředí DMF při zvýšené teplotě⁶⁶, ale tyto podmínky nejsou tak časté. Reakcí v acetonu se při laboratorní teplotě získávají thiazoly ve formě hydrobromidu či hydrochloridu⁶⁹. Kromě nejnižšího možného thioamidu (thioformamidu), který je nestabilní a jeho reakce jsou

velmi exothermické, lze použít thioamidy jak alifatické⁷⁰, tak i aromatické⁶² bez významného vlivu na výtěžek reakce. Lze nalézt i reakce α -halogenaldehydů s delším řetězcem než je α -halogenacetaldehyd⁷¹. V těchto případech je nutná změna rozpouštědla, protože se zvyšující se délkou řetězce se snižuje rozpustnost v polárních rozpouštědlech.

Použitelnost Hantzschovy syntézy se neomezuje pouze na α -halogenaldehydy, ale lze ji s úspěchem realizovat i s ketony. Takto vznikají thiazoly substituované v poloze 4-, respektive 4- a 5- (*Schéma 4*).

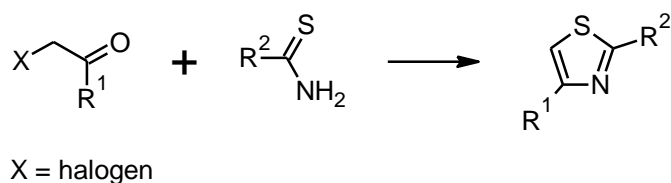


Schéma 4

Reakce probíhá ve velmi dobrých výtěžcích jak v aprotických rozpouštědlech^{72,73}, tak i v polárních protických rozpouštědlech za použití katalyzátoru⁷⁵⁻⁷⁷ (*n*-Bu₄NPF₆, PEG, β -cyklodextrin, cholin chlorid + močovina). Reakci lze provádět i v iontových kapalinách⁷⁸ nebo bez rozpouštědla⁷⁹ třením v třecí misce nebo pomocí mikrovln⁸⁰.

V případě, kdy je substituentem R¹ benzenové jádro, tato reakce probíhá snadno jak s elektronodonorními^{74,75,78,79}, tak i s elektronakceptorními^{75,81} substituenty na benzenovém jádře s výtěžky 70-99 %. Co se týká halogenu v poloze 2- výchozího ketonu, lze nalézt reakce nejen s bromderivátem⁷²⁻⁷⁹, ale i chlorderivátem⁸², a dokonce i s jodderivátem⁸³. Thioamidy mohou být alifatické^{83,84}, aromatické^{75,76} i heterocyklické^{83,85}.

U reakce ketonů s thioamidy se jako rozpouštědla opět využívají alkoholy⁸⁶ (ethanol⁸⁷, 60-70 °C, 3-4 h). Podobných výtěžků lze dosáhnout při energičtějším podmínkách jako je reflux v toluenu⁸⁸, benzenu⁸⁹ nebo v DMF⁹⁰ při kratší reakční době okolo 2 h. Přídavkem vhodné báze, jako je pyridin⁹¹ či TEA⁹², lze snížit teplotu i reakční čas.

Na rozdíl od α -halogenaldehydů/ketonů se při použití derivátů α -halogen kyselin získají 4-hydroxy, nebo 4-oxo substituované thiazoly. Reakce α -halogen kyselin s thioamidy jsou sice také známy⁹³, ale spíše se využívá reaktivnějších esterů^{37,94,95} α -halogenkyselin. Reakce probíhá za obdobných podmínek, které se používají při reakci α -halogenaldehydů či ketonů, tj. nejčastěji v ethanolu⁹⁴ nebo v toluenu⁹⁵ za přídavku pyridinu při zvýšené teplotě. Jako příklad

lze uvést reakci thiobenzamidů a α -chloroctové kyseliny⁹⁶, respektive methylesteru kyseliny α -bromoctové³⁷ (**Schéma 5**).

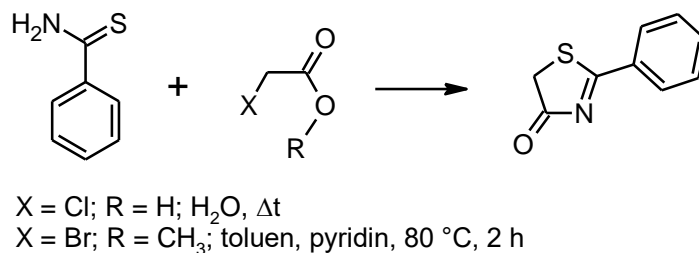


Schéma 5

U této reakce lze opět použít thioamidy aromatické^{37,96,97}, heteroaromatické^{97,98} či alifatické^{96,99}.

V jednom případě byla dokonce popsána neobvyklá reakce¹⁰⁰ esteru halogenkyseliny, kdy při cyklizaci odstupující skupinou nebyl alkohol ale voda. Reakce probíhala 14 hodin v methanolu při 90°C v inertní atmosféře (**Schéma 6**). V tomto případě se jedná nejspíše o výhodný vznik aromatického thiazolu, což je pravděpodobně hnací silou tohoto procesu.

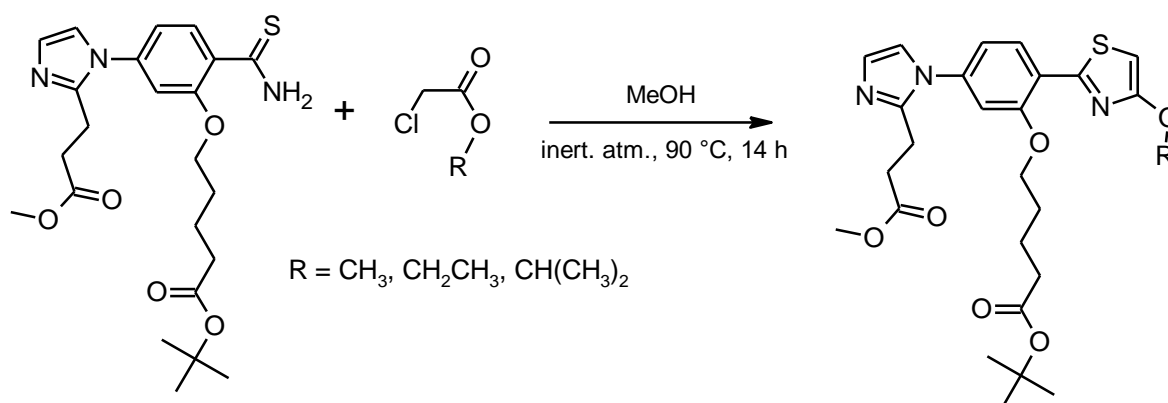


Schéma 6

Pokud molekula obsahuje esterovou a ketoskupinu, mezi nimiž je na společném α -uhlíku navázán odstupující halogen, tak dochází přednostně ke vzniku thiazolu z ketonu¹⁰¹⁻¹⁰³, neboť karbonyl v esterové funkční skupině je díky zkřížené konjugaci méně reaktivní vůči ataku nukleofilu. Jako příklad lze uvést reakci¹⁰³ thioacetamidu a ethylesteru kyseliny 2-chlor-3-oxopentanové (**Schéma 7**).

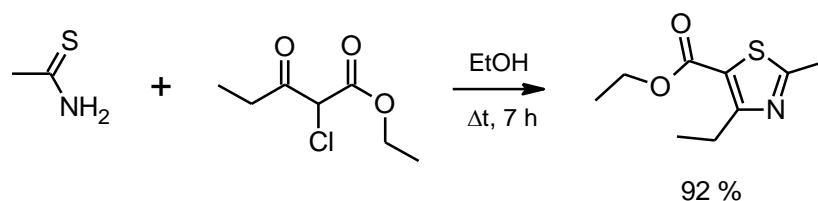


Schéma 7

Jako poslední typ reakce thioamidů lze uvést reakci s α -halogenhalogenidy kyselin. Příkladem je reakce¹⁰⁴ chloridu kyseliny 2-brom-2-fenylctové a thiobenzamidu (**Schéma 8**). Reakce probíhá při laboratorní teplotě v dichlormethanu za přídavku hydrogenuhličitanu sodného po dobu 10 hodin s výtěžkem reakce 87 %.

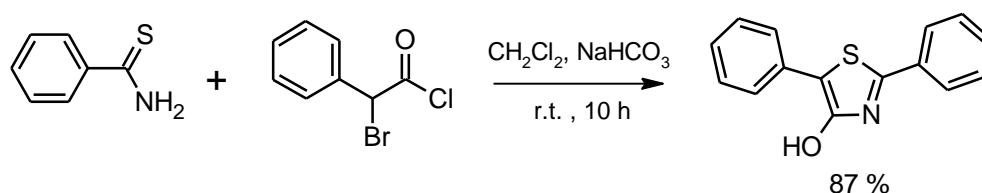


Schéma 8

Z důvodů solvolytické nestability α -halogenhalogenidů kyselin je nutné reakci s thioamidy provádět v aprotických rozpouštědlech jako je dichlormethan¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, acetonitril¹⁰⁷, toluen³⁷ či benzen¹⁰⁸. Reakce probíhá buď za chladu ($-20-0$ °C)^{105,107}, při laboratorní teplotě^{104,106}, anebo v případě použití toluenu a benzenu za refluxu^{37,108}. I v tomto případě se do reakční směsi často přidává báze jako je pyridin^{37,106}, triethylamin¹⁰⁷ či hydrogenuhličitan sodný^{104,105}.

Speciálním případem reakce thioamidů a α -halogenhalogenkyselin je reakce¹⁰⁹ dichloridu kyseliny šťavelové poskytující 1,3-thiazolin-4,5-dion.

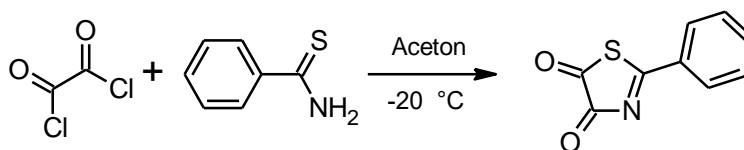


Schéma 9

3.1.2. Syntézy z thiomocovin

Thiomocoviny mají dva atomy dusíku, které jsou ekvivalentní pouze v případě stejné substituce. Pokud oba dusíky nesou různý substituent, mají rozdílnou reaktivitu v závislosti na několika faktorech a teoreticky lze cyklizací získat dva isomerní produkty^{296,297}. Jako příklad lze uvést přesmyk různě substituovaných isothiuroniových solí¹⁵² odvozených od

směs produktů **B** a **A** v poměru 3-4:1. Naopak v případě objemnější *N*-isopropylthiomočoviny vznikal pouze thiazolidinon **A** (*Schéma 12*).

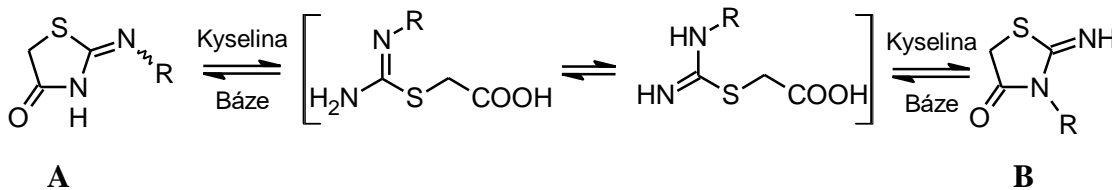


Schéma 12

U substituovaných thiazolidinonů typu **A** při zahřívání v HCl došlo k isomerizaci (*Schéma 12*) na thiazolidinon **B** u všech substituentů, kromě rozvětveného isopropylu. V případě, kdy thiazolidinony **B** byly naopak ponechány v bazickém prostředí (ethanolát, acetát), došlo k přesmyku na thiazolidinony **A**. K přesmyku dochází již při zahřívání ve vodě, ale tento přesmyk neprobíhá kompletně. Lze tedy říci, že za vhodných acidobazických podmínek lze thiazolidinony **A** a **B** mezi sebou vzájemně přeměňovat.

Také při zahřívání v polárním rozpouštědle (např. DMF) může docházet k isomerizaci³⁰⁴⁻³⁰⁶ (*Schéma 13*), kdy se substituovaný 2-iminothiazol přesmykne na příslušný 2-thioxoimidazolidinon.

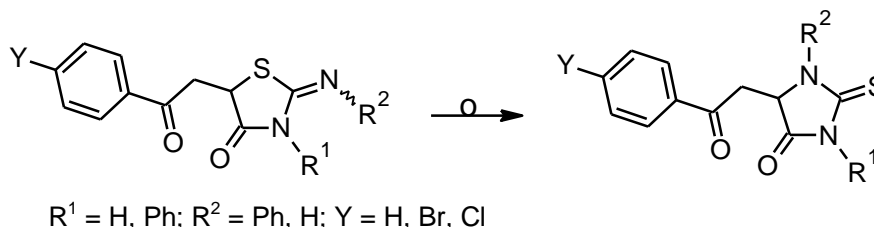


Schéma 13

Dále se uplatňuje sterický efekt (alkyl i arylskupiny stíní atom dusíku, který pak při cyklizaci obtížněji atakuje karbonylovou skupinu). Dominanci sterického efektu v tomto případě potvrzuje i zhruba trojnásobný rozdíl v reaktivitě na dusících nesubstituované isothiuroniové soli a *N,N'*-dimethylsubstituované, které jsou odvozené od 3-brom-1-fenylpyrrolidin-2-onu¹⁵¹ ($k_{\text{OH}}^{\text{H}} > k_{\text{OH}}^{\text{Me}}$).

Byly popsány i případy, kdy se při reakci rozdílně *N,N'*-disubstituovaných thiomocovin získala směs produktů²⁹⁸. Příkladem lze uvést reakci α -chlorooctové kyseliny s *N*-fenyl-*N'*-propylthiomočovinou při laboratorní teplotě v prostředí chloroformu za přídavku TEA. Při reakci vznikají dva produkty, jejichž zastoupení je v poměru 2:1 (*Schéma 14*).

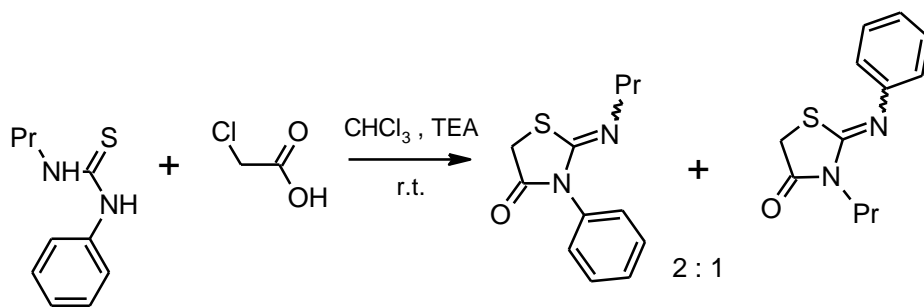


Schéma 14

Byla provedena rozsáhlejší studie³⁰⁷ reakce esteru α -bromkyseliny, respektive bromidu kyseliny α -bromoctové s různě substituovanými thiomocovinami (Schéma 15).

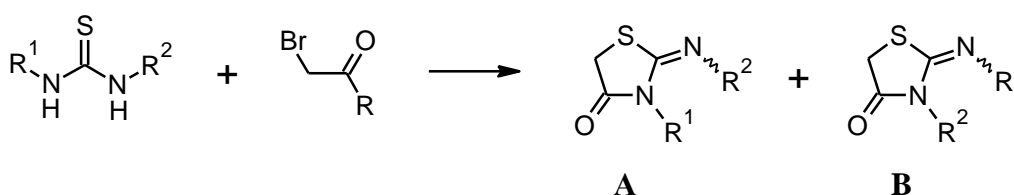


Schéma 15

R ¹	R	R ² <i>iso</i> -propyl		R ² <i>n</i> -propyl	
		OCH ₃	Br	OCH ₃	Br
		A:B	A:B	A:B	A:B
fenyl		11:1	26:1	1:8	25:1
2-methyl-fenyl		4:1	42:1	1:10	41:1
3-methyl-fenyl		13:1	63:1	1:8	34:1
4-methyl-fenyl		18:1	54:1	1:7	28:1
2,6-dimethyl-fenyl		1:13	18:1	1:100	21:1
2-chlor-fenyl		3:1	47:1	1:24	47:1
2-methoxy-fenyl		10:1	49:1	1:6	22:1
3-pyridyl		5:3	59:1	1:73	29:1
cyklohexyl		1:2	1:1	1:100	2:1
benzyl		100:1	2:1	2:1	1:1

V případě, kdy je R² substituentem objemnější isopropyl skupina, vzniká ve většině případů isomer A oproti druhému případu, kdy je substituentem R² *n*-propyl. Pokud je ester α -bromkyseliny vyměněn za reaktivnější bromid α -bromoctové kyseliny (R = Br), dochází ke vzniku isomeru A jako dominantní formy, a to nezávisle na substituentu R¹, a oproti esteru (R = OCH₃) pro isopropyl skupinu (R¹) došlo u dvou 2-substituovaných fenylskupin ke zvýšení regioselektivity (2-methylfenyl, 2-chlorfenyl). Pro substituent R¹ 2,6-dimethylfenyl dokonce došlo k obrácení regioselektivity ve prospěch formy A, což naznačuje, že se při cyklizaci uplatňuje sterický efekt (OCH₃ vs. Br). V případě *n*-propyl série (R = OCH₃) mírně dominuje

vznik isomeru **B**, nicméně u bromidu α -bromoctové kyseliny ($R = \text{Br}$) došlo k obrácení regioselektivity a převládajícím isomerem byl typ **A**.

α -Halogenaldehydy reagují s thiomocovinami nejlépe v polárních protických rozpouštědlech jako je voda¹¹⁰ nebo ethanol¹¹¹⁻¹¹³ bez přídavku jakékoliv báze za vzniku aromatického 2-aminothiazolu. Reakční směs se pouze zahřívá po dobu několika hodin (4-6 h). Obdobně probíhá i reakce s α -halogenketony. Touto reakcí se opět připraví substituovaný 2-aminothiazol (*Schéma 16*).

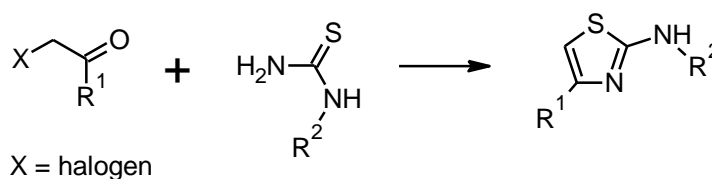


Schéma 16

Pro reakci α -halogenketonů s thiomocovinami lze nalézt velké množství reakčních podmínek s vynikajícími výtěžky. Reakce lze provádět v polárních protických rozpouštědlech za vyšší reakční teploty¹¹⁸, za laboratorní teploty s použitím katalyzátoru (*n*-Bu₄NPF₆⁷⁴, cholin-chlorid + močovina⁸¹, NaHSO₄¹¹⁴, NaF¹¹⁶, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktan¹¹⁹) nebo bez katalyzátoru¹¹⁷ za cenu delšího reakčního času. Reakci lze provést v iontových kapalinách⁷⁸ (1,3-di-*n*-butylimidazolium-tetrafluoroborát) nebo také bez rozpouštědla intenzivním třením reakčních komponent v třecí misce⁷⁹ a lze využít i mikrovlnného záření^{115,120}.

Na výtěžek reakce nemá významný vliv změna substituce na benzenovém jádře. V případě aromatických ketonů reakce dobře probíhá jak s elektrondonorními^{75,76,79,116}, tak i s elektronakceptorními^{74,75,79,116,119} substituenty. Jako odstupující halogen v poloze 2- u ketonu lze použít brom, chlor^{75,121,122} a jod^{83,123,124}. Reakce opět probíhá nejen se samotnou thiomocovinou, ale i s jejími alifaticky^{122,125}, aromaticky^{115,117} i heterocyklicky^{126,127} substituovanými deriváty.

Pro reakci α -halogenketonů s různě substituovanými thiomocovinami platí stejné reakční podmínky jako pro reakce s thioamidy. Typicky se reakce provádí v polárních protických rozpouštědlech¹¹⁴⁻¹²⁰ při zvýšené teplotě^{118,128}. Teplotu a reakční čas lze opět snížit přídavkem slabé báze¹²⁹ nebo katalyzátoru^{74,81,119}.

Reakcí thiomocovin s α -halogen kyselinami¹³⁰, jejich estery¹³¹ nebo amidy^{132,133} se získávají nearomatické 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ony. Nejreaktivnější jsou estery α -halogenkyselin, pak

amidy a nejméně reaktivní jsou kyseliny, což souvisí s kvalitou odstupující skupiny (alkoholu, aminu respektive vody). Obecně thiomocoviny a substituované thiomocoviny nejlépe reagují s deriváty α -halogenkyselin v polárních protických rozpouštědlech jako je voda¹³⁰, ethanol¹³¹⁻¹³⁴ nebo kyselina octová¹³⁵. Většinou se do reakční směsi přidává octan sodný¹³¹⁻¹³⁵ a směs se refluxuje po dobu 4-6 hodin.

Tak jako v případě thioamidů, i thiomocoviny tvoří thiazolový kruh přednostně s ketoskupinou než se skupinou esterovou¹³⁶⁻¹³⁹. Rozdílnou reaktivitu však vykazují i esterová a laktonová skupina. I když při reakci laktonu a esteru může vždy vznikat stejně velký kruh, bylo zjištěno, že dusíkový atom thiomocoviny atakuje výhradně ethoxykarbonylovou funkční skupinu v poloze 3-, a nikoliv laktonovou karbonylovou funkční skupinu¹⁴⁰⁻¹⁴² (**Schéma 17**).

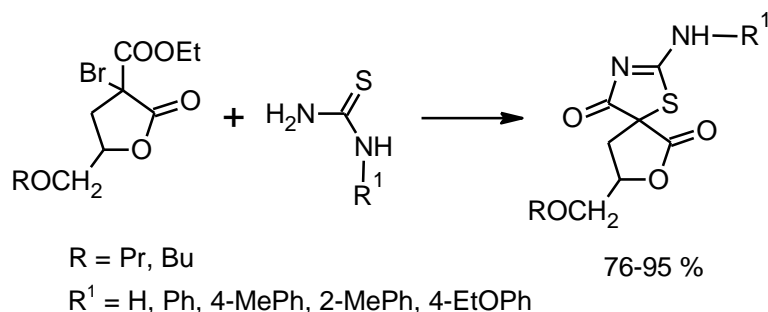


Schéma 17

Změnou polárních protických rozpouštědel na aceton lze připravit ve velmi dobrém výtěžku intermediární isothiuroniové soli¹⁴³⁻¹⁴⁶, které jsou v tomto rozpouštědle nerozpustné. Jako příklad vzniku isothiuroniové soli lze uvést reakci¹⁴³⁻¹⁴⁶ kyseliny α -chloroctové, respektive jejího esteru s thiomocovinou (**Schéma 18**). Reakce probíhá v acetonu při teplotě 20 °C a výtěžek reakce je 67-96 %.

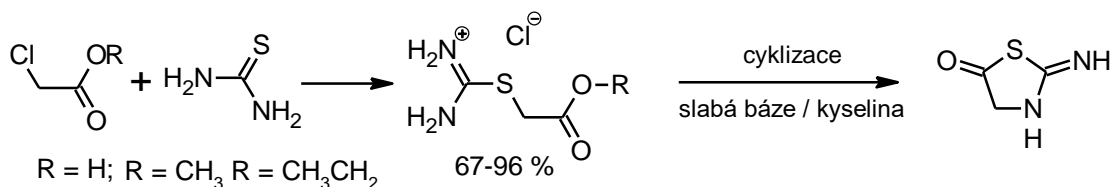


Schéma 18

Takto připravené isothiuroniové soli mohou být v silně bazickém prostředí rozloženy na příslušný thiol nebo je lze v kyselém či slabě bazickém prostředí cyklizovat na již zmíněné 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ony. Naše pracoviště se problematikou přípravy a studiem

transformací různě substituovaných isothiuroniových solí zabývá již několik let a na toto téma bylo publikováno několik prací¹⁴⁷⁻¹⁵⁵.

Jedna z prvních příprav isothiuroniových solí na našem pracovišti se zabývala reakcí thiomochoviny a kyseliny chloroctové, respektive jejího ethylesteru (*Schéma 18*). Pomocí vodného roztoku octanu sodného byla nejprve připravena volná báze isothiuroniové soli, u které byla následně studována kinetika^{147,148} transformace na příslušný 2-imino-1,3-thiazolidin-4-on v kyselých roztocích pufrů.

Reakce byla kineticky studována¹⁴⁷ za podmínek pseudoprvního řádu ve zředěné kyselině chlorovodíkové a v pufru chloracetátovém, acetátovém, formamidovém a fosfátovém. Jednalo se o obecně bazicky katalyzovanou reakci, kde při $\text{pH} > 2$ je rychlost limitujícím stupněm (r.l.s.) odštěpování ethanolátového aniontu, při hodnotách $\text{pH} < 2$ je r.l.s. vznik tetraedráního intermediátu (*Schéma 19*). Vypočtená rychlostní konstanta cyklizace $k_1 = 2 \cdot 10^4 \text{ s}^{-1}$ je poměrně vysoká a odpovídá vzniku výhodného pětičlenného kruhu.

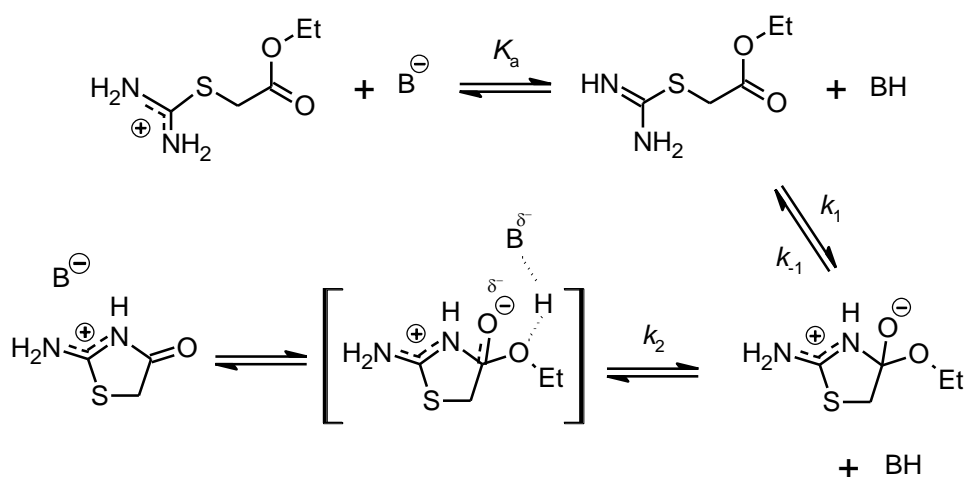


Schéma 19

Cyklizace¹⁴⁸ isothiuroniové soli odvozené od kyseliny chloroctové a bromoctové (*Schéma 20*) probíhá obdobně jako tomu bylo v předchozím případě.

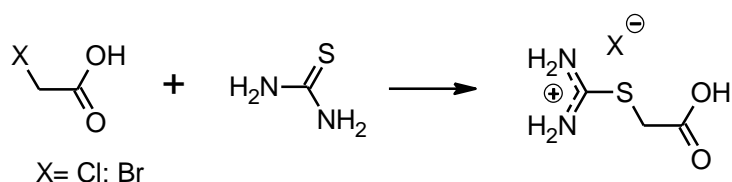


Schéma 20

Kinetická měření byla opět provedena v roztocích zředěné kyseliny chlorovodíkové a chloroctanového pufru. Bylo zjištěno, že se v tomto případě jedná o obecně kyselé katalyzovanou cyklizaci, avšak nárůst rychlostní konstanty se zvyšující se koncentrací pufru je relativně malý. Při hodnotách $\text{pH} > 2$ je r.l.s. odštěpování hydroxylové skupiny, při $\text{pH} < 2$ je rychlost limitujícím krokem opět vznik tetraedráního intermediátu. Rychlostní konstanty pro katalýzu puftrem nebyly stanoveny. Mechanismus této cyklizace znázorňuje **Schéma 21**.

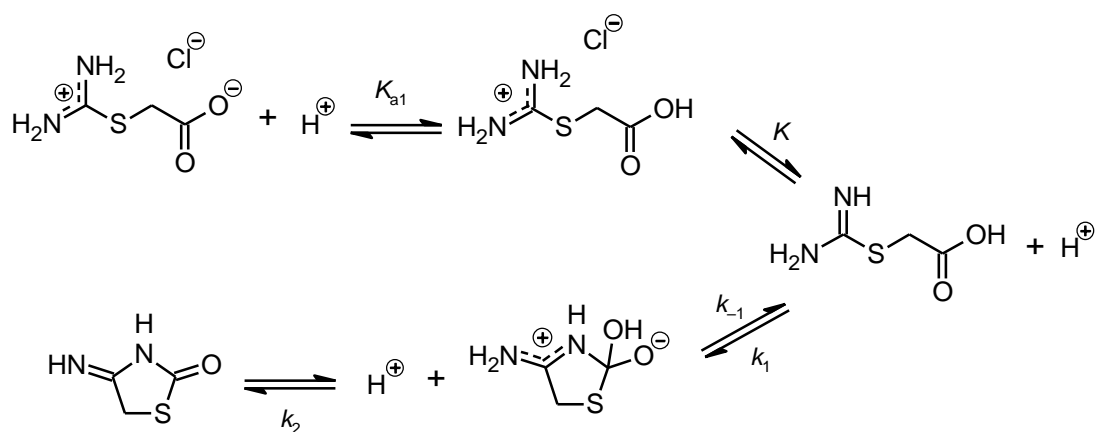


Schéma 21

V této kinetické studii byla měřena i rychlostní konstanta vzniku samotné isothiuroniové soli, reakcí α -brom- (k_{Br}) a α -chloroctové kyseliny (k_{Cl}) s thiomocovinou. Rychlostní konstanta pro α -bromoctovou kyselinu je $k_{\text{Br}} = 1,07 \cdot 10^{-2} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ a pro kyselinu α -chloroctovou je $k_{\text{Cl}} = 0,98 \cdot 10^{-4} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Lze tedy říci, že kyselina α -bromoctová reaguje s thiomocovinou téměř o dva řády rychleji než kyselina α -chloroctová. Tento rozdíl lze přisoudit odlišné reaktivitě bromu a chloru jako odstupujících skupin při $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcích s reaktivními nukleofily.

Později byla studována¹⁵⁰ kinetika a mechanismus transformace isothiuroniové soli odvozené od 3-brom-1-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-onu (**Schéma 22**).

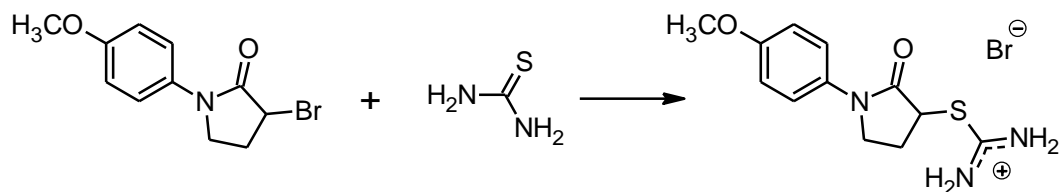


Schéma 22

Reakce byla studována za podmínek pseudoprvního řádu ve vodných roztocích pufrů a v roztocích hydroxidu sodného. Transformační reakcí byl získán 2-methylimino-5-[(2-fenylamino)ethyl]thiazolidin-4-on a bylo zjištěno, že reakce je katalyzovaná obecně

bazicky i kysele, a také hydroxidovým iontem. Odštěpování protonu z tetraedráního intermediátu **In** je rychlost limitujícím krokem (*Schéma 23*).

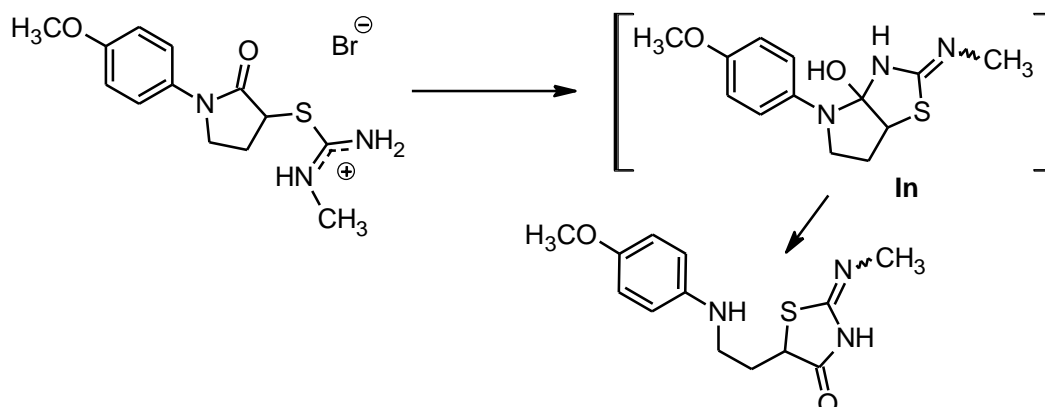


Schéma 23

Tato studie byla dále rozšířena¹⁵¹ o různě substituované isothiuroniové soli (*Schéma 24*). Transformace byly měřeny za stejných podmínek a bylo zjištěno, že tento přesmyk je také katalyzován obecně bazicky i kysele a hydroxidovým iontem.

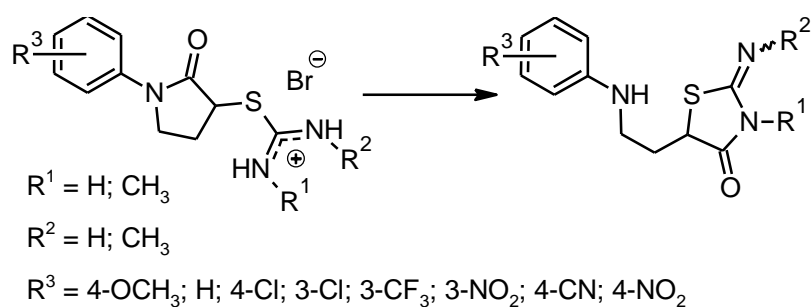


Schéma 24

V případě transformace isothiuroniové soli odvozené od 3-brom-1-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-2-onu a nesubstituované thiomocoviny je r.l.s. rozklad bicyklického tetraedráního intermediátu **In[±]** (*Schéma 25*).

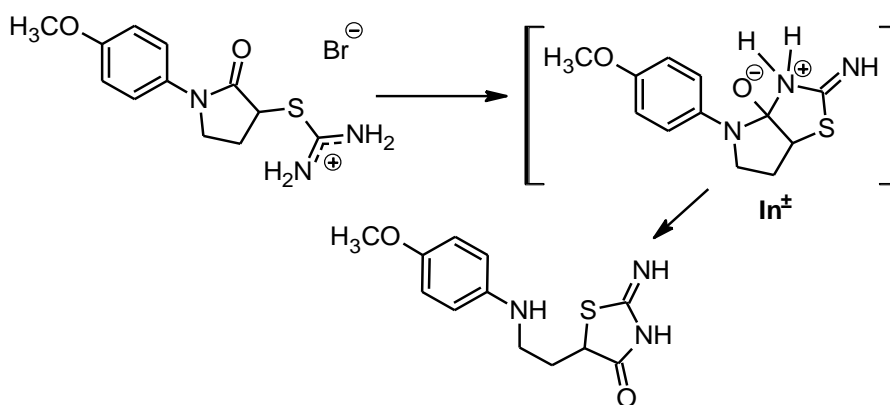


Schéma 25

V případě, kdy byla použita *N,N'*-dimethylthiomočovina, je při bazické katalýze r.l.s. rozpad bicyklického tetraedráního intermediátu **In**. Kyselě katalyzovaná transformace jde také cestou vedoucí přes intermediát **In**, ale rychlost reakce je kontrolována difuzí (**Schéma 26**). V roztocích pufrů triethylaminu a butylaminu se obecná bazická katalýza mění na specifickou.

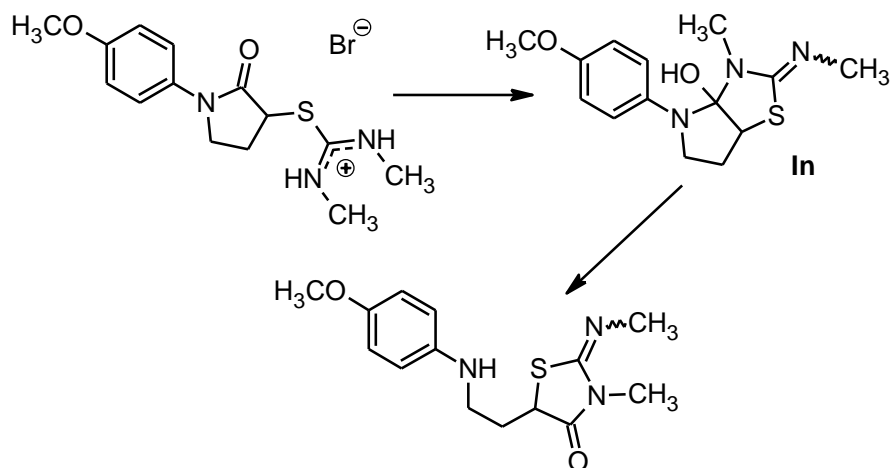


Schéma 26

Jako příklad mechanismu transformace, kdy se může uplatňovat více intermediátů a vliv prostředí hraje zásadní vliv, lze uvést transformaci¹⁵³ *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-methyl-*N*-fenylisothiuronium-bromidu, který přesmykuje na 5-(2-hydroxyethyl)-2-(4-methylfenyl)amino-1,3-thiazol-4(5*H*)-on (**Schéma 27**).

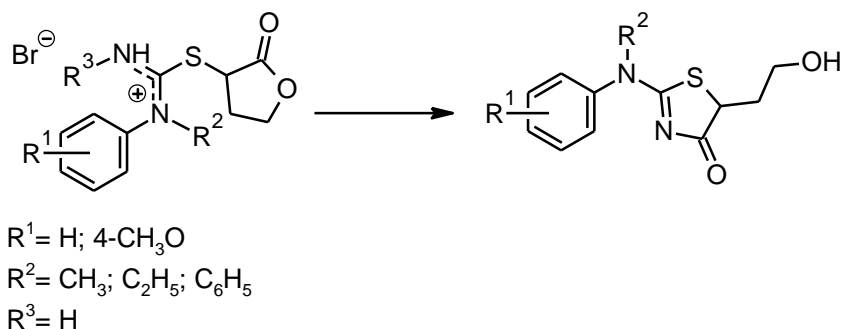


Schéma 27

Působením báze přechází isothiuroniová sůl ($\text{p}K_a = 6,7$) na volnou isothiomočovinu. Ta cyklizuje na zwitterionický intermediát **T[±]** (r.l.s. při $\text{pH} < 2$). Intermediát může dále reagovat třemi způsoby. Součinným, obecně kyselě katalyzovaným rozpadem ($\alpha = 0,47$), rozpadem na produkt (r.l.s. při $\text{pH} 2\text{-}3$) a nebo vodou zprostředkovaným přenosem protonu na intermediát **T⁰**, který následně podléhá kyselě katalyzovanému rozpadu na produkt ($\text{pH} 3\text{-}6$). Třetí cestou,

kteřá se uplatňuje v roztocích s pH vyšším než 6, je vznik intermediátu T^- a jeho následný rozpad (*Schéma 28*).

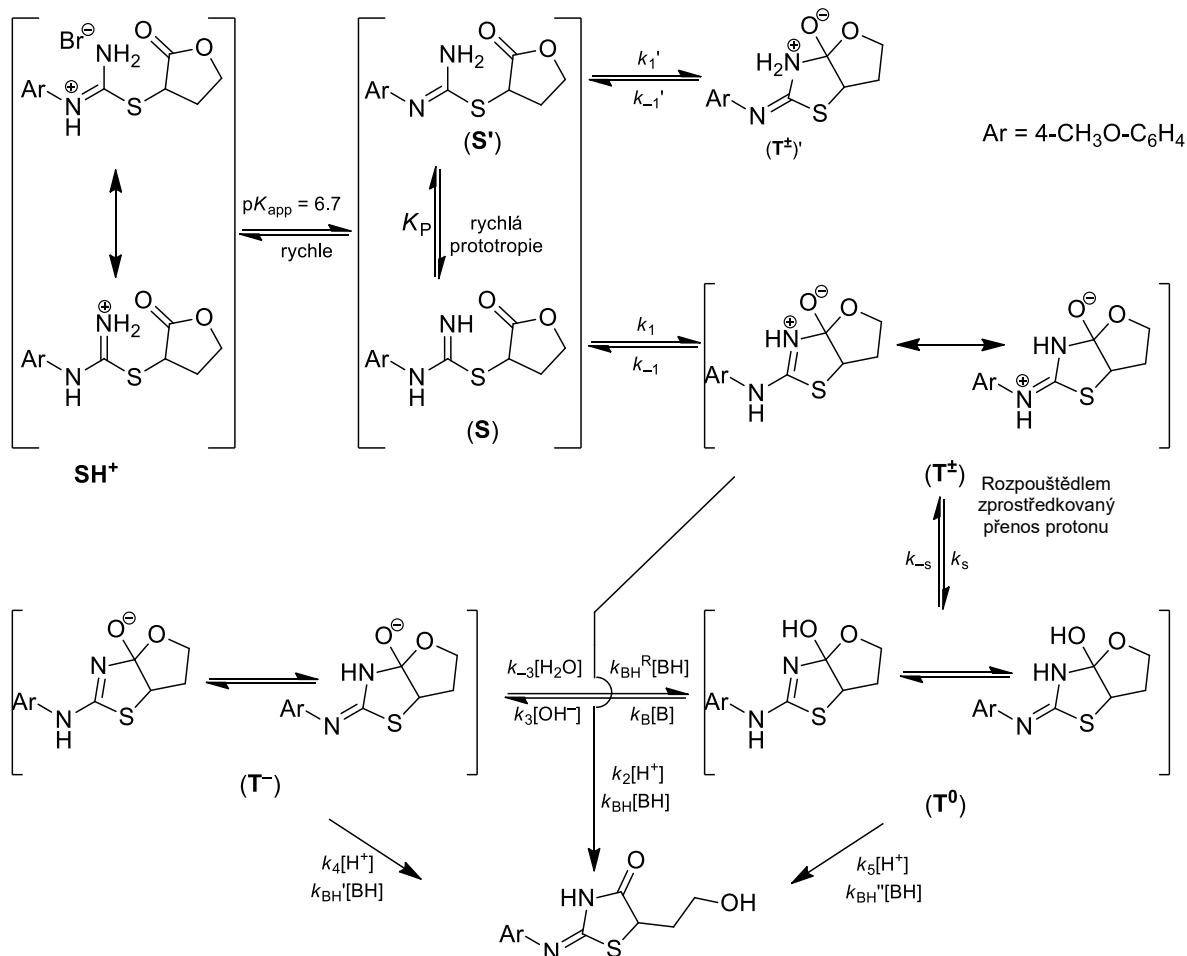


Schéma 28

Přesmykem¹⁵⁴ *S*-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)isothiuronium-bromidu ve vodném roztoku amoniaku byl neočekávaně získán 1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-karbothioamid (*Schéma 29*). Pro tento přesmyk byly navrženy následující mechanismy. Přidáním báze k isothiuroniové soli dojde v rychlé předřazené rovnováze ke vzniku reaktivní isothiomočoviny. Vzniklá isothiomočovina podléhá cyklizaci na zwitterionický intermediát (T^\pm), který následně podléhá velmi rychlému acidobazicky katalyzovanému rozpadu na odpovídající aldehyd (*Int*). Vzniklý aldehyd (*Int*) je intramolekulárně zachycen acylmočovinným dusíkem a dojde k vytvoření 1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-karbothioamidu (*Schéma 29*). Druhý navržený mechanismus je méně pravděpodobný a zahrnuje možnost vzniku aldehydového produktu spřaženým mechanismem, který neprobíhá skrz napjatý intermediát (T^\pm). V takovém případě odstupuje kyslík laktonu a atom síry současně s atakem iminového dusíku na karbonylovou funkční skupinu (*Schéma 29*).

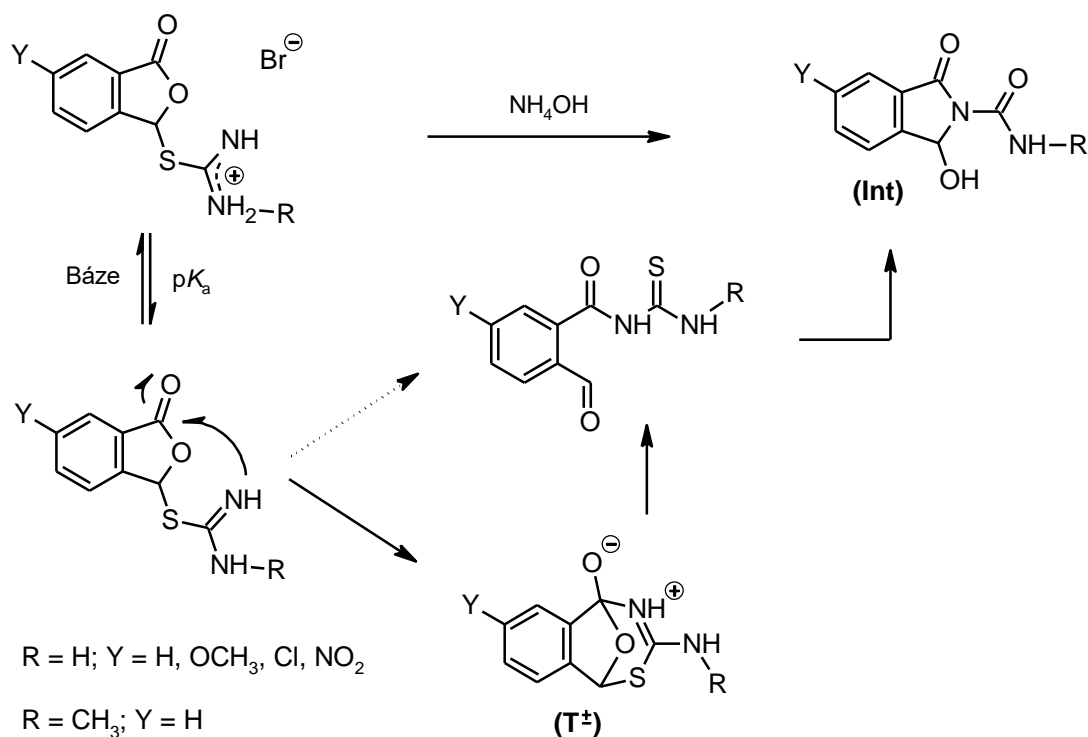


Schéma 29

V analogickém případě, kdy byla použita isothiuroniová sůl odvozená od *N,N'*-dimethylthiomočoviny, byl získán úplně odlišný produkt. Přesmyk *N,N'*-dimethyl-*S*-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl) isothiuronium-bromidu za stejných podmínek vede na 1,3-dimethyl-1-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)thiomočovinu (Schéma 30).

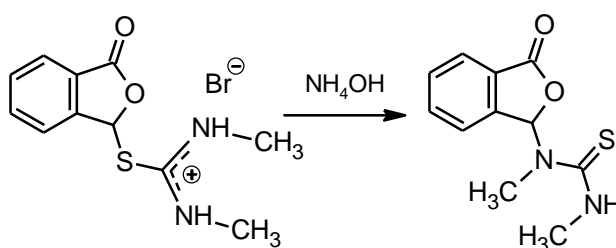


Schéma 30

V tomto případě byly navrženy tři možné limitní mechanismy. Cestou (a) může dojít k „front side“ S_N2 reakci, kdy atom dusíku nahradí atom síry prostřednictvím čtyřčlenného cyklického tranzitního stavu. Nebo může dojít cestou (b) k intramolekulární S_N1 reakci skrze iontový pár, který se tvoří po disociaci thiomočoviny části. Třetí navržený mechanismus (c) zahrnuje dvojnásobnou substituci S_N2 , kde se karboxylový anion chová jako odstupující skupina a zároveň jako interní nukleofil (Schéma 31).

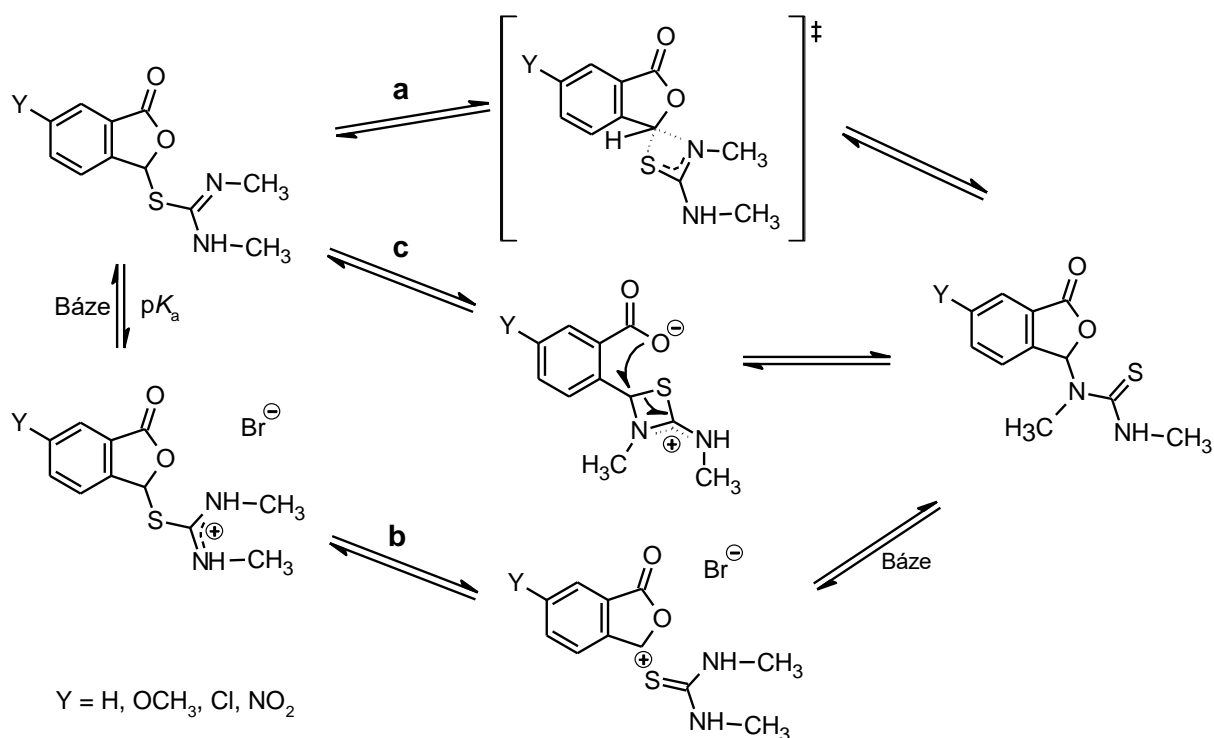


Schéma 31

3.1.3. Adice thioočovín na dvojnou vazbu

Adicí Michaelova typu lze thioočoviny adovat na α,β -nenasycené karboxylové kyseliny, jako jsou například kyselina maleinová^{156,161} nebo fumarová^{156,162}. Adici lze provádět i na jejich anhydridy¹⁵⁶, *N*-substituované amidy¹⁵⁶ či estery^{156,163}, které následně cyklizují na příslušně substituovaný thiazolidinon. Jako příklad lze uvést reakci¹⁵⁶ maleinanhydridu s thioočovinou, kdy se získá 2-imino-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-karboxylová kyselina (**Schéma 32**). Zde lze opět využít různě substituovaných thioočovín, například *N,N'*-dibutylthioočovinu.

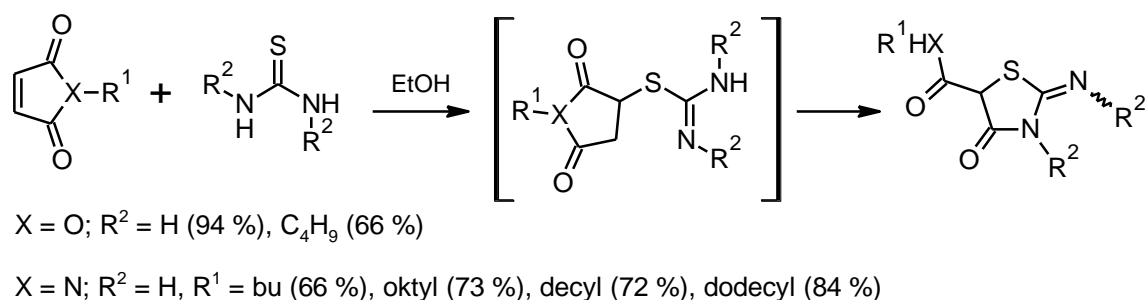
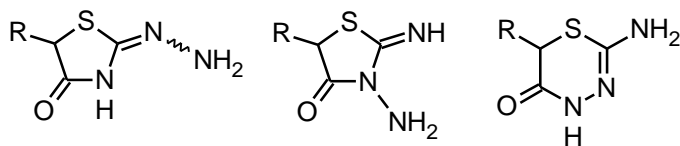


Schéma 32

3.1.4. Syntézy z thiosemikarbazidů

Thiosemikarbazidy mají oproti thioočovinám jeden atom dusíku navíc a obsahují tak tři neekvivalentní atomy dusíku. Díky těmto třem atomům dusíku mohou vznikat při cyklizaci tři

různé produkty nebo dokonce jejich směs. Konkrétně mohou vznikat dva různé thiazoly nebo šestičlenný thiadiazin (**Obrázek 17**).



Obrázek 17

To, který produkt bude vznikat, lze řídit buď vhodnou substitucí na atomech dusíku (substitucí lze zablokovat reaktivitu daného dusíku), nebo lze reakci řídit pomocí vhodných reakčních podmínek. V neutrálních protických rozpouštědlech se nejčastěji připraví thiazoly a reakcí v kyselém prostředí se připraví příslušný thiadiazin^{157,158} (**Schéma 33**).

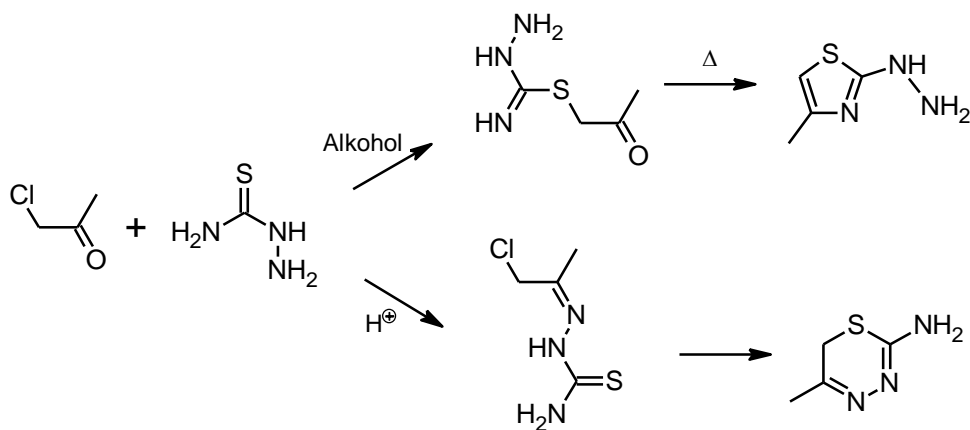


Schéma 33

Reakcí halogenketonů a halogenaldehydů se opět získávají thiazoly, příkladem lze uvést reakci¹⁵⁹ α -chloracetaldehydu s *N*-substituovaným thiosemikarbazidem (**Schéma 34**). U této reakce je využita blokáce atomu dusíku v poloze 1- a tudíž nehrozí vznik thiadiazinu.

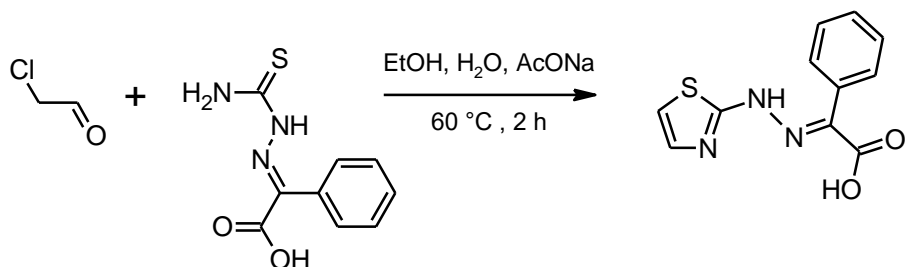


Schéma 34

Reakcí thiosemikarbazidů s α -halogenovanými deriváty kyselin se opět získají thiazolidinony. Jako příklad lze uvést reakci¹⁶⁰ kyseliny chloroctové s nesubstituovaným thiosemikarbazidem (**Schéma 35**).

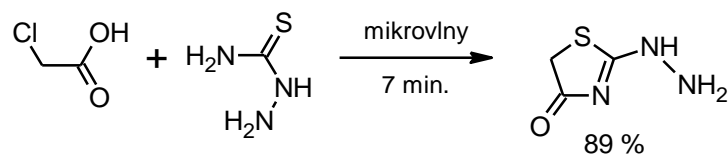


Schéma 35

Pro syntézu substituovaných thiazolů z thiosemikarbazidů platí stejné reakční podmínky jako u thioamidů a thioočovin (nejčastěji ethanol¹⁵⁹, toluen³⁷ za přidavku slabé báze jako je octan sodný¹⁵⁹, nebo pyridin³⁷).

3.1.5. Syntézy z thiokarbamátů

V posledních letech se pro přípravu substituovaných thiazolů nevyužívá reakce thiokarbamátů (solí i esterů) tak často, jak tomu bylo v první polovině 20. století. Halogenketony reagují se solemi kyseliny thiokarbamové za vzniku hydroxythiazolů. Například thiokarbamát amonný s 1,3-dichloracetonem za chlazení a po následném přidavku hydroxidu sodného poskytuje¹⁶⁴ 4-chlormethyl-2-hydroxy-1,3-thiazol ve výtěžku 50-70 % (*Schéma 36*).

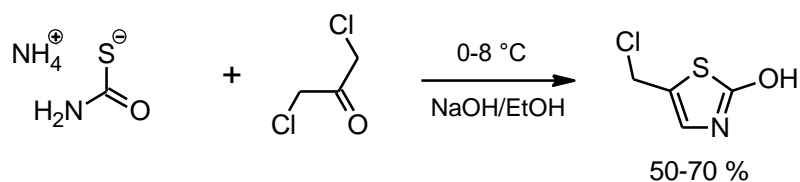


Schéma 36

Funkční deriváty α -halogenkyselin často reagují podobně i se stabilními *N,O*-disubstituovanými thiokarbamáty. Například ethylester kyseliny α -brompropionové¹⁶⁵ s *O*-ethyl-*N*-fenylothiokarbamátem při zahřívání v ethanolu dává rovnou produkt cyklizace 3-fenyl-5-methyl-1,3-thiazolidin-2,4-dion (*Schéma 37*).

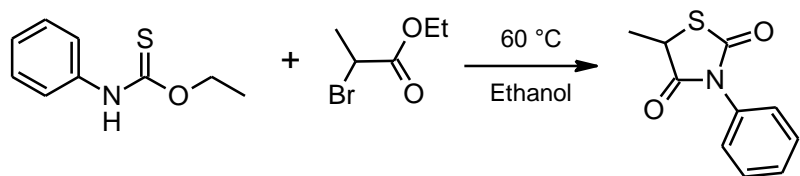


Schéma 37

Jako speciální příklad lze zmínit reakci solí α -halogenkyselin. Například α -bromsukcinát sodný¹⁶⁶ reaguje s natrium-*N*-alkyl-*S*-thiokarbamátem, kdy nejprve ve vodném prostředí dochází k nukleofilní substituci atomu bromu atomem síry. Vzniklá sůl se následně cyklizuje

v prostředí kyseliny chlorovodíkové za vzniku (3-methyl-2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)octové kyseliny ve velmi dobrém výtěžku 66-92 % v závislosti na substituci dusíku (**Schéma 38**).

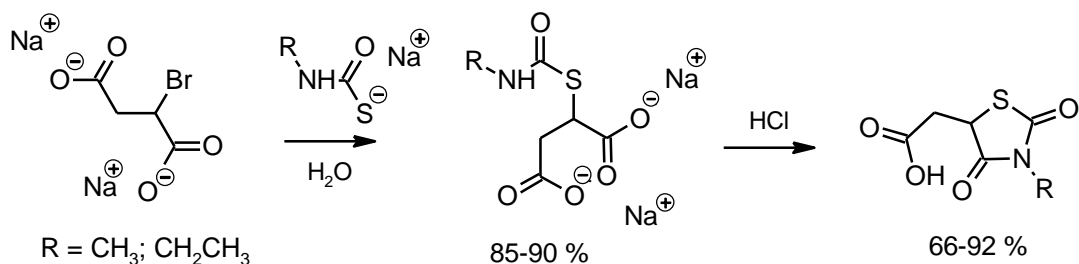


Schéma 38

Thiokarbamáty opět reagují nejčastěji v polárních protických rozpouštědlech jako je voda¹⁶⁶ či alkoholy^{165,167} nebo reakce probíhá v kyselém prostředí¹⁶⁸.

3.1.6. Syntézy z dithiokarbamátů

Stejně jako v předchozím případě se v posledních letech reakce dithiokarbamátů příliš nevyužívá. Jako příklad lze uvést reakci dithiokarbamátu s α -chlorooctovou kyselinou¹⁶⁹, kdy jako meziprodukt vzniká sůl, která v kyselém prostředí cyklizuje na 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-on (**Schéma 39**).

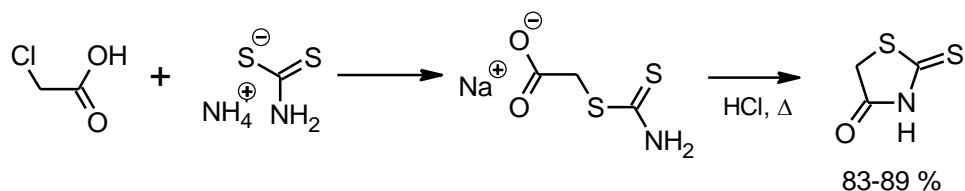


Schéma 39

Další možnou výchozí látkou pro získání *N*-substituovaného thiazolidinového kruhu jsou snadno dostupné *N*-substituované dithiokarbamáty. Například (2-halogenfenyl)dithiokarbamát reaguje s ethylesterem kyseliny 2-brom-2-methylpropanové¹⁷⁰ (**Schéma 40**) za vzniku substituovaného 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-onového kruhu. Výtěžky reakce jsou nižší nejspíše díky vyšší sterické náročnosti.

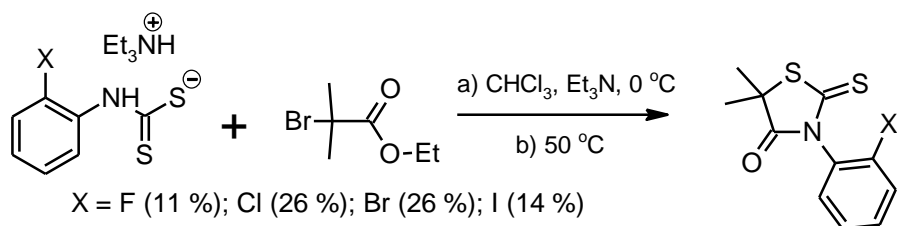


Schéma 40

3.1.7. Syntézy z thiokyanátů

Netypičtějším zástupcem obsahující N–C–S fragment jsou anorganické thiokyanatany a organické thiokyanáty, které také reagují s α -halogenkyselinami nebo s jejich estery. Nejdostupnějšími thiokyanatany (rhodanidy) jsou thiokyanatan sodný, draselný či amonný. Jejich reakcí s deriváty kyselin se v prvním kroku získá příslušný produkt substituce atomem síry. Tato reakce se provádí ve vodě¹⁷¹, alkoholech (methanol¹⁷², ethanol^{173,174}) nebo v acetonu¹⁷⁵ a probíhá za laboratorní nebo zvýšené teploty¹⁷⁴. Takto připravená thiokyanáto kyselina se dále v kyselém prostředí (například kyselina chlorovodíková¹⁷⁵ nebo sírová¹⁷¹) cyklizuje na příslušný 1,3-thiazolidin-2,4-dion. K cyklizaci také dochází ve vodném roztoku hydrogenuhličitanu sodného^{176,177}. Jako příklad lze uvést reakci¹⁷¹ chloroacetanu sodného s thiokyanátem sodným, kdy nejprve vzniká thiokyanatoacetan sodný. Ten následně za chladu v prostředí kyseliny sírové cyklizuje na identický produkt jako při reakci s thiokarbamáty, tedy na 1,3-thiazolidin-2,4-dion (*Schéma 41*).

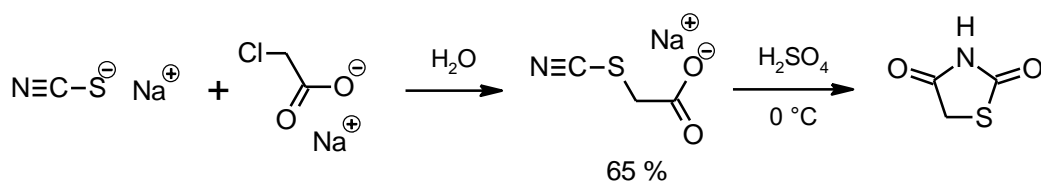


Schéma 41

Skupina SCN u vzniklého thiokyanatoacetanu sodného se v kyselině sírové hydrolyzuje na S-substituovaný thiokarbamát, který dále cyklizuje na příslušný thiazolidin-2,4-dion. U této reakce se jako nukleofil působící na thiokyanátovou skupinu uplatňuje voda, lze ale použít i jiné nukleofily jako jsou aminy¹⁷⁸⁻¹⁸⁰, hydraziny¹⁸¹ nebo Schiffovy báze¹⁸². Například u reakce α -thiokyanátoketonů lze nalézt jako nukleofily zmíněnou vodu¹⁸³, aminy¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ anebo C-nukleofily¹⁸⁷ (*Schéma 42*).

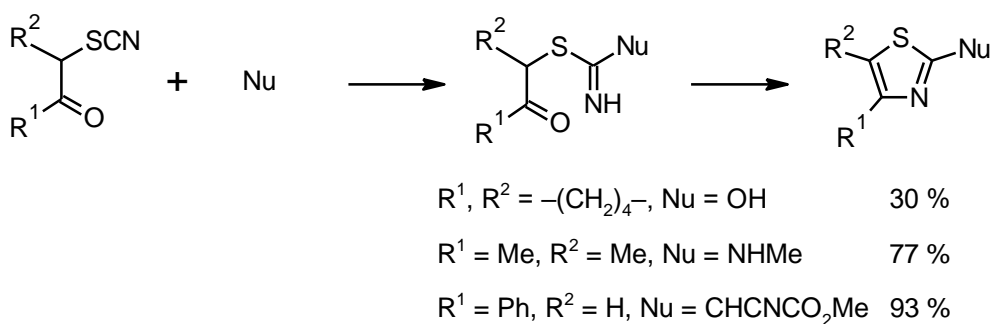


Schéma 42

Organické thiokyanáty reagují s α -halogenketony^{188,189} či s α -halogenkyselinami¹⁹⁰⁻¹⁹² v alkoholech nebo etherech za zvýšeného tlaku a teploty 110-180 °C rovnou za vzniku příslušného thiazolu, respektive thiazolidinonu. Příkladem lze uvést reakci¹⁸⁸ 3-chlorbutan-2-onu s fenylothiokyanátem v ethanolu při teplotě 140 °C (**Schéma 43**). V ethanolu při této reakci vzniká v reakční směsi thiokarbamat, který následně podléhá cyklizaci.

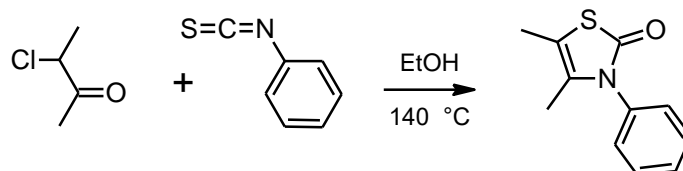


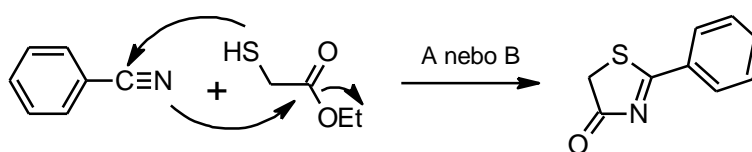
Schéma 43

3.2. Syntézy vycházející z α -sulfanylalkanových kyselin

Reakcí α -sulfanylalkanových kyselin nebo jejich esterů s nitrily, kyanamidy, isothiokyanáty, isokyanáty nebo se Schiffovými bázemi se opět získají různě substituované thiazolidinony.

3.2.1. Reakce s nitrily

Nitrily reagují s α -sulfanylalkanovými kyselinami či jejich estery nejčastěji v bazickém prostředí jako je pyridin^{37,193-197}, triethylamin^{198,199} nebo alkoholáty²⁰⁰⁻²⁰². Reakci lze také provést za vzniku stejného produktu i v kyselém prostředí²⁰³⁻²⁰⁷. Jako příklad lze uvést reakci kyseliny α -sulfanyloctové s benzonitrilem (**Schéma 44**), kdy se jak v prostředí triethylaminu¹⁹⁹, tak v kyselině chlorovodíkové²⁰⁷ získá 2-fenyl-4,5-dihydro-1,3-thiazol. Mechanismus zahrnuje adici thiolové skupiny na skupinu nitrilovou a následnou cyklizaci nukleofilního dusíku na esterovou funkční skupinu.



A: ethanol, TEA, Δ 1 h, 70 %

B: ether, HCl, 5 °C, 96 h, 49 %

Schéma 44

Speciálním případem nitrilu je kyanamid popřípadě jeho *N*-substituované deriváty, které poskytují 2-amino-1,3-thiazol-4(5*H*)-ony. Kyanamidy obecně reagují při laboratorní teplotě v polárních protických rozpouštědlech jako je voda²⁰⁸⁻²¹¹ nebo alkoholy²¹²⁻²¹⁴, ke kterým se často přidává báze (triethylamin). Příkladem lze uvést reakci²¹² methylesteru kyseliny

α -sulfanyloctové, která reaguje s kyanamidem v methanolu za přídavku triethylaminu při laboratorní teplotě a poskytuje 2-amino-1,3-thiazol-4(5*H*)-on ve výtěžku 78 % (*Schéma 45*).

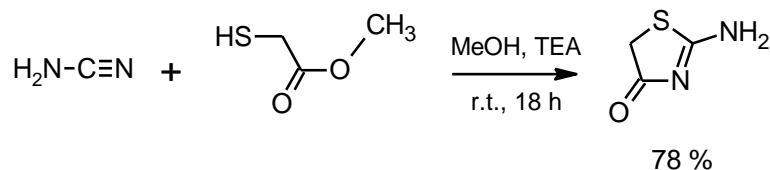


Schéma 45

3.2.2. Reakce s isothiokyanáty a isokyanáty

Reakcí isothiokyanátů, respektive isokyanátů s α -sulfanylalkanovými kyselinami se získají *N*-substituované 2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-ony, respektive 1,3-thiazolidin-2,4-diony. Reakční směs se zahřívá v alkoholech²¹⁵⁻²¹⁷ nebo v jejich směsi s vodou²¹⁸⁻²²⁰, v etheru²²¹, v toluenu za přídavku sodíku²²²⁻²²⁵ a v dioxanu²²⁶ nebo dichlormethanu^{227,228} za přídavku triethylaminu. Jako příklad lze uvést reakci²¹⁸ fenylisothiokyanátu s α -sulfanyloctovou kyselinou ve směsi ethanol-voda, kdy se získá 3-fenyl-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-on (*Schéma 46*) v 77 % výtěžku.

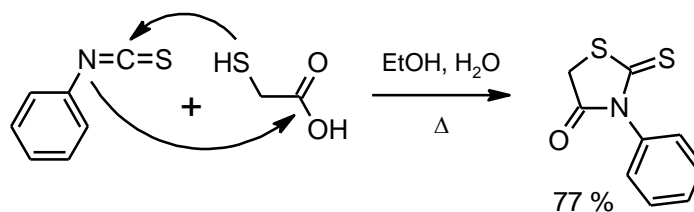


Schéma 46

Reakce²²⁵ ethylesteru kyseliny α -sulfanyloctové s (naftalen-1-yl)thiokyanátem v toluenu za přídavku sodíku poskytuje *N*-(naftalen-1-yl)-1,3-thiazolidin-2,4-dion ve výtěžku 42 %. Takto reaguje i (naftalen-1-yl)isothiokyanát, kdy se získá *N*-(naftalen-1-yl)-2-thioxo-1,3-thiazolidin-4-on ve výtěžku 41 %.

3.2.3. Reakce se Schiffovými bázemi

Schiffovy báze²³⁴ reagují s α -sulfanylalkanovými kyselinami za vzniku substituovaných 1,3-thiazolidin-4-onů. Reakce velmi často probíhá za refluxu v benzenu²²⁹⁻²³³ nebo toluenu²³⁴⁻²³⁶, v některých případech ve vodě²³⁷ nebo v ethanolu²³⁸ za přídavku piperidinu. Jako příklad lze uvést reakci α -sulfanyloctové kyseliny s Schiffovou bází připravenou reakcí benzaldehydu a methanaminu. Reakce poskytuje prakticky kvantitativní výtěžek produktu (*Schéma 47*).

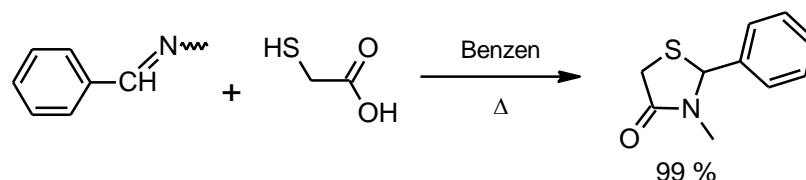
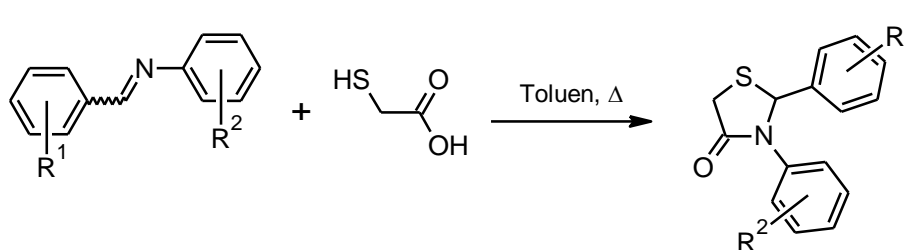


Schéma 47

Na následující reakci²³⁴ lze demonstrovat variabilitu různých substituentů na obou jádrech a snadnost přípravy substituovaných 1,3-thiazolidin-4-onů ve výtěžcích 31-72 %.



R ¹	H	4-NO ₂	4-CH ₃ O	4-CH ₃	H	H	H	H	H
R ²	H	H	H	H	4-NO ₂	3-NO ₂	4-Cl	3-Cl	4-CH ₃ O
Výtěžek (%)	60	72	48	31	69	62	69	53	55

Schéma 48

Z tabulky je patrné, že nejlépe reaguje imin substituovaný elektronakceptory, a to na obou aromatických jádrech. Výtěžek klesá pro deriváty, které nesou elektrondonorní substituenty, neboť hlavní krok nukleofilní adice vyžaduje aktivaci klíčové pozice pomocí elektronakceptorního substituentu na benzenovém jádře.

3.3. Příprava vycházející z *N*-acyl- α -aminokarbonylových sloučenin

Thiazoly lze snadno připravit obdobou Robinsonovy-Gabrielovy syntézy z *N*-acyl- α -aminokarbonylových sloučenin, kdy se využívá sulfurizačních činidel jako je P₄S₁₀²³⁹⁻²⁴⁵ nebo Lawessonovo činidlo²⁴⁶⁻²⁴⁸. Pro vytvoření thiazolového kruhu touto reakcí lze formulovat obecné *Schéma 49*.

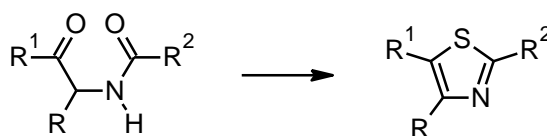


Schéma 49

Jako konkrétní příklad lze uvést reakci²⁴⁰ methylesteru kyseliny *N*-benzoyl- α -aminoocetové, neboli methylesteru kyseliny hippurové (*Schéma 50*). Reakce se provádí refluxem

v chloroformu za přídavku P_4S_{10} po dobu 24 hodin a produkt se získá ve výborném výtěžku 97 %.

