

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO–TECHNOLOGICKÁ
ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE

**Příprava a reakce
2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu**

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

AUTOR PRÁCE: Petra Hubená

VEDOUCÍ PRÁCE: Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2012

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

**Preparation and reactions of
2-amino-2,3-dimethylbutanethioamide**

BACHELOR THESIS

AUTHOR: Petra Hubená

SUPERVISOR: Ing. Pavel Drabina, Ph.D.

2012

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2011/2012

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Petra Hubená**
Osobní číslo: **C09069**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Název tématu: **Příprava a reakce 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu**
Zadávací katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování:

1. Provedte literární rešerši týkající se přípravy 2-aminoalkanthioamidů.
2. Připravte 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid a ověřte jeho reaktivitu se substituovanými benzoylchloridy.
3. V případě, že se podaří připravit substituované 2-benzoylamino-2,3-dimethylbutanthioamidy, studujte jejich cyklizační reakci v bazickém prostředí.
4. Výsledky zpracujte formou závěrečné zprávy.


Rozsah grafických prací:
Rozsah pracovní zprávy:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**
Seznam odborné literatury:
Všechna dostupná chemická literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Pavel Drabina, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **24. února 2012**
Termín odevzdání bakalářské práce: **22. června 2012**


prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.
děkan

L.S.


prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 24. února 2012

Prohlašuji:

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

Byla jsem seznámena 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 9.7.2012

Petra Hubená

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala pracovníkům Ústavu organické chemie a technologie za ochotu a pomoc při realizaci mé bakalářské práce. Zvláště děkuji Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za odborné vedení, rady a pomoc při vypracování této práce. Zároveň děkuji i rodině za podporu v průběhu studia.

ANOTACE

Byl připraven 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid třístupňovou syntézou. Následně byla studována jeho reaktivita se čtyřmi substituovanými benzoylchloridy. Připravené substituované 2-benzoylamino-2,3-dimethylthiobutanamidy byly podrobeny cyklizační reakci v bazickém prostředí, za vzniku odpovídajících 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thionů. Všechny nově připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí dostupných spektroskopických metod.

KLÍČOVÁ SLOVA

2-Amino-2,3-dimethylbutanthioamid, Benzoylchlorid, Cyklizace, Imidazolin-4-thion

ANNOTATION

2-Amino-2,3-dimethylbutanethioamide was prepared in three steps. Subsequently, it was studied the reactivity of this thioamide with four substituted benzoylchlorides. The prepared substituted 2-benzoylamino-2,3-dimethylthiobutanethiamides underwent the cyclization reaction in a base media, formed the corresponding 2-phenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thiones. All newly prepared compounds were characterized by means of available spectroscopic methods.

KEYWORDS

2-Amino-2,3-dimethylbutanethioamide, Benzoylchloride, Cyclization, Imidazolin-4-thione

Seznam zkratek:

TEA	triethylamin
Me	methyl
Et	ethyl
Ph	fenyl
Boc	<i>terc</i> -butoxykarbonyl
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
CBz	benzoxykarbonyl
GC	plynová chromatografie
MS	hmotnostní spektroskopie
NMR	nukleární magnetická rezonance

Obsah

1. ÚVOD A TEORETICKÁ ČÁST	9
1.1 CÍLE BAKALÁŘSKÉ PRÁCE.....	9
1.2 PŘÍPRAVA 2-AMINOALKANTHIOAMIDŮ.....	10
1.2.1 Příprava z 2-aminoalkannitrilů.....	10
1.2.2 Příprava z 2-aminoalkanamidů	11
1.2.3 Příprava z aromatických amidů.....	12
1.2.4 Příprava z azirinů	14
1.2.5 Příprava ze substituovaných 2-aminoazirinů	14
1.3 PŘÍPRAVA A REAKTIVITA SUBSTITUOVANÝCH 2-BENZOYLAMINO-2-METHYLPROPANTHIOAMIDŮ	15
1.3.1 Příprava z benzoylchloridů	15
1.3.2 Příprava z thiobenzoové kyseliny	15
1.3.3 Reaktivita substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů	16
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	22
2.1 OBECNÉ POSTUPY	22
2.2 PŘÍPRAVA 2-AMINO-2,3-DIMETHYLBUTANNITRILU (1)	23
2.3 PŘÍPRAVA 2-AMINO-2,3-DIMETHYLBUTANAMIDU (2)	23
2.4 PŘÍPRAVA 2-AMINO-2,3-DIMETHYLBUTANTHIOAMIDU (3)	24
2.5 PŘÍPRAVA BENZOYLCHLORIDŮ 4A–4D.....	25
2.5.1 Obecný postup pro přípravu 4a–4c.....	25
2.5.2 Příprava 4-dimethylaminobenzoylchloridu (4d).....	25
2.6 PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 2-BENZOYLAMINO-2,3-DIMETHYLBUTANTHIOAMIDŮ 5A–5D	26
2.6.1 Obecný postup	26
2.6.2 2-Benzoylamino-2,3-dimethylbutanthioamid (5a)	26
2.6.3 2-(4-Nitrobenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (5b)	27
2.6.4 2-(4-Chlorbenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (5c)	27
2.6.5 2-(4-Dimethylaminobenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (5d).....	27
2.7 PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 2-FENYL-5-ISOPROPYL-5-METHYL-4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-4-THIONŮ 6A–6D	28
2.7.1 Obecný postup	28
2.7.2 2-Fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6a)	28
2.7.3 5-Isopropyl-5-methyl-2-(4-nitrofenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6b)	29
2.7.4 2-(4-Chlorfenyl)-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6c)	29
2.7.5 2-(4-Dimethylaminofenyl)-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6d)	29
3. VÝSLEDKY A DISKUZE.....	30
3.1 PŘÍPRAVA 2-AMINO-2,3-DIMETHYLBUTANTHIOAMIDU (3)	30
3.2 PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 2-BENZOYLAMINO-2,3-DIMETHYLBUTANTHIOAMIDŮ (5A-5D)	31
3.3 PŘÍPRAVA SUBSTITUOVANÝCH 2-FENYL-5-ISOPROPYL-5-METHYL-4,5-DIHYDRO-1H-IMIDAZOL-4-THIONŮ (6A-6D)	35
4. ZÁVĚR:.....	38

1. Úvod a teoretická část

1.1 Cíle bakalářské práce

Cílem této bakalářské práce bylo provedení literární rešerše týkající se přípravy a reaktivity 2-aminoalkanthioamidů. Na základě literární rešerše měl být připraven 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid v racemické formě. Následně měla být provedena acylace 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu různě substituovanými benzoylchloridy. U připravených 2-benzoylamino-2,3-dimethylbutanthioamidů měla být studována cyklizační reakce v bazickém prostředí. Syntetizované produkty i meziprodukty měly být charakterizovány pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.

1.2 Příprava 2-aminoalkanthioamidů

1.2.1 Příprava z 2-aminoalkannitrilů

V literatuře^{1,2,3} je velmi často popsanou metodou přípravy alkanthioamidů adice sulfanu na násobnou vazbu nitrilu. Pokud je výchozí sloučeninou 2-aminoalkannitril, je zpravidla nutné nejprve ochránit aminoskupinu, a to acylací nebo převedením na karbamát, např. zavedením *tert*-butoxykarbonylové skupiny (Schéma 1).

Při syntéze se postupuje tak, že se do methanolického roztoku nitrilu zavádí sulfan po dobu několika hodin. Reakční směs je vhodné chladit, aby se zvýšila koncentrace rozpouštěného plynu. Z tohoto důvodů se do reakční směsi přidává malé množství báze, např. pyridinu. Výtěžky jsou v mnoha případech velmi vysoké, až 80 %.

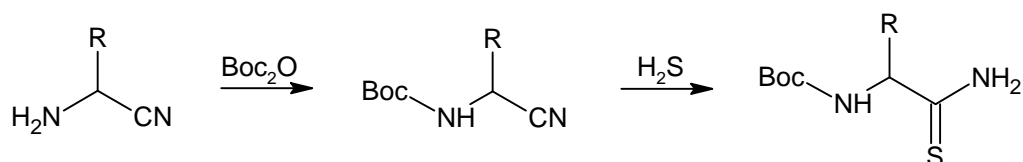


Schéma 1

Jiná popsaná metoda vycházející z 2-aminoalkannitrilů nevyžaduje chránění aminové skupiny. Jako další reaktant je zde karbonylová sloučenina, která pravděpodobně převádí 2-aminoalkannitril na příslušný imin. Meziproduktem adice sulfanu je pak cyklický imidazolidin-4-thion. V tomto případě je sulfan generován přímo *in situ*, reakcí chloridu amonného a sulfidu sodného.

Imidazolidin-4-thion se pak následně podrobí hydrolyze, a to zahříváním ve zředěné kys. chlorovodíkové po dobu několika hodin (Schéma 2). Výhodou této metody vyšší čistota získaného 2-aminoalkanthioamidu a vysoký chemický výtěžek (80 %)^{1,4,5}.

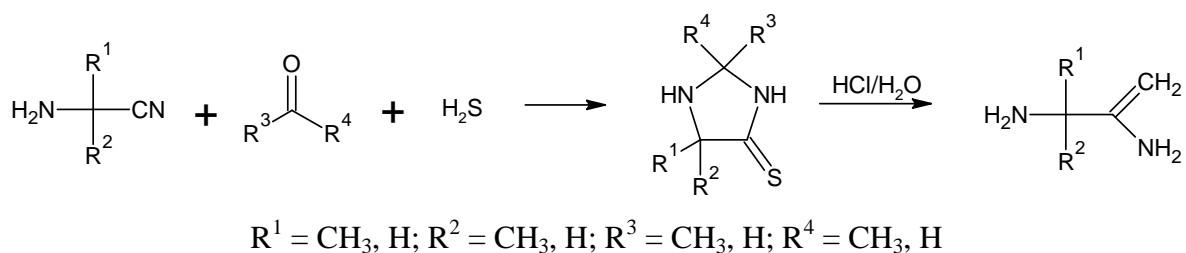


Schéma 2

1.2.2 Příprava z 2-aminoalkanamidů

Možná je rovněž příprava thioamidů z příslušného amidu, a to působením vhodného thionačního činidla. Příkladem může být reakce sulfidu fosforečného s 2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (Schéma 3)^{6,7,8}. Thionace se provádí refluxováním reaktantů v bezvodém dioxanu. Předpokládá se, že při této reakci dochází rovněž k navázání kyseliny fosforečné na aminovou skupinu za vzniku amidu, a proto je nutné tento meziprodukt podrobit alkalické hydrolyze. Ta se provede mícháním reakční směsi s vodným roztokem amoniaku. Požadovaný produkt lze rekrystalizovat z ethyl-acetátu. Obvyklý výtěžek této reakce činí přibližně 50 %.