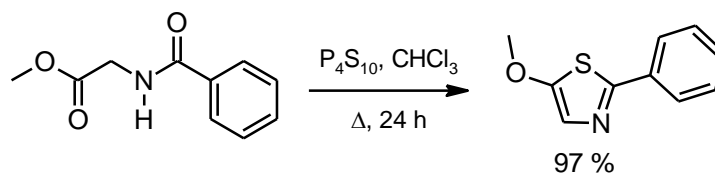


Schéma 50

Obecně se reakce provádí v aprotických rozpouštědlech jako je chloroform^{240,241,244,245}, toluen^{242,243,246,248} nebo xylen²⁴⁷ s již zmíněnými sulfurizačními činidly a reakční směs se refluxuje po dobu zhruba 15-30 hodin.

4. Vlastnosti 1,3-thiazolů

4.1. Amino/iminová tautomerie

Je známo²⁴⁹ že thiazol, benzothiazol respektive thiazolin nesoucí aminoskupinu v poloze 2- se může vyskytovat ve dvou tautomerních podobách. V úvahu připadá endocyklické (amino) nebo exocyklické (imino) uspořádání dvojné vazby. Díky přítomnosti dvojné vazby u iminoskupiny mohou ještě existovat dva konfigurační isomery *E* nebo *Z* (*Schéma 51*).

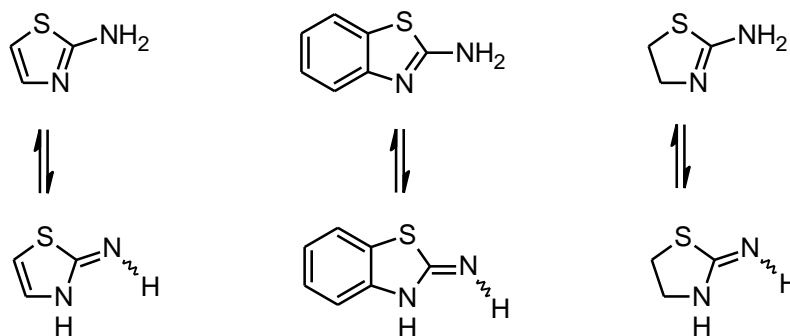


Schéma 51

Stabilita jednotlivých tautomerů závisí na substituci dusíkových atomů. V případě, kdy je na dusíkovém atomu thiazolu substituent, nemůže dojít ke vzniku endocyklické dvojné vazby, a tudíž vzniká pouze imino (exo) isomer. Naopak pokud na dusíkovém atomu thiazolu není žádný substituent a na aminoskupině jsou substituenty dva, nemůže dojít ke vzniku exocyklické dvojné vazby a vzniká výhradně amino isomer. Z toho vyplývá, že k tautomerii může docházet pouze tehdy, je-li na aminovém dusíku maximálně jeden substituent a na dusíku thiazolovém může být pouze vodík²⁵¹⁻²⁸². Za určitých podmínek lze tautomery mezi sebou přeměňovat či dokonce získat jejich směs v určitém poměru¹⁴⁹.

Hlavními faktory²⁵⁰ ovlivňujícími dominanci jedné či druhé formy jsou:

- interní vlastnosti: energie izolované molekuly, geometrie molekuly, intramolekulární vodíková interakce, distribuce elektronů a přítomnost elektronakceptorních skupin
- externí vlastnosti: možnost vzniku intermolekulární vodíkové vazby a polarita prostředí

Tautomerie 2-aminothiazolů byla studována pomocí IČ^{251,252}, UV^{253,254} a NMR²⁵⁵, přičemž bylo zjištěno, že deriváty aminothiazolu existují v roztoku ve formě aminu. Na základě hodnot pK_{BH^+} u 2-aminothiazolů a jejich derivátů bylo potvrzeno^{256,257}, že existují hlavně v aromatické amino formě a jsou protonovány na thiazolovém dusíku. Dle kvantových výpočtů^{258,259} se opět

jeví jako dominantní tvorba amino formy. Posun k imino formě může být docílen v případě, kdy je na aminovém dusíku silně elektronakceptorní substituent^{260,261} (*p*-tosyl, trifluoracetyl), což však neplatí ve všech případech^{262,263}. Dále lze imino formu získat²⁶² jakoukoli substitucí na thiazolovém dusíku. Velký vliv na vznik imino formy může mít rozpouštědlo nebo různá aditiva. Například v toluenu nebo v CCl₄ lze pozorovat vznik imino formy přidavkem malého množství TBAB²⁶⁴ nebo přidavkem DMSO²⁶⁰.

Předpokládá²⁵⁰ se, že amino imino tautomerie probíhá skrz dimer, u něhož dochází k přenosu protonu prostřednictvím vodíkové vazby (*Schéma 52*).

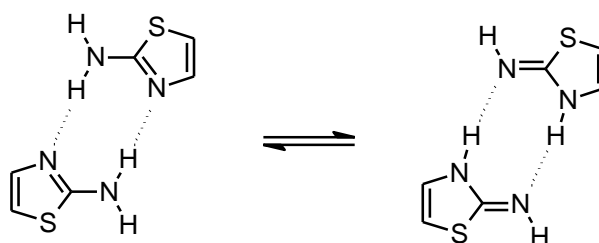


Schéma 52

Dle DFT kvantových výpočtů²⁶⁵, kde byly analyzovány tři možnosti proton transferu, a to přenos intramolekulární, vodou asistovaný a přenos při sdružení dvou molekul, kde se tvorba dimeru jeví jako nejvýhodnější, a to jak v roztoku, tak v plynné fázi.

2-Aminobenzothiazol se chová obdobně jako 2-aminothiazol, protože přikondenzované benzenové jádro zvyšuje schopnost konjugace. Pomocí DFT metod bylo vypočteno²⁶⁶, že v plynné fázi má amino forma o 0,0102 Ha (26,78 kJ/mol) nižší energii než forma imino. Amino forma je tedy dominantní, což potvrzuje již dříve publikované experimentální výsledky^{256,264,267}.

Nejvíce se amino/imino tautomerie projevuje u 2-aminothiazolinu, kdy nevzniká energeticky výhodný aromatický systém. To, jaká forma při reakci vzniká, vyvolalo v minulosti mnoho rozporů. Například již v roce 1914 byla popsána reakce²⁶⁸ 1-fenyl-2-chlorethylaminu s thiokyanatanem draselným, kdy produkt byl charakterizován jako 2-imino-5-fenylthiazolidin (*Schéma 53*).

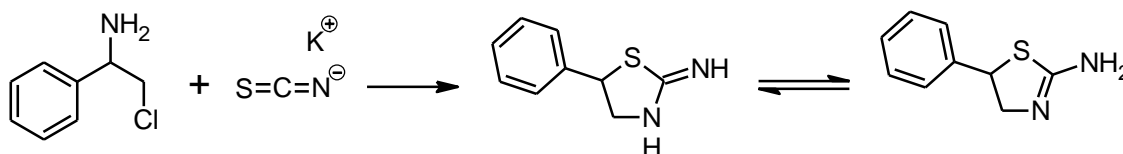


Schéma 53

V polovině padesátých let 20. století byla popsána analogická reakce^{269,270} 2-chlorcyklohexylaminu se vznikem amino formy. V roce 1972 Wohl and Headley učinili závěr²⁷¹, že musí převažovat více stabilní amino forma. Jejich argumenty byly založeny na IČ spektrech změřených u různých derivátů, kdy byl vždy přítomen silný absorpční pás C=N při 1640 cm⁻¹, který je charakteristický pro endocyklické uspořádání dvojně vazby. Chybějící imidový pás mezi 1500 až 1575 cm⁻¹ pak dále potvrdil předpoklad, že amino forma (endo) je dominantní. Tyto výsledky byly znovu potvrzeny²⁷² v roce 1984 pomocí ¹H NMR spektroskopie, kdy integrovaný singlet při 6,62 ppm (DMSO-*d*₆) patřící dvěma protonům po přidavku deuterované vody zmizel. Také pomocí IČ spektroskopie byly zjištěny typické absorpční pásy pro aminoskupinu v oblasti 3420-3430 a 1590-1600 cm⁻¹.

Obdobné spekulace o tautomerii vznikly i okolo 2-aminothiazolidin-4-onu (pseudothiohydantoinu) (*Schéma 54*).

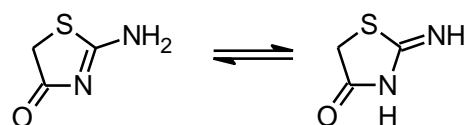


Schéma 54

V roce 1972 byla u pseudothiohydantoinu pomocí rentgenostrukturní analýzy potvrzena²⁷³ imino forma. O dvě dekády později (v roce 1994) byla naopak v krystalu pseudothiohydantoinu při -150 °C zjištěna²⁷⁴ struktura amino formy. Pomocí UV-VIS spektrofotometrie bylo zjištěno, že ve vodném roztoku existují^{275,276} obě tautomerní formy, z nichž dominuje imino tautomer. Pomocí IČ bylo prokázáno²⁷⁷, že v roztoku CHCl₃ je přítomna aminoforma. Nakonec bylo pomocí IČ a NMR v roztoku DMSO a ve vodě zjištěno, že se pseudothiohydantoin vyskytuje²⁷⁸ ve své aminoformě. V současné době je tedy spíše akceptovaným tvrzením, že 2-aminothiazolidin-4-ony se vyskytují převážně ve své amino formě, což bylo podpořeno i kvantově chemickými výpočty^{279,280}.

Na našem pracovišti bylo popsáno¹⁴⁹ chování 2-methylino-5-[2-(4-nitrofenylamino)ethyl]thiazolidin-4-onu (*Schéma 55*), kdy v ¹H NMR spektru (DMSO-*d*₆) čerstvě připraveného roztoku byly přítomny tři sady signálů. Hlavní sada signálů patřila isomeru s amino skupinou (endo), minoritní sady patřily imino uspořádání (exo) s konfigurací buď *E*, nebo *Z*.

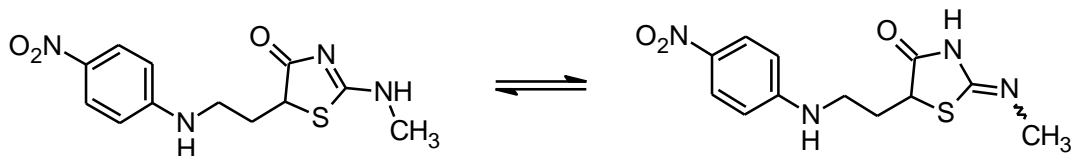


Schéma 55

Stejný vzorek byl týden ponechán při laboratorní teplotě a opět změřen. V ^1H NMR spektru byla patrná změna zastoupení, a to všech tří forem. Jeden z imino isomerů byl při tomto měření dominantní, a to na úkor původně nejvíce zastoupené amino formy.

V případě, kdy se nachází aminoskupina u 4-thiazolinu v poloze 4- (*Schéma 56*), je situace opačná a dominantní formou²⁸¹ je imino tautomer, což bylo potvrzeno v roztoku DMSO pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie a IČ.

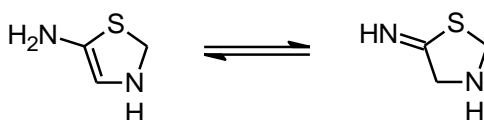


Schéma 56

U 2,4-diaminotiazolů (*Schéma 57*) bylo pomocí IČ, ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie zjištěno^{281,282}, že se nachází hlavně ve formě 2-amino-4-iminothiazolidinu.

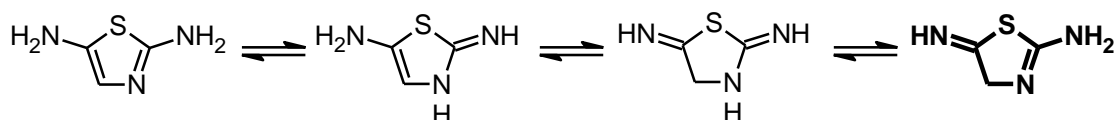
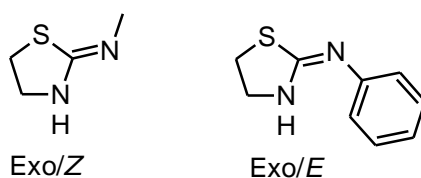


Schéma 57

Ačkoli u nesubstituovaných derivátů thiazolu dominuje aminoforma, u thiazolů substituovaných na exocyklickém dusíku se molekula vyskytuje spíše v iminoformě. Jak již bylo zmíněno výše, v tomto případě již může docházet ke vzniku dvou isomerů, a to *E* nebo *Z*. Na základě semiempirických výpočtů²⁸³ bylo zjištěno, že pro 2-(methylimino)thiazolidin je výhodnější *Z*-isomer a naopak pro 2-(fenyylimino)thiazolidin je více stabilní *E* isomer.



Obrázek 18

4.2. Keto/enolová tautomerie

Thiazoly substituované hydroxyskupinou v poloze 2-, 4- nebo 5- mohou rovněž existovat²⁸⁴ ve dvou tautomerních formách (*Schéma 58*), a to jak v aromatické enolformě, tak v ketoformě.

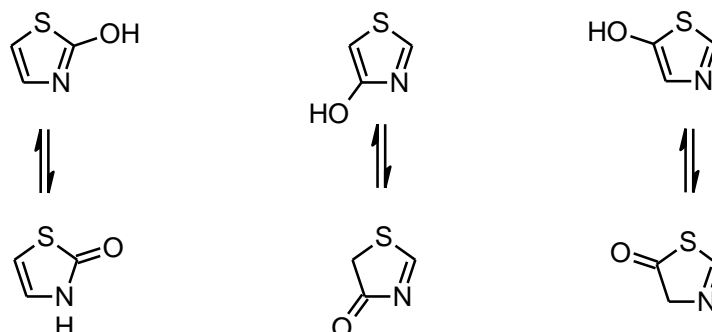


Schéma 58

Dosud nejvíce prozkoumáno bylo tautomerní chování thiazolů substituovaných v poloze 4- a bylo všeobecně zjištěno²⁸⁴⁻²⁹¹, že jak v pevné fázi, tak i v nepolárních rozpouštědlech se uplatňuje spíše ketoforma, avšak v polárních rozpouštědlech jako je DMSO, dochází snadno k posunu rovnováhy směrem k enolformě. Substitucí v poloze 2- nebo 5- se také relativně snadno posouvá rovnováha ve směru enolformy. Tyto poznatky byly podpořeny kvantově chemickými výpočty^{285,286}. Například následující thiazoly^{287,291} substituované v poloze 2- se v pevné fázi vyskytují pouze v ketoformě (*Schéma 59*).

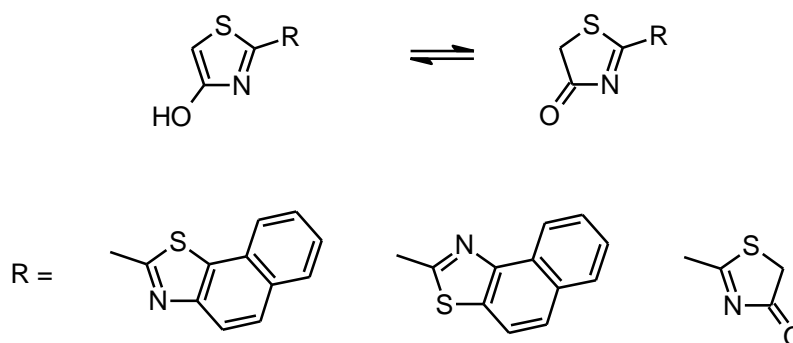


Schéma 59

Také u 2-fenyl-4-hydroxythiazolu (*Schéma 60* R = H) bylo pozorováno⁹⁶, že se v pevné fázi nachází v ketoformě. Po rozpuštění²⁸⁸ v acetonu jsou obě tautomerní formy v rovnováze, kdežto v DMSO a DMF je rovnováha z více jak 80 % posunuta k enolformě.

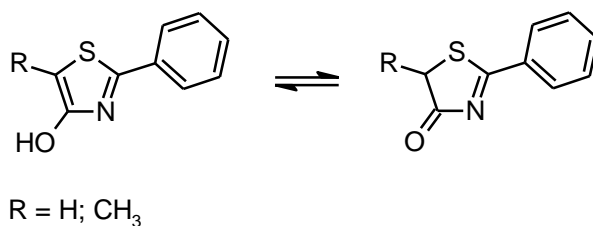
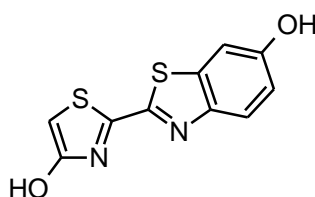


Schéma 60

V případě 2-fenyl-5-methyl-4-hydroxythiazolu (*Schéma 60* R = CH₃) se nachází^{288,37} v roztoku DMSO (DMSO-*d*₆) i v deuterovaném chloroformu³⁷ pouze enolforma. Oproti tomu Johnson²³¹ a spol. publikovali, že se tato sloučenina vyskytuje v roztoku CDCl₃ jako ketoforma. Důvodem pro tento rozpor může být fakt, že oba thiazoly byly Johnsonem a spol. připraveny reakcí thiomléčné kyseliny, benzaldehydu a uhličitanu amonného oproti literatuře^{288,37}, kdy byl produkt získán reakcí 2-brompropanové kyseliny s thiobenzamidem.

V případě oxyluciferinu²⁸⁹ (*Obrázek 19*) byla jako dominantní zjištěna enolforma, a to jak v roztocích DMSO a acetonu, tak i v pevné fázi.



Obrázek 19

Je pravidlem, že zavedením aromatického substituentu do polohy 5- se výrazně posouvá rovnováha ve směru enolformy. Například u 2-(pyridin-2-yl)-4-hydroxythiazolu (*Schéma 61*), kdy je v poloze 5- aromatické benzenové jádro, tak v roztoku DMSO je přítomna²⁹⁰ pouze enolforma. Naopak, je-li v poloze 5- methylskupina, je rovnováha posunuta ve prospěch ketoformy, a to v 60% zastoupení.

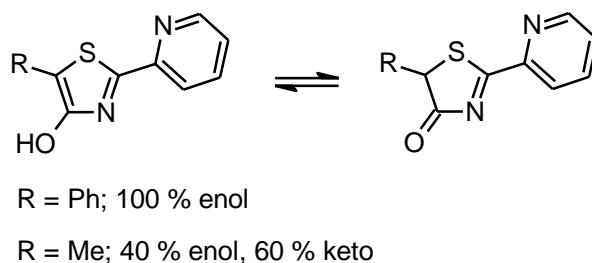


Schéma 61

Pokud je zablokována²⁹⁰ pozice 2- nebo 5- exocyklickou dvojnou vazbou, nebo jsou v této poloze dva substituenty³⁷, nemůže dojít k tvorbě aromatického kruhu a dominantní je pouze ketoforma (**Schéma 62**), jako tomu je v případě²⁹⁰ 2-benzyliden-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-onu.

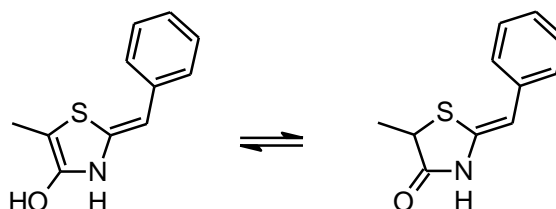


Schéma 62

Rovněž u 5-hydroxythiazolů byla provedena rozsáhlá studie²⁹² jejich tautomerního chování v různých rozpouštědlech. Tautomerie byla konkrétně studována pomocí ¹H NMR spektroskopie, IČ a UV spektroskopie pro 2-fenyl-4-methylthiazolin-5-on (**Schéma 63**).

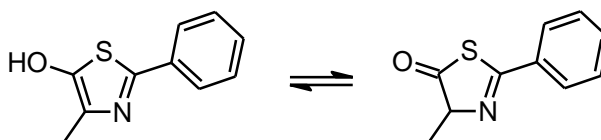


Schéma 63

Rozpouštědlo	Keto	Enol	Rozpouštědlo	Keto	Enol
CDCl ₃	100	0	Cyklohexanon	50	50
CD ₂ Cl ₂	100	0	CF ₃ CH ₂ OH	45	55
CD ₃ NO ₂	100	0	PhOH	30	70
PhNO ₂	95	5	MeOH	20	80
PhCN	90	10	DMF	10	90
ACN	85	15	DMSO/HMPA	0	100
Aceton	65	35			

Z výsledků (**Schéma 63**) je opět patrné, že zastoupení enolformy roste s polaritou použitého rozpouštědla.

Vliv substituce byl také studován v poloze 4- u 2-fenyl-thiazolin-5-onu (**Schéma 64**).

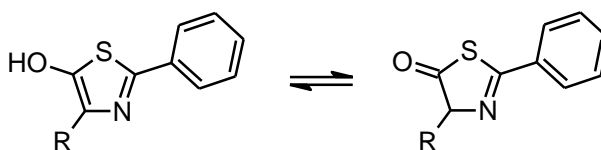


Schéma 64

R	Krystal	kapalina	CHCl ₃	DMSO	HMPA
H	Keto	-	Keto	25 % keto; 75 % enol	Enol
Me	Enol	-	Keto	Enol	Enol
Bn	Enol	-	Keto	Enol	-
<i>iso</i> -butyl	Enol	-	Keto	Enol	-
<i>iso</i> -propyl	-	Keto	Keto	27 % keto; 73 % enol	Enol
<i>sec</i> -butyl	-	Keto	Keto	18 % keto; 82 % enol	Enol

Z výsledků (*Schéma 64*) je patrné, že všechny deriváty se v méně polárním CHCl₃ vyskytují v ketoformě, naopak v polárním HMPA se všechny vyskytují v enolformě a v DMSO je preferována enolforma. Toto zjištění bylo potvrzeno i dalšími autory^{293,294} a podpořeno kvantově chemickými výpočty²⁹⁴.

U 5-hydroxythiazolů připadá v úvahu vznik ještě jednoho možného tautomeru, kdy se mění poloha dvojně vazby v sousedství thiazolového dusíku u ketoformy (*Schéma 65*). Konkrétně u 2-benzyl-4-ethyl-1,3-thiazol-5(4*H*)-onu (**A**) (*Schéma 65*) byla pomocí ¹H, ¹³C NMR a IČ poprvé pozorována²⁹⁴ konjugovaná ketoforma 2-benzyl-4-ethyl-1,3-thiazol-5(2*H*)-onu (**B**) (*Schéma 65*). Dle ¹H NMR spektroskopie bylo zjištěno, že tato forma **B** se nachází v roztoku CDCl₃ v 12% zastoupení a zbývajících 88 % připadá na formu **A**.

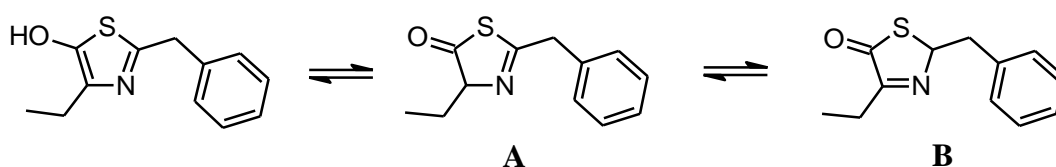


Schéma 65

Mnohem méně byla studována^{176,295} keto-enolová tautomerie u 2-hydroxythiazolů (*Schéma 66*), přestože tautomerie je v tomto případě značně omezená ve srovnání s 4- a 5-hydroxythiazoly. 2-Hydroxythiazoly se vyskytují v ketoformě, neboť se jedná o laktamový systém.

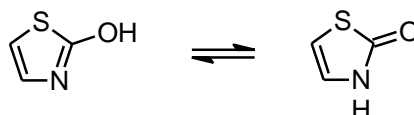


Schéma 66

5. Cíle práce

Heterocyklické sloučeniny obsahující atom síry a dusíku jsou v organické chemii jedny z nejdiskutovanějších molekul. Je známo mnoho jejich syntetických příprav, avšak nejzajímavější skupinou jsou přesmyky, u nichž se jeden heterocyklický systém transformuje na druhý. Transformačními reakcemi lze často jednoduchými postupy získat někdy těžko připravitelné organické sloučeniny. Výsledky některých těchto reakcí jsou však nepředvídatelné a vedou ke vzniku překvapivých produktů. Tento problém však může být eliminován při podrobném prostudování mechanismu reakce, který pomáhá hlouběji pochopit samotný proces přesmyku.

Kromě studia mechanismů se v současné době klade velký důraz na funkční vlastnosti (fotochemické, fotofyzikální atd.) připravovaných thiazolů. Přestože jsou z minulosti dobře známy například bioluminiscenční vlastnosti luciferinu, tak až v posledních letech dochází k významnému rozvoji na tomto poli.

Hlavní cíle této disertační práce jsou:

1. V rámci studia isothiuroniových solí probíhajícího dlouhodobě na našem pracovišti, bylo cílem této disertační práce, rozšířit paletu isothiuroniových solí odvozených od bromlaktonů, případně laktamů.
2. Studovat přesmyk připravených isothiuroniových solí v bazickém prostředí a jeho mechanismus porovnat s předchozími pracemi.
3. Studovat tautomerní chování připravených thiazolů.
4. Studovat vliv změny fragmentu NCS (thiomočovina, thioamid, thiokarbamát, dithiokarbamát) na transformaci.
5. Studovat vliv izolobální záměny atomu kyslíku atomem dusíku ve výchozí molekule laktonu.
6. Studovat fotofyzikální vlastnosti.

6. Experimentální část

6.1. Použité chemikálie

K přípravě organických sloučenin bylo použito chemikálií komerčně dodávaných firmami Sigma Aldrich, Acros Organics, Maybridge a TCI.

3-Brom-1-benzofuran-2(3*H*)-on je sice komerčně dostupnou sloučeninou, ale jelikož je relativně drahý, tak bylo vhodnější jej připravit dvoukrokovou syntézou z 2-hydroxyfenyloctové kyseliny, kdy v prvním kroku byl připraven³⁰⁸ cyklický lakton azeotropickou destilací, jež byl následně bromován³⁰⁹ do polohy 3- pomocí komplexu dioxan-brom v etheru.

Thiomočoviny byly buď komerčně dostupné, nebo byly syntetizovány známými metodami³¹⁰⁻³¹².

Použité thioamidy byly rovněž komerčně dostupné nebo byly syntetizovány z příslušných nitrilů dle literatury³¹³.

2,5-Difenyl-4-hydroxy-1,3-thiazol (4) byl připraven z methylesteru kyseliny α -bromfenyloctové dle literatury³⁷.

Thiokarbamáty byly připraveny z příslušných fenolů dle literatury³¹⁴ a dithiokarbamáty byly syntetizovány³¹⁵ z příslušných anilinů, ze kterých byly nejprve připraveny thiokyanáty a v dalším kroku³¹⁶ příslušné dithiokarbamáty.

3-Brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on byl syntetizován dle literatury^{317,318} z komerčně dostupného isatinu, kdy v prvním kroku byla provedena reakce s tosylhydrazinem na 3-tosylhydrazono-1,3-dihydro-indol-2-on, v druhém kroku byla provedena hydrolýza za vzniku 3-diazoindolonu a posledním krokem bylo zavedení bromu³¹⁹ pomocí roztoku HBr.

3-Brom-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on byl připraven z *N*-methylisatinu výše uvedenými postupy. *N*-methylisatin byl připraven alkylací isatinu pomocí methyljodidu dle literatury^{320,321}.

6.2. Elementární analýza

Elementární analýza byla provedena na přístroji FLASH 2000 Organic Elemental Analysis (ThermoFisher).

6.3. Měření NMR spekter

NMR spektra byla měřena na spektrometru Bruker Avance III 400 při frekvencích 400,1 MHz (^1H) a 100,6 MHz (^{13}C) nebo na spektrometru Bruker Ascend 500 MHz při frekvencích 500 MHz (^1H) a 125 MHz (^{13}C). Jako rozpouštědlo byl použit hexadeuterovaný dimethylsulfoxid (DMSO- d_6). Chemické posuny δ_{H} a δ_{C} byly vztaženy ke středům signálu multipletu rozpouštědla ($\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm a $\delta_{\text{C}} = 39,6$ ppm). Uhlíková NMR spektra byla měřena s širokopásmovým decouplingem protonů buď standardním způsobem, anebo s použitím pulzní sekvence APT (Attached Proton Test), kterou byly rozlišeny uhlíky CH, CH₂, CH₃ a C_{kvartérní}. Spektra isothiuroniových solí musela být změřena bezprostředně po přípravě vzorku z důvodu jejich rozkladu.

6.4. Měření hmotnostních spekter (MALDI)

Hmotnostní spektra byla změřena na přístroji MALDI LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, SRN) vybaveným dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz, 8-20 μJ) v pozitivním iontovém módu. Pro CID experiment bylo použito lineární kvadrupólové pasti (LTQ) jako kolizní plyn bylo použito helium a 2,5-dihydrobenzoové kyseliny (DHTB) nebo *trans*-2-[3-(4-*tert*-butylfenyl)-2-methylprop-2-en-1-yliden]malonnitril (DCTB) jako MALDI matrice.

6.5. Měření UV-VIS a fluorescenčních spekter

Absorpční spektra byla měřena na spektrometru Hewlett-Packard 8453 Diode Array při 25 °C \pm 0,1 °C v kyvetě tloušťky 1 cm v dioxanu, ethyl-acetátu, acetonitrilu, acetonu a suchém DMSO.

Fluorescenční spektra byla měřena na Steady State Spektrofluorimetru PTI Quantamaster 40. Pro stanovení hodnot kvantových výtěžků u zkoumaných sloučenin, které byly měřeny v širokém rozmezí (440-490 nm) byly použity následující standardy: Chinin-sulfát v 0,5 mol/l H₂SO₄ ($\lambda_{\text{Fmax}} = 445$ nm, $\Phi = 0,54$)^{322,323}, Coumarin 153 v ethanolu ($\lambda_{\text{Fmax}} = 536$ nm, $\Phi = 0,38$)³²⁴ a DCM v *n*-propylalkoholu ($\lambda_{\text{Fmax}} = 614$ nm, $\Phi = 0,57$)³²⁵.

6.6. Ramanova spektroskopie

Ramanova spektra byla měřena za laboratorní teploty na FT-IR spektrometru IFS 55 opatřeným Ramanovým FRA-106 nástavcem (Bruker) metodou zpětného rozptylu. Pro excitaci bylo využito laserové čáry (1064 nm) Nd³⁺:YAG laseru.

6.7. Příprava roztoků pufrů

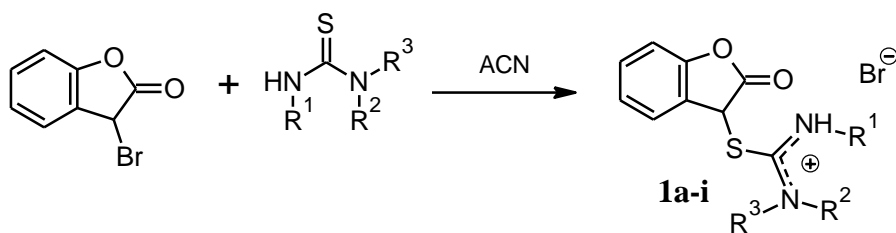
Zásobní roztoky *N*-methylmorfolinových (NMF), tris(hydroxymethyl)aminomethanových (TRIS), hydroxylaminových (HA) a acetátových pufrů byly připraveny do 25 ml odměrné baňky z roztoku bazické složky pufru ($c = 1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) a z roztoku kyselé složky ($c = 1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) o daném poměru. Poměr složek znázorňuje písmeno „k“ pro nadbytek kyselé složky pufru, anebo písmeno „b“ pro nadbytek bazické složky pufru. Dále bylo odpipetováno vypočtené množství roztoku KCl ($c = 2 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$), aby hodnota iontové síly byla vždy $I = 1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ a všechny roztoky byly doplněny redestilovanou vodou po rysku.

6.8. Měření pH roztoků pufrů

Měření bylo provedeno na přístroji PHM 93 RADIOMETER COPENHAGEN. Kalibrace pH metru byla provedena vždy na dva pufrы standardní série IUPAC od firmy Radiometer.

6.9. Příprava a charakterizace sloučenin

6.9.1. Příprava isothiuroniových solí (1a-i)



	R ¹	R ²	R ³
a	H	4-CH ₃ OPh	H
b	H	4-CH ₃ Ph	H
c	H	4-BrPh	H
d	H	2-Py	H
e	H	CH ₂ Ph	H
f	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H
g	CH ₃	4-CH ₃ OPh	H
h	CH ₂	CH ₂	H
i	H	CH ₃ CH ₂	Ph

3-Brom-1-benzofuran-2(3*H*)-on (0,5 g, 2,35 mmol) byl rozpuštěn ve 4 ml acetonitrilu. Poté byl přidán nasycený roztok příslušné thiomocoviny (2,35 mmol) v acetonitrilu. Roztok byl míchán, dokud se nevyloučily krystaly (všechny soli se vyloučily v rozmezí 1-24 hodin). Vyloučené krystaly byly zfiltróvány, promyty 2 ml acetonitrilu a důkladně vysušeny ve vakuovém exsikátoru.

N-(4-Methoxyfenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (**1a**)

bílé krystalky, výtěžek: 0,79 g (85 %); b.t. 211-232 °C (rozklad); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,85 (s, 3H); 5,90 (s, 1H); 6,86 (t, ³*J* = 7,6 Hz, 1H); 6,93 (d, 1H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,22 (AA'XX', 2H, ³*J* = 9,2 Hz); 7,26 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz); 7,36 (AA'XX', 2H, ³*J* = 7,6 Hz); 7,46 (dd, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz); 10,59 (bs, 1H); 10,92 (vbs, 2H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 50,0; 55,8; 115,8; 119,4; 120,2; 123,9; 129,5; 131,0; 132,1; 155,5; 161,0; 172, 9; 174,4; Elementární analýza pro C₁₆H₁₅BrN₂O₃S: C 48,62 %; H 3,82 %; N 7,09 %; S 8,11 %; Br 20,22 %. Nalezeno: C 48,70 %; H 3,67 %; N 7,04 %; S 8,26 %; Br 20,11 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₅BrN₂O₃S [M-Br⁻]⁺ 315,0798. Nalezeno: 315,0789.

N-(4-Methylfenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (**1b**)

bílé krystalky, výtěžek: 0,63 g (71 %); b.t. 215-233 °C (rozklad); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 2,42 (s, 3H); 5,91 (s, 1H); 6,86 (t, 1H, ³*J* = 7,2 Hz); 6,93 (AA'XX', 1H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,25-7,40 (m, 3H); 7,44-7,51 (m, 3H); 10,59 (bs, 1H); 10,93 (vbs, 2H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 21,0; 50,1; 115,8; 119,4; 120,2; 127,9; 129,1; 131,1; 131,1; 132,2; 141,0; 155,5; 172,8; 174,2; Elementární analýza pro C₁₆H₁₅BrN₂O₂S: C 50,67 %; H 3,99 %; N 7,39 %; S 8,45 %; Br 21,07 %. Nalezeno: C 50,76 %; H 3,83 %; N 7,35 %; S 8,62 %; Br 21,18 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₅BrN₂O₂S [M-Br⁻]⁺ 299,0849. Nalezeno: 299,0841.

N-(4-Bromfenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (**1c**)

bílé krystalky, výtěžek: 0,88 g (85 %); b.t. 199-222 °C (rozklad); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 5,92 (s, 1H); 6,86 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 0,8 Hz); 6,93 (d, 1H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,28 (dt, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁵*J* = 0,8 Hz); 7,41 (AA'XX', 2H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,47 (dd, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz); 7,92 (AA'XX', 2H, ³*J* = 8,8 Hz); 10,60 (bs, 1H); 10,92 (vbs, 2H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 50,1; 115,8; 119,4; 120,1; 124,7; 130,4; 131,0; 131,1; 132,1; 133,7; 155,5; 172,6; 173,8; Elementární analýza pro C₁₅H₁₂Br₂N₂O₂S: C 40,56 %; H 2,72 %; N 6,31 %; S 7,22 %; Br 35,98 %. Nalezeno: C 40,73 %; H 2,59 %; N 6,32 %; S 7,31 %; Br 35,89 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₂Br₂N₂O₂S [M-Br⁻]⁺ 362,9797. Nalezeno: 362,9800.

N-(Pyridin-2-yl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (**1d**)

bílé krystalky, výtěžek: 0,70 g (82 %); b.t. 166-169 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 5,60 (s, 1H); 4,00-7,00 (vbs, 2H + H₂O) 6,79 (t, ³*J* = 7,6 Hz, 1H); 6,71 (d, 1H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,14-7,24 (m, 2H); 7,35-7,45 (m, 2H); 8,14 (t, 1H, ³*J* = 7,6 Hz); 8,44 (d, 1H, ³*J* = 5,2 Hz); 10,06 (bs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 50,4; 115,7; 118,3; 119,3; 120,5; 121,9; 130,0; 130,7; 143,3; 143,9; 155,2; 155,7; 165,8; 177,0; Elementární analýza pro C₁₄H₁₂BrN₃O₂S: C 45,91 %; H 3,30 %;

N 11,47 %; S 8,76 %; Br 21,82 %. Nalezeno: C 45,64 %; H 3,42 %; N 11,70 %; S 8,52 %; Br 21,69 %. HRMS (MALDI) Vypočteno pro $C_{14}H_{12}BrN_3O_2S [M-Br]^{+}$ 286,0645. Nalezeno: 286,0640.

N-Benzyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (Ie)

bílé krystalky; výtěžek: 0,63 g (71 %); b.t. 191-206 °C (rozklad); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ_H : 4,97-5,17 (m, 2H); 5,98 (s, 1H); 6,84 (dt, 1H, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz); 6,89 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,26 (dt, 1H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz); 7,33-7,46 (m, 6H); 10,38 (s, 1H); 11,33 (brs, 2H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_C : 46,4; 49,9; 115,7; 119,3; 119,3; 127,1; 128,0; 128,8; 131,1; 132,0; 133,5; 155,5; 173,1; 173,5; Elementární analýza pro $C_{16}H_{15}BrN_2O_2S$: C 50,67 %; H 3,99 %; Br 21,07 %; N 7,39 %; O 8,44 %; S 8,45 %. Nalezeno: C 52,62 %; H 3,87 %; Br 20,91 %; N 7,30 %; S 8,45 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{16}H_{15}BrN_2O_2S [M-Br]^{+}$ 299,0849. Nalezeno: 299,0843.

N,N'-Diethyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (If)

bílé krystalky; výtěžek: 0,65 g (80 %); b.t. 195-210 °C (rozklad); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ_H : 1,17 (t, 3H, $^3J = 7,2$ Hz); 1,27 (t, 1H, $^3J = 7,2$ Hz); 3,52 (q, 2H, $^3J = 7,2$ Hz); 3,87-4,02 (m, 2H); 5,88 (s, 1H); 6,83 (dt, 1H, $^3J = 7,2$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz); 6,89 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz); 7,24 (dt, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz); 7,37 (dd, 1H, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz); 10,33 (s, 2H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_C : 11,8; 13,8; 39,0; 42,7; 49,8; 115,8; 119,3; 120,0; 131,0; 131,8; 155,6; 172,6; Elementární analýza pro $C_{13}H_{17}BrN_2O_2S$: C 45,22 %; H 4,96 %; Br 23,14 %; N 8,11 %; O 9,27 %; S 9,29 %. Nalezeno: C 45,04 %; H 4,88 %; Br 22,91 %; N 8,07 %; S 9,02 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{13}H_{17}BrN_2O_2S [M-Br]^{+}$ 265,1005. Nalezeno: 265,0999.

N-Methyl-N'-(4-methoxyfenyl)-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid (Ig)

bílé krystalky; výtěžek: 0,79 g (82 %); b.t. 175-207 °C; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ_H : 3,08 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,00 (vbs + H_2O , 1H); 5,97 (s, 1H); 6,87 (dt, 1H, $^3J = 7,2$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz); 6,95 (d, 1H, $^3J = 8,4$ Hz); 7,20 (AA'XX', 2H, $^3J = 9,2$ Hz); 7,28 (dt, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz); 7,36 (AA'XX', 2H, $^3J = 8,8$ Hz); 7,48 (dd, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz); 10,59 (s, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_C : 33,6; 50,0; 55,8; 115,6; 115,8; 119,4; 120,3; 124,6; 129,6; 131,0; 131,9; 155,6; 160,8; 171,5; 172,7; Elementární analýza pro $C_{17}H_{17}BrN_2O_3S$: C 49,85 %; H 4,19 %; N 6,84 %; S 7,83 %; Br 19,52 %. Nalezeno: C 49,95 %; H 4,10 %; N 6,87 %; S 7,64 %; Br 19,40 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{17}H_{17}BrN_2O_3S [M-Br]^{+}$ 329,0954. Nalezeno: 329,0962.

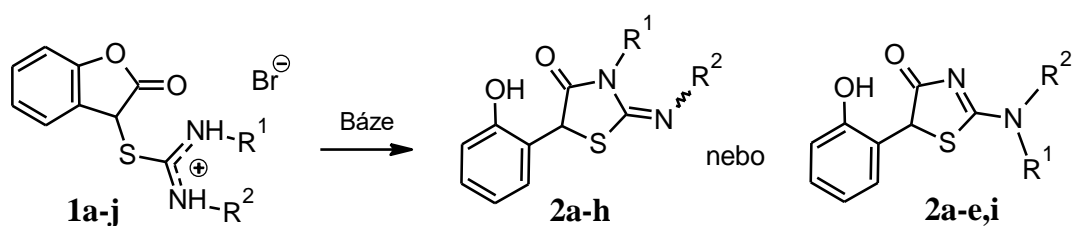
2-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)sulfanyl]-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium-bromid (Ih):

bílé krystalky; výtěžek: 0,64 g (86 %); b.t. 181-185 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,98-4,12 (m, 2H); 4,35-4,49 (m, 2H); 6,18 (s, 1H); 6,84 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz); 6,92 (d, 1H, ³*J* = 8,4 Hz); 7,25 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz); 7,37 (dd, 1H, ³*J* = 7,2 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz); 8,50 (bs, 1H); 10,41 (bs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 42,5; 53,0; 57,4; 115,7; 119,3; 119,8; 131,1; 131,3; 155,8; 168,1; 173,9; Elementární analýza pro C₁₁H₁₁BrN₂O₂S: C 42,19 %; H 2,90 %; N 8,94 %; S 10,24 %; Br 25,51 %. Nalezeno: C 41,92 %; H 3,17 %; N 8,73 %; S 10,09 %; Br 25,27 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₁H₁₁BrN₂O₂S: [M-Br]⁺ 235,0536. Nalezeno: 235,0528.

N-Ethyl-N-fenyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiouronium-bromid (Ii)

bílé krystalky; výtěžek: 0,76 g (82 %); b.t. 168-208 °C (rozklad); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 1,15 (t, 3H, ³*J* = 7,2 Hz); 3,97-4,12 (m, 2H) 5,48 (s, 1H); 6,10 (brs, 1H) 6,75 (t, 1H, ³*J* = 7,2 Hz); 6,81 (d, 1H, ³*J* = 7,6 Hz); 7,06-7,15 (m, 2H); 7,38-7,58 (m, 5H); 9,50 (brs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 12,8; 49,5; 54,9; 115,5; 119,3; 122,8; 128,0; 129,5; 129,6; 129,9; 130,2; 140,1; 155,6; 180,4; 185,9; Elementární analýza pro C₁₇H₁₇BrN₂O₂S: C 51,92 %; H 4,36 %; Br 20,32 %; N 7,12 %; O 8,14 %; S 8,15 %. Nalezeno: C 51,75 %; H 4,25 %; N 7,02 %; Br 20,12 %; S 7,87 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₇H₁₇BrN₂O₂S: [M-Br]⁺ 313,1001. Nalezeno: 313,1013.

6.9.2. Transformace isothiuroniových solí **1a-i** na **2a-i**



	R ¹	R ²
a	H	4-CH ₃ OPh
b	H	4-CH ₃ Ph
c	H	4-BrPh
d	H	2-Py
e	H	CH ₂ Ph
f	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
g	CH ₃	4-CH ₃ OPh
h	CH ₂	CH ₂
i	CH ₃ CH ₂	Ph

Příslušné isothiuroniové soli **1a-i** (2 mmol) byly suspendovány ve 25 ml vody. Za stálého míchání bylo přidáno ekvivalentní množství 25% vodného roztoku NH₃. Po dvou hodinách byla suspenze zfiltrována, následně promyta 25 ml studené vody a surový produkt byl dále rekrystalizován z methanolu. Tímto postupem byly získány příslušné 1,3-thiazolidin-4-ony **2a-i**.

5-(2-Hydroxyfenyl)-2-[(4-methoxyfenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-on (2a):

bílé krystalky; výtěžek: 0,54 g (86 %); b.t. 166-168 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (*E/Z*-isomery v poměru 1 : 1): δ_H: 3,72 a 3,75 (2×s, 3H); 5,49 a 5,51 (2×s, 1H); 6,74-6,84 (m, 2H); 6,88-7,02 (m, 3H); 7,10-7,17 (m, 2H); 7,62-7,68 (m, 1H); 9,89 a 9,99 (2×bs, 1H); 11,04 a 11,66 (2×bs, 1H). ¹³C-NMR: δ_C: 50,4 a 53,6; 55,4; 114,2 a 114,6; 115,5 a 115,6; 119,2; 122,0; 123,0; 123,4; 129,4 a 129,7; 130,1; 132,2; 155,6; 156,3 a 156,8; 176,2; 188,7; Elementární analýza pro C₁₆H₁₄N₂O₃S: C 61,13 %; H 4,49 %; N 8,91 %; S 10,20 %. Nalezeno: C 61,11 %; H 4,53 %; N 8,99 %; S 10,19 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₄N₂O₃S [M+H]⁺ 315,0798. Nalezeno: 315,0787.

5-(2-Hydroxyfenyl)-2-[(4-methylfenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-on (2b):

bílé krystalky; výtěžek: 0,54 g (91 %); b.t. 197-201 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (*E/Z*-isomery v poměru 1 : 1): δ_H: 2,26 a 2,29 (2×s, 3H); 5,51 a 5,52 (2×s, 1H); 6,75-6,85 (m, 2H); 6,90 (½AA'XX', 1H, ³J = 8,0 Hz); 7,10-7,24 (m, 4H); 7,64 (½AA'XX', 1H, ³J = 8,0 Hz); 9,90

a 10,01 (s, 1H); 11,08 and 11,72 (s, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 20,6; 50,0 a 53,6; 115,5 a 115,6; 119,2; 120,4 a 121,7; 122,9 a 123,4; 129,4 a 129,5; 129,7 a 129,8; 130,1; 133,9; 136,6; 155,6; 176,5; 188,8; Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 64,41 %; H 4,73 %; N 9,39 %; S 10,75 %. Nalezeno: C 64,40 %; H 4,87 %; N 9,31 %; S 10,65 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299,0849. Nalezeno: 299,0838.

5-(2-Hydroxyfenyl)-2-[(4-bromfenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-on (2c)

bílé krystalky; výtěžek: 0,64 g (88 %); b.t. 138-142 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) (*E/Z*-isomery v poměru 1 : 1): δ_{H} : 5,55 (s, 1H); 6,74-6,86 (m, 2H); 6,92 (m, 1H); 7,10-7,22 (m, 2H); 7,49 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,72 (m, 1H); 9,90 a 10,20 (2×bs, 1H); 11,20 a 11,84 (2×bs, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) (70 °C): δ_{C} : 48,3; 115,4; 116,2; 118,9; 122,7; 122,8; 129,1; 129,4; 131,6; 155,2; 175,4; 188,4; Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{BrO}_2\text{S}$: C 49,60 %; H 3,05 %; N 7,71 %; S 8,83 %; Br 22,00 %. Nalezeno: C 49,32 %; H 3,29 %; N 7,50 %; S 8,64 %; Br 22,27 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{BrO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,9797. Nalezeno: 362,9788.

5-(2-Hydroxyfenyl)-2-(pyridin-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (2d)

bílé krystalky; výtěžek: 0,43 g (75 %); b.t. 219-222 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 5,32 (s, 1H); 6,75-6,85 (m, 2H); 7,05-7,22 (m, 4H); 7,79 (t, 1H, $^3J = 7,2$ Hz); 8,33 (d, 1H, $^3J = 4,0$ Hz); 9,91 (bs, 1H); 11,94 (bs, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 49,8; 115,6; 118,4; 119,2; 123,0; 129,4; 130,3; 138,7; 146,6; 155,5; 156,4; 164,8; 178,7; Elementární analýza pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 58,93 %; H 3,87 %; N 14,73 %; S 11,24 %. Nalezeno: C 58,74 %; H 3,80 %; N 14,59 %; S 11,11 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286,0645. Nalezeno: 286,0638.

5-(2-Hydroxyfenyl)-2-(benzylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (2e)

bílé krystalky; výtěžek: 0,55 g (93 %); b.t. 196-198 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) (*E/Z*-isomery v poměru 5 : 1): δ_{H} : 4,48 a 4,72 (s, 2H); 5,49 a 5,53 (s, 1H); 6,80 (dt, 1H, $^3J = 7,2$ Hz, $^5J = 1,2$ Hz); 6,87 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,12 (dd, 1H, $^3J = 7,6$ Hz, $^5J = 1,2$ Hz); 7,18 (dt, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz); 7,32-7,47 (m, 5H); 9,68 (s, 1H); 9,91 (s, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 47,8; 54,3; 115,4; 119,2; 123,9 127,5 a 127,6; 127,7; 128,7; 129,2 a 129,3; 129,7; 137,7; 179,6; 187,7; Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C 64,41 %; H 4,73 %; N 9,39 %; O 10,72 %; S 10,75 %. Nalezeno: C 64,32 %; H 4,68 %; N 9,32 %; S 10,51 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299,0849. Nalezeno: 299,0843.

5-(2-Hydroxyfenyl)-3-ethyl-2-(ethylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (2f)

bílé krystalky, výtěžek: 0,46 g (86 %); b.t. 140-143 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 1,1-1,2 (m, 6H); 3,17-3,27 (m, 2H); 3,65-3,74 (m, 2H); 5,50 (s, 1H); 6,74-6,83 (m, 2H); 7,13-7,19 (m, 2H); 9,97 (s, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 12,16; 16,00; 37,37; 46,02; 47,28; 115,66; 119,12; 123,17; 129,77; 130,30; 151,08; 155,53; 172,65; Elementární analýza pro C₁₃H₁₆N₂O₂S: C 59,07 %; H 6,10 %; N 10,60 %; O 12,11 %; S 12,13 %. Nalezeno: C 58,82 %; H 6,03 %; N 10,57 %; S 11,94 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₃H₁₆N₂O₂S [M+H]⁺ 265,1005. Nalezeno: 265,0998.

5-(2-Hydroxyfenyl)-3-methyl-2-[(4-methoxyfenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-on (2g):

bílé krystalky; výtěžek: 0,45 g (69 %); b.t. 217-219 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,24 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 5,55 (s, 1H); 6,74-6,82 (m, 2H); 6,86-6,93 (m, 4H); 7,13-7,21 (m, 2H); 10,03 (bs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 29,6; 47,5; 55,3; 114,5; 115,6; 119,1; 122,1; 122,7; 129,8; 130,2; 141,2; 154,7; 155,4; 156,1; 173,2; Elementární analýza pro C₁₆H₁₄N₂O₂S: C 62,18 %; H 4,91 %; N 8,53 %; S 9,76 %. Nalezeno: C 61,95 %; H 4,88 %; N 8,33 %; S 9,63 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₄N₂O₂S [M+H]⁺ 329,0954. Nalezeno: 329,0957.

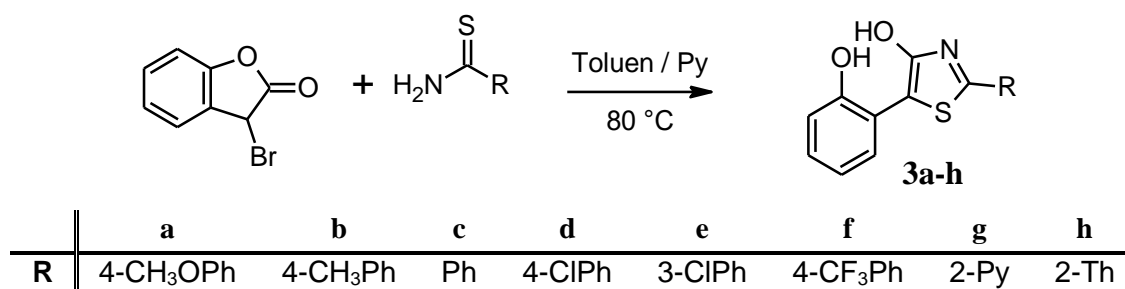
*2-(2-Hydroxyfenyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*][1,3]thiazol-3(2H)-on (2h):*

bílé krystalky, výtěžek: 0,33 g (70 %); b.t. 126-129 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,61-3,76 (m, 2H); 4,15-4,28 (m, 2H); 5,93 (s, 1H); 6,75-6,87 (m, 2H); 7,17-7,25 (m, 2H); 10,11 (bs, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 41,7; 55,3; 60,8; 115,7; 119,1; 122,8; 130,1; 130,3; 155,6; 160,1; 166,6; Elementární analýza pro C₁₁H₁₀N₂O₂S: C 56,39 %; H 4,30 %; N 11,96 %; S 13,69 %. Nalezeno: C 56,12 %; H 4,15 %; N 7,79 %; S 13,48 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₁H₁₀N₂O₂S [M+H]⁺ 235,0536. Nalezeno: 235,0539.

2-[Ethyl(fenyl)amino]-5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-4(5H)-on (2i)

bílé krystalky, výtěžek: 0,47 g (75 %); b.t. 126-129 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 1,16 (t, 3H, ³J = 7,2 Hz); 3,98-4,12 (m, 2H); 5,42 (s, 1H); 6,66-6,83 (m, 2H); 7,05-7,18 (m, 2H); 7,35-7,58 (m, 5H); 9,88 (s, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 12,8; 49,0; 55,3; 115,3; 119,2; 123,4; 128,2; 129,3; 129,6; 130,0; 140,3; 155,5; 181,2; 187,6; Elementární analýza pro C₁₇H₁₆N₂O₂S: C 65,36 %; H 5,16 %; N 8,97 %; O 10,24 %; S 10,26 %. Nalezeno: C 65,22 %; H 5,21 %; N 8,74 %; S 10,09 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₇H₁₆N₂O₂S [M+H]⁺ 313,10053. Nalezeno: 313,10085.

6.9.3. 5-(2-Hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (3a-h)



Roztok 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu (0,5 g, 2,35 mmol) v 5 ml toluenu byl po kapkách přidáván do směsi příslušného thioamidu (2,35 mmol) a pyridinu 65 μ l (0,8 mmol) v 5 ml toluenu při laboratorní teplotě. Reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu dvou hodin a následně ochlazena na laboratorní teplotu. Vyloučené amorfnní krystalky byly zfiltróvány a následně rekrystalizovány z 80% vodného ethanolu. Takto byly získány substituované thiazoly **3a-h** jako oranžové krystalky.

4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-thiazol (**3a**)

Výtěžek: 0,44 g (62 %); b.t. 230-234 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} : 3,81 (s, 3H); 6,88 (dt, 1H, ³*J* = 6,8 Hz, ⁵*J* = 1,2 Hz); 6,93 (dd, 1H, ³*J* = 8,4 Hz, ⁵*J* = 1,2 Hz); 7,00-7,08 (m, 3H); 7,78 (dd, 2H, ³*J* = 7,2 Hz, ⁵*J* = 1,6 Hz); 8,06 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁵*J* = 1,6 Hz) 10,21 (brs, 1H); 11,17 (brs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_{C} : 55,4; 102,2; 114,7; 115,4; 119,2; 119,3; 126,4; 126,7; 127,1; 128,1; 152,4; 159,2; 160,5; 160,6; Elementární analýza pro C₁₆H₁₃NO₃S: C 64,20 %; H 4,38 %; N 4,68 %; S 10,71 %. Nalezeno: C 64,24 %; H 4,37 %; N 4,67 %; S 10,69 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₃NO₃S [M+H]⁺ 300,0689. Nalezeno: 300,0685. Ramanovo spektrum (cm⁻¹): 78 (w), 107 (vw), 123 (vw), 157 (w), 184 (w), 249 (vw), 266 (sh), 314 (w), 356 (vw), 378 (w), 479 (w), 505 (vw), 532 (w), 549 (vw), 587 (vw), 600 (w), 632 (w), 679 (w), 717 (vw), 737 (w), 754 (sh), 798 (w), 825 (w), 959 (vw), 984 (vw), 1010 (vw), 1040 (m), 1075 (w), 1121 (vw), 1157 (vw), 1178 (sh), 1187 (m), 1242 (m), 1278 (w), 1311 (vw), 1327 (m), 1415 (sh), 1433 (sh), 1439 (s), 1446 (sh), 1481 (w), 1492 (w), 1518 (s), 1571 (sh), 1602 (s), 1619 (sh), 2840 (vw), 2940 (vw), 3001 (vw), 3054 (w), 3077 (w).

4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-(4-methylfenyl)-1,3-thiazol (**3b**)

Výtěžek: 0,46 g (69 %); b.t. 252-254 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} : 2,35 (s, 3H); 6,86 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,2 Hz); 6,92 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁵*J* = 1,2 Hz); 7,06 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,6 Hz); 7,29 (d, 2H, ³*J* = 7,6 Hz); 7,78 (d, 2H, ³*J* = 8,0 Hz); 6,92 (dd, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,2

Hz) 10,8 (brs, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{C} : 21,1; 102,8; 115,5; 119,2; 119,3; 125,1; 127,2; 128,1; 129,8; 131,0; 139,5; 152,5; 159,4; 160,5; Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$: C 67,82 %; H 4,62 %; N 4,94 %; S 11,32 %. Nalezeno: C 67,93 %; H 4,59 %; N 4,89 %; S 11,30 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284,0740. Nalezeno: 284,0739. Ramanovo spektrum (cm^{-1}): 122 (w), 160 (vw), 195 (vw), 205 (w), 240 (sh), 249 (vw), 311 (w), 327 (vw), 358 (w), 378 (w), 394 (vw), 407 (vw), 474 (w), 488 (vw), 507 (vw), 529 (w), 548 (w), 594 (w), 637 (w), 680 (w), 698 (vw), 705 (vw), 736 (w), 753 (vw), 799 (sh), 808 (w), 834 (w), 937 (vw), 962 (w), 989 (vw), 1022 (vw), 1040 (m), 1076 (w), 1124 (vw), 1158 (w), 1195 (m), 1243 (m), 1270 (w), 1303 (w), 1328 (m), 1375 (w), 1409 (m), 1437 (s), 1476 (sh), 1492 (m), 1518 (m), 1566 (sh), 1605 (s), 2540 (vw), 2591 (vw), 2860 (vw), 2917 (w), 3062 (w).

4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-fenyl-1,3-thiazol (3c)

Výtěžek: 0,49 g (77 %); b.t. 220-224 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{H} : 6,87 (t, 1H, $^3J = 7,5$ Hz); 6,93 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,07 (dt, 1H, $^3J = 7,5$ Hz, $^5J = 1,3$ Hz); 7,41-7,55 (m, 3H); 7,89 (d, 2H, $^3J = 7,0$ Hz); 8,10 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 10,31 (brs, 1H); 11,28 (brs, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{C} : 103,5; 115,5; 119,1; 119,3; 125,1; 127,3; 128,1; 129,3; 129,8; 133,6; 152,5; 159,6; 160,3; Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C 66,89 %; H 4,12 %; N 5,20 %; S 11,91 %. Nalezeno: C 66,87 %; H 4,09 %; N 5,10 %; S 11,87 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,0583. Nalezeno: 270,0583. Ramanovo spektrum (cm^{-1}): 100 (s), 106 (sh), 138 (vw), 180 (vw), 212 (vw), 246 (vw), (vw), 315 (vw), 357 (sh), 375 (vw), 456 (vw), 478 (vw), 491 (vw), 534 (vw), (vw), 549 (vw), 589 (vw), 600 (vw), 617 (vw), 653 (vw), 683 (w), 730 (sh), 753 (w), 825 (w), 834 (w), 964 (w), 985 (w), 1000 (m), 1040 (w), 1076 (vw), 1159 (w), 1191 (m), 1242 (m), 1265 (w), 1296 (sh), 1318 (w), 1343 (w), 1356 (m), 1419 (s), 1455 (sh), 1499 (s), 1592 (s), 1616 (sh), 1653 (sh), 3013 (vw), 3067 (w).

4-Hydroxy-2-(4-chlorofenyl)-5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol (3d)

Výtěžek: 0,44 g (62 %); b.t. 250-253 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{H} : 6,88 (t, 1H, $^3J = 7,5$ Hz); 6,94 (dd, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,08 (dt, 1H, $^3J = 7,5$ Hz, $^5J = 1,3$ Hz); 7,53 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz); 7,90 (d, 2H, $^3J = 8,5$ Hz); 8,11 (dd, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^5J = 1,3$ Hz) 10,35 (s, 1H); 11,38 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{C} : 104,1; 115,5; 119,0; 119,3; 126,8; 127,5; 128,1; 129,4; 132,4; 134,2; 152,6; 158,9; 159,7; Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$: C 59,31 %; H 3,32 %; N 4,61 %; S 10,56 %; Cl 11,67 %. Nalezeno: C 59,40 %; H 3,28 %; N 4,57 %; S 10,45 %; Cl 11,50 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,0194. Nalezeno: 304,0192. Ramanovo spektrum (cm^{-1}): 116 (m), 159 (w), 190 (w), 245 (w), 305 (sh), 316 (w), 346 (w),

378 (w), 393 (vw), 404 (vw), 475 (m), 491 (vw), 536 (vw), 552 (vw), 562 (vw), 586 (vw), 598 (vw), 629 (vw), 680 (w), 706 (w), 760 (m), 832 (w), 965 (vw), 1014 (w), 1040 (w), 1078 (vw), 1097 (w), 1126 (vw), 1163 (w), 1193 (m), 1220 (vw), 1244 (m), 1269 (sh), 1288 (sh), 1296 (w), 1319 (m), 1340 (sh), 1400 (s), 1433 (s), 1468 (sh), 1497 (s), 1522 (sh), 1568 (sh), 1589 (s), 1612 (sh), 3059 (vw), 3073 (vw).

4-Hydroxy-2-(3-chlorofenyl)-5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol (3e)

Výtěžek: 0,48 g (68 %); b.t. 219-222 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,80-7,00 (m, 2H); 7,09 (t, 1H, ³*J* = 7,0 Hz); 7,50 (s, 1H); 7,80-7,95 (m, 2H); 8,11 (d, 1H, ³*J* = 7,5 Hz) 10,46 (brs, 1H); 11,26 (brs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 104,6; 115,5; 118,9; 119,3; 123,8; 124,4; 127,5; 128,1; 129,3; 131,3; 134,1; 135,4; 152,6; 158,2; 159,7; Elementární analýza pro C₁₅H₁₀ClNO₂S: C 59,31 %; H 3,32 %; N 4,61 %; S 10,56 %; Cl 11,67 %. Nalezeno: C 59,30 %; H 3,27 %; N 4,59 %; S 10,41 %; Cl 11,57 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₀ClNO₂S [M+H]⁺ 304,0194. Nalezeno: 338,0191. Ramanovo spektrum (cm⁻¹): 114 (w), 131 (w), 157 (m), 183 (w), 219 (vw), 246 (vw), 280 (vw), 304 (vw), 321 (vw), 361 (w), 388 (w), 428 (vw), 473 (m), 503 (vw), 514 (vw), 536 (w), 556 (w), 603 (w), 618 (vw), 648 (w), 680 (w), 720 (w), 734 (m), 770 (vw), 833 (w), 879 (vw), 970 (w), 996 (s), 1010 (sh), 1038 (w), 1050 (vw), 1079 (vw), 1123 (vw), 1160 (w), 1171 (w), 1195 (vw), 1207 (vw), 1244 (w), 1264 (sh), 1287 (m), 1354 (s), 1378 (sh), 1416 (s), 1488 (s), 1590 (s), 1622 (sh), 3045 (sh), 3061 (m), 3075 (m).

4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-(4-trifluormethylfenyl)-1,3-thiazol (3f)

Výtěžek: 0,55 g (69 %); b.t. 233-236 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,88 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz); 6,94 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁵*J* = 0,8 Hz); 7,09 (dt, 1H, ³*J* = 7,8 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz); 7,83 (d, 2H, ³*J* = 8,4 Hz); 8,09 (d, 2H, ³*J* = 8,4 Hz); 8,12 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁴*J* = 1,6 Hz); 10,97 (brs, 2H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 105,3; 115,5; 118,6; 118,9; 124,2 (q, ¹*J*_{C-F} = 248,2 Hz); 125,7; 126,3; 127,7; 128,1; 129,3 (q, ²*J*_{C-F} = 31,5 Hz); 137,3; 152,7; 158,1; 160,1; 166,1; Elementární analýza pro C₁₆H₁₀F₃NO₂S: C 56,97 %; H 2,99 %; N 4,15 %; S 9,51 %. Nalezeno: C 56,70 %; H 3,04 %; N 3,91 %; S 9,24 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₀F₃NO₂S [M+H]⁺ 338,0457. Nalezeno: 338,0457. Ramanovo spektrum (cm⁻¹): 109 (m), 133 (vw), 156 (m), 174 (w), 198 (vw), 241 (w), 248 (sh), 313 (vw), 331 (m), 371 (vw), 402 (w), 418 (vw), 437 (vw), 451 (vw), 478 (s), 507 (vw), 535 (w), 556 (vw), 579 (vw), 597 (vw), 616 (vw), 633 (w), 673 (w), 681 (w), 738 (w), 781 (m), 832 (w), 842 (w), 947 (vw), 966 (vw), 1017 (w), 1039

(m), 1078 (w), 1157 (w), 1179 (m), 1190 (w), 1204 (m), 1243 (m), 1271 (m), 1306 (m), 1325 (s), 1354 (sh), 1401 (s), 1424 (s), 1434 (s), 1472 (sh), 1491 (s), 1521 (s), 1577 (sh), 1612 (s).

4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-(2-pyridyl)-1,3-thiazol (3g)

Výtěžek: 0,37 g (59 %); b.t. 247-250 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,84-6,95 (m, 1H); 6,94 (dd, 1H, ³*J* = 8,15 Hz, ⁵*J* = 1,15 Hz); 7,07-7,12 (m, 1H); 7,41-7,46 (m, 1H); 7,90-7,96 (m, 1H); 7,98-8,02 (m, 1H); 8,11 (dd, 1H, ³*J* = 7,9 Hz, ⁵*J* = 1,6 Hz); 8,58-8,61 (m, 1H); 10,35 (brs, 1H); 11,30 (brs, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 106,4; 115,5; 118,3; 119,2; 119,3; 124,5; 127,6; 128,3; 137,8; 149,8; 151,1; 152,9; 159,8; 160,7; Elementární analýza pro C₁₄H₁₀N₂O₂S: C 62,21 %; H 3,73 %; N 10,36 %; S 11,86 %; Nalezeno: C 62,18 %; H 3,74 %; N 10,30 %; S 11,78 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₄H₁₀N₂O₂S [M+H]⁺ 271.0536. Nalezeno: 271.0533. Ramanovo spektrum (cm⁻¹): 102 (sh), 119 (w), 134 (sh), 172 (vw), 196 (vw), 216 (vw), 232 (vw), 246 (vw), 297 (vw), 367 (vw), 395 (vw), 408 (vw), 464 (vw), 485 (vw), 524 (vw), 550 (vw), 605 (vw), 637 (vw), 673 (w), 694 (w), 734 (vw), 754 (vw), 765 (vw), 780 (vw), 826 (w), 858 (vw), 966 (vw), 978 (w), 1016 (m), 1032 (vw), 1052 (vw), 1095 (vw), 1118 (vw), 1153 (w), 1195 (vw), 1219 (sh), 1235 (m), 1261 (vw), 1302 (m), 1353 (m), 1410 (vw), 1443 (s), 1483 (s), 1550 (m), 1593 (m), 1607 (m), 3048 (w), 3075 (w).

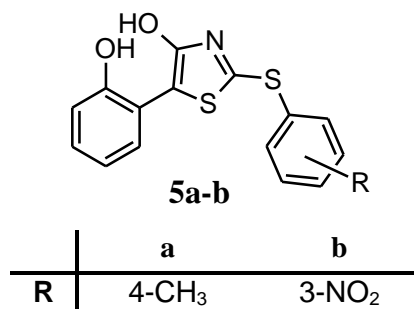
4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-(2-thienyl)-1,3-thiazol (3h)

Výtěžek: 0,45 g (70 %); b.t. 248-251 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,87 (t, 1H, ³*J* = 7,5 Hz); 6,91 (d, 1H, ³*J* = 7,9 Hz); 7,06 (t, 1H, ³*J* = 7,25 Hz); 7,14 (t, 1H, *J* = 4,35 Hz); 7,59 (d, 1H, *J* = 3,1 Hz); 7,66 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 8,11 (d, 1H, ³*J* = 7,7 Hz); 8,58 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz); 10,33 (brs, 1H); 11,40 (brs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 102,4; 115,4; 119,2; 119,3; 125,6; 127,2; 127,9; 128,1; 128,7; 137,4; 152,3; 154,8; 159,0; Elementární analýza pro C₁₃H₉NO₂S₂: C 56,71 %; H 3,29 %; N 5,09 %; S 23,29 %; Nalezeno: C 56,62 %; H 3,28 %; N 4,95 %; S 23,19 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₃H₉NO₂S₂ [M+H]⁺ 276,0148. Nalezeno: 276,0146. Ramanovo spektrum (cm⁻¹): 107 (w), 146 (vw), 198 (vw), 251 (vw), 320 (vw), 346 (vw), 365 (vw), 382 (vw), 402 (vw), 446 (vw), 464 (vw), 480 (vw), 504 (vw), 533 (vw), 561 (vw), 600 (vw), 634 (w), 679 (vw), 724 (vw), 752 (w), 763 (w), 826 (w), 849 (vw), 908 (vw), 969 (vw), 1040 (w), 1054 (vw), 1070 (vw), 1081 (w), 1122 (vw), 1159 (vw), 1187 (w), 1212 (sh), 1243 (w), 1271 (vw), 1295 (vw), 1337 (sh), 1355 (m), 1412 (sh), 1441 (s), 1489 (m), 1518 (s), 1600 (m), 1614 (sh), 1817, 3011 (vw), 3025 (vw), 3062 (vw), 3084 (vw), 3102 (vw).

4-Hydroxy-2,5-difenyl-1,3-thiazol (4)

Tato sloučenina byla připravena dle literatury³⁷ Výtěžek: 0,53 g (89 %); b.t. 216-218 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 7,22 (t, 1H, ³*J* = 7,2 Hz); 7,40 (t, 2H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,46-7,54 (m, 3H); 7,73 (d, 2H, *J* = 7,60 Hz); 7,89 (m, 2H); 11,63 (brs, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 107,6; 125,3; 126,0; 126,2; 128,9; 129,4; 130,3; 131,9; 133,0; 158,6; 159,7; Elementární analýza pro C₁₃H₉NO₂S₂: C 71,12 %; H 4,38 %; N 5,53 %; S 12,66 %. Nalezeno: C 71,10 %; H 4,37 %; N 5,53 %; S 12,60 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₃H₉NO₂S₂ [M+H]⁺ 254,0634. Nalezeno: 254,0631. Ramanovo spektrum (cm⁻¹): 93 (m), 124 (m), 151 (m), 208 (vw), 236 (vw), 268 (vw), 325 (vw), 339 (vw), 375 (vw), 408 (vw), 466 (vw), 487 (vw), 518 (vw), 523 (sh), 581 (w), 601 (vw), 618 (w), 654 (w), 688 (vw), 706 (w), 753 (w), 759 (sh), 774 (vw), 835 (vw), 835 (vw), 847 (vw), 939 (sh), 962 (m), 988 (sh), 1000 (s), 1038 (vw), 1052 (vw), 1158 (w), 1183 (w), 1190 (sh), 1229 (w), 1241 (w), 1279 (vw), 1290 (vw), 1316 (vw), 1356 (s), 1392 (sh), 1425 (s), 1454 (m), 1502 (s), 1593 (s), 1606 (sh), 1656 (vw), 3042 (w), 3064 (m), 3083 (sh).

6.9.4. 2-Fenylsulfanyl-5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (5a-b)



Roztok 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu (0,5 g, 2,35 mmol) v 5 ml acetonitrilu byl přidán do roztoku příslušného dithiokarbamátu (2,35 mmol) v 5 ml acetonitrilu a míchán při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Vyloučené krystalky byly následně zfiltrovány a vysušeny v exikátoru. Krystalky byly dále suspendovány ve 25 ml vody a za stálého míchání bylo přidáno ekvivalentní množství 25% vodného roztoku NH₃. Po dvou hodinách byla suspenze zfiltrována, následně promyta 25 ml studené vody a surový produkt byl dále rekrystalizován z 50% ethanolu. Tímto postupem byly získány příslušné 4-hydroxy-1,3-thiazolidiny **5a,b**.

4-Hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-[(4-methylfenyl)sulfanyl]-1,3-thiazol (5a)

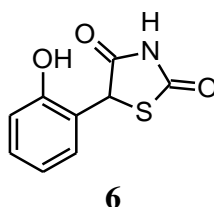
Výtěžek: 0,52 g (74 %); b.t. 180-183 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (keto-enol tautomery v poměru 72,5:7,5): majoritní forma δ_H: 2,37 (s, 3H); 6,77-6,88 (m, 2H); 7,02 (t, 1H, ³*J* = 8,5 Hz); 7,030

(d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,53 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz); 8,00 (dd, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,76 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz, $^3J = 1,5$ Hz); minoritní forma δ_{H} : 2,37 (s, 3H); 5,55 (s, 1H); 6,74-6,78 (m, 1H); 7,90-7,22 (m, 3H); 7,37 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,62 (d, 2H, $^3J = 8,0$ Hz); 10,01 (s, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 17,8; 101,2; 112,2; 115,9; 116,2; 124,0; 124,3; 124,4; 127,6; 130,5; 136,6; 148,9; 155,7; 155,8; Elementární analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$: C 60,93 %; H 4,15 %; N 4,44 %; O 10,15 %; S 20,33 % Nalezeno: C 60,75 %; H 4,11 %; N 4,43 %; S 20,41 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316,0461. Nalezeno: 316,0461.

4-hydroxy-5-(2-hydroxyfenyl)-2-[(3-nitrofenyl)sulfanyl]-1,3-thiazol (5b)

Výtěžek: 0,63 g (78 %); b.t. 158-161 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 6,80-6,95 (m, 2H); 7,08 (dt, 1H, $^3J = 6,8$ Hz, $^5J = 1,5$ Hz); 7,72 (t, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 7,93 (d, 1H, $^3J = 8,0$ Hz); 8,10 (dd, 1H, $^3J = 8,0$ Hz, $^5J = 1,5$ Hz); 8,20 (dd, 2H, $^3J = 8,0$ Hz, $^3J = 2,0$ Hz); 8,27 (t, 1H, $^5J = 2,0$ Hz); 11,12 (bs, 2H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 107,4; 115,4; 118,7; 119,3; 123,1; 124,4; 127,6; 127,7; 131,2; 136,1; 136,6; 148,4; 152,0; 152,4; 159,6; Elementární analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C 52,01 %; H 2,91 %; N 8,03 %; O 18,48 %; S 18,51 % Nalezeno: C 51,94 %; H 2,86 %; N 8,09 %; S 18,36 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,0155. Nalezeno: 347,0153.

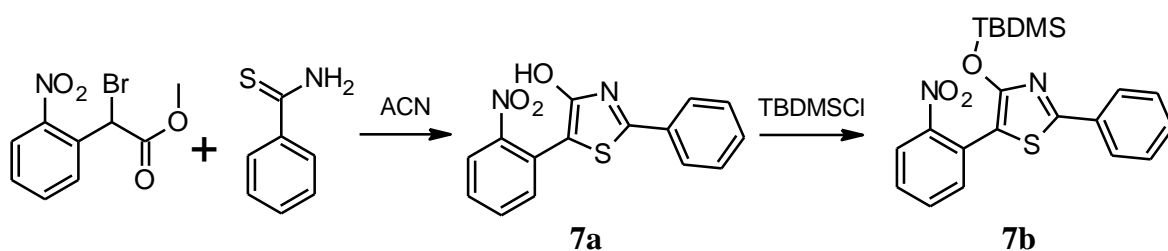
6.9.5. 5-(2-Hydroxyfenyl)-1,3-thiazolidin-2,4-dion (6)



Roztok 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu (0,5 g, 2,35 mmol) v 5 ml acetonitrilu byl přidán do roztoku příslušného thiokarbamátu (2,35 mmol) v 5 ml acetonitrilu a míchán při laboratorní teplotě po dobu 5 hodin. Reakční směs byla vakuově odpařena a následně čištěna pomocí kolonové chromatografie ve směsi ethyl-acetát/hexan (1:1). Nakonec byla provedena rekrystalizace z 80% ethanolu.

Výtěžek: 0,49 g (82 %); b.t. 149-152 °C; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 5,73 (s, 1H); 6,75-6,85 (m, 2H); 7,15-7,24 (m, 2H); 10,13 (s, 1H); 12,07 (s, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 51,4; 115,7; 119,2; 121,8; 130,1; 130,9; 155,6; 172,3; 175,4; Elementární analýza pro $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$: C 51,67 %; H 3,37 %; N 6,69 %; O 22,94 %; S 15,33 % Nalezeno: C 51,61 %; H 3,38 %; N 6,59 %; S 15,26 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210,0219. Nalezeno: 210,0218.

6.9.6. 2-Fenyl-4-hydroxy-5-(2-nitrofenyl)-1,3-thiazoly (7a,b)



2-Fenyl-4-hydroxy-5-(2-nitrofenyl)-1,3-thiazol (7a)

Methylester 2-brom-2-(2-nitrofenyl)octové kyseliny 1 g (3,65 mmol) byl smíchán s 0,5 g (3,65 mmol) thiobenzamidu ve 20 ml toluenu za přídavku 1,1 ml (14,6 mmol) pyridinu. Reakční směs byla zahřáta na 80 °C a míchána po dobu dvou hodin. Po ochlazení byl surový thiazol **7a** zfiltrován a následně rekrystalizován z methanolu.

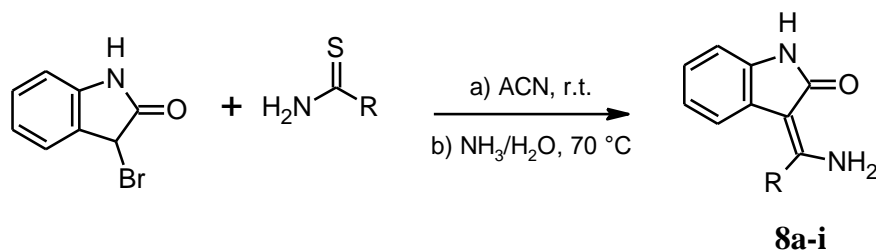
Výtěžek: 0,93 g (85 %); b.t. 209-212 °C.; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 7,48-7,54 (m, 3H); 7,56 (dt, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ⁵*J* = 1,0 Hz); 7,64 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁵*J* = 1,5 Hz); 7,73 (dt, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ⁵*J* = 1,5 Hz); 7,87-7,93 (m, 2H); 7,96 (dd, 1H, ³*J* = 8,5 Hz, ⁵*J* = 1,0 Hz); 11,58 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 102,2; 124,7; 125,1; 125,4; 128,7; 129,5; 130,7; 132,5; 132,8; 133,2; 148,7; 159,1; 162,6; Elementární analýza pro C₁₅H₁₀N₂O₃S: C 60,39 %; H 3,38 %; N 9,39 %; S 10,75 %; O 16,09 % Nalezeno: C 60,49 %; H 3,33 %; N 9,35 %; S 10,59 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₀N₂O₃S [M+H]⁺ 299,0485 Nalezeno: 299,0484.

2-Fenyl-5-(2-nitrofenyl)-4-(terc-butyl-dimethylsilyloxy)-1,3-thiazol (7b)

Do suspenze 2-fenyl-4-hydroxy-5-(2-nitrofenyl)-1,3-thiazolu (**7a**) 0,6 g (2,0 mmol) a 0,28 g (4,1 mmol) imidazolu v 20 ml CH₂Cl₂ byl přidán 20% nadbytek TBDMSCl 0,36 g (2,39 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin pod inertní atmosférou při laboratorní teplotě. Následně byla reakční směs promyta 3x15 ml vody, organická fáze byla vysušena a vakuově odpařena. Surový produkt byl rekrystalizován z methanolu.

Výtěžek: 0,67 g (88 %); b.t. 78-80 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 0,22 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 7,49-5,57 (m, 3H); 7,62 (dt, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ⁵*J* = 1,5 Hz); 7,66 (dd, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ⁵*J* = 1,5 Hz); 7,77 (dt, 1H, ³*J* = 7,5 Hz, ⁵*J* = 1,5 Hz); 7,87-7,93 (m, 2H); 8,04 (dd, 1H, ³*J* = 8,0 Hz, ⁵*J* = 1,5 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 4,2; 18,0; 25,7; 107,2; 124,1; 125,2; 125,3; 129,5; 129,6; 130,9; 132,6; 133,0; 133,5; 148,8; 156,1; 162,0; Elementární analýza pro C₂₁H₂₄N₂O₃SSi: C 61,13 %; H 5,86 %; N 6,79 %; O 11,63 %; S 7,77 %; Si 6,81 % Nalezeno: C 61,01 %; H 5,97 %; N 6,67 %; S 7,60; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₂₁H₂₄N₂O₃SSi [M+H]⁺ 413,1350 Nalezeno: 413,1355.

6.9.7. 1,3-Dihydro-2H-indol-2-ony (8a-i)



R	a	b	c	d	e	f	g	h	i
	4-CH ₃ OPh	4-CH ₃ Ph	Ph	4-ClPh	3-ClPh	4-CF ₃ Ph	(CH ₃) ₂ N	2-Py	2-Th

K roztoku 0,3 g (1,41 mmol) 3-brom-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu ve 2 ml acetonitrilu byl přidán nasycený roztok příslušného thioamidu (1,41 mmol) v acetonitrilu. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin, kdy se postupně vylučovaly thiazoly, které se vyloučily ve formě hydrobromidu. Krystalky byly zfiltrány a dobře vysušeny ve vakuovém exsikátoru.

Do suspenze příslušných thiazolů ve 20 ml vody byly přidány 2 ekvivalenty vodného roztoku amoniaku. Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu tří hodin. Následně byla suspenze zfiltrována, promyta 25 ml studené vody a surový produkt byl čištěn pomocí kolonové chromatografie v ethyl-acetátu a následně rekrystalizován z ethanolu. Výtěžky příslušných 1,3-dihydro-2H-indol-2-onů (**8a-i**) byly v rozmezí 69-82 %.

(3Z)-3-[Amino(4-methoxyfenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**8a**)

Výtěžek: 0,27 g (73 %); b.t. 227-228 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,86 (s, 3H); 6,23 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,56 (t, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,76-6,85 (m, 2H); 7,12 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz); 7,47 (d, 1H, ³J = 8,4 Hz); 7,91 (d, 1H, ²J = 3,6 Hz); 9,45 (d, 1H, ²J = 3,6 Hz); 10,33 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 55,5; 93,7; 108,7; 114,3; 117,3; 119,5; 122,3; 124,9; 127,9; 129,6; 136,0; 160,5; 160,8; 170,3; Elementární analýza pro C₁₆H₁₄N₂O₂: C 72,16 %; H 5,30 %; N 10,52 %; O 12,02 % Nalezeno: C 72,18 %; H 5,39 %; N 10,47 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₄N₂O₂ [M+H]⁺ 267,1128 Nalezeno: 280,1130.

(3Z)-3-[Amino(4-methylfenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**8b**)

Výtěžek: 0,26 g (75 %); b.t. 222-224 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 2,43 (s, 3H); 6,14 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,54 (dt, 1H, ³J = 8,0 Hz, ⁵J = 1,6 Hz); 6,77-6,86 (m, 2H); 7,35-7,44 (m, 4H); 7,94 (d, 1H, ²J = 3,6 Hz); 9,45 (d, 1H, ²J = 3,6 Hz); 10,34 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 93,7; 108,7; 117,3; 119,5; 122,3; 124,8; 127,8; 129,5; 132,9; 136,0; 139,9; 160,6; 170,3; Elementární analýza pro C₁₆H₁₄N₂O: C 76,78 %; H 5,64 %; N 11,19 %; O 6,39 % Nalezeno: C 76,65 %;

H 5,63 %; N 10,95 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₄N₂O [M+H]⁺ 251,1179
Nalezeno: 251,1177.

(3Z)-3-[Amino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**8c**)

Výtěžek: 0,23 g (69 %); b.t. 238-240 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,00 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz); 6,52 (dt, 1H, ³J = 7,0 Hz, ⁵J = 1,5 Hz); 6,78-6,85 (m, 2H); 7,50-7,54 (m, 2H); 7,55-7,64 (m, 3H); 8,06 (d, 1H, ²J = 3,5 Hz); 9,44 (d, 1H, ²J = 3,5 Hz); 10,38 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 93,8; 108,8; 117,3; 119,6; 122,5; 124,7; 127,9; 129,1; 130,2; 135,8; 136,1; 160,5; 170,3; Elementární analýza pro C₁₅H₁₂N₂O: C 76,25 %; H 5,12 %; N 11,86 %; O 6,77 % Nalezeno: C 76,24 %; H 5,09 %; N 11,85 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₂N₂O [M+H]⁺ 237,1022 Nalezeno: 237,1021.

(3Z)-3-[Amino(4-chlorfenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**8d**)

Výtěžek: 0,27 g (71 %); b.t. 234-236 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,05 (d, 1H, ³J = 7,5 Hz); 6,57 (dt, 1H, ³J = 7,5 Hz, ⁵J = 1,5 Hz); 6,80 (d, 1H, ³J = 7,0 Hz); 6,85 (dt, 1H, ³J = 7,5 Hz, ⁵J = 1,0 Hz); 7,53-7,57 (m, 2H); 7,63-7,68 (m, 2H); 8,05 (d, 1H, ²J = 4,0 Hz); 9,40 (d, 1H, ²J = 4,0 Hz); 10,40 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 94,0; 108,9; 117,2; 119,7; 122,7; 124,4; 129,2; 130,0; 134,5; 134,9; 136,2; 158,9; 170,2; Elementární analýza pro C₁₅H₁₁ClN₂O: C 66,55 %; H 4,10 %; Cl 13,10 %; N 10,35 %; O 5,91 % Nalezeno: C 66,62 %; H 4,08 %; Cl 12,89 %; N 10,29 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₁ClN₂O [M+H]⁺ 271,0633 Nalezeno: 271,0633.

(3Z)-3-[Amino(3-chlorofenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**8e**)

Výtěžek: 0,30 g (78 %); b.t. 216-217 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,01 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,56 (t, 1H, ³J = 8,0 Hz); 6,77-6,89 (m, 2H); 7,46-7,53 (m, 2H); 7,57-7,70 (m, 3H); 8,09 (s, 1H); 9,38 (s, 1H); 10,40 (s, 1H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 94,1; 108,9; 117,1; 119,7; 122,7; 124,4; 126,8; 127,7; 130,1; 131,1; 133,6; 136,3; 137,6; 158,4; 170,2; Elementární analýza pro C₁₅H₁₁ClN₂O: C 66,55 %; H 4,10 %; Cl 13,10 %; N 10,35 %; O 5,91 %. Nalezeno: C 66,62 %; H 4,15 %; Cl 12,96 %; N 10,15 %. HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₁ClN₂O [M+H]⁺ 271,0633 Nalezeno: 271,0638.

(3Z)-3-[Amino[4-(trifluoromethyl)fenyl]methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**8f**)

Výtěžek: 0,33 g (77 %); b.t. 234-237 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 5,95 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz); 6,55 (t, 1H, ³J = 7,5 Hz); 6,80-6,88 (m, 2H); 7,77 (d, 2H, ³J = 7,5 Hz); 7,97 (d, 2H, ³J = 7,5 Hz); 8,12 (d, 1H, ²J = 3,5 Hz); 9,44 (d, 1H, ²J = 3,5 Hz); 10,46 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆):

δ_C : 94,2; 109,0; 117,1; 119,8; 120,9; 122,9; 124,2 (q, $^1J_{C,F} = 271,7$ Hz); 124,3; 126,1 (q, $^3J_{C,F} = 3,8$ Hz); 129,1; 130,5 (q, $^2J_{C,F} = 32,7$ Hz) 136,4; 139,7; 158,5; 170,3; Elementární analýza pro $C_{16}H_{11}F_3N_2O$: C 63,16 %; H 3,64 %; F 18,73 %; N 9,21 %; O 5,26 % Nalezeno: C 62,86 %; H 3,64 %; N 8,94 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{16}H_{11}F_3N_2O$ $[M+H]^+$ 305,0896 Nalezeno: 305,0898.

(3Z)-3-[Amino[4-(dimethylamino)fenyl]methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (8g)

Výtěžek: 0,31 g (80 %); b.t. 273-276 °C; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ_H : 3,01 (s, 6H); 6,51 (d, 1H, $^3J = 7,2$ Hz); 6,58 (t, 1H, $^3J = 7,6$ Hz); 6,76-6,90 (m, 4H); 7,38 (d, 2H, $^3J = 7,6$ Hz); 7,39 (s, 1H); 7,75 (s, 1H) 9,49 (s, 1H); 10,28 (s, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_C : 93,0; 108,6; 111,5; 117,4; 119,4; 121,9; 122,3; 125,2; 129,3; 135,7; 151,7; 161,5; 170,5; Elementární analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O$: C 73,10 %; H 6,13 %; N 15,04 %; O 5,73 % Nalezeno: C 72,97 %; H 6,29 %; N 14,92 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{17}H_{17}N_3O$ $[M+H]^+$ 280,1444 Nalezeno: 280,1445.

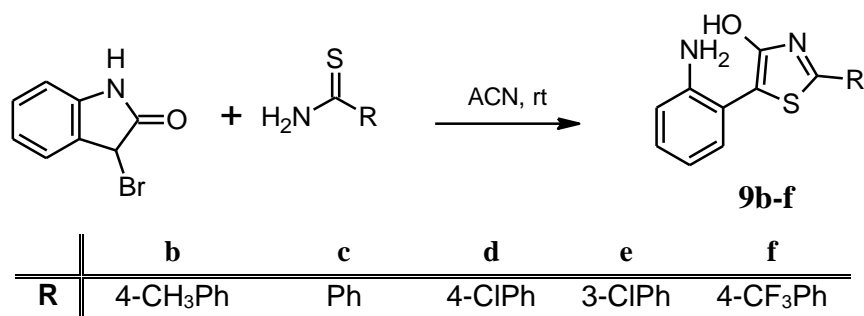
(3Z)-3-[Amino(pyridin-2-yl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (8h)

Výtěžek: 0,27 g (82 %); b.t. 215-217 °C; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ_H : 5,86 (d, 1H, $^3J = 7,6$ Hz); 6,53 (dt, 1H, $^3J = 7,6$ Hz, $^5J = 1,6$ Hz); 6,77-6,86 (m, 2H); 7,59-7,68 (m, 2H); 8,01-8,10 (m, 2H); 8,79 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 10,40 (s, 1H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_C : 94,2; 108,9; 117,5; 119,6; 122,7; 123,7; 124,3; 125,1; 136,3; 137,6; 149,9; 153,6; 158,1; 170,5; Elementární analýza pro $C_{14}H_{11}N_3O$: C 70,87 %; H 4,67 %; N 17,71 %; O 6,74 % Nalezeno: C 70,81 %; H 4,68 %; N 17,70 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{14}H_{11}N_3O$ $[M+H]^+$ 238,0975 Nalezeno: 238,0975.

(3Z)-3-[Amino(thiofen-2-yl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (8i)

Výtěžek: 0,25 g (73 %); b.t. 218-220 °C; 1H -NMR (DMSO- d_6): δ_H : 6,38 (d, 1H, $^3J = 7,6$ Hz); 6,62 (dt, 1H, $^3J = 6,8$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz); 6,81 (d, 1H, $^3J = 7,6$ Hz); 6,88 (dt, 1H, $^3J = 7,6$ Hz, $^5J = 0,8$ Hz); 7,28 (t, 1H, $^3J = 5,2$ Hz); 7,44 (dd, 1H, $^3J = 3,2$ Hz; $^5J = 0,8$ Hz); (dd, 1H, $^3J = 4,8$ Hz; $^5J = 1,2$ Hz); 7,96 (s, 1H); 9,36 (s, 1H); 10,41 (s, 1H). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6): δ_C : 95,4; 108,9; 117,6; 119,7; 123,0; 124,3; 127,9; 128,9; 129,1; 135,5; 136,3; 152,7; 170,1; Elementární analýza pro $C_{13}H_{10}N_2O_2S$: C 64,44 %; H 4,16 %; N 11,56 %; O 6,60 %; S 13,23 % Nalezeno: C 64,51 %; H 4,22 %; N 11,49 %; S 13,19 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro $C_{13}H_{10}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 243,0587 Nalezeno: 243,0587.

6.9.8. 5-(2-Aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (9b-f)



K roztoku 0,3 g (1,41 mmol) 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu ve 2 ml acetonitrilu byl přidán nasycený roztok příslušného thioamidu (1,41 mmol) v acetonitrilu. Reakční směs byla míchána po dobu tří hodin, kdy se postupně vylučovaly thiazoly ve formě hydrobromidu. Krystalky byly zfiltrovány a dobře vysušeny ve vakuovém exsikátoru. Takto získané surové thiazoly byly suspendovány v 50 ml etheru a k této suspenzi byl přidán roztok 10 ml vody obsahující 2 ekv. amoniaku. Po protřepání byla vodná fáze ještě dvakrát extrahována 10 ml etheru. Sloučené etherové frakce byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovány a rychle vakuově odpařeny při laboratorní teplotě. Surový produkt **9b-f** byl smíchán s 3 ml studeného ethanolu a ponechán v ultrazvukové lázni po dobu jedné minuty. Nerozpuštěný podíl byl zfiltrován a ještě jednou promyt 1 ml ethanolu. Po vysušení byly získány příslušné 2-aminofenylthiazoly **4a-e** v čistotě přesahující 98 %.

5-(2-Aminofenyl)-4-hydroxy-2-(4-methylfenyl)-1,3-thiazol (**9b**)

Výtěžek: 0,23 g (57 %); b.t. 213-216 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 2,35 (s, 3H); 6,67 (t, 1H, ³*J* = 7,6 Hz); 6,83 (d, 1H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,07 (t, 1H, ³*J* = 7,6 Hz); 7,19 (d, 1H, ³*J* = 7,6 Hz); 7,30 (d, 2H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,76 (d, 2H, ³*J* = 8,0 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 21,1; 105,9; 116,4; 117,0; 117,7; 125,2; 128,6; 129,9; 130,8; 131,1; 139,9; 145,6; 157,3; 161,4; Elementární analýza pro C₁₆H₁₄N₂OS: C 60,06 %; H 5,00 %; N 9,92 %; O 5,67 %; S 11,36 % Nalezeno: C 67,80 %; H 5,06 %; N 9,98 %; S 11,35 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₄N₂OS [M+H]⁺ 283,0900. Nalezeno: 283,0900.

5-(2-Aminofenyl)-2-fenyl-4-hydroxy-1,3-thiazol (**9c**)

Výtěžek: 0,17 g (45 %); b.t. 228-231 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,68 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,2 Hz); 6,83 (d, 1H, ³*J* = 8,0 Hz); 7,08 (dt, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,6 Hz); 7,20 (dd, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,6 Hz); 7,44-7,53 (m, 3H); 7,88 (dd, 1H, ³*J* = 7,6 Hz, ⁵*J* = 1,2 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 106,5; 116,2; 116,9; 117,6; 125,2; 127,9; 128,7; 129,4; 130,1; 131,1; 133,3;

145,6; 157,4; 161,1 Elementární analýza pro C₁₅H₁₂N₂OS: C 67,14 %; H 4,51 %; N 10,44 %; O 5,96 %; S 11,95 % Nalezeno: C 67,10 %; H 4,51 %; N 10,42 %; S 11,70 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₂N₂OS [M+H]⁺ 269,0743. Nalezeno: 269,0745.

5-(2-Aminofenyl)-2-(4-chlorofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazol (9d)

Výtěžek: 0,27 g (62 %); b.t. 227-230 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,68 (dt, 1H, ³J = 7,4 Hz, ⁵J = 1,2 Hz); 6,83 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz); 7,09 (dt, 1H, ³J = 7,6 Hz, ⁵J = 1,2 Hz); 7,20 (dd, 1H, ³J = 7,6 Hz, ⁵J = 1,2 Hz); 7,56 (d, 2H, ³J = 8,8 Hz); 7,88 (d, 2H, ³J = 8,8 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 107,1; 116,1; 117,0; 117,7; 126,8; 128,8; 129,4; 131,1; 132,2; 134,5; 145,6; 157,6; 159,6 Elementární analýza pro C₁₅H₁₁ClN₂OS: C 59,50 %; H 3,66 %; Cl 11,71 %; N 9,25 %; O 5,28 %; S 10,59 % Nalezeno: C 59,40 %; H 3,71 %; Cl 11,92 %; N 9,20 %; S 10,32 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₁ClN₂OS [M+H]⁺ 303,0353. Nalezeno: 303,0349.

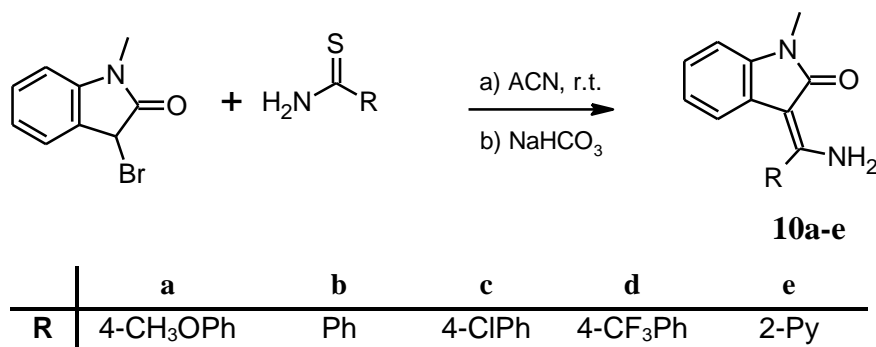
5-(2-Aminofenyl)-2-(3-chlorofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazol (9e)

Výtěžek: 0,24 g (56 %); b.t. 207-210 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,69 (dt, 1H, ³J = 7,6 Hz, ⁵J = 1,2 Hz); 6,84 (dd, 1H, ³J = 8,0 Hz, ⁵J = 1,0 Hz); 7,09 (dt, 1H, ³J = 7,6 Hz, ⁵J = 1,2 Hz); 7,20 (dd, 1H, ³J = 8,0 Hz, ⁵J = 1,2 Hz); 7,50-7,56 (m, 2H); 7,78-7,86 (m, 1H); 7,88 (s, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 107,6; 116,0; 117,0; 117,7; 123,9; 124,5; 128,9; 129,7; 131,1; 131,4; 134,1; 135,21; 145,7; 157,7; 159,0 Elementární analýza pro C₁₅H₁₁ClN₂OS: C 59,50 %; H 3,66 %; Cl 11,71 %; N 9,25 %; O 5,28 %; S 10,59 % Nalezeno: C 59,45 %; H 3,69 %; Cl 11,82 %; N 9,21 %; S 10,39 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₁ClN₂OS [M+H]⁺ 303,0353. Nalezeno: 303,0351.

5-(2-Aminofenyl)-4-hydroxy-2-[4-(trifluoromethyl)fenyl]-1,3-thiazol (9f)

Výtěžek: 0,24 g (51 %); b.t. 232-235 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 6,69 (t, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,85 (d, 1H, ³J = 8,0 Hz); 7,10 (t, 1H, ³J = 7,6 Hz); 7,22 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 7,86 (d, 2H, ³J = 8,0 Hz); 8,08 (d, 2H, ³J = 8,0 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 108,4; 115,9; 117,0; 117,7; 124,2 (q, ¹J_{C-F} = 272,9 Hz); 125,3; 126,4 (q, ³J_{C-F} = 3,7 Hz); 129,0; 129,6 (q, ²J_{C-F} = 32,5 Hz); 131,1; 136,8; 145,7; 158,1; 158,9; Elementární analýza pro C₁₆H₁₁F₃N₂OS: C 57,14 %; H 3,30 %; F 16,95 %; N 8,33 %; O 4,76 %; S 9,53 % Nalezeno: C 57,10 %; H 3,32 %; N 8,27 %; S 9,46 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₁F₃N₂OS [M+H]⁺ 337,0617. Nalezeno: 337,0619.

6.9.9. 1-Methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-ony (10a-e)



K roztoku 0,3 g (1,33 mmol) 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-onu ve 2 ml acetonitrilu byl přidán nasycený roztok příslušného thioamidu (1,33 mmol) v acetonitrilu. Reakční směs byla míchána po dobu tří hodin, kdy se postupně vylučovaly příslušné indolony ve formě hydrobromidu. Krystalky byly zfiltrány a dobře vysušeny ve vakuovém exsikátoru.

K suspenzi příslušných indolonů ve 30 ml ethyl-acetátu bylo přidáno 20 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a byla provedena extrakce. Vodná fáze byla ještě promyta třikrát 30 ml ethyl-acetátu, organické fáze byly spojeny, vysušeny a vakuově odpařeny. Takto byly získány surové indolony, které byly následně čištěny pomocí kolonové chromatografie v ethyl-acetátu a následně rekrystalizovány z ethanolu. Výtěžky příslušných 1,3-dihydro-2H-indol-2-onů (**10a-e**) byly v rozmezí 75-84 %.

(3Z)-3-[amino(4-methoxyfenyl)methyliden]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**10a**)

Výtěžek: 0,30 g (80 %); b.t. 206-208 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,26 (s, 3H); 3,38 (s, 3H); 6,28 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,58-6,68 (m, 1H); 6,85-6,97 (m, 2H); 7,13 (d, 2H, ³J = 8,4 Hz); 7,48 (d, 2H, ³J = 8,4 Hz); 8,14 (brs, 1H); 9,42 (brs, 1H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 25,4; 55,44; 92,9; 107,4; 114,3; 117,1; 122,1; 122,4; 124,0; 127,7; 129,6; 137,3; 160,5; 160,8; 168,4; Elementární analýza pro C₁₇H₁₆N₂O₂: C 72,84 %; H 5,75 %; N 9,99 %; O 11,42 % Nalezeno: C 72,84 %; H 5,77 %; N 9,95 %; HRMS (MALDI⁺) Vypočteno pro C₁₇H₁₆N₂O₂ [M+H]⁺ 281,1285 Nalezeno: 281,1280.

(3Z)-3-[amino(fenyl)methyliden]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**10b**)

Výtěžek: 0,26 g (79 %); b.t. 175-178 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,27 (s, 3H); 6,04 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,55-6,09 (m, 1H); 6,91-6,94 (m, 2H); 7,48-7,54 (m, 2H); 7,55-7,63 (m, 3H); 8,14 (d, 1H, ²J = 3,2 Hz); 9,41 (d, 1H, ²J = 3,2 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 25,4; 107,5; 117,0; 120,1; 122,5; 123,8; 127,9; 129,0; 130,2; 135,6; 137,5; 160,5 (2 x C_q); 168,3; Elementární

analýza pro C₁₆H₁₄N₂O: C 76,78 %; H 5,64 %; N 11,19 %; O 6,39 % Nalezeno: C 76,66 %; H 5,59 %; N 11,17 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₄N₂O [M+H]⁺ 251,1179 Nalezeno: 251,1172.

(3Z)-3-[Amino(4-chlorfenyl)methyliden]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**10c**)

Výtěžek: 0,32 g (84 %); b.t. 174-177 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,26 (s, 3H); 6,11 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,62-6,69 (m, 1H); 6,91-6,98 (m, 2H); 7,56 (AA'XX', 1H, ³J = 6,4 Hz, ⁵J = 2,0 Hz); 7,67 (AA'XX', 1H, ³J = 6,4 Hz, ⁵J = 2,0 Hz); 8,14 (d, 1H, ²J = 3,2 Hz); 9,40 (d, 1H, ²J = 3,2 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 25,4; 93,3; 107,6; 117,0; 120,3; 122,8; 123,5; 129,2; 130,0; 134,3; 135,0; 137,6; 159,0; 168,3; Elementární analýza pro C₁₆H₁₃ClN₂O: C 67,49 %; H 4,60 %; Cl 12,45 %; N 9,84 %; O 5,62 % Nalezeno: C 67,45 %; H 4,62 %; Cl 12,40 %; N 9,85 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₆H₁₃ClN₂O [M+H]⁺ 285,0789 Nalezeno: 285,0788.

(3Z)-3-[Amino[4-(trifluormethyl)fenyl)methyliden]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**10d**)

Výtěžek: 0,32 g (75 %); b.t. 182-185 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,30 (s, 3H); 5,97 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,58-6,68 (m, 1H); 6,93-7,10 (m, 2H); 7,77 (d, 2H, ³J = 8,0 Hz); 7,98 (d, 2H, ³J = 8,0 Hz); 8,20 (d, 1H, ²J = 3,6 Hz); 9,39 (d, 1H, ²J = 3,6 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 25,4; 93,4; 107,7; 116,9; 120,3; 122,9; 123,3; 124,1 (q, ¹J_{C,F} = 272,6 Hz); 126,0 (q, ³J_{C,F} = 4,0 Hz); 129,1; 130,4 (q, ²J_{C,F} = 32,2 Hz) 137,7; 139,5; 158,5; 168,3; Elementární analýza pro C₁₇H₁₃F₃N₂O: C 64,15 %; H 4,12 %; F 17,91 %; N 8,80 %; O 5,03 % Nalezeno: C 64,40 %; H 4,28 %; N 8,61 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₇H₁₃F₃N₂O [M+H]⁺ 319,1053 Nalezeno: 319,1052.

(3Z)-3-[Amino(pyridin-2-yl)methyliden]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (**10e**)

Výtěžek: 0,26 g (77 %); b.t. 170-173 °C; ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ_H: 3,32 (s, 3H); 5,94 (d, 1H, ³J = 7,6 Hz); 6,35-6,69 (m, 1H); 6,97-7,02 (m, 2H); 7,67-7,75 (m, 2H); 8,09 (dt, 1H, ³J = 8,0 Hz, ⁵J = 1,6 Hz); 8,22 (s, 1H); 8,85 (d, 1H, ²J = 3,2 Hz); 9,40 (d, 1H, ²J = 3,2 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ_C: 25,4; 93,3; 107,6; 117,2; 120,1; 122,8; 123,3; 123,7; 125,2; 137,5; 137,6; 149,9; 153,5; 158,1; 168,6; Elementární analýza pro C₁₅H₁₃N₃O: C 71,70 %; H 5,21 %; N 16,72 %; O 6,37 % Nalezeno: C 71,75 %; H 5,20 %; N 16,67 %; HRMS (MALDI+) Vypočteno pro C₁₅H₁₃N₃O [M+H]⁺ 252,1131 Nalezeno: 252,1132.

7. Výsledky a diskuse

7.1. Reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu s thiomocovinami

V návaznosti na mou diplomovou práci³²⁶ bylo připraveno dalších devět isothiouroniových solí **1a-i**, které byly transformovány na příslušně substituované thiazolidinony **2a-h**, respektive thiazolin **2i**. Dále byla hlouběji prozkoumána isomerie, respektive tautomerie jak nově připravených sloučenin, tak i sloučenin připravených během mé diplomové práce³²⁶. Soli byly syntetizovány z 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu a příslušně substituovaných thiomocovin. Oproti předchozím pracím¹⁵² našeho ústavu jsou tyto isothiouroniové soli stabilnější a nepodléhají v roztocích DMSO-*d*₆ cyklizaci na **2a-i** v průběhu několika desítek minut. Proto bylo možné je charakterizovat ¹H a ¹³C NMR spektroskopii. Tato zvýšená stabilita je poněkud překvapující, protože fenoxyskupina, která se odštěpuje při transformaci solí **1a-i** na **2a-i**, je lepší odstupující skupinou než alkoxy¹⁵² skupina. Na druhou stranu jsou soli relativně nestabilní v polárních protických rozpouštědlech, hlavně ve vodě, kde se pomalu samovolně přesmykují na thiazolidinony, respektive thiazolinony **2a-i** (*Schéma 67*).

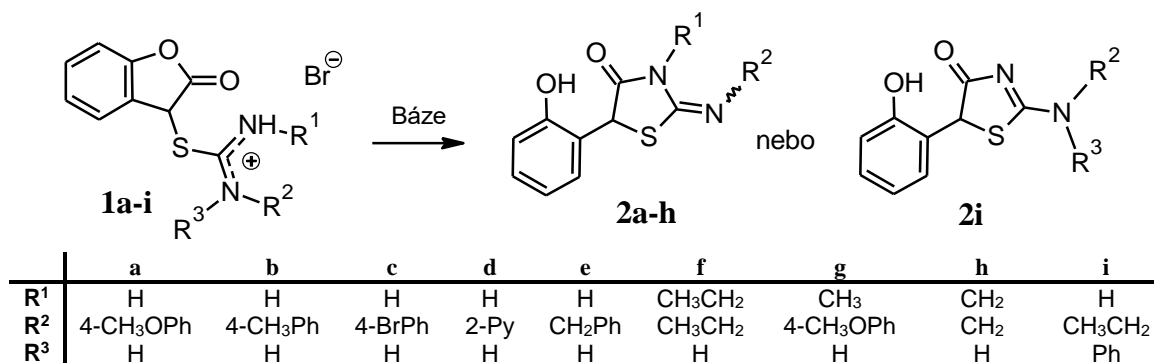


Schéma 67

Pro urychlení transformace byl přidán jeden ekvivalent báze a jako nejvhodnější se pro tento účel jevil vodný roztok amoniaku. Silnější báze, jako jsou TEA, uhličitan nebo hydroxid, mají negativní vliv na celkový výtěžek a také na čistotu produktů transformace. V případech, kdy byly použity pro transformaci tyto silnější báze, byly pozorovány v ¹H NMR spektrech velmi složité směsi neidentifikovatelných produktů.

Jak již bylo zmíněno v úvodu (*kap. 3.1.2*, str. 24), při transformaci nesymetricky substituovaných isothiouroniových solí lze očekávat vznik dvou konstitučních izomerů. V mém případě se soli **1a-i** přesmykují na 3-substituované-2-(substituované-imino)thiazolidin-4-ony (**A** nebo **B**) (*Schéma 68*).

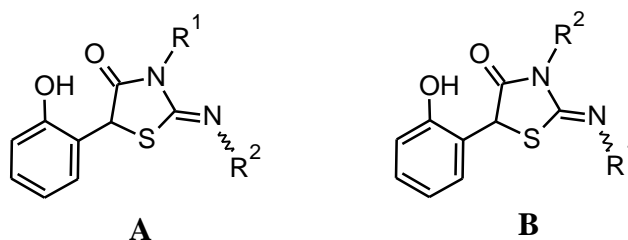


Schéma 68

Oba konstituční isomery **A** a **B** lze mezi sebou navzájem přeměňovat (*kap.* 3.1.2, str. 24) přidavkem báze nebo kyseliny, přičemž v bazickém prostředí jsou upřednostňovány 2-(substituované-imino/amino)thiazolidin-4-ony (**A**). Tomu odpovídá i mnou pozorované chování, kdy isothiuroniové soli odvozené od monosubstituovaných thiomocovin **1a-e** ($R^1 = H$, $R^2 = \text{aryl, alkyl}$) cyklizují v bazickém prostředí na 2-(substituované-imino/amino)thiazolidin-4-ony (**A**). Pro isothiuroniovou sůl **1g** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OPh}$) vzniká v bazickém prostředí thiazolidinon **A**, kdy je methylsubstituent vázán na thiazolidinovém dusíku a na exocyklickém dusíku v poloze 2- je vázán 4-methoxyfenyl substituent. Pro isothiuroniovou sůl **1i** odvozenou od 1-methyl-1-(4-methoxyfenyl)thiomocoviny (disubstituce na jednom dusíku) je produkt jednoznačný, neboť sůl může cyklizovat pouze jediným volným dusíkem. Zbylé isothiuroniové soli **1f** a **1h** vycházejí z thiomocovin, které mají na obou dusících stejný substituent.

Monosubstituované soli **1a-e** cyklizují na 2-(substituované-imino)thiazolidin-4-ony (**A**), které mohou podléhat amino/imino tautomerii (**A'**) (*Schéma 69*).

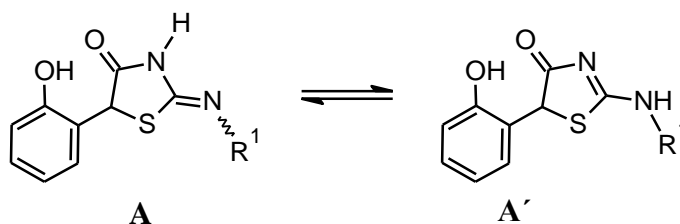


Schéma 69

Amino/imino tautomerie byla studována několika autory^{152,275,276,329-331} pro alkyl/aryl-amino/imino substituované thiazolinony/thiazolidinony. Chování bylo studováno jak v pevné fázi, tak i v roztoku a z uvedených studií lze obecně usoudit, že *exo N*-nesubstituované a *N*-alkyl substituované sloučeniny se vyskytují v roztoku převážně ve formě 2-(alkylamino)thiazolidin-4-onů, zatímco *N*-aryl substituované sloučeniny preferují uspořádání 2-(arylimino)thiazolidin-4-onu. I z tohoto pravidla však byly publikovány¹⁴⁹ výjimky.

V ^1H NMR spektru ($\text{DMSO-}d_6$) čerstvě připraveného 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(isopropylimino)-1,3-thiazolidin-4-onu, odvozeného od isopropylthioamocoviny (*Schéma 70*), který byl syntetizován v rámci mé diplomové práce³²⁶, jsou při 25 °C přítomny tři signály protonu $N\text{-CH}$ skupiny isopropylu, kterým náleží integrální intenzity 0,76, 0,18 a 0,06 (*Obrázek 20a*).

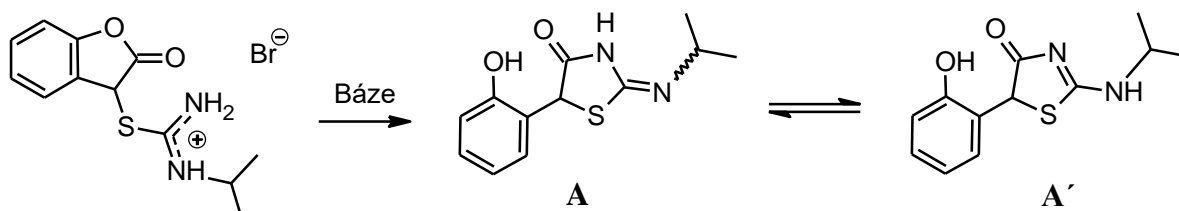
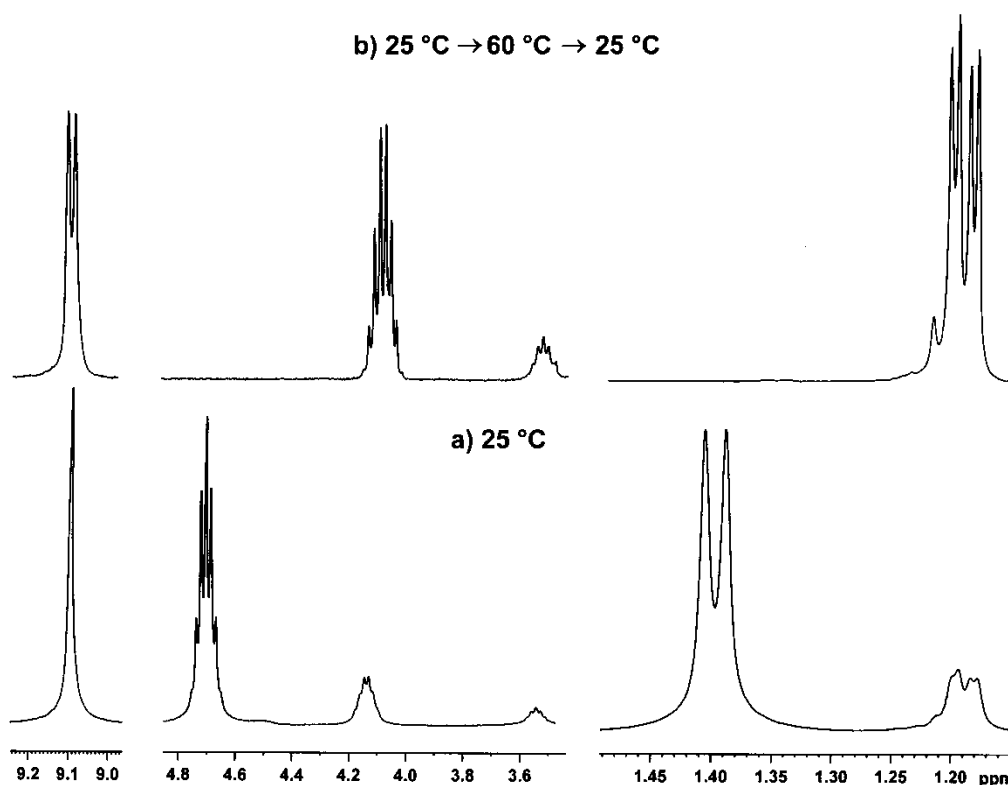


Schéma 70

Podobný, avšak hůře rozlišený signál lze pozorovat pro obě skupiny CH_3 isopropylu, kde je patrný jeden dobře rozpoznatelný dublet a jeden multiplet složený ze dvou dubletů. Dále pro skupinu Ar-CH jsou přítomny dva singlety. Pokud byl vzorek zahříván na 60 °C po dobu 10 minut a opět ochlazen na 25 °C, došlo ke změně zastoupení integrálních intenzit píků jednotlivých tautomerů, respektive isomerů. Změna je nejlépe patrná u protonu $N\text{-CH}$, kdy jeden signál zcela vymizel a integrální intenzita zbývajících signálů se změnila na 0,85 a 0,15, přičemž chemický posun jednotlivých signálů zůstal stejný (*Obrázek 20 b*).



Obrázek 20 – ^1H NMR spektrum 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(isopropylimino)-1,3-thiazolidin-4-onu v $\text{DMSO-}d_6$ a) při 25 °C a b) po zahřívání na 60 °C a následném ochlazení na 25 °C.

Dva blízké singlety skupiny Ar-CH se změnily na jeden singlet (není uvedeno v obrázku) a zároveň se rozšířený singlet NH skupiny při 9,1 ppm změnil na dublet. Tento roztok 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(isopropylamino)-1,3-thiazolidin-4-onu (forma A') v DMSO-*d*₆ je stabilní a zastoupení jednotlivých isomerů se již dále v čase nemění.

Toto pozorování lze tedy interpretovat jako vzájemnou přeměnu všech možných isomerů, která je pomalá na časové škále NMR. Z multiplicity signálů protonu skupiny N-CH je jasné, že dva septety při 3,55 a 4,73 ppm patří *E/Z* isomerům 2-isopropylimino-5-(2-hydroxyfenyl)thiazolidin-4-onu (forma A) (*Schéma 70*, str. 79), zatímco oktet při 4,12 ppm patří 2-isopropylamino-5-(2-hydroxyfenyl)thiazolidin-4-onu (forma A') (*Schéma 70*, str. 79). Ze změny spektra po zahřátí lze usoudit, že cyklizací soli se nejprve tvoří termodynamicky méně stabilní imino forma, která se mění na stabilnější amino formu, což se shoduje již s dříve publikovanými poznatky^{152,275,276,329-331} (viz. *kap. 4.1*, str. 45). Z výše popsaného chování lze vyvodit, že cyklizace isothiuroniové soli probíhá atakem aminového dusíku, kterým je v případě monosubstituované thiomocoviny nesubstituovaný dusík. Proto při reakci vzniká kineticky 2-iminothiazolidinon (forma A) (*Schéma 70*, str. 79), který se po zahřátí v roztoku mění na termodynamicky stabilnější 2-aminothiazolinon (A') (*Schéma 70*, str. 79).

Obdobná situace byla pozorována pro 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(methylimino)-1,3-thiazolidin-4-on odvozený od *N*-methylthiomocoviny (*Schéma 71*).

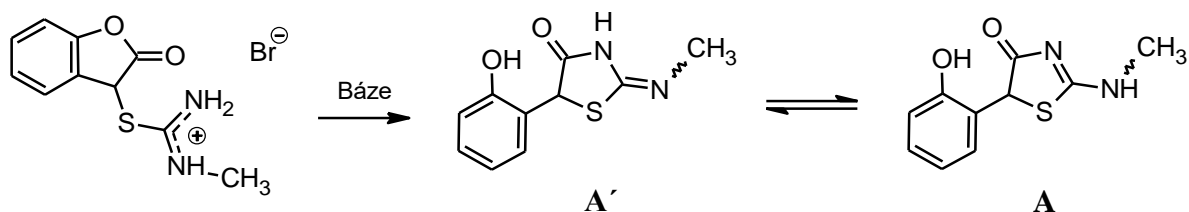
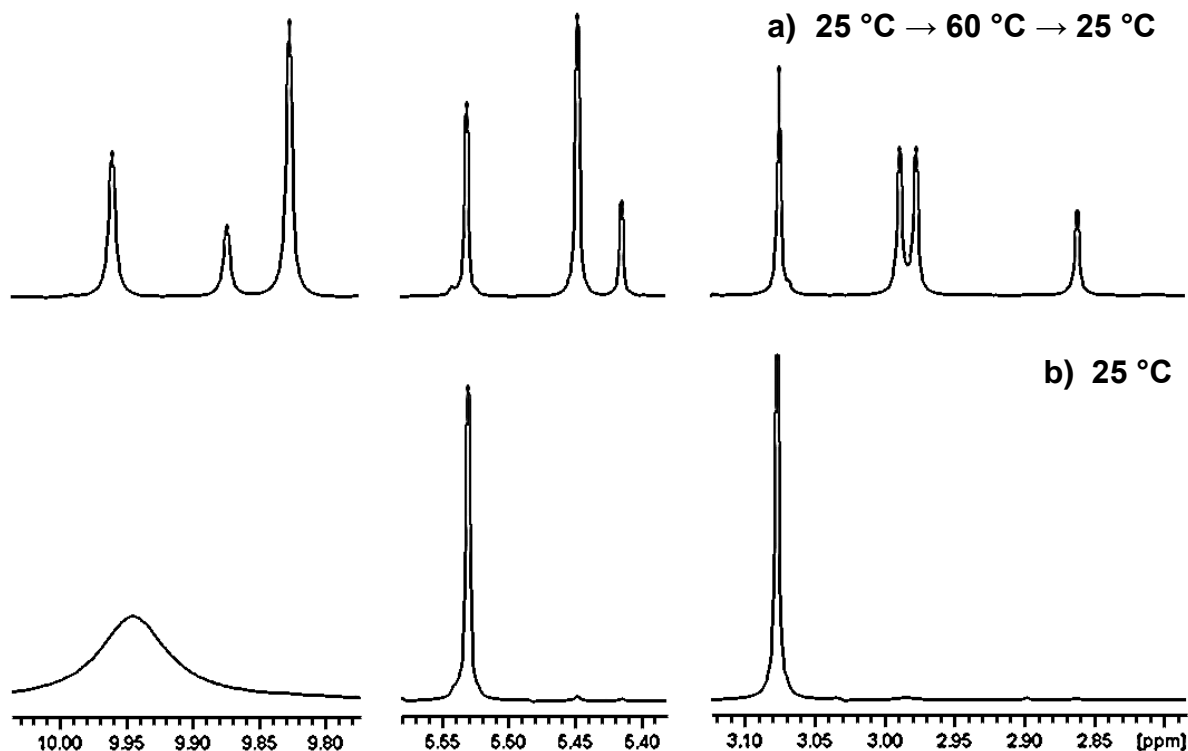


Schéma 71

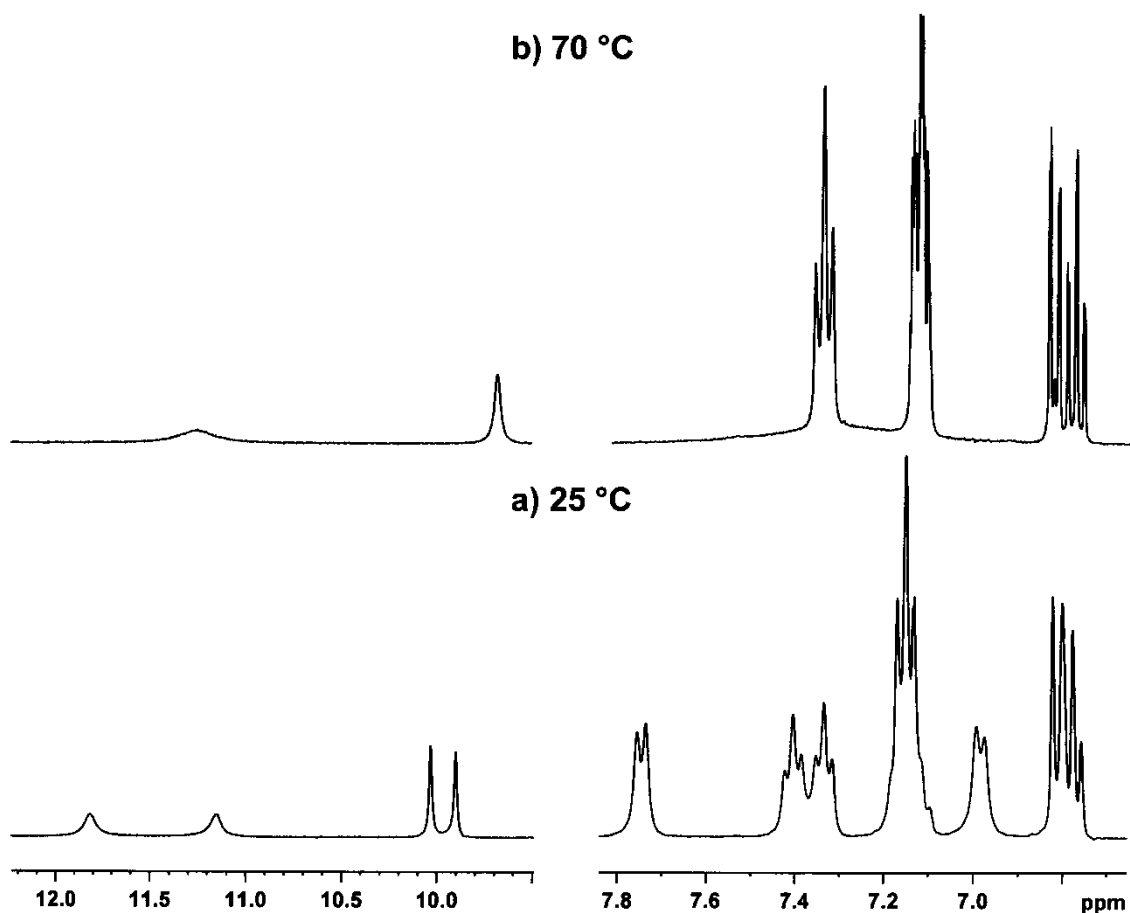
V tomto případě počáteční spektrum při 25 °C (*Obrázek 21a*) obsahovalo pouze jednu sadu signálů. Z multiplicity signálu skupiny N-CH₃ při 3,08 ppm (singlet) lze odvodit, že je v tomto případě preferován pouze jeden stereoisomer, a to methylimino A' (*Schéma 71*). Spektrum po zahřátí vzorku na 60 °C a ochlazením zpět na 25 °C (*Obrázek 21b*) obsahuje všechny tři možné isomery, a to v poměru 32 : 53 : 15 %, který byl vypočten z integrálních intenzit N-CH₃ protonů při 3,08 ppm (singlet), 2,98 ppm (dublet) a 2,86 ppm (singlet). V tomto případě opět kineticky vzniká iminofорма, která se po zahřátí mění z 52,6 % na termodynamicky stabilnější amino

formu **A** (*Schéma 71*). Spektrum se již dále v čase nemění. Z tohoto pozorování lze opět říci, že cyklizace isothiuroniové soli opět probíhá atakem nesubstituovaného aminového dusíku.



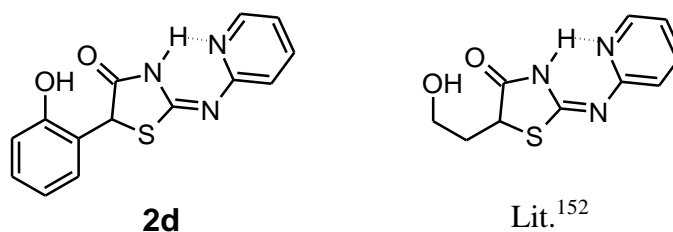
Obrázek 21 – ^1H NMR spektrum 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(methylimino)-1,3-thiazolidin-4-onu v $\text{DMSO-}d_6$ **a)** při 25 °C a **b)** po zahřátí na 60 °C a následném ochlazení na 25 °C.

Úplně jiná situace byla pozorována u thiazolidinonů **2b-d** odvozených od substituovaných fenylthiomocovin. U těchto sloučenin je podle literatury^{152,275,276,329-331} preferována iminofорма s konfigurací *E* nebo *Z* a tyto dvě formy bylo možné pozorovat pomocí ^1H NMR spektroskopie. Při 25 °C jsou v ^1H NMR spektru 2-(fenylimino)-5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazolidin-4-onu odvozeného od fenylthiomocoviny (připraveného v rámci mé diplomové práce³²⁶) přítomny obě sady signálů, a to v ekvivalentním zastoupení (**Obrázek 22a**). Pokud tento vzorek zahřejeme, signály postupně splynou a již při teplotě 70 °C lze pozorovat pouze jednu sadu signálů (**Obrázek 22b**). Po ochlazení vzorku dojde k obnovení populačního zastoupení *E/Z* isomerů jako před zahřátím. Toto pozorování lze interpretovat tak, že při zahřátí dochází k rychlé změně konfigurace na iminové vazbě a jedna sada signálů při 70 °C odpovídá váženému průměru obou isomerů.



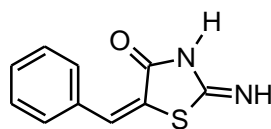
Obrázek 22 – ^1H NMR spektrum 2-(fenyylimino)-5-(2-hydroxyfenyl)-1,3-thiazolidin-4-onu v $\text{DMSO-}d_6$ a) při 25 °C a b) po zahřátí na 70 °C.

V případě derivátu **2d**, nesoucího 2-pyridinylový substituent (**Obrázek 23**) byla při 25 °C pozorována v ^1H NMR spektru pouze jedna sada signálů. Z tohoto pozorování lze vyvodit, že pro tuto sloučeninu **2d** existuje pouze stereoisomer *E*, který je v roztoku stabilizován intramolekulární vodíkovou vazbou, jako v případě strukturně podobného 5-(2-hydroxyethyl)-2-(2-pyridylimino)-1,3-thiazolidin-4-onu¹⁵² (**Obrázek 23**), u něhož byla konfigurace prokázána RTG-difrakcí.



Obrázek 23

U připravených sloučenin jsem rovněž pozoroval thermochromii³³². To znamená, že roztoky všech čistých sloučenin **2a-i** v polárních protických (např. methanol) nebo v polárních aprotických rozpouštědlech (např. DMSO) vždy při zahřátí zčervenají ($\lambda_{\max} = 470$ nm) a reverzibilně se odbarví při opětovném ochlazení. V případě bezbarvého thiazolidinonu, odvozeného od *N,N'*-dimethylthiomočoviny, byly při krystalizaci z horkého roztoku dokonce získány růžové krystalky. Dalo by se očekávat, že změna barvy bude přímo spojena se zmíněnou prototropií, respektive *E/Z* isomerií. Tato domněnka byla navržena pro strukturně podobné 5-arylidén-2-iminothiazolidin-4-ony³³³ (**Obrázek 24**), avšak v mém případě se roztok sloučenin **2a-i** vždy odbarvil po ochlazení, ačkoliv populační zastoupení jednotlivých isomerů zůstalo dle NMR stejné.



Obrázek 24

Navíc u sloučenin **2f-i** prototropie není možná, protože dvojná vazba C=N je fixována a pouhá *E/Z* isomerie nemůže vysvětlit změnu barvy, protože sloučeniny **2f** a **2g** preferují konfiguraci *Z*, zatímco sloučenina **2h** je fixována v konfiguraci *E*. Dále byl vyloučen vznik barevného komplexu se stopami kovových iontů jako Zn^{2+} a Fe^{2+}/Fe^{3+} , které mohou být přítomny jako nečistoty v aktivním uhlí nebo mohou pocházet z ocelové špachtle. Na druhou stranu po přidavku báze (několik kapek koncentrovaného roztoku amoniaku) došlo vždy k rychlému odbarvení roztoku, a to i při zvýšené teplotě. Z tohoto pozorování se zdá, že pozorovaná thermochromie by mohla být spojena se vznikem intramolekulární nebo intermolekulární vodíkové vazby způsobující vznik barevných clusterů. Bohužel pro tuto hypotézu nebyl nalezen žádný další přesvědčivý experimentální důkaz.

7.2. Kinetika transformace isothiuroniové soli (**1a**)

Jak již bylo zjištěno při řešení mé diplomové práce³²⁶, rychlost přesmyku isothiuroniových solí silně závisí na substituentech přítomných na atomu, resp. obou atomech dusíku isothiuroniové části. Zatímco u solí nesubstituovaných, mono- a dialkylsubstituovaných je rychlost přesmyku příliš vysoká i v pufrách s nízkým pH, lze spektrofotometricky studovat kinetiku přesmyku *N*-fenyl substituovaných solí **1a-c**. Substituovaná fenylskupina totiž snižuje jak nukleofilitu iminového dusíku, tak i hodnotu pK_a výchozích isothiuroniových solí (reaktivní formou je volná isothiomočovina). Pro kinetická měření proto byly vybrány

isothiuroniové soli odvozené od 4-methoxyfenyl- (**1a**), 4-methylfenyl- (**1b**) a 4-bromfenylthiomočoviny (**1c**). Nesubstituovaná fenylthiomočovina byla použita v mé diplomové práci³²⁶.

Kinetika přesmyku soli **1a** (*Schéma 72*) byla studována za podmínek pseudoprvního řádu ve vodných acetátových (Ac), tris(hydroxymethyl)aminomethanových (TRIS), *N*-methylmorfolinových (NMF) a *N*-methyldiethanolaminových (MDEA) pufrch při 25 °C a iontové síle $I = 1 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (*Obrázek 25*, *Obrázek 26*).

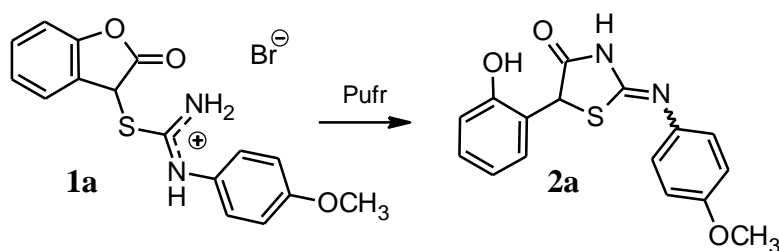
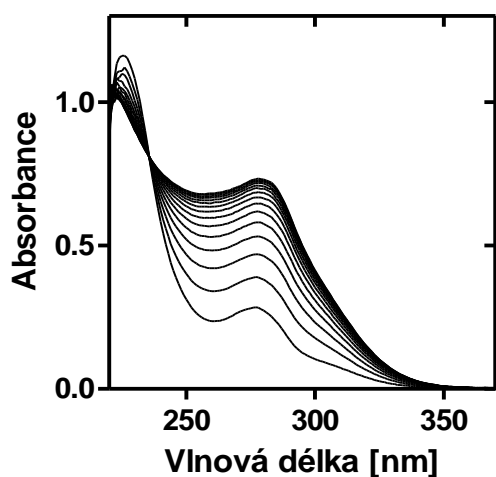
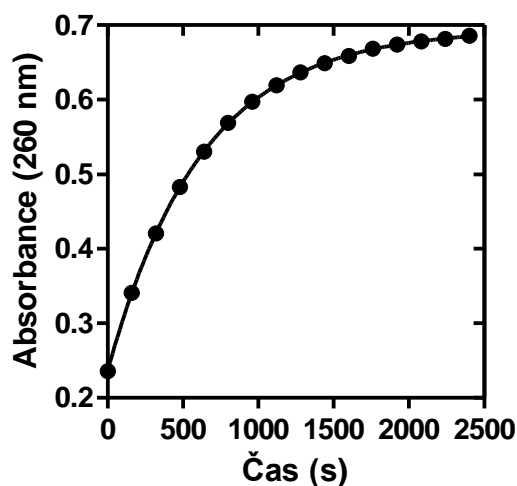


Schéma 72

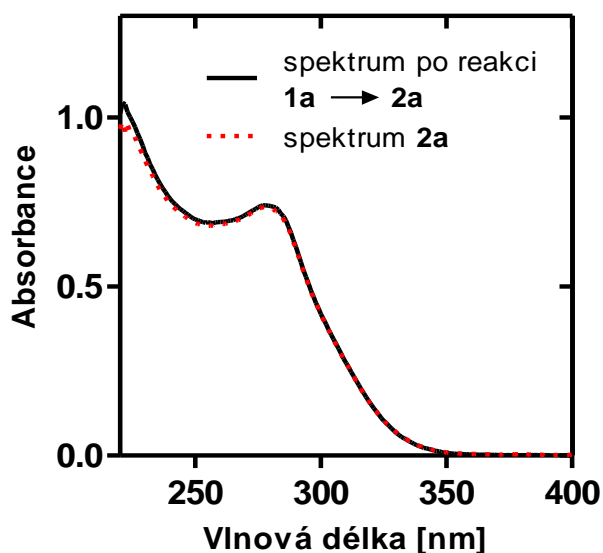


Obrázek 25 – Spektrální záznam reakce **1a** → **2a** v TRISovém pufru 1:1 (pH = 8,36). Spektra snímána po 180 s intervalech.



Obrázek 26 – Kinetická křivka reakce **1a** → **2a** při 260 nm v TRISovém pufru 1:1 (pH = 8,36).

Nejprve bylo srovnáním UV-VIS spektra reakční směsi po reakci se spektrem nezávisle připraveného standardu ověřeno (*Obrázek 27*), že za uvedených podmínek je konečným produktem reakce odpovídající 5-(2-hydroxyfenyl)-2-(4-methoxyfenylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (**2a**).



Obrázek 27 – Srovnání UV-VIS spekter produktu **2a** a reakční směsi po reakci **1a** → **2a** v TRISovém pufru 1:1 (pH = 8,36) při stejné koncentraci **1a** a **2a**.

Podobně jako tomu bylo v rámci řešení mé diplomové práce³²⁶, bylo zjištěno, že rychlost transformace soli **1a** na thiazolidinon **2a** je závislá na koncentraci pufru. Lze předpokládat, že hodnota pK_a výchozí soli **1a** bude podobná nebo dokonce nižší než hodnota 6,7 určená pro strukturně příbuzný¹⁵³ *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyfenyl)isothiuronium-bromid (**Schéma 73**). S výjimkou acetátových pufrů tedy není nutné provádět korekci pozorované rychlostní konstanty, která zahrnuje fakt, že reaktivní formou je volná isothiomočovina a nikoliv samotná sůl.

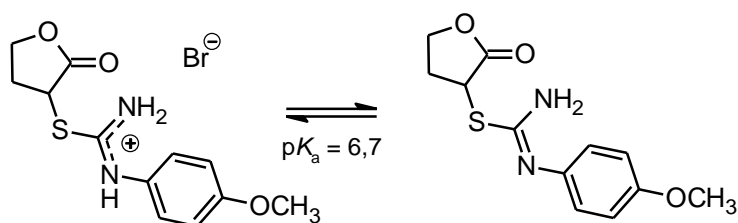
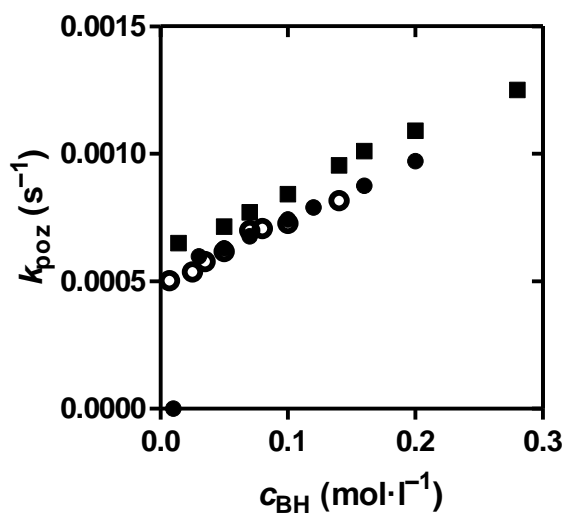
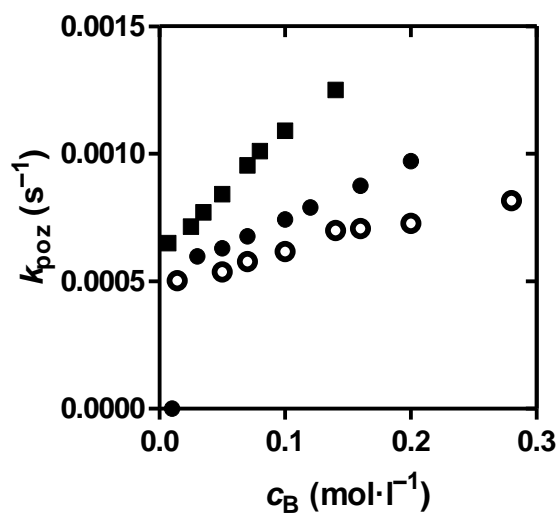


Schéma 73

V aminových pufrách s výjimkou hydroxylaminových bylo zjištěno, že změřené rychlostní konstanty k_{poz} stoupají lineárně s koncentrací pufru resp. s koncentrací jeho kyselé složky, avšak jsou jen málo závislé na bazicitě prostředí (**Obrázek 28**, **Obrázek 30**, **Obrázek 32**) dané hodnotou pH.

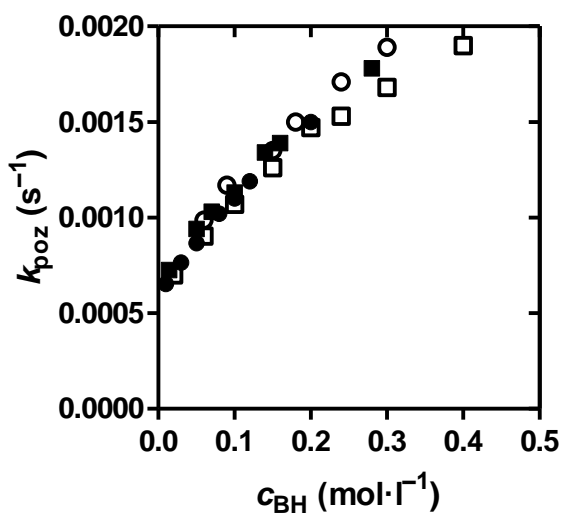


Obrázek 28

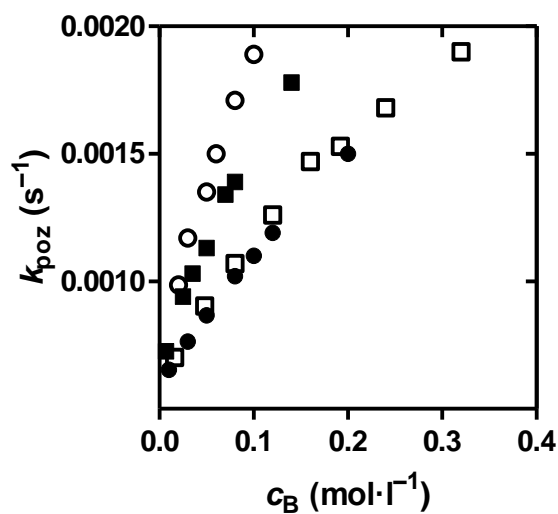


Obrázek 29

Závislost pozorované rychlostní konstanty (k_{poz}) na koncentraci kyselé složky pufru (c_{BH}) (**Obrázek 28**) respektive koncentraci bazické složky (c_{B}) (**Obrázek 29**) pro TRISOvý pufr v poměrech 1:2b ○ (pH = 8,68); 1:1 ● (pH = 8,36); 1:2k ■ (pH = 8,05).

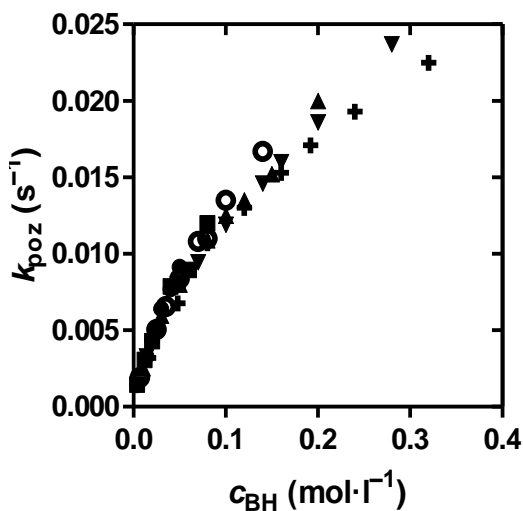


Obrázek 30

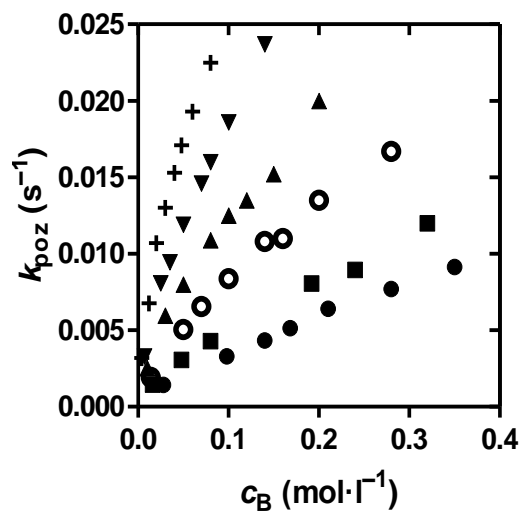


Obrázek 31

Závislost pozorované rychlostní konstanty (k_{poz}) na koncentraci kyselé složky pufru (c_{BH}) (**Obrázek 30**) respektive koncentraci bazické složky (c_{B}) (**Obrázek 31**) pro *N*-methylmorfolinový pufr v poměrech 1:1 ● (pH = 7,84); 1:2k ■ (pH = 7,54); 1:3k ○ (pH = 7,34); 1:4k □ (pH = 7, 23).

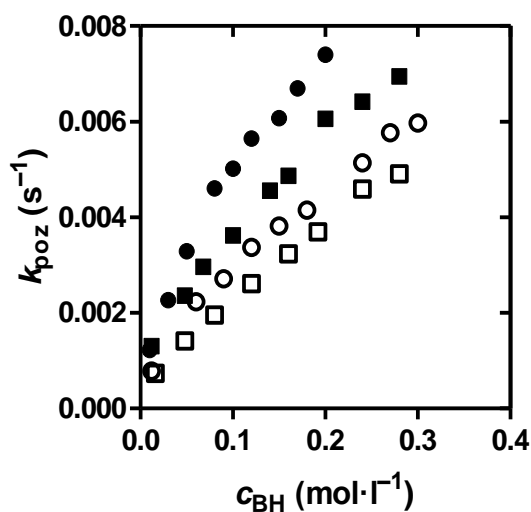


Obrázek 32

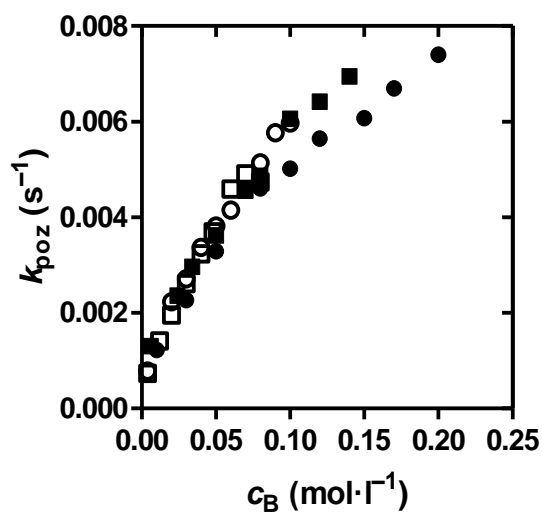


Obrázek 33

Závislost pozorované rychlostní konstanty (k_{poz}) na koncentraci kyselé složky pufru (c_{BH}) (**Obrázek 32**) respektive koncentraci bazické složky (c_{B}) (**Obrázek 33**) pro hydroxylaminový pufr v poměrech 1:8b ● (pH = 6,94); 1:4b ■ (pH = 6,69); 1:2b ○ (pH = 6,42); 1:1 ▲ (pH = 6,10) 1:2k ▼ (pH = 5,78); 1:4k + (pH = 5,48).



Obrázek 34



Obrázek 35

Závislost pozorované rychlostní konstanty (k_{poz}) na koncentraci kyselé složky pufru (c_{BH}) (**Obrázek 34**) respektive koncentraci bazické složky (c_{B}) (**Obrázek 35**) pro acetátový pufr v poměrech 1:1 ● (pH = 4,50); 1:2k ■ (pH = 4,19); 1:3k ○ (pH = 4,01); 1:4k □ (pH = 3,88).

To znamená, že závislosti k_{poz} na c_{BH} se u sad pufrů odvozených od stejného aminu prakticky překrývají a jejich směrnice udávají katalytickou konstantu k_{BH} odpovídající obecné kyselé katalýze. Z úseků stejných závislostí lze vyhodnotit konstantu k_{H^+} odpovídající specifické katalýze. Přesmyk isothiuroniové soli **1a** je tedy katalyzován pouze kyselou složkou pufrů BH^+ , jejíž katalytická schopnost, číselně vyjádřená hodnotou k_{BH} (*Tabulka 1*), výrazně klesá s klesající aciditou této kyselé složky pufru (vyjádřenou pomocí $\text{p}K_{\text{a}}(\text{BH}^+)$). Lze tak konstruovat Brønstedovu závislost $\log k_{\text{BH}}$ vs. $\log K_{\text{a}}(\text{BH}^+)$ a z ní byla odhadnuta hodnota Brønstedova koeficientu $\alpha \approx$ blízká nule.

Tabulka 1 – Katalytické konstanty k_{BH} změřené pro *N*-methymorfolinové a TRISové pufrů o různých poměrech bazické a kyselé složky.

Pufr (BH^+/B)	pH	$\text{p}K_{\text{a}}(\text{BH}^+)^{334}$	$10^3 \cdot k_{\text{BH}}$ ($\text{l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)
NMF (1:4k)	7,23	7,41	0,6135
NMF (1:3k)	7,34	7,41	0,8038
NMF (1:2k)	7,54	7,41	0,7797
NMF (1:1)	7,84	7,41	0,6383
TRIS (1:2k)	8,05	8,10	0,6132
TRIS (1:1)	8,36	8,10	0,5254
TRIS (1:2b)	8,68	8,10	0,4879

Jinými slovy lze říci, že proton v tranzitním stavu tohoto rychlost určujícího stupně je jen málo přenesen z kyseliny na klíčovou species. Na základě předchozích kinetických studií¹⁵³ analogického laktonu se jeví jako nejpravděpodobnější reaktivní species neutrální intermediát T^0 , jehož obecně kyselou katalyzovaným rozpadem vzniká konečný produkt **2a** (*Schéma 74*). Role obecné kyseliny (kyselé složky pufru) spočívá v protonaci kyslíku a zlepšení kvality odstupující skupiny (fenolátu na fenol). Fenol, resp. fenolát jsou mnohonásobně lepšími odstupujícími skupinami než alkohol, resp. alkoholát a není tak zapotřebí otevření nové reakční cesty vedoucí přes intermediát T^- , které by vyžadovalo uplatnění bazické katalýzy.