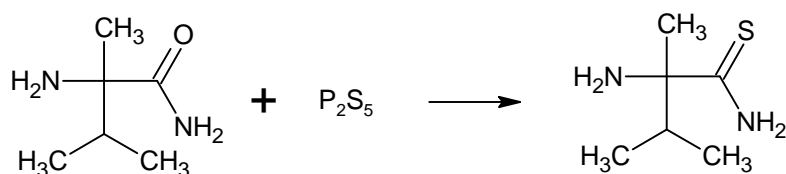


Schéma 3

Thioamidy lze připravit z amidů rovněž pomocí tzv. Lawessonova činidla (Schéma 4).⁹⁻¹² Jedná se o běžně dostupné komerční činidlo (Obr. 1). Hlavní nevýhodou tohoto činidla je fakt, že se s ním thionace provádějí při vysokých teplotách, což vede ke vzniku různých vedlejších produktů, které se velmi často špatně separují od produktu.¹³

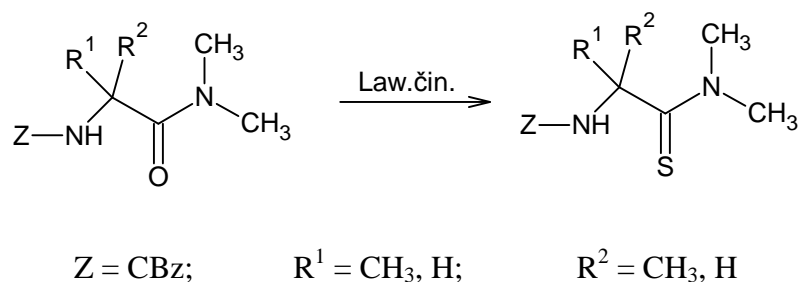
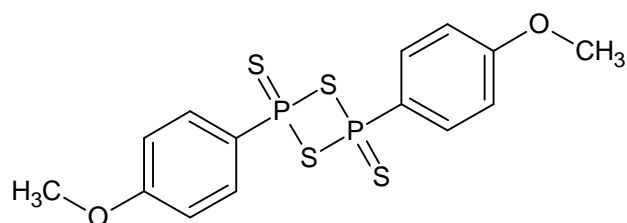


Schéma 4

Lawessonovo činidlo



Obr. 1

1.2.3 Příprava z aromatických amidů

Pro přípravy substituovaných 2-aminobenzamidů se jako thionační činidlo používá opět sulfid fosforečný v kombinaci s pyridinem jako rozpouštědlem. Meziproduktem je cyklická pyridiniová sůl 2-sulfanyl-2-thio-2,3-dihydro-1*H*-2λ5-benzo[1,3,2]diazafosfinin-4-thionu, která se následně rozloží hydrolyzou, a to 4 hodinovým refluxem ve směsi toluen a koncentrovaná kyselina chlorovodíková (Schéma 5). Výtěžky 2-aminothiobenzamidů se pohybují okolo 50–70 %.¹⁴

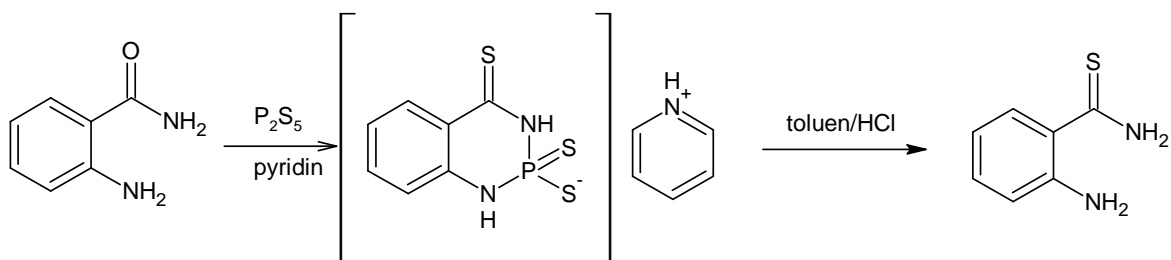


Schéma 5

V literatuře^{15,16} je popsána příprava (2*R*)-2-amino-3-(naft-2-yl)propanthioamidu z příslušného amidu (*R*)-2-*tert*-butoxykarbonylamino-3-(naft-2-yl)propanové kyseliny. Thionačním činidlem je v tomto případě Lawessonovo činidlo. Reakce byla provedena zahříváním reaktantů v dioxanu po dobu 30 min při 60 °C. Odchránění aminové skupiny bylo provedeno působením trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu (Schéma 6).

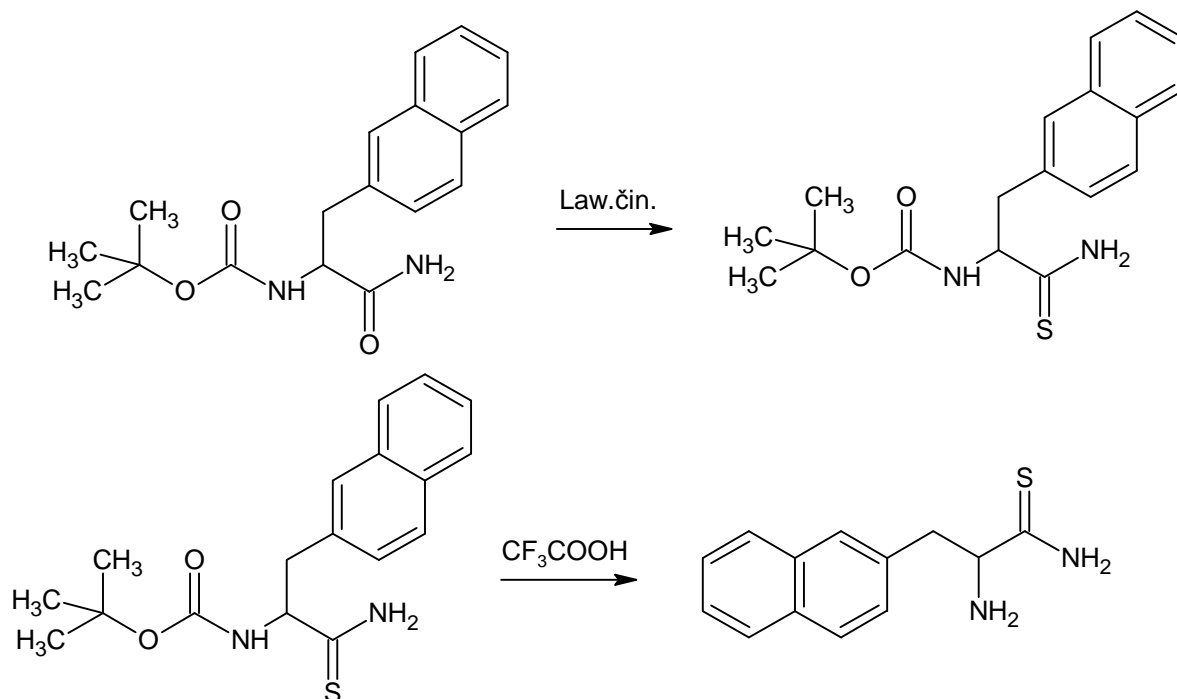


Schéma 6

1.2.4 Příprava z azirinů

1.2.5 Příprava ze substituovaných 2-aminoazirinů

Poměrně netradiční metodou přípravy 2-aminoalkanthioamidů je adice thiokarboxylových kyselin na substituované 2-aminoaziriny (Schéma 7).^{17,18} Produktem této reakce jsou příslušné acylované 2-aminoalkanthioamidy. Lze předpokládat, že 2-aminoalkanthioamidy by mohly být dostupné selektivní hydrolyzou acylaminové skupiny.

Vlastní adice se provádí při teplotě 0 °C v etheru. Reakční čas je 2 hodiny, produkt se následně izoluje pomocí sloupcové chromatografie. Produkty jsou získány s výborným výtěžkem, až 90 %.

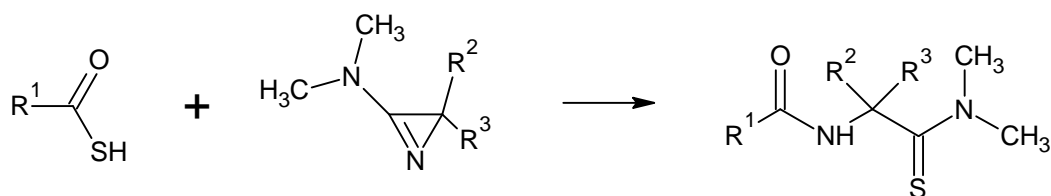


Schéma 7

1.3 Příprava a reaktivita substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů

1.3.1 Příprava z benzoylchloridů

V literatuře^{1,19} je popsána příprava šesti substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů, a to reakcí 2-amino-2-methylpropanthioamidů se substituovanými benzoylchloridy (Schéma 8).

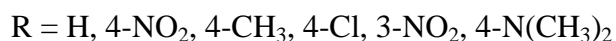
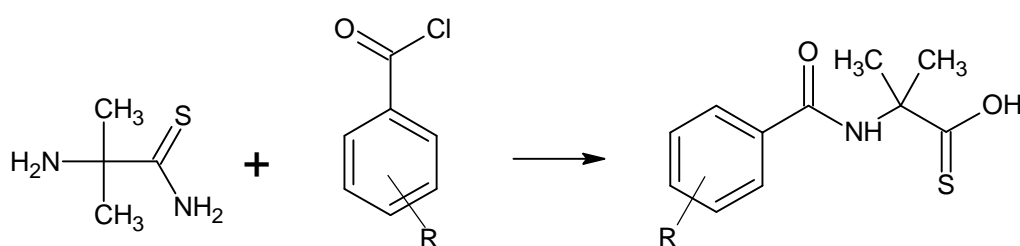


Schéma 8

Reakce se provádí při velmi nízké teplotě ($-60\text{ }^\circ\text{C}$), při které nedochází k vedlejší reakci spočívající v acylaci atomu síry. Vhodným rozpouštědlem pro tuto reakci byl nalezen aceton a jako nenukleofilní báze byl použit triethylamin. Výhodou je totiž nízká rozpustnost vznikajícího triethylamonium-chloridu v tomto rozpouštědle, což usnadňuje jeho separaci z reakční směsi. Výtěžek acylační reakce se pohyboval v rozmezí 38–51 % (po rekrystalizaci produktu). Vzniklé produkty byly charakterizovány například pomocí NMR spektroskopie, která umožnila důkaz zejména amidické a thioamidické skupiny s charakteristickým posunem.