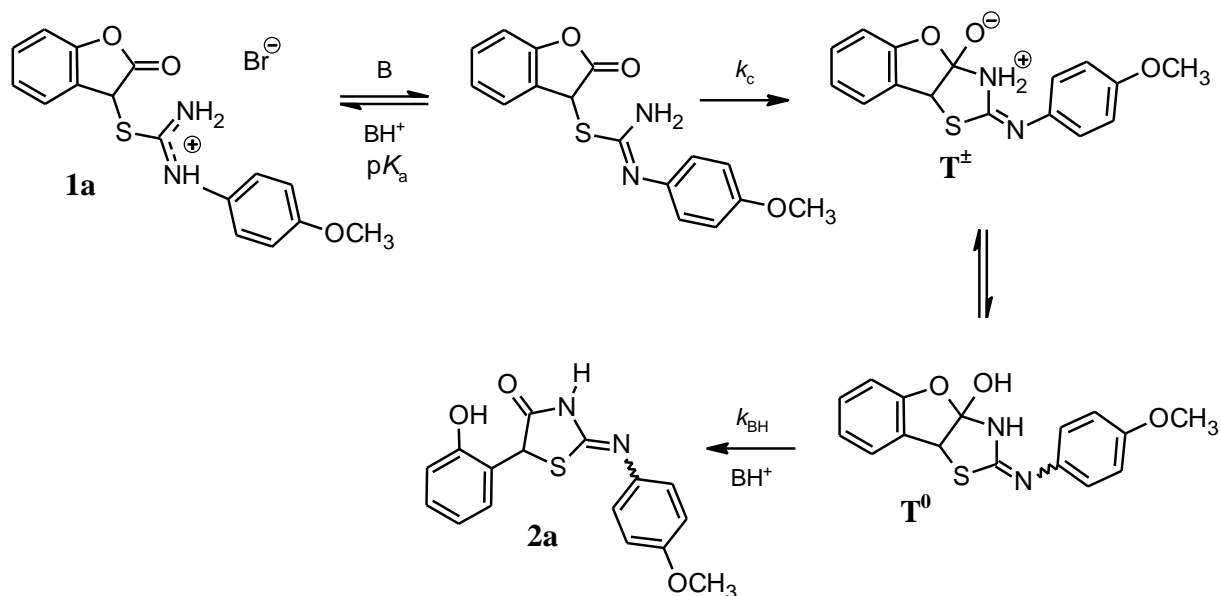


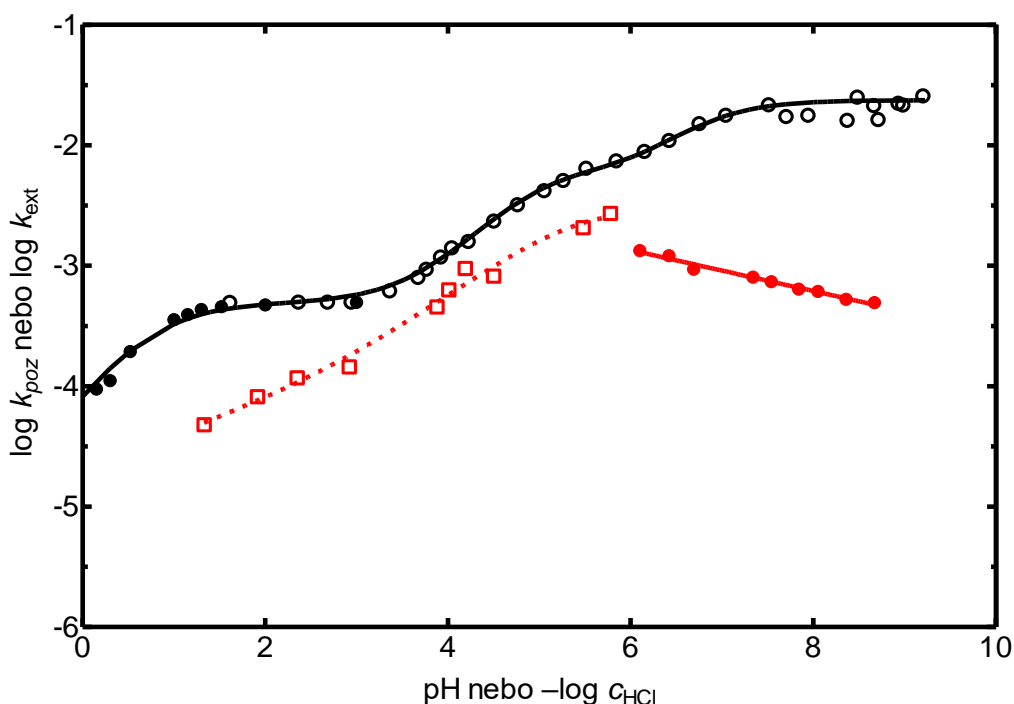
Schéma 74

Ve srovnání s *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyfenyl)isothiuronium-bromidem (Schéma 73, str. 85) však bylo pozorováno několik podstatných rozdílů. Zatímco existence obecně katalyzovaného průběhu reakce je společná oběma substrátům – specifická složka se u obou přesmyků uplatňuje odlišně. Tento rozdíl nejlépe ukazuje pH profil (Obrázek 36) získaný z hodnot pozorovaných rychlostních konstant extrapolovaných na nulovou koncentraci pufru. U *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyfenyl)isothiuronium-bromidu¹⁵³ (Schéma 73, str. 85) odpovídají jednotlivé oblasti pH profilu uplatnění vzniku, resp. rozpadu tří koexistujících tetraedrálních intermediátů tj.:

- 1) Rychlost určující cyklizaci volné isothiomočoviny na intermediát **T[±]** (pH < 0.5).
- 2) Obecně kyselé katalyzovanému rozpadu **T[±]** ($\alpha = -0.47$) na produkt (r.l.s. při pH 2-3).
- 3) Vodou katalyzovanému protontransferu na **T₀** následovanému jeho obecně kyselé katalyzovanému rozpadu (pH 3-6).
- 4) Tvorbě **T⁻** buď z **T[±]** nebo **T₀** (pH > 6). U derivátů **1a** je až do pH 6 tvar pH profilu odlišný a spíše se blíží přímce (proložení bodů je pouze ilustrativní a není provedeno na základě kinetické rovnice).

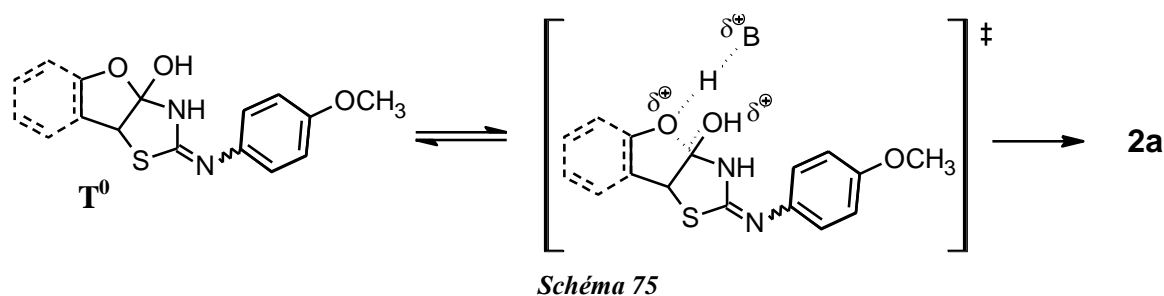
V aminových pufrch (pH 6-9) dochází k mírnému lineárnímu poklesu (směrnice přímky je pouze -0,17) rychlosti protonem katalyzovaného přesmyku. Řád reakce vůči protonu tak lze považovat za blízký nule. Ve srovnání s *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyfenyl)isothiuronium-bromidem¹⁵³ (Schéma 73, str. 85) se u derivátů **1a** v aminových

puřech neprojevuje nelineární charakter závislosti k_{poz} vs. c_{BH} a nebyla pozorována obecná bazická katalýza. Rovněž zlom v pH profilu se projevuje již okolo pH 6 a nikoliv při pH 7 jako v literatuře¹⁵³. Toto chování potvrzuje domněnku, že klíčovým rozpadajícím se intermediátem je **T₀**, jehož rozpad vyžaduje kyselou katalýzu. To, že rychlost reakce nad pH 6 nestoupá, vylučuje spolu s absencí obecné bazické katalýzy uplatnění cesty vedoucí přes **T⁻**.

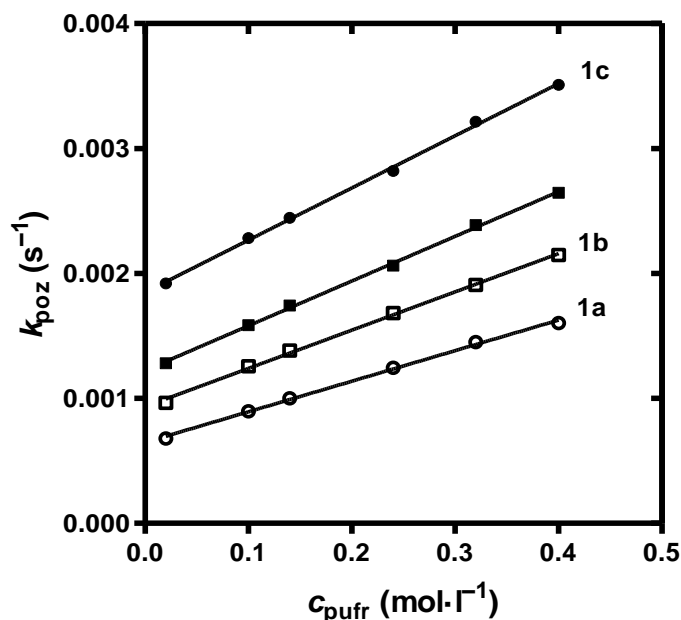


Obrázek 36 - Závislost $\log k_{\text{poz}}$ nebo $\log k_{\text{ext}}$ na pH nebo $-\log c_{\text{HCl}}$ pro sůl **1a** (\square , \bullet) a *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyfenyl)-isothiuronium bromid (\circ , \blacklozenge).

Překvapivou skutečností je, že derivát **1a** se přemýkuje pomaleji než *S*-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-*N*-(4-methoxyfenyl)isothiuronium-bromid¹⁵³ (**Obrázek 36**), přestože v rychlost určujícím stupni se odštěpuje mnohem lepší odstupující skupina (fenolát, resp. fenol vs. alkoholát, resp. alkohol) (**Schéma 75**). To může být způsobeno tím, že fenolátový fragment je mnohem rigidnější (menší počet stupňů volnosti) než alkoholový. To může ovlivňovat rychlost zpětného ataku nukleofilu a tím vlastně u fenolátu brzdít vznik produktu.

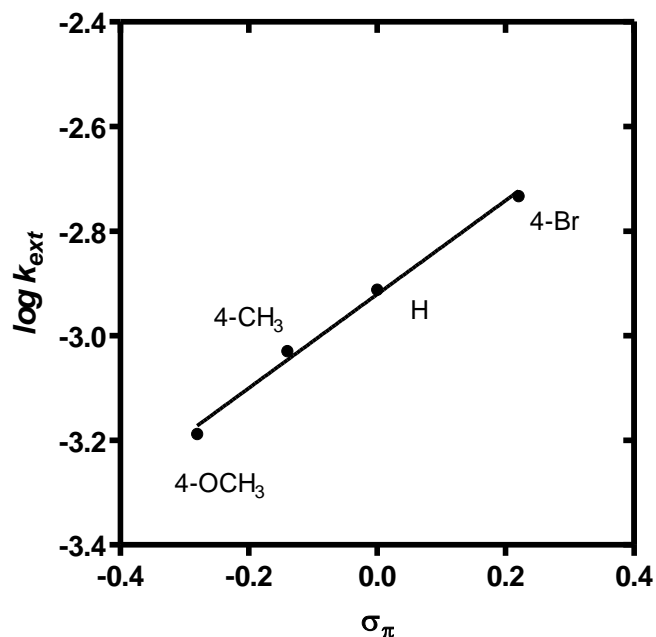


Pro isothiuroniové soli **1a-c** a *N*-fenzyl-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid³²⁶, který byl připraven v rámci mé diplomové práce, byla měřena kinetika transformace v TRISových pufrch (1:1, pH = 8,36). Z obrázku (**Obrázek 37**) je patrné, že s rostoucí elektronakceptorností substituentu na jádře se rychlost transformace zvyšuje.



Obrázek 37 – Závislost pozorované rychlostní konstanty $k_{\text{poz}} \text{ (s}^{-1}\text{)}$ na koncentraci pufru pro soli **1a** (○), **1b** (□), **1c** (●) a *N*-fenzyl-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid³²⁶ (■) měřených v TRISových pufrch 1:1 (pH = 8,36) při 25 °C.

Závislost $\log k_{\text{extr}}$ na konstantách σ_p pro tyto soli (**Obrázek 38**) dobře splňuje lineární Hammettovu korelaci, která udává reakční konstantu $\rho = 0,9$.

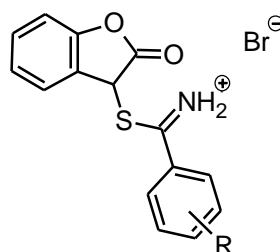


Obrázek 38 – Závislost $\log k_{\text{extr}}$ na konstantách σ_p pro soli **1a-c** a *N*-fenzyl-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromid³²⁶.

Nalezená hodnota ρ koresponduje s navrženým mechanismem transformace (viz. **Schéma 74**). Pro analogickou předřazenou rovnováhu mezi isothiuroniovou solí a volnou isothiomočovinou byla zjištěna³³⁵ hodnota $\rho = +2,11$, která odpovídá štěpení protonu z atomu dusíku vedle jádra. Atak karbonylové skupiny (cyklizační stupeň) však probíhá nesubstituovaným atomem dusíku, pro který lze při použití transmisního faktoru 0,5 předpokládat ρ okolo $-0,5$, protože reakce probíhá na třetím atomu od jádra. Transmisní faktor pro heteroatomy je však obvykle vyšší než 0,5 a navíc imino vazba svou konjugací s jádrem zlepšuje přenos mesomerního efektu. Hodnota pro atak nesubstituovaným atomem dusíku tak může nabývat i hodnot okolo -1 . Protože přeměna \mathbf{T}^\pm na \mathbf{T}^0 i rychlost určující krok (kysele katalyzovaný rozpad \mathbf{T}^0) bude mít hodnoty ρ blízké nule, je pozorovaná hodnota ρ dána součtem prvních dvou kroků ($+2$ a -1).

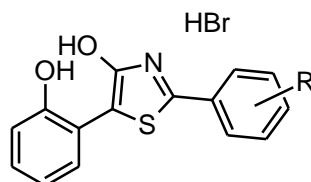
7.3. Reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu s thioamidy

V další části mého doktorského studia jsem thiomčoviny nahradil aromatickými thioamidy. V předchozím případě reakcí thiomčoviny vznikaly isothiuroniové soli, které bylo možné dále transformovat na příslušně substituované thiazolidinony. Na základě strukturní podobnosti thioamidů s thiomčoviny byl v acetonu či acetonitrilu očekáván vznik analogického produktu, a to methaniminiové soli (**Obrázek 39**).



Obrázek 39

Strukturní analýzou bylo zjištěno, že tento produkt je příliš nestabilní, a že reakce rovnou poskytuje produkt transformace tj. 4-hydroxythiazol ve formě hydrobromidu (**Obrázek 40**).



Obrázek 40

Reakce byla provedena nejprve v acetonitrilu, kdy se vyloučil příslušný hydrobromid 4-hydroxythiazolu (**3a-h**), který byl po filtraci suspendován ve vodě a k této suspenzi byl přidán

amoniak. Poté byl 4-hydroxythiazol (**3a-h**) zfiltrován a získán jako volná báze. Jelikož se jedná o dvoukrokový postup s celkově nižšími výtěžky (38-55 %), byl aplikován postup³⁷, kdy lze požadovaného produktu dosáhnout v jednom kroku a s větším výtěžkem (59-77 %). Reakce byla proto provedena v toluenu za přídavku pyridinu a byla zahřívána na 80 °C po dobu dvou hodin. Poté byla reakční směs ochlazená a příslušný produkt **3a-h** byl zfiltrován rovnou ve formě volné báze.

Připravené produkty **3a-h** mohou rovněž podléhat tautomerii (viz. *kap. 4.1*, str. 45) a mohou tak existovat buď jako aromatická enolforma (*Schéma 76*), nebo jako ketoforma postrádající aromaticitu.

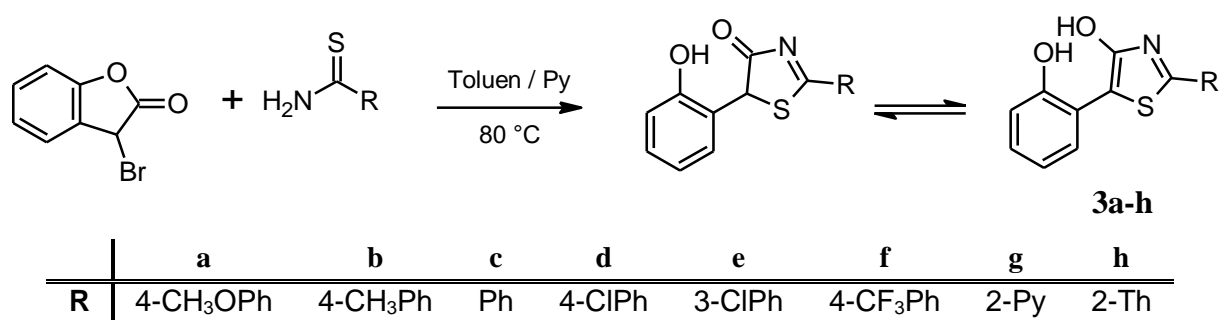


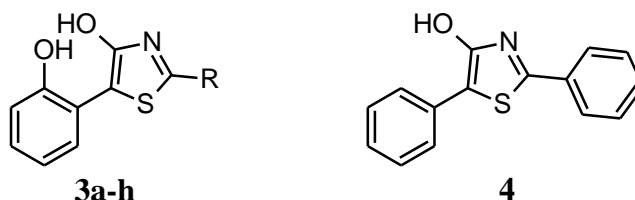
Schéma 76

¹H a ¹³C-APT NMR spektroskopii bylo zjištěno, že v polárním aprotickém DMSO a i v méně polárním acetonu se v roztoku vyskytuje pouze aromatická enolforma. V ¹H NMR spektru jsou přítomny dva singlety odpovídající protonům dvou hydroxyskupin a charakteristický signál při 5,50 ppm odpovídající skupině CH v thiazolinovém kruhu úplně chybí (nalezen u strukturně podobného 2-amino-5-(2'-hydroxyfenyl)-1,3-thiazol-4(5*H*)-onu)³³⁶. Stejný závěr lze učinit z ¹³C-APT NMR spektra, kdy fáze píku uhlíku C₅ odpovídá kvarternímu uhlíku.

7.4. Spektrální vlastnosti 5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxythiazolů (**3a-h**)

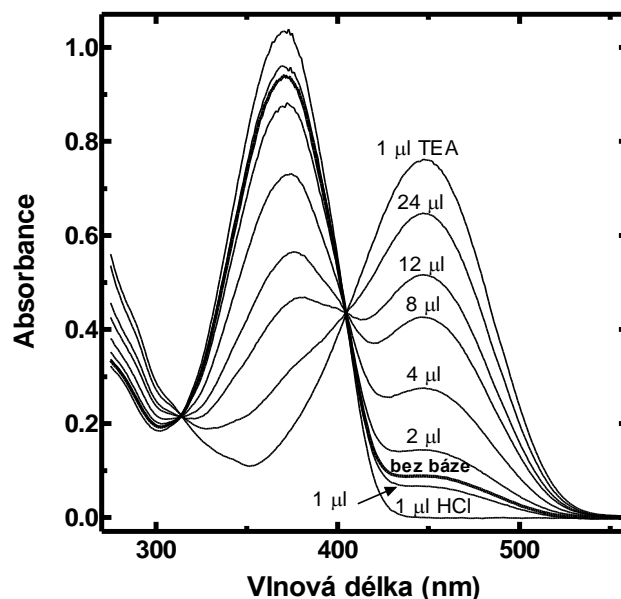
Z literatury²⁹⁰ je známo, že u 4-hydroxy-1,3-thiazolů jakýkoliv aromatický substituent v poloze 2- nebo 5- podporuje vznik enolformy, protože tak může docházet k energeticky výhodnější delokalizaci π -elektronů. Vznik aromatické enolformy je podmínkou nutnou, nikoliv však jedinou, pro získání fluorescenčních vlastností. Ačkoli 2-heteroaryl-5-alkyl-4-hydroxy-1,3-thiazoly³³⁷ vykazují pouze slabou fluorescenci s kvantovým výtěžkem okolo 10 %, některé 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoly^{290,338} mají intenzivnější fluorescenci s kvantovým výtěžkem až 87 % v THF²⁹⁰. Z tohoto srovnání vyplývá, že 2,5-diaryl substituce rozšiřující π -elektronový systém a zavedením vhodných substituentů na obou aromatických jádrech zlepšuje fluorescenční

vlastnosti 4-hydroxy-1,3-thiazolů. V sérii připravených sloučenin **3a-f** je na jednom aromatickém jádře elektronově bohatá 2-hydroxy skupina a na druhém jádře různé substituenty v pozicích 3- a 4-. Pro zjištění vlivu 2-hydroxyfenyl skupiny byl připraven analogický 2,5-difenyl-4-hydroxy-1,3-thiazol (**4**) (**Obrázek 41**) a byly studovány jeho fluorescenční vlastnosti.



Obrázek 41

Všechny deriváty **3a-h** a **4** vykazují v roztoku zářivě modrou fluorescenci ($\lambda_{em} = 440-480$ nm), která se mění na oranžovou fluorescenci ($\lambda_{em} = 550-590$ nm) po přidavku báze jako je TEA. Tato změna fluorescence, která je závislá na pH, byla u příbuzných derivátů již dříve pozorována skupinou prof. Beckerta^{290,338,339}, která přisoudila toto chování deprotonaci 4-hydroxyskupiny v thiazolovém kruhu. Toto vysvětlení je velmi pravděpodobné, neboť pK_a 2-substituovaných-4-hydroxy-1,3-thiazolů bylo stanoveno potenciometricky²⁹⁰ pomocí UV spektrofotometrie²⁸⁹ a kvantovými výpočty²⁸⁶ v rozmezí^{286,289,290,340} 6,5 až 6,9. Thiazoly **3a-h** však obsahují dvě hydroxylové skupiny, jejichž hodnoty pK_a se podstatně liší. Proto byly studovány acidobazické rovnováhy sloučeniny **3c** v roztoku DMSO za použití UV-VIS. Amoniak ($pK_a = 10,5$ v DMSO³⁴¹) a TEA ($pK_a = 9,07$ v DMSO)³⁴² jsou schopny generovat čistý monoaniont. Naopak mnohem slabší *N*-methylmorfolin ($pK_a = 6,92$ v 90% DMSO)³⁴³ deprotonuje hydroxylovou skupinu thiazolu v závislosti na koncentraci báze. Dokonce i v čistém DMSO sloučenina **3c** již částečně disociuje, a proto bylo nezbytné okyselení kyselinou chlorovodíkovou pro získání spektra její zcela nedisociované formy. Dobře vyvinutý isosbestický bod (**Obrázek 42**) potvrzuje, že disociace fenolické hydroxylové skupiny neinterferuje s disociací hydroxylové skupiny thiazolu za podmínek použitých při měření.



Obrázek 42 – Absorpční spektra **3c** v DMSO (tučně zvýrazněno), po okyselení HCl (1 μl , $c = 1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) a po přidavku různého množství *N*-methylmorfolinu (objem v μl zaznamenan přímo v obrázku). Spektrum **3c⁻** bylo získáno po přidavku 1 μl triethylaminu (TEA).

Také spektrum po přidavku 1 μl ($1 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) HCl prochází oběma isosbestickými body, což znamená, že toto okyselení pouze potlačuje disociaci obou hydroxylových skupin a neprotonuje thiazolový (nebo u **3g** pyridinový) dusík. K deprotonaci fenolické hydroxylové skupiny nedošlo ani po přidavku mnohem silnější báze jako je hydroxid sodný a spektra sloučeniny **3c** po přidavku amoniaku, TEA nebo hydroxidu sodného byla vždy identická. Zatímco v hydroxidu sodném docházelo k pomalému rozkladu sloučeniny **3c** ($k = 2,6 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ $\tau_{1/2} = 267 \text{ s}$ v $5 \cdot 10^{-4} \text{ M NaOH}$), který je spojen s poklesem fluorescence, tak v triethylaminu nebo amoniaku je aniont **3c⁻** stabilní. Všechny spektrální charakteristiky jsou shrnuty v tabulkách (**Tabulka 2**, **Tabulka 3** a **Tabulka 5**) a obrázcích (**Obrázek 41**, **Obrázek 42**)

Tabulka 2 – Hodnoty kvantového výtěžku (Φ) a orientační polarizabilita (Δf) použitých rozpouštědel.

Rozpouštědlo	Δf	Φ								
		3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	4
Dioxan	0.021	0.12	0.34	0.53	0.77	0.84	0.89	0.93	0.25	0.28
EtOAc	0.202	0.13	0.24	0.46	0.62	0.79	0.75	0.61	0.20	0.23
DMSO	0.264	0.22	0.41	0.63	0.56	0.60	0.44	0.84	0.32	0.13
Aceton	0.285	0.05	0.15	0.25	0.41	0.59	0.46	0.46	0.12	0.13
Acetonitril	0.306	0.03	0.14	0.28	0.47	0.61	0.66	0.69	0.09	0.12

Tabulka 3 – Absorpční (λ_A) a fluorescenční (λ_F) maxima, molární absorpční koeficienty (ϵ), Stokesovy posuny ($\Delta\tilde{\nu}$) a kvantové výtěžky (Φ) studovaných sloučenin (rozpuštěných v DMSO/TEA) jako disociovaná forma.

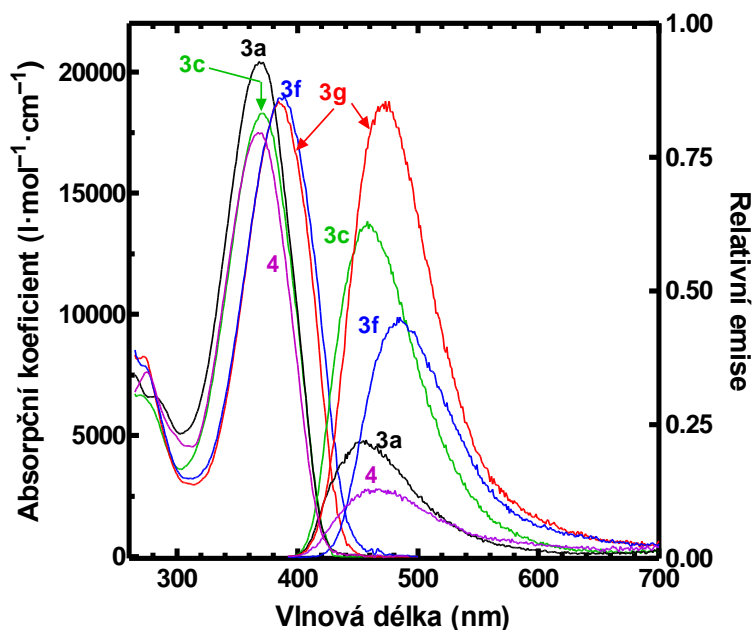
Sloučenina	λ_A [nm]	ϵ [M ⁻¹ .cm ⁻¹]	λ_F [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹]	Φ
3a⁻	439	6020	566	4565	0.35
3b⁻	445	6090	566	4355	0.31
3c⁻	447	5810	571	4385	0.53
1d⁻	460	6020	581	4102	0.49
3e⁻	462	5920	583	4223	0.53
3f⁻	475	6300	602	4132	0.44
3g⁻	468	6160	588	4096	0.68
3h⁻	464	6140	601	4428	0.26
4⁻	489	–	602	3440	0.18

Tabulka 4 – Experimentálně zjištěná absorpční (λ_A) a fluorescenční (λ_F) maxima a Stokesovy posuny ($\Delta\tilde{\nu}$) vybraných sloučenin v různých rozpouštědlech.

Sloučenina	Rozpouštědlo														
	Dioxan			Ethyl-acetát			DMSO*			Aceton			Acetonitril		
	λ_A	λ_F	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_A	λ_F	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_A	λ_F	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_A	λ_F	$\Delta\tilde{\nu}$	λ_A	λ_F	$\Delta\tilde{\nu}$
	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	$\frac{\lambda_A}{\epsilon}$	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]
3a	357	445	5539	355	445	5697	$\frac{370}{20400}$	455	5049	357	447	5640	351	450	6268
3b	359	440	5128	360	440	5051	$\frac{370}{19600}$	455	5001	358	444	5410	349	445	6181
3c	360	440	5051	355	443	5596	$\frac{371}{18300}$	458	5024	358	445	5461	355	443	5596
3d	365	449	5126	363	448	5227	$\frac{380}{19125}$	470	4764	365	452	5273	357	453	5936
3e	368	450	4952	366	449	5051	$\frac{380}{18100}$	469	4386	365	454	5371	358	449	5661
3f	373	457	4928	373	458	4976	$\frac{389}{19050}$	484	4874	375	462	5022	362	459	5838
3g	377	453	4450	370	450	4805	$\frac{385}{18800}$	472	4788	373	455	4832	361	452	5577
3h	378	463	4857	373	465	5304	$\frac{388}{20250}$	482	4853	374	464	5186	366	465	5817
4	362	445	5152	361	443	5127	$\frac{367}{17500}$	463	5696	358	445	5461	356	442	5465

* absorpční koeficient (ϵ) byl stanoven pouze pro DMSO

Z tabulek vyplývá, že všechny deriváty **3a-h** a **4** mají jeden široký absorpční a fluorescenční pás s maximy při $\lambda_A = 350\text{-}390$ nm and $\lambda_F = 440\text{-}480$ nm, což jsou hodnoty obdobné několika již dříve publikovaným sloučeninám^{290,338}. Ačkoliv jsou absorpční a fluorescenční maxima v relativně úzké oblasti (cca 20 nm), je možné zde najít několik zajímavých vztahů mezi strukturou a spektrálními vlastnostmi.



Obrázek 43 – Absorpční a fluorescenční spektra sloučenin **3a**, **3c**, **3f**, **3g** a **4** v DMSO po přidavku HCl (1 μl , $c = 4 \cdot 10^{-3}$ mol/l)

Zavedení druhé hydroxylové skupiny (**4** \rightarrow **3c**) má minimální vliv na pozici absorpčního a fluorescenčního maxima. Největší bathochromní posun byl pozorován v DMSO z 367 nm na 371 nm pro λ_A a hypsochromní posun ze 463 nm na 458 nm pro λ_F .

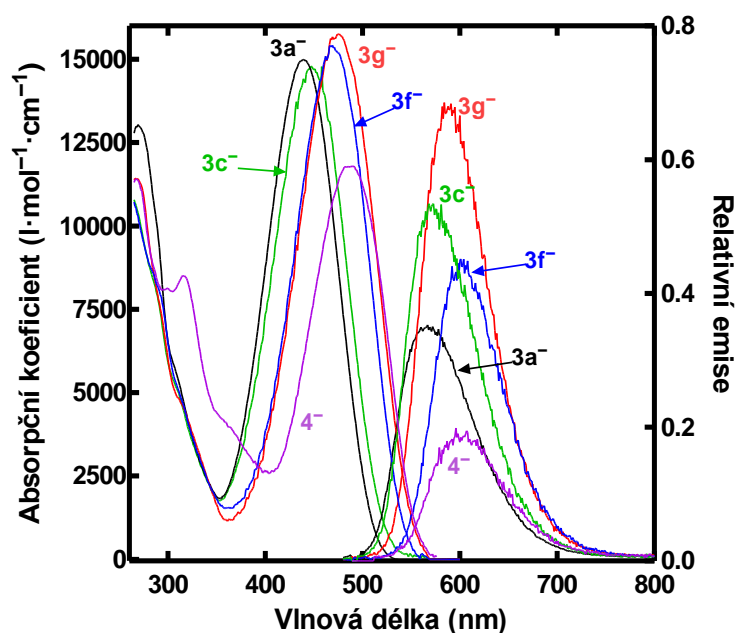
Elektronodonorní substituenty (**3a**, **3b**) mají velmi malý vliv na pozici absorpčního a fluorescenčního maxima ($\Delta\lambda_A$ and $\Delta\lambda_F$ 0-7 nm) ve všech použitých rozpouštědlech. Na druhou stranu elektronakceptorní skupiny a heterocyklické kruhy (**3c-f**, **g**, **h**) mají relativně velký bathochromní posun (13-18 nm a 15-24 nm pro λ_A a λ_F konkrétně pro **3c** a **3f** ve všech rozpouštědlech). Vliv substituentů lze efektivně popsat *Hammettovou* korelací (viz. srovnání s NH_2 deriváty (*kap. 7.6*, str.125, **Obrázek 59**).

V dioxanu, ethyl-acetátu a v acetonu byla pozorována velmi malá změna v λ_A a λ_F , a to u všech sloučenin. Velký bathochromní posun byl pozorován v DMSO. Ve srovnání s jinými

rozpouštědly dochází v polárním acetonitrilu překvapivě k absorpci při kratších vlnových délkách u všech sloučenin.

Ve srovnání se sloučeninou **3a** mají negativně substituované deriváty **3d-g** menší Stokesův posun ve všech použitých rozpouštědlech. Bez ohledu na molekulární strukturu mají všechny sloučeniny v acetonitrilu větší Stokesův posun. Největší Stokesův posun byl pozorován u sloučeniny **4** v DMSO, přitom se jedná o nejslabší fluorofor ze všech připravených sloučenin.

Při deprotonaci **3a-h** za použití báze dochází k velkému bathochromnímu posunu absorpčního pásu z 346-389 nm pro neutrální formu na 445-475 nm pro formu disociovanou (**Obrázek 44**). Bathochromní posun fluorescenčního maxima vykazuje stejný trend, jako byl pozorován pro maxima v neutrální formě. Sloučenina **4** má nejdelší λ_A a λ_F . Stokesův posun je vzhledem k velikosti molekul relativně velký (4450-6270 cm^{-1}).



Obrázek 44 – Absorpční a fluorescenční spektra sloučenin **3a⁻**, **3c⁻**, **3f⁻**, **3g⁻** a **4⁻** v DMSO po přidávku 1 μl TEA.

Z naměřených dat studovaných sloučenin **3a-h** (**Tabulka 4**, str. 97) lze vyvodit následující vztahy na základě molekulární struktury, polarity rozpouštědla a z kvantového výtěžku (Φ).

Zavedením druhé hydroxylové skupiny (**4** \rightarrow **3c**) má významný vliv na hodnotu kvantového výtěžku (Φ) ve všech rozpouštědlech. Sloučenina **3c** má oproti **4** nejméně dvojnásobný kvantový výtěžek (v DMSO téměř pětinasobný).

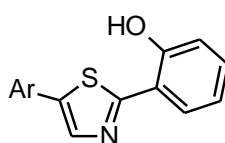
Elektronakceptorní substituenty (**3c** a **3d-f**) v méně polárním dioxanu způsobují silné zvýšení kvantového výtěžku (až k hodnotě 0,93, *Tabulka 2*, str. 95), naopak elektrondonorní substituenty (**3a-c**) způsobují silný pokles Φ .

Kromě DMSO se hodnota kvantového výtěžku snižuje se zvyšující se polaritou použitého rozpouštědla. V polárním protickém methanolu nebyla pozorována významná fluorescence. Některé sloučeniny (**3f** a **3g**) se odchyľují, a to v polárním acetonu a acetonitrilu. Odchyľky u hodnot kvantového výtěžku pro DMSO mohou být způsobeny vyšší viskozitou rozpouštědla ($\eta = 1,99 \text{ mPa}\cdot\text{s}$) ve srovnání s jinými rozpouštědly ($\eta_{\text{Aceton}} = 0,30 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $\eta_{\text{ACN}} = 0,34 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $\eta_{\text{EtOAc}} = 0,43 \text{ mPa}\cdot\text{s}$; $\eta_{\text{dioxan}} = 1,18 \text{ mPa}\cdot\text{s}$).

Thiofenový zbytek by se měl chovat jako donor. Avšak v závislosti na struktuře a charakteru druhé části push-pull systému, může působit nejen jako elektrondonor, ale i jako akceptor. V tomto případě dle porovnání spektrálních dat se thiofen chová jako elektronakceptor (jako pyridinový kruh). Avšak srovnáním s **3g** je kvantový výtěžek **3h** významně nižší, a to ve všech rozpouštědlech.

Kvantový výtěžek deprotonované formy je srovnatelný s formou neutrální a hodnoty jsou pouze málo závislé na substituentech (srovnej s **3a-g**). Sloučenina s thiofenovým kruhem **3h⁻**, podobně jako její neutrální forma, má ve srovnání s ostatními substituenty nižší kvantový výtěžek.

Aby bylo možné získat lepší pohled na strukturní a spektrální vlastnosti studovaných sloučenin, byly pro konformaci v rovnovážném základním stavu a pro jednoelektronový excitovaný stav vypočteny charakteristiky pomocí semiempirických PM3 a ZINDO/SCRF metod implementovaných v programu³⁴⁴ ArgusLab. Tyto semiempirické metody v některých případech poskytují obdobné nebo dokonce lepší výsledky ve srovnání s pokročilejšími výpočtovými metodami³⁴⁵ a jsou obzvláště vhodné při hledání vztahů mezi strukturou a spektrálními charakteristikami pro široké rozmezí strukturně podobných sloučenin (tzv. „tailored system“). Navíc podobné semiempirické metody byly v nedávné době použity pro strukturně podobné 2,5-diarylthiazoly³⁴⁶ (*Obrázek 45*) a také pro složitější predikce spekter dvoufotonové absorpce³⁴⁷.



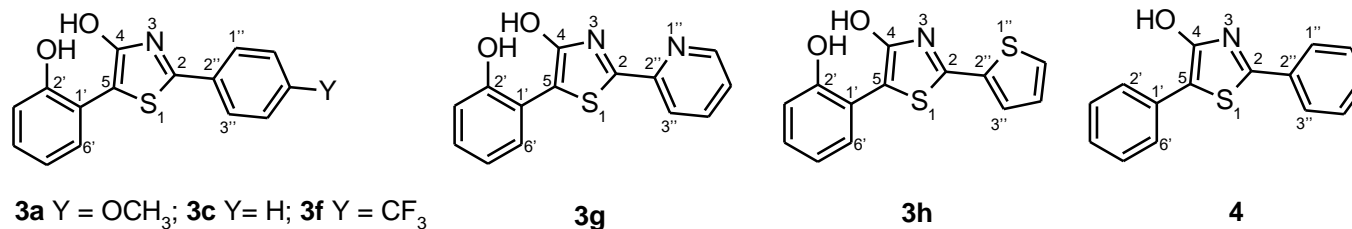
Obrázek 45

Výsledky těchto teoretických výpočtů pro sloučeniny **4**, **3a**, **3c** a **3f**, které nesou substituenty různého charakteru a také pro **3g** a **3h** (sloučeniny s heterocyklickým kruhem) jsou shrnuty v tabulce (*Tabulka 5*, str. 102).

Optimalizace geometrie u sloučenin **3a-h** potvrdila uspořádání, ve kterém je vodíkový atom hydroxy skupiny thiazolu spojen s atomem kyslíku 5-(2-hydroxyfenyl) skupiny intramolekulární vodíkovou vazbou. Hydroxyskupina thiazolu je ve vazbě donorem vodíku, což je v souladu s její nízkou hodnotou³⁴⁰ pK_a . Intramolekulární vodíková vazba omezuje dihedrální úhel α (*Tabulka 5*, str. 102) mezi 2'-hydrofenylem a thiazolovým kruhem jako tomu bylo v případě 2,2'-bifenolu, kde byl pozorován³⁴⁸ dihedrální úhel 45°. Na druhou stranu dihedrální úhel β mezi 2-(4-subst.fenyl)- (**3a-f**), 2-(2-pyridyl)- (**3g**) nebo 2-(2-thienyl)- (**3h**) skupinou a thiazolovým kruhem je blízký nule ($\beta \approx 4^\circ - 8^\circ$, *Tabulka 5*, str. 102), což umožňuje plný přenos substitučních efektů z arylu na thiazolový kruh.

První intenzivní absorpční pás ($\epsilon \approx 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ v DMSO, *Tabulka 4*, str. 96) studovaných sloučenin lze připsat „čistému“ $\pi - \pi^*$ HOMO-LUMO S_0-S_1 přechodu. Z tvaru HOMO, LUMO a hlavně z rozložení hustoty π -elektronů v prvním excitovaném stavu a ze změn přechodových momentů k vyšším hodnotám v prvním excitovaném stavu, je zřejmý CT charakter tohoto přechodu, který je spojen s přenosem z donorní části (od 2'-hydroxyfenylu k atomům C₄ a C₅ thiazolového kruhu) k akceptorní části (atomy C₂ a N thiazolového kruhu a fenyl v pozici 2-) (**3c**, *Obrázek 47*, str. 106). CT charakter přechodu S_0-S_1 se dominantně projevuje vlivem akceptorní schopnosti u elektronegativně substituovaného fenylu nebo heterocyklu, a to v akceptorní části molekuly, což vede k bathochromnímu posunu fluorescenčního spektrálního pásu u sloučenin **3f-h**. Byl pozorován malý vliv polarity rozpouštědla pro všechny sloučeniny, a to ve všech rozpouštědlech kromě DMSO. Energie HOMO a LUMO a jejich rozdíly (N-V₁ přechod) jsou uvedeny v tabulce (*Tabulka 6*, str. 103).

Tabulka 5 – Teoretické spektrální charakteristiky pro $S_0 \rightarrow S_1$ přechody vybraných sloučenin s optimalizovanou geometrií. Vypočtené dihedralní úhly sloučenin **1a**, **1c**, **1f**, **1g**, **1g** a **2**. Dihedralní úhel α [$^\circ$] je mezi rovinami 4-5-1/2'-6' a β mezi rovinami 3-2-1/1''-2''-3''.



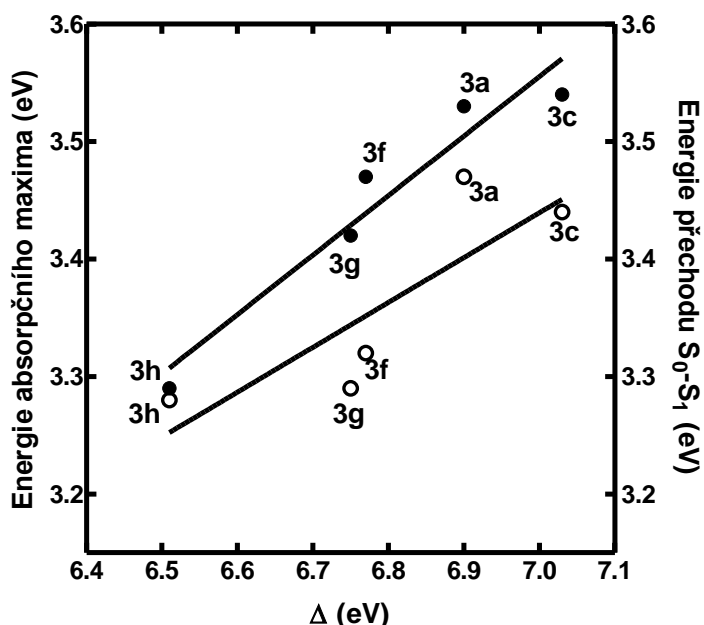
Sloučenina	Energie přechodu (vlnčet/vlnová délka) [10 ³ cm ⁻¹]/[nm]	Síla oscilátoru	Hlavní konfigurační interakce	Dipól moment		Dihedralní úhel α°/β°
				G. st. [D]	Exc. st. [D]	
3a	28.44/352	0.704	53-54 (0.97)	5.4	10.6	63/7
3c	28.53/351	0.641	47-48 (0.96)	3.6	10.5	60/11
3f	27.97/358	0.614	59-60 (0.96)	6.7	15.7	64/8
3g	27.62/362	0.628	47-48 (0.96)	1.5	9.8	63/7
3h	26.51/377	0.723	45-46 (0.97)	5.4	10.2	63/5
4	28.31/353	0.653	44-45 (0.97)	2.3	8.7	57/6
Disoc.						
3a⁻	18.77/533	0.333	53-54 (0.94)			21/23
3c⁻	18.46/542	0.331	47-48 (0.95)			22/17
3f⁻	17.11/584	0.334	59-60 (0.95)			22/20
3g⁻	17.08/585	0.341	47-48 (0.94)			22/19
3h⁻	17.03/587	0.323	45-46 (0.95)			21/22
4⁻	18.24/548	0.268	44-45 (0.94)			2/25

Tabulka 6 – Energie hraničních molekulových orbitalů vybraných sloučenin.

Sloučenina	HOMO [eV]	LUMO [eV]	Δ [eV]
3a	-7.480	-0.578	6.902
3c	-7.534	-0.490	7.044
3f	-7.779	-1.006	6.773
3g	-7.616	-0.870	6.746
3h	-7.433	-0.928	6.505
4	-7.562	-0.734	6.828

Substituce atomu vodíku u fenylového kruhu v akceptorní části molekuly za methoxyskupinu (**3a** → **3c**) ovlivňuje jen málo energii obou molekulových orbitalů. Substituce za středně elektronakceptorní substituent chlor (**3c** → **3d,e**) a hlavně za silně elektronakceptorní trifluormethylový substituent (**3c** → **3f**) nebo substituce fenylového kruhu za pyridin nebo thiofenový kruh způsobuje významné snížení energie LUMO a následně bathochromní posun odpovídajících absorpčních pásů.

Excitační energie S_0 - S_1 přechodu a také experimentální excitační energie (absorpční maxima v dioxanu) jsou v přímém vztahu s N - V_1 přechodem. To dobře potvrzuje charakter prvního absorpčního pásu studovaných sloučenin (**Obrázek 46**).



Obrázek 46 – Závislost energie absorpčního maxima (○, eV) pro **3a,c,f-h** v dioxanu (**Tabulka 4**, str. 97) a teoretické energie (●, eV) S_0 - S_1 přechodů (**Tabulka 5**, str. 102) na energii přechodu HOMO-LUMO (**Tabulka 6**, str. 103).

Zavedení hydroxyskupiny do 5-fenyl substituentu (**4** → **3c** *Obrázek 41*, str. 94) prakticky nevykazuje žádnou změnu v excitační energii prvního elektronového přechodu. Tyto výsledky dobře korespondují s experimentálními absorpčními maximy.

V porovnání s experimentálními absorpčními maximy u teoretických hodnot prvního přechodu dochází ve vakuu k hypsochromnímu posunu, tak jak se očekávalo (15 nm pro **3f** v dioxanu a 31 nm v DMSO), a jsou lehce závislá na struktuře (*Tabulka 5*, str. 102 a *Tabulka 7*).

Byla také vypočtena teoretická absorpční maxima v závislosti na ϵ_r a n (Δf), a to pro několik rozpouštědel. Byla nalezena velmi dobrá shoda teorie s experimentem pro všechny sloučeniny (kromě **3f**) ve všech rozpouštědlech kromě acetonitrilu (*Tabulka 7*)

Tabulka 7 – Teoretická a experimentální absorpční maxima (λ_A) vybraných sloučenin; teoretická data byla vypočtena pro vakuum a pro několik rozpouštědel.

Sloučenina	Rozpouštědlo											
	vakuum		Dioxan		Ethyl-acetát		DMSO		Aceton		Acetonitril	
	λ_A [nm]		λ_A [nm]		λ_A [nm]		λ_A [nm]		λ_A [nm]		λ_A [nm]	
	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.	Teor.	Exp.
3a	352	362	357	363	355	373	370	361	357	363	351	
3c	351	363	360	363	355	377	371	364	358	364	355	
3f	358	383	373	389	373	418	389	388	375	389	362	
3g	362	372	377	373	370	381	385	372	373	372	363	
3h	377	388	378	388	373	398	388	387	374	387	366	
4	353	361	362	360	361	365	367	360	358	360	356	

Vypočtené teoretické hodnoty těchto přechodů pro všechny sloučeniny v acetonitrilu mají nižší energii pravděpodobně díky překvapivě kratší experimentálně zjištěné λ_{max} v tomto rozpouštědle. Role CT charakteru je pravděpodobně přeceněna v SCRF (Self Consistent Reaction Field) proceduře pro **3f** a tudíž jsou teoretické přechody bathochromně posunuté ve všech použitých rozpouštědlech.

Kromě aniontu sloučeniny **4** jsou optimalizované geometrie studovaných sloučenin v jejich deprotonovaných formách (**3a-3h**) velmi rozdílné od geometrie sloučenin v jejich neutrální formě (*Tabulka 5*, str. 102). Na rozdíl od ostatních sloučenin aniont sloučeniny **4** vykazuje prakticky úplnou planaritu mezi fenylem v poloze 5- a thizolovým kruhem, což je v tomto systému v souladu s velkým bathochromním posunem absorpčního pásu.

První absorpční pás deprotonované formy je přiřazen čistému přechodu $S_0-S_1 \pi-\pi^*$ mezi HOMO – LUMO (*Obrázek 47*, str. 106) a ukazuje významný CT charakter od donorové části

k akceptorní. Ve srovnání s neutrální formou je distribuce hustoty π -elektronů HOMO, LUMO a také v S_1 stavu výraznější. Dramatický bathochromní posun absorpčních pásů deprotonovaných forem by mohl být vysvětlen na základě CT charakteru S_0 - S_1 přechodu. Přítomnost aniontu thiazol-4-oxidu významně zvyšuje charakter elektrondonoru v donorové části molekuly a ve srovnání s neutrální molekulou, se energie HOMO zvýší o 4,60 eV ($3c^-$) a 4,65 eV ($3g^-$), zatímco energie LUMO se zvýší pouze o 2,50 eV a 2,88 eV. Porovnáním experimentálních a teoretických dat lze říci, že použitá výpočtová procedura přeceňuje vliv aniontu thiazol-4-oxidu na donorní účinnost u donorního subsystému. Nicméně je dobře popsán trend bathochromního posunu absorpčních pásů z hlediska akceptorní části molekuly.

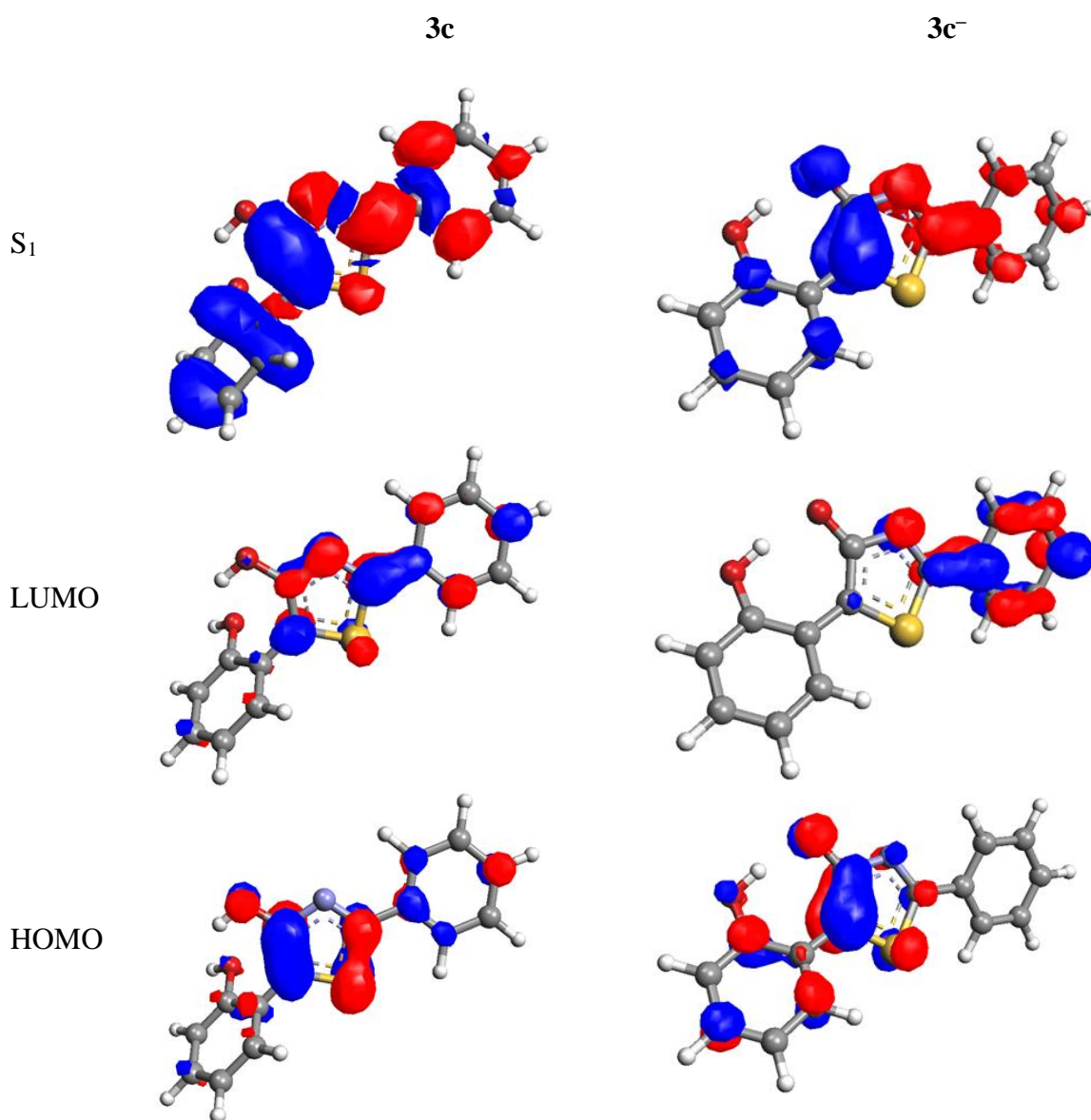
Na základě kvantově chemických výpočtů se domnívám, že výše zmíněná intramolekulární vodíková vazba má významný vliv na fluorescenční vlastnosti u sloučenin **3a-h**. Z mnoha publikací³⁴⁹⁻³⁵² je známo, že intramolekulární tak i intermolekulární vodíkové vazby mohou vést k významným změnám v době života prvního singletového excitovaného stavu (S_1). Například intramolekulární vodíková vazba u indigo derivátů³⁵³ způsobuje rychlou nezářivou deaktivaci (silné zhasnutí fluorescence). Na druhou stranu u protonovaného 2,3-dipyridin-2-ylchinoxalinu intramolekulární vodíková vazba nutí strukturu stát se planárnější, a tudíž zvyšuje intenzitu fluorescence³⁵⁴. Speciální případ pozitivního vlivu intramolekulární vodíkové vazby je reprezentován přenosem protonu v excitovaném stavu (ESIPT)³⁵⁵, který našel aplikaci například v molekulárních sondách, luminiscenčních materiálech a v molekulárních logických přepínačích.

V případě mých sloučenin je tvrzení o vlivu vodíkové vazby na hodnotu kvantového výtěžku Φ (*Tabulka 2*, str. 95) jasné z následujících pozorování.

- Sloučenina **4**, která nemá možnost tvorby intramolekulární vodíkové vazby, vykazuje mnohem nižší hodnotu kvantového výtěžku ve srovnání se sloučeninami **3a-g**.
- Intramolekulární vodíková vazba zvyšuje konformační rigiditu **3a-g** a potlačuje proces nezářivého zhasnutí fluorescence.
- Charakter substituentu ovlivňuje schopnost donace protonu 4-hydroxy skupiny thiazolu. Ve srovnání se sloučeninou **3c**, elektronakceptorní substituenty indukují větší hodnotu kvantového výtěžku Φ . Naopak elektrondonorní methoxy skupina způsobuje silné snížení kvantového výtěžku Φ .
- Srovnáním hodnot kvantového výtěžku Φ v dioxanu s jinými rozpouštědly dochází k jeho poklesu kvůli indukovanému vzniku intermolekulární interakce OH skupin

u více polárních rozpouštědel. V methanolu se intramolekulární vodíkové vazby rozpadají a nové intermolekulární se utvoří a kvantový výtěžek je zanedbatelný.

- Ve struktuře aniontu je také přítomna silná intramolekulární vodíková vazba mezi thiazol-4-oxidem a 2'-hydroxyfenylovou skupinou, avšak směr vodíkové vazby je v tomto případě opačný, neboť 2'-hydroxyfenyl skupina je donorem vodíku a thiazol-4-oxid je akceptorem. Síla této intramolekulární vodíkové vazby je patrná z pozorování, kdy ani přidavek silné báze jako je hydroxid sodný nezpůsobí pozorovatelné odštěpení druhého protonu. Toto pozorování je v souladu s chováním monoaniontu 2,2'-bifenolu³⁵⁶, pro který byla pozorována kompletní disociace až v 5 molárním roztoku hydroxidu sodného. Také v tomto případě konformačně rigidní uspořádání zlepšuje kvantový výtěžek zhruba třikrát (srovnej Φ pro $3c^-$ a 4^- Tabulka 3, str. 96).



Obrázek 47 – HOMO, LUMO a S₁ orbitály sloučeniny **3c** v neutrální a disociované formě.

7.5. Reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu s thiokarbamáty a dithiokarbamáty

V předchozích kapitolách byly popsány reakce 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-onu s thiomocovinami a s thioamidy. Proto byla dále zkoumána záměna NCS fragmentu za dithiokarbamáty a thiokarbamáty. Reakce byly provedeny za stejných podmínek jako v předchozích případech, tj. 3-brom-1-benzofuran-2(3H)-on byl rozpuštěn v ACN a smíchán s příslušným dithiokarbamátem nebo thiokarbamátem za laboratorní teploty.

Na základě chování thiomocovin byl očekáván buď vznik příslušné methaniminiové soli, nebo jako v případě thioamidů by mohl vznikat cyklický produkt. V případě dithiokarbamátů došlo po několikahodinovém míchání k vyloučení produktu **5a, b** ve formě hydrobromidu. Strukturní analýzou bylo zjištěno, že se jedná již o cyklické produkty, tj. substituované 2-(fenylsulfanyl)-5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (**5a,b**) (*Schéma 77*), u nichž je preferována enolforma.

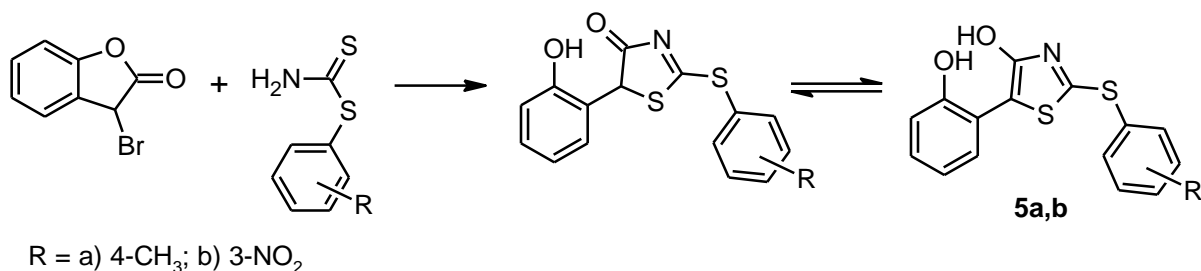
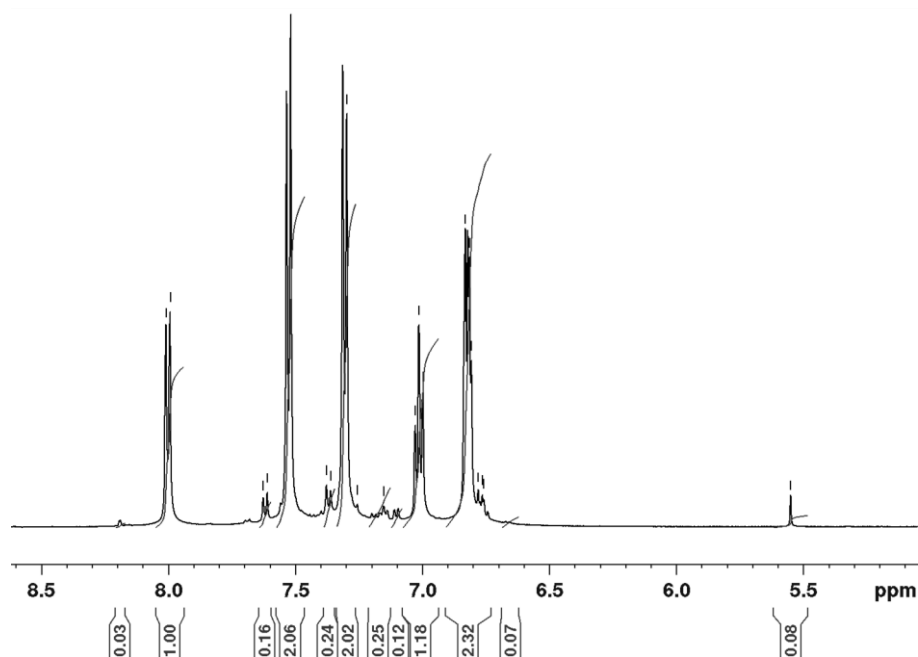


Schéma 77

U 4-methylfenylderivátu (**5a**) bylo zjištěno, že v ¹H NMR spektru (DMSO-*d*₆) jsou přítomny dvě sady signálů v poměru 92,5:7,5 (*Obrázek 48*, str. 108). Nejedná se však o nečistotu přítomnou v produktu, protože zahřátím vzorku došlo ke splnutí signálů. Jedná se tedy o dva isomery a dle charakteristického signálu CH skupiny při 5,55 ppm náležící minoritní formě bylo usouzeno, že se jedná o keto-tautomer. Pro 3-nitrofenylderivát (**5b**) nebyla tato tautomerie za stejných podmínek pozorována, a tudíž se tato látka vyskytuje výhradně jako enolforma. Důvodem je nejspíše přítomnost silně elektronakceptorní nitro skupiny v poloze 3- fenylového jádra, která posouvá rovnováhu ve směru k enolformě.



Obrázek 48 – ^1H NMR spektrum sloučeniny **5a** v $\text{DMSO-}d_6$.

Produkty reakce dithiokarbamatů a thimočovín s 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onem se u thimočovín vyskytují pouze v ketoformě, kdežto dithiokarbamaty preferují výhradně aromatickou enolformu (*Schéma 78*).

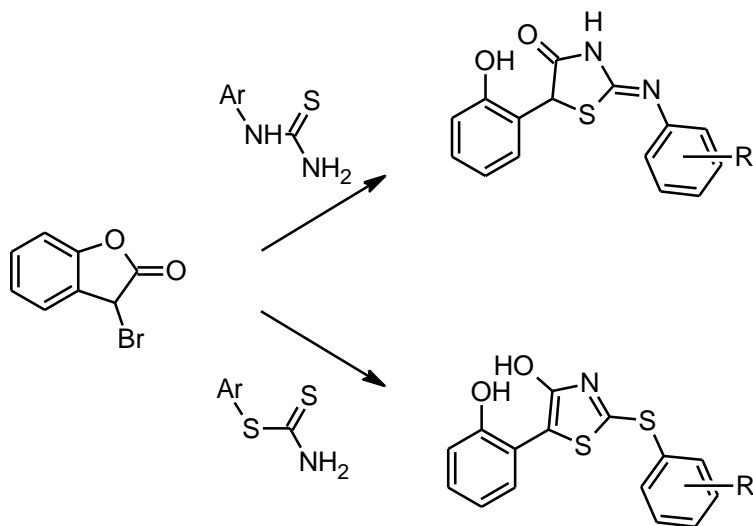


Schéma 78

Toto pozorování je poměrně překvapivé, protože můstkový atom síry mezi thiazolovým kruhem a benzenovým jádrem znemožňuje konjugaci obou π -systémů a podobně jako u 2-fenylimino derivátů by bylo možné spíše očekávat nearomatickou ketoformu.

V případě reakce thiokarbamatů s 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onem se z roztoku nevyločil žádný pevný podíl a bylo nutné z reakční směsi vakuově odpařit rozpouštědlo. Po odpaření rozpouštědla byla získána směs produktů. Porovnáním ¹H NMR spekter (DMSO-*d*₆) reakčních směsí po reakci *O*-(4-methoxyfenyl)dithiokarbamátu a *O*-fenyldithiokarbamátu bylo zjištěno, že se ve spektru vyskytuje tentýž produkt. V ¹H NMR spektru byl patrný signál CH skupiny při 5,73 ppm patřící thiazolu, což značí, že se jedná o thiazol v ketoformě. Dále ve spektru vůbec nebyly přítomny signály v aromatické oblasti patřící příslušným fenolům. Pomocí HRMS (MALDI+) a elementární analýzy bylo potvrzeno, že se jedná o 5-(2-hydroxyfenyl)thiazolidin-2,4-dion (**6**) (*Schéma 79*).

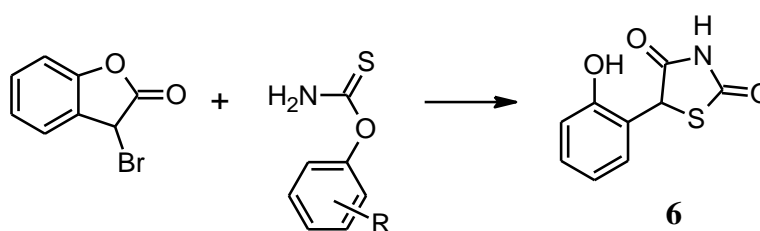


Schéma 79

Jelikož reakce nebyla provedena v suchém rozpouštědle a pod inertní atmosférou, může být toto chování vysvětleno tím, že během ní dochází k hydrolyze, neboť fenolát je dobrou odstupující skupinou. Z časových důvodů nebyly provedeny žádné další experimenty, které by potvrdily, popřípadě vyvrátily tuto domněnku.

7.6. Reakce 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu, resp. 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu s thioamidy

Dalším cílem mé práce bylo studium izolobální záměny atomu kyslíku v laktonovém kruhu 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu za dusík. 3-Brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on byl tedy ponechán reagovat s aromatickými thioamidy s cílem získat sérii analogických 2-aryl-5-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazolů (**9a-i**), u nichž byly rovněž předpokládány fluorescenční vlastnosti.

3-Brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on byl syntetizován dle literatury^{317,318} z isatinu. Posledním krokem jeho přípravy byla reakce 3-diazooxindolu s kyselinou bromovodíkovou, která byla provedena dle literatury³¹⁹. Tato metoda však poskytovala jen střední výtěžek (50 %). Optimalizací reakčních podmínek bylo zjištěno, že je vhodné provést reakci při -5 °C za přídavku 9 ekv. 46-48% roztoku kyseliny bromovodíkové. Takto bylo dosaženo 89% výtěžku.

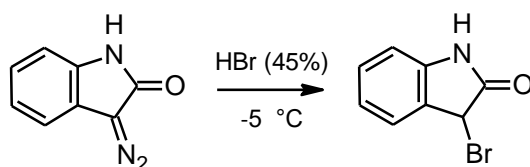


Schéma 80

Dále již byla provedena vlastní reakce 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu s 4-methoxythiobenzamidem v ACN při laboratorní teplotě po dobu tří hodin. Během této doby došlo k vyloučení pevného podílu a byl očekáván analogický produkt jako v případě 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu, a to 2-(4-methoxyfenyl)-5-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazol (9a) ve formě hydrobromidu (*Schéma 81*).

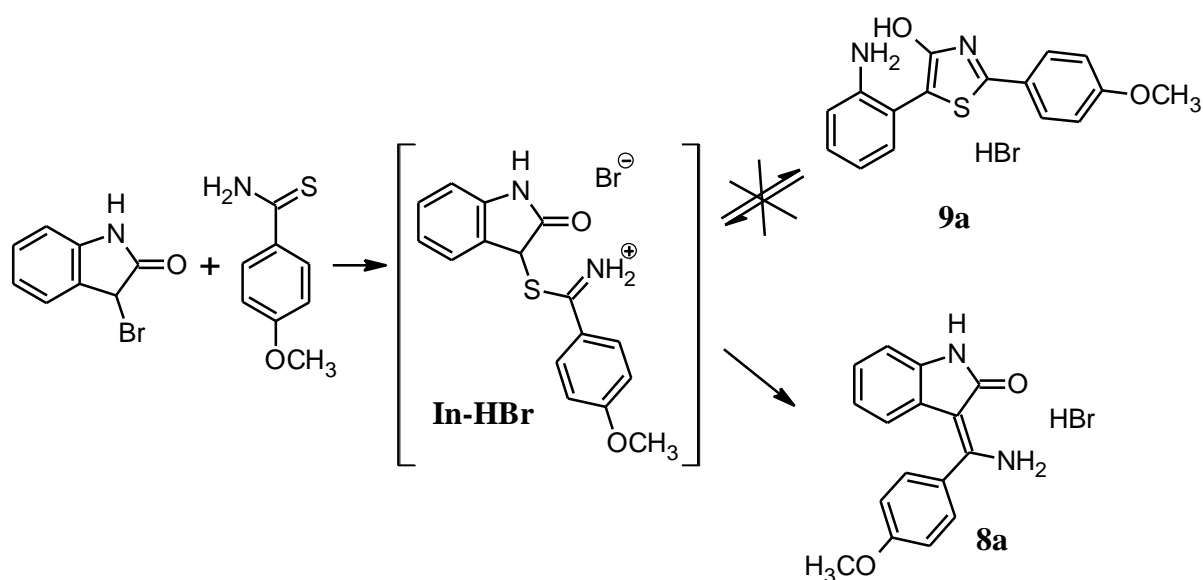
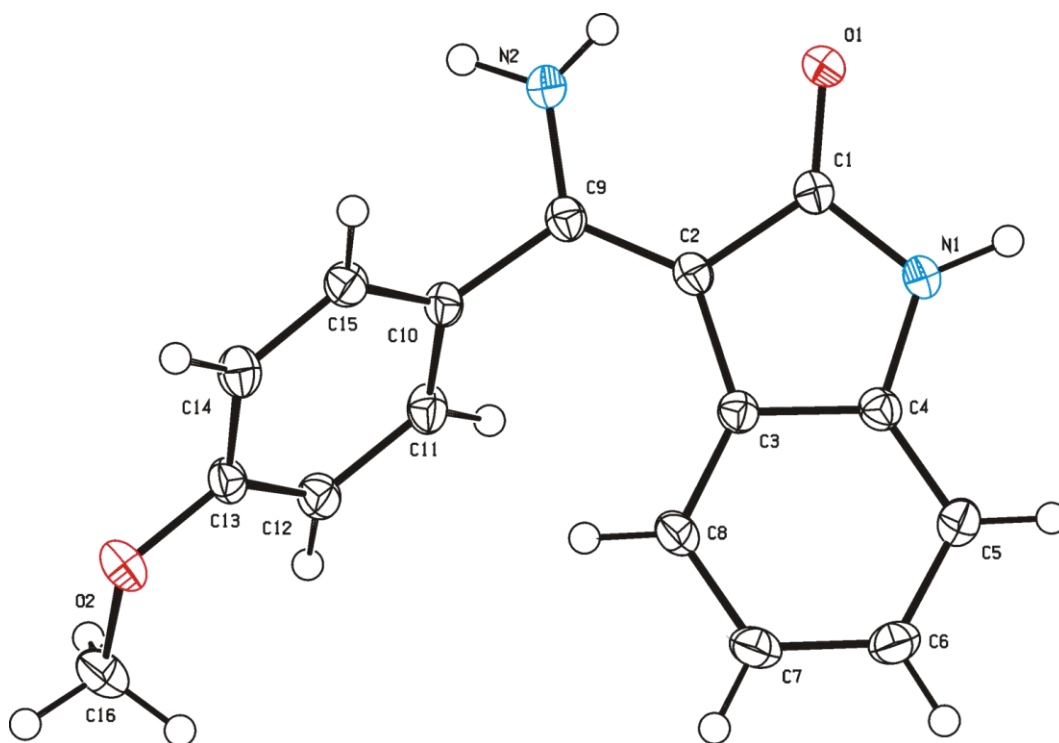


Schéma 81

Bylo však zjištěno, že během reakce vzniká neočekávaný produkt, který neobsahuje síru a nevykazuje žádnou fluorescenci. Podrobnou strukturní analýzou za použití ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie, HRMS (MALDI+), elementární analýzy a rentgenostrukturní analýzou (*Obrázek 49*, str. 111) byl jednoznačně potvrzen vznik (3*Z*)-3-[amino(4-methoxyfenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu (8a) (*Schéma 81*), tj. produktu Eschenmoserova couplingu, jehož mechanismus bude diskutován později.



Obrázek 49 – ORTEP diagram sloučeniny **8a**.

Z důvodu selhání přípravy 5-(2-aminofenyl)-2-fenylthiazolu (**9a**) byl retrosyntetickou analýzou (**Schéma 82**) navržen alternativní postup jak ho připravit.

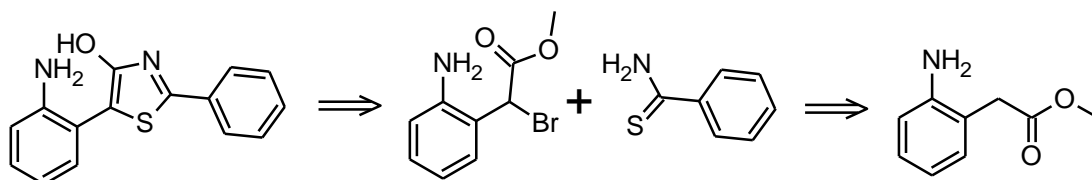
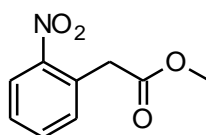


Schéma 82

Tato analýza vede k esteru 2-aminofenylactové kyseliny, který by měl být následně bromován do α -polohy. Jelikož by tento ester α -bromoctové kyseliny obsahoval nukleofilní NH_2 skupinu a zároveň dvě elektrofilní centra (karbonyl a α -uhlík nesoucí atom bromu), mohlo by samovolně docházet k cyklizaci na indolon. Proto byl zvolen jako výchozí reaktant methylester 2-nitrofenylactové kyseliny (**Obrázek 50**), kde po bromaci tato komplikace nehrozí.



Obrázek 50

Komerčně dostupná 2-nitrofenyloctová kyselina byla dle literatury³⁵⁷ esterifikována a takto získaný methylester byl následně bromován nejprve pomocí komplexu dioxan-brom. Bylo zjištěno, že reakce neprobíhá, a proto byla zvolena bromace pomocí NBS a dibenzoylperoxidu v CCl₄ (*Schéma 83*).

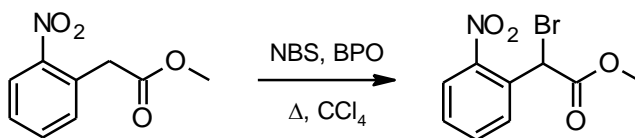


Schéma 83

Jelikož se jedná o radikálovou reakci a nitroskupina je v rezonanci se vznikajícím radikálem, reakce probíhala velmi pomalu. Bylo zjištěno, že když se na počátku dávkuje tři ekvivalenty NBS a během třídenní reakce se po 12 hodinách přidává další množství dibenzoylperoxidu, posouvá se rovnováha ve směru k produktům a získá se α -bromester v lepším výtěžku 75 % oproti původní literatuře³⁵⁸ (22 %). V dalším kroku (*Schéma 84*) takto získaný α -bromester reagoval s thiobenzamidem v toluenu³⁷ za přítomnosti pyridinu, kdy vznikal 4-hydroxy-2-fenyl-5-(2-nitrofenyl)-1,3-thiazol (**7a**). Tento thiazol **7a** se podle ¹H a ¹³C NMR spekter vyskytuje v enolformě a nebyla u něj pozorována žádná fluorescence.

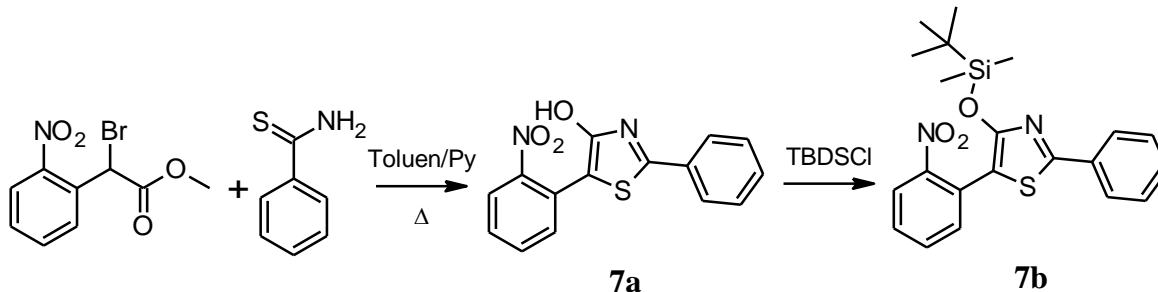


Schéma 84

Dalším krokem měla být redukce³⁵⁹ nitroskupiny na požadovanou aminoskupinu. Redukci jsem prováděl v THF pomocí plynného vodíku za přítomnosti palladia. Po zfiltrování a odpaření reakční směsi bylo zjištěno, že se jedná o pestrou směs produktů, kterou dále nebylo možné separovat krystalizací nebo pomocí kolonové chromatografie. Z tohoto jsem usoudil, že za použitých podmínek by také mohlo docházet k redukci karbonylové skupiny na thiazolovém kruhu (ta může být rovnovážně přítomna díky keto-enolové tautomerii). Proto byla tato hydroxyskupina blokována³⁶⁰ pomocí chránicí skupiny TBDMS (*Schéma 84*). Takto chráněný thiazol **7b** byl opět redukován za stejných podmínek (H₂/Pd), avšak opět byla získána

nedělitelná směs produktů. Nakonec byla vyzkoušena redukce³⁶¹ pomocí SnCl₂ v EtOH a i v tomto případě byl výsledek neúspěšný.

Z důvodu problémové redukce nitroskupiny byl hledán takový postup (*Schéma 85*), kdy po reakci bromovaného derivátu s thioamidem nebude potřeba redukci provádět. Nejprve byl proto redukován³⁶² methylester kyseliny 2-nitrofenyloctové (H₂/Pd) a získaný 2-aminofenylacetát byl kvůli následné radikálové bromaci v CCl₄ a případné nežádoucí cyklizaci chráněn na aminoskupině pomocí BOC skupiny.

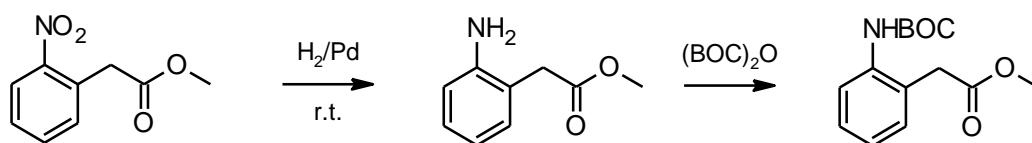


Schéma 85

Tato bromace³⁶³ BOC-chráněného esteru 2-aminofenylacetové kyseliny v CCl₄ za přídavku benzoylperoxidu se však nezdařila.

V průběhu těchto neúspěšných pokusů o přípravu aminofenylthiazolu **9a** bylo paralelně zjištěno, že pro reakci 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu s jinými thioamidy než je 4-methoxythiobenzamid se z reakční směsi vylučují příslušné 2-aryl-5-(2-aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly (**9b-f**) ve směsi s (3*Z*)-3-[amino(aryl)methylen]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ony (**8b-i**), a to ve formě hydrobromidů (*Schéma 86*).

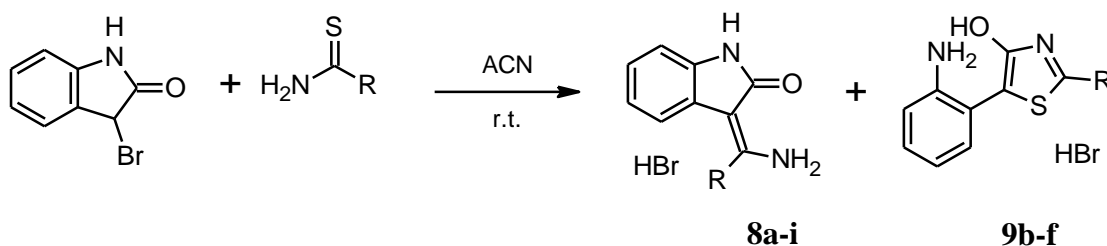


Schéma 86

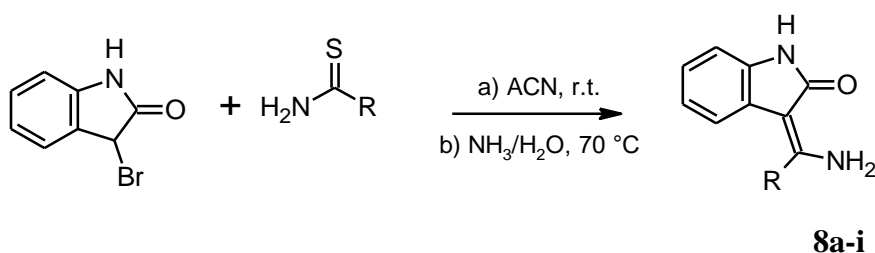
Zastoupení obou produktů ve vyloučeném podílu shrnuje *Tabulka 8*.

Tabulka 8 – Výtěžky reakce 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu (1,41 mmol) s arylthioamidy (1,41 mmol) po vyloučení z ACN při laboratorní teplotě.

	Arylthioamid (Ar-CSNH ₂)	Výtěžek 8 + 9 (g)	Teor. výtěžek 9 (g)	8 (%)	9 (%)
a	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0,47	0,53	100	0
b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0,47	0,51	12	88
c	C ₆ H ₅	0,42	0,49	5	95
d	4-Cl-C ₆ H ₄	0,48	0,54	5	95
e	3-Cl-C ₆ H ₄	0,46	0,54	10	90
f	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	0,51	0,59	17	83
g	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	0,51	0,55	100	0
h	2-Pyridyl	0,44	0,49	100	0
i	2-Thienyl	0,42	0,50	20	80

Z tabulky (**Tabulka 8**) je jasné, že ve většině případů je upřednostněn vznik 2-aminofenylthiazolů **9b-f,i**. Výjimkou je 4-methoxyderivát, 4-dimethylaminoderivát a 2-pyridylderivát, kde vzniká pouze **8a,g,h**.

Při pokusu o izolaci thiazolů **9b-f,i** ve formě volné báze docházelo k transformaci na produkt Eschenmoserova couplingu **8b-f,i** již po rozpuštění (voda, methanol, EtOAc) za laboratorní teploty a po zahřátí docházelo k jejímu dalšímu urychlení. Těchto poznatků bylo využito pro syntézu (3*Z*)-3-[amino(aryl)methyliden]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů (**8a-i**) (**Schéma 87**) ve výtěžcích 69-82 %.



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R	4-CH ₃ OPh	4-CH ₃ Ph	Ph	4-ClPh	3-ClPh	4-CF ₃ Ph	(CH ₃) ₂ N	2-Py	2-Th

Schéma 87

Některé z těchto sloučenin (**8a-c**) jsou již popsány, konkrétně indolon **8c** je popsán ve třech publikacích³⁶⁴⁻³⁶⁶, přičemž jeho příprava je relativně složitá nebo se při ní dosahuje nízkých výtěžků. Sloučeniny **8a,b** jsou popsány v patentech^{367,368}.

Indolon **8c** lze připravit³⁶⁴ cyklizací 2-(fenylethynyl)fenyl isokyanátu za účasti FeCl₃ poskytující 3-(fenylchlormethylen)indolon (*E/Z* 70:30), který je stereospecificky převeden

pouze na *Z* isomer **8c** (*Schéma 88*). Dalším postupem³⁶⁵ přípravy **8c** je opět cyklizace 2-(fenylethynyl)fenylisokyanátu tentokrát za účasti Pd⁰ katalyzátoru, kdy stereospecificky vzniká trifluoracetylovaný meziprodukt, který je následnou hydrolyzou převeden na **8c** ve směsi isomerů (*Z/E* > 20:1) (*Schéma 88*). Obě tyto metody poskytují vysoké výtěžky.

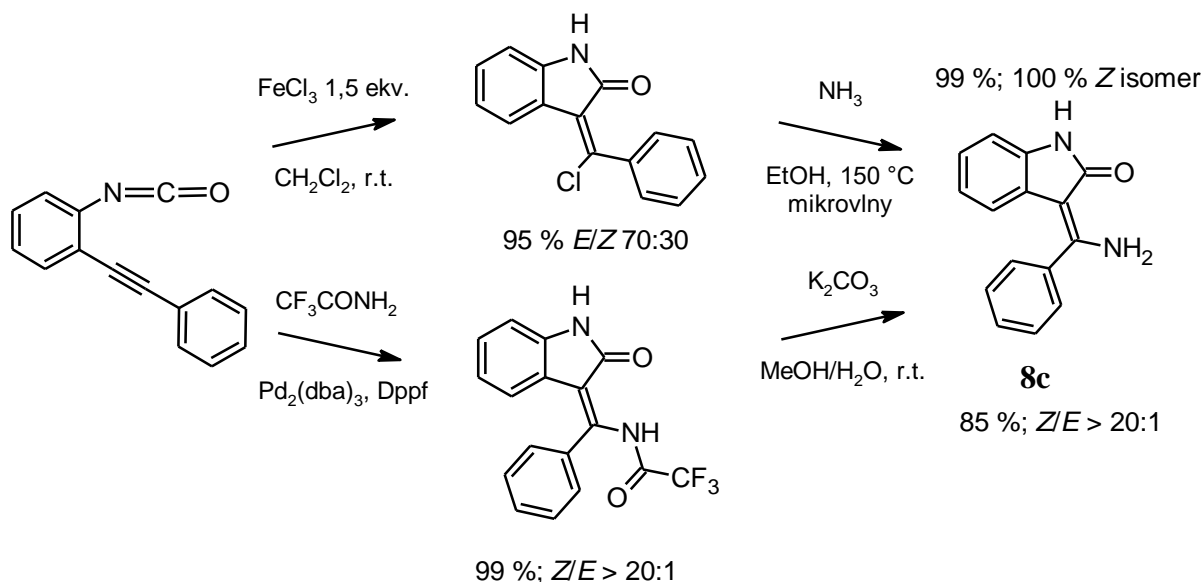


Schéma 88

Další popsáný postup³⁶⁶ přípravy indolonu **8c** spočívá v reakci 2-methyl-4-fenyl-chinazolin-3-oxidu s estery acetylendikarboxylové kyseliny, kdy dochází k adici a následnému přesmyku na ester (2*E*)-2-[2-(acetylamino)fenyl]-3-amino-3-fenylprop-2-enové kyseliny v malém výtěžku (20-28 %). Následnou bazickou hydrolyzou dojde ke zformování indolonového kruhu **8c** (*Schéma 89*). Hydrolyza probíhá s lepšími výtěžky než předchozí krok (59-83 %).

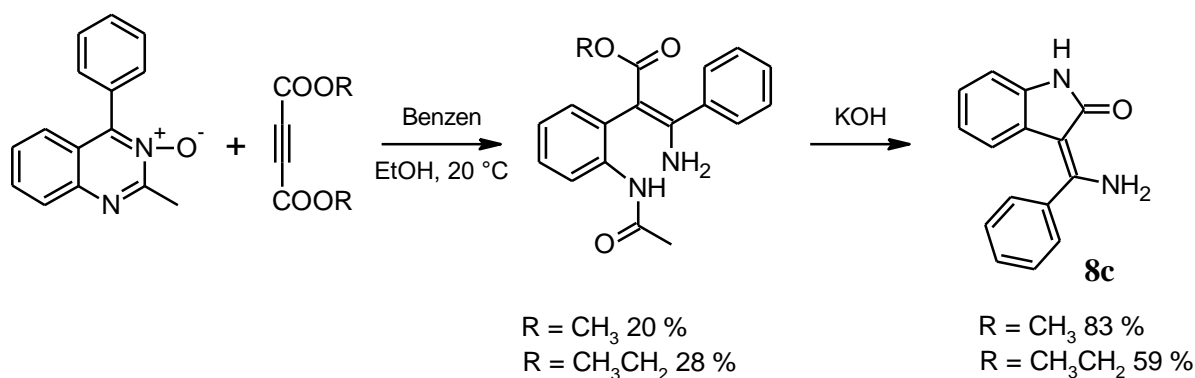


Schéma 89

Indolon **8a** lze připravit³⁶⁷ i z příslušně substituovaného benzonitrilu (*Schéma 90*). V prvním kroku se z nitrilu připraví příslušný imidoester, který následně v bazickém prostředí reaguje s indol-2-onem na indolon **8a**.

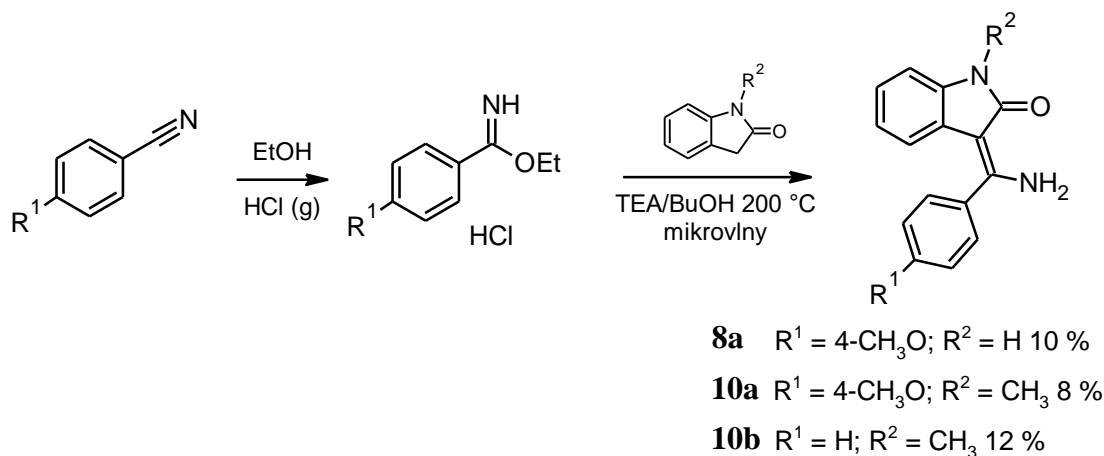


Schéma 90

Takto připravené sloučeniny vykazují biologickou aktivitu a uplatňují se jako inhibitory nebo aktivátory proteinové kinázy^{367,368}, která hraje významnou roli při kontrole růstu a dělení buněk. Strukturu 3-methylenoxindolu lze nalézt i v mnoha dalších biologicky aktivních sloučeninách³⁶⁹⁻³⁷⁹.

Dále jsem se snažil izolovat příslušné thiazoly **9b-i** ve formě volné báze, přičemž se jednalo o velmi komplikovaný úkol, neboť při použití standardních čistících postupů vždy docházelo k transformaci na produkty Eschenmoserova couplingu (**8b-f,i**). Nejlepší postup pro získání thiazolů byl následující: Surové thiazoly, které se vyloučily z roztoku ACN ve formě hydrobromidu, byly převedeny na volnou bázi pomocí rychlé extrakce do etheru, ke kterému byla přidána voda s přídavkem amoniaku. Organická fáze byla co nejrychleji vakuově odpařena při laboratorní teplotě, neboť po zahřátí by docházelo opět k transformaci na produkt Eschenmoserova couplingu. Po odpaření rozpouštědla bylo k pevnému podílu přidáno malé množství ethanolu a následně byla tato suspenze zfiltrována a promyta malým množstvím studeného ethanolu. Takto byly získány 2-aminofenylthiazoly **9b-f** v dostatečné čistotě. Thiazol **9h** nebyl získán, přestože po vyloučení z roztoku ACN byl přítomen v 80% zastoupení (*Tabulka 8*, str. 114), avšak během extrakce došlo k jeho kompletnímu přesmyku na produkt Eschenmoserova couplingu. Takto připravené thiazoly byly charakterizovány pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie, HRMS a elementární analýzy.

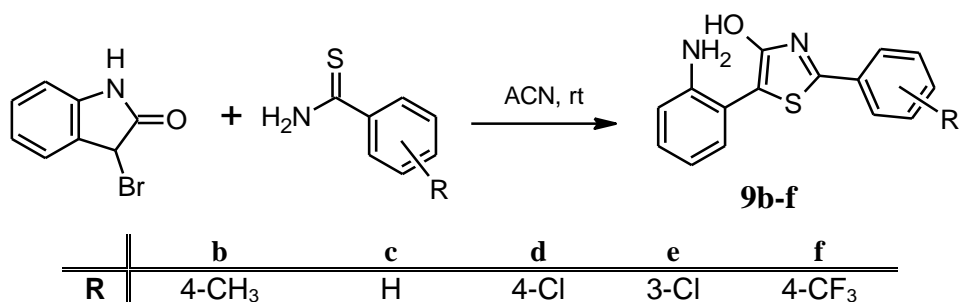
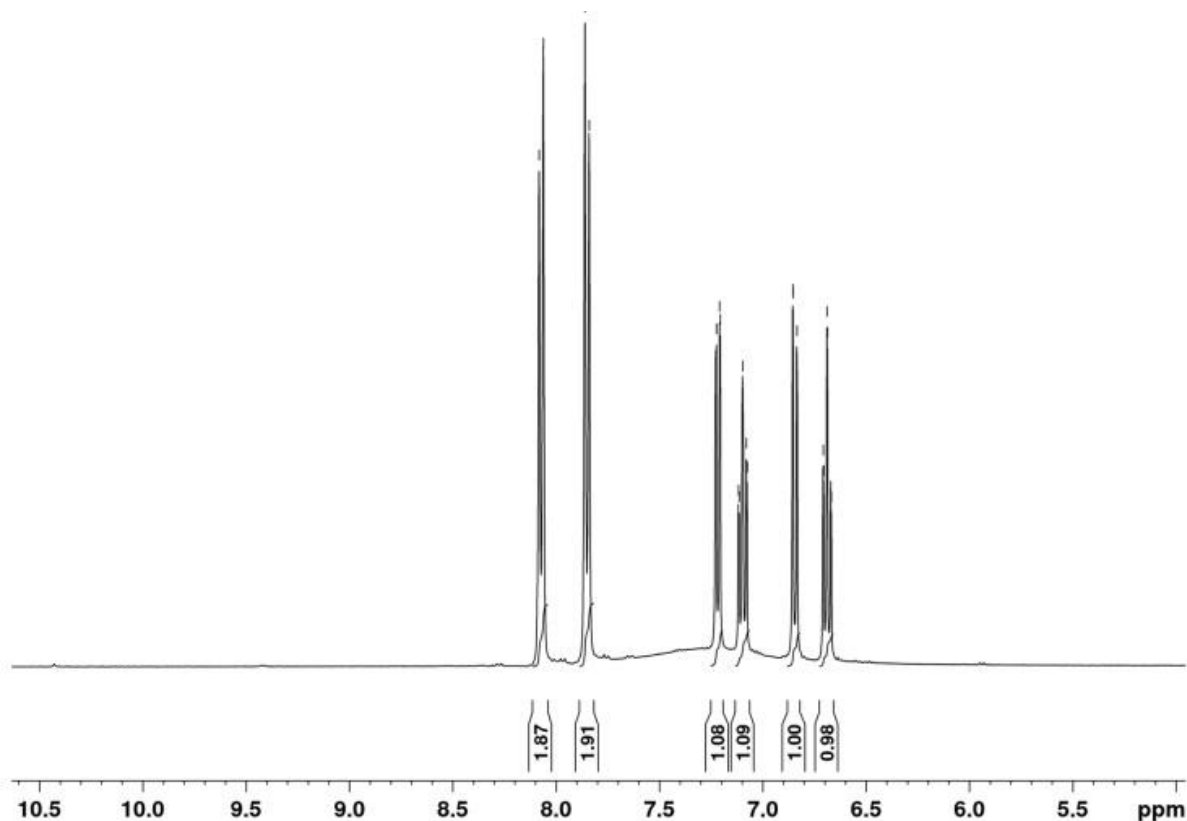


Schéma 91

Dle elementární analýzy a HRMS složení odpovídalo buď thiazolu nebo volné bázi intermediátu **In** (Schéma 81, str. 110). Struktura tohoto isomerního intermediátu **In** však byla vyloučena pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie. V ¹H NMR spektru sloučeniny **9f** (DMSO-*d*₆) je přítomen kromě aromatických protonů pouze velmi široký singlet ve stejné oblasti patřící aminoskupině skupině a hydroxyskupině (Obrázek 51).

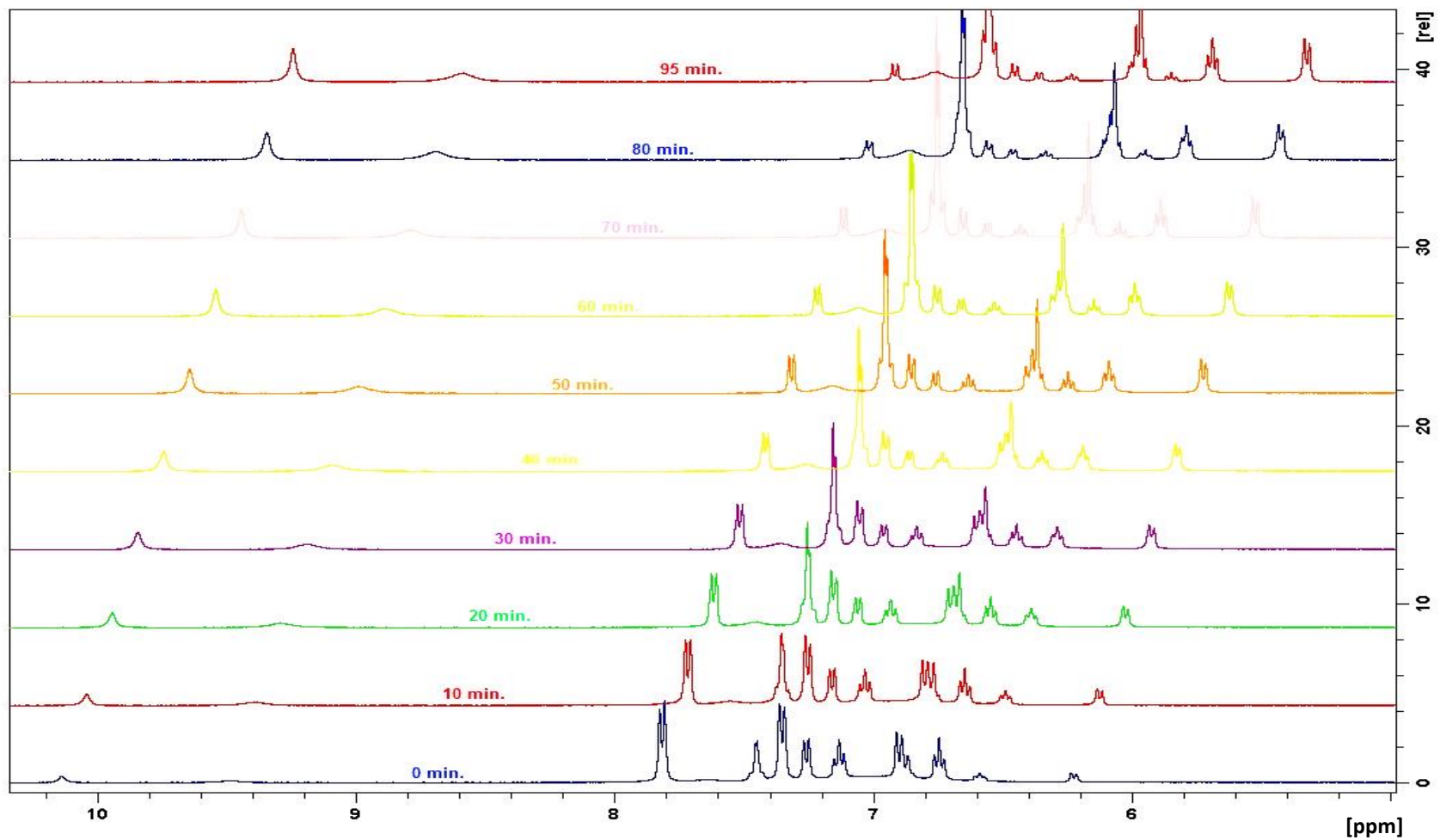


Obrázek 51 – ¹H NMR spektrum sloučeniny **9f** v roztoku DMSO-*d*₆

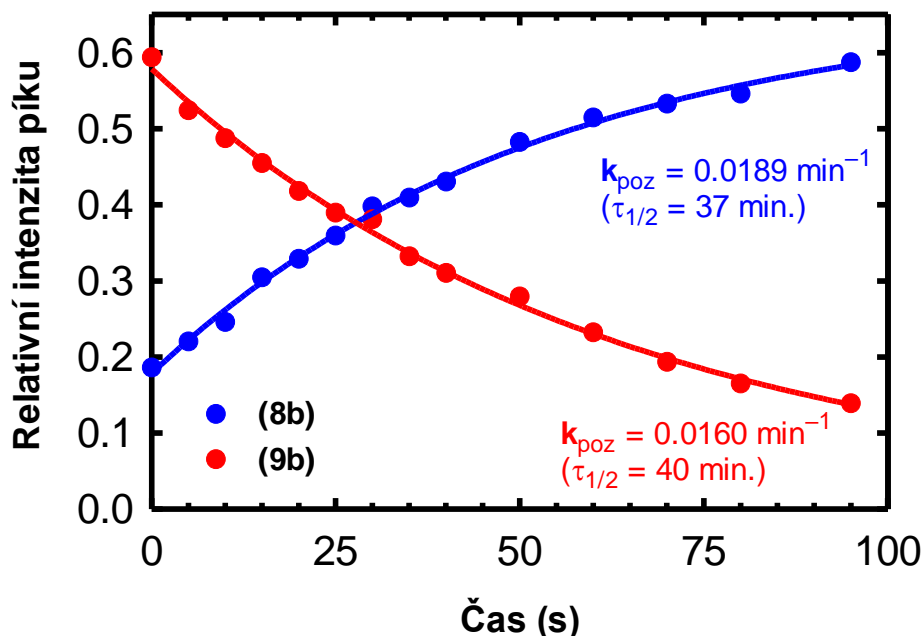
Toto rozšíření je pravděpodobně způsobeno rychlou vzájemnou chemickou výměnou mezi vodou, která je přítomna v rozpouštědle a kyselými NH₂ a OH skupinami. Ve spektru ale chybí signál CH, který by byl přítomen u **In** nebo by se mohlo jednat o ketotautomer 2-aminofenylthiazolů **9b-f**, u kterých by však byl očekáván chemický posun¹⁵⁵ CH okolo

5,40-5,80 ppm. Rovněž v ^1H NMR spektru není přítomen signál okolo 10,4-10,8 ppm, který je typický pro NH skupinu indol-2-onu. Stejně závěry lze vyvodit z ^{13}C APT spektra. Ve spektru nejsou přítomny signály okolo 55 a 182 ppm patřící CH a C=O uhlíkům. Na druhou stranu spektrum obsahuje signál kvarterních uhlíků C₂ (158,9-161,4 ppm), C₄ (157,2-158,1 ppm) a C₅ (105,9-108,4 ppm), které jsou typické pro 4-hydroxythiazoly^{360,380}. Všechna tato měření potvrzují, že struktura obsahuje thiazolový kruh.

Jak již bylo zmíněno výše, připravené thiazoly jsou nestabilní zvláště v roztoku nebo při zahřívání. Za těchto podmínek pomalu podléhají přesmyku na odpovídající produkty Eschenmoserova couplingu **8b-f**. Tato transformace byla pozorována v roztoku DMSO v ^1H NMR spektrech při 70 °C snímaných v pravidelných časových intervalech (**Obrázek 52**, **Obrázek 53**), kde signály thiazolů postupně mizí a objevují se nové, které patří odpovídajícím 3-[amino(subst. fenylo)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-onům (**8b-f**).

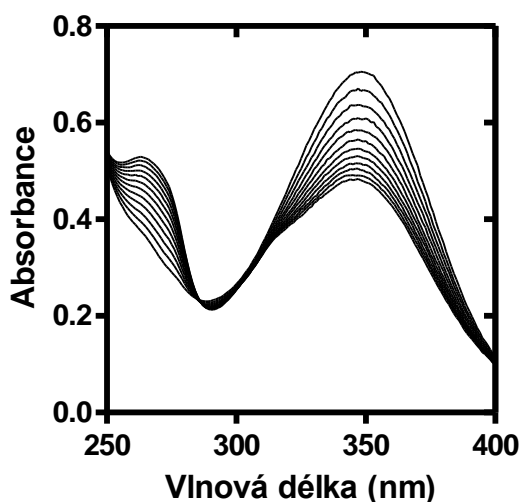


Obrázek 52 – ^1H NMR spektra sloučeniny **9c** v $\text{DMSO-}d_6$ při $70\text{ }^\circ\text{C}$ pořízená v časových intervalech.

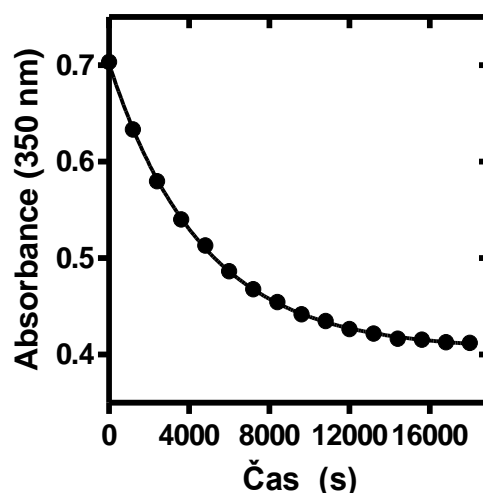


Obrázek 53 – Kinetické křivky reakce **9b** → **8b** získané z ¹H NMR spekter v DMSO-*d*₆ při 70 °C, pořizené v časových intervalech.

Během kinetického měření nebyl pozorován vznik stabilního intermediátu nebo vedlejšího produktu a lze tedy říci, že transformace se plně řídí kinetikou prvního řádu (**Obrázek 53**, str. 120), čemuž odpovídá i exponenciální kinetická křivka. Podobné výsledky byly získány pomocí UV-VIS časových spekter (**Obrázek 54**, **Obrázek 55**) měřených v methanolu při 50 °C, kde také dochází k transformaci na produkty Eschenmoserova couplingu (**8b-f**).



Obrázek 54 – Spektrální záznam reakce **9c** → **8c** v methanolu při 50 °C. Spektra snímána po 600 s intervalech. Kvůli přehlednosti byla spektra po čase 7200 s vynechána.



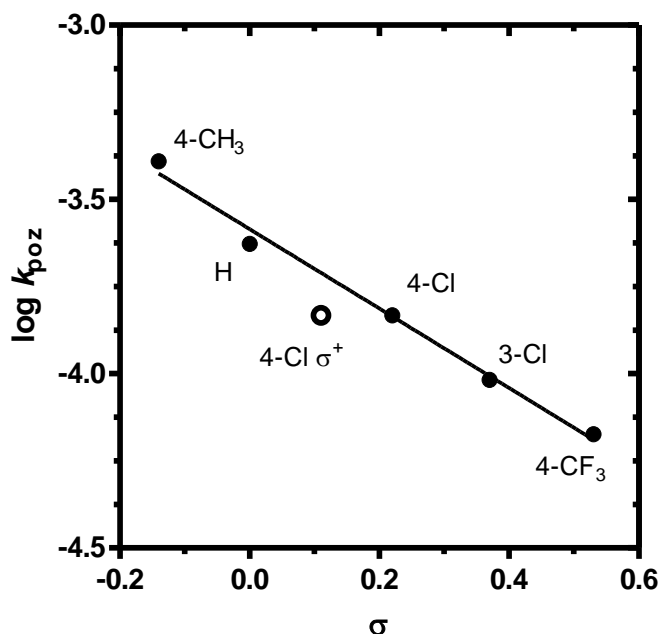
Obrázek 55 – Kinetická křivka reakce **9c** → **8c** při 350 nm v methanolu při 50 °C. Kvůli přehlednosti jsou body zobrazeny po 1200 s intervalech.

V tabulce (*Tabulka 9*) jsou zaznamenány hodnoty pozorované rychlostní konstanty k_{poz} , které byly získány proložením experimentálních dat nelineární regresí (exponenciála).

Tabulka 9 – Pozorované rychlostní konstanty (k_{poz}) a reakční poločasy $\tau_{1/2}$ transformace **9b-f** na **8b-f** v roztoku methanolu při 50 °C.

Thiazol	$10^4 \cdot k_{\text{poz}}$ (s^{-1})	$\tau_{1/2}$ (s)
9b	4,06	1706
9c	2,36	2941
9d	1,47	4715
9e	0,96	7220
9f	0,67	10345

Z tabulky je patrné, že elektronodonorní substituent (CH_3) urychluje transformaci na indolon **8**, zatímco elektronakceptorní substituenty (4-Cl, 3-Cl, 4- CF_3) tento proces zpomalují (*Tabulka 9*). Toto zjištění plně odpovídá faktu, že deriváty 4-(CH_3) $_2$ N a 4- CH_3O vůbec nebyly zachyceny. Všechny pozorované rychlostní konstanty dobře splňují *Hammettovu* korelaci (*Obrázek 56*), která udává reakční konstantu $\rho = -1,14$.



Obrázek 56 – Závislost $\log k_{\text{poz}}$ na konstantách σ ●, resp. σ^+ ○ měřených v methanolu při 50 °C.

Překvapivě oba heteroaromatické deriváty **8h,i** se odchyľují od tohoto chování. Zatímco u elektronově bohatého 2-thienylu se v prvním kroku reakce vylučuje převážně hydrobromid thiazolu **9i** (všechny pokusy o jeho izolaci však selhaly), u elektronově chudého 2-pyridylu

v surovém produktu nebyl thiazol **9h** vůbec detekován. V případě elektronově bohatého dimethylamino derivátu **8g** také nebyla po vyloučení detekována přítomnost thiazolu **9g**.

Z obou zmíněných pozorování lze odvodit, že transformace thiazolů **9b-f** na **8b-f** musí zahrnovat reverzní atak aminoskupiny na uhlík C₄, po kterém následuje otevření thiazolového kruhu poskytující nestabilní intermediát **In**. Tento intermediát následně podléhá Eschenmoserovu couplingu (*Schéma 92*) skrz nestabilní thiiranový adukt. Celá reakční sekvence začíná reakcí bromindolonu s thioamidy, kdy kineticky vznikají 2-aminofenythiazoly (**9b-f**) (při pokojové teplotě) nebo termodynamicky řízenou kontrolou probíhá následná transformace **9b-f** na **8b-f** (při zvýšené teplotě).

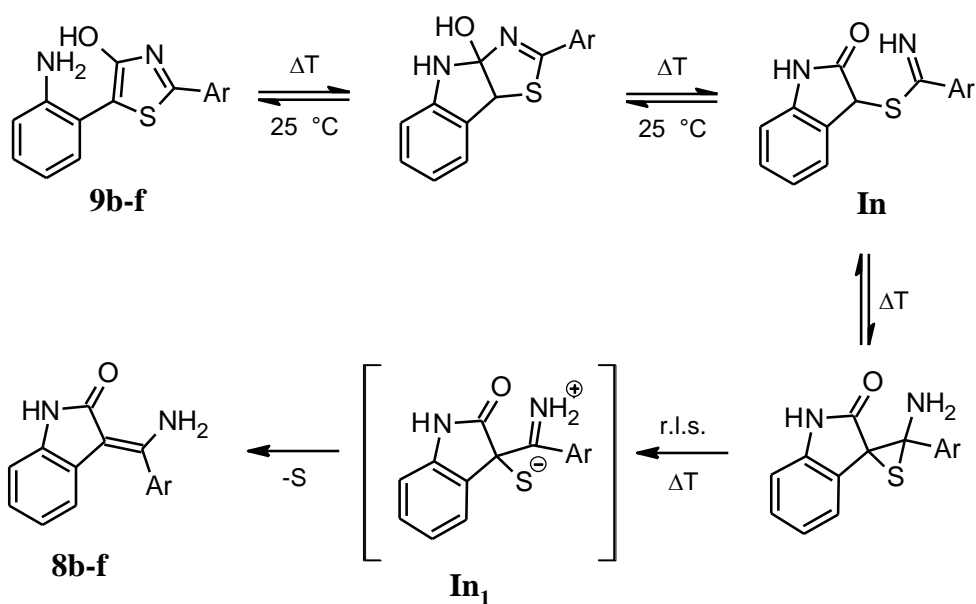


Schéma 92

Tvorba indolového kruhu, otevírání thiazolového kruhu a také tvorba kruhu thiiranového by měly být urychlovány elektronakceptorními substituenty na benzenovém jádře. Byl však pozorován opačný trend v reaktivitě ($\rho = -1,14$). Rychlost limitující stupeň tedy musí zahrnovat otevírání thiiranového kruhu, což je jediný krok, který je urychlován elektrondonorními substituenty³⁸¹. Termická extruze atomu síry byla kineticky studována pouze pro 2,2-dichlor-3-(9-fluorenyl)thiiran^{382,383}, pro který byl navržen monomolekulární mechanismus zahrnující iontové štěpení vazby C–S a bimolekulární mechanismus zahrnující řetězení atomů síry. V této studii neměla uvolněná síra vliv na rychlostní konstantu³⁸³. Má pozorování souhlasí s těmito výsledky, kterým odpovídá monomolekulární mechanismus zahrnující iontové štěpení vazby C–S. Substituenty na benzenovém jádře „vidí“ tvorbu pozitivního náboje na uhlíku vedle benzenového jádra, který je částečně kompenzován tvorbou negativního náboje na atomu síry

a rezonancí s elektronovým párem sousední aminoskupiny (**Schéma 92**, str. 122). Nicméně intermediát **In₁** pravděpodobně nemá strukturu volného kationtu, protože pro 4-Cl derivát **9d** bylo dosaženo lepší lineární *Hammettovy* závislosti (**Obrázek 56**, str. 121) při dosazení konstanty $\sigma = 0,22$ než $\sigma^+ = 0,11$.

Další malá strukturální změna v molekule 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu, tj. zavedení methylskupiny na atom dusíku indolu (výchozí laktam je 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on), způsobila podstatný rozdíl v reaktivitě s thiobenzamidy. V tomto případě nebyla vůbec detekována přítomnost příslušných thiazolů po vyloučení z ACN a docházelo pouze k tvorbě příslušných produktů Eschenmoserova couplingu (**10a-e**). Tato změna reaktivity je nejspíše způsobena horší odstupující methylamino skupinou ve srovnání s aminoskupinou při transformaci **In** na odpovídající thiazol. Analogickou reakcí bylo připraveno pět derivátů 3-[amino(subst.fenyl)methyliden]-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů (**10a-e**), které byly dále charakterizovány pomocí ¹H a ¹³C NMR spektroskopie, HRMS (MALDI+) a elementární analýzy.

U získaných thiazolů (**9b-f**) byly zkoumány acidobazické vlastnosti, které byly studovány v roztoku DMSO pomocí UV-VIS spektrofotometrie. Snížená kyselost 4-hydroxyskupiny je nejspíše způsobena tvorbou silné intramolekulární vodíkové vazby mezi NH₂ a OH skupinami. Tato intramolekulární vodíková vazba zvyšuje rigiditu celé molekuly (**Schéma 93**).

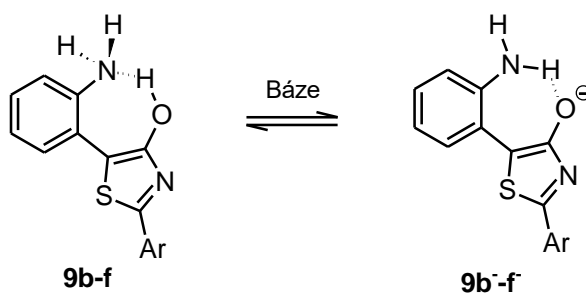
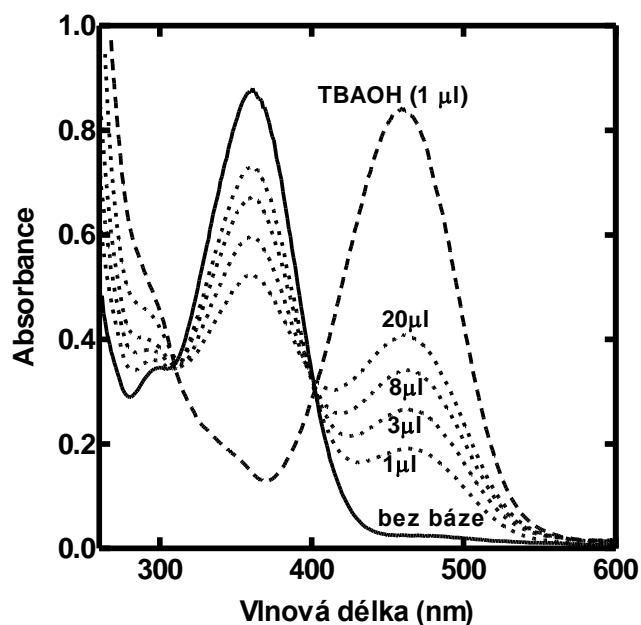


Schéma 93

Bylo zjištěno, že thiazoly (**9b-f**) jsou méně kyselé než 2-hydroxyfenylthiazoly (**3a-h**), protože postupným přidáváním triethylaminu ($pK_a = 9,07$ v DMSO)³⁴¹ dochází pouze k částečné disociaci 4-hydroxyskupiny thiazolu (**Obrázek 57**). Úplné deprotonace bylo dosaženo až po přidavku 1 μ l 25% roztoku TBAOH, což je velmi silná báze (srovnej s tetramethylammonium hydroxidem, pro který je stanovena³⁸⁴ $H_- = 26,2$ v DMSO).



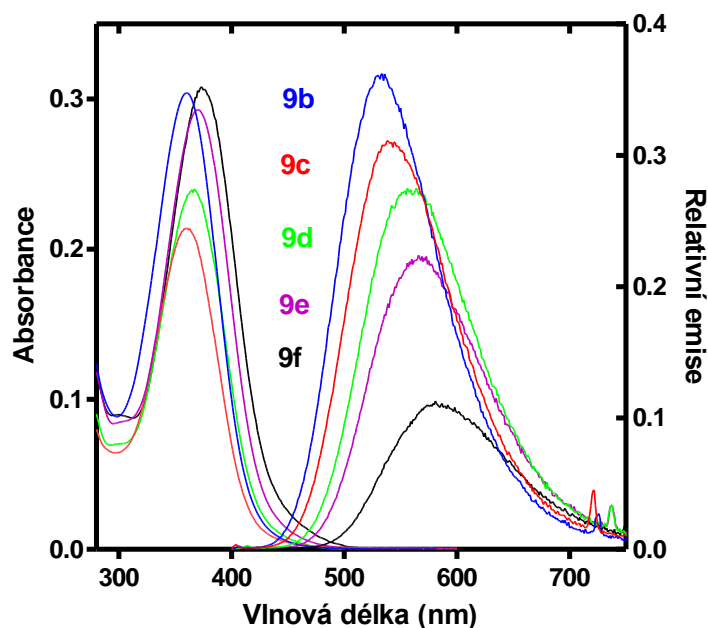
Obrázek 57 – Absorpční spektra **9c** v DMSO (tučná linie), po přidavku různého množství TEA (objem v μl zaznamenán přímo v obrázku). Spektrum **9c⁻** bylo získáno po přidavku 1 μl TBAOH.

7.7. Spektrální vlastnosti 5-(2-aminofenyl)-4-hydroxythiazolů (**9b-f**)

Zatímco zavedení hydroxyskupiny do *ortho*-pozice způsobilo malý bathochromní posun (viz. *kap. 7.4*, str. 93), obdobné zavedení aminoskupiny způsobilo naopak hypsochromní posun okolo 6 nm. Všechny připravené thiazoly (**9b-f**) disponují jasně žluto-zelenou fluorescencí a jejich emisní spektra, stejně jako absorpční maxima (λ_{em}) jsou zobrazena a zaznamenána v tabulce (*Tabulka 10*) a na obrázku (*Obrázek 58*, str. 125). Jejich chování je podobné jako u hydroxyfenylthiazolů (**3a-h**, *kap. 7.4*, str. 93), u kterých byla pozorována jasně modrá fluorescence. ($\lambda_{\text{em}} = 440\text{-}480\text{ nm}$).

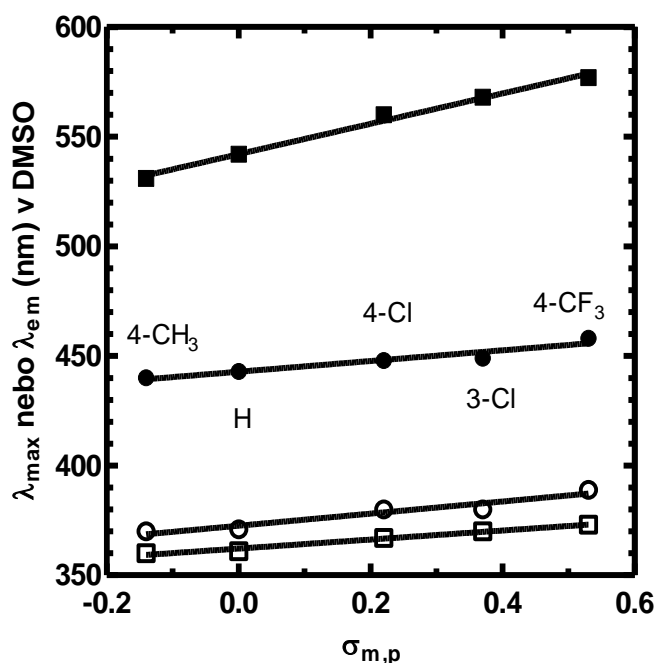
Tabulka 10 – Experimentální absorpční (λ_{A}) a fluorescencenční (λ_{F}) maxima, Stokesovy posuny ($\Delta\tilde{\nu}$) a fluorescencenční kvantové výtěžky (Φ) pro **9b-f** a **9b⁻-f⁻** v DMSO.

	$\lambda_{\text{max}}^{\text{exp}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{vyp}}$ (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\tilde{\nu}$ (cm^{-1})	Φ
9b	360	345	531	8945	0.36
(9b⁻)	(459)	(566)	(633)	(5989)	(0.36)
9c	361	352	542	9251	0.31
(9c⁻)	(463)	(573)	(640)	(5973)	(0.29)
9d	367	369	560	9391	0.27
(9d⁻)	(477)	(593)	(657)	(5744)	(0.26)
9e	370	366	568	9421	0.22
(9e⁻)	(482)	(594)	(661)	(5618)	(0.23)
9f	373	380	577	9479	0.11
(9f⁻)	(498)	(623)	(696)	(5713)	(0.13)



Obrázek 58 – Absorpční a fluorescenční spektra sloučenin **9b-f** v DMSO.

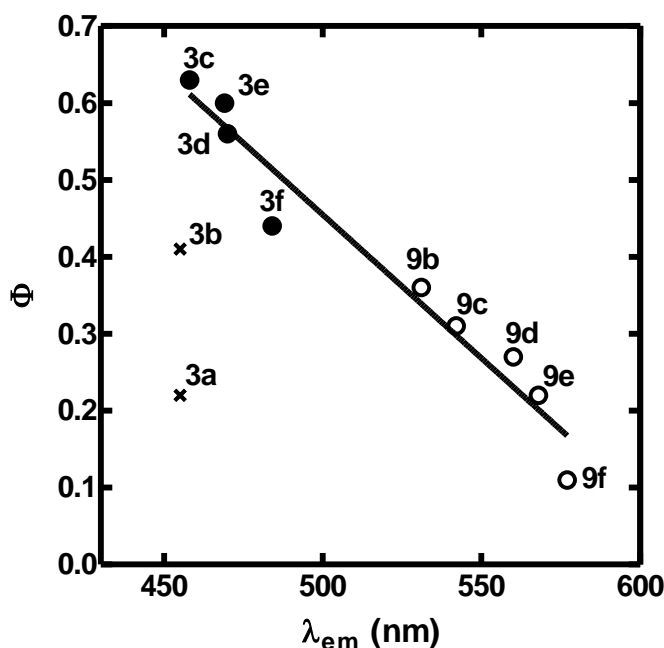
Je pozoruhodné, že vlnové délky jak absorpčních, tak fluorescenčních maxim mají lineární charakter při vynesení na *Hammettových* σ -konstantách (**Obrázek 59**) pro substituenty na benzenovém jádře, které je v poloze 2- thiazolu. Zatímco pro (2-hydroxyfenyl)thiazoly (**3a-h**) mají $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$ stejně jako λ_{em} stejnou citlivost ke změně substituentu (směrnice lineární závislosti je téměř stejná viz. **Obrázek 59**) pro sloučeniny **9b-f** je citlivost λ_{em} ke změně substituce cca 3,4 krát vyšší.



Obrázek 59 – Závislost λ_{\max} (\circ, \square) nebo λ_{em} (\bullet, \blacksquare) na hodnotách sigma $\sigma_{m,p}$ pro sloučeniny **3b-f** (\circ, \bullet) a pro **9b-f** (\square, \blacksquare) v roztoku DMSO.

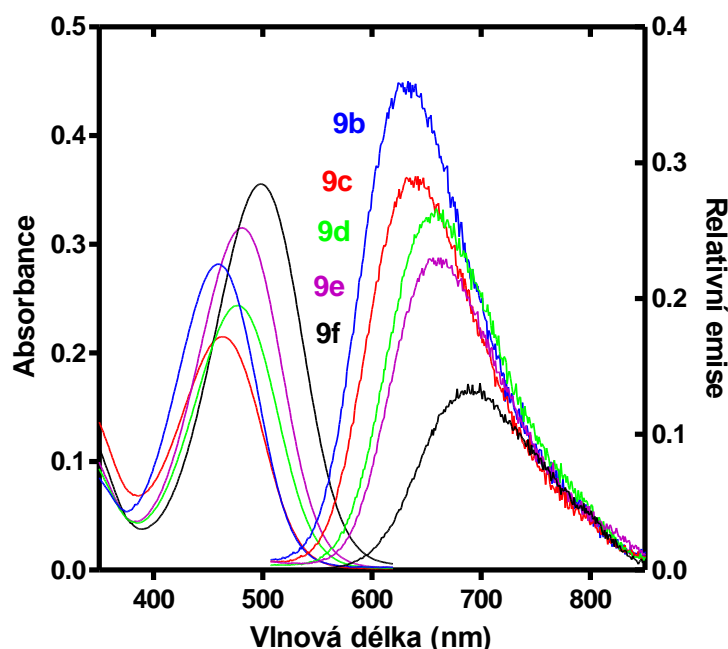
Kromě toho, Stokesovy posuny pro **9b-f** jsou přibližně dvakrát větší, než byly pozorovány pro strukturálně podobné 2-hydroxyfenylthiazoly (**3a-h**, *kap. 7.4*, str. 93) a dosahují neobvykle vysokých hodnot (8945-9479 cm^{-1}) pro takto malé molekuly. Dokonce pro mnohem větší 4-hydroxy-5-nitrofenyl-(pyren-1-yl)thiazoly³⁸⁵, obsahující podstatně rozšířenější aromatický systém, dosahují Stokesovy posuny pouze 8500 cm^{-1} . Takto velké Stokesovy posuny pro **9b-f** jsou nejspíše způsobeny částečnou změnou geometrie mezi Franck-Condonovým stavem S_1 a relaxovaným prvním excitovaným stavem (S_1^{rel}). Ačkoliv v základním stavu intramolekulární vodíková vazba fixuje dihedralní úhel okolo 77 ° (viz. níže) mezi thiazolem a 2-fenylovým kruhem, tak v excitovaném stavu je pravděpodobně molekula téměř planární. Zdá se, že přítomnost intramolekulární vodíkové vazby způsobuje rigiditu celého systému, který je příznivý pro fluorescenční vlastnosti, protože analogický thiazol bez NH_2 skupiny v *ortho*-pozici (není možnost vzniku intramolekulární vodíkové vazby) vykazuje slabší fluorescenci (Φ (**4**) = 0,13; srovnej Φ (**9c**) = 0,31).

Nicméně fluorescenční kvantové výtěžky (Φ) měřené pro **9b-f** lineárně klesají s elektronakceptorností substituentu ($\sigma_{\text{m,p}}$) a jsou nižší než kvantové výtěžky nalezené pro analogické 2-hydroxyfenylthiazoly (**3a-h**, *kap. 7.4*, str. 93). To ukazuje, že je zde lineární závislost mezi Φ a λ_{em} (*Obrázek 60*) u obou serií a ze kterých se značně odchyľují pouze methoxyfenyl (**3a**) a methylfenyl (**3b**) thiazol. Z obrázku (*Obrázek 60*) je patrné, že rychlostní konstanta nezářivé vnitřní konverze S_1^{rel} na S_0 (snížení Φ) se zvyšuje se snižující se mezerou mezi těmito dvěma stavy v závislosti na elektronakceptornosti substituentu.



Obrázek 60 – Závislost Φ na λ_{em} pro sloučeniny **9b-f** a **3a-f** v roztoku DMSO.

Při deprotonaci **9b-f** pomocí báze dojde k velkému bathochromnímu posunu absorpčního pásu z 360-373 nm v neutrální formě na 459-498 nm pro disociovanou formu (**9c**, *Obrázek 57*, str. 124, *Obrázek 61*). Bathochromní posun fluorescenčního maxima vykazuje prakticky stejný trend jako pro maxima ve formě neutrální. Ačkoliv jsou Stokesovy posuny mnohem menší než pro neutrální formu, jsou stále relativně vysoké (5713-5989 cm^{-1}). Nižší hodnoty Stokesových posunů korespondují s vypočtenou energií základního stavu, ve kterém je menší změna geometrie ve srovnání s neutrální formou (*Tabulka 11*). Za předpokladu, že první excitovaný stav (S_1) je téměř planární, menší změna v geometrii mezi stavy S_0 a S_1 generuje menší Stokesův posun. Na druhou stranu kvantové výtěžky (Φ) měřené pro **9b-f** (*Tabulka 10*, str. 124) zůstávají prakticky stejné a se zvyšující se elektronegativitou 2-fenylsubstituentu se snižují.



Obrázek 61 – Absorpční a fluorescenční spektra sloučenin **9b-f** v DMSO po přidavku 1 μl TBAOH (25% roztok v MeOH).

Pro lepší pochopení vztahů mezi strukturou, spektrálními a jinými fotofyzikálními vlastnostmi byly pro rovnováhu základního stavu, konformaci a charakteristiky prvního singletového stavu provedeny výpočty pomocí semiempirických metod PM3 a ZINDO/SCRT³⁴⁴. Všechny vypočtené teoretické výsledky pro **9b-f**, **9b-f** a sloučenina **4** (**9c/9c** bez NH_2 skupiny) jsou zaznamenány v tabulce (*Tabulka 11*).

Tabulka 11 – Teoretické spektrální charakteristiky pro $S_0 \rightarrow S_1$ přechody vybraných sloučenin s optimalizovanou geometrií. Vypočtené dihedrální úhly α [°] (mezi thiazolovým a 5-(2-aminofenylovým) kruhem) a β [°] (mezi thiazolovým a 2-(3- nebo 4- substit. fenylovým kruhem) pro sloučeniny **9b-f**, **4** a jejich anionty.

	E_{tr} [10^3 cm^{-1}] / [nm]	Síla oscilátoru	Hlavní konfigurační interakce	Dipólmoment [D]			Dihedrální úhel [°]
				S_0	S_1	α	β
9b	29.06/344	0.625	50-51(0.97)	4.0	7.5	76	15
(9b⁻)	(17.63/567)	(0.300)	50-51 (0.94)	–	–	(40)	(11)
9c	29.12/343	0.578	47-48 (0.96)	2.4	8.7	77	15
(9c⁻)	(17.47/572)	(0.296)	47-48 (0.95)	–	–	(31)	(11)
9d	28.80/347	0.611	50-51 (0.96)	4.4	11.1	76	15
(9d⁻)	(16.58/603)	(0.358)	50-51 (0.95)	–	–	(32)	(14)
9e	28.86/346	0.571	50-51 (0.96)	2.4	9.9	76	15
(9e⁻)	(16.83/594)	(0.300)	50-51 (0.95)	–	–	(40)	(11)
9f	28.60/350	0.565	59-60 (0.96)	5.2	13.4	75	19
(9f⁻)	(16.04/623)	(0.312)	59-60 (0.95)	–	–	(42)	(7)
4	28.31/353	0.653	44-45(0.97)	2.3	8.7	57	6
(4⁻)	(18.24/548)	(0.268)	44-45 (0.94)	–	–	(2)	(25)

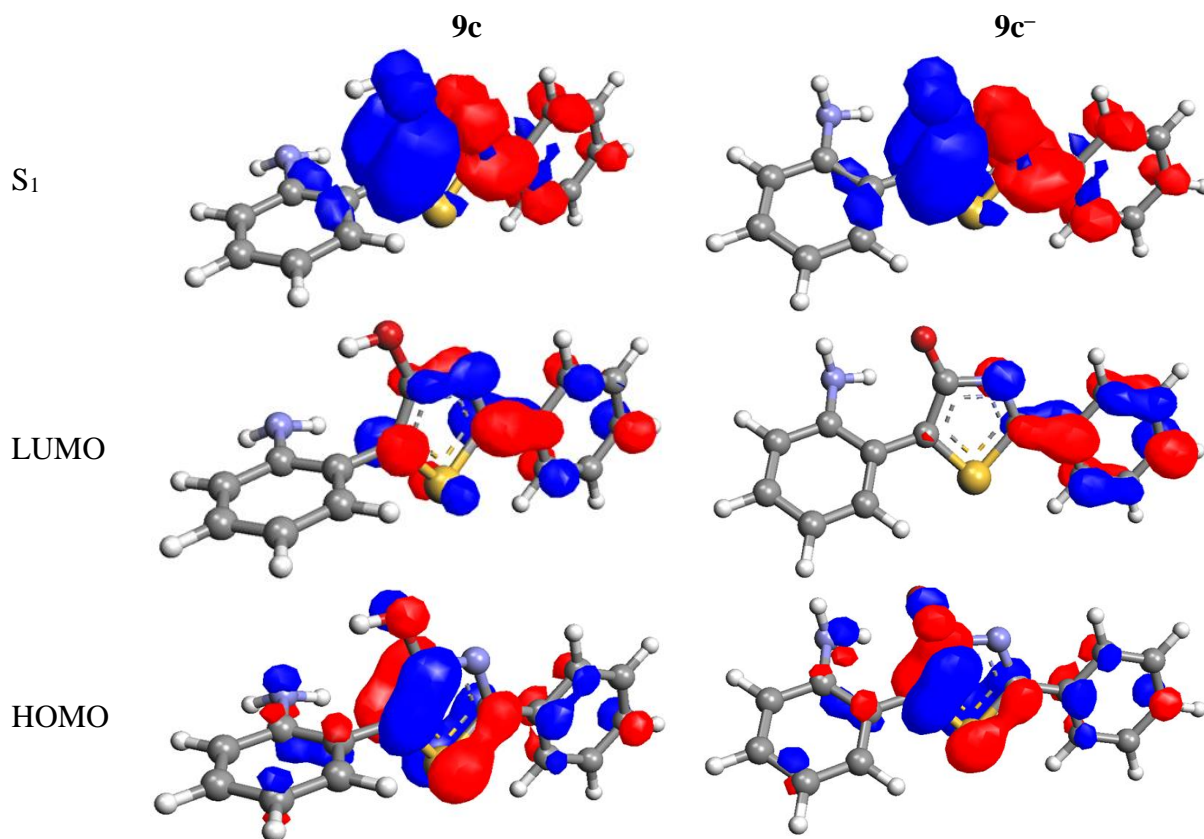
Podle optimalizované geometrie je dihedrální úhel mezi aminofenyl a hydroxythiazolovým kruhem pro **9b-f** blízký kolmé orientaci, která je favorizovaná pro tvorbu intramolekulární vodíkové vazby překryvem mezi antivazebným OH orbitalem a π -orbitalem aminoskupiny. Toto uspořádání je v souladu se zvýšenou kyselostí thiazolové hydroxyskupiny. Na druhou stranu tato orientace brání elektronovému propojení mezi těmito dvěma kruhy. Naopak, dihedrální úhel mezi thiazolovým kruhem a 4-substituovaným fenylovým kruhem je relativně malý a umožňuje jejich účinnou vzájemnou interakci.

První intenzivní absorpční pás studovaných sloučenin odpovídá povolenému „čistému“ π - π^* HOMO-LUMO S_0 - S_1 přechodu. Z distribuce hustoty π -elektronů HOMO a LUMO a hlavně z prvního excitovaného stavu je jasné, že tento přechod je dominantně spojen s přenosem náboje z donoru (HO- C_4 - C_5 thiazolového kruhu) k akceptorové části (N_3 - C_2 thiazolového kruhu a fenylového kruhu). Účast aminofenylové skupiny v prvním přechodu je minimální. Velká elektronová hustota mezi C_2 a C_2' atomy potvrzuje silné spojení mezi těmito dvěma kruhy a jejich vzájemnou planaritu v prvním excitovaném stavu. Vyšší dipólmoment znázorňuje přenos náboje prvního elektronového stavu (**Tabulka 11**, str. 128).

Ve srovnání s experimentálními absorpčními maximy jsou teoretické přechody (*Tabulka 10*, str. 124) hypsochromně posunuty ve vakuu a vykazují dobrou shodu pro DMSO (SCRF procedura v závislosti na ϵ , ν a δ rozpouštědla).

Optimalizovaná geometrie aniontů **9b-f** je silně odlišná od neutrální formy (*Obrázek 62*, str. 129). Je jasné, že orientace aminoskupiny je příznivá pro tvorbu intramolekulární vodíkové vazby. Toto souvisí s relativně malým dihedrálním úhlem β umožňujícím komunikaci mezi fenylovým kruhem a thiazolovým kruhem. Dihedrál ní úhel je relativně malý a prakticky stejný jako u neutrální formy. Oproti neutrální formě je aminoskupina donorem protonu při tvorbě vodíkové vazby. Tudiž 2n elektrony na dusíkovém atomu mohou interagovat s 2π elektrony na fenylovém kruhu, jak je patrné z elektronové hustoty HOMO (*Obrázek 62*, str. 129). LUMO je lokalizovaný převážně na 2-fenylovém kruhu a na C₂-C_{2'} vazbě s výsledkem silného vnitřního přenosu náboje HOMO-LUMO přechodu, a tudíž silného bathochromního posunu 2-fenylového kruhu.

Z prezentovaných dat je patrné, že použitá ZINDO metoda nadhodnocuje CT charakter S₀-S₁ přechodu a předpovídá absorpci iontů bathochromně. Nicméně tato metoda popisuje dobře trend bathochromního posunu v závislosti na substituci na 2-fenylovém kruhu.



Obrázek 62 – HOMO, LUMO a S₁ orbitály sloučeniny **9c** v neutrální a disociované formě.

8. Závěr

Reakcí 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu s reaktanty nesoucími NCS fragment (thiomočoviny, thioamidy, thiokarbamáty a dithiokarbamáty) byly získány různé deriváty thiazolu. V případě reakce thiomočoviny byl dokonce zachycen meziproduct, a to isothiuroniová sůl, u které mohl být studován mechanismus transformace v různých roztocích pufrů. Celkem bylo získáno devět isothiuroniových solí a dvacet derivátů thiazolu, které nebyly dosud popsány a disponují zajímavými vlastnostmi (keto-enolová a amino-iminová tautomerie, fluorescence) a každý NCS fragment poskytuje jiný produkt (*Schéma 94*).

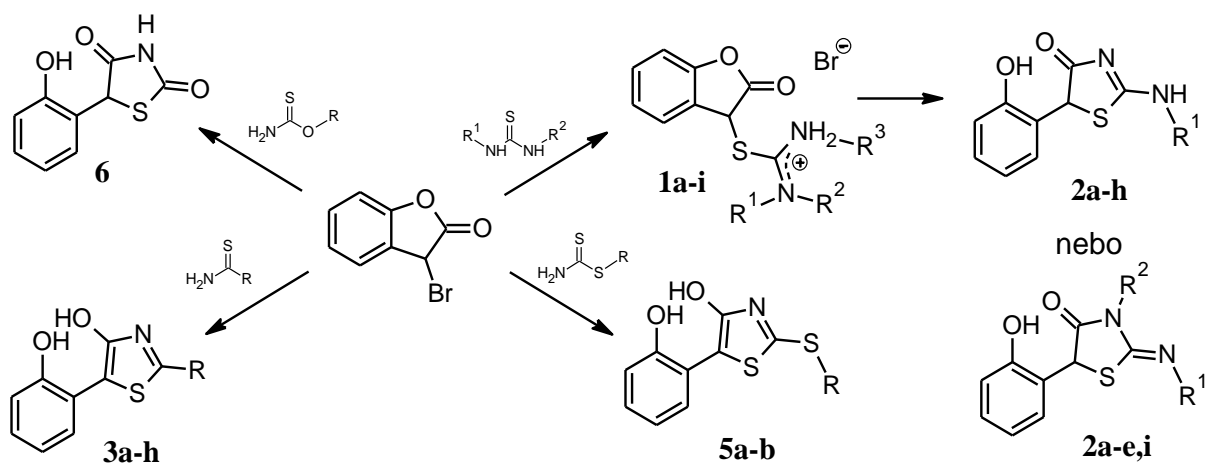


Schéma 94

Dále byla u 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu provedena izolobální záměna atomu kyslíku za dusík na 3-brom-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on. Reakcí s thioamidy byl očekáván 4-hydroxythiazol jako v případě 3-brom-1-benzofuran-2(3*H*)-onu, avšak bylo zjištěno, že v závislosti na substituovaném thioamidu vzniká směs dvou produktů. Ve směsi byl nalezen očekávaný 4-hydroxythiazol a neočekávaný produkt, který neobsahuje síru, tj. substituovaný 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on (*Schéma 95*). Lze tedy říci, že malou změnou struktury, došlo k velké změně reaktivity.

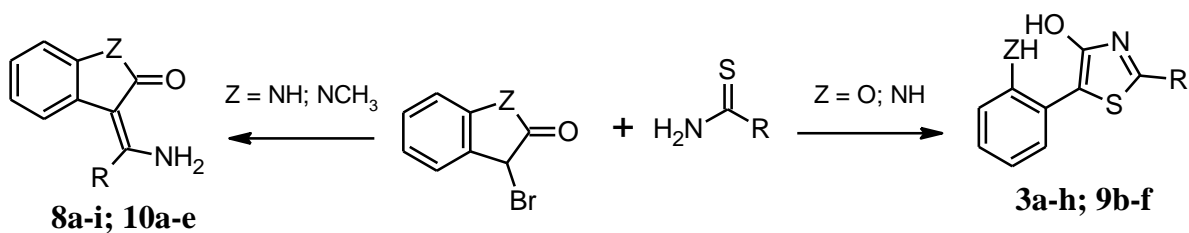


Schéma 95

Dále byly šetrnou separací získány 4-hydroxythiazoly **9b-f** (*Schéma 95*, str. 130), které v roztoku pomalu přesmykují na produkt Eschenmoserova couplingu. Bylo připraveno pět thiazolů, které nejsou v literatuře popsány a byly u nich zkoumány spektrální vlastnosti v různém prostředí. Dále bylo připraveno devět derivátů 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu, z nichž jsou tři popsány v literatuře, přičemž jejich syntéza je zde relativně složitá. V případě, kdy reagoval s thioamidy 3-brom-1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-on, nebyla vůbec detekována přítomnost příslušného thiazolu a bylo připraveno pět 1-methyl-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onů, z nichž dva jsou popsány v patentech jako inhibitory kinázy.

9. Literatura

1. CAS Home Page. <http://www.cas.org/> (přístupné 1. Leden 2017).
2. Balaban, A.T.; Onicu, D. C.; Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777–2812.
3. García-Valverde, M.; Torroba, T. *Molecules* **2005**, *10*, 318–320.
4. Dua, R.; Shrivastava, S.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K. *Adv. Biol. Res.* **2011**, *5* (3), 120–144.
5. Jug, K.; Köster, A. M. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 163–169.
6. Jug, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1344–1348.
7. Horner, K. E; Karadakov, Peter B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7150–7157.
8. Moine, G.; Hohmann, H.; Kurth, R.; Paust, J.; Hähnlein, W.; Pauling, H.; Weimann, B.; Kaesler, B. **2011**. Vitamins, 6. B Vitamins. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
9. Ohno, M., Otsuka, M., Okamoto, Y., Yagisawa, M. and Kondo, S. **2011**. Antibiotics, 1. General. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*.
10. García-Rodríguez, J. A.; Muñoz Bellido, J. L.; García Sánchez, J. E. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1995**, *5* (4), 231–243.
11. Muir, R. D.; Shamleffer, V. J.; Jones L. R. *J. Bacteriol.* **1942**, *44*, 95–110.
12. Kempf, D. J.; Sham, H. L.; Marsh K. C.; Flentge C. A.; Betebenner, D.; Green, B. E.; McDonald, E.; Vasavanonda, S.; Saldivar, A.; Wideburg, N. E.; Kati, W. M.; Ruiz, L.; Zhao, Ch.; Fino, L.; Patterson, J.; Molla, A.; Plattner, J. J.; Norbeck, D. W. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 602–617.
13. Cavaghan, M. K.; Ehrmann, D. A.; Byrne, M. M.; Polonsky, K. S. *J. Clin. Invest.* **1997**, *100*, 530–537.
14. Graham, D.J.; Green, L.; Senior R.J.; Nourjah, P. *Am. J. Med.* **2003**, *114*, 299–306.
15. U.S. Food & Drugs Administration Safety. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm173081.htm> (přístupné 10. Zář 2016).
16. Cantello B. C. C., Cawthorne M. A., Cottam G. P, Duff P. T., Haigh D., Kindley R. M., Lister C. A., Smith S. A., Thurlby P. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3977–3985.
17. Lehman J. M., Moore L B., Smitholiver T. A., Wilkinson W. O., Wilson T. M., Kliever S. A. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 12953–12956.
18. Kvapil M. *Farmakoterapie* **2005**, 26–29.
19. Státní úřad pro kontrolu léčiv: SÚKL. <http://www.sukl.cz/otazky-a-odpovedi-k-pozastaveni-registraci-leciv?highlightWords=rosiglitazon> (přístupné 10. Leden 2017).
20. Státní úřad pro kontrolu léčiv (SÚKL). <http://www.sukl.cz/pioglitazon-a-mozne-riziko-karcinomu-mocoveho-mechyre> (přístupné 10. Leden 2017).

21. U.S. Food & Drugs Administration Safety.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm143349.htm> (přístupné 10. Leden 2017).
22. U.S. Food & Drugs Administration Safety.
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm109136.htm> (přístupné 10. Leden 2017).
23. Biotechnolog Forschung Gmbh *Patent DE4138042 A1*, May 27, **1993**.
24. Bollag, D. M.; McQueney, P. A.; Zhu, J.; Hensens, O.; Koupal, L.; Liesch, J.; Goetz, M.; Lazarides, E.; Woods, C. M. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333.
25. Bystricky, B.; Chau, I. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2011**, *20*, 107–117.
26. Low, J. A.; Wedam, S. B.; Lee, J. J.; Berman, A. W.; Brufsky, A.; Yang, S. X.; Poruchynsky, M. S.; Steinberg, S. M.; Mannan, N.; Fojo, T.; Swain, S. M. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 2726–2734.
27. Hawkins C. J., Lavin M. F, Marshall K. A., van den Brenk A. L., Watters D. J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1634–1638.
28. Robinson, H. J.; Phares, H. F.; Graessle, O. E. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **1971**, *4*, 471–476.
29. Upadhyay, M. P.; West, E. P.; Sharma, A. P. *Br. J. Ophthalmol.* **1980**, *64*, 30–32.
30. Raeymaekers, A. H.; Allewijn, F. T.; Vandenberk, J.; Demoen, P. J.; Van Offenwert, T. T.; Jansen, P. A. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 545–551.
31. Kates, K. C.; Colgazier M. L.; Enzie, F. D.; Lindahl, I. L.; Samuelson, G. *J. Parasitol.* **1971**, *57*, 356–362.
32. Werbel, L. M.; Battaglia J. R. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 10–16.
33. Tracy, J. W.; Catto B. A.; Webster L. T. Jr. *Mol. Pharmacol.* **1983**, *24*, 291–299.
34. Lewis J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 223–258.
35. Lai, J.; Yu, J.; Makennen, B.; Falck, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167–7170.
36. Pattenden G., Mulqueen B., Falck J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5705–5708.
37. Kerdesky, F. A. J.; Holms, J. H.; Moore, J. L.; Bell, R. L.; Dyer, R. D.; Carter, G. W.; Brooks D. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2158–2165.
38. Schewe, T.; Rapoport, S. M.; Kühn, H. **1986** *Enzymology and Physiology of Reticulocyte Lipoxygenase: Comparison with Other Lipoxygenases*, in *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, Volume 58 (ed A. Meister), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
39. Jeankumar, V. U.; Reshma, R. S.; Janupally, R.; Saxena, S.; Sridevi, J. P.; Medapi, B.; Kulkarni, P.; Yogeewari P.; Sriram, D. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 2423–2431.
40. O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. *The Merck index: An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 15th ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry; **2013**.

41. Pieters, H. A. J.; Hanssen, W. J.; Geurts, J. J. *Anal. Chim. Acta* **1948**, *2*, 241–253.
42. Panda H. A Concise Guide on Textile Dyes, Pigments and Dye Intermediates with Textile Printing Technology. Delhi: Balaji Offset Printers; **2013**.
43. Imadegbor, F. A.; Bello, K. A.; Giwa, A. R. *J. Polym. Textile Engineering* **2014**, *2*, 46–52.
44. Maradiya, H. R. *J. Saudi Chem. Soc.* **2010**, *14*, 77–81.
45. Maradiya, H. R. *J. Saudi Chem. Soc.* **2012**, *16*, 69–74.
46. Nourmohammadian F. *Prog. Color Colorants Coat.* **2013**, *6*, 37–49.
47. Awale, A. G.; Gholve, S. b.; Utale, P. S. *Res. J. Chem. Sci.* **2013**, *3*, 81–87.
48. Bitler, B.; McElroy, W. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1957**, *72*, 358–368.
49. Mcelroy, W. D.; Seliger, H. H.; White, E. H. *Photochem. Photobiol.* **1969**, *10*, 153–170.
50. Lee, L. G.; Chen, C-H.; Chiu, L. A. *Cytometry* **1986**, *7*, 508–517.
51. Rye, H. S.; Yue, S.; Wemmer D. E.; Quesada, M. A.; Haugland, R. P.; Mathies, R. A.; Glazer, A. N. *Nucleic Acids Res* **1992**, *11*, 2803–2812.
52. Nygren, J.; Svanvik, N.; Kubista, M.; *Biopolymers* **1998**, *46*, 39–51.
53. Köhler, O.; Seitz, O. *Chem. Commun.* **2003**, 2938–2939.
54. Beckman Coulter, Inc. Patent WO2011008912 (A1), May 23, **2012**.
55. Metzger, D. K.; Charache, S. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **1987**, *111*, 540–544.
56. Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118–3132.
57. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *250*, 257–273.
58. Krzyzosiak, W. J.; Biernat, J.; Ciesiolka, J.; Górnicki, P.; Wiewiórowski M.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2647–2648.
59. Boyd, R. E.; Press, J. B.; Rasmussen, C. R.; Raffa, R. B.; Codd, E. E.; Connelly, C. D.; Bennett, D. J.; Kirifides, A. L.; Gardocki, J. F.; Reynolds, B.; Hortenstein, J. T.; Reitz, A. B. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5064–5071.
60. Arakawa, K.; Miyasaka, T.; Satoh K. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 299–306.
61. Lapointe, D.; Fagnou, K. *Organic Letters* **2009**, *11*, 4160–4163.
62. Liegault, B.; Petrov, I.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1047–1060.
63. Boeini, H. Z. *Helv. Chim. Acta*, **2009**, *92*, 1268–1272
64. Erlenmeyer, H.; Weber, O.; Schmidt, P.; Küng, G.; Zinsstag, Ch.; Prijs, B. *Helv. Chim. Acta*, **1948**, *31*, 1142–1156.
65. Abdel-Mohsen, S. A.; Geies, A. A. *J. Chem. Res.* **2007**, *12*, 689–692.
66. Irako, N.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12731–12744.

67. Takechi, H; Oda, Y.; Nishizono N.; Machida, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1702–1710.
68. Nishizono, N; Oda, K.; Kato, Y.; Ohno, K.; Minami, M.; Machida, M. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1083–1091.
69. Simiti, I.; Oniga, O; Zaharia, V.; Horn, M. *Pharmazie* **1995**, *50*, 794–796.
70. Clemence, F.; Le Martret, O.; Fournex, R.; Plassard G.; Dagnaux M. *Eur. J. Med. Chem.* **1976**, *11*, 567–570.
71. Dölling, K; Zäschke, H.; Schubert, H. *J. Prakt. Chem.* **1979**, *321*, 643–654.
72. Kim, S. K.; Kim, J.; Park, Y. C.; Kim, J. W.; Yum, E. K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10990–10995.
73. Singh, H.; Batra, M. S.; Singh, P. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1985**, *24*, 131–136.
74. Kocabas, E.; Sariguney, A. B.; Coskun, A. *Heterocycles* **2010**, *81*, 2849–2854.
75. Zhu, D.; Chen, J.; Xiao, H.; Liu, M.; Ding, J.; Wu, H. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2895–2906.
76. Narender; S. R.; Sridhar; N.; Rama, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5953–5955.
77. Lobo, H. R.; Singh, B. S.; Shankarling, G. S. *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 1369–1375.
78. Potewar, T. M.; Ingale, S. A.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11066–11069.
79. Heravi, M. M.; Poormohammad, N.; Beheshtiha, Y. S.; Baghernejad, B. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 579–582.
80. Epple, R.; Cow, C.; Xie, Y.; Azimioara, M.; Russo, R.; Wang, X.; Wityak, J.; Karanewsky, D. S.; Tuntland, T.; Nguyen-Tran, Van T. B.; Ngo, C. C.; Huang, D.; Saez, E.; Spalding, T.; Gerken, A.; Iskandar, M.; Seidel, H. M.; Tian, S.-S. *J. Med. Chem.* **2010**, *1*, 77–105.
81. Lobo, H. R.; Singh, B. S.; Shankarling, G. S. *Catal. Lett.* **2012**, *142*, 1369–1375.
82. Shingare, M. S.; Ingle, D. B. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1977**, *15*, 1063–1065.
83. Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Synlett* **2010**, *19*, 2956–2958.
84. Hubacher, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1890**, *259*, 228–253.
85. Nussbaumer, T.; Krieger, C.; Neidlein, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *13*, 2449–2457.
86. Yeung, C. M.; Klein, L. L.; Flentge, C. A.; Randolph, J. T.; Zhao, C.; Sun, M.; Dekhtyar, T.; Stoll, V. S.; Kempf, D. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2275–2278.
87. Mulzer, J.; Mantoulidis, A.; Oehler, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7456–7467.
88. Bazargan, L.; Shafiee, A.; Amini, M.; Dezfouli, E. B.; Azizi, E.; Ghaffari, S. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 602–609.