1.3.2 Příprava z thiobenzoové kyseliny

Jinou metodou pro přípravu substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů je již zmiňovaná reakce 2-aminoazirinů s thiobenzoovými kyselinami.^{12,20} Reakci lze provést v dichlormethanu nebo diethyletheru při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Reakce spočívá v otevření azirinového kruhu, výtěžky jsou v rozmezí 56–60 % (Schéma 7).

Tímto způsobem byly připraveny rovněž i chirální 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidy, které v thioamidické skupině obsahovaly molekulu prolinu (Schéma 9).²¹ Tyto sloučeniny vytvářejí zajímavé nadmolekulární struktury, jejíž podstatou jsou vodíkové vazby mezi amidickými a thioamidickými skupinami. Uvedené „thiopeptidy“ byly připraveny ve vysokém výtěžku přes 90 %.

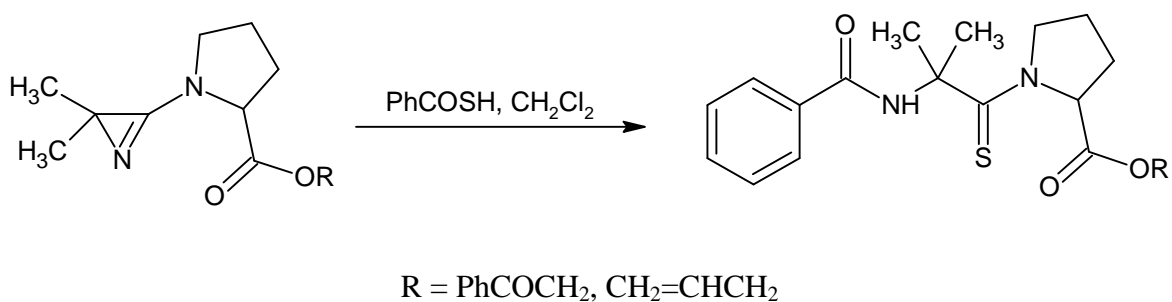


Schéma 9

1.3.3 Reaktivita substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů

Bylo zjištěno, že substituované 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidy cyklizují v bazickém prostředí na příslušné 2-fenyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thiony. V kyselém prostředí pak cyklizují přes atom síry a produktem jsou 2-fenyl-4,4-dimethylthiazolin-5-ony (Schéma 10).

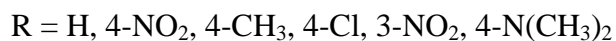
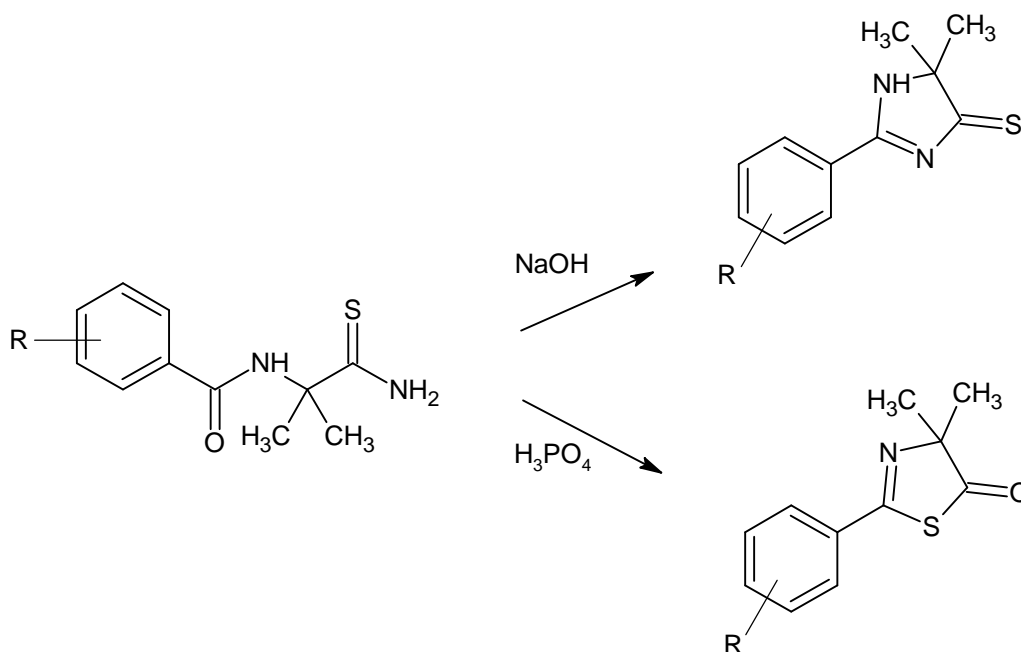


Schéma 10

Bylo zjištěno, že 2-fenyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thiony jsou v kyselém i bazickém prostředí stabilní. Naproti tomu substituované 2-fenyl-4,4-dimethylthiazolin-5-ony podléhají snadno hydrolyze jak v kyselém, tak i bazickém prostředí. Tato solvolýza byla pozorována již při izolaci produktu cyklizace ze silně kyselého prostředí, kdy byla v některých případech získána směs substituovaného 2-fenyl-4,4-dimethylthiazolin-5-onu a produktu hydrolyzy, kterým je odpovídající 2-methyl-2-thiobenzoylaminopropanová kyselina (Schéma 11).

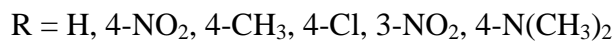
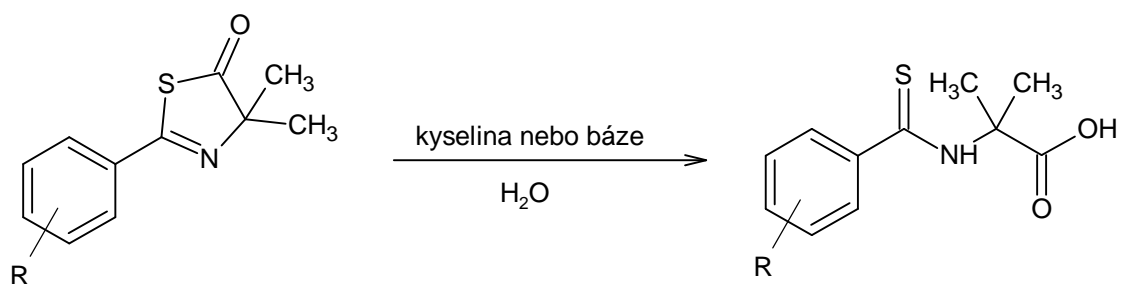
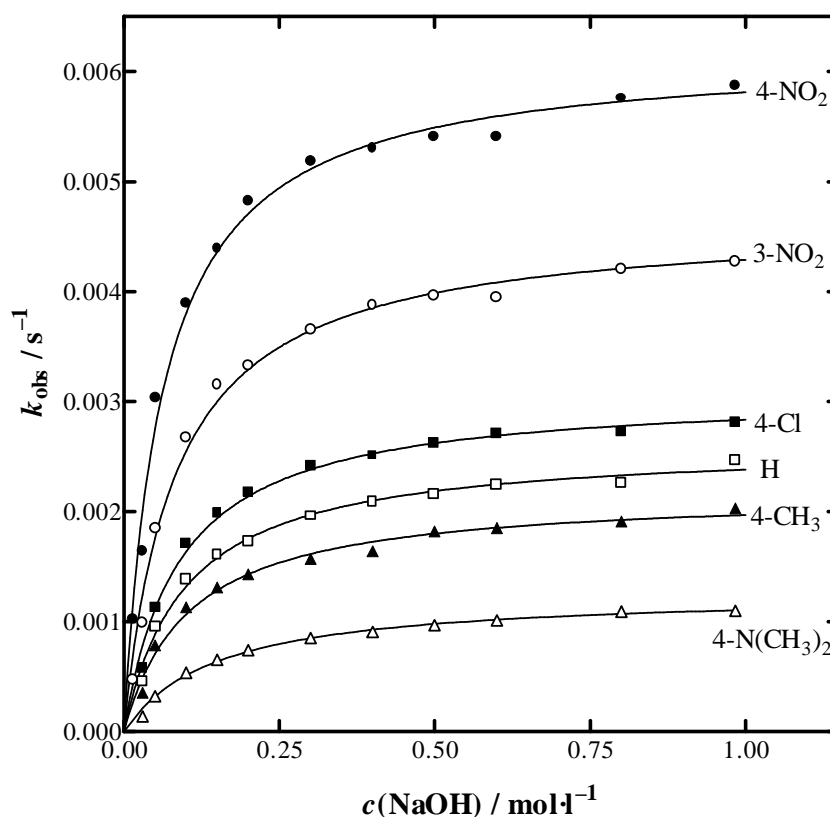


Schéma 11

Byl rovněž studován mechanismus cyklizační reakce substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů na příslušné 2-fenyl-5,5-dimethylimidazolin-4-thiony, a to pomocí kinetických metod. Kinetická měření byla provedena na UV / VIS HP 8453 Diode Array přístroji. Bylo zjištěno, že cyklizace probíhala jako izolovaná reakce $A \rightarrow B$, což bylo dokumentováno dobře vyvinutými isosbestickými body. Pozorované rychlostní konstanty k_{obs} se pohybovaly v rozmezí 10^{-4} s^{-1} až 10^{-2} s^{-1} , a to v závislosti na koncentraci báze a na substituci na benzenovém jádře. Vynesením k_{obs} jednotlivých derivátů proti koncentraci hydroxidového iontu se získala nelineární závislost (Obr. 2).



Obr. 2

Pro nalezené pozorované rychlostní konstanty k_{obs} platí Rovnice 1, která obsahuje tři parametry: rychlostní konstantu cyklizace k_c , rovnovážnou konstantu K_1 a K_2 . Tato tříparametrová rovnice není vhodná pro stanovení hodnoty jednotlivých parametrů. Ve sloučeninách $-(\text{C}=\text{S})-\text{NH}-\text{R}$ je proton dusíku mnohem kyselejší než v $-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{R}$. To může být vyjádřeno $K_2 \gg K_1$ a Rovnice 1 může být zjednodušena na Rovnici 2.

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_c \cdot K_2 \cdot [\text{OH}^-]}{1 + (K_1 + K_2) \cdot [\text{OH}^-]}$$

Rovnice 1

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_c \cdot K_2 \cdot [\text{OH}^-]}{1 + K_2 \cdot [\text{OH}^-]}$$

Rovnice 2

Lze předpokládat, že v případě bazicky katalyzované cyklizační reakce 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů se uplatňuje analogický reakční mechanismus, který byl navržen pro dříve studovanou bazicky katalyzovanou cyklizaci 2-acylaminoalkanamidů.^{22–26} Nejprve v prostředí vodného hydroxidu sodného dochází k rychlé předřazené rovnováze, při které dochází k deprotonaci benzamidické (nereaktivní forma – „slepá“ cesta) nebo thioamidické skupiny. Vzniklý nukleofilní terminální anion atakuje karboxylový uhlík benzoylové skupiny za vzniku tetrahedrálního intermediátu **In₁**. U něj dochází k protontransferu z dusíku na kyslík popsanému rovnováhou K_T . Následuje rozpad tetrahedrálního intermediátu **In₂** způsobený odštěpením hydroxidového anionu za vzniku 2-fenyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thionů (Schéma 12). Reakce je tedy spojena se vznikem termodynamicky výhodného pětičlenného kruhu. Proces pozitivně ovlivňuje také statistický faktor, tj. preference intramolekulární reakce před solvolýzou.

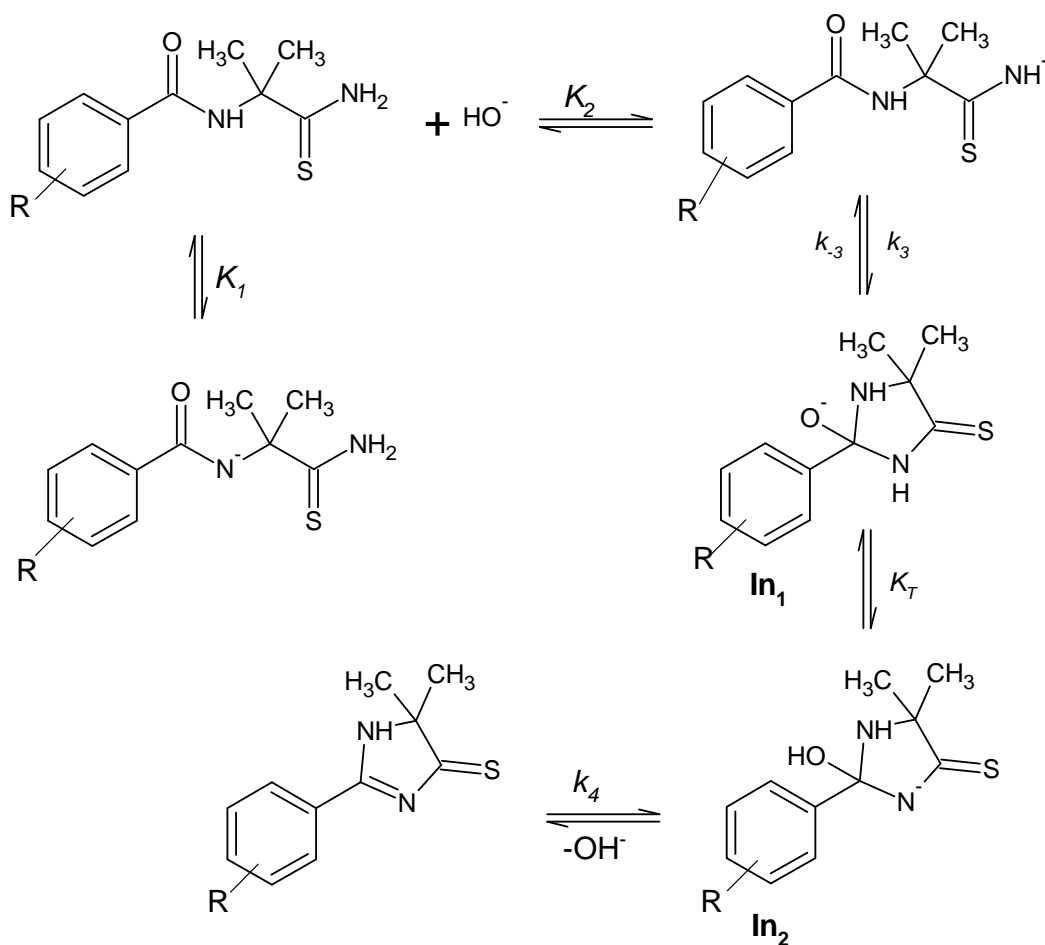
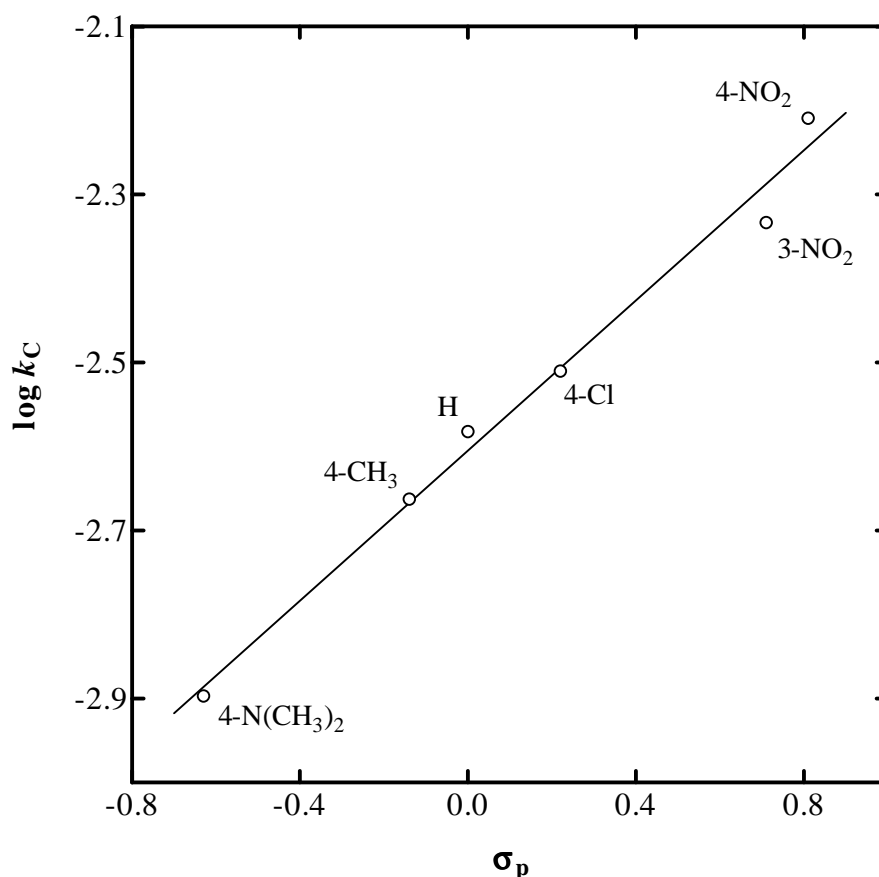


Schéma 12

Optimalizované hodnoty rychlostních konstant cyklizace k_c velmi dobře odpovídají Hammettově korelaci (Obr. 3). Vypočtená hodnota $\rho = 0,45 \pm 0,03$ je výrazně nižší než v případě analogických 2-benzoylamino-*N*-methyl-2,3-dimethylbutanamidů ($\rho = 1,4$). Z literatury^{27,28} je známo, že pro vznik tetrahedralního intermediátu z nukleofilu a benzoylové skupiny jsou hodnoty ρ rovny přibližně 2. Nízká nalezená hodnota ρ proto znamená, že rychlost určující krok je až následný rozpad tetrahedralního intermediátů.



Obr. 3

Z výše uvedených výsledků a na základě předchozích kinetických studií cyklizace substituovaných 2-benzoylaminoalkanamidů lze konstatovat, že rychlost cyklizace substituovaných 2-benzoylamino-2-methylpropanthioamidů na příslušné 2-fenyl-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thiony je závislá na těchto faktorech:

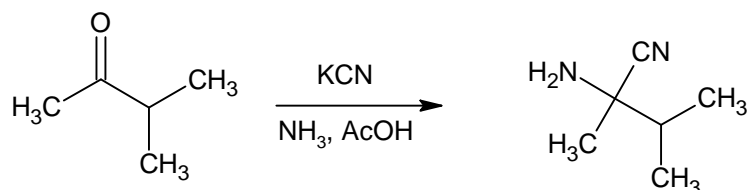
1. Substituce na benzenovém jádře, kdy je vliv substituentu popsán Hammettovou rovnicí, ($\rho = 0,45$);
2. Substituce v pozici 2- amidického řetězce – objemné alkylové substituenty urychlují cyklizaci entropickým efektem;
3. Substituce na benzamidickém dusíku – jestliže se nahradí vodík za methyl skupinu, probíhá cyklizace o řád rychleji, jednak opět z entropických důvodů a rovněž se neuplatňuje slepá reakční cesta (vznik nereaktivního aniontu N⁻).