89. Hojo, M.; Ichi, T.; Masuda, R.; Kobayashi, M.; Shibano, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2209–2213.
90. Cosford, N. D.; Tehrani, L.; Roppe, J.; Schweiger, E.; Smith, N. D.; Anderson, J.; Bristow, L.; Brodtkin, J.; Jiang, X.; McDonald, I.; Rao, S.; Washburn, M.; Varney, M. A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 204–206.
91. Cooper, K.; Fray, M. J.; Parry, M. J.; Richardson, K.; Steele, J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3115–3129.
92. Abdel-Monem, M. I.; Mohamed, O. S.; Bakhite, E. A. *Pharmazie* **2001**, *56*, 41–44.
93. Täuscher, E.; Weiss, D.; Beckert, R.; Goerls, H. *Synthesis*, **2010**, *10*, 1603–1608.
94. Rzasas, R. M.; Kaller, M. R.; Liu, G.; Magal, E.; Nguyen, T. T.; Osslund, T. D.; Powers, D.; Santora, V. J.; Viswanadhan, V. N.; Wang, H.; Xiong, X.; Zhong, W.; Norman, M. H.; *J. Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6574–6595.
95. Jeankumar, V. U.; Renuka, J.; Santosh, P.; Soni, V.; Sridevi, J. P.; Suryadevara, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 143–153.
96. Jensen, K. A.; Crossland, I. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 144–153.
97. Broquet, C.; Tchoukarine, M. *Compt. Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques* **1966**, *262*, 1017–1020.
98. Gardner, T.; Wenis, E.; Lee, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 984–986.
99. Elneairy, M. A.; Abdel-Rahman, T. M.; Hammad, A. M. *J. Chem. Res., Miniprint* **1998**, *11*, 2834–2849.
100. Cummings, C. G.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1663–1668.
101. Reichelt, A.; Bailis, J. M.; Bartberger, M. D.; Yao, G.; Shu, H.; Kaller, M. R.; Allen, J. G.; Weidner, M. F.; Keegan, K. S.; Dao, J. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 364–382.
102. Yavari, I.; Sayyed-Alangi, S. Z.; Hajinasiri, R.; Sajjadi-Ghotbabadi, H. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 209–211.
103. Cornwall, P.; Dell, C. P.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perk. T. 1* **1991**, *10*, 2417–2428.
104. Okawara, T.; Kashihara, H.; Furukawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3479–3483.
105. Lin, L.; Yang, Y.; Wang, M.; Lai, L.; Guo, Y.; Wang, R.; *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8134–8137.
106. Kolasa, T.; Gunn, D. E.; Bhatia, P.; Woods, K. W.; Gane, T.; Stewart, A. O.; Bouska, J. B.; Harris, R. R.; Hulkower, K. I.; Malo, P. E.; Bell, R. L.; Carter, G. W.; Brooks, C. D. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 690–705.
107. Kopka, I. E.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3765–3768.
108. Smolanka, I. V. *Sov. Prog. Chem. (Engl. Transl.)* **1966**, *32*, 202–203.
109. Goerdeler, J.; Horstmann, H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 671–678
110. Mahon, C. M.; Meakins, G. D. *J. Chem. Res., Miniprint* **1990**, *9*, 2083–2090.

111. Obushak, N. D.; Matiichuk, V. S.; Ganushchak, N. I. *Russ. J. Org. Chem.* **1997**, *33*, 1010–1013.
112. Nam, K. D.; Han, M.; Yoon, J.; Kim, E.; Cho, S.; Hahn, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 271–274.
113. Vitali, T; Impicciatore, M; Plazzi, V.; Bordi, F.; Morini, G. *Farmaco, Edizione Scientifica* 1986, *41*, 483–498.
114. Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R.; Amani, A. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1241–1245.
115. Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5171–5172.
116. Banothu, J.; Vaarla, K.; Bavantula, R.; Crooks, P. A. *Chin Chem. Lett.* **2014**, *25*, 172–175.
117. Potewar, T. M.; Ingale, S. A.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5019–5022.
118. Zheng, S.; Zhong, Q.; Jiang, Q.; Mottamal, M.; Zhang, Q.; Zhu, N.; Burow, M. E.; Worthylake, R. A.; Wang, G.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 191–196.
119. Balalaie, S.; Nikoo, S.; Haddadi, S. *Synth. Commun.* **2005**, *38*, 2521–2528.
120. Heng, S.; Gryncel, K. R.; Kantrowitz, E. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3916–3922.
121. Wang, W.; Chai, S. C.; Huang, M.; He, H.; Hurley, T. D.; Ye, Q. *J Med. Chem.* **2008**, *51*, 6110–6120.
122. Sekhar, Ch.; Rao, V. S.; Vyas, R. K.; Kumar, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, *18*, 6054–6057.
123. Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. *Synlett* **2010**, *19*, 2956–2958.
124. Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1093–1101.
125. Yoo, K. H.; Kim, D. J.; Kim, D. C.; Park, S. W. *Heterocycles* **1991**, *32*, 253–259.
126. Setti, E. L.; Davis, D.; Janc, J. W.; Jeffery, D. A.; Cheung, H.; Yu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1529–1534.
127. Xiaoe, J.; Marugan, J. J.; Zheng, W.; Titus, S.; Southall, N.; Cherry, J. J.; Evans, M.; Androphy, E. J.; Austin, Ch. P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6215–6233.
128. Boy, K. M.; Guernon, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2251–2252.
129. Venkatesan, P; Maruthavanan, T. *J. Heterocycl Chem.* **2011**, *48*, 1181–1186.
130. Meng, G.; Zheng, M.; Dong, M.; Qu, Q. *Org. Prep. Proc. Int.* **2012**, *44*, 184–186.
131. Allen, C. F.; VanAllan, J. A. *Org. Synth.* **1955**, *Coll. Vol. 3*, 751; **1947** *Vol. 27*, 71.
132. Speziale, A. J.; Hamm, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5580–5582.
133. Rida, S. M.; Labouta, I. M; Salama, H. M.; Ghany, Y. S.; el-Ghazzaui, E.; Kader, O. *Pharmazie* **1986**, *41*, 475–478.

134. Pessoa, C.; Ferreira, P. M.; Lotufo, L. V.; DeMoraes, M. O.; Cavalcanti, S. M.; Coelho, L. C.; Hernandez, M. Z.; Leite, A. C.; DeSimone, C. A.; Costa, V. M.; Souza, V. M. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 523–528.
135. Karali, N.; Gürsoy, A. *Farmaco* **1994**, *49*, 819–822.
136. Atkins, E. F.; Dabbs, S.; Guy, R. G.; Mahomed, A. A.; Mountford, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7253–7264.
137. Yavari, I.; Sayyed-Alangi, S. Z.; Hajinasiri, R.; Sajjadi-Ghotbabadi, H. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 209–211.
138. Studziska, R.; Karczmarzka-Wdzka, A.; Kozakiewicz, A.; Kolodziejska, R.; Paprocka, R.; Wrblewski, M.; Augustyska, B.; Modzelewska-Banachiewicz, B. *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1673–1679.
139. Shao, H.; Shi, S.; Huang, S.; Hole, A. J.; Abbas, A. Y.; Baumli, S.; Liu, X.; Lam, F.; Foley, D. W.; Fischer, P. M.; Noble, M.; Endicott, J. A.; Pepper, C.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 640–659.
140. Kochikyan, T. V. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4219–4225.
141. Kochikyan, T. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 580–583.
142. Kochikyan, T. V.; Samvelyan, M. A.; Harutyunyan, V. S.; Avetisyan, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 446–450.
143. Larsen, S. D.; Connell, M. A.; Cudahy, M. M.; Evans, B. R.; May, P. D.; Meglasson, M. D.; O'Sullivan, T. J.; Schostarez, H. J.; Sih, J. C.; Stevens, F. C.; Tanis, S. P.; Tegley, C. M.; Tucker, J. A.; Vaillancourt, V. A.; Vidmar, T. J.; Watt, W.; Yu, J. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1217–1230.
144. Lazarev, D. B.; Ramsh, S. M.; Ivanenko, A. G. *Russ. J. Gen. Chem.* **2000**, *70*, 442–449.
145. Grozav, M.; Neamtiu, I.; Mercea, M.; Laichici, M.; Fagadar-Cosma, E. *Rev. Roum. Chim.* **2001**, *46*, 1235–1241.
146. Taylor, A. H. *J. Chem. Soc.* **1920**, *117*, 9–23.
147. Macháček, V.; El-Bahaie, S.; Štěrbá, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1979**, *44*, 912–917.
148. Kaválek, J.; El-Bahaie, S.; Štěrbá, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980**, *45*, 263–268.
149. Sedlák, M.; Hejtmánková, L.; Hanusek, J.; Macháček, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1105–1107.
150. Sedlák, M.; Hanusek, J.; Hejtmánková, L.; Kašparová, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1204–1209.
151. Hanusek, J.; Hejtmánková, L.; Štěrbá, V.; Sedlák, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1756–1763.
152. Váňa, J.; Hanusek, J.; Růžička, A.; Sedlák, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 635–639.
153. Váňa, J.; Sedlák, M.; Hanusek, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3729–3736.

154. Váňa, J.; Sedlák, M.; Padělková, Z.; Hanusek, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9808–9817.
155. Kammel, R.; Hanusek, J. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1183–1194.
156. Arakelian, A. N.; Dunn, H.; Grieshammer, L. L.; Coleman, L. E. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 465–467.
157. Sathishkumar, M.; Ramachandran, G.; Sathiyarayanan, K. I. *RSC Advances* **2014**, *4*, 8498–8501.
158. Beyer, H.; Höhn, H.; Lässig, W. *Chem. Ber.* **1952**, *85*, 1122–1129.
159. Arndt, F.; Franke, W.; Klose, W.; Lorenz, J.; Schwarz, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *7*, 1302–1307.
160. Heravi, M. M.; Nami, N.; Oskooie, H. A.; Hekmatshoar, R. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 87–91.
161. Pike, V. H. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 1104–1107
162. Johnson, R. H.; Gregg J. M. *Am. Chem. J.* **1912**, *48*, 201–203.
163. Nagasaka, A.; Nukina, S.; Oda, R. *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.* **1954**, *32*, 34–36.
164. Conover, L. H.; Tarbell, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5221–5224.
165. Wheeler H. L., Barnes B.: *Am. Chem. J.* **1900**, *24*, 60–82.
166. Kallenberg S.: *Chem. Ber.* **1923**, *56*, 316–331.
167. Vladzimirskaya, E. V. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1962**, *32*, 2019–2022.
168. Campaigne, E.; Nargund, P. K.; *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 224–226.
169. Redeman, C. E.; Icke, R. N.; Alles, G. A. *Org. Synth.* **1947**, *27*, 73.
170. Yilmaz, E. M.; Doğan, İ. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2184–2191.
171. Hendry C. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 973–976.
172. Gagnon, P. E.; Boivin, J; Brown, G. M. *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 1597–1603.
173. Wheeler H. L., Barnes B.: *Am. Chem. J.* **1900**, *24*, 60–82.
174. Atkins, E. F.; Dabbs, S.; Guy, R. G.; Mahomed, A. A.; Mountford, P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7253–7264.
175. Diab, S.; Teo, T.; Kumarasiri, M.; Li, P.; Yu, M.; Lam, F.; Basnet, S. K.; Sykes, M. J.; Albrecht, H.; Milne, R.; Wang, S.; *ChemMedChem* **2014**, *9*, 962–972.
176. Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 2537–2545.
177. Swain, G. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2898–2900.
178. Roessler, A.; Boldt, P. *Synthesis* **1998**, *7*, 980–982.
179. Obushak, M. D.; Karpyak, V. V.; Ostapiuk, Y. V.; Matiychuk, V. S. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 1437–1445.

180. Zimmermann, T.; Fischer, G. W.; Olk, B. *J. Prakt. Chem.* **1990**, *332*, 540–546.
181. Gagnon, P. E; Boivin, J.-L. Brown, G. M. *Can. J. Chem.* **1959**, *37*, 1597–1607
182. Kambe, S.; Hayashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 952–954.
183. DeStevens, G.; Frutchey, A.; Halamandaris, A.; Luts, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5263–5270.
184. Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1439–1446.
185. Londergan, T. E.; Hause, N. L.; Schmitz, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4456–4458.
186. Gregory, J. T.; Mathes, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1719–1720.
187. Esteban, S. G.; De La Cruz, P.; Aljarilla, A.; Arellano, L. M.; Langa, F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5362–5365.
188. Bachetti, T. *Gazz. Chim. Ital.* **1956**, *86*, 316–323.
189. von Walther, R.; Greifenhagen, H. *J. Prakt. Chem.* **1907**, *75*, 201–211.
190. Liebermann, C. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1881**, *207*, 140–141.
191. Völtzkow, M. *Chem Ber.* **1880**, *13*, 1579–1580.
192. Dubsky, J. V. *Chem. Ber.* **1917**, *50*, 1686–1692.
193. Diosdado, S.; Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Lopez, R.; Palomo, C. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12062–12067.
194. Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R.; Hammam, A. E.; Khallaf, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 1541–1543.
195. Sowellum, S. Z.; Khodeir, M. N.; El-Amin, S. M.; Elagamey, A. A. *Pharmazie* **1988**, *43*, 533–534.
196. Elagamey, A. A.; El-Taweel, F. M.; Abu El-Enein, R. A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon Relat. Elem.* **2006**, *181*, 2155–2176.
197. Zhou, G.; Tams, D. M.; Marder, T. B.; Valentine, R.; Whiting, A.; Przyborski, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2323–2334.
198. Kambe, S.; Saito, K.; Sakurai, A.; Midorikawa, H. *Synthesis* **1980**, *10*, 839–840.
199. Zayed, E. M.; Elbannany, A. A.; Ghozlan, S. A. *Pharmazie* **1985**, *40*, 194–196.
200. Bell, R.; Cottam, P. D.; Davies, J.; Jones, D. N. *J. Chem. Soc., Perk. T. 1* **1981**, *7*, 2106–2115.
201. Hurd, C. D.; Gershbein, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2328–2335.
202. Satzinger, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *665*, 150–165.
203. Delaby, R.; Hubert, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1943**, *10*, 578.

204. Condo, F. E.; Hinkel, E. T.; Fassero, A.; Shriner, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 230–232.
205. Houben, J.; Zivadinavitsch, R. *Chem. Ber.* **1936**, *69*, 2352–2360.
206. Shams, H. Z.; Khalifa, F. A.; Barsoum, B. N.; Naoum, M. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, *1*, 119–122.
207. Behringer, H.; Weber, D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1965**, *682*, 196–200.
208. Andreasch, R. *Chem. Ber.* **1880**, *13*, 1421–1423.
209. D'Angeli, F.; Santinello, I. *Farmaco Ed. Sci.* **1957**, *12*, 960–964.
210. Andreasch, R. *Monatsh. Chem.* **1881**, *2*, 775–781.
211. Powner, M. W.; Zheng, S.; Szostak, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13889–13895.
212. Ried, W.; Kuhnt, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *4*, 780–784.
213. Ried, W.; Kuhnt, D. *Synthesis* **1987**, *10*, 940–942.
214. Comrie, A. M. *J. Chem. Soc.* **1964**, 3478–3480.
215. Lunelli, B.; Pecile, C. *Gazz. Chim. Ital.* **1966**, *96*, 612–624.
216. Woolston, C. R.; Lee, J. B.; Swinbourne, F. J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1993**, *78*, 223–236.
217. Werbel, L. M.; Headen, N.; Elslager, E. F. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 364–365.
218. Seyfried, M. S.; Linden, A.; Mloston, G.; Heimgartner, H. *Pol. J. Chem.* **2006**, *80*, 1363–1376.
219. Andreasch, R.; Zipser, A. *Monatsh. Chem.* **1903**, *24*, 505–506.
220. Ravi, S.; Chiruvella, K. K.; Rajesh; P.; Raghavan, S. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2748–2752.
221. Andreasch, R. *Monatsh. Chem.* **1917**, *38*, 203–209.
222. Yilmaz, E. M.; Doğan, İ. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2184–2191.
223. Doğan, İ.; Burgemeister, T.; İçli, S.; Mannschreck, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7157–7164.
224. Karatas, M.; Koni, S.; Doğan, İ. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 254–259.
225. Demir-Ordu, O.; Yilmaz, E. M.; Doğan, İ. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3752–3761.
226. Yu, F.; Hu, H.; Gu, X.; Ye, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2038–2041.
227. Cutshall, N. S.; O'Day, C.; Prezhdo, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3374–3379.
228. Sing, W. T.; Lee, C. L.; Yeo, S. L.; Lim, S. P.; Sim, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 91–94.
229. Nag, A. K. *Orient. J. Chem.* **2012**, *28*, 541–545.

230. Abdel-Megid, M.; Awas, M. A. *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8*, 161–168.
231. Johnson, M. R.; Fazio, M. J.; Ward, D. L.; Sousa, L. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 494–499.
232. Romeo, G.; Chimirri, A.; Vigorita, M. G.; Grasso, S.; Fenech, G. *Gazz. Chim. Ital.* **1983**, *113*, 5–10.
233. Hassan, K. M.; Atta, F. M.; *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1978**, *16*, 1073–1075.
234. Tierney, J. J. *Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 997–1001.
235. Mohan, J.; Kumar, A. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2005**, *44*, 631–634.
236. Joshi, K. C.; Jain, R.; Chand, P.; Garg, S.; *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, *60*, 760–761.
237. Panda, S. S.; Jain, S. C. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1187–1194.
238. Elbannany, A. A.; Azim Hady Ibrahim, A. *Pharmazie* **1986**, *41*, 144–145.
239. Takami, S.; Kawai, T.; Irie, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 3796–3800.
240. Giraud, M.; Leautic, A.; Guillot, R.; Yu, P.; Lacroix, P. G.; Nakatani, K.; Pansu, R.; Maurel, F. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 4414–4425.
241. Jacobi, P. A.; Egbertson, M.; Frechette, R. F.; Miao, C. K.; Weiss, K. T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3327–3338.
242. Kurkjy, R. P.; Brown, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 6260–6262.
243. Tarbell, D. S.; Hirscler, h. P.; Carlin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3138–3140.
244. Takami, S.; Irie, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6155–6161.
245. Leautic, A.; Anxolabehere-Mallart, E.; Maurel, F.; Midelton, S.; Guillot, R.; Metivier, R.; Nakatani, K.; Yu, P. *Chem-Eur. J.* **2011**, *17*, 2246–2255.
246. Zheng, M.-H.; Zhang, M.-M.; Li, H.-H.; Jin, J.-Y. *J. Fluorescence* **2012**, *22*, 1421–1424.
247. Thomsen, I.; Pedersen, U.; Rasmussen, P. B.; Yde, B.; Andersen, T. P.; Lawesson, S.-O. *Chem. Lett.* **1983**, 809–810.
248. Li, Z.-X.; Xu, C.-H.; Sun, W.; Bai, Y.-C.; Zhang, C.; Fang, C.-J.; Yan, C.-H. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 853–859.
249. Metzger, J. V., Ed. *Thiazole and its derivatives*; Wiley: New York, **1979**, part 2.
250. Forlani, L.; Mezzina, E.; Boga, C.; Forconi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 2779–2785.
251. Chouteau, J.; Davidovics, G.; Metzger, J.; Bonzom, A. *Spectrochim. Acta* **1966**, *22*, 719–735.
252. Angyal, C. L.; Werner, R. L. *J. Chem. Soc.* **1952**, 2911–2915.
253. Wilson, W.; Woodger, R. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2943–2948.

254. Suciú, D.; Gyórfi, Z. *Rev. Roum. Chim.* **1973**, *18*, 1777.
255. Sélím, M.; Martín, G.; Sélím, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3268.
256. Forlani, L.; Maria, P. D. *J. Chem. Soc., Perk. T. 2* **1982**, *5*, 535–537.
257. Mohamed, A. A.; El-Harby, A. W. *Theochem* **2007**, *817*, 125–136.
258. Remko, M.; Walsh, O. A.; Richards, W. G. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *336*, 156–162.
259. Remko, M.; Van Duijnen, P. T.; Swart, M. *Struct. Chem.* **2003**, *14*, 271–278.
260. Anese, M.; Bonamartini Coradi, A.; Forlani, L.; Rizzoli, C.; Sgarabotto, P. *J. Chem. Soc., Perk. T. 2* **1994**, *5*, 615–621.
261. Jagodzinski, T.; Jagodzinska, E.; Dziembowska, T.; Szczodrowska, B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, 337–344.
262. Forlani, L.; Maria, P. D.; Foresti, E.; Pradella, G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3178–3181.
263. Forlani, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1981**, *111*, 159.
264. Forlani, L. *J. Heterocycl Chem.* **1992**, *29*, 1461–1464.
265. Zeng, Y.; Ren, Y. *Int. J. Quantum Chem.* **2006**, *107*, 247–258.
266. Danaee I.; Gholami, M.; RashvandAvei, M.; Maddahy, M. H. *J. Ind. Eng. Chem.* **2015**, *26*, 81–94.
267. Minkin, V.I.; Garnovskii, A.D.; Elguero, J.; Katritzky, A. R.; Denisko, O.V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 157–323.
268. Gabriel, S.; Colman, J. *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 1866–1873.
269. Mousseron, M.; Winternitz, F.; Dennilaueier, R. *C. R. Acad. Sci.* **1954**, *239*, 278.
270. Winternitz, F.; Mousseron, M.; Dennilaueier, R. *Bull. Soc. Chim. France* **1956**, *382*, 1228.
271. Wohl, R. A.; Headley, D. F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4401–4406.
272. Weitzberg, M.; Aizenshtat, Z.; Blum, J. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 1597–1601.
273. Amirthalingam, V.; Muralidharan K. V. *Acta Crystallogr.* **1972**, *28B*, 2421–2423.
274. Steel, R. J.; Guard, J. A. M. *Acta Crystallogr. C* **1994**, *50*, 1721–1723.
275. Comrie, A. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3478.
276. Åkerblom, E. *Acta Chem. Scand.*, **1967**, *21*, 1437–1442.
277. Khovratovich, N. N.; Chizhevskaya, I. I. *Khim. Geterocycl. Soed.* **1967**, 637–641.
278. Ramsh, S. M.; Smorigo, N. A.; Ginak, A. I. *Khim. Geterocycl. Soed.* **1984**, 1066–1070.
279. Enchev, V.; Markova, N.; Angelova, S. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, *109*, 8904–8913.
280. Angelova, S.; Enchev, V.; Markova, N.; Denkova, P.; Kostova, K. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *711*, 201–207.

281. Valls, N.; Segarra, V. M.; Alcalde, E.; Marin, A.; Elguero, J. *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 251–260.
282. Ceder, O.; Beijer, B. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 963–967.
283. Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Chavero, M. M.; Higes, F. J.; Jimenez, J. L.; Palacios, J. C.; Silvero, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8882–8892.
284. Liebscher, J. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4th ed.; Georg Thieme: Stuttgart-New York, **1993**, Vol. E8b. 1.
285. Nagy, P. I. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1094–1108.
286. Dahlke, E. E.; Cramer, C. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 336–347.
287. Suzuki, N.; Goto T. *Agr. Biol. Chem.* **1972**, *36*, 2213–2221.
288. Gronowitz, S.; Mathiasson, B.; Dahlbom, R.; Holmberg B.; Jensen, K. A. *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 1215–1220.
289. Suzuki, N.; Sato, M.; Okada, K.; Goto T. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4065–4074.
290. Täuscher, E.; Weiß, D.; Beckert, R.; Fabian, J.; Assumpcao, A.; Görls, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2292–2294.
291. Mutha, S. C.; Ketcham, R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2053–2057.
292. Steglich, W.; Höfle, G.; Wilchowitz, L.; Barret, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *2*, 169–172.
293. Davies, J. H.; Davies, R. H.; Carrington, R. A. G. *J. Chem. Soc., Perk. T. 1* **1972**, 1983–1985.
294. Lin, Y.; Andersen, K. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *3*, 557–563.
295. Klein, G.; Prijs, B. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 2057–2067.
296. Brown, F. C. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 463–521.
297. Meyer, P. J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1965–1967.
298. Ottanà, R.; Maccari, R.; Barreca, M. L.; Bruno, G.; Rotondo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Di Paola R.; Sautebin, L.; Cuzzocrea, S.; Vigorita, M. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4243–4252.
299. Klika, K. D.; Janovec, L.; Imrich, J.; Suchár, G.; Pavol, K.; Sillanpaa, R.; Kalevi, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1248–1255.
300. Klika, K. D.; Valtamo, P.; Janovec, L.; Suchár, G.; Kristian, P.; Imrich, J.; Kivelä, H.; Alföldi, J.; Pihlaja, K. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2004**, *18*, 87–95.
301. Géci, I.; Valtamob, P.; Imrich, J.; Kivelä, H.; Kristian, P.; Pihlaja, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 907–918.
302. Sahu, M.; Garnaik, B. K.; Behera, R. K. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1987**, *26*, 779–781.

303. Laurent, D. R. S.; Gao, Q.; Wu, D.; Serrano-Wu, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1907–1910.
304. El-Aasar, N. K.; Saied, K. F. *J. Heterocycl Chem.* **2008**, *45*, 645–652.
305. Ragab, F. A.; Hussein, M. M.; Hanna, M. M.; Hassan, G. S.; Kenawy, S. A. *Pharmazie* **1993**, *48*, 808–811.
306. Romine, J. L.; St. Laurent, D. R.; Leet, J. E.; Martin, S. W.; Serrano-Wu, M. H.; Yang, F.; Gao, M.; O'Boyle, D. R.; Lemm, J. A.; Sun, J.-H.; Nower, P. T.; Huang, X.; Deshpande, M. S.; Meanwell, N. A.; Snyder, L. B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 224–229.
307. Bolli, M. H.; Abele, S.; Binkert, Ch.; Bravo, R.; Buchmann, S.; Bur, D.; Gatfield, J.; Hess, P.; Kohl, Ch.; Mangold, C.; Mathys, B.; Menyhart, K.; Müller, C.; Nayler, O.; Scherz, M.; Schmidt, G.; Sippel, V.; Steiner, B.; Strasser, D.; Treiber, A.; Weller T. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4198–4211.
308. Kadin, S. B. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 551–552.
309. Abramenko, P. I.; Zhiryakov, V. G.; *Chem. Heterocycl. Comp.* **1977**, *13*, 1194–1197.
310. King, H.; Tonkin, I. M. *J. Chem. Soc.* **1946**, 1063–1069.
311. Frank, R. L.; Smith, P. V. *Organic Synthesis*, **1955**, *Coll. Vol. 3* (3), 735.
312. Narayana, B.; Raj, K. K. V.; Ashalatha, B. V.; Kumari, N. S.; Sarojini, B. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 867–872.
313. Kutsunugi, Y.; Coudret, C.; Micheau, J. C.; Kawai, T. *Dyes Pigments* **2012**, *92*, 838–846.
314. Ponomarov, O.; Padělková, Z.; Hanusek, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1225–1228.
315. Yokoyama, M.; Ohteki, H.; Kurauchi, M.; Hoshi, K.; Yanagisawa, E.; Suzuki A.; Imamoto, T. *J. Chem. Soc., Perk. T. 1* **1984**, 2635–2640.
316. Meinhardt, N. A.; Cardon, S. Z.; Vogel, P. W. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1991–1992.
317. Song, H.; Yang, J.; Chen, W.; Qin Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6011–6014.
318. Marti, C.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505–11515.
319. Tacconi, G.; Righetti, P. P.; Desimoni, G. *J. Prakt. Chem.* **1980**, *322*, 679–684.
320. Robert C. Elderfield, Hans H. Rembges *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3809–3814.
321. Nicolle, S. M.; Moody, C. J. *Chemistry* **2014**, *20*, 4420–4425.
322. Eaton, D. F. *Pure. Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1107–1114.
323. Birks, J. B.; Dyson, D. J. *Proc. Royal Soc.* **1963**, *A275*, 135–148.
324. Jones, II. G.; Rahman, M. A. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13028–13037.
325. Bondarev, S. L.; Knyukshto, V. N.; Stepuro, V. I.; Stupak, A. P.; Turban, A. A. *J. Appl. Spectrosc.* **2004**, *71*, 194–201.

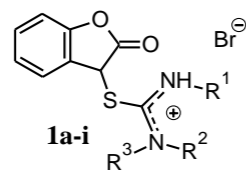
326. Kammel, R. Syntéza a reaktivita substituovaných *S*-(1-benzofuran-2(3*H*)-on-3-yl) isothiuronium-bromidů. *Diplomová práce*, Univerzita Pardubice, **2012**.
327. Najer, H.; Giudicelli, R.; Morel, C.; Menin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1018.
328. Åkerblom, E. *Acta Chem. Scand.* **1967**, 21, 843–848.
329. Chowdry, M. M.; Mingos, D. M. P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perk. T. 2* **2000**, 2265–2268.
330. Mornon, P. J. P.; Raveau, B. *Acta Cryst.* **1971**, B27, 95–108.
331. Ramsh, S. M.; Ginak, A. I.; Sochilin, E. G.; Skachko, T. G. *Zh. Org. Khim.* **1978**, 14, 1070.
332. Samat, A.; Lokshin, V. *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*; Plenum Press: New York, **1998**, Vol. 2, 415–446.
333. Ramsh, S. M.; Soloveva, S. Y.; Ginak, A. I. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1983**, 19, 611–614.
334. Perrin, D. D. *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*; Butterworths: London, **1965**.
335. Štěpán, P. *Sborník příspěvků SVOČ Univerzity Pardubice 2015/2016*, Pardubice **2016**, 179–184.
336. Fairfull, A. E. S.; Lowe, J.; Peak, D.A. *J. Chem. Soc.* **1952**, 742–4.
337. Stippich, K.; Weiss, D.; Guether, A.; Görls, H.; Beckert, R. *J. Sulphur. Chem.* **2009**, 30, 109–18.
338. Täuscher, E.; Calderón-Ortiz, L.; Weiß, D.; Beckert, R.; Görls, H. *Synthesis* **2011**, 14, 2334–9.
339. Calderón-Ortiz, L. K.; Täuscher, E.; Leite Bastos, E.; Görls, H.; Weiß, D.; Beckert, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2535–41.
340. Metzger, J.V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford: Pergamon Press; **1984**, Vol. 6, Chapter 4.19, 287.
341. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456–463.
342. Crampton, M.R.; Robotham, I. A. *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 22–23.
343. Bernasconi, C.F.; Fairchild, D.E.; Montañez, R.L.; Aleshi, P.; Zheng, H.; Lorange, E.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7721–7730.
344. Thomson, M. A. ArgusLab 4.0. Seattle, WA: Planaria Software LLC; **2009**. p. 29. <http://www.arguslab.com>.
345. Fabian, J. *Dyes Pigm.* **2010**, 84, 36–53.
346. Prezhdo, O. V.; Lysova, I. V.; Distanov, V. B.; Prezhdo, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5291–5294.
347. Nayyar, I. H.; Masunov, A. E. *J. Comput. Theor. Nanosci.* **2014**, 11, 2208–2220.

348. Byrne, J. J.; Chavant, P. Y.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Acta Crystallogr. C* **1998**, *54*, 1154–1156.
349. Lu, S. H.; Selvi, S.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 17–22.
350. Zhao, Y. P.; Zhao, C. C.; Wu, L. Z.; Zhang, L. P.; Tung, C. H.; Pan, Y. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2143–2146.
351. Ali, H. D. P.; Kruger, P. E.; Gunnlaugsson, T. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1153–1161.
352. Li, Q.; Guo, Y.; Xu, J.; Shao, S. *J. Sens. Actuators B* **2011**, *158*, 427–431.
353. Schneider, S.; Lill, E.; Hefferle, P.; Dörr, F. *Il Nuovo Cimento* **1981**, *63B*, 411–419.
354. Kruger, P. E.; Mackie, P. R.; Nieuwenhuyzen, M. *J. Chem. Soc. Perk. T.* **2001**, *2*, 1079–1083.
355. Zhao, J.; Ji, S.; Chen, Y.; Guo, H.; Yanga, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 8803–8817.
356. Aulin-Erdtman, G.; Sandén, R. *Acta Scand.* **1963**, *17*, 1991–2003.
357. Lim, H.-J.; Sulikowski, G. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2326–2327.
358. Salerno, C. P.; Magde,.; Patron, A. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3971–3981.
359. Walker, K. A. M.; Sjogren, E. B.; Matthews, T. R. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1673–1679.
360. Menzela, R.; Kupferb, S.; Medea, R.; Görlsd, H.; Gonzálezc, L.; Beckert, R. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1489–1498.
361. Bellamy, F.D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839–842.
362. Katayama, S.; Ae, N.; Kodo, T.; Masumoto, S.; Hourai, S.; Tamamura, C.; Tanaka, H.; Nagata, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 691–701.
363. Pereira, E. R.; Spessel, V.; Prudhomme M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2479–2482.
364. Cantagrel, G.; de Carne´-Carnavalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262–4265.
365. Miura, T.; Toyoshima, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2141–2143.
366. Stauss, U.; Härter, H. P.; Neuenschwander, M.; Schindler, O. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *55*, 771–780.
367. Merck Patent Gmbh *Patent WO 2006/131186 A1*, Prosinec 14, **2006**.
368. Andrews, S. W.; Wurster, J. A.; Wang, E. H.; Thomas, M. *Patent US 2003/0199478 A1*, Oct 23, **2003**.
369. Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 437–444.
370. Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588–2603.

371. Sun, L.; Tran, N.; Liang, C.; Tang, F.; Rice, A.; Schreck, R.; Waltz, K.; Shawver, L. K.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5120–5130.
372. Eberwein, D. J.; Harrington, L.; Griffin, R.; Tadepalli, S.; Knick, V.; Phillips, K.; Dickerson, S.; Davis, S. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res* **2002**, *43*, 1611.
373. Glaxo Wellcome Inc. *Patent US6387919 B1*, 14. květen, 2002
374. Hauf, S.; Cole, R. W.; LaTerra, S.; Zimmer, C.; Schnapp, G.; Walter, R.; Heckel, A.; van Meel, J.; Rieder, C. L.; Peters, J. M. *J. Cell Biol.* **2003**, *161*, 281–294.
375. Sun, L.; Liang, C.; Shirazian, S.; Zhou, Y.; Miller, T.; Cui, J.; Fukuda, J. Y.; Chu, J.-Y.; Nematalla, A.; Wang, X.; Chen, H.; Sistla, A.; Luu, T. C.; Tang, F.; Wei, J.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116–1119.
376. Pandit, B.; Sun, Y.; Chen, P.; Sackett, D. L.; Hu, Z.; Rich, W.; Li, C.; Lewis, A.; Schaefer, K.; Li, P.-K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6492–6501.
377. Boehringer Ingelheim International GmbH. *Patent WO2005087727 A1*, 22. Září, **2005**.
378. Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaiola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6922–6924.
379. Yang, T.-M.; Liu, G. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 86–95.
380. Kammel, R.; Tarabová, D.; Růžičková, Z.; Hanusek, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2548–2550.
381. Malwal, S.R.; Gudem, M.; Hazra, A.; Chakrapani, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1116–1119.
382. Lutz, E.; Biellmann J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2789–2792.
383. Chew W. *Dissertační práce*, Mc Gill University, Montréal, Quebec, Canada, **1992**.
384. Dolman, D.; Stewart, R. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 911–924.
385. Wrona-Piotrowicz, A.; Plazuk, D.; Zakrzewski, J.; Metivier, R.; Nakatani, K.; Makal A. *Dyes Pigments* **2015**, *121*, 290–298.

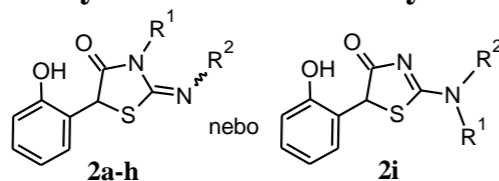
10. Přehled připravených sloučenin

Isothiuroniové soli



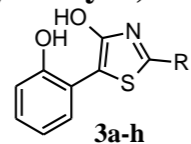
	R ¹	R ²	R ³
a	H	4-CH ₃ OPh	H
b	H	4-CH ₃ Ph	H
c	H	4-BrPh	H
d	H	(2)Py	H
e	H	CH ₂ Ph	H
f	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	H
g	CH ₃	4-CH ₃ OPh	H
h	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂	H
i	H	CH ₃ CH ₂	Ph

Iminothiazolidinony / aminothiazolinony



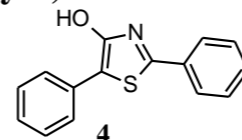
	R ¹	R ²
a	H	4-CH ₃ OPh
b	H	4-CH ₃ Ph
c	H	4-BrPh
d	H	2-Py
e	H	CH ₂ Ph
f	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂
g	CH ₃	4-CH ₃ OPh
h	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂
i	CH ₃ CH ₂	Ph

5-(2-Hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly

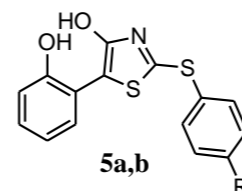


	a	b	c	d	e	f	g	h
R	4-CH ₃ OPh	4-CH ₃ Ph	Ph	4-CIPh	3-CIPh	4-CF ₃ Ph	2-Py	2-Th

5-Fenyl-4-hydroxy-1,3-thiazol

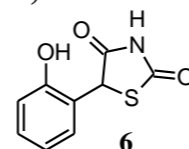


2-Fenylsulfanyl-5-(2-hydroxyfenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly

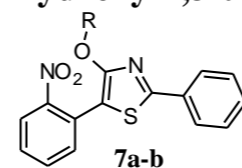


	a	b
R	CH ₃	NO ₂

5-(2-Hydroxyfenyl)-1,3-thiazolidin-2,4-dion

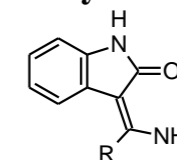


5-(2-Nitrofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly



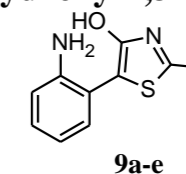
	a	b
R	H	TBDMS

1,3-Dihydro-2H-indol-2-ony



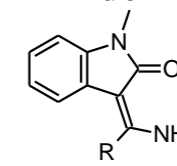
	a	b	c	d	e
R	4-CH ₃ OPh	4-CH ₃ Ph	Ph	4-CIPh	3-CIPh
	f	g	h	i	
R	4-CF ₃ Ph	(CH ₃) ₂ N	2-Py	2-Th	

5-(2-Aminofenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoly



	b	c	d	e	f
R	4-CH ₃ Ph	Ph	4-CIPh	3-CIPh	4-CF ₃ Ph

1-Methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-ony



	a	b	c	d	e
R	4-CH ₃ OPh	Ph	4-CIPh	4-CF ₃ Ph	2-Py

11. Přílohy

Tabulky středních hodnot pozorovaných rychlostních konstant, poločasy transformační reakce **1a** → **2a** pro různé koncentrace vodných roztoků pufrů, které byly pozorovány při vlnové délce 260 nm a teplotě 25 °C.

TRISový pufr o poměru složek 1:2b

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{\text{poz}}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,021	0,014	0,007	8,66	0,502	1380,8
0,075	0,05	0,025	8,68	0,536	1293,2
0,105	0,07	0,035	8,68	0,577	1201,3
0,15	0,10	0,050	8,67	0,617	1123,4
0,30	0,20	0,100	8,68	0,727	953,4
0,42	0,28	0,140	8,68	0,816	849,4

TRISový pufr o poměru složek 1:1

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{\text{poz}}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,01	0,01	8,31	0,552	1255,7
0,06	0,03	0,03	8,40	0,597	1161,1
0,10	0,05	0,05	8,38	0,629	1102,0
0,14	0,07	0,07	8,36	0,676	1025,4
0,20	0,10	0,10	8,36	0,743	932,9
0,24	0,12	0,12	8,36	0,789	878,5
0,32	0,16	0,16	8,36	0,875	792,2
0,40	0,20	0,20	8,35	0,971	713,8

TRISový pufr o poměru složek 1:2k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{\text{poz}}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,021	0,007	0,014	8,11	0,650	1066,4
0,075	0,025	0,05	8,06	0,714	970,8
0,105	0,035	0,07	8,04	0,770	900,2
0,15	0,05	0,10	8,03	0,842	823,2
0,21	0,07	0,14	8,03	0,954	726,6
0,24	0,08	0,16	8,03	1,010	686,3
0,30	0,10	0,20	8,04	1,090	635,9
0,42	0,14	0,28	8,02	1,250	554,5

N-methylmorpholinový pufr o poměru složek 1:1

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,01	0,01	7,86	0,653	1061,5
0,06	0,03	0,03	7,84	0,764	907,3
0,10	0,05	0,05	7,86	0,866	800,4
0,16	0,08	0,08	7,84	1,020	679,6
0,20	0,10	0,10	7,85	1,100	630,1
0,24	0,12	0,12	7,76	1,190	582,5
0,40	0,20	0,20	7,83	1,500	462,1

N-methylmorpholinový pufr o poměru složek 1:2k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,01	0,01	7,57	0,726	954,7
0,08	0,03	0,05	7,53	0,940	737,4
0,11	0,04	0,07	7,54	1,030	673,0
0,15	0,05	0,10	7,54	1,130	613,4
0,21	0,07	0,14	7,54	1,340	517,3
0,24	0,08	0,16	7,54	1,390	498,7
0,42	0,14	0,28	7,54	1,780	389,4

N-methylmorpholinový pufr o poměru složek 1:3k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,08	0,02	0,06	7,35	0,986	703,0
0,10	0,03	0,09	7,36	1,170	592,4
0,20	0,05	0,15	7,35	1,350	513,4
0,24	0,06	0,18	7,34	1,500	462,1
0,32	0,08	0,24	7,34	1,710	405,3
0,40	0,10	0,30	7,29	1,890	366,7

N-methylmorpholinový pufr o poměru složek 1:4k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,004	0,016	0,020	7,26	0,701	988,8
0,012	0,048	0,060	7,25	0,903	767,6
0,020	0,080	0,100	7,22	1,070	647,8
0,030	0,120	0,150	7,25	1,260	550,1
0,040	0,160	0,200	7,23	1,470	471,5
0,048	0,192	0,240	7,22	1,530	453,0
0,060	0,240	0,300	7,21	1,680	412,6
0,080	0,320	0,400	7,22	1,900	364,8

Hydroxylaminový pufr o poměru složek 1:8b

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,032	0,028	0,004	6,94	1,43	484,7
0,112	0,098	0,014	6,98	3,30	210,0
0,160	0,140	0,020	6,97	4,33	160,1
0,192	0,168	0,024	6,88	5,13	135,1
0,240	0,210	0,030	6,96	6,40	108,3
0,320	0,280	0,040	6,94	7,70	90,0
0,400	0,350	0,050	6,96	9,13	75,9

Hydroxylaminový pufr o poměru složek 1:4b

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,016	0,004	6,67	1,46	474,8
0,06	0,048	0,012	6,66	3,06	226,5
0,10	0,080	0,020	6,68	4,28	162,0
0,24	0,192	0,048	6,71	8,05	86,1
0,40	0,320	0,080	6,73	12,0	57,8

Hydroxylaminový pufr o poměru složek 1:2b

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,021	0,014	0,007	6,51	1,92	361,0
0,075	0,050	0,025	6,42	5,05	137,3
0,105	0,070	0,035	6,41	6,56	105,7
0,150	0,100	0,050	6,42	8,38	82,7
0,210	0,140	0,070	6,40	10,8	64,2
0,300	0,200	0,100	6,40	13,5	51,3
0,400	0,280	0,140	6,42	16,7	41,5

Hydroxylaminový pufr o poměru složek 1:1

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,01	0,01	6,14	2,53	274,0
0,06	0,03	0,03	6,11	5,95	116,5
0,10	0,05	0,05	6,11	8,00	86,6
0,16	0,08	0,08	6,10	10,9	63,6
0,20	0,10	0,10	6,10	12,5	55,5
0,24	0,12	0,12	6,09	13,5	51,3
0,30	0,15	0,15	6,09	15,2	45,6
0,40	0,20	0,20	6,09	20,0	34,7

Hydroxylaminový pufr o poměru složek 1:2k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,01	0,01	5,78	3,30	210,0
0,08	0,03	0,05	5,82	8,08	85,8
0,11	0,04	0,07	5,83	9,45	73,3
0,15	0,05	0,10	5,80	11,9	58,2
0,21	0,07	0,14	5,74	14,6	47,5
0,24	0,08	0,16	5,79	16,0	43,3
0,30	0,10	0,20	5,76	18,6	37,3

Hydroxylaminový pufr o poměru složek 1:4k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,004	0,016	5,51	3,18	218,0
0,06	0,012	0,048	5,48	6,76	102,5
0,10	0,020	0,080	5,48	10,7	64,8
0,15	0,030	0,120	5,50	13,0	53,3
0,20	0,040	0,160	5,49	15,3	45,3
0,24	0,048	0,192	5,47	17,1	40,5
0,30	0,060	0,240	5,46	19,3	35,9
0,40	0,080	0,320	5,45	22,5	30,8

Acetátový pufr o poměru složek 1:1

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,02	0,01	0,01	4,44	1,223	566,8
0,06	0,03	0,03	4,51	2,264	306,2
0,10	0,05	0,05	4,50	3,286	210,9
0,16	0,08	0,08	4,51	4,606	150,5
0,20	0,10	0,10	4,51	5,015	138,2
0,24	0,12	0,12	4,51	5,646	122,8
0,30	0,15	0,15	4,51	6,072	114,2
0,34	0,17	0,17	4,52	6,694	103,5

Acetátový pufr o poměru složek 1:2k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,018	0,006	0,012	4,19	0,001305	531,1
0,072	0,024	0,048	4,19	0,002362	293,5
0,102	0,034	0,068	4,19	0,002962	234,0
0,15	0,05	0,100	4,18	0,003624	191,3
0,21	0,07	0,140	4,19	0,004554	152,2
0,24	0,08	0,160	4,18	0,004867	142,4
0,3	0,1	0,200	4,18	0,006062	114,3
0,36	0,12	0,240	4,19	0,006415	108,1

Acetátový pufr o poměru složek 1:3k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,016	0,004	0,012	4,08	0,780	888,7
0,080	0,020	0,060	4,02	2,231	310,7
0,120	0,030	0,090	4,02	2,710	255,8
0,160	0,040	0,120	4,01	3,373	205,5
0,200	0,050	0,150	4,01	3,818	181,5
0,240	0,060	0,180	3,99	4,147	167,1
0,320	0,080	0,240	4,01	5,141	134,8
0,360	0,090	0,270	4,00	5,770	120,1

Acetátový pufr o poměru složek 1:4k

c (mol·l ⁻¹)	c_B (mol·l ⁻¹)	c_{BH} (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,020	0,004	0,016	3,951	0,7369	940,6
0,060	0,012	0,048	3,87	1,410	491,6
0,100	0,020	0,080	3,872	1,955	354,6
0,150	0,030	0,120	3,869	2,614	265,2
0,200	0,040	0,160	3,876	3,235	214,3
0,240	0,048	0,192	3,873	3,697	187,5
0,300	0,060	0,240	3,875	4,590	151,0
0,350	0,070	0,280	3,873	4,910	141,2

Chlorovodíková kyselina

c (mol·l ⁻¹)	pH	$10^3 \cdot k_{poz}$	$\tau_{1/2}$ (s ⁻¹)
0,005	2,92	0,14490	4783,6
0,001	2,35	0,11741	5903,6
0,05	1,91	0,08170	8484,1
0,01	1,33	0,04789	14473

Tabulky středních hodnot pozorovaných rychlostních konstant, poločasy transformační reakce **1a-c** → **2a-c** a *N*-fenyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium-bromidu³²⁶ pro různé koncentrace vodného roztoku TRISového pufru o poměru složek 1:1, které byly pozorovány při vlnové délce 260 nm a teplotě 25 °C.

TRISový pufru o poměru složek 1:1

<i>c</i> (mol·l ⁻¹)	<i>c_B</i> (mol·l ⁻¹)	<i>c_{BH}</i> (mol·l ⁻¹)	pH
0,02	0,01	0,01	8,36
0,10	0,05	0,05	8,35
0,14	0,07	0,07	8,36
0,24	0,12	0,12	8,34
0,32	0,16	0,16	8,32
0,40	0,20	0,20	8,33

<i>c</i> (mol·l ⁻¹)	1a		1b		1c		<i>N</i> -fenyl	
	10³·<i>k_{poz}</i>	<i>τ</i>_{1/2} (s⁻¹)	10³·<i>k_{poz}</i>	<i>τ</i>_{1/2} (s⁻¹)	10³·<i>k_{poz}</i>	<i>τ</i>_{1/2} (s⁻¹)	10³·<i>k_{poz}</i>	<i>τ</i>_{1/2} (s⁻¹)
0,02	0,680	1019,9	0,964	718,7	1,921	360,8	1,282	540,7
0,10	0,897	772,8	1,256	551,9	2,282	303,7	1,587	436,8
0,14	1,000	693,4	1,383	501,2	2,445	283,5	1,744	397,4
0,24	1,244	557,2	1,682	412,1	2,820	245,8	2,063	336,0
0,32	1,451	477,7	1,907	363,5	3,214	215,7	2,386	290,5
0,40	1,603	432,4	2,147	322,8	3,509	197,5	2,645	262,1

Tabulky středních hodnot pozorovaných rychlostních konstant, poločasy transformační reakce **9b-f** → **8b-f** v methanolu, které byly pozorovány při vlnové délce 350 nm a teplotě 50 °C.

<i>Thiazol</i>	10⁴·<i>k_{poz}</i> (s⁻¹)	<i>τ</i>_½ (s)
9b	4,06	1706
9c	2,36	2941
9d	1,47	4715
9e	0,96	7220
9f	0,67	10345

HETEROCYCLES, Vol. 89, No. 5, 2014, pp. 1183 - 1194. © 2014 The Japan Institute of Heterocyclic Chemistry
Received, 21st February, 2014, Accepted, 19th March, 2014, Published online, 25th March, 2014
DOI: 10.3987/COM-14-12967

RING TRANSFORMATION OF THE *S*-(2-OXO-2,3-DIHYDRO-1-BENZOFURAN-3-YL)ISOTHIURONIUM BROMIDES TO 5-(2-HYDROXY-PHENYL)-2-IMINO-1,3-THIAZOLIDIN-4-ONES

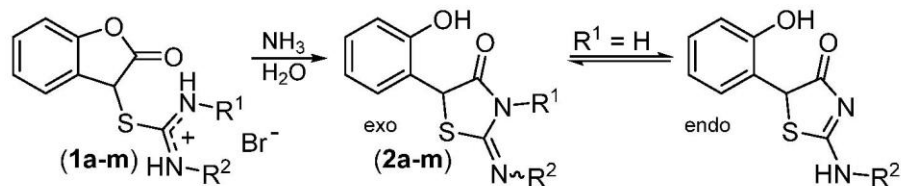
Richard Kammel and Jiří Hanusek*

Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology,
University of Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice, The Czech Republic;
E-mail: Jiri.Hanusek@upce.cz

Abstract – Synthesis of thirteen substituted 5-(2-hydroxyethyl)-2-phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones is described starting from easily available and stable *S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromides. The transformation proceeds under mild conditions, is very simple to perform, and is applicable to a wide range of substituents on isothiuronium moiety. Some 1,3-thiazolidin-4-ones show dynamic NMR behavior in solution because of prototropy tautomerism and *E*-/*Z*-stereoisomerism. Thermochromic behavior was observed for all synthesized compound.

INTRODUCTION

Thiazolidin-4-ones and 2-iminothiazolidin-4-ones represent widely studied heterocyclic scaffolds which still attract attention especially for their occurrence in biologically active substances.¹ For instance they are known to possess antibacterial,² anti-inflammatory³ (darbufelone) and anti-protozoal⁴ activity and some of them are used as important per oral antidiabetics⁵ (glitazones). The synthesis of the 2-iminothiazolidin-4-one ring routinely starts from substituted thioureas and 2-halocarboxylic acid esters or halides⁵ but several novel methods or improvements have appeared during the last decade.⁶ In our group we developed new method involving rearrangements of another heterocyclic rings such as lactams⁷ and lactones⁸ and intensively studied the kinetics and mechanism of these ring transformations.⁹ Although such transformation giving 2-iminothiazolidin-4-ones appears to be expectable, in some cases completely different products were formed¹⁰ (e.g. 2*H*-isoindole-2-carbothioamides or *N,N*'-dimethyl-*N*-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)thiourea). In this work we applied our protocol for synthesis of novel 5-(2-hydroxyethyl)-2-phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones (**2a-m**) from easily available *S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromides (**1a-m**) (Scheme 1).



a: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$; **b:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$; **c:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}(\text{Me})_2$; **d:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{C}(\text{Me})_3$;
e: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; **f:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **g:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; **h:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; **i:** $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = 2\text{-C}_5\text{H}_4\text{N}$; **j:** $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Me}$; **k:** $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$; **l:** $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$; **m:** $\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2$.

Scheme 1. Transformation reaction of isothiuronium salts **1a-m**

RESULTS AND DISCUSSION

In the first step, we have prepared and characterized corresponding *S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromides (**1a-m**) from commercially available 3-bromo-1-benzofuran-2(3*H*)-one and appropriately substituted thiourea or imidazolidine-2-thione. In contrast to our previous experience⁸ it was now possible to characterize pure isothiuronium salts by ¹H and ¹³C-NMR because their spontaneous cyclization giving **2a-m** was not observable in DMSO-*d*₆ solution during measurement. This enhanced stability is quite surprising because phenoxide which is cleaved during transformation of **1a-m** to give **2a-m** is better leaving group than alkoxide.⁸ On the other hand the salts are still unstable in polar protic solvents – especially in water – where slow rearrangement to **2a-m** takes place. In order to accelerate this transformation the addition of one equivalent of some moderately strong base (ammonia seems to be the best option) is beneficial. Stronger bases (e.g. triethylamine, carbonate or hydroxide) have negative influence on the overall yield as well as on the purity of the product. In some cases a very complex mixture of unidentified products was observed in ¹H NMR spectrum. After transformation of unsymmetrically substituted isothiuronium salts **1b-i** one would expect the formation of two constitutional isomers i.e. 2-(substituted-imino)thiazolidin-4-one or 3-substituted-2-iminothiazolidin-4-one. From the past studies¹¹ it is well known that both constitutional isomers are mutually interconvertible by treatment with a base and an acid and under basic conditions 2-(substituted-imino/amino)thiazolidin-4-one is favored. Our observations were completely consistent with the previous results. Prototropy tautomerism and *E*/*Z*-stereoisomerism are another typical structural features of 2-iminothiazolidin-4-ones. This tautomerism was studied for both alkyl/aryl-amino/imino substituted thiazolidinones/thiazolinones by several authors^{8,12} in solid state as well as in solution and the results can be generalized as follows. Exo *N*-unsubstituted and *N*-alkyl substituted compounds exist in solution preferentially as 2-(alkyl)aminothiazolin-4-ones whereas *N*-aryl substituted compounds prefer 2-aryliminothiazolidin-4-one arrangement although some exception to this rule was also published.⁷

In ^1H NMR spectrum of freshly prepared compound **2c** (see Experimental part) at 25 °C there are three signals for proton N–CH of the isopropyl group whose integral intensities are 0.76, 0.18 and 0.06 (Figure 1a). Similar, but less resolved signals can be seen for isopropyl CH_3 groups (one well resolved doublet and one multiplet composed of the two doublets - Figure 1a) and for Ar–CH (two singlets). When is the sample heated to 60 °C for 10 min and then cooled to 25 °C the relative abundance of tautomers/stereoisomers changes as seen from integral intensity for proton N–CH (i.e. 0, 0.85 and 0.15) but the chemical shift of the individual signals remain virtually the same (Figure 1b). The two close singlets for Ar–CH changes to one singlet and broad NH singlet at 9.1 ppm changes to broad doublet at the same time. Final solution of **2c** in $\text{DMSO-}d_6$ is completely stable and the ratio of individual isomers (as depicted in Figure 1b) does not change in time.

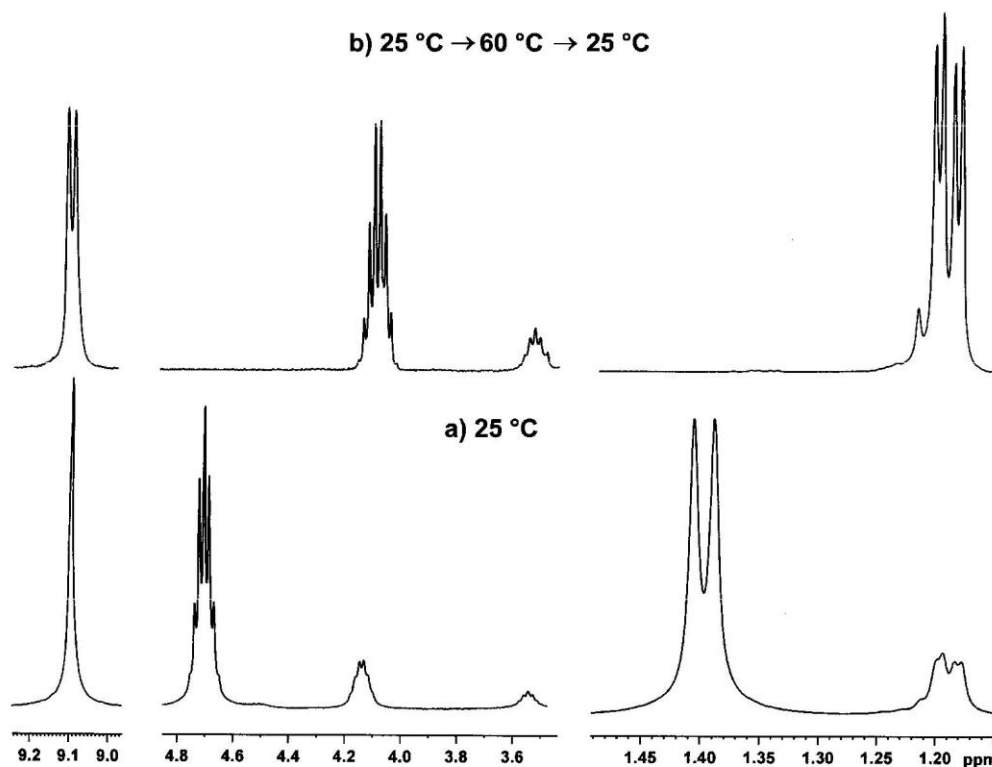


Figure 1. Peaks of NH and N–CH(CH_3) $_2$ group in NMR spectra of compound **2c**

This observation can be interpreted as mutual interconversion of all possible isomers which is slow on the NMR time scale. From the inspection of the line shape of N–CH proton it is clear that two septets at 3.55 and 4.73 belong to *E/Z*-isomers of 2-isopropylimino-5-(2-hydroxyphenyl)thiazolidin-4-one whereas the octet at 4.12 ppm belongs to 2-isopropylamino-5-(2-hydroxyphenyl)thiazolin-4-one. From this spectrum it can be also concluded that the initially formed (but thermodynamically less stable) imino form changes to much stable amino form, which is in accordance with previous general claims.^{8,12} Similar situation can be observed for compound **2b**. In this case the initial spectrum at 25 °C contains only one set of signals. From

the lineshape of N-CH₃ at 3.08 ppm (singlet) it can be concluded that only one methylimino stereoisomer is preferred. After heating to 60 °C and cooling back to 25 °C the spectrum contains all three possible isomers in the ratio 32% : 52.6% : 15.4% as seen from integrals of NCH₃ protons at 3.08 ppm (singlet), 2.98 ppm (doublet) and 2.86 ppm (singlet).

Completely different situation was observed for compounds **2e-h** derived from substituted phenylthioureas. For these compounds imino form composed of the two *E/Z*-isomers is clearly preferred^{8,12} as evidenced by ¹H NMR spectrum. At 25 °C, there are two almost equally populated forms of **2e** characterized by the two sets of signals (Figure 2a). When is the same sample gradually heated these signals mutually approaches and at 70 °C (Figure 2b) only one set of signals is observable. After cooling the original population of both *E/Z*-isomers is restored.

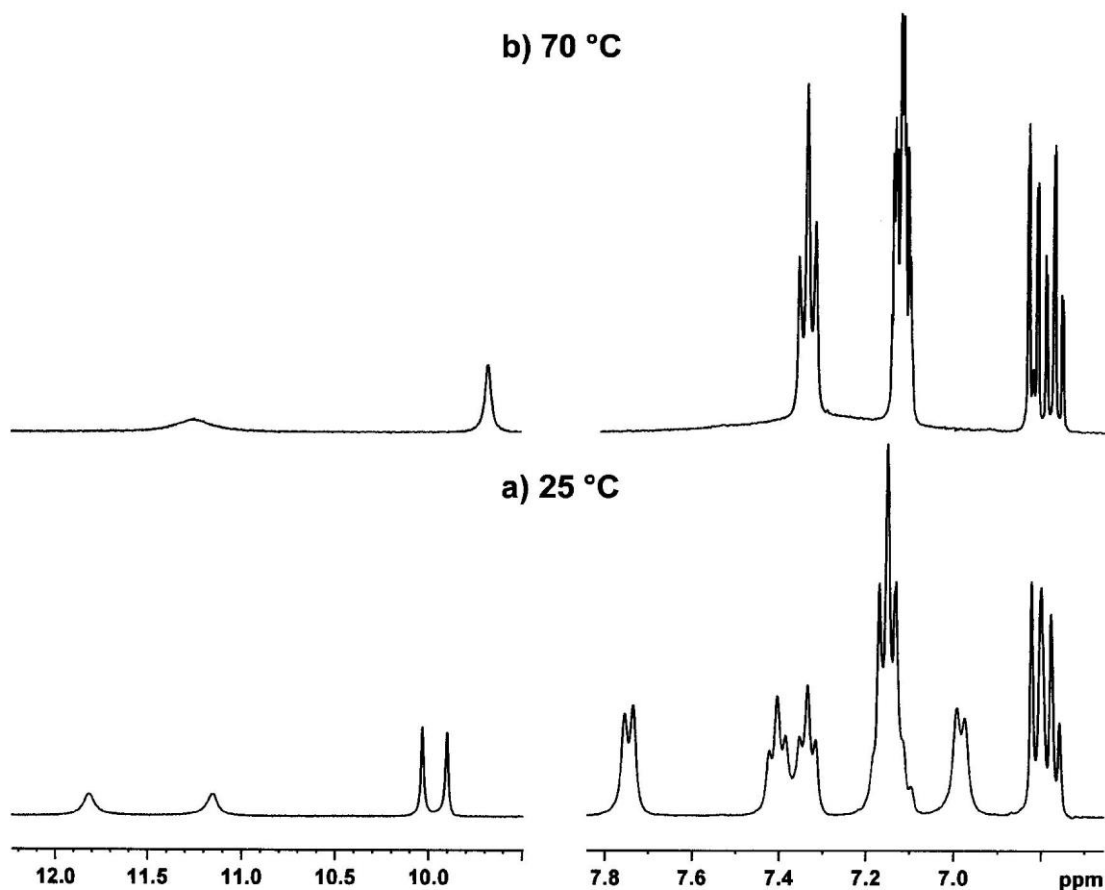


Figure 2. Peaks of NH, OH and aromatic region in NMR spectra of compound **2e**

In the case of 2-pyridyl derivative **2i** only one set of signals was observed at 25 °C. From this observation, it can be deduced that compound **2i** exists only as *E*-stereoisomer stabilized in solution by intramolecular hydrogen bond like in the case of structurally similar 5-(2-hydroxyethyl)-2-(2-pyridylimino)-1,3-thiazolidin-4-one.¹⁰

Our further interests concerned thermochromism¹⁵ of prepared compounds. Solutions of all pure compounds **2a-m** in polar protic (e.g. methanol) or aprotic solvents (e.g. DMSO) turn red slightly ($\lambda_{\text{max}} = 470$ nm) when heated and then reversibly decolorize after cooling. In one case white compound **2j** even crystallized as pink crystals from hot solution. One would expect that the change in color is directly connected with above-mentioned prototropy or *E/Z*-isomerism. Such suggestion was previously published for structurally similar 5-arylidene-2-iminothiazolidin-4-ones.¹⁶ However, in our case the solution of **2a-m** always decolorizes after cooling although the population of individual isomers remains the same. Moreover for compounds **2j-m** prototropic tautomerism is absent due to C=N double bond fixation and *E/Z*-isomerism cannot explain change in color because compounds **2j-l** prefer *Z*-configuration whereas **2m** is fixed in its *E*-configuration. We also excluded formation of some colored complex with metal ions like Zn^{2+} and $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ which can be present as contaminant originating from charcoal or steel spatula. On the other hand, the addition of a base (a few drops of concentrated ammonium hydroxide) causes very quick decolorization even at elevated temperature. From this observation it appears that the thermochromism could be connected with intramolecular or intermolecular hydrogen bonds causing self aggregation. Unfortunately we have no definite experimental evidence for this suggestion.

EXPERIMENTAL

The ^1H and ^{13}C -NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 3 - 400 MHz instrument in $\text{DMSO-}d_6$ solution. Chemical shifts δ are referenced to the solvent residual peaks $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 2.50$ (^1H) and 39.6 (^{13}C) ppm. Coupling constants J are quoted in Hz. ^{13}C NMR spectra were also measured in a standard way and by means of the APT (Attached Proton Test) pulse sequence to distinguish CH , CH_3 and CH_2 , C_{quart} . All NMR experiments were performed with the aid of the manufacturer's software. Mass spectra were recorded on a MALDI LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) equipped with nitrogen UV laser (337 nm, 60 Hz, 8–20 μJ) in positive ion mode. For the CID experiment using the linear trap quadrupole (LTQ) helium was used as the collision gas and 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) or *trans*-2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-methylprop-2-en-1-ylidene]malononitrile (DCTB) as the MALDI matrix. Starting arylthioureas¹³ and 3-bromo-1-benzofuran-2(3*H*)-one¹⁴ (if not purchased) were prepared and purified by known methods. All other chemicals were purchased from commercial suppliers and used as received.

General procedure for the preparation of isothiuronium salts **1a-m**

3-Bromo-1-benzofuran-2(3*H*)-one (0.5 g, (2.35 mmol) was dissolved in 4 mL of MeCN and the saturated solution of corresponding thiourea (2.35 mmol) in MeCN was added in one portion. Reaction mixture was left to stand for several hours (1-24 h) at room temperature and then precipitated crystals of isothiuronium salts were filtered-off and washed with 2 mL of MeCN and well dried in a vacuum desiccator.

S-(2-Oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1a): white solid, yield: 0.59 g (87%), mp 233-237 °C (decomp.); ¹H NMR: δ 5.73 (s, 1H); 6.80 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 10.26 and 10.58 (2×bs, 4H); ¹³C NMR: δ_C: 52.3, 115.7, 119.3, 120.7, 130.6, 131.5, 155.7, 176.7, 178.1; Anal. Calcd for C₉H₉BrN₂O₂S: C, 37.38; H, 3.14; N, 9.69; S, 11.09; Br, 27.63. Found: C, 37.18; H, 3.05; N, 9.57; S, 10.97; Br, 27.45. HRMS (MALDI) Calcd. for C₉H₉BrN₂O₂S [M-Br⁻]⁺ 209.0379. Found: 209.0375.

N-Methyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1b): white solid, yield: 0.59 g (83%), mp 181-183 °C; ¹H NMR: δ 3.31 (s, 3H), 5.86 (s, 1H), 6.83 (dt, ³J = 7.2 Hz and ⁵J = 0.8 Hz, 1H), 6.87 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, 1H); 7.25 (dt, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz); 7.37 (dd, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz); 10.33 (bs, 1H); 11.28 (vbs, 2H); ¹³C NMR: δ_C: 30.3, 49.7, 115.7, 119.4, 119.8, 131.0, 131.7, 155.5, 172.9, 174.1, Anal. Calcd for C₁₀H₁₁BrN₂O₂S: C, 39.62; H, 3.66; N, 9.24; S, 10.58; Br, 26.36; Found: C, 39.33; H, 3.48; N, 9.04; S, 10.55; Br, 26.42. HRMS (MALDI) Calcd for C₁₀H₁₁BrN₂O₂S [M-Br⁻]⁺ 223.0536. Found: 223.0529.

N-Isopropyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1c): white solid, yield: 0.64 g (83%); mp 223-233 °C (decomp.); ¹H NMR (two tautomeric forms in the ratio 1 : 9): δ_H: 1.21, 1.42 and 1.44 (3×d, ³J = 6.4 Hz, 6H); 4.14 and 4.69 (m and sept, ³J = 6.8 Hz, 1H); 5.53 and 5.71 (2×s, 1H); 6.75-6.89 (m, 2H); 7.11-7.17 and 7.24 (m and dt, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H); 7.11-7.17 and 7.34 (m and d, ³J = 6.8 Hz, 1H); 9.92 and 10.36 (2×bs, 1H); 11.41 (vbs, 2H); ¹³C-NMR: δ_C: 17.8, 18.1, 49.1, 49.6, 115.7, 119.3, 120.2, 130.9, 132.1, 155.5, 173.5, 173.8; Anal. Calcd for C₁₂H₁₅BrN₂O₂S: C, 43.51; H, 4.56; N, 8.46; S, 9.68; Br, 24.12. Found: C, 43.40; H, 4.45; N, 8.56; S, 9.45; Br, 24.34. HRMS (MALDI) Calcd for C₁₂H₁₅BrN₂O₂S [M-Br⁻]⁺ 251.0849. Found: 251.0842.

N-tert-Butyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1d): white solid, yield: 0.54 g (67%); mp 207-219 °C (decomp.); ¹H NMR (two tautomeric forms in the ratio 6.25 : 1): δ_H: 1.40 and 1.44 (2×s, 9H); 5.40 and 5.84 (2×s, 1H); 6.75 and 6.81 (2×t, ³J = 7.6 Hz, 1H); 6.83 and 6.90 (2×d, ³J = 8.0 Hz, 1H); 7.08 and 7.32 (2×d, ³J = 7.2 Hz, 1H); 7.12 and 7.23 (2×t, ³J = 8.0 Hz, 1H), 9.5 (bs, 1H); 9.81 (vbs, 2H); ¹³C NMR: δ_C: 28.0 and 28.4, 52.0, 55.7 and 56.7, 115.5 and 115.8, 119.3 and 119.6, 123.4, 129.4 and 131.0, 130.0 and 131.9, 155.6 and 155.9, 175.7, 185.6; Anal. Calcd for C₁₃H₁₇BrN₂O₂S: C, 45.22; H, 4.96; N, 8.11; S, 9.29; Br, 23.14%. Found: C, 45.24; H, 4.97; N, 7.94; S, 9.22; Br, 22.90. HRMS (MALDI) Calcd for C₁₃H₁₇BrN₂O₂S [M-Br⁻]⁺ 265.1005. Found: 265.0999.

N-Phenyl-S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1e): white solid, yield: 0.56 g (65%); mp 209-213 °C (decomp.); ¹H-NMR : δ_H: 5.94 (s, 1H); 6.86 (t, ³J = 7.2 Hz, 1H); 6.95 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.45-7.49 (m, 3H); 7.63-7.71 (m, 3H); 10.62 (bs, 1H); 10.95 (vbs, 2H). ¹³C-NMR: δ_C: 50.2; 115.9; 119.4; 120.2; 128.2; 130.6; 131.1; 131.2; 131.7; 132.2; 155.5; 172.8; 174.1;

Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}BrN_2O_2S$: C, 49.33; H, 3.59; N, 7.67; S, 8.78; Br, 21.88. Found: C, 49.44; H, 3.54; N, 7.76; S, 8.75; Br, 21.76. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{15}H_{12}BrN_2O_2S[M-Br]^{-+}$ 285.0692. Found: 285.0693.

***N*-(4-Methoxyphenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1f)**: white solid, yield: 0.79 g (85%); mp 211-232 °C (decomp.); 1H -NMR: δ_H : 3.85 (s, 3H); 5.90 (s, 1H); 6.86 (t, $^3J=7.6$ Hz, 1H); 6.93 (d, $^3J=8.0$ Hz, 1H); 7.22 (AA'XX', $^3J=9.2$ Hz, 2H); 7.28 (dt, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, 1H); 7.36 (AA'XX', $^3J=7.6$ Hz, 2H); 7.46 (dd, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.2$ Hz, 1H); 10.59 (bs, 1H); 10.92 (vbs, 2H). ^{13}C -NMR: δ_C : 50.0; 55.8; 115.8; 119.4; 120.2; 123.9; 129.5; 131.0; 132.1; 155.5; 161.0; 172.9; 174.4;

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}BrN_2O_3S$: C, 48.62; H, 3.82; N, 7.09; S, 8.11; Br, 20.22. Found: C, 48.70; H, 3.67; N, 7.04; S, 8.26; Br, 20.11. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{16}H_{15}BrN_2O_3S[M-Br]^{-+}$ 315.0798. Found: 315.0789.

***N*-(4-Methylphenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1g)**: white solid, yield: 0.63 g (71%); mp 215-233 °C (decomp.); 1H -NMR δ_H : 2.42 (s, 3H); 5.91 (s, 1H); 6.86 (t, $^3J=7.2$ Hz, 1H); 6.93 (AA'XX', $^3J=8.0$ Hz, 1H); 7.25-7.40 (m, 3H); 7.44-7.51 (m, 3H); 10.59 (bs, 1H); 10.93 (vbs, 2H). ^{13}C -NMR: δ_C : 21.0; 50.1; 115.8; 119.4; 120.2; 127.9*; 129.1; 131.1; 132.2; 141.0; 155.5; 172.8;

174.2; Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}BrN_2O_2S$: C, 50.67; H, 3.99; N, 7.39; S, 8.45; Br, 21.07. Found: C, 50.76; H, 3.83; N, 7.35; S, 8.62; Br, 21.18. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{16}H_{15}BrN_2O_2S[M-Br]^{-+}$ 299.0849. Found: 299.0841. *Broad signal probably contains two carbons of the same chemical shift.

***N*-(4-Bromophenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1h)**: white solid, yield: 0.88 g (85%); mp 199-222 °C (decomp.); 1H -NMR: δ_H : 5.92 (s, 1H); 6.86 (dt, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=0.8$ Hz, 1H); 6.93 (d, $^3J=8.0$ Hz, 1H); 7.28 (dt, $^3J=8.0$ Hz, $^5J=0.8$ Hz, 1H); 7.41 (AA'XX', $^3J=8.0$ Hz, 2H); 7.47 (dd, $^3J=7.6$ Hz, $^4J=1.6$ Hz, 1H); 7.92 (AA'XX', $^3J=8.8$ Hz, 2H); 10.60 (bs, 1H); 10.92 (vbs, 2H). ^{13}C -NMR: δ_C : 50.1; 115.8; 119.4; 120.1; 124.7; 130.4; 131.0; 131.1; 132.1; 133.7; 155.5; 172.6; 173.8; Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}Br_2N_2O_2S$: C, 40.56; H, 2.72; N, 6.31; S, 7.22; Br, 35.98. Found: C, 40.73; H, 2.59; N, 6.32; S, 7.31; Br, 35.89. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{15}H_{12}Br_2N_2O_2S[^{79}M-Br]^{-+}$ 362.9797. Found: 362.9800. [$^{81}M-Br]^{-+}$ 364.9777. Found: 364.9777.

***N*-(Pyridin-2-yl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1i)**: white solid; yield: 0.70 g (82%); mp 166-169 °C; 1H -NMR: δ_H : 5.60 (s, 1H); 4.00-7.00 (vbs, 2H + H₂O) 6.79 (t, $^3J=7.6$ Hz, 1H); 6.86 (d, 1H, $^3J=8.0$ Hz); 7.14-7.24 (m, 2H); 7.35-7.45 (m, 2H); 8.14 (t, 1H, $^3J=7.6$ Hz); 8.48 (d, 1H, $^3J=5.2$ Hz); 10.06 (bs, 1H). ^{13}C -NMR: δ_C : 50.4; 115.7; 118.3; 119.3; 120.5; 121.9; 130.0; 130.7; 143.3; 143.9; 155.2; 155.7; 165.8; 177.0. Anal. Calcd for $C_{14}H_{12}BrN_3O_2S$: C, 45.91; H, 3.30; N, 11.47; S, 8.76; Br, 21.82. Found: C, 45.64; H, 3.42; N, 11.70; S, 8.52; Br, 21.69. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{14}H_{12}BrN_3O_2S[M-Br]^{-+}$ 286.0645. Found: 286.0640.

***N,N'*-Dimethyl-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1j)**: white solid, yield: 0.65 g (87%); mp 231-238 °C (decomp.); 1H -NMR: δ_H : 3.15 (s, 3H); 3.32 (s, 3H); 5.92 (s, 1H); 6.83

(dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H); 6.89 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H); 7.24 (dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 7.37 ($^3J = 7.6$ Hz, 1H); 10.33 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} : 30.7; 33.2; 49.7; 115.7; 119.4; 119.8; 131.0; 131.5; 155.6; 171.2; 172.6. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 41.65; H, 4.13; N, 8.83; S, 10.11; Br, 25.19. Found: C, 41.62; H, 4.08; N, 8.79; S, 10.03; Br, 24.94. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 237.0692. Found: 237.0688.

***N,N'*-Diphenyl-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1k)**: white solid; yield: 0.77 g (75%); mp 219-224 °C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{H} : 5.71 (s, 1H); 6.79 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H); 6.85-6.90 (m, 3H); 7.06 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H); 7.18 (dt, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H); 7.25-7.33 (m, 3H); 7.44-7.45 (m, 3H); 7.51-7.58 (m, 2H); 8.90-10.30 (vbs, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} : 48.3; 115.9; 119.3; 121.0; 122.9; 124.4; 128.6; 128.8; 129.3; 129.4; 130.1; 130.9; 136.0; 148.2; 155.6; 173.2; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 57.15; H, 3.88; N, 6.35; S, 7.27; Br, 18.10. Found: C, 57.30; H, 3.86; N, 6.49; S, Br, 18.10. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 361.1005. Found: 361.1001.

***N*-Methyl-*N'*-(4-methoxyphenyl)-*S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromide (1l)**: white solid; yield: 0.79 g (82%); mp 175-207 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ_{H} : 3.08 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 5.00 (vbs H_2O , 1H); 5.97 (s, 1H); 6.87 (dt, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H); 6.95 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H); 7.20 (AA'XX', = 9.2 Hz, 2H); 7.28 (dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 7.36 (AA'XX', $^3J = 8.8$ Hz, 2H); 7.48 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 10.59 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} : 33.6; 50.0; 55.8; 115.6; 115.8; 119.4; 120.3; 124.6; 129.6; 131.0; 131.9; 155.6; 160.8; 171.5; 172.7. Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 49.89; H, 4.19; N, 6.84; S, 7.83; Br, 19.52. Found: C, 49.95; H, 4.10; N, 6.87; S, 7.64; Br, 19.40. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 329.0954. Found: 329.0962.

2-[(2-Oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)sulfanyl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium bromide (1m): white solid; yield: 0.64 g (86%); mp 181-185 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ_{H} : 3.98-4.12 (m, 2H); 4.35-4.49 (m, 2H); (s, 1H); 6.84 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 1H); 6.92 (d, $^3J = 8.4$ Hz, 1H); 7.25 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 7.37 (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 8.50 (vbs, 1H); 10.41 (bs, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} : 42.5; 53.0; 115.7; 119.3; 119.8; 131.1; 131.3; 155.8; 168.1; 173.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 42.19; H, N, 8.94; S, 10.24% S; Br, 25.51. Found: C, 41.92; H, 3.17; N, 8.73; S, 10.09; Br, 25.27. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}-\text{Br}]^+$ 235.0536. Found: 235.0528.

General procedure for the transformation of isothiuronium salts 1a-m to 2a-m

To a suspension of corresponding isothiuronium salt (2 mmol) in 25 mL of water one equivalent (2 of aqueous ammonia was added. After stirring for 2 h the solid residue was filtered, washed with 25 mL of water and dried on air. Crude product can be recrystallized from MeOH.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-imino-1,3-thiazolidin-4-one (2a): white solid; yield: 0.35 g (83%); mp 212-214 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ_{H} : 5.44 (s, 1H); 6.74-6.84 (m, 2H); 7.04 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H); 7.12 (dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, 1H); 8.74 (bs, 1H); 9.00 (bs, 1H); 9.81 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ δ_{C} : 54.7; 115.4; 119.2; 124.0; 129.2; 129.6; 155.5; 181.6; 188.4. Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 51.91; H, 3.87; N, 13.45; S, 15.40. Found: C, 51.99; H, 3.89; N, 13.32; S, 15.52. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.0379. Found: 209.0374.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-(methylamino)-1,3-thiazolin-4-one (2b): white solid; yield: 0.30 g (68%); mp 154-156 °C; $^1\text{H NMR}$ (after crystallization or heating three forms *endo* : *exo-Z* : *exo-E* in the ratio 3 : 2 : 1 are visible; underlined signals correspond to non-crystallized product): δ_{H} : 2.98 and 3.07 and 2.86 (d, $J = 4.6$ Hz, s, s, 3H); 5.45 and 5.53 and 5.41 (3×s, 1H); 6.73-6.81 (m, 2H); 7.01-7.17 (m, 2H); 9.10 and 9.14 and 9.14 and 9.51 (q, $J = 4.6$ Hz, bs, bs, 1H); 9.82 and 9.87 and 9.95 (3×bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (non-crystallized): δ_{C} : 28.4; 48.5; 115.7; 119.2; 123.2; 129.7; 130.3; 155.5; 157.6; 173.3. Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 54.04% C; 4.53% H; 12.60% N; 14.40% O; 14.43% S. Found: 54.08% C; 4.66% H; 12.51% N; 14.27% S. HRMS (MALDI+) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 223.0536. Found: 223.0531.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-(isopropylamino)-1,3-thiazolin-4-one (2c): white solid; yield: 0.34 g (68%); mp 200-201 °C; $^1\text{H-NMR}$ (after crystallization or heating two forms *endo* : *exo-Z* or *E* in the ratio 17 : 3 are visible): δ_{H} : 1.16-1.48 (m, 6H); 3.54 and 4.13 (septet $J = 5.9$ Hz and octet $J = 6.8$ Hz); 5.40 (s, 1H); 6.73-6.83 (m, 2H); 7.00-7.15 (m, 2H); 9.08 (bd, $J = 7.2$ Hz, 1H); 9.80 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (major *endo* form underlined): δ_{C} : 18.0 and 18.3; 21.8 and 22.2; 45.8 and 46.8; 53.1; 115.3 and 115.5; 118.9 and 119.0; 124.0; 128.7 and 128.9; 129.2 and 129.5; 155.3; 177.6; 187.3. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 57.58; H, 5.64; N, 11.19; S, 12.81. Found: C, 57.55; H, 5.51; N, 11.02; S, 12.69. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 251.0849. Found: 251.0842.

2-(tert-Butylamino)-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazolin-4-one (2d): white solid; yield: 0.50 g (95%); mp 136-139 °C; $^1\text{H-NMR}$: δ_{H} : 1.45 and 1.49 (2×s, 9H); 5.37 (s, 1H); 6.78-6.87 (m, 2H); 7.04 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 7.13-7.18 (m, 1H); 8.96 (bs, 1H); 9.78 (bs, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} : 28.4; 52.6; 54.9; 115.4; 119.2; 124.2; 129.0; 129.4; 155.5; 177.1; 188.2. Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59.07; H, 6.10; N, 10.60; S, 12.13. Found: C, 58.89; H, 6.02; N, 10.56; S, 11.93. HRMS (MALDI) Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 265.1005. Found: 265.1003.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-(phenylimino)-1,3-thiazolidin-4-one (2e):

Yield: 47 g (82%); mp 203-205 °C; $^1\text{H-NMR}$ (*E/Z*-isomers in the ratio 1 : 1): δ_{H} : 5.52 (s, 1H); 6.76-6.83 (m, 2H); 6.98 and 7.74 (2×d, $^3J = 7.6$ Hz, 2H); 7.08-7.20 (m, 3H); 7.33 and 7.40 (2×t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H); 9.90 and 10.03 (2×bs, 1H); 11.15 and 11.81 (2×bs, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$: δ_{C} : 49.7 and 53.6; 115.5; 115.6; 119.2; 120.4; 121.6; 122.8; 123.3; 124.8; 129.2; 129.4; 129.5; 130.2; 138.9; 155.6; 173.7; 176.9; 188.9.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{12}N_2O_2S$: C, 63.36; H, 4.25; N, 9.85; S, 11.28. Found: C, 63.21; H, 4.11; N, 9.69; S, 11.01. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{15}H_{12}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 285.0692. Found: 285.0696.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (2f): white solid; yield: 0.54 g (86%); mp 166-168 °C; 1H -NMR (*E/Z*-isomers in the ratio 1 : 1): δ_H : 3.72 and 3.75 (2×s, 3H); 5.49 and 5.51 (2×s, 1H); 6.74-6.84 (m, 2H); 6.88-7.02 (m, 3H); 7.10-7.17 (m, 2H); 7.62-7.68 (m, 1H); 9.89 and 9.99 (2×bs, 1H); 11.04 and 11.66 (2×bs, 1H). ^{13}C -NMR: δ_C : 50.4 and 53.6; 55.4; 114.2 and 114.6; 115.5 and 115.6; 119.2; 122.0; 123.0; 123.4; 129.4 and 129.7; 130.1; 132.2; 155.6; 156.3 and 156.8; 176.2; 188.7. Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_3S$: C, 61.13; H, 4.49; N, 8.91; S, 10.20. Found: C, 61.11; H, 4.53; N, 8.99; S, 10.19. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 315.0798. Found: 315.0787.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-[(4-methylphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-on (2g): white solid; yield: 0.54 g (91%); mp 197-201 °C; 1H -NMR (*E/Z*-isomers in the ratio 1 : 1): δ_H : 2.26 a 2.29 (2×s, 3H); 5.51 and 5.52 (2×s, 1H); 6.75-6.85 (m, 2H); 6.90 ($\frac{1}{2}AA'XX'$, $^3J = 8.0$ Hz, 1H); 7.10-7.24 (m, 4H); 7.64 ($\frac{1}{2}AA'XX'$, $^3J = 8.0$ Hz, 1H); 9.90 and 10.01 (s, 1H); 11.08 and 11.72 (s, 1H); ^{13}C -NMR: δ_C : 20.6; 50.0 and 53.6; 115.5 and 115.6; 119.2; 120.4 and 121.7; 122.9 and 123.4; 129.4 and 129.5; 129.7 and 129.8; 130.1; 133.9; 136.6; 155.6; 176.5; 188.8; Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_2S$: C, 64.41; H, 4.73; N, 9.39; S, 10.75. Found: C, 64.40; H, 4.87; N, 9.31; S, 10.65. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 299.0849. Found: 299.0838.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-[(4-bromophenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (2h): white crystals; yield: 0.64 g (88%); mp 138-142 °C; 1H -NMR (*E/Z*-isomers in the ratio 1 : 1): δ_H : 5.55 (s, 1H); 6.74-6.86 (m, 2H); 6.92 (m, 1H); 7.10-7.22 (m, 2H); 7.49 (m, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.72 (m, 1H); 9.90 and 10.20 (2×bs, 1H); 11.20 and 11.84 (2×bs, 1H); ^{13}C -NMR (70 °C) δ_C : 48.3; 115.4; 116.2; 118.9; 122.7; 122.8; 129.1; 129.4; 131.6; 155.2; 175.4; 188.4; Anal. Calcd for $C_{15}H_{11}N_2BrO_2S$: C, 49.60; H, 3.05; N, 7.71; S, 8.83; Br, 22.00. Found: C, 49.32; H, 3.29; N, 7.50; S, 8.64; Br, 22.27. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{15}H_{11}N_2BrO_2S$ $[M+H]^+$ 362.9797. Found: 362.9788.

5-(2-Hydroxyphenyl)-2-(pyridin-2-ylimino)-1,3-thiazolidin-4-one (2i): white solid; yield: 0.43 g (75%); mp 219-222 °C; 1H -NMR: δ_H : 5.32 (s, 1H); 6.75-6.85 (m, 2H); 7.05-7.22 (m, 4H); 7.79 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H); 8.33 (d, $^3J = 4.0$ Hz, 1H); 9.91 (bs, 1H); 11.94 (bs, 1H). ^{13}C -NMR δ_C : 49.8; 115.6; 118.4; 119.2; 123.0; 129.4; 130.3; 138.7; 146.6; 155.5; 156.4; 164.8; 178.7. Anal. Calcd for $C_{14}H_{11}N_3O_2S$: C, 58.93; H, 3.89; N, 14.73; S, 11.24. Found: C, 58.74; H, 3.80; N, 14.59; S, 11.11. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{14}H_{11}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ 286.0645. Found: 286.0638.

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-methyl-2-(methylimino)-1,3-thiazolidin-4-one (2j): white or off-pink solid; yield: 0.38 g (80%); mp 136-161 °C (decomp.); 1H -NMR: δ_H : 3.04 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 5.58 (s, 1H); 6.77-6.83 (m, 2H); 7.16-7.20 (m, 2H); 10.04 (bs, 1H). ^{13}C -NMR: δ_C : 29.4; 37.5; 47.7; 115.7; 119.3; 122.7; 130.0; 130.5; 155.5; 156.0; 173.0. Anal. Calcd for $C_{11}H_{12}N_2O_2S$: C, 55.91; H, 5.12; N, 11.86; S,

13.57. Found: C, 55.90; H, 5.09; N, 11.81; S, 13.50. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{11}H_{12}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 237.0692. Found: 237.0686.

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-fenyl-2-(phenylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (2k): white solid; yield: 0.63 g (88%); mp 217-219 °C; 1H -NMR: δ_H : 5.70 (s, 1H); 6.80 (dt, 1H, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz); 6.87 (m, 1H); 7.07 (t, $^3J = 8.4$ Hz, 1H); 7.2 (dt, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H); 7.28-7.32 (m, 3H); 7.44-7.48 (m, 3H); 7.54 (m, 2H); 10.30 (bs, 1H). ^{13}C -NMR: δ_C : 48.1; 115.8; 119.2; 120.9; 122.9; 124.3; 128.5; 128.7; 129.2; 129.3; 130.1; 130.8; 136.0; 148.3; 155.4; 155.6; 173.1. Anal. Calcd for $C_{21}H_{16}N_2O_2S$: C, 69.98; H, 4.47; N, 7.77; S, 8.90. Found: C, 70.10; H, 4.36; N, 7.61; S, 8.82. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{21}H_{16}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 361.1005. Found: 361.0998.

5-(2-Hydroxyphenyl)-3-methyl-2-[(4-metoxyphenyl)imino]-1,3-thiazolidin-4-one (2l): white solid; yield: 0.45 g (69%); mp 150-153 °C; 1H -NMR δ_H : 3.24 (s, 3H); 3.72 (s, 3H); 5.55 (s, 1H); 6.74-6.82 (m, 2H); 6.86-6.93 (m, 4H); 7.13-7.21 (m, 2H); 10.03 (bs, 1H). ^{13}C -NMR: δ_C : 29.6; 47.5; 55.3; 114.5; 115.6; 119.1; 122.1; 122.7; 129.8; 130.2; 141.2; 154.7; 155.4; 156.1; 173.2. Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_2S$: C, 62.18; H, 4.91; N, 8.53; S, 9.76. Found: C, 61.95; H, 4.88; N, 8.33; S, 9.63. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{16}H_{14}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 329.0954. Found: 329.0957.

2-(2-Hydroxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazol-3(2H)-one (2m): white solid, yield: 0.33 g (70%); mp 181-185 °C; 1H -NMR: δ_H : 3.61-3.76 (m, 2H); 4.15-4.28 (m, 2H); 5.93 (s, 1H); 6.75-6.87 (m, 2H); 7.17-7.25 (m, 2H); 10.11 (bs, 1H). ^{13}C -NMR: δ_C : 41.7; 55.3; 60.8; 115.7; 119.1; 122.8; 130.1; 130.3; 155.6; 160.1; 166.6. Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$: C, 56.39; H, 4.30; N, 11.96; S, 13.69. Found: C, 56.12; H, 4.15; N, 11.79; S, 13.48. HRMS (MALDI) Calcd for $C_{11}H_{10}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 235.0536. Found: 235.0539.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank to Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic for institutional support.

REFERENCES

1. R. B. Lesyk and B. S. Zimenkovsky, *Curr. Org. Chem.*, 2004, **8**, 1547; A. Verma and S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, **43**, 897.
2. P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti, F. Zani, J. Dearden, and M. Hewitt, *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 3714; M. K. Prajapati and D. J. Sen, *Int. J. Pharm. Sci.*, 2009, **1**, 89; P. Chawla, R. Singh, and S. K. Saraf, *Med. Chem. Res.*, 2012, **21**, 2064; H. B'Bhatt and S. Sharma, *J. Korean Chem. Soc.*, 2012, **56**, 341.
3. A. R. Johnson, M. A. Marletta, and R. D. R. Dyer, *Biochemistry*, 2001, **40**, 7736; R. Ottana, R.

- Maccari, M. L. Barreca, G. Bruno, A. Rotondo, A. Rossi, G. Chiricosta, R. Di Paola, L. Sautebin, S. Cuzzocrea, and M. G. Vigorita, *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**, 4243.
- R. P. Tennório, C. S. Carvalho, C. S. Pessanha, J. G. de Lima, A. R. de Faria, A. J. Alves, E. J. T. de Melo, and A. J. S. de Góes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 2575.
 - D. Kikelj and U. Urleb, 'Science of Synthesis', Vol. 11.17, ed. by E. Schaumann, Thieme, Stuttgart 2001, pp. 627-833.
 - J. Volmajer, R. Toplak, S. Bittner, and A. Majcen Le Marechal, *ARKIVOC*, 2003, **xiv**, 49; T. Shimo, Y. Matsuda, T. Iwanaga, T. Shinmyozu, and K. Somekawa, *Heterocycles*, 2008, **71**, 1053; S. Caille, E. A. Bercot, S. Cui, and M. M. Faul, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2003; G. Revelant, S. Hesse, and G. Kirsch, *Synthesis*, 2010, 3319; C. Saiz, C. Pizzo, E. Manta, P. Wipf, and G. Mahler, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 901; M. Mamaghani, A. Loghmanifar, and M. R. Taati, *Ultrason. Sonochem.*, 2011, **18**, 45; C.-M. Chau, T.-J. Chuana, and K.-M. Liu, *RSC Advances*, 2014, **4**, 1276.
 - M. Sedlák, L. Hejtmánková, J. Hanusek, and V. Macháček, *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, **39**, 1105.
 - J. Váňa, J. Hanusek, A. Růžička, and M. Sedlák, *J. Heterocycl. Chem.*, 2009, **46**, 635.
 - M. Sedlák, J. Hanusek, L. Hejtmánková, and P. Kašparová, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 1204; J. Hanusek, L. Hejtmánková, and V. Štěrba, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 1756; J. Váňa, M. Sedlák, and J. Hanusek, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 3729.
 - J. Váňa, M. Sedlák, Z. Padělková, and J. Hanusek, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 9808; J. Váňa, M. Sedlák, R. Kammel, J. Roithová, A. Škríba, J. Jašík, and J. Hanusek, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 4456.
 - H. Najer, R. Giudicelli, C. Morel, and J. Menin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1963, 1018; E. Åkerblom, *Acta Chem. Scand.*, 1967, **21**, 843.
 - A. Comrie, *J. Chem. Soc.*, 1964, 3478; E. Åkerblom, *Acta Chem. Scand.*, 1967, **21**, 1437; M. M. Chowdry, D. M. P. Mingos, A. J. P. White, and D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 2265; P. J. P. Mornon and B. Raveau, *Acta Cryst.*, 1971, **B27**, 95; S. M. Ramsh, A. I. Ginak, E. G. Sochilin, and T. G. Skachko, *Zh. Org. Khim.*, 1978, **14**, 1070.
 - H. King and I. M. Tonkin, *J. Chem. Soc.*, 1946, 1063; R. L. Frank and P. V. Smith, *Org. Synth.*, 1955, *Coll. Vol. 3*, 735; B. Narayana, K. K. V. Raj, B. V. Ashalatha, N. S. Kumari, and B. K. Sarojini, *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, **39**, 867.
 - S. B. Kadin, *J. Med. Chem.*, 1972, **15**, 551; P. I. Abramenko and V. G. Zhiryakov, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1977, **13**, 1194.
 - A. Samat and V. Lokshin, 'Organic Photochromic and Thermochromic Compounds, Vol. 2, ed. by J. C. Crano and R. Guglielmetti, Plenum Press, New York, 1998, pp. 415-466.
 - S. M. Ramsh, S. Y. Soloveva, and A. I. Ginak, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1983, **19**, 611.



Synthesis, characterization and spectral properties of new, highly fluorescent, 4-hydroxythiazoles



Richard Kammel^a, Denisa Tarabová^a, Oldřich Machalický^a, Miloš Nepraš^a,
Božena Frumarová^b, Jiří Hanusek^{a,*}

^a Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice, Czech Republic

^b Institute of Macromolecular Chemistry of Czech Academy of Sciences, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 November 2015

Received in revised form

13 January 2016

Accepted 14 January 2016

Available online 25 January 2016

Keywords:

4-Hydroxythiazoles

Synthesis

Absorption spectra

Fluorescence quantum yields

Quantum chemical calculations

Intramolecular hydrogen bond

ABSTRACT

Eight substituted 2-aryl-4-hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3-thiazoles have been prepared and their fluorescence properties have been investigated under neutral and alkaline conditions in solutions of various organic solvents. From the comparison with analogous 4-hydroxy-2,5-diphenyl-1,3-thiazole it is clear that both in neutral as well as in the deprotonated state the presence of the 2'-hydroxy group substantially (2–4 times) enhances fluorescence quantum yields (Φ) – most probably due to formation of an intramolecular hydrogen bond. Introduction of an electron withdrawing substituent into the 2-aryl group (2-pyridyl and 4-trifluoromethylphenyl derivatives) further enhances Φ up to 0.93 (in dioxane). Upon deprotonation of the 4-hydroxy group a large bathochromic shift of the absorption ($\Delta\lambda_{\max} \approx 70$ nm) as well as emission ($\Delta\lambda_{\text{em}} \approx 110$ nm) bands occurs and the Φ -s are typically between 0.3 and 0.7. On the basis of quantum chemical calculations and spectral results, a hydrogen bond interaction between two hydroxyl groups is obvious. The first absorption band of all studied compounds corresponds to $\pi-\pi^*$ HOMO–LUMO transition possessing a CT character.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

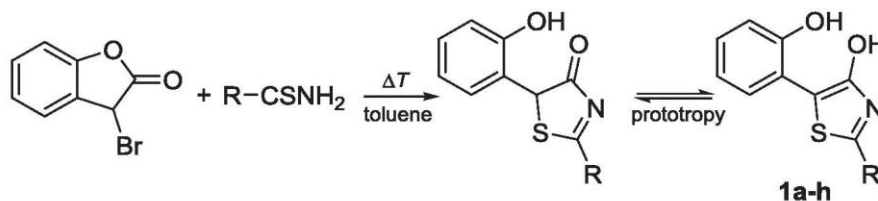
1,3-Thiazole and its derivatives belong to a group of heterocyclic compounds displaying many useful properties. According to the Merck Index [1] the thiazole and benzothiazole skeleton can be found in more than 70 human and veterinary drugs (e.g. aminophenazole, sulfathiazole, ritonavir, etc.), in several pesticides [2] (e.g. methabenzthiazuron, thiabendazol, benazolin) and also in many dyes and pigments. For example Thiazole Yellow G (C.I. Direct Yellow 9) is used for the dyeing of cotton, viscose rayon and natural silk [1]. Several disperse dyes are also based on substituted 2-aminobenzothiazoles [3] which on diazotization and coupling with anilines give rise to red or reddish blue dyes (e.g. C.I. Disperse Red 58 and 177, C.I. Disperse Blue 15). Although 1,3-thiazoles have been known for more than a century, their valuable fluorescence properties were not recognized until the middle of the eighties of the 20th century when it was found [4] that 1-methyl-4-[(3-methyl-2(3H)-benzothiazolylidene)-methyl]

quinolinium *p*-tosylate (called thiazole orange) is very convenient agent for reticulocyte analysis by the use of fluorescence activated cell cytometry. It was later recognized that this simple cyanine dye could be used as a universal base in peptide nucleic acids whose fluorescence properties allow distinction between matched and single mismatched hybridization of DNA [5–7]. More recently 4-hydroxy-1,3-thiazoles were suggested as a new class of functional fluorophores and at present they are extensively studied by Beckert's group [8–15] and other authors [16] for various applications.

In our group we are dealing with the synthesis of iso-thiouonium salts derived from various lactams and lactones and with the reaction mechanism of their transformations to various heterocycles, most often 1,3-thiazole-4-ones [17–21]. The works by Beckert's group [8–15] encouraged us to perform the similar transformation of 3-bromo-1-benzofuran-2(3H)-one to corresponding thiazoles using substituted thiobenzamides instead of thioureas [21]. Therefore we prepared eight substituted 4-hydroxy-1,3-thiazoles (Scheme 1) and studied the relationships between their structure and fluorescence properties.

* Corresponding author.

E-mail address: Jiri.Hanusek@upce.cz (J. Hanusek).



R: a) 4-MeOPh; b) 4-MePh; c) Ph; d) 4-CIPh; e) 3-CIPh; f) 4-CF₃Ph; g) 2-Py, h) 2-thienyl

Scheme 1. Synthesis and structures of the 2-aryl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazole derivatives studied.

2. Materials and methods

2.1. Chemicals

Starting thioamides were either purchased from Sigma–Aldrich and Across Chemicals or prepared from corresponding commercially available nitriles according to a literature procedure [22]. 3-Bromo-1-benzofuran-2(3H)-one (if not purchased) was prepared and purified by known methods [23,24]. All other chemicals and solvents were purchased from commercial suppliers and used as received.

2.2. General procedure for the synthesis of **1a–h**

A solution of 3-bromo-1-benzofuran-2(3H)-one (0.5 g, 2.35 mmol) in toluene (5 mL) was added dropwise to a suspension of the corresponding thioamide (2.35 mmol) and pyridine (65 μ L, 0.8 mmol) in toluene (5 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred and heated at 80 °C for 2 h and then cooled. The amorphous precipitate was collected by filtration and then recrystallized from 80% aqueous ethanol to give products **1a–h** as orange crystals. Alternative method for synthesis of **1a** is also described in Ref. [25].

2.2.1. 4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazole (**1a**)

Yield: 62%; m.p. 230–234 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} : 3.81 (s, 3H, OCH₃); 6.88 (dt, 1H, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.2 Hz, Ar–H); 6.93 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.2 Hz, Ar–H); 7.00–7.08 (m, 3H, Ar–H); 7.78 (AA'XX', 2H, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.6 Hz, Ar–H); 8.06 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.6 Hz, Ar–H) 10.21 (brs, 1H, OH); 11.17 (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ_{C} : 55.4; 102.2; 114.7; 115.4; 119.2; 119.3; 126.4; 126.7; 127.1; 128.1; 152.4; 159.2; 160.5; 160.6; Anal. Calcd. for C₁₆H₁₃NO₃S: 64.20% C; 4.38% H; 4.68% N; 10.71% S Found: 64.24% C; 4.37% H; 4.67% N; 10.69% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for C₁₆H₁₃NO₃S [M + H]⁺ 300.0689. Found: 300.0685. Raman spectrum (cm⁻¹): 78 (w), 107 (vw), 123 (vw), 157 (w), 184 (w), 249 (vw), 266 (sh), 314 (w), 356 (vw), 378 (w), 479 (w), 505 (vw), 532 (w), 549 (vw), 587 (vw), 600 (w), 632 (w), 679 (w), 717 (vw), 737 (w), 754 (sh), 798 (w), 825 (w), 959 (vw), 984 (vw), 1010 (vw), 1040 (m), 1075 (w), 1121 (vw), 1157 (vw), 1178 (sh), 1187 (m), 1242 (m), 1278 (w), 1311 (vw), 1327 (m), 1415 (sh), 1433 (sh), 1439 (s), 1446 (sh), 1481 (w), 1492 (w), 1518 (s), 1571 (sh), 1602 (s), 1619 (sh), 2840 (vw), 2940 (vw), 3001 (vw), 3054 (w), 3077 (w).

2.2.2. 4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-1,3-thiazole (**1b**)

Yield: 69%; m.p. 252–254 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} : 2.35 (s, 3H, CH₃); 6.86 (dt, 1H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.2 Hz, Ar–H); 6.92 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.2 Hz, Ar–H); 7.06 (dt, 1H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.6 Hz, Ar–H); 7.29 (AA'XX', 2H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, Ar–H); 7.78 (AA'XX', 2H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, Ar–H); 6.92 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 7.6 Hz,

⁵J_{H,H} = 1.2 Hz, Ar–H) 10.8 (brs, 2H, 2 × OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ_{C} : 21.1; 102.8; 115.5; 119.2; 119.3; 125.1; 127.2; 128.1; 129.8; 131.0; 139.5; 152.5; 159.4; 160.5; Anal. Calcd. for C₁₆H₁₃NO₂S: 67.82% C; 4.62% H; 4.94% N; 11.32% S Found: 67.93% C; 4.59% H; 4.89% N; 11.30% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for C₁₆H₁₃NO₂S [M + H]⁺ 284.0740. Found: 284.0739. Raman spectrum (cm⁻¹): 122 (w), 160 (vw), 195 (vw), 205 (w), 240 (sh), 249 (vw), 311 (w), 327 (vw), 358 (w), 378 (w), 394 (vw), 407 (vw), 474 (w), 488 (vw), 507 (vw), 529 (w), 548 (w), 594 (w), 637 (w), 680 (w), 698 (vw), 705 (vw), 736 (w), 753 (vw), 799 (sh), 808 (w), 834 (w), 937 (vw), 962 (w), 989 (vw), 1022 (vw), 1040 (m), 1076 (w), 1124 (vw), 1158 (w), 1195 (m), 1243 (m), 1270 (w), 1303 (w), 1328 (m), 1375 (w), 1409 (m), 1437 (s), 1476 (sh), 1492 (m), 1518 (m), 1566 (sh), 1605 (s), 2540 (vw), 2591 (vw), 2860 (vw), 2917 (w), 3062 (w).

2.2.3. 4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-1,3-thiazole (**1c**)

Yield: 77%; m.p. 220–224 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} : 6.87 (t, 1H, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, Ar–H); 6.93 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, Ar–H); 7.07 (dt, 1H, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.3 Hz, Ar–H); 7.41–7.55 (m, 3H, Ar–H); 7.89 (d, 2H, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, Ar–H); 8.10 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, Ar–H); 10.31 (brs, 1H, OH); 11.28 (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ_{C} : 103.5; 115.5; 119.1; 119.3; 125.1; 127.3; 128.1; 129.3; 129.8; 133.6; 152.5; 159.6; 160.3 Anal. Calcd. for C₁₅H₁₁NO₂S: 66.89% C; 4.12% H; 5.20% N; 11.91% S Found: 66.87% C; 4.09% H; 5.10% N; 11.87% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for C₁₅H₁₁NO₂S [M + H]⁺ 270.0583. Found: 270.0583. Raman spectrum (cm⁻¹): 100 (s), 106 (sh), 138 (vw), 180 (vw), 212 (vw), 246 (vw), (vw), 315 (vw), 357 (sh), 375 (vw), 456 (vw), 478 (vw), 491 (vw), 534 (vw), (vw), 549 (vw), 589 (vw), 600 (vw), 617 (vw), 653 (vw), 683 (w), 730 (sh), 753 (w), 825 (w), 834 (w), 964 (w), 985 (w), 1000 (m), 1040 (w), 1076 (vw), 1159 (w), 1191 (m), 1242 (m), 1265 (w), 1296 (sh), 1318 (w), 1343 (w), 1356 (m), 1419 (s), 1455 (sh), 1499 (s), 1592 (s), 1616 (sh), 1653 (sh), 3013 (vw), 3067 (w).

2.2.4. 4-Hydroxy-2-(4-chlorophenyl)-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3-thiazole (**1d**)

Yield: 62%; m.p. 250–253 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ_{H} : 6.88 (t, 1H, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, Ar–H); 6.94 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, Ar–H); 7.08 (dt, 1H, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.3 Hz, Ar–H); 7.53 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, Ar–H); 7.90 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8.5 Hz, Ar–H); 8.11 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ⁵J_{H,H} = 1.3 Hz, Ar–H) 10.35 (brs, 1H, OH); 11.38 (brs, 1H, OH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ_{C} : 104.1; 115.5; 119.0; 119.3; 126.8; 127.5; 128.1; 129.4; 132.4; 134.2; 152.6; 158.9; 159.7; Anal. Calcd. for C₁₅H₁₀ClNO₂S: 59.31% C; 3.32% H; 4.61% N; 10.56% S; 11.67% Cl Found: 59.40% C; 3.28% H; 4.57% N; 10.45% S; 11.50% Cl. HRMS (MALDI+) Calcd. for C₁₅H₁₀ClNO₂S [M + H]⁺ 304.0194. Found: 304.0192. Raman spectrum (cm⁻¹): 116 (m), 159 (w), 190 (w), 245 (w), 305 (sh), 316 (w), 346 (w), 378 (w), 393 (vw), 404 (vw), 475 (m), 491 (vw), 536 (vw), 552 (vw), 562 (vw), 586 (vw), 598 (vw), 629 (vw), 680 (w), 706 (w), 760 (m), 832 (w), 965 (vw), 1014 (w), 1040 (w), 1078 (vw), 1097 (w), 1126 (vw), 1163 (w), 1193 (m), 1220 (vw), 1244 (m), 1269 (sh), 1288 (sh), 1296 (w), 1319 (m),

1340 (sh), 1400 (s), 1433 (s), 1468 (sh), 1497 (s), 1522 (sh), 1568 (sh), 1589 (s), 1612 (sh), 3059 (vw), 3073 (vw).

2.2.5. 4-Hydroxy-2-(3-chlorophenyl)-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3-thiazole (**1e**)

Yield: 68%; m.p. 219–222 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 6.80–7.00 (m, 2H, Ar–H); 7.09 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, Ar–H); 7.50 (s, 1H, Ar–H); 7.80–7.95 (m, 2H, Ar–H); 8.11 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, Ar–H); 10.46 (brs, 1H, OH); 11.26 (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 104.6; 115.5; 118.9; 119.3; 123.8; 124.4; 127.5; 128.1; 129.3; 131.3; 134.1; 135.4; 152.6; 158.2; 159.7; Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$: 59.31% C; 3.32% H; 4.61% N; 10.56% S; 11.67% Cl Found: 59.30% C; 3.27% H; 4.59% N; 10.41% S; 11.57% Cl. HRMS (MALDI+) Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 304.0194. Found: 304.0190. Raman spectrum (cm^{-1}): 114 (w), 131 (w), 157 (m), 183 (w), 219 (vw), 246 (vw), 280 (vw), 304 (vw), 321 (vw), 361 (w), 388 (w), 428 (vw), 473 (m), 503 (vw), 514 (vw), 536 (w), 556 (w), 603 (w), 618 (vw), 648 (w), 680 (w), 720 (w), 734 (m), 770 (vw), 833 (w), 879 (vw), 970 (w), 996 (s), 1010 (sh), 1038 (w), 1050 (vw), 1079 (vw), 1123 (vw), 1160 (w), 1171 (w), 1195 (vw), 1207 (vw), 1244 (w), 1264 (sh), 1287 (m), 1354 (s), 1378 (sh), 1416 (s), 1488 (s), 1590 (s), 1622 (sh), 3045 (sh), 3061 (m), 3075 (m).

2.2.6. 4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-(4-trifluoromethylphenyl)-1,3-thiazole (**1f**)

Yield: 69%; m.p. 233–236 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 6.88 (dt, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, Ar–H); 6.94 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^5J_{\text{H,H}} = 0.8$ Hz, Ar–H); 7.09 (dt, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, Ar–H); 7.83 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, Ar–H); 8.09 (d, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, Ar–H); 8.12 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, Ar–H); 10.97 (brs, 2H, 2 × OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 105.3; 115.5; 118.6; 118.9; 124.2 (q, $^1J = 248.2$ Hz); 125.7; 126.3; 127.7; 128.1; 129.3 (q, $^2J = 31.5$ Hz); 137.3; 152.7; 158; 1; 160.1; 166.1; Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$: 56.97% C; 2.99% H; 4.15% N; 9.51% S Found: 56.70% C; 3.04% H; 3.91% N; 9.24% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 338.0457. Found: 338.0457. Raman spectrum (cm^{-1}): 109 (m), 133 (vw), 156 (m), 174 (w), 198 (vw), 241 (w), 248 (sh), 313 (vw), 331 (m), 371 (vw), 402 (w), 418 (vw), 437 (vw), 451 (vw), 478 (s), 507 (vw), 535 (w), 556 (vw), 579 (vw), 597 (vw), 616 (vw), 633 (w), 673 (w), 681 (w), 738 (w), 781 (m), 832 (w), 842 (w), 947 (vw), 966 (vw), 1017 (w), 1039 (m), 1078 (w), 1157 (w), 1179 (m), 1190 (w), 1204 (m), 1243 (m), 1271 (m), 1306 (m), 1325 (s), 1354 (sh), 1401 (s), 1424 (s), 1434 (s), 1472 (sh), 1491 (s), 1521 (s), 1577 (sh), 1612 (s).

2.2.7. 4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-(2-pyridyl)-1,3-thiazole (**1g**)

Yield: 59%; m.p. 247–250 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 6.84–6.95 (m, 1H, Ar–H); 6.94 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.15$ Hz, $^5J_{\text{H,H}} = 1.15$ Hz, Ar–H); 7.07–7.12 (m, 1H, Ar–H); 7.41–7.46 (m, 1H, Ar–H); 7.90–7.96 (m, 1H, Ar–H); 7.98–8.02 (m, 1H, Ar–H); 8.11 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, $^5J_{\text{H,H}} = 1.6$ Hz, Ar–H); 10.35 (brs, 1H); 11.30 (brs, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 106.4; 115.5; 118.3; 119.2; 119.3; 124.5; 127.6; 128.3; 137.8; 149.8; 151.1; 152.9; 159.8; 160.7; Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: 62.21% C; 3.73% H; 10.36% N; 11.86% S; Found: 62.18% C; 3.74% H; 10.30% N; 11.78% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} [\text{M} + \text{H}]^+$ 271.0536. Found: 271.0533. Raman spectrum (cm^{-1}): 102 (sh), 119 (w), 134 (sh), 172 (vw), 196 (vw), 216 (vw), 232 (vw), 246 (vw), 297 (vw), 367 (vw), 395 (vw), 408 (vw), 464 (vw), 485 (vw), 524 (vw), 550 (vw), 605 (vw), 637 (vw), 673 (w), 694 (w), 734 (vw), 754 (vw), 765 (vw), 780 (vw), 826 (w), 858 (vw), 966 (vw), 978 (w), 1016 (m), 1032 (vw), 1052 (vw), 1095 (vw), 1118 (vw), 1153 (w), 1195 (vw), 1219 (sh), 1235 (m), 1261 (vw), 1302 (m), 1353 (m), 1410 (vw), 1443 (s), 1483 (s), 1550 (m), 1593 (m), 1607 (m), 3048 (w), 3075 (w).

2.2.8. 4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-(2-thienyl)-1,3-thiazole (**1h**)

Yield: 70%; m.p. 248–251 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 6.87 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz, Ar–H); 6.91 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.9$ Hz, Ar–H); 7.06 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.25$ Hz, Ar–H); 7.14 (t, 1H, $J_{\text{H,H}} = 4.35$ Hz, Ar–H); 7.59 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz, Ar–H); 7.66 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, Ar–H); 8.11 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.7$ Hz, Ar–H); 8.58 (d, 1H, $J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, Ar–H); 10.33 (brs, 1H, OH); 11.40 (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 102.4; 115.4; 119.2; 119.3; 125.6; 127.2; 127.9; 128.1; 128.7; 137.4; 152.3; 154.8; 159.0; Anal. Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2$: 56.71% C; 3.29% H; 5.09% N; 23.29% S Found: 56.62% C; 3.28% H; 4.95% N; 23.19% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_2 [\text{M} + \text{H}]^+$ 276.0148. Found: 276.0146. Raman spectrum (cm^{-1}): 107 (w), 146 (vw), 198 (vw), 251 (vw), 320 (vw), 346 (vw), 365 (vw), 382 (vw), 402 (vw), 446 (vw), 464 (vw), 480 (vw), 504 (vw), 533 (vw), 561 (vw), 600 (vw), 634 (w), 679 (vw), 724 (vw), 752 (w), 763 (w), 826 (w), 849 (vw), 908 (vw), 969 (vw), 1040 (w), 1054 (vw), 1070 (vw), 1081 (w), 1122 (vw), 1159 (vw), 1187 (w), 1212 (sh), 1243 (w), 1271 (vw), 1295 (vw), 1337 (sh), 1355 (m), 1412 (sh), 1441 (s), 1489 (m), 1518 (s), 1600 (m), 1614 (sh), 1817, 3011 (vw), 3025 (vw), 3062 (vw), 3084 (vw), 3102 (vw).

2.2.9. 4-Hydroxy-2,5-diphenyl-1,3-thiazole (**2**)

This compound was prepared according to Ref. [26]. Yield: 89%; m.p. 216–218 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ_{H} : 7.22 (t, 1H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, Ar–H); 7.40 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, Ar–H); 7.46–7.54 (m, 3H, Ar–H); 7.73 (d, 2H, $J_{\text{H,H}} = 7.60$ Hz, Ar–H); 7.89 (m, 2H, Ar–H); 11.63 (brs, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ_{C} : 107.6; 125.3; 126.0; 126.2; 128.9; 129.4; 130.3; 131.9; 133.0; 158.6; 159.7; Anal. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS}$: 71.12% C; 4.38% H; 5.53% N; 12.66% S Found: 71.10% C; 4.37% H; 5.53% N; 12.60% S. HRMS (MALDI+) Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NOS} [\text{M} + \text{H}]^+$ 254.0634. Found: 254.0631. Raman spectrum (cm^{-1}): 93 (m), 124 (m), 151 (m), 208 (vw), 236 (vw), 268 (vw), 325 (vw), 339 (vw), 375 (vw), 408 (vw), 466 (vw), 487 (vw), 518 (vw), 523 (sh), 581 (w), 601 (vw), 618 (w), 654 (w), 688 (vw), 706 (w), 753 (w), 759 (sh), 774 (vw), 835 (vw), 835 (vw), 847 (vw), 939 (sh), 962 (m), 988 (sh), 1000 (s), 1038 (vw), 1052 (vw), 1158 (w), 1183 (w), 1190 (sh), 1229 (w), 1241 (w), 1279 (vw), 1290 (vw), 1316 (vw), 1356 (s), 1392 (sh), 1425 (s), 1454 (m), 1502 (s), 1593 (s), 1606 (sh), 1656 (vw), 3042 (w), 3064 (m), 3083 (sh).

2.3. NMR measurements

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III 400 MHz or on a Bruker Ascend 500 MHz instruments. Chemical shifts δ are referenced to TMS ($\delta = 0$) or solvent residual peaks ($\delta(\text{DMSO-}d_6) = 2.50$ ppm (^1H) and 39.6 ppm (^{13}C)).

2.4. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI MS)

Mass spectra were recorded on a MALDI LTQ Orbitrap XL equipped with nitrogen UV laser (337 nm, 60 Hz, 8–20 μJ) in positive ion mode. For the CID experiment using the linear trap quadrupole (LTQ) helium was used as the collision gas and 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHB) or trans-2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-methylprop-2-en-1-ylidene]malononitrile (DCTB) as the MALDI matrix.

2.5. Raman spectroscopy

The room temperature Raman spectra were measured using FT-IR spectrophotometer IFS 55 provided with Raman FRA-106 accessory (Bruker) for back scattering method. The YAG:Nd $^{3+}$ laser line (1064 nm) was used for excitation.

2.6. UV–VIS and fluorescence measurements

The absorption spectra were measured on a Hewlett–Packard 8453 diode array spectrophotometer at 25 ± 0.1 °C in a 1 cm quartz cell in dioxane, ethyl acetate, acetonitrile, acetone and anhydrous DMSO. Absorption and fluorescence spectra of **1a–h** and **2** were measured upon addition of one equivalent of HCl (1 μ L, $c = 4 \times 10^{-3}$ mol/L) in order to suppress partial dissociation of the thiazole hydroxyl group (cf. spectra of **1c** in Fig. 3 with and without addition of HCl). The addition of more than one equivalent of HCl (up to 250 equivalents i.e. 1 μ L of 1 M HCl) has no influence both on absorption and emission spectra as well as on quantum yields. From this observation it appears that the protonation of thiazole nitrogen (or pyridine nitrogen in **1g**) does not occur under such conditions. Deprotonated forms were measured upon addition of triethylamine (5 μ L). Concentrations of the samples were 2×10^{-5} mol/L (for UV–vis) and 2×10^{-6} mol/L (for fluorescence).

The corrected fluorescence emission and excitation spectra were measured on a steady state spectrofluorimeter PTI Quanta-master 40. As the fluorescence maxima of the investigated compounds are located in a broad wavelength range (440–590 nm), the following fluorescence standards were used for the determination of the fluorescence quantum yields: quinine sulfate in 0.5 M H₂SO₄ ($\lambda_{Fmax} = 445$ nm, $\Phi = 0.54$) [27] and coumarin 153 in ethanol ($\lambda_{Fmax} = 536$ nm, $\Phi = 0.38$) [28].

Polarities of solvents used were characterized by orientation polarizability:

$$\Delta f = \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} - \frac{n^2 - 1}{2n^2 + 1}$$

where ϵ_r and n are relative permittivity and refractive index.

To test reversibility of spectral changes between the neutral and the dissociated form of the substrate, neutral solutions of samples were alkalinized with 1 μ L of triethylamine and after recording the spectrum the acid–base equilibrium was converted back with 2 μ L of aqueous concentrated HCl.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and structure determination

4-Hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-2-(subst. phenyl)-1,3-thiazoles (**1a–h**) were prepared using a modified Hantzsch thiazole synthesis where a brominated lactone (3-bromo-1-benzofuran-2(3H)-one) was used instead of the more common α -halogeno ester or α -halogeno acid. Such modification involves base-catalyzed ring transformation of the unstable [(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl) sulfanyl]-(subst. phenyl)methaniminium bromide. Two bases were successfully used for this transformation – aqueous ammonia [25] or pyridine in toluene. The second method appears to be optimal because the products were isolated in slightly better yields and purity.

Prepared products **1a–h** can undergo prototropy i.e. they can exist in the aromatic enol form or non-aromatic keto form (see Scheme 1). ¹H and ¹³C (APT – Attached Proton Test) NMR spectra measured in polar aprotic DMSO as well as in less polar acetone clearly showed that only the aromatic enol form is present in the solution. There were two broad singlets corresponding to two hydroxy groups and no signal around 5.50 ppm (found in structurally similar 2-amino-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3-thiazole-4(5H)-one [21]) in the ¹H NMR spectrum. The same conclusion can be drawn from inspection of the ¹³C-APT NMR spectra because the phase of C-4 peak in **1a–h** always corresponds to a quaternary carbon.

3.2. UV–vis and fluorescence spectroscopy

It is believed [9] that any aromatic substituent in position 2- or 5- of 4-hydroxy-1,3-thiazoles is responsible for the occurrence of the enol form because its formation enables energetically favorable delocalization of π -electrons. The formation of the aromatized enol form represents a necessary condition, though certainly not the only condition for their fluorescence properties. While the 2-hetaryl-5-alkyl-4-hydroxy-1,3-thiazoles [8] display only weak fluorescence with quantum yields up to 10%, some 2,5-diaryl-4-hydroxy-1,3-thiazoles [9,10] display more intense fluorescence with quantum yields up to 87% in THF [9]. From this comparison it appears that 2,5-diaryl substitution with an extended π -electron system together with the introduction of polarization induced by the suitable substituents at both aromatic rings should improve the fluorescence properties of the 4-hydroxy-1,3-thiazoles. Therefore we introduced the electron rich 2'-hydroxyphenyl group into the 5-position and varied the aromatic substituents in the 2-position in our series of compounds **1a–h**. In order to evaluate the influence of 2'-hydroxyphenyl group, we also prepared 2,5-diphenyl-4-hydroxy-1,3-thiazole (**2**) and studied its fluorescence properties. All derivatives **1a–h** and **2** display bright blue fluorescence ($\lambda_{em} = 440$ –480 nm) which changes to orange fluorescence ($\lambda_{em} = 550$ –590 nm) upon addition of a base – e.g. triethylamine (Figs. 1 and 2).

Similar pH-dependent fluorescence switching was previously observed by Beckert's group [9,10,12] who attributed this behavior to a deprotonation of the 4-hydroxy group in the thiazole ring. Such an explanation is plausible because the pK_a-s of 2-substituted-4-hydroxy-1,3-thiazoles range between 6.6 and 6.9 pK_a units [29]. In our case the thiazoles **1a–h** contain two hydroxy groups whose pK_a values should differ substantially. Therefore we studied acid–base equilibrium of **1c** in DMSO solution (Fig. 3) using UV–vis. While ammonia (pK_a = 10.5 in DMSO [30]) as well as triethylamine (pK_a = 9.07 in DMSO [31]) generates a pure monoanion **1c**[−], much weaker *N*-methylmorpholine (pK_a = 6.92 in 90% DMSO [32]) only partially deprotonates the thiazole OH group depending on the concentration of the base. Even in pure DMSO partial dissociation of **1c** occurs and therefore acidification with HCl is necessary to obtain the spectrum of the non-dissociated **1c**. Well-developed isosbestic points, shown in Fig. 3, confirm that the dissociation of the phenolic hydroxy group does not interfere with the dissociation of the

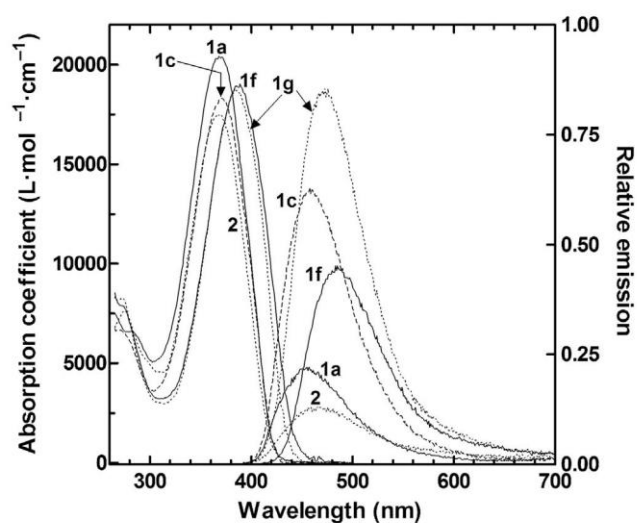


Fig. 1. Absorption and fluorescence spectra of **1a**, **1c**, **1f** and **1g** in DMSO upon addition of HCl (1 μ L, $c = 4 \times 10^{-3}$ mol/L).

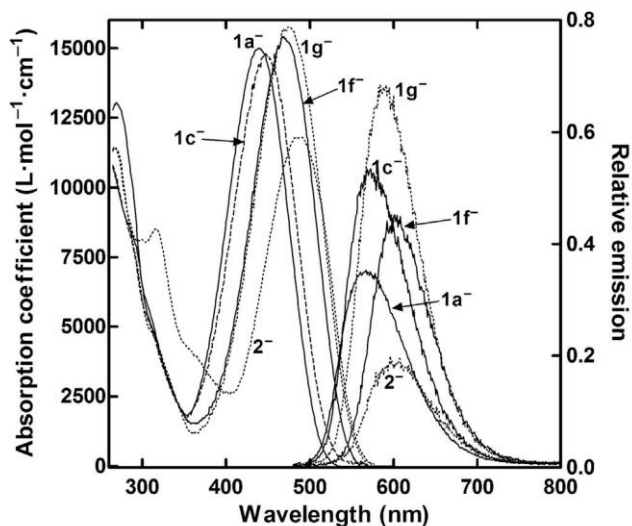


Fig. 2. Absorption and fluorescence spectra of the compounds **1a**⁻, **1c**⁻, **1f**⁻ and **1g**⁻ in the mixture of DMSO/TEA.

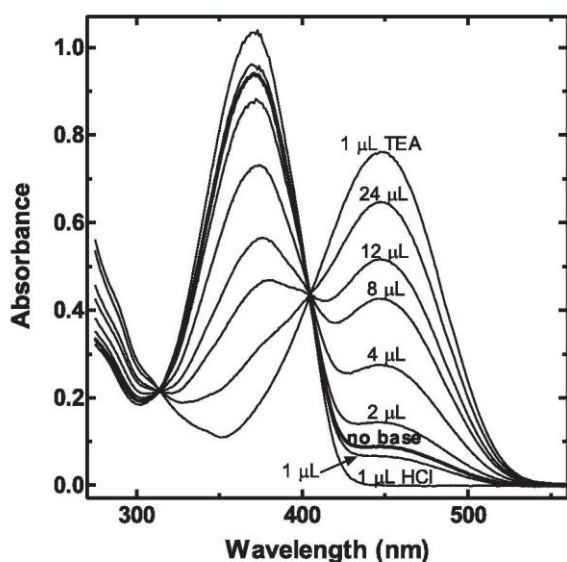


Fig. 3. Absorption spectra of **1c** in DMSO (bold line), upon acidification with HCl (1 μL , $c = 1 \text{ mol/L}$) and upon addition of various amount of *N*-methylmorpholine (volume in μL is directly indicated in the Figure). Spectrum of **1c**⁻ was taken upon addition of 1 μL of triethylamine (TEA).

thiazole hydroxyl group under the conditions used for measurement. Also the spectrum after addition of 1 μL (1 mol/L) of HCl traverses both isobestic points, which means that such slight acidification only suppresses dissociation of both hydroxy groups but it does not cause measurable protonation of thiazole (or pyridine in **1g**) nitrogen. The deprotonation of the phenolic hydroxy group does not occur even upon addition of much stronger sodium hydroxide and the spectra of **1c**, after addition of ammonia, triethylamine or sodium hydroxide were always identical. While sodium hydroxide causes slow decomposition ($k = 2.6 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$; $\tau_{1/2} = 267 \text{ s}$ in $5 \cdot 10^{-4} \text{ M NaOH}$) of fluorescent **1c**⁻ to non-fluorescent products, in triethylamine or ammonia solution **1c**⁻ is stable.

All derivatives **1a–h** and **2** show a single broad absorption and fluorescence emission bands with the maxima at $\lambda_{\text{max}} = 350\text{--}390 \text{ nm}$ and $\lambda_{\text{em}} = 440\text{--}480 \text{ nm}$, respectively; which

is consistent with data that has already been published for a small number of compounds [9,10]. Although the absorption as well as fluorescence emission maxima occur in a relatively narrow region (ca 20 nm) it is possible to find some interesting relationships between their structure and spectral properties (Tables 1–4, Figs. 1 and 2):

- An introduction of the second hydroxyl group (cf. **2** \rightarrow **1c**) has only a minor influence on the position of absorption and fluorescence maxima; the largest bathochromic shifts were observed in DMSO: from 367 nm to 371 nm for λ_{max} and hypsochromic shifts from 463 nm to 458 nm for λ_{em} .
- Electron donating substituents (**1a**, **1b**) have only a very small influence on the position of the absorption and fluorescence maxima ($\Delta\lambda_{\text{max}}$ and $\Delta\lambda_{\text{em}}$ 0–7 nm) in all solvents used. On the other hand electron withdrawing substituents and heterocyclic rings (cf. **1c–f**, **g**, **h**) show relatively large bathochromic shifts (cf. 13–18 nm and 15–24 nm for λ_{max} and λ_{em} respectively comparing **1c** and **1f** in all solvents).
- In dioxane, ethyl acetate and acetone, only small changes of λ_{max} and λ_{em} were found for all compounds; large bathochromic shifts were observed in DMSO. In comparison with the other solvents, surprisingly all compounds absorb at shorter wavelengths in polar acetonitrile.
- Compared with **1a**, the negatively substituted derivatives show smaller Stokes shifts in all solvents used. Regardless of the molecular structure, all compounds exhibit the largest Stokes shifts in acetonitrile. The largest Stokes shift was exhibited by compound **2** in DMSO although it is the weakest fluorophore of the prepared compounds.
- Upon deprotonation of **1a–h** with a base, a large bathochromic shift of the absorption bands, from 346 to 389 nm in the neutral form to 445–475 nm, occurs in the dissociated form. The bathochromic shifts of the fluorescence maxima display virtually the same trend as those observed for the maxima in the neutral form. Compound **2** exhibits the longest λ_{max} and λ_{em} . The Stokes shifts are relatively large (4450–6270 cm^{-1}) for the size of the molecules.

From the data presented in Table 2 further relationships can be made in regard to the molecular structure, solvent polarity and fluorescence quantum yield (Φ) of the studied compounds:

- An introduction of the second hydroxyl group (i.e. **2** \rightarrow **1c**) has a significant positive influence on the fluorescence quantum yield (Φ) in all solvents. The Φ for **1c** is at least twice (but for DMSO almost five times) higher than for **2**.
- In less polar dioxane, substitution by an electron withdrawing substituent (cf. **1c** and **1d–f**) causes a strong raising of Φ (up to 0.93) in contrast to substitution by an electron donating substituent (cf. **1a–c**) exhibits a strong decrease of Φ .
- With the exception of DMSO, the Φ of all the compounds studied decreases with increasing polarity of the solvent used; some deviations were only found for **1f** and **1g** in closely polar acetone and acetonitrile. Inconsistencies found in the quantum yield for DMSO may be caused by the higher viscosity of this solvent ($\eta = 1.99 \text{ mPa s}$) as compared to other solvents ($\eta_{\text{Ac}} = 0.30 \text{ mPa s}$; $\eta_{\text{ACN}} = 0.34 \text{ mPa s}$; $\eta_{\text{EtOAc}} = 0.43 \text{ mPa s}$; $\eta_{\text{dioxane}} = 1.18 \text{ mPa s}$).
- Thiophene heterocycle may behave as auxiliary donor. However, depending on the structure of chromophore where one moiety is represented by the thiophene ring this heterocycle may act as an electro donor or acceptor in dependence on the structure and character of the second

Table 1
Experimental absorption (λ_{\max}) and fluorescence (λ_{em}) maxima and Stokes shifts ($\Delta\bar{\nu}$) of selected compounds in different solvents.

Compd.	Solvent														
	Dioxane			Ethyl acetate			DMSO ^a			Acetone			Acetonitrile		
	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\bar{\nu}$	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\bar{\nu}$	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\bar{\nu}$	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\bar{\nu}$	λ_{\max}	λ_{em}	$\Delta\bar{\nu}$
[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	[nm]	[nm]	[cm ⁻¹]	
1a	357	445	5539	355	445	5697	370	455	5049	357	447	5640	351	450	6268
1b	359	440	5128	360	440	5051	20,400	455	5001	358	444	5410	349	445	6181
1c	360	440	5051	355	443	5596	19,600	458	5024	358	445	5461	355	443	5596
1d	365	449	5126	363	448	5227	371	470	4764	365	452	5273	357	453	5936
1e	368	450	4952	366	449	5051	18,300	469	4386	365	454	5371	358	449	5661
1f	373	457	4928	373	458	4976	380	484	4874	375	462	5022	362	459	5838
1g	377	453	4450	370	450	4805	19,125	472	4788	373	455	4832	361	452	5577
1h	378	463	4857	373	465	5304	389	482	4853	374	464	5186	366	465	5817
2	362	445	5152	361	443	5127	18,800	463	5696	358	445	5461	356	442	5465
							388								
							20,250								
							367								
							17,500								

^a Absorption coefficients (ϵ) are listed only for DMSO.

Table 2
Fluorescence quantum yields (ϕ) and orientation polarizability (Δf) in solvents used.

Solvent	Δf	ϕ									
		1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	2	
Dioxane	0.021	0.12	0.34	0.53	0.77	0.84	0.89	0.93	0.25	0.28	
EtOAc	0.202	0.13	0.24	0.46	0.62	0.79	0.75	0.61	0.20	0.23	
DMSO	0.264	0.22	0.41	0.63	0.56	0.60	0.44	0.84	0.32	0.13	
Acetone	0.285	0.05	0.15	0.25	0.41	0.59	0.46	0.46	0.12	0.13	
Acetonitrile	0.306	0.03	0.14	0.28	0.47	0.61	0.66	0.69	0.09	0.12	

push–pull moiety. In our case, from the spectral point of view (λ_{\max} and λ_{em}), thiophene ring behaves as an electron withdrawing moiety (like a pyridine ring). However compared with **1g**, ϕ of **1h** exhibits a significant decrease in all solvents.

- v) Virtually no relationships exist between ϕ and the emitting state energy of S_1 as defined by the experimental fluorescence band maxima.
- vi) In a polar protic methanol no significant fluorescence was observed.

Table 3
Experimental absorption (λ_{\max}) and fluorescence (λ_{em}) maxima, molar absorption coefficients (ϵ), Stokes shifts ($\Delta\bar{\nu}$) and fluorescence quantum yields (ϕ) of the compounds studied (dissolved in DMSO/TEA) in their dissociated forms.

Compound	λ_{\max}	ϵ	λ_{em}	$\Delta\bar{\nu}$	ϕ
	[nm]	[M ⁻¹ cm ⁻¹]	[nm]	[cm ⁻¹]	
1a ⁻	439	6020	566	4565	0.35
1b ⁻	445	6090	566	4355	0.31
1c ⁻	447	5810	571	4385	0.53
1d ⁻	460	6020	581	4102	0.49
1e ⁻	462	5920	583	4223	0.53
1f ⁻	475	6300	602	4132	0.44
1g ⁻	468	6160	588	4096	0.68
1h ⁻	464	6140	601	4428	0.26
2 ⁻	489	–	602	3440	0.18

- vii) The fluorescence quantum yields of deprotonated forms are comparable to the neutral forms and the values are only a slightly dependent on substituents (cf. **1a–g**); similar to the neutral form, **1h** shows a decrease of ϕ .

4. Theoretical approach

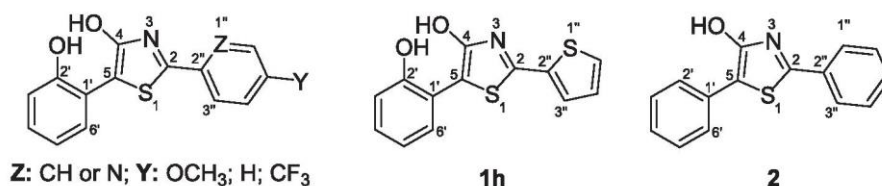
In order to gain more detailed insight into the structural and the spectroscopic properties of the compounds studied the equilibrium ground state conformations and the singlet electronic excited state characteristics have been calculated using semiempirical PM3 and ZINDO/SCRF, methods respectively [33]. The semi-empirical methods afford in some cases comparable or even better results compared with the higher level methods [34]; they are especially suited in search of relationships structure–spectral characteristics for large structurally homogenous series of compounds (“tailored system”). Moreover similar semiempirical methods were recently used for electronic spectra prediction of structurally similar 2,5-diarylthiazoles [35] and also for more complex two-photon absorption spectra prediction [36]. The results of these theoretical calculations for the compounds **2**, **1a**, **1c** and **1f** carrying substituents of a different character and also for **1g** and **1h** (i.e. the compounds with heterocyclic rings) are presented in Table 4.

The geometry optimization of compounds **1a–h** has confirmed an arrangement in which the hydrogen atom of the thiazole 4-hydroxy group is connected to an oxygen atom of the 5-(2-hydroxyphenyl) group through an intramolecular hydrogen bond. The thiazole hydroxy group is therefore a hydrogen-bond-donor which is in accord with its lower pK_a [29]. The intramolecular hydrogen bond interaction constrains the dihedral angle (α , see Table 4) between the 2'-hydroxyphenyl and thiazole ring like in 2,2'-biphenol where a dihedral angle 45° was found [37]. On the other hand the dihedral angle β between the 2-(4-subst. phenyl)-, 2-(2-pyridyl)- or 2-(2-thienyl)- group and the thiazole ring is close to zero ($\beta \approx 4^\circ\text{--}8^\circ$, see Table 4), which allows full substituent effects to be transmitted from the phenyl to the thiazole ring.

The first intense absorption band ($\epsilon \approx 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ in DMSO, Table 1) of the compounds studied is ascribed to an allowed “pure”

Table 4

Theoretical spectral characteristics of $S_0 \rightarrow S_1$ transitions of selected compounds for their optimized geometry. Calculated dihedral angles in compounds **1a**, **1c**, **1f**, **1g**, **1h** and **2**. Dihedral angle α [$^\circ$] is between planes 4-5-1/2'-1'-6' and β between planes 3-2-1/1''-2''-3''.



Compound	Energy of transition (wavenumber/wavelength) [10^3 cm^{-1}]/[nm]	Oscillator strength	Main CI configuration	Dipole moment		Dihedral angle α°/β°
				Gr. st. [D]	Exc. st. [D]	
1a	28.44/352	0.704	53–54 (0.97)	5.4	10.6	63/7
1c	28.53/351	0.641	47–48 (0.96)	3.6	10.5	60/11
1f	27.97/358	0.614	59–60 (0.96)	6.7	15.7	64/8
1g	27.62/362	0.628	47–48 (0.96)	1.5	9.8	63/7
1h	26.51/377	0.723	45–46 (0.97)	5.4	10.2	63/5
2	28.31/353	0.653	44–45 (0.97)	2.3	8.7	57/6
<i>Dissoc.</i>						
1a⁻	18.77/533	0.333	53–54 (0.94)			21/23
1c⁻	18.46/542	0.331	47–48 (0.95)			22/17
1f⁻	17.11/584	0.334	59–60 (0.95)			22/20
1g⁻	17.08/585	0.341	47–48 (0.94)			22/19
1h⁻	17.03/587	0.323	45–46 (0.95)			21/22
2⁻	18.24/548	0.268	44–45 (0.94)			2/25

$\pi-\pi^*$ HOMO–LUMO S_0-S_1 transition. From the shape of the HOMO and LUMO and especially from the distribution of the π -electron density in the first excited state and changes of transition moments to higher values in the first excited state, a CT character of this transition connected with a transfer from the donor moiety (from 2'-hydroxyphenyl to C₄ and C₅ atoms of thiazole ring) to the acceptor moiety (C₂ and N atoms of thiazole ring and phenyl in position 2) is obvious (e.g. **1c**, Fig. 4). A CT character of S_0-S_1 transition is manifested dominantly in an influence of an electro-negatively substituted phenyl or heterocycle on acceptor ability of acceptor moiety leading in more or less bathochromic shift of fluorescence spectral band for **1f–h**. Very small influence of solvent polarity was found for all individual substances in all solvents except for DMSO. The energies of HOMO and LUMO and their difference ($N-V_1$ transition) are presented in Table 5.

The substitution of a hydrogen atom in the phenyl ring of the acceptor part with a methoxy group (**1a** \rightarrow **1c**) influences the energy of both MOs by a small amount. However, substitution with a moderately electron-withdrawing chlorine atom (**1c** \rightarrow **1d,e**) and mainly with a strongly electron withdrawing trifluoromethyl group (**1c** \rightarrow **1f**) or the substitution of the phenyl ring with pyridine or thiophene ring causes a significant fall in the energy of LUMO and consequently a bathochromic shifts of the corresponding absorption bands. Excitation energy of S_0-S_1 transition and also the experimental excitation energy (absorption maxima in dioxane) are in good relation with $N-V_1$ transitions. It confirmed well the character of the first absorption band of the studied compounds (Fig 5).

The introduction of an OH group into the 5-phenyl ring (cf. **2** and **1c**) does not show practically any change in the excitation energy of the first electronic transition. This corresponds well with the experimental absorption maxima.

As compared with the experimental absorption maxima, the theoretical values of the first transition exhibit hypsochromic shifts in vacuum as expected (up to 15 nm for **1f** in dioxane and 31 nm in DMSO), and are only slightly dependent on the structure (Tables 4 and 6).

Theoretical absorption maxima in dependence on ϵ_r and n (Δf) for several solvents were calculated as well. An agreement of the theory with experiment was found to be very good for all substances (except **1f**) in all solvents except of acetonitrile (Table 6). The values calculated by theory for these transitions for all

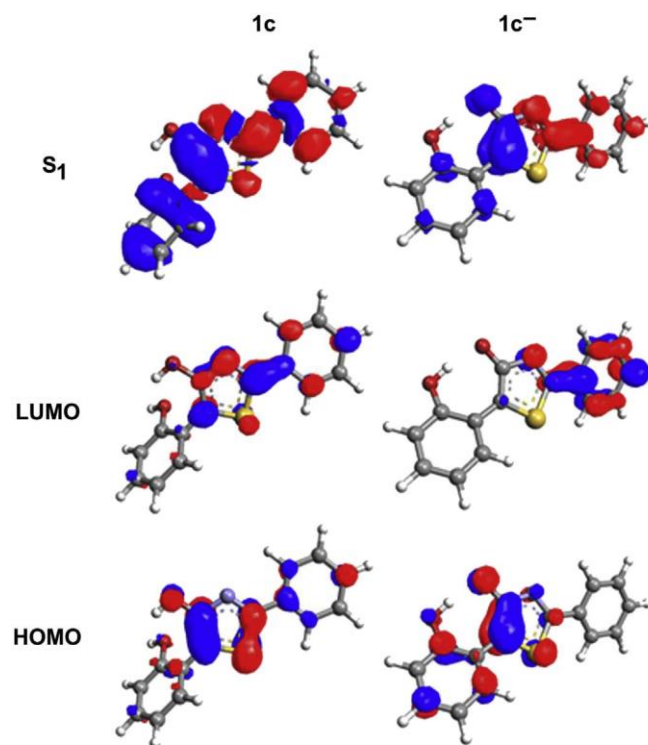


Fig. 4. Electron density for HOMO, LUMO and S_1 excited states of compound **1c** in neutral and dissociated form.

Table 5
Energy of frontier molecular orbitals of selected compounds.

Compound	HOMO	LUMO	Δ [eV]
	[eV]	[eV]	
1a	−7.480	−0.578	6.902
1c	−7.534	−0.490	7.044
1f	−7.779	−1.006	6.773
1g	−7.616	−0.870	6.746
1h	−7.433	−0.928	6.505
2	−7.562	−0.734	6.828

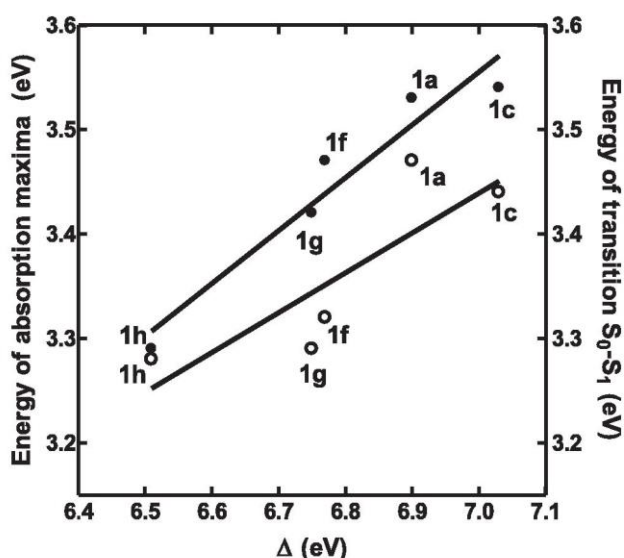


Fig. 5. Dependence of energy of absorption maxima (○, eV) of **1a,c,f–h** in dioxane (see Table 1) and theoretical energy (●, eV) of S_0-S_1 transitions (see Table 4) on energy of HOMO–LUMO transitions (see Table 5).

compounds in acetonitrile are lower in energy probably due to a surprisingly short experimental λ_{\max} in this solvent. The role of the CT character is probably overestimated in the SCRf (Self Consistent Reaction Field) procedure for **1f** and consequently the theoretical transitions are shifted bathochromically in all the solvents used.

With the exception of the anion of **2**, the optimized geometry of the compounds studied in their deprotonated form (**1a[−]–1h[−]**) is quite different from the geometry of the compounds in their neutral form (Table 4). Contrary to the other compounds, the anion of compound **2** exhibits virtually full planarity between the 5-phenyl and the thiazole rings which is in agreement with the strong bathochromic shift of the absorption band of this system.

Table 6
Theoretical and experimental absorption maxima (λ_{\max}) of selected compounds; theoretical data were computed for vacuum and for several solvents.

Compound	Solvent											
	Vacuum		Dioxane		Ethyl acetate		DMSO		Acetone		Acetonitrile	
	λ_{\max} [nm]		λ_{\max} [nm]		λ_{\max} [nm]		λ_{\max} [nm]		λ_{\max} [nm]		λ_{\max} [nm]	
	Theor.	Exp.	Theor.	Exp.	Theor.	Exp.	Theor.	Exp.	Theor.	Exp.	Theor.	Exp.
1a	352	362	357	363	355	373	370	361	357	363	351	
1c	351	363	360	363	355	377	371	364	358	364	355	
1f	358	383	373	389	373	418	389	388	375	389	362	
1g	362	372	377	373	370	381	385	372	373	372	363	
1h	377	388	378	388	373	398	388	387	374	387	366	
2	353	361	362	360	361	365	367	360	358	360	356	

The first absorption band of the deprotonated forms is assigned to a pure S_0-S_1 $\pi-\pi^*$ transition between HOMO–LUMO exhibiting significant CT character from the donor to the acceptor part (Fig. 4). Compared to the neutral form, a distribution of π -electron density in the HOMO and LUMO and also in the S_1 state, is more pronounced. The dramatic bathochromic shift of the absorption bands of the deprotonated forms may be explained on the basis of the CT character of the S_0-S_1 transition. The presence of the thiazole-4-oxide anion increases significantly the electron donor character of the donor moiety; compared to the neutral form, the energy of the HOMO is increased by 4.60 eV (**1c[−]**) and 4.65 eV (**1g[−]**) while the LUMO energy is increased by only 2.50 eV and 2.88 eV, respectively. From the comparison of the experimental and theoretical data, it is recognized that the computational procedure used overestimates an influence of the thiazole-4-oxide anion on the donor efficiency of the donor subsystem; nevertheless, it describes well the trend of the absorption bands bathochromic shifting also from the point of view of the acceptor part of the structure.

Quantum chemical calculations suggest that the above-mentioned intramolecular hydrogen bond can play an important role in the fluorescence properties of the compounds **1a–h**. From numerous reports in the literature [38–41] it is well known that both intramolecular and intermolecular hydrogen bonding can lead to significant changes in the lifetime of the first excited singlet state. For example in indigo derivatives [42] intramolecular hydrogen bonding provides a channel for fast radiationless deactivation causing strong fluorescence quenching. On the other hand in protonated 2,3-dipyridine-2-ylquinoxaline an intramolecular hydrogen bond forces the structure to become flatter and consequently enhances its fluorescence intensity [43].

A special case of the positive influence of intramolecular hydrogen bonding is represented by excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) [44] which has found an application in, for example, molecular probes, luminescent materials, molecular logic gates.

In the case of our compounds, the statement that the ϕ is influenced by the intramolecular hydrogen bond is clear from the following observations:

- Compound **2** which has no possibility to form an intramolecular hydrogen bond displays a much smaller ϕ compared to compounds **1a–g**;
- Intramolecular hydrogen bonding increases the conformational rigidity of **1a–g** and thus may suppress the quenching processes that would otherwise be possible, leading to a fluorescence enhancement.
- The character of the substituent influences the proton donation ability of the 4-hydroxy group on the thiazole ring; as compared with **1c**, the electron withdrawing substituents induce larger ϕ

values; in contrast the electron donating methoxy group causes the strong decrease of Φ .

- In comparison with Φ -s in dioxane, a drop of the Φ in the other solvents occurs due to a solvent induced intermolecular interaction of OH groups with more polar solvents; in methanol where intramolecular hydrogen bond is destroyed and new intermolecular hydrogen bonds are formed, the Φ is negligible.
- In anionic structures there is also a strong intramolecular hydrogen bond between thiazole-4-oxide and 2'-hydroxyphenyl group. However the "direction" of this bond is opposite because here 2'-hydroxyphenyl represents the donor and the thiazole-4-oxide is the acceptor of the hydrogen. The high strength of this intramolecular hydrogen bond is clear from the observation that even a strong base such as sodium hydroxide does not cause measurable dissociation of the proton. Such an observation is consistent with the behavior of the monoanion of 2,2'-biphenol [45] for which only incomplete dissociation was observed in 5 M sodium hydroxide solution. Also in this case such a conformationally rigid arrangement enhances the quantum yield *ca* three times (*cf.* Φ -s for **1c**⁻ and **2**⁻).