2. Experimentální část

2.1 Obecné postupy

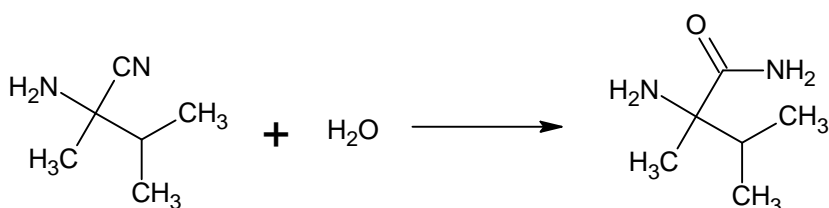
U všech reakcí bylo použito magnetické míchání, s výjimkou přípravy 2-amino-2,3-dimethylbutannitrilu, kde bylo využito míchání mechanické (míchačka *IKA EUROSTARbasic Labortechnik*). Rozpouštědla byla v případě potřeby sušena molekulovým sítem (4Å). Dioxan byl sušen sodíkem. Zahřívání bylo realizováno v lázni silikonového oleje nebo pomocí nástavce z kovové slitiny tvarované na kulaté destilační baňky *Heidolph DrySyn*, teplota byla nastavována a kontrolována pomocí digitálního teplotního snímače. Odpařování bylo prováděno rotační vakuovou odparkou *Heidolph Laborota 4000 efficient* s vakuovým systémem *Vacuubrand PC 510*. Měření GC/MS spekter bylo realizováno na přístroji *Agilent Technologies 6890N Network GC Systeme* s detektorem *5973 Network Mass Selective Detector*, v rozpouštědle CH_2Cl_2 . NMR spektra byla měřena na spektrometru *Bruker Avance 400* při teplotě 25 °C. Byly použity cca 5% roztoky látek. ^1H NMR spektra byla měřena při 400,13 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl_3 (δ 7,26). Spin-spinové interakční konstanty (J) jsou uvedeny v jednotkách hertz (Hz), multiplicity signálů jsou značeny: s (singlet), bs (široký singlet), d (dublet), t (triplet), sp (septet), m (multiplet). ^{13}C NMR byla měřena při 100,62 MHz, jsou kalibrována na střed multipletu signálu rozpouštědla CDCl_3 (δ 77,23) a některá rozlišena metodou APT. Elementární analýza byla stanovena na přístroji *Flash 2000 CHNS Analyzer*. Rentgenová difrakce byla měřena při teplotě 150 K na přístroji *Nonius KappaCCD* s použitím zdroje záření Mo K_α ($\lambda = 0,71073$ Å).

2.2 Příprava 2-amino-2,3-dimethylbutannitrilu (1)



Do 2 l tříhrdlé baňky opatřené mechanickým míchadlem, teploměrem a chladičem bylo předloženo 190 ml 25 % vodného roztoku NH_3 a 48,8 g (0,75 mol) KCN a bylo mícháno do rozpuštění. Poté byl přidán roztok obsahující 370 ml 25 % amoniaku, 50 ml 99 % kyseliny octové a 0,2 g benzyltriethylamonium-chloridu. Takto připravená směs byla vytemperována na 25 °C a během 5ti minut byl přidán methylbutanon (64,5 g; 0,75 mol). Teplota samostatně vzrostla na 35–37 °C. Pak byla směs zahřívána na 40 °C po dobu sedmi hodin. Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla dále extrahována 4× 100 ml CH_2Cl_2 . Získané extrakty byly spojeny s oddělenou organickou fází, vysušeny pomocí bezvodého Na_2SO_4 a zahuštěny na rotační vakuové odparce. Surový nitril byl vakuově destilován při teplotě 72 °C/15 mbar, což je v souladu s literaturou²² Bylo získáno 65,5 g (78 %) bezbarvého olejovitého produktu **1**.

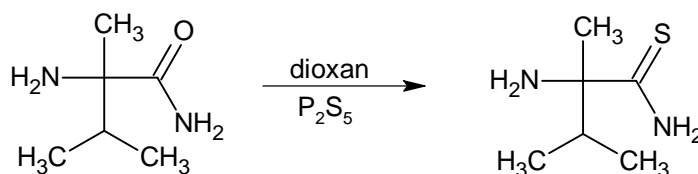
2.3 Příprava 2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (2)



Do 250 ml jednohrdlé baňky opatřené magnetickým míchadlem bylo předloženo 67,5 g 96 % H_2SO_4 , která byla ochlazená na ledové lázni. Pak byl po kapkách přidán 2-amino-2,3-dimethylbutannitril (**1**) (16,8 g; 0,15 mol) tak, aby teplota směsi nepřekročila 25 °C. Poté byla směs zahřívána pod vzdušným chladičem na olejové lázni po dobu 1 hodiny na teplotu 100 °C. Po ochlazení v ledové lázni bylo přidáno cca 30 g ledu. Vzniklý roztok byl opatrně neutralizován postupným přidáváním konc. NH_3 (120 ml) za intenzivního chlazení ledovou

lázně. Alkalický roztok byl extrahován 4× 30 ml CH₂Cl₂, extrakt byl vysušen bezvodým Na₂SO₄ a rozmíchán s karborafinem (2 g). Po zfiltrování byl téměř bezbarvý roztok odpařen k suchu. Byla získána bílá krystalická látka **2** v množství 16,4 g (84 %) s bodem tání 80–82 °C, což je v souladu s literaturou²².

2.4 Příprava 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**)

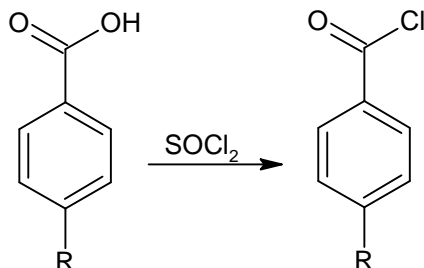


V 500 ml baňce opatřené magnetickým míchadlem bylo rozpuštěno 13 g (0,1 mol) 2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (**2**) ve 300 ml extra suchého dioxanu. Poté bylo přidáno 24,4 g (0,11 mol) P₂S₅. Směs byla refluxována 4 hodiny pod zpětným chladičem opatřeným chlorkalciovou zátkou na olejové lázni. Následně byla ponechána 72 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla refluxována po dobu dalších 6 hodin. Po oddestilování dioxanu přes Mi-So nástavec byl zbytek alkalizován směsí 50 ml konc. roztoku NH₃ (25 %) a 50 ml destilované vody. Směs byla míchána do rozpuštění a ochlazena v ledové lázni. Poté byla provedena extrakce 4× 50 ml dichlormethanu. Organická fáze byla vysušena bezvodým Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce. Zbytek byl opakovaně rekrystalizován ze směsi cyklohexan/ethyl-acetát (5/1). Bylo získáno 8,5 g (58 %) bílé krystalické látky **3** s bodem tání 87–90 °C.

¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): δ 9,47 (bs, 1H, CSNH₂), 8,11 (bs, 1H, CSNH₂), 2,69 (sp, ³J = 6,8 Hz, 1H, CH), 1,41 (s, 3H, CH₃), 1,32 (bs, 2H, NH₂), 0,92 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr), 0,77 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 215,7; 65,8; 35,8; 29,3; 17,3; 16,3. Pro C₆H₁₄N₂S (146,25) vypočteno: C 49,28; H 9,65; N 19,15; S 21,92; nalezeno: C 49,45; H 9,39; N 19,17; S 22,04. EI-MS: m/z 146 (M⁺), 103 (M-*i*Pr⁺), 86 (M-CSNH₂⁺) (100 %), 69, 42.

2.5 Příprava benzoylchloridů 4a–4d

2.5.1 Obecný postup pro přípravu 4a–4c

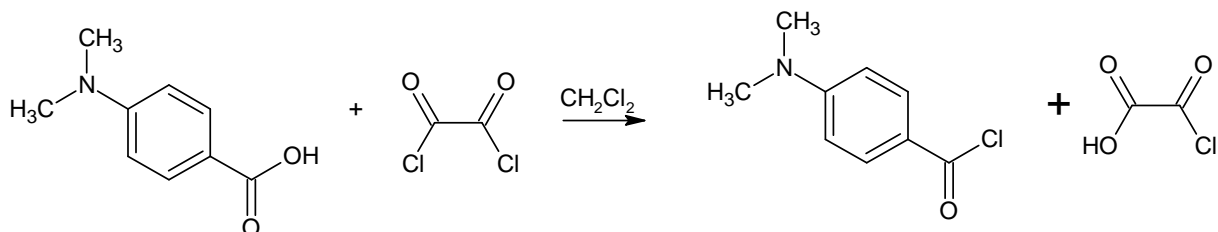


Do 100 ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem bylo předloženo 10 g příslušné benzoové kyseliny a 35 ml čerstvě predestilovaného thionylchloridu. K suspenzi byly přidány cca tři kapky *N,N*-dimethylformamidu a bylo refluxováno po dobu jedné hodiny. Vznikající chlorovodík a oxid siřičitý byl odváděn z aparatury hadicí do odtahu digestoře. Poté byl přebytečný thionylchlorid oddestilován přes Mi-So nástavec a zbytek byl podroben vakuové destilaci (Tabulka 1).

Tabulka 1 – Přehled připravených benzoylchloridů

benzoylchlorid	R	Výtěžek %	Bod varu
4a	H	95	52–55 °C / 11 mbar
4b	NO ₂	82	140–145 °C / 17 mbar
4c	Cl	90	110–113 °C / 15 mbar

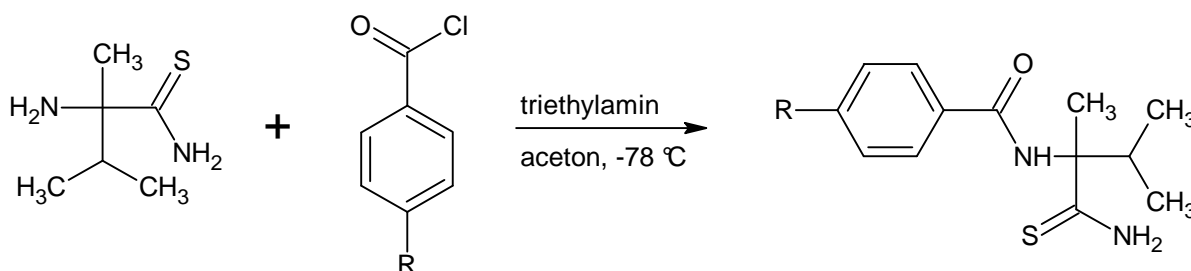
2.5.2 Příprava 4-dimethylaminobenzoylchloridu (4d)



Do 100 ml kulaté baňky opatřené magnetickým míchadlem a přikapávací nálevkou s chlorkalciovou zátkou bylo předloženo 3,8 g (0,023 mol) 4-dimethylaminobenzoové kyseliny a 50 ml bezvodého dichlormethanu. Během 30 minut bylo přikapáno 5,84 g (0,046 mol) oxalylchloridu. Poté byla směs refluxována po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno přes Mi-So nástavec a zbytek byl suspendován v *n*-hexanu. Sraženina byla zfiltrována přes tlakovou fritu s použitím argonu. Po vysušení v exsikatoru byl získáno 3,5 g (83 %) bílé látky **4d** s bodem tání 153–156 °C což je v souladu s literaturou²⁹.