5. Conclusion

New fluorescent 2-aryl-4-hydroxy-5-(2'-hydroxyphenyl)-1,3-thiazoles have been prepared and characterized. Their fluorescence properties have been investigated under neutral and alkaline conditions in solutions of various organic solvents (measured Φ 's were up to 0.93 and 0.68, respectively). It was found that the presence of the 2'-hydroxyphenyl group in position 5 together with an electron withdrawing substituent in position 2 substantially (2–4 times) enhances fluorescence quantum yields (Φ) – most probably due to formation of an intramolecular hydrogen bond. Quantum chemical calculations confirmed the presence of the intramolecular hydrogen bond and π - π^* HOMO-LUMO S_0 - S_1 transition having CT character in those molecules.

Acknowledgment

The authors thank to Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic for the institutional support.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.01.017>.

References

- [1] O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 15th ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2013.
- [2] Unger TA. Pesticide synthesis handbook. New Jersey: Noyes Publications; 1996. p. 417–25.
- [3] Panda HA. Concise guide on textile dyes, pigments and dye intermediates with textile printing technology. Delhi: Balaji Offset Printers; 2013.
- [4] Lee LG, Chen C-H, Chiu LA. Thiazole orange: a new dye for reticulocyte analysis. Cytometry 1986;7:508–17.
- [5] Rye HS, Yue S, Wemmer DE, Quesada MA, Haugland RP, Mathies RA, et al. Stable fluorescent complexes of double-stranded DNA with bis-intercalating asymmetric cyanine dyes: properties and applications. Nucleic Acids Res 1992;11:2803–12.
- [6] Nygren J, Svanvik N, Kubista M. The interactions between the fluorescent dye thiazole orange and DNA. Biopolymers 1998;46:39–51.
- [7] Köhler O, Seitz O. Thiazole orange as fluorescent universal base in peptide nucleic acids. Chem Commun 2003:2938–9.
- [8] Stippich K, Weiss D, Guether A, Görls H, Beckert R. Novel luminescent dyes and ligands based on 4-hydroxythiazole. J Sulphur Chem 2009;30: 109–18.
- [9] Täuscher E, Weiß D, Beckert R, Fabian J, Assumpcao A, Görls H. Classical heterocycles with surprising properties: the 4-hydroxy-1,3-thiazoles. Tetrahedron Lett 2011;52:2292–4.
- [10] Täuscher E, Calderón-Ortiz L, Weiß D, Beckert R, Görls H. Bis(4-hydroxythiazoles): novel functional and switchable fluorophores. Synthesis 2011;14:2334–9.
- [11] Menzel R, Breul A, Pietsch C, Schäfer J, Friebe C, Täuscher E, et al. Blue-emitting polymers based on 4-hydroxythiazoles incorporated in a methacrylate backbone. Macromol Chem Phys 2011;212:840–8.
- [12] Calderón-Ortiz LK, Täuscher E, Leite Bastos E, Görls H, Weiß D, Beckert R. Hydroxythiazole-based fluorescent probes for fluoride ion detection. Eur J Org Chem 2011;2011:2535–41.
- [13] Schade A, Menzel R, Görls H, Spange S, Beckert R. Negative solvatochromism of an anionic thiazole-based dye. Asian J Org Chem 2013;2:498–503.
- [14] Menzel R, Kupfer S, Mede R, Görls H, Gonzalez L, Beckert R. Synthesis, properties and quantum chemical evaluation of solvatochromic pyridinium-phenyl-1,3-thiazol-4-olate betaine dyes. Tetrahedron 2013;69: 1489–98.
- [15] Calderón Ortiz LK, Würfel H, Täuscher E, Weiß D, Birckner E, Görls H, et al. From liquid to solid-state fluorescence: tricyclic lactones based on 4-hydroxy-1,3-thiazoles. Synthesis 2014;46:126–34.
- [16] Wrona-Piotrowicz A, Plazuk D, Zakrzewski J, Metivier R, Nakatani K, Makal A. Solution- and solid-state emitters with large Stokes shifts combining pyrene and 4-hydroxythiazole fluorophores. Dyes Pigm 2015; 121:290–8.
- [17] Sedlák M, Hejtmánková L, Hanusek J, Macháček V. Synthesis and ring transformation of substituted S-(1-phenylpyrrolidine-2-ones-3-yl)isothiuronium salts to substituted 2-imino-5-[2-(phenylamino)ethyl]thiazolidin-4-ones. J Heterocycl Chem 2002;39:1105–7.
- [18] Hanusek J, Hejtmánková L, Šterba V, Sedlák M. Influence of substitution on kinetics and mechanism of ring transformation of substituted S-[1-phenylpyrrolidin-2-on-3-yl]-isothiuronium salts. Org Biomol Chem 2004;2: 1756–63.
- [19] Vána J, Hanusek J, Růžická A, Sedlák M. Efficient synthesis of 5-(2-hydroxyethyl)-2-phenylimino-1,3-thiazolidin-4-ones and 5-(2-hydroxyethyl)-2-phenylamino-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ones. J Heterocycl Chem 2009;46:635–9.
- [20] Vána J, Sedlák M, Hanusek J. Kinetic evidence for the coexistence of zwitterionic (T^{\pm}), neutral (T^0) and anionic (T^-) intermediates during rearrangement of S-(2-oxotetrahydrofuran-3-yl)-N-(4-methoxyphenyl) isothiuronium bromide to 5-(2-hydroxyethyl)-2-(4-methoxyphenylimino)-1,3-thiazolidin-4-one. J Org Chem 2010;75:3729–36.
- [21] Kammel R, Hanusek J. Ring transformation of the S-(2-oxo-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)isothiuronium bromides to 5-(2-hydroxyphenyl)-2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones. Heterocycles 2014;89:1183–94.
- [22] Fairfull AES, Lowe J, Peak DA. A convenient reagent for the preparation of thioamides, and the thiohydrolysis of S-alkylisothiourea derivatives. J Chem Soc 1952:742–4.
- [23] Kadin SB. Antiinflammatory 2,3-dihydro-2-oxobenzofuran-3-carboxanilides. J Med Chem 1972;15:551–2.
- [24] Abramenko PI, Zhiryakov VG. Synthesis of methyl-substituted thiazole bases with a condensed furan, thiophene, or selenophene ring. Chem Heterocycl Compd 1977;13:1194–7.
- [25] Kammel R, Tarabová D, Růžická Z, Hanusek J. Reaction of a brominated benzolactone/lactam with 4-methoxythiobenzamide and thiourea: an Eschenmoser coupling reaction, ring transformation, or dimerization? Tetrahedron Lett 2015;56:2548–50.
- [26] Kerdesky FAJ, Holms JH, Moore JL, Bell RL, Dyer RD, Carter GW, et al. 4-Hydroxythiazole inhibitors of 5-lipoxygenase. J Med Chem 1991;34: 2158–65.
- [27] Eaton DF. Reference materials for fluorescence measurement. Pure Appl Chem 1988;60:1107–14.
- [28] Birks JB, Dyson DJ. The relations between the fluorescence and absorption properties of organic molecules. Proc. Royal Soc. 1963;A275:135–48.
- [29] Jones II G, Rahman MA. Fluorescence properties of coumarin laser dyes in aqueous polymer media. Chromophore isolation in poly(methacrylic acid) hypercoils. J Phys Chem 1994;98:13028–37.
- [30] Metzger JV. Thiazoles and their benzo derivatives. In: Katritzky AR, Rees CW, editors. Comprehensive heterocyclic chemistry, Vol. 6. Oxford: Pergamon Press; 1984. p. 287 [Chapter 4.19].
- [31] Bordwell FG. Equilibrium acidity in dimethylsulfoxide solution. Acc Chem Res 1988;21:456–63.
- [32] Crampton MR, Robotham IA. Acidities of some substituted ammonium ions in dimethyl sulfoxide. J Chem Res (S) 1997:22–3.
- [33] Bernasconi CF, Fairchild DE, Montañez RL, Aleshi P, Zheng H, Lorange E. Kinetics of proton transfer from cationic carbon acids in water and aqueous DMSO. Effect of activating groups and solvent on intrinsic rate constants. J Org Chem 2005;70:7721–30.
- [34] Thomson MA. ArgusLab 4.0. Seattle, WA: Planaria Software LLC; 2009. p. 29. <http://www.arguslab.com>.
- [35] Fabian J. TDDFT-calculations of vis/NIR absorbing compounds. Dyes Pigm 2010;84:36–53.

- [35] Prezhdo OV, Lysova IV, Distanov VB, Prezhdo VV. Synthesis and scintillating efficiencies of 2,5-diarylthiazoles with intramolecular hydrogen bond. *Tetrahedron Lett* 2004;45:5291–4.
- [36] Nayyar IH, Masunov AE. Two-photon absorption spectra predicted by semi-empirical methods. *J Comput Theor Nanosci* 2014;11:2208–20.
- [37] Byrne JJ, Chavant PY, Averbuch-Pouchot M-T, Vallée Y. 2,2'-Biphenol. *Acta Crystallogr C* 1998;54:1154–6.
- [38] Lu SH, Selvi S, Fang JM. Ethynyl-linked (pyreno)pyrrole–naphthyridine and aniline–Naphthyridine molecules as fluorescent sensors of guanine via multiple hydrogen bondings. *J Org Chem* 2007;72:117–22.
- [39] Zhao YP, Zhao CC, Wu LZ, Zhang LP, Tung CH, Pan YJ. First fluorescent sensor for fluoride based on 2-ureido-4[1H]-pyrimidinone quadruple hydrogen-bonded AADD supramolecular assembly. *J Org Chem* 2006;71:2143–6.
- [40] Ali HDP, Kruger PE, Gunnlaugsson T. Colorimetric 'naked-eye' and fluorescent sensors for anions based on amidourea functionalised 1,8-naphthalimide structures: anion recognition via either deprotonation or hydrogen bonding in DMSO. *New J Chem* 2008;32:1153–61.
- [41] Li Q, Guo Y, Xu J, Shao SJ. Salicylaldehyde based colorimetric and "turn on" fluorescent sensors for fluoride anion sensing employing hydrogen bonding. *Sens Actuators B* 2011;158:427–31.
- [42] Schneider S, Lill E, Hefferle P, Dörr F. Influence of intramolecular and intermolecular hydrogen bonding on the fluorescence decay time of indigo derivatives. *Il Nuovo Cimento* 1981;63B:411–9.
- [43] Kruger PE, Mackie PR, Nieuwenhuyzen M. Optical-structural correlation in a novel quinoxaline-based anion sensor. *J Chem Soc Perkin Trans* 2001;2:1079–83.
- [44] Zhao J, Ji S, Chen Y, Guo H, Yanga P. Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in fluorescent molecular probes and luminescent materials. *Phys Chem Chem Phys* 2012;14:8803–17.
- [45] Aulin-Erdtman G, Sandén R. 2,2'-Dihydroxybiphenyl and its methyl ethers: UV absorption, planarity and hydrogen bonding in various solvents. *Acta Scand* 1963;17:1991–2003.



Reaction of a brominated benzolactone/lactam with 4-methoxythiobenzamide and thiourea: an Eschenmoser coupling reaction, ring transformation, or dimerization?

Richard Kammel^a, Denisa Tarabová^a, Zdeňka Růžičková^b, Jiří Hanusek^{a,*}

^aInstitute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice, Czech Republic

^bDepartment of General and Inorganic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 January 2015

Revised 25 February 2015

Accepted 12 March 2015

Available online 4 April 2015

Keywords:

Ring transformation

Eschenmoser coupling reaction

3-Bromo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

3-Bromo-1-benzofuran-2(3H)-one

ABSTRACT

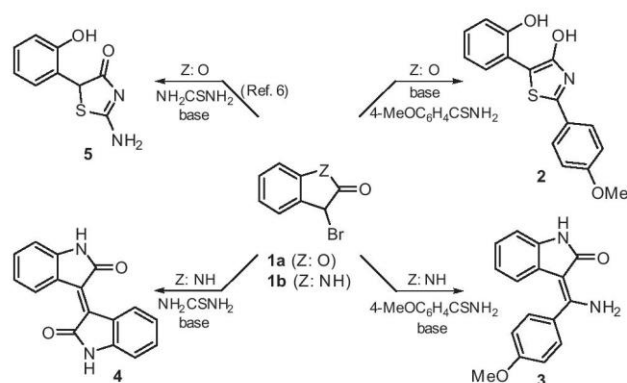
The reactions of 3-bromo-1-benzofuran-2(3H)-one (**1a**) and 3-bromo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**1b**) with 4-methoxythiobenzamide and thiourea under mildly basic conditions are reported. While brominated lactone **1a** gave the expected 5-(2-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-ol (**2**) or 2-amino-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazol-4(5H)-one (**5**) products, the analogous brominated lactam **1b** reacted with the thioamide via an unexpected Eschenmoser coupling reaction to give (3Z)-3-[amino(4-methoxyphenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**3**). When lactam **1b** was treated with thiourea, isoindigo (**4**) was the only isolated product. The reaction mechanisms, involving formation of α -thioiminium or isothiuronium salts and their base-catalyzed decomposition are also proposed.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Brominated lactones^{1–6} and lactams^{7,8} represent suitable starting material for the syntheses of a variety of heterocyclic compounds. A focus of our group is the ring transformation of isothiuronium salts derived from lactones and lactams which give not only the expected thiazoles or thiazolidines^{9–12} but also the unexpected 2H-isoindol-2-carbothioamides¹³ and 1,3-dimethyl-1-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-1-yl)-thioureas.¹⁴

Recently, we extended our study to the reaction of 3-bromo-1-benzofuran-2(3H)-one (**1a**)¹⁵ and 3-bromo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**1b**)¹⁶ with 4-methoxythiobenzamide or thiourea and found that each of the reactions proceeded by completely different pathways despite only minor differences in the structure of the starting heterocycle and attacking nucleophile (Scheme 1).

While lactone **1a** reacted with 4-methoxythiobenzamide via the expected nucleophilic attack of sulfur on the 3-position to give the corresponding thioiminium salt which subsequently undergoes ring closure giving¹⁷ 5-(2-hydroxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-4-ol (**2**), the same reaction of lactam **1b** gave an unexpected product¹⁸ that did not contain sulfur. Careful structural analysis including ¹H, ¹³C, MALDI-HRMS, elemental analysis, and X-ray crystallography¹⁹ (Fig. 1) provided unambiguous proof that (3Z)-3-[amino(4-methoxyphenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**3**) had been formed exclusively instead of the



Scheme 1. Structure of the products formed from reaction of **1a,b** and thiourea or 4-methoxythiobenzamide.

expected 5-(2-aminophenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-4(5H)-one.

Substitution of the endocyclic oxygen by nitrogen therefore causes a substantial difference in reactivity. Two reasons could be suggested why favorable ring closure of the thioiminium salt is not the preferred reaction pathway. Firstly, the reactivity of the lactam carbonyl group toward the internal nucleophile is much lower than in the lactone and secondly, the aromatic amine is a much poorer leaving group than the phenoxide anion. However,

* Corresponding author. Tel.: +420 466 037 015; fax: +420 466 037 068.
E-mail address: jiri.hanusek@upce.cz (J. Hanusek).

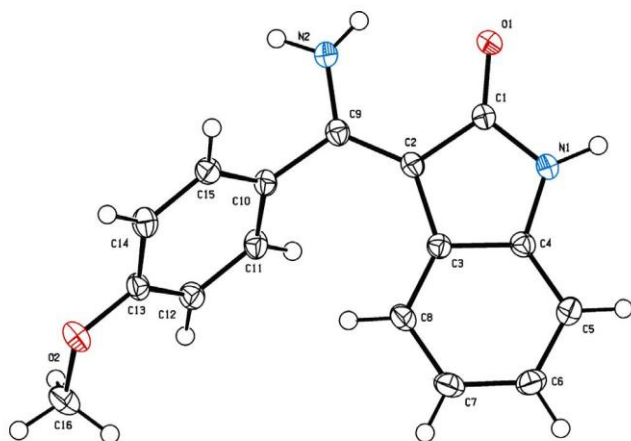
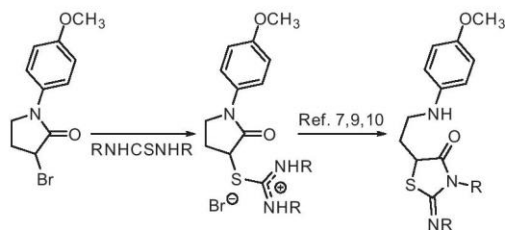


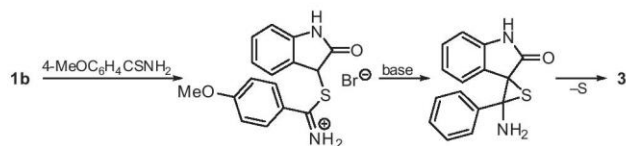
Figure 1. ORTEP view of compound **3** (thermal ellipsoids at 50% probability level).

these two reasons are not sufficient to explain the change of reactivity because structurally similar brominated lactams undergo ring transformation even with less reactive thioureas easily under mild conditions (Scheme 2).^{7,9,10}



Scheme 2. Ring transformation of 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)-pyrrolidin-2-one.^{7,9,10}

This comparison indicates that the main reason for the change in reactivity lies in the presence of a relatively acidic hydrogen at the α -carbon of the thioiminium salt formed from **1b**. The base (or even slightly basic solvent) can act to convert the thioiminium group to the thioimide and also abstract the acidic hydrogen from the benzylic α -carbon to give an internal C-nucleophile. This nucleophile then preferentially attacks the imino (or iminium) group to give a thirane (episulfide) which then undergoes spontaneous sulfur-extrusion to give the final product **3** (Scheme 3).



Scheme 3. The Eschenmoser coupling reaction of **1b**.

This reaction sequence represents a very rare example of the Eschenmoser coupling reaction²⁰ where a primary thioamide proceeds along this reaction pathway without the addition of a thiophile (phosphine or phosphite). Moreover it is well known²⁰ that in most cases only secondary and tertiary thioamides are suitable starting materials for Eschenmoser coupling reactions since primary thioamides readily undergo conversion to nitriles under basic conditions. We found only two other examples^{21,22} where primary thioamides were successfully used in the Eschenmoser coupling reaction.

The presence of elemental sulfur in the precipitated product was confirmed by microanalysis. While the crude precipitated product contained less than a stoichiometric equivalent of sulfur, repeated crystallization from hot methanol gave the same product (according to NMR and MALDI-MS) but without sulfur. It is worth mentioning that product **3** has previously been synthesized using a different synthetic approach and showed significant kinase inhibitor activity²³ ($IC_{50} = 3.1 \times 10^{-6}$). The Eschenmoser coupling reaction of lactam **1b** therefore represents a suitable alternative to the existing synthetic approaches.^{24–27}

The formation of the unexpected Eschenmoser coupling product **3** encouraged us to perform a similar experiment with thiourea. Further support for this experiment was a recent report²⁸ in which **1b** was highlighted as a suitable C-nucleophile in an asymmetric organocatalytic Mannich reaction with *N*-tosylimines, giving products bearing quaternary stereocenters at the C3 position with excellent diastereo and enantioselectivity. Various bifunctional thiourea-derived catalysts containing the cinchona alkaloid moiety have been successfully used to mediate this reaction although such thioureas could behave as S-nucleophiles toward **1b**.

According to our previous experience⁵ with **1a** where 2-amino-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazol-4(5*H*)-one (**5**) was formed exclusively, we expected the initial formation of the isothiuronium salt from the reaction of **1b** and thiourea which would then undergo base-catalyzed ring transformation to give 2-amino-5-(2-amino-phenyl)-1,3-thiazol-4(5*H*)-one.

When compound **1b** was added to the solution of thiourea in acetonitrile²⁹ a white precipitate was formed immediately in almost quantitative yield. According to MALDI MS the composition of this solid corresponded to the expected *S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl) isothiuronium bromide (**6**). However when this salt **6** was dissolved in DMSO-*d*₆ both ¹H and ¹³C NMR spectra did not match the expected structure.

The ¹H NMR spectrum³⁰ (Fig. 2) contained one singlet corresponding to an aliphatic CH, six multiplets corresponding to eight aromatic hydrogens, two sets of two broad singlets which are typical for the isothiuronium moiety ($-S(NH_2)_2$), two broad singlets corresponding to two NHs, and one broad singlet corresponding to an SH group. The ¹³C NMR spectrum³⁰ contained eighteen different carbons (see SI). These spectra lead us to the conclusion that the initially formed *S*-(2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)isothiuronium bromide (**6**) had undergone a fast coupling reaction in DMSO-*d*₆ to give an equimolar mixture of

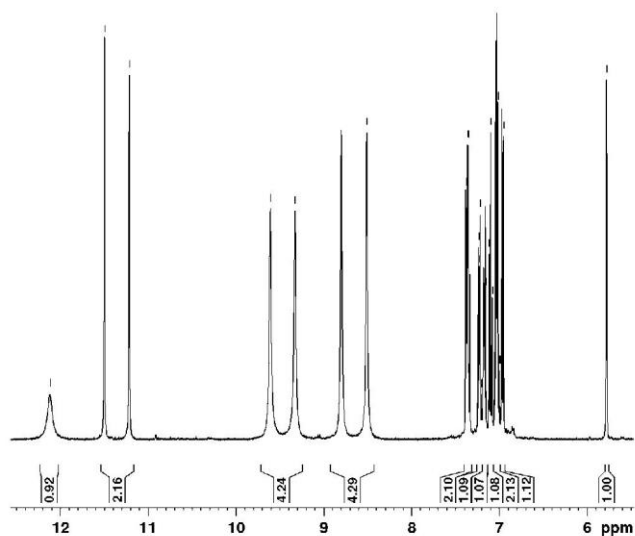
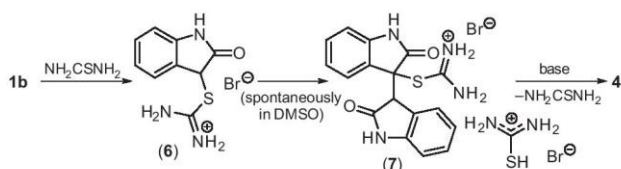


Figure 2. ¹H NMR spectrum of (**7**) + thiourea hydrobromide in DMSO-*d*₆.



Scheme 4. The proposed mechanism for formation of isoindigo (**4**).

thiourea hydrobromide³² and *S*-(2,2'-dioxo-2,2',3,3'-tetrahydro-1*H*,3'*H*-3,3'-biindol-3'-yl)isothiuronium bromide (**7**), presumably via nucleophilic attack of the conjugated C-base of the isothiuronium salt **6** to the second molecule of this salt (Scheme 4).

Again, the enhanced acidity of the hydrogen at the benzylic α -carbon in the polar aprotic solvent (which also enhances nucleophilic displacement) is the main reason for our observations. When an aqueous solution of isothiuronium salt **6** was treated with base³¹ (ammonia or sodium carbonate) a dark red precipitate gradually started to form. Careful structural analysis including ¹H, ¹³C, MALDI-HRMS, elemental analysis and comparison with published data³³ confirmed the formation of (*E*)-[3,3'-biindolylidene]-2,2'-dione (isoindigo) (**4**).

In conclusion, we discovered the anomalous behavior of 3-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (**1b**) toward *S*-nucleophiles (thiamide, thiourea). While *N*-aryl-3-bromolactams, 3-bromolactones, and 3-bromobenzolactones undergo the expected transformations with these *S*-nucleophiles to form thiazolidines or thiazoles, 3-bromobenzolactam **1b** gives the products derived from either an Eschenmoser coupling reaction or dimerization.

Acknowledgements

The Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic, Project CZ.1.07/2.3.00/30.0021 'Enhancement of R&D Pools of Excellence at the University of Pardubice', financially supported this work.

Supplementary data

Supplementary data (NMR and MALDI HRMS spectra and details of crystallographic structure determination) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.03.052>.

References and notes

- David, O.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Lhomme, G. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1689.
- Gilleron, P.; Millet, R.; Domarkas, J.; Farce, A.; Houssin, R.; Henichart, J.-P. *J. Peptide Sci.* **2006**, *12*, 140.
- Váňa, J.; Hanusek, J.; Růžička, A.; Sedlák, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 635.
- Baker, T. M.; Sloan, L. A.; Choudhury, L. H.; Murai, M.; Procter, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1246.
- Kondoh, A.; Ando, K.; Terada, M. *Chem. Commun.* **2013**, 10254.
- Kammel, R.; Hanusek, J. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1183.
- Sedlák, M.; Hejtmánková, L.; Hanusek, J.; Macháček, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1105.
- Tedenborg, L.; Barf, T.; Nordin, S.; Vallgarda, J.; Williams, M.; Kurz, G. *WO Patent* 2005075471 A2.
- Sedlák, M.; Hanusek, J.; Hejtmánková, L.; Kašparová, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1204.
- Hanusek, J.; Hejtmánková, L.; Štěrba, V.; Sedlák, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1756.
- Váňa, J.; Sedlák, M.; Hanusek, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3729.
- Váňa, J.; Sedlák, M.; Hanusek, J. *Int. J. Chem. Kinet.* **2013**, *45*, 248.
- Váňa, J.; Sedlák, M.; Padělková, Z.; Hanusek, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9808.
- Váňa, J.; Sedlák, M.; Kammel, R.; Roithová, J.; Škríba, A.; Jašík, J.; Hanusek, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4456.
- Kadin, S. B. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 551.
- Tacconi, G.; Righetti, P. P.; Desimmonni, C. *J. Prakt. Chem.* **1980**, 679–684.

- 3-Bromo-1-benzofuran-2(3*H*)-one (**1a**)¹⁵ (0.5 g, 2.35 mmol) in acetonitrile (4 mL) was mixed with a saturated solution of 4-methoxythiobenzamide (0.4 g, 2.4 mmol) in acetonitrile and stirred for 1 h at room temperature. The precipitated crystals were collected, then suspended in water (25 mL) and treated with aqueous ammonia (2 mmol). After 2 h the product was filtered, dried and recrystallized from toluene to give 0.5 g (71%) of **2** as orange crystals with mp 230–233 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.86 (dt, 1H, *J* = 7.4, 1.3 Hz, Ar-H), 6.92 (dd, 1H, *J* = 8.2, 1.1 Hz, Ar-H), 7.00–7.08 (m, 3H, Ar-H), 7.83 (AA'XX', 2H, Ar-H), 8.06 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.6 Hz, Ar-H), 10.21 (br s, 1H, OH), 11.17 (br s, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 55.4, 102.2, 114.7, 115.4, 119.2, 119.3, 126.4, 126.7, 127.0, 128.1, 152.4, 159.2, 160.5, 160.6. HRMS: [M+H]⁺, found 300.0685, for C₁₆H₁₄NO₃S calculated 300.0689. Elemental analysis: found C, 64.24; H, 4.37; N, 4.67; S, 10.69. C₁₆H₁₃NO₃S requires C, 64.20; H, 4.38; N, 4.68; S, 10.71%.
- Freshly prepared 3-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (**1b**)¹⁶ (0.5 g, 2.4 mmol) was dissolved in acetonitrile (30 mL) and the solution of 4-methoxythiobenzamide (0.4 g, 2.4 mmol) in acetonitrile (20 mL) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. Then the precipitated white solid (hydrobromide of **3**, 0.73 g) was filtered off, suspended in water (30 mL) and 4 drops of 25% aq ammonia were added. The solid was dissolved and then precipitated again after 15 min at room temperature. The precipitated solid was filtered and crystallized from MeOH to provide pure **3** as yellow crystals (0.4 g, 57%) with mp 178–180 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.22 (d, 1H, *J* = 7.6, Ar-H), 6.58–6.54 (dt, 1H, *J* = 8.0 and 1.2, Ar-H), 6.78–6.84 (m, 2H, ArH), 7.12 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.46 (AA'XX', 2H, Ar-H), 7.91 (br d, 1H, *J* = 4.0, ½NH₂), 9.46 (br d, 1H, *J* = 4.0, ½NH₂), 10.32 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 55.4, 93.7, 108.7, 114.2, 117.2, 119.5, 122.2, 124.8, 127.8, 129.6, 135.9, 160.4, 160.7, 170.3. HRMS: [M+H]⁺, found 267.1126, for C₁₆H₁₄N₂O₂ calculated 267.1134. Elemental analysis: found C, 71.97; H, 5.24; N, 10.37. C₁₆H₁₄N₂O₂ requires C, 72.16; H, 5.30; N, 10.52.
- Crystallographic data for yellow single crystals of **3** obtained from MeOH solution: C₁₆H₁₄N₂O₂, *M* = 266.29, monoclinic, *P*2₁/*c*, *a* = 12.9960(4), *b* = 11.4539(6), *c* = 9.0030(7) Å, β = 104.203(4)°, *Z* = 4, *V* = 1299.18(13) Å³, *D*_c = 1.361 g·cm⁻³, μ = 0.091 mm⁻¹, *T*_{min}/*T*_{max} = 0.975/0.993; $-16 \leq h \leq 15$, $-14 \leq k \leq 12$, $-11 \leq l \leq 11$; 9076 reflections measured ($\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$), 2933 independent (*R*_{int} = 0.0310), 2350 with *I* > 2 σ (*I*), 181 parameters, *S* = 1.111, *R*₁(obs. data) = 0.0466, *wR*₂(all data) = 0.1022; max., min. residual electron density = 0.281, -0.244 e Å⁻³. CCDC Deposition number: 1045064.
- Shiosaki, K. In *Comprehensive Organic Synthesis—Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1993; Vol. 2, pp 865–892.
- Singh, H.; Gandhi, C. S. *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 407.
- Koduri, N. D.; Hileman, B.; Cox, J. D.; Scott, H.; Hoang, P.; Robbins, A.; Bowers, K.; Tsebaot, L.; Miao, M.; Castaneda, M.; Coffin, M.; Wei, G.; Claridge, T. D. W.; Roberts, K. P.; Hussaini, S. R. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 181.
- Burgdorf, L. T.; Bruge, D.; Greiner, H.; Kordowicz, M.; Sirrenberg, C.; Zenke, F. *WO Patent* 2006131186 A1.
- Wenkert, E.; Bernstein, B. S.; Udelhofen, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4899.
- Stauss, U.; Haerter, H. P.; Neuschwander, M.; Schindler, O. *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 771.
- Miura, T.; Toyoshima, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2141.
- Cantagrel, G.; de Carne-Carnalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4262.
- Li, J.; Du, T.; Zhang, G.; Peng, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 1330.
- Freshly prepared 3-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (**1b**)¹⁶ (0.5 g, 2.4 mmol) was dissolved in acetonitrile (10 mL) and a solution of thiourea (0.2 g, 2.6 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 5 min at room temperature and the precipitated solid was filtered off, washed with MeCN and dried to give 0.65 g (97%) of isothiuronium salt **6** with mp 178–183 °C. HRMS: [M-Br]⁺ found 208.0540, for C₉H₁₀N₃O₃ calculated 208.0545. Elemental analysis: found C, 37.35; H, 3.50; N, 14.38; S, 11.69. C₉H₁₀BrN₃O₃ requires C, 37.51; H, 3.50; N, 14.58; S, 11.13%.
- Mixture of *S*-(2,2'-dioxo-2,2',3,3'-tetrahydro-1*H*,3'*H*-3,3'-biindol-3'-yl)isothiuronium bromide (**7**) with thiourea hydrobromide. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.80 (s, 1H, CH), 6.96 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.00–7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.04 (dt, *J* = 7.6 and 0.9, 1H, Ar-H), 7.15–7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.21–7.24 (m, 1H, Ar-H), 7.32–7.39 (m, 2H, Ar-H), 8.51 and 8.80 (2 \times br s, 4H, 2 \times NH₂), 9.33* and 9.61* (2 \times br s, 4H, 2 \times NH₂), 11.21 (br s, 1H, NH); 11.50 (br s, 1H, NH), 12.11* (vbs, 1H, SH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 44.7, 66.2, 110.8, 111.0, 115.5, 120.3, 120.6, 122.8, 122.8, 125.5, 129.1, 130.5, 131.6, 142.7, 158.2, 167.9, 171.7, 175.8*. Note: Chemical shifts labeled with an asterisk (*) corresponds to thiourea hydrobromide.³²
- Isothiuronium salt²⁹ **6** was suspended in water (30 mL) and 4 drops of 25% aqueous ammonia were added to form a solution. After 15 min at room temperature a dark red solid precipitated (124 mg, 20%) this was filtered and purified by column chromatography and crystallization from methanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.84 (d, 1H, *J* = 7.8, Ar-H), 6.96 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar-H), 7.34 (t, 1H, *J* = 7.4, Ar-H), 9.05 (d, *J* = 7.9, 1H, Ar-H), 10.89 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 109.6, 121.3, 121.8, 129.4, 132.7, 133.4, 144.2, 169.1. HRMS: [M+H]⁺, found 263.0817, for C₁₆H₁₂N₂O₂ calculated 263.0820.
- Schiessl, W. C.; Summa, N. K.; Weber, C. F.; Gubo, S.; Dücker-Benfer, C.; Puchta, R.; van Eikema Hommes, N. J. R.; van Eldik, R. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2005**, *631*, 2812.
- Kloeck, C.; Jin, X.; Choi, K.; Khosla, C.; Madrid, P. B.; Spencer, A.; Raimundo, B. C.; Boardman, P.; Lanza, G.; Griffin, J. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2692.



Formation of 3-[amino(aryl)-methylidene]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones involving ring transformation of 2-aryl-5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoles



Richard Kammel, Denisa Tarabová, Břetislav Brož, Veronika Hladíková, Jiří Hanusek*

Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 573, Pardubice, 532 10, Czechia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 November 2016

Received in revised form

7 February 2017

Accepted 20 February 2017

Available online 22 February 2017

Keywords:

Ring transformation

Eschenmoser coupling reaction

4-Hydroxy-1,3-thiazoles

1,3-Dihydro-2*H*-indol-2-ones

Kinetics

ABSTRACT

The reaction of 3-bromooxindole with substituted (hetero)aromatic thioamides in acetonitrile was studied. At room temperature the reaction preferably gives products of ring transformation *i.e.* 2-aryl-5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoles (**3b-f,h**) whereas at elevated temperature products of an Eschenmoser coupling reaction, *i.e.* 3-[amino(aryl)-methylidene]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-ones (**2b-f**), are formed exclusively. There exist only two exceptions (4-methoxy and 2-pyridinthioamide) in which the Eschenmoser coupling reaction always takes place giving **2a** and **2g**. Also *N*-methylation of the starting 3-bromooxindole completely prevents formation of thiazoles. The prepared thiazoles **3b-f** are unstable in solution and they undergo slow ring transformation to **2b-f**. The rate limiting step of this rearrangement involves cleavage of an intermediary thiirane ring, which is slowed down by electron-withdrawing substituents on the thioamide ($\rho = -1.15$).

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In our group we are constantly dealing with ring transformations of substituted isothiuronium salts derived from α -brominated lactams^{1–3} and lactones^{4–6} giving in most cases substituted thiazolidines but also other heterocyclic products such as 2*H*-isoindol-2-carbothioamides.⁷ An extension of the scope of this work to thioiminium salts derived from 3-bromo-1-benzofuran-2(3*H*)-one gave highly fluorescent 2-aryl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazoles.⁸

Recently⁹ we have observed unexpected behavior during the reaction of 3-bromo-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (3-bromo-oxindole, **1a**) with 4-methoxythiobenzamide giving a product arising from a Eschenmoser coupling reaction *i.e.* (3*Z*)-3-[amino(4-methoxyphenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one (**2a**) instead of the expected transformation product 5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-thiazole (**3a**) (Scheme 1). Deeper exploration of this reaction brought further unexpected results which we want to report in this article.

2. Results and discussion

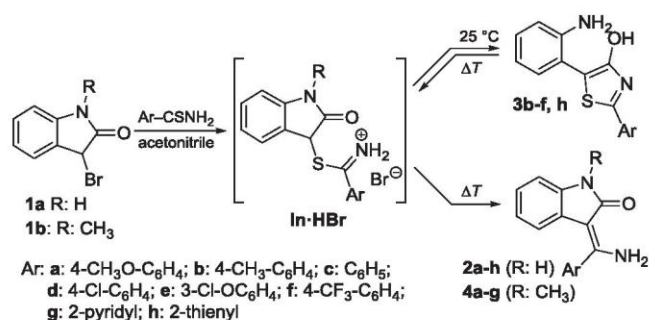
2.1. Synthesis and structure of products

In our previous report⁹ we have prepared Eschenmoser coupling product **2a** from 3-bromo-oxindole (**1a**) in a relatively good overall yield (57%) after recrystallization from hot methanol. However, when we tried to extend this synthetic protocol to other aromatic thioamides, we have found that the structure of intermediate formed in acetonitrile during the first step does not correspond to the hydrobromide salt of the expected Eschenmoser coupling product (**2a-h**) but another side reaction product, namely thiazoles **3b-f** and **3h**, are formed in amounts which depend on the substitution in the starting thioamide (Table 1).

From Table 1 it is clear that the ring transformation of non-isolable intermediate thioiminium salt (**In-HBr**) to the corresponding hydrobromide of 5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-2-(subst.phenyl)-1,3-thiazole (**3b-f,h**) is preferred over the Eschenmoser coupling reaction giving **2b-f** and **2h**. There are only two exceptions *i.e.* 4-methoxy and 2-pyridyl derivatives which give **2a** and **2g** exclusively. However, the isolation of a free base of **3b-f,h** in a pure state is quite difficult because each attempt at purification, such as crystallization or column chromatography, always lead to an enormous increase of **2b-f,h** content. The best method for isolation

* Corresponding author. Dedicated to Professor Jaromír Kaválek on the occasion of his 80th birthday.

E-mail address: Jiri.Hanusek@upce.cz (J. Hanusek).



Scheme 1. Reaction of 3-bromo-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones (**1a,b**) with aromatic thioamides.

Table 1

Composition of crude precipitated product formed from reaction of **1a** (1.4 mmol) with thioamides (1.4 mmol) in acetonitrile at room temperature (for details see [Experimental Section](#)).

Arylthioamide (Ar-CSNH ₂)	Yield 2 + 3 (g)	2 (%)	3 (%)
a : 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	0.47	100	0
b : 4-CH ₃ -C ₆ H ₄	0.47	12	88
c : C ₆ H ₅	0.42	5	95
d : 4-Cl-C ₆ H ₄	0.48	5	95
e : 3-Cl-C ₆ H ₄	0.46	10	90
f : 4-CF ₃ -C ₆ H ₄	0.51	17	83
g : 2-Pyridyl	0.44	100	0
h : 2-Thienyl	0.42	20	80

of **3b-f** (not applicable for **3h**) involved quick extraction of the crude precipitated hydrobromide suspended in diethylether with water containing two equivalents of ammonia and washing of the evaporated solid residue with cold ethanol. Thiazoles **3b-f** prepared in this way were fully characterized by spectral methods (¹H and ¹³C NMR, HRMS) and microanalysis. HRMS as well as microanalysis gave results consistent with the proposed structures of **3b-f** or a free base of intermediate **In**. The structure of isomeric intermediate **In** can be excluded on the basis of ¹H and ¹³C NMR spectra. ¹H NMR spectrum contains the expected number of aromatic protons and a very broad signal in the same region ([Fig. 1](#)) corresponding to NH₂ and OH groups. This broadening probably occurs due to fast chemical exchange with water present in the solvent and between the NH₂ and OH groups. No signal for a CH group present in **In** or for the prototropic keto-form of **3b-f** was observed for which chemical shift about 5.40–5.80 ppm would be expected.^{6,9} On the other

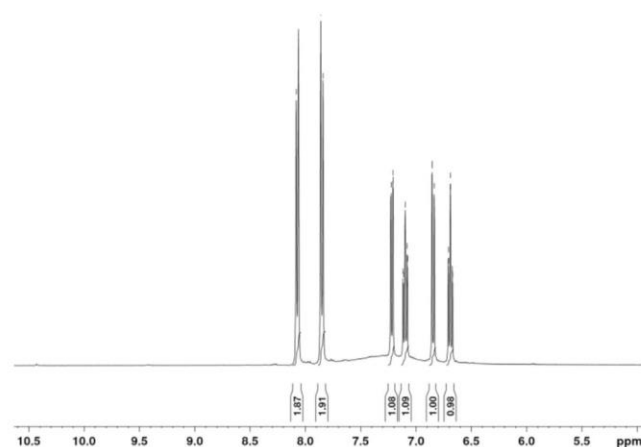


Fig. 1. Inset of ¹H NMR spectrum of **3f** in DMSO-*d*₆.

hand, the ¹H NMR spectrum does not contain a signal around 10.4–10.8 ppm which are typically observed for NH in indol-2-one (*cf.* spectra of **1a** vs. **2a-f**).

The same conclusion can be drawn from the ¹³C APT spectra. No CH and C=O carbons are present (around 55 and 182 ppm respectively). On the other hand this spectrum contains typical signals expected for the 4-hydroxythiazole quaternary carbons C₂ (158.9–161.4 ppm), C₄ (157.2–158.1 ppm) and C₅ (105.9–108.4 ppm) which are found⁸ in the ¹³C NMR spectra of similar 2-aryl-4-hydroxy-5-(2-hydroxyphenyl)-1,3-thiazoles (*i.e.* 159.7–160.6 ppm for C₂, 158.9–159.6 ppm for C₄ and 102.2–104.1 ppm for C₅). All these measurements confirmed the identity of a structure containing a thiazole ring.

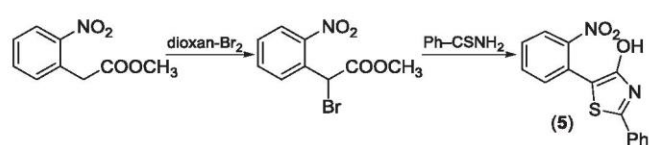
An attempt was made to independently synthesize **3c** starting from methyl 2-(2-nitrophenyl)acetate ([Scheme 2](#)).

While the bromination and reaction with thiobenzamide afforded 5-(2-nitrophenyl)-4-hydroxy-2-phenyl-1,3-thiazole (**5**) in good yield, the final reduction of the nitro group (H₂/Pd-C) was unsuccessful due to formation of very complex and inseparable mixture of products. An alternative synthesis starting from Boc-protected 2-(2-aminophenyl)acetate failed in the initial bromination step. Considering this failed synthesis it would appear that the route starting from **1a** and involving ring transformation of **In** represents the only successful method for obtaining **3b-f** thus confirming the general statement by Hajos about the synthetic importance of transformation reactions.¹⁰

2.2. Ring transformation of thiazoles **3b-f** to **2b-f**

As mentioned above, the initially prepared thiazoles **3b-f** are unstable compounds – especially when present in solution or under heating. Under such conditions they slowly undergo a transformation reaction to give the corresponding Eschenmoser coupling products **2b-f**. This transformation can be observed in time-resolved ¹H NMR spectra at 70 °C in DMSO-*d*₆ (for **3b** see [Supplementary Info](#)) where the thiazole peaks gradually disappear and new peaks corresponding to 3-[amino(subst. phenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2b-f**) appear. No stable intermediate or by-product are observable during kinetic measurements and transformation clearly fulfils first-order kinetics. Similar results can be obtained in methanol and using UV–Vis time-resolved spectra to follow the exclusive formation of **2b-f**. Values of the observed rate constants, *k*_{obs}, were obtained by curve-fitting the experimental data using non-linear regression (single exponential) and are listed in [Table 2](#):

From inspection of the results presented in [Table 2](#) it is clear that



Scheme 2. Synthesis of 5-(2-nitrophenyl)-4-hydroxy-2-phenyl-1,3-thiazole (**5**).

Table 2

Values of the observed rate constants (*k*_{obs}) and reaction half-lives (*τ*_{1/2}) for transformation of **3b-f** to **2b-f** measured in methanol at 50 °C (for details see [Experimental Part](#) and [Supplementary Info](#)).

Thiazole	10 ⁴ · <i>k</i> _{obs} (s ⁻¹)	<i>τ</i> _{1/2} (s)
3b	4.35	1593
3c	2.22	3122
3d	1.47	4715
3e	0.96	7220
3f	0.67	10340

the electron-donating substituent (CH₃) accelerates the transformation to **2b**, while electron-withdrawing substituents (4-Cl, 3-Cl, 4-CF₃) cause deceleration of this process. All the observed rate constants nicely fulfill Hammett correlation giving a reaction constant $\rho = -1.15$. Surprisingly, both hetaryl derivatives deviate from this behavior. While for the electron-rich 2-thienyl prevalent formation of **3h** was observed, all attempts at its isolation failed, for the electron-poor 2-pyridyl system only traces of **3g** were identified in the crude product which was impossible to isolate in a pure state. Finally the influence of a base was tested. It was found that the rate of transformation remains virtually the same after addition up to 10 triethylamine equivalents.

From above observations it can be concluded that the transformation of **3b-f** to **2b-f** must involve reverse attack at the thiazole carbon C₄ with 2-amino group followed by thiazole ring opening to give the unstable intermediate **In**. This intermediate then undergoes an Eschenmoser coupling reaction (Scheme 3) via the unstable thiirane adduct.

The whole reaction sequence starting from **1a** and the thioamides therefore takes place either under kinetic control leading to formation of **3b-f** at room temperature or, under thermodynamic control, which allows subsequent transformation of **3b-f** to **2b-f** and which occurs at elevated temperature.

Indole ring-closure, thiazole ring-opening as well as formation of the thiirane ring should be enhanced by electron-withdrawing substituents in the benzene ring (Ar). However, the reverse trend in reactivity was observed ($\rho = -1.15$). The rate-limiting step of the transformation must therefore involve opening of a thiirane ring, which is the only step that would be accelerated by electron-donating substituents.¹¹ Thermal sulfur extrusion has previously been kinetically studied only for 2,2-dichloro-3-[9-fluorenyl]thiirane^{12,13} for which both a unimolecular mechanism involving ionic C–S bond cleavage and a bimolecular mechanism involving the concatenation of sulfur atoms were proposed. Released elemental sulfur had no influence on the reaction rate in the previous study.¹³ Our results are therefore completely consistent with a unimolecular mechanism involving ionic C–S bond cleavage. The substituent in the benzene nucleus (Ar) registers development of a positive charge on the carbon next to the benzene nucleus which is partially compensated by a negative charge developing on sulfur and by resonance with a lone electron pair on the neighboring NH₂ group (Scheme 3). However, the intermediate probably does not have the structure of a free cation because a better linear Hammett correlation is achieved using a Hammett $\sigma = 0.22$ than with $\sigma^+ = 0.11$ for the 4-Cl derivative **3d**.

It is noteworthy that such a slight change in the structure of starting 3-bromooxindole (**1a**), i.e. the methylation of the indole nitrogen giving **1b**, causes substantial change in its reactivity with thiobenzamides. As seen from the NMR measurements, the expected thiazoles are not formed anymore and only the

corresponding Eschenmoser coupling products **4a-f** can be observed, even in a crude precipitated product. This change in reactivity probably relates to a worse leaving ability of methylamino group as compared to the amino group during the transformation of **1n** to corresponding thiazole.

3. Conclusion

The reaction of 3-bromooxindole with substituted (hetero)aromatic thioamides in acetonitrile which was previously reported⁹ as giving the Eschenmoser coupling product (i.e. 3-[amino(aryl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones), gave at room temperature products of ring transformation (i.e. 2-aryl-5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazoles). It was found that the composition of the product depends on the reaction temperature and the substitution of the starting thioamide. While elevated temperature and electron-donating substituents (especially 4-CH₃O) favor the Eschenmoser coupling product, room temperature and electron-withdrawing substituent enable formation of the ring transformation product (thiazole). The thiazoles initially formed can be easily converted to the corresponding Eschenmoser coupling products by simple heating or long standing in solution. The mechanism of the thiazole rearrangement was studied using kinetic measurements and it involves rate-limiting cleavage of the reactive thiirane intermediate. Surprisingly, the N-methylation of the starting 3-bromooxindole completely prevents formation of thiazoles even at low temperature and with thioamides carrying electron-withdrawing substituents.

4. Experimental section

4.1. Compounds

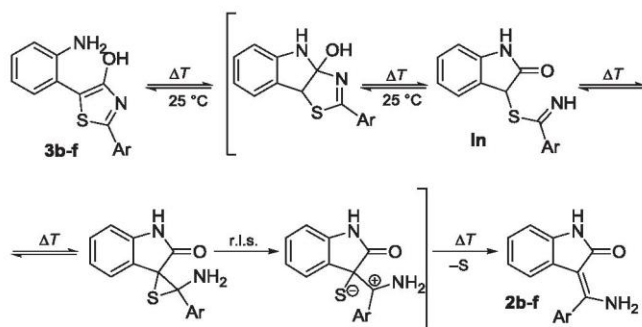
Starting 3-bromo-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**1a**) and its 1-methyl analogue **1b** were synthesized¹⁴ from corresponding 3-diazooxindole¹⁵ using slightly modified procedure (see Supplementary Info) and were immediately used for further reactions. Thiobenzamides were either purchased from commercial suppliers (Sigma Aldrich, Across Chemicals) or prepared¹⁶ from corresponding benzonitriles.

4.2. Reaction of **1a-b** with substituted thiobenzamides

To a solution containing 1.4 mmol of 3-bromooxindole (**1a**) or 3-bromo-1-methyloxindole (**1b**) in acetonitrile (2 mL) a saturated solution of corresponding thiobenzamide (1.4 mmol) in acetonitrile (ca 3–10 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 3 h. Precipitated crystals were collected by filtration and analyzed using ¹H NMR (or HPLC for **1c**). The results are summarized below and for **1a** also in Table 1.

4.3. Preparation of (3Z)-3-[amino(aryl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-ones (**2a-f** and **4a-g**)

Precipitated crystals obtained from procedure described in part 4.2. were dissolved in water (20 mL) and 0.15 mL (2 mmol) of 25% aqueous ammonia was added. The reaction mixture was then stirred for 3 h at 70 °C. After cooling precipitated product was filtered off, washed with cold water and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂/ethyl acetate). The yields of prepared compounds ranged from 69 to 82% for **2a-f** and 75–81% for **4a-g**.



Scheme 3. Mechanism of transformation of **3b-f** to **2b-f**.

4.3.1. (3Z)-3-[amino(4-methoxyphenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2a**)

Yield: 0.27 g (73%) of yellow plates with data consistent with the literature.⁹

4.3.2. (3Z)-3-[amino(4-methylphenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2b**)

Yield: 0.26 g (75%) of yellow plates; mp 222–224 °C; [found: C, 76.65; H, 5.63; N, 10.95. C₁₆H₁₄N₂O requires C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H, CH₃); 6.14 (d, 1H, ³J = 7.6 Hz, ArH); 6.54 (dt, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, ArH); 6.77–6.86 (m, 2H, 2 × ArH); 7.35–7.44 (m, 4H, 4 × ArH); 7.94 (bd, 1H, ²J = 3.6 Hz, NH); 9.45 (bd, 1H, ²J = 3.5 Hz, NH); 10.34 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 93.7, 108.7, 117.3, 119.5, 122.3, 124.8, 127.8, 129.5, 132.9, 136.0, 139.9, 160.6, 170.3; HRMS: [M+H⁺], found 251.1177. C₁₆H₁₅N₂O requires 251.1179.

4.3.3. (3Z)-3-[amino(phenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2c**)

Yield: 0.23 g (69%) of light yellow plates; mp 238–239 °C (ref. ¹⁷ gives 238 °C); [found: C, 76.24 H, 5.09; N, 11.85. C₁₅H₁₂N₂O requires C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.00 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, ArH); 6.52 (dt, 1H, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, ArH); 6.78–6.85 (m, 2H, 2 × ArH); 7.50–7.54 (m, 2H, 2 × ArH); 7.55–7.64 (m, 3H, 3 × ArH); 8.06 (bd, 1H, ²J = 3.5 Hz, NH); 9.44 (bd, 1H, ²J = 3.5 Hz, NH); 10.38 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 93.8, 108.8, 117.3, 119.6, 122.5, 124.7, 127.9, 129.1, 130.2, 135.8, 136.1, 160.5, 170.3. HRMS: [M+H⁺], found 237.1021. C₁₅H₁₃N₂O requires 237.1022.

4.3.4. (3Z)-3-[amino(4-chlorophenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2d**)

Yield: 0.27 g (71%) of yellow plates; mp 234–236 °C (dec.); [found: C, 66.62; H, 4.08; Cl, 12.89; N, 10.29. C₁₅H₁₁ClN₂O requires C, 66.55; H, 4.10; Cl, 13.10; N, 10.35; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.05 (d, 1H, ³J = 7.5 Hz, ArH); 6.57 (dt, 1H, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, ArH); 6.80 (d, 1H, ³J = 7.0 Hz, ArH); 6.85 (dt, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, ArH); 7.54–7.56 (AA'XX', 2H, ArH); 7.63–7.68 (AA'XX', 2H, ArH); 8.05 (bd, 1H, ²J = 4.0 Hz, NH); 9.40 (bd, 1H, ²J = 4.0 Hz, NH); 10.40 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 94.0, 108.9, 117.2, 119.7, 122.7, 124.4, 129.2, 130.0, 134.5, 134.9, 136.2, 158.9, 170.2; HRMS: [M+H⁺], found 271.0633. C₁₅H₁₁ClN₂O requires 271.0633.

4.3.5. (3Z)-3-[amino(3-chlorophenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2e**)

Yield: 0.30 g (78%) of yellow plates; mp 216–218 °C; [found: C, 66.62; H, 4.15; Cl, 12.89; N, 10.15. C₁₅H₁₁ClN₂O requires C, 66.55; H, 4.10; Cl, 13.10; N, 10.35; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.00 (d, 1H, ³J = 7.7 Hz, ArH); 6.56 (dt, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, ArH); 6.80 (dd, 1H, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, ArH); 6.85 (dt, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, ArH); 7.49 (td, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, ArH); 7.59 (t, 1H, ⁴J = 1.5 Hz, ArH₂); 7.62 (t, 1H, ³J = 7.6 Hz, ArH₅); 7.68 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, ⁵J = 1.2 Hz, 1H, ArH); 8.10 (bd, 1H, ²J = 3.7 Hz, NH); 9.38 (bd, 1H, ²J = 3.9 Hz, NH); 10.40 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 94.1, 108.9, 117.1, 119.7, 122.7, 124.3, 126.8, 127.7, 130.0, 131.1, 133.6, 136.3, 137.6, 158.3, 170.2; HRMS: [M+H⁺], found 271.0631. C₁₅H₁₁ClN₂O requires 271.0633.

4.3.6. (3Z)-3-[amino(4-trifluoromethylphenyl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2f**)

Yield: 0.33 g (77%) of yellow plates; mp 234–237 °C (dec.); [found: C, 62.86; H, 3.64; N, 8.94. C₁₆H₁₁F₃N₂O requires C, 63.16; H, 3.64; F, 18.73; N, 9.21; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.95 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, ArH); 6.55 (t, 1H, ³J = 7.5 Hz, ArH); 6.80–6.88 (m, 2H, 2 × ArH); 7.77 (AA'XX', 2H, ³J = 7.5 Hz, 2 × ArH); 7.97 (AA'XX',

³J = 7.5 Hz, 2 × ArH); 8.12 (bd, 1H, ²J = 3.5 Hz, NH); 9.44 (bd, 1H, ²J = 3.5 Hz, NH); 10.46 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 94.2, 109.0, 117.1, 119.8, 120.9, 122.9, 124.2 (q, ¹J_{C-F} = 271.7 Hz), 124.3, 126.1 (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz), 129.1, 130.5 (q, ²J_{C-F} = 32.7 Hz), 136.4, 139.7, 158.5, 170.3; HRMS: [M+H⁺], found 305.0898. C₁₆H₁₂F₃N₂O requires 305.0896.

4.3.7. (3Z)-3-[amino(pyridin-2-yl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2g**)

Yield: 0.27 g (82%) of yellow plates; mp 215–217 °C; [found: C, 70.81; H, 4.68; N, 17.70. C₁₄H₁₁N₃O requires C, 70.87; H, 4.67; N, 17.71; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.86 (d, 1H, ³J = 7.6 Hz, ArH); 6.53 (dt, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, ArH); 6.77–6.86 (m, 2H, 2 × ArH); 7.59–7.68 (m, 2H, 2 × ArH); 8.01–8.10 (m, 2H, 2 × ArH); 8.79 (bs, 1H, NH); 9.39 (bs, 1H, NH); 10.40 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 94.2, 108.9, 117.5, 119.6, 122.7, 123.7, 124.3, 125.1, 136.3, 137.6, 149.9, 153.6, 158.1, 170.5; HRMS: [M+H⁺], found 238.0975. C₁₄H₁₂N₃O requires 238.0975.

4.3.8. (3Z)-3-[amino(thiophen-2-yl)-methylidene]-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**2h**)

Yield: 0.25 g (73%) of yellow plates; mp 218–220 °C; [found: C, 64.51; H, 4.22; N, 11.49; S, 13.19. C₁₃H₁₀N₂OS requires C, 64.44; H, 4.16; N, 11.56; S, 13.23; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.38 (d, 1H, ³J = 7.6 Hz, ArH); 6.62 (dt, 1H, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, ArH); 6.81 (d, 1H, ³J = 7.3 Hz, ArH); 6.88 (dt, 1H, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, ArH); 7.28 (dd, 1H, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 3.6 Hz, 1 × ArH); 7.43 (dd, 1H, ³J = 3.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, ArH); 7.88 (dd, 1H, ³J = 5.0 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, ArH); 7.96 (bs, 1H, NH); 9.36 (bs, 1H, NH); 10.41 (bs, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 94.2, 108.9, 117.5, 119.6, 122.7, 123.7, 124.3, 125.1, 136.3, 137.6, 149.9, 153.6, 158.1, 170.5; HRMS: [M+H⁺], found 238.0975. C₁₄H₁₂N₃O requires 238.0975.

4.3.9. (3Z)-3-[amino(4-methoxyphenyl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4a**)

Yield: 0.30 g (80%) of yellow plates; mp 206–208 °C; [found: C, 72.84; H, 5.77; N, 9.95. C₁₇H₁₆N₂O₂ requires C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.26 (s, 3H, NCH₃); 3.38 (s, 3H, OCH₃); 6.28 (d, 1H, ³J = 7.6 Hz, ArH); 6.58–6.68 (m, 1H, ArH); 6.85–6.97 (m, 2H, 2 × ArH); 7.13 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, 2 × ArH); 7.48 (d, 2H, ³J = 8.4 Hz, 2 × ArH); 8.14 (brs, 1H, NH); 9.42 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 25.4, 55.4, 92.9, 107.4, 114.3, 117.1, 122.1, 122.4, 124.0, 127.7, 129.6, 137.3, 160.5, 160.8, 168.4; HRMS: [M+H⁺], found 281.1280. C₁₇H₁₇N₂O₂ requires 281.1285.

4.3.10. (3Z)-3-[amino(4-methylphenyl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4b**)

Yield: 0.30 g (81%) of yellow plates; mp 179–181 °C; [found: C, 77.16 H, 6.10; N, 10.52. C₁₇H₁₆N₂O requires C, 77.25; H, 6.10; N, 10.60; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H, CH₃); 3.26 (s, 3H, NCH₃); 6.17 (d, 1H, ³J = 7.7 Hz, ArH); 6.58–6.64 (m, 1H, ArH); 6.92 (AA'XX', 2H, 2 × ArH); 7.38–7.42 (m, 4H, 4 × ArH); 8.04 (bd, 1H, ²J = 3.4 Hz, NH); 9.40 (bd, 1H, ²J = 3.4 Hz, NH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 21.1, 25.4, 92.9, 107.5, 117.1, 120.1, 122.4, 123.9, 127.9, 129.5, 132.7, 137.4, 140.0, 160.7, 168.4; HRMS: [M+H⁺], found 265.1334. C₁₇H₁₇N₂O requires 265.1335.

4.3.11. (3Z)-3-[amino(phenyl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4c**)

Yield: 0.26 g (79%) of light yellow plates; mp 175–178 °C; [found: C, 76.66 H, 5.59; N, 11.17. C₁₆H₁₄N₂O requires C, 76.78; H, 5.59; N, 11.17; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.27 (s, 3H, NCH₃); 6.04 (d, 1H, ³J = 7.6 Hz, ArH); 6.55–6.09 (m, 1H, ArH); 6.91–6.94 (m, 2H, 2 × ArH); 7.48–7.54 (m, 2H, 2 × ArH); 7.55–7.63 (m, 3H, 3 × ArH); 8.14 (bd, 1H, ²J = 3.2 Hz, NH); 9.41 (bd, 1H, ²J = 3.2 Hz, NH); ¹³C NMR

(100 MHz, DMSO) δ 25.4, 107.5, 117.0, 120.1, 122.5, 123.8, 127.9, 129.0, 130.2, 135.6, 137.5, 160.5 ($2 \times C_q$), 168.3. HRMS: $[M+H]^+$, found 251.1172. $C_{16}H_{15}N_2O$ requires 251.1179.

4.3.12. (3Z)-3-[amino(4-chlorophenyl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4d**)

Yield: 0.32 g (84%) of yellow plates; mp 174–177 °C; [found: C, 67.45; H, 4.62; Cl, 12.40; N, 9.85. $C_{16}H_{13}ClN_2O$ requires C, 67.49; H, 4.60; Cl, 12.45; N, 9.84]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.26 (s, 3H, NCH_3); 6.11 (d, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, ArH); 6.62–6.69 (m, 1H, ArH); 6.91–6.98 (m, 2H, $2 \times$ ArH); 7.56 (AA'XX', 2H, $^3J = 6.4$ Hz, $^5J = 2.0$ Hz, $2 \times$ ArH); 7.67 (AA'XX', 2H, $^3J = 6.4$ Hz, $^5J = 2.0$ Hz, $2 \times$ ArH); 8.14 (bd, 1H, $^2J = 3.2$ Hz, NH); 9.40 (bd, 1H, $^2J = 3.2$ Hz, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 25.4, 93.3, 107.6, 117.0, 120.3, 122.8, 123.5, 129.2, 130.0, 134.3, 135.0, 137.6, 159.0, 168.3; HRMS: $[M+H]^+$, found 285.0788. $C_{16}H_{13}ClN_2O$ requires 285.0789.

4.3.13. (3Z)-3-[amino(3-chlorophenyl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4e**)

Yield: 0.31 g (78%) of yellow plates; mp 68–71 °C; [found: C, 67.46; H, 4.51; Cl, 12.26; N, 9.79. $C_{16}H_{13}ClN_2O$ requires C, 67.49; H, 4.60; Cl, 12.45; N, 9.84]; 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.26 (s, 3H, NCH_3); 6.04 (d, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, ArH); 6.62–6.67 (m, 1H, ArH); 6.92–6.98 (m, 2H, $2 \times$ ArH); 7.49 (d, 4H, $^3J = 7.5$ Hz, ArH); 7.59 (s, 1H, ArH); 7.63 (t, 1H, $^3J = 7.7$ Hz, ArH); 7.69 (d, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, ArH); 8.15 (bs, 1H, NH); 9.34 (bs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 25.4, 93.3, 107.7, 116.9, 122.8, 123.4, 126.8, 127.8, 130.1, 130.3, 131.1, 133.7, 137.4, 137.6, 158.4, 168.3; HRMS: $[M+H]^+$, found 285.0790. $C_{16}H_{13}ClN_2O$ requires 285.0789.

4.3.14. (3Z)-3-[amino(4-trifluoromethylphenyl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4f**)

Yield: 0.32 g (75%) of yellow plates; mp 182–185 °C; [found: C, 64.40; H, 4.28; N, 8.61. $C_{17}H_{13}F_3N_2O$ requires C, 64.15; H, 4.12; F, 17.91; N, 8.80]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.30 (s, 3H); 5.97 (d, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, ArH); 6.58–6.68 (m, 1H, ArH); 6.93–7.10 (m, 2H, $2 \times$ ArH); 7.77 (AA'XX', $^3J = 8.0$ Hz, $2 \times$ ArH); 7.98 (AA'XX', $^3J = 8.0$ Hz, $2 \times$ ArH); 8.20 (d, 1H, $^2J = 3.6$ Hz, NH); 9.39 (d, 1H, $^2J = 3.6$ Hz, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 25.4, 93.4, 107.7, 116.9, 120.3, 122.9, 123.3, 124.1 (q, $^1J_{C-F} = 272.6$ Hz), 126.0 (q, $^3J_{C-F} = 4.0$ Hz), 129.1, 130.4 (q, $^2J_{C-F} = 32.2$ Hz), 137.7, 139.5, 158.5, 168.3; HRMS: $[M+H]^+$, found 319.1052. $C_{17}H_{14}F_3N_2O$ requires 319.1053.

4.3.15. (3Z)-3-[amino(pyridin-2-yl)-methylidene]-1-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-one (**4g**)

Yield: 0.26 g (77%) of yellow plates; mp 170–173 °C; [found: C, 71.75; H, 5.20; N, 16.67. $C_{15}H_{13}N_3O$ requires C, 71.70; H, 5.21; N, 16.72]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.32 (s, 3H); 5.94 (d, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, ArH); 6.35–6.69 (m, 1H, ArH); 6.97–7.02 (m, 2H, $2 \times$ ArH); 7.67–7.75 (m, 2H, $2 \times$ ArH); 8.09 (dt, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, $^5J = 1.6$ Hz, ArH); 8.22 (s, 1H, ArH); 8.85 (d, 1H, $^2J = 3.2$ Hz, NH); 9.40 (d, 1H, $^2J = 3.2$ Hz, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 25.4, 93.3, 107.6, 117.2, 120.1, 122.8, 123.3, 123.7, 125.2, 137.5, 137.6, 149.9, 153.5, 158.1, 168.6; HRMS: $[M+H]^+$, found 252.1132. $C_{15}H_{14}N_3O$ requires 252.1131.

4.4. Isolation of 5-(2-aminophenyl)-2-aryl-4-hydroxy-1,3-thiazoles (**3a-f**)

Precipitated crystals obtained from procedure described in part 4.2. were suspended in Et_2O (50 mL) and extracted with 10 mL of water containing 2 equivalents of NH_3 . The suspension then gradually turned to solution. Both layers were separated and organic layer was dried and quickly evaporated under vacuum at room temperature. Crude product **3a-f** was mixed with cold ethanol

(3 mL) and sonicated for 1 min. Then the insoluble residue was filtered off and washed with another portion of cold ethanol (1 mL) to give **3a-f** in the highest accessible purity (>98%).

4.4.1. 5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-2-(4-methylphenyl)-1,3-thiazole (**3b**)

Yield: 0.23 g (57%) of yellowish amorphous solid; mp 213–216 °C; [found: C, 67.80; H, 5.06; N, 9.98; S, 11.35. $C_{16}H_{14}N_2OS$ requires C, 68.06; H, 5.00; N, 9.92; S, 11.36%]; 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.35 (s, 3H); 6.67 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); 6.83 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, ArH); 7.07 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); 7.19 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); 7.30 (AA'XX', $^3J = 8.0$ Hz, 2H, ArH); 7.76 (AA'XX', $^3J = 8.0$ Hz, 2H, ArH); 6.00–8.00 (vbs, 3H, OH+ NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 21.1, 105.9, 116.4, 117.0, 117.7, 125.2, 128.6, 129.9, 130.8, 131.1, 139.9, 145.6, 157.3, 161.4; HRMS: $[M+H]^+$, found 283.0900. $C_{16}H_{15}N_2OS$ requires 283.0900.

4.4.2. 5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-2-phenyl-1,3-thiazole (**3c**)

Yield: 0.17 g (45%) of yellowish amorphous solid; mp 228–231 °C; [found: C, 67.10; H, 4.51; N, 10.42; S, 11.70. $C_{15}H_{12}N_2OS$ requires C, 67.14; H, 4.51; N, 10.44; S, 11.95%]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.68 (dt, 1H, $^3J = 7.4$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, ArH), 6.83 (dd, 1H, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, ArH), 7.08 (dt, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, ArH), 7.20 (dd, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, ArH), 7.49 (m, 3H, ArH_{m,p}), 7.88 (m, 2H, ArH_o), 5.60–8.00 (vbs, 3H, OH+ NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 106.5, 116.2, 116.9, 117.6, 125.2, 127.9, 128.7, 129.4, 130.1, 131.1, 133.3, 145.6, 157.4, 161.1; HRMS: $[M+H]^+$ found 269.0745. $C_{15}H_{13}N_2OS$ requires 269.0743.

4.4.3. 5-(2-aminophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazole (**3d**)

Yield: 0.27 g (62%) of yellowish amorphous solid; mp 227–230 °C; [found: C, 59.40; H, 3.66; Cl, 11.92; N, 9.20; S, 10.32. $C_{15}H_{11}ClN_2OS$ requires C, 59.50; H, 3.66; Cl, 11.71; N, 9.25; S, 10.59%]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.68 (dt, $^3J = 7.4$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 1H, ArH); 6.83 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, ArH); 7.09 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 1H, ArH); 7.20 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 1H, ArH); 7.56 (AA'XX', $^3J = 8.8$ Hz, 2H, ArH); 7.88 (AA'XX', $^3J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.10–8.40 (vbs, 3H, OH+ NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 107.1, 116.1, 117.0, 117.7, 126.8, 128.8, 129.4, 131.1, 132.2, 134.5, 145.6, 157.6, 159.6; HRMS: $[M+H]^+$, found 303.0349. $C_{15}H_{12}ClN_2OS$ requires 303.0353.

4.4.4. 5-(2-aminophenyl)-2-(3-chlorophenyl)-4-hydroxy-1,3-thiazole (**3e**)

Yield: 0.24 g (56%) of yellowish amorphous solid; mp 207–210 °C; [found: C, 59.45; H, 3.69; Cl, 11.82; N, 9.21; S, 11.39. $C_{15}H_{11}ClN_2OS$ requires C, 59.50; H, 3.66; Cl, 11.71; N, 9.25; S, 10.59%]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.69 (dt, 1H, $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, $^5J_{H,H} = 1.2$ Hz); 6.84 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^5J = 1.0$ Hz, 1H, ArH); 7.09 (dt, $^3J = 7.6$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 1H, ArH); 7.20 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^5J = 1.2$ Hz, 1H, ArH); 7.50–7.56 (m, 2H, ArH); 7.78–7.86 (m, 1H, ArH); 7.88 (s, 1H, ArH); 6.40–9.00 (vbs, 3H, OH+ NH_2); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO) δ 107.6, 116.0, 117.0, 117.7, 123.9, 124.5, 128.9, 129.7, 131.1, 131.4, 134.1, 135.2, 145.7, 157.7, 159.0; HRMS: $[M+H]^+$, found 303.0351. $C_{15}H_{12}ClN_2OS$ requires 303.0353.

4.4.5. 5-(2-aminophenyl)-4-hydroxy-2-(4-trifluoromethylphenyl)-1,3-thiazole (**3f**)

Yield: 0.24 g (51%) of yellowish amorphous solid; mp 232–235 °C; [found: C, 57.10; H, 3.32; N, 8.27; S, 9.46. $C_{16}H_{11}F_3N_2OS$ requires C, 57.14; H, 3.30; N, 8.33; S, 9.53%]; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.69 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); 6.85 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, ArH); 7.10 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); 7.22 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); 7.86 (AA'XX', $^3J = 8.0$ Hz, 2H, ArH); 8.08 (AA'XX', $^3J = 8.0$ Hz, 2H, ArH);

6.10–8.60 (vbs, 3H, OH+NH₂); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 108.4, 115.9, 117.0, 117.7, 124.2 (q, ¹J_{C-F} = 272.9 Hz), 125.3, 126.4 (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz), 129.0, 129.6 (q, ²J_{C-F} = 32.5 Hz), 131.1, 136.8, 145.7, 158.1, 158.9; HRMS: [M+H⁺], found 337.0619. C₁₆H₁₂F₃N₂OS requires 337.0617.

4.5. 5-(2-nitrophenyl)-4-hydroxy-2-phenyl-1,3-thiazole (5)

Commercially available 2-(2-nitrophenyl)acetic acid was esterified¹⁸ and resulting methyl ester was brominated using modified procedure described in Ref.¹⁹ Three equivalents of *N*-bromosuccinimide were used and dibenzoylperoxide was added in five portions (5 × 0.50 g; 5 × 0.1 eq.), each after 12 h. After total 72 h methyl 2-bromo-2-(2-nitrophenyl)acetate was isolated in 75% yield (column chromatography, SiO₂/CH₂Cl₂). This intermediate (1.00 g, 3.65 mmol) was reacted⁹ with thiobenzamide (0.50 g, 3.65 mmol) in toluene (20 mL) containing pyridine (1.1 mL) under reflux for 2 h. Filtration and crystallization from 80% EtOH gave pure product **5**.

Yield (**5**): 0.93 g (85%) of orange solid; mp 209–212 °C; [found: C, 60.12; H, 3.34; N, 9.27; S, 10.59. C₁₅H₁₀N₂O₃S requires C, 60.37; H, 3.38; N, 9.39; S, 10.75]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48–7.54 (m, 3H, ArH); 7.56 (dt, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, ArH); 7.64 (dd, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, ArH); 7.72 (dt, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, ArH); 7.88–7.92 (m, 2H, ArH) 7.96 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, ArH); 11.58 (bs, 1H, OH); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 102.2; 124.7; 125.1; 125.4; 128.7; 129.5; 130.7; 132.5; 132.8; 133.2; 148.7; 159.1; 162.6; HRMS: [M+H⁺], found 299.0484. C₁₅H₁₁N₂O₃S requires 299.0485.

4.6. NMR measurements

¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III 400 MHz or on a Bruker Ascend 500 MHz instruments. Chemical shifts δ are referenced to TMS (δ = 0) or solvent residual peaks δ (DMSO-*d*₆) = 2.50 ppm (¹H) and 39.6 ppm (¹³C).

4.7. Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry (MALDI MS)

Mass spectra were recorded on a MALDI LTQ Orbitrap XL equipped with nitrogen UV laser (337 nm, 60 Hz, 8–20 μ J) in positive ion mode. For the CID experiment using the linear trap quadrupole (LTQ) helium was used as the collision gas and 2,5-

dihydroxybenzoic acid (DHB) or *trans*-2-[3-(4-*tert*-butylphenyl)-2-methylprop-2-en-1-ylidene]malononitrile (DCTB) as the MALDI matrix.

4.8. Elemental analysis

Elemental analyses were performed on a Flash 2000 Organic Elemental Analyser (ThermoFisher). For samples containing chlorine mercurimetric titration²⁰ was used.

Acknowledgement

The authors thank to Lukáš Marek for the synthesis of two compounds (**4b** and **4e**).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2017.02.045>.

References

- Sedlák M, Hejtmánková L, Hanusek J, Macháček V. *J Heterocycl Chem.* 2002;39:1105–1107.
- Sedlák M, Hanusek J, Hejtmánková L, Kašparová P. *Org Biomol Chem.* 2003;1:1204–1209.
- Hanusek J, Hejtmánková L, Štěrba V, Sedlák M. *Org Biomol Chem.* 2004;2:1756–1763.
- Vána J, Hanusek J, Růžická A, Sedlák M. *J Heterocycl Chem.* 2009;46:635–639.
- Vána J, Sedlák M, Hanusek J. *J Org Chem.* 2010;75:3729–3736.
- Kammel R, Hanusek J. *Heterocycles.* 2014;89:1183–1194.
- Vána J, Sedlák M, Padělková Z, Hanusek J. *Tetrahedron.* 2012;68:9808–9817.
- Kammel R, Tarabová D, Machalický O, Nepraš M, Frumarová B, Hanusek J. *Dyes Pigment.* 2016;128:101–110.
- Kammel R, Tarabová D, Růžická Z, Hanusek J. *Tetrahedron Lett.* 2015;56:2548–2550.
- Hajos G, Riedl Z. *Kollenz G Eur J Org Chem.* 2001;3405–3414.
- Malwal SR, Gudem M, Hazra A, Chakrapani H. *Org Lett.* 2013;15:1116–1119.
- Lutz E, Biellmann J-F. *Tetrahedron Lett.* 1985;26:2789–2792.
- Chew W. [Dissertation thesis], Mc Gill University, Montréal, Quebec, Canada, 1992.
- Tacconi G, Righetti PP, Desimoni C. *J Prakt Chem.* 1980;322:679–684.
- Marti Ch, Carreira EM. *J Am Chem Soc.* 2005;127:11505–11515.
- Fairfull AES, Lowe JL. *Peak D A J Chem Soc.* 1952:742–744.
- Cantagrel G, Carnavalet BC, Meyer C, Cossy J. *Org Lett.* 2009;11:4262–4265.
- Lim H-J, Sulikowski GA. *J Org Chem.* 1995;60:2326–2327.
- Salerno CP, Magde D, Patron AP. *J Org Chem.* 2000;65:3971–3981.
- Ingram G. In: *Methods of Organic Elemental Microanalysis.* London: Chapman & Hall; 1962:192–194.