2.6 Příprava substituovaných 2-benzoylamino-2,3-dimethylbutanthioamidů **5a–5d**

2.6.1 Obecný postup



Do 250 ml baňky opatřené míchadlem, přikapávací nálevkou a chlorkalciovou zátkou bylo předloženo 1,46 g (0,01 mol) 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**), 1,4 ml (0,01 mol) triethylaminu a 50 ml suchého acetonu. Reakční směs byla ochlazena na -78 °C. Během 15 minut byl přikapán roztok příslušného benzoylchloridu (0,01 mol) v 10 ml acetonu. Poté byla reakční směs pozvolna ohřáta na laboratorní teplotu (1–2 h) a při této teplotě byla míchána 10 h. Roztok byl odpařen k suchu na vakuové rotační odparce a ke zbytku bylo přidáno 20 ml vody. Vodní fáze byla dekantována a zbytek byl podroben sloupcové chromatografii.

2.6.2 2-Benzoylamino-2,3-dimethylbutanthioamid (**5a**)

Jako mobilní fáze při sloupcové chromatografii byla použita směs ethylacetát/dichlormethan v poměru 1/1, stacionární fází byl silikagel. Bylo získáno 0,9 g (36 %) nažloutlé krystalické látky s bodem tání 107–109 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): δ

8,57 (bs, 1H, CSNH₂), 7,83 (bs, 1H, CSNH₂), 7,77 (m, 2H, Ph), 7,52 (m, 1H, Ph), 7,44 (m, 2H, Ph), 6,84 (bs, 1H, CONH), 2,96 (sp, ³J = 6,8 Hz, 1H, CH), 1,77 (s, 3H, CH₃), 1,04 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr), 1,01 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 211,7; 168,2; 134,8; 132,1; 129,0; 127,2; 68,4; 34,9; 21,2; 17,8; 17,5. Pro C₁₃H₁₈N₂OS (250,36) vypočteno: C 62,37; H 7,25; N 11,19; S 12,81; nalezeno: C 62,61; H 7,28; N 10,92; S 12,57.

2.6.3 2-(4-Nitrobenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (5b)

Jako mobilní fáze při sloupcové chromatografii byla použita směs ethylacetát/dichlormethan v poměru (1/3), stacionární fáze silikagel. Výtěžek 1,2 g (41 %) žluté krystalické látky, bod tání 155–159 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): δ 8,30 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, Ph), 7,97 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, Ph), 7,78 (bs, 1H, CSNH₂), 7,71 (bs, 1H, CSNH₂), 7,59 (bs, 1H, CONH), 2,86 (sp, ³J = 6,8 Hz, 1H, CH), 1,86 (s, 3H, CH₃), 1,09 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr), 1,01 (d, ³J = 6,8 Hz, 3H, *i*Pr). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 211,1; 165,3; 140,9; 128,4; 126,6; 124,1; 68,2; 35,6; 20,5; 18,0; 17,7. Pro C₁₃H₁₇N₃O₃S (295,35) vypočteno: C 52,87; H 5,80; N 14,23; S 10,85; nalezeno: C 52,99; H 5,71; N 13,99; S 11,07.

2.6.4 2-(4-Chlorbenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (5c)

Jako mobilní fáze při sloupcové chromatografii byla použita směs ethylacetát/dichlormethan v poměru (1/3), stacionární fáze silikagel. Výtěžek 1,2 g (42 %) krystalické látky, bod tání 142–145 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): δ 8,20 (bs, 1H, CSNH₂), 8,08 (bs, 1H, CSNH₂), 7,70 (m, 2H, Ph), 7,39 (m, 2H, Ph), 7,10 (bs, 1H, CONH), 2,81 (sp, ³J = 6,7 Hz, 1H, CH), 1,77 (s, 3H, CH₃), 1,03 (d, ³J = 6,7 Hz, 3H, *i*Pr), 0,98 (d, ³J = 6,7 Hz, 3H, *i*Pr). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 211,4; 166,9; 138,2; 133,3; 129,1; 128,6; 68,1; 35,6; 20,5; 17,8; 17,5. Pro C₁₃H₁₇ClN₂OS (284,80) vypočteno: C 54,82; H 6,02; N 9,84; S 11,26; Cl 12,45; nalezeno: C 55,10; H 5,92; N 9,63; S 11,49; Cl 12,30.

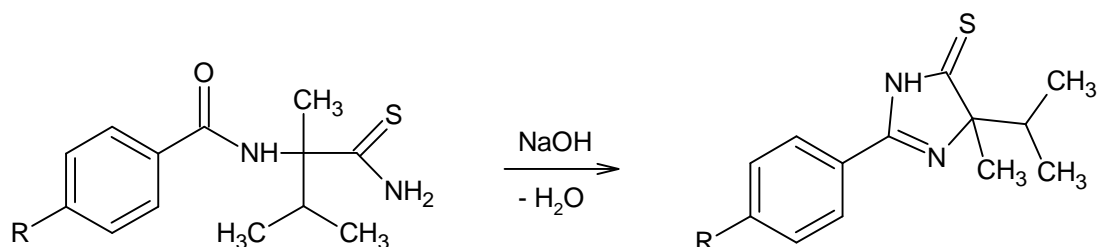
2.6.5 2-(4-Dimethylaminobenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (5d)

Jako mobilní fáze při sloupcové chromatografii byl diethylether, stacionární fáze silikagel. Výtěžek 0,69 g (24 %) krystalické látky, bod tání 144–148 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): δ 9,27 (bs, 1H, CSNH₂), 7,70 (bs, 1H, CSNH₂), 7,65 (d, ³J = 9,2 Hz, 2H,

Ph), 6,67 (d, $^3J = 9,2$ Hz, 2H, Ph), 6,30 (bs, 1H, CONH), 3,08 (sp, $^3J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 3,04 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,71 (s, 3H, CH₃), 1,03 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr), 1,00 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 212,4; 168,6; 152,9; 128,7; 121,0; 111,3; 68,5; 40,3; 34,4; 22,0; 17,5; 16,9. Pro C₁₅H₂₃N₃OS (293,43) vypočteno: C 61,40; H 7,90; N 14,32; S 10,93; nalezeno: C 61,13; H 8,01; N 14,21; S 10,77.

2.7 Příprava substituovaných 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thionů 6a–6d

2.7.1 Obecný postup



Sloučenina **5** (2,5 mmol) byla předložena do 100 ml Erlenmeyerovy baňky opatřené magnetickým míchadlem a rozpuštěna ve 20 ml 1M roztoku NaOH v methanolu. Bylo mícháno při laboratorní teplotě po dobu 2 dní. Poté byl roztok neutralizován kys. octovou na pH ~ 7. Rozpouštědlo bylo odpařeno na vakuové rotační odparce a zbytek byl rozpuštěn v cca 20 ml vody. Bylo extrahováno 3× 20 ml dichlormethanu. Organické fáze byly spojeny, vysušeny pomocí bezvodého Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl rekrystalizován ze směsi *n*-hexan/dichlormethan (1/1).

2.7.2 2-Fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6a)

Výtěžek: 0,41 g (56 %), bod tání 142–145 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 400,13 MHz, ppm): δ 11,39 (bs, 1H, CSNH), 7,93 (m, 2H, Ph), 7,52 (m, 3H, Ph), 2,34 (sp, $^3J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,48 (s, 3H, CH₃), 1,18 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr), 0,69 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, *i*Pr). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm): δ 223,1; 158,4; 132,2; 129,2; 127,6; 127,5; 88,9; 38,1; 25,2; 17,5; 16,8. Pro C₁₃H₁₆N₂S (232,34) vypočteno: C 67,20; H 6,94; N 12,06; S 13,80; nalezeno: C 67,22; H 6,83; N 11,81; S 13,62.

2.7.3 5-Isopropyl-5-methyl-2-(4-nitrofenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6b)

Výtěžek: 0,22 g (39 %) bod tání 180–182 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,13 MHz, ppm): δ 11,49 (bs, 1H, CSNH), 8,38 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, Ph), 8,15 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, Ph), 2,26 (sp, $^3J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,50 (s, 3H, CH_3), 1,20 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, *iPr*), 0,68 (d, $^3J = 6,8$ Hz, 3H, *iPr*). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 223,3; 156,6; 150,0; 133,3; 128,7; 124,5; 89,8; 38,3; 25,2; 17,5; 16,9. Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (277,34) vypočteno: C 56,30; H 5,45; N 15,15; S 11,56; nalezeno: C 56,17; H 5,34; N 14,87; S 11,82.

2.7.4 2-(4-Chlorfenyl)-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6c)

Výtěžek: 0,30 g (53 %) bod tání 189–191 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,13 MHz, ppm): δ 11,00 (bs, 1H, CSNH), 7,87 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ph), 7,49 (d, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, Ph), 2,22 (sp, $^3J = 6,4$ Hz, 1H, CH), 1,48 (s, 3H, CH_3), 1,18 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 3H, *iPr*), 0,68 (d, $^3J = 6,4$ Hz, 3H, *iPr*). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 223,2; 173,5; 138,7; 129,7; 128,8; 126,0; 89,0; 38,2; 25,3; 17,5; 16,9. Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}$ (266,79) vypočteno: C 58,53; H 5,67; N 10,50; S 12,02; Cl 13,29; nalezeno: C 58,30; H 5,64; N 10,21; S 12,00; Cl 13,45.

2.7.5 2-(4-Dimethylaminofenyl)-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thion (6d)

Výtěžek: 0,12 g (21 %) bod tání 197–201 °C. ^1H NMR (CDCl_3 , 400,13 MHz, ppm): δ 10,11 (bs, 1H, CSNH), 7,85 (d, $^3J = 9,2$ Hz, 2H, Ph), 6,71 (d, $^3J = 9,2$ Hz, 2H, Ph), 3,06 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,22 (sp, $^3J = 6,6$ Hz, 1H, CH), 1,48 (s, 3H, CH_3), 1,14 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H, *iPr*), 0,72 (d, $^3J = 6,6$ Hz, 3H, *iPr*). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz, ppm): δ 223,2; 173,5; 138,7; 129,7; 128,8; 126,0; 89,0; 38,2; 25,3; 17,5; 16,9. Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{S}$ (275,41) vypočteno: C 65,41; H 7,69; N 15,26; S 11,46; nalezeno: C 65,30; H 7,65; N 15,14; S 11,23.

3. Výsledky a diskuze

3.1 Příprava 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (3)

Přípravu 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (3) jsem provedla podle postupu, který byl popsán Wepplem.⁶ Jedná se o tříkrokovou syntézu (Schéma 13). Východí látkou byl 3-methylbutanon, který jsem působením amoniaku a kyanidu draselného v pufrovaném prostředí, tedy Streckerovou syntézou, převedla na 2-amino-2,3-dimethylbutannitril (1) s výtěžkem 78 %. Následně jsem provedla parciální hydrolyzu nitrilové skupiny sloučeniny 1 na amidickou, a to působením koncentrované kyseliny sírové po dobu jedné hodiny při 100 °C. Vzniklý amid 2 jsem po neutralizaci reakční směsi izolovala ve výborném výtěžku 82 %.

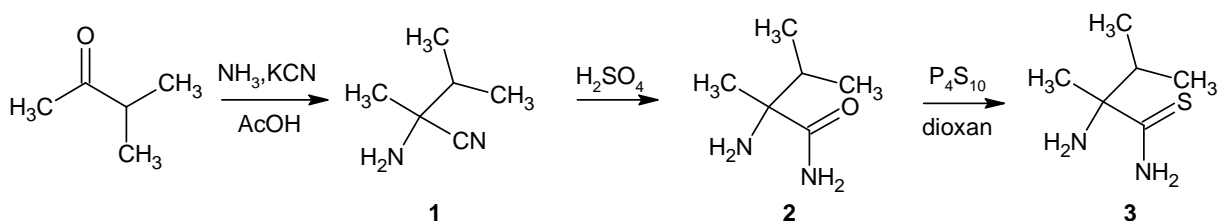


Schéma 13

Klíčovým krokem syntézy pak byla izolobální záměna kyslíku v amidické skupině sloučeniny 2 za atom síry. Tato thionace je popsána působením sulfidu fosforečného v suchém dioxanu.⁶ Suchý dioxan jsem připravila několikahodinovým mícháním suspenze sodíkového písku v tomto rozpouštědle při bodu varu. Ve srovnání s původním předpisem byl nepatrně prodloužen reakční čas, a to o 4 hodiny při refluxu. Izolace produktu byla provedena popsáním způsobem. Ačkoli je v předpisu uvedeno, že produkt 3 lze čistit rekrystalizací z ethyl-acetátu, zjistila jsem, že toto rozpouštědlo není vhodné. Rozpustnost 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (3) je v něm příliš vysoká a rekrystalizace velmi ztrátová. Nalezla jsem proto jiné rozpouštědlo vhodné pro rekrystalizaci, a to směs ethyl-acetát/cyklohexan 1/5. Krystalizaci jsem provedla opakovaně, neboť se produkt při krystalizaci vylučoval jak ve formě bezbarvých krystalů, tak i ve formě žlutě zbarveného oleje. Opětovná rekrystalizace olejovité frakce poskytla další podíl krystalické látky 3. Získala jsem produkt 3 s 58%

výtěžkem. Určitou komplikací tohoto syntetického kroku je nutnost manipulovat s nepříjemně páchnoucími roztoky, neboť při reakci vznikají v nepatrném množství vedlejší produkty. Tyto sirné sloučeniny nebyly identifikovány.

Struktura a čistota 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) byla potvrzena elementární analýzou, bodem tání, NMR spektroskopií a hmotnostní spektroskopií.

3.2 Příprava substituovaných 2-benzoylamino-2,3-dimethylbutanthioamidů (5a-5d)

První pokus o acylaci 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) jsem provedla reakcí se 4-nitrobenzoylchloridem (**4b**) v acetonu při teplotě 0 °C. Jako nenukleofilní báze jsem použila triethylamin, jehož příslušný hydrochlorid je v acetonu prakticky nerozpustný. Po zpracování reakční směsi jsem získala oranžově zbarvenou látku. Dle tenkovrstvé chromatografie jsem zjistila, že se jednalo o směs několika látek. Hlavní složku jsem izolovala rekrystalizací směsi z dichlormethanu. Analýzou pomocí NMR a hmotnostní spektroskopie bylo zjištěno, že tímto produktem není očekávaný 2-(4-nitrobenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamid (**5b**), nýbrž 2-(4-nitrobenzoylamino)-2,3-dimethylbutannitril. Proběhla tedy desulfurizace thioamidické skupiny. Pravděpodobný sled reakcí vystihující tuto desulfurizaci je znázorněn ve schématu 14.

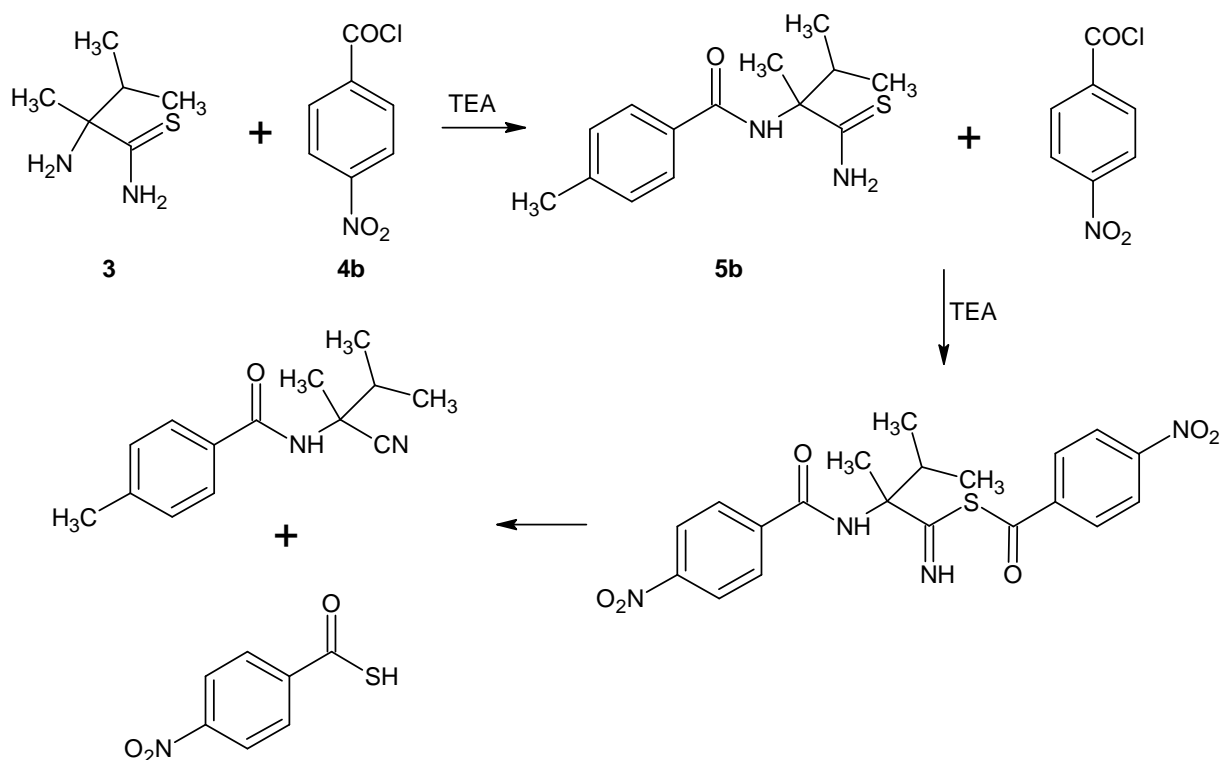


Schéma 14

V dalších pokusech jsem acylaci amidu **3** prováděla při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, tj. s použitím chladicí lázně aceton – suchý led. Výrazným snížením reakční teploty měla být potlačena acylace thioamidické skupiny, která je příčinou výše uvedené desulfurizace. Acylační činidlo jsem přidávala do reakční směsi velmi pomalu, tak aby se v reakční směsi nenacházelo ve vysoké koncentraci. Po cca 2 hodinách jsem reakční směs vytemperovala na laboratorní teplotu a ponechala při této teplotě dalších 10 hodin. Analýzou reakční směsi jsem zjistila, že obsahuje tři hlavní produkty, které je možné separovat pomocí sloupcové chromatografie. Jednotlivé sloučeniny jsem izolovala a jejich struktura byla indentifikována pomocí NMR spektroskopie. Zjistila jsem, že kromě požadovaného 2-benzoylaminoamidu **5** je dalším produktem opět příslušný 2-benzoylaminonitril. Třetí významným produktem pak je 5-isopropyl-2,2,5-trimethylimidazolidin-4-thion (Schéma 15).

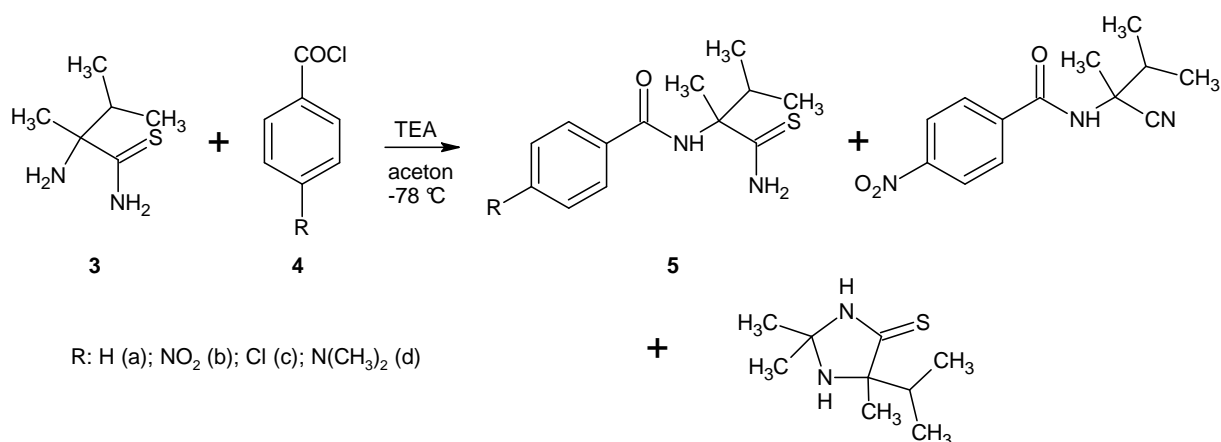
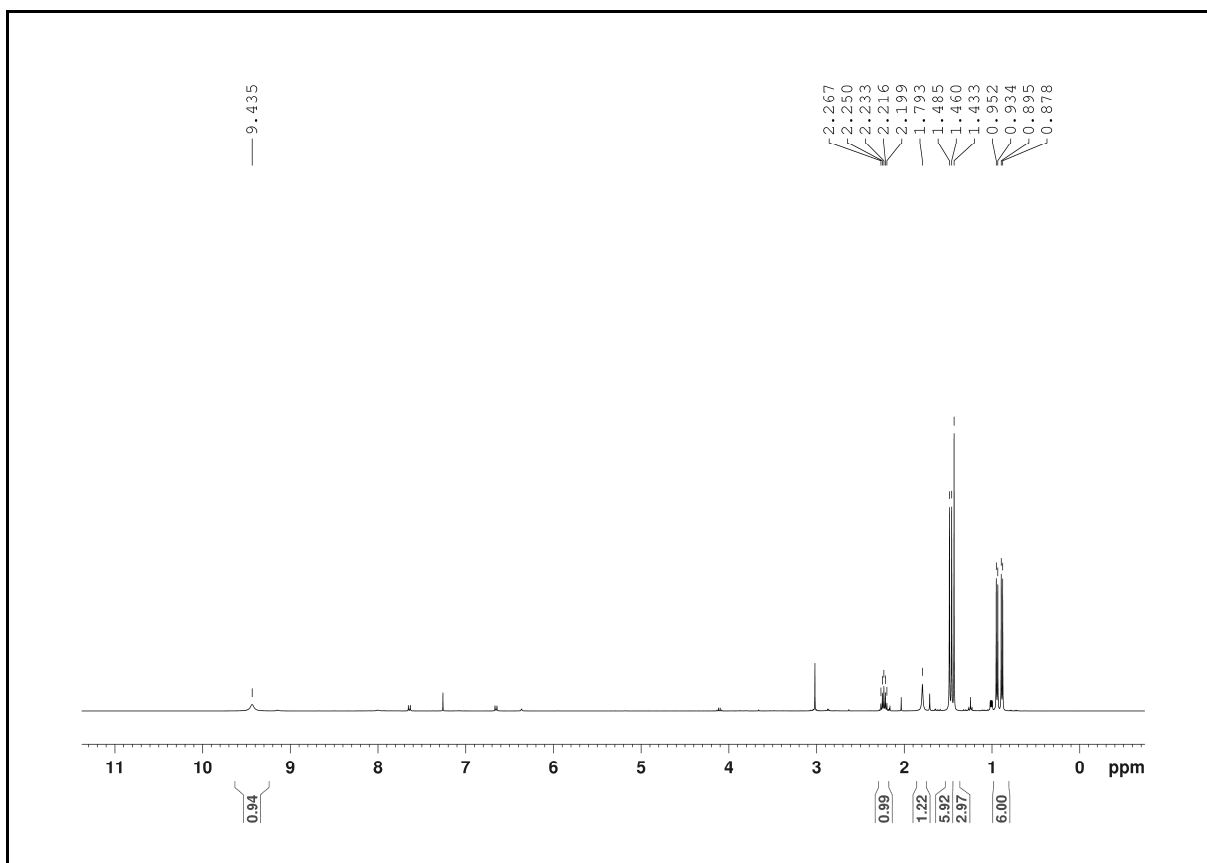


Schéma 15

Při acylaci 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) tedy zároveň došlo k kondenzační reakci této sloučeniny s použitým rozpouštědlem – acetonem. Touto reakcí lze rovněž vysvětlit vznik 2-benzoylamionitrilu, pro jehož zformování je nutná přítomnost přebytečného acylačního činidla (Schéma 14). Ačkoli byl amid **3** smíchan s acylačním činidlem v molárním poměru 1 : 1, reakce výchozí látky **3** s acetonem snižuje její koncentraci v reakční směsi, a tím je umožněna desulfurizace přítomným acylačním činidlem. Na obrázku 4 je znázorněno ¹H NMR spektrum 5-isopropyl-2,2,5-trimethylimidazolidin-4-thionu.



Obr. 4

Provedla jsem rovněž pokus o acylaci 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) v jiném rozpouštědle než v acetonu. Zvolila jsem dichlormethan, neboť jsou v něm reaktanty dobře rozpustné a jedná se o rozpouštědlo nenukleofilní, jehož teplota tání je nižší než -78 °C. Jeho výhodou je rovněž nízký obsah vody v komerčně dostupné čistotě rozpouštědla p.a., a tedy je možná snadná příprava extra suchého rozpouštědla. Jako acylační činidlo jsem v tomto případě použila 4-methoxybenzoylchlorid v kombinaci s ekvivalentem triethylaminu. Po proběhnutí reakce jsem pomocí sloupcové chromatografie izolovala dva majoritní produkty. Analýzou NMR spektroskopií bylo zjištěno, že se jednalo o 2-(4-methoxybenzoylamino)-2,3-dimethylbutannitril a 4-methoxythiobenzoovou kyselinu (Schéma 16). Nebyl nalezen žádný produkt odpovídající 2-(4-methoxybenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidu. Z toho vyplývá, že v dichlormethanu je preferovaným reakčním centrem thioamidická skupina. Acylace 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) substituovanými benzoylchloridy **4a-4d** v tomto rozpouštědle proto nevede k požadovaným 2-(benzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidům (**5**).

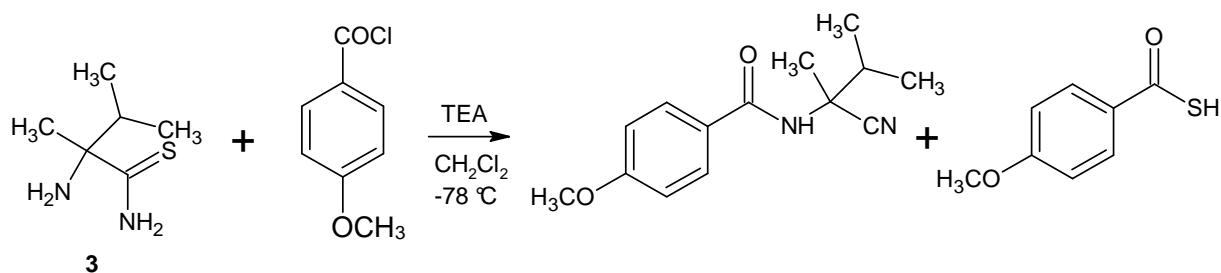
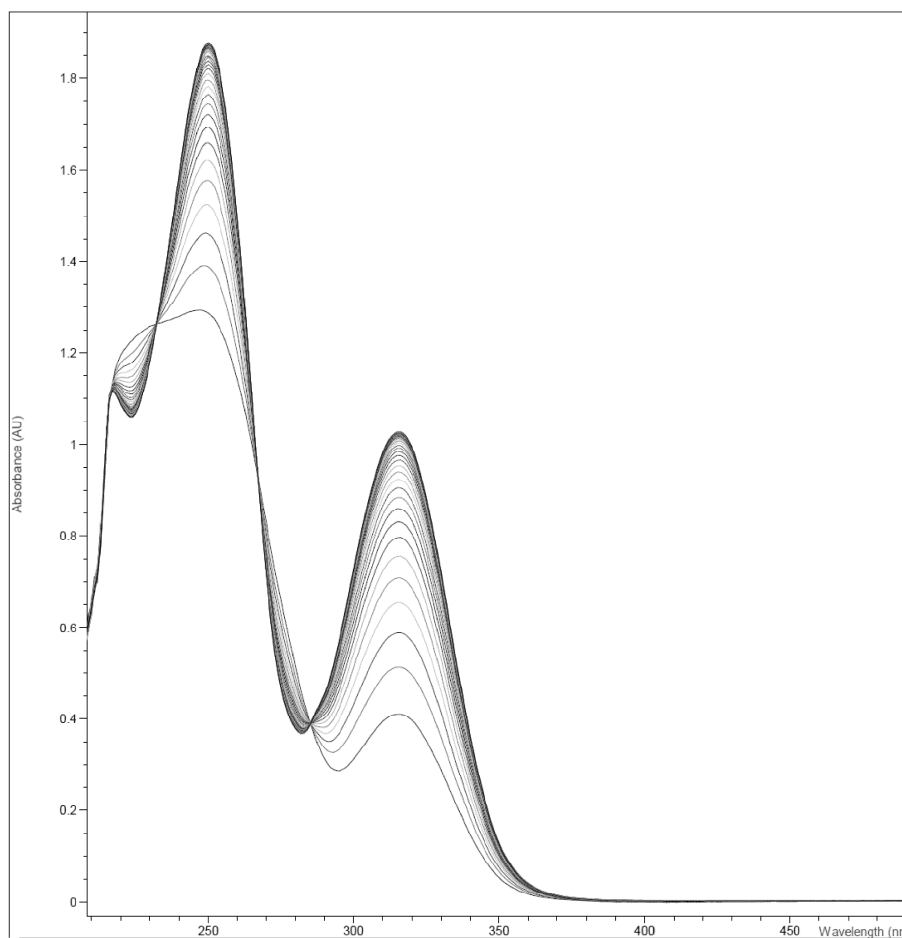


Schéma 16

Substituované 2-(benzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidy (**5a-5d**) byly tedy připravovány reakcí thioamidu **3** s příslušným benzoylchloridy **4a-4d** v acetonu. Vzhledem k nežádoucí kondenzační reakci thioamidu **3** s acetonem a rovněž desulfurizační reakci jsem dosáhla nízkých výtěžků, které se pohybovaly v rozmezí 24–42 %. Produkty **5a-5d** musely být náročně separovány pomocí sloupcové chromatografie.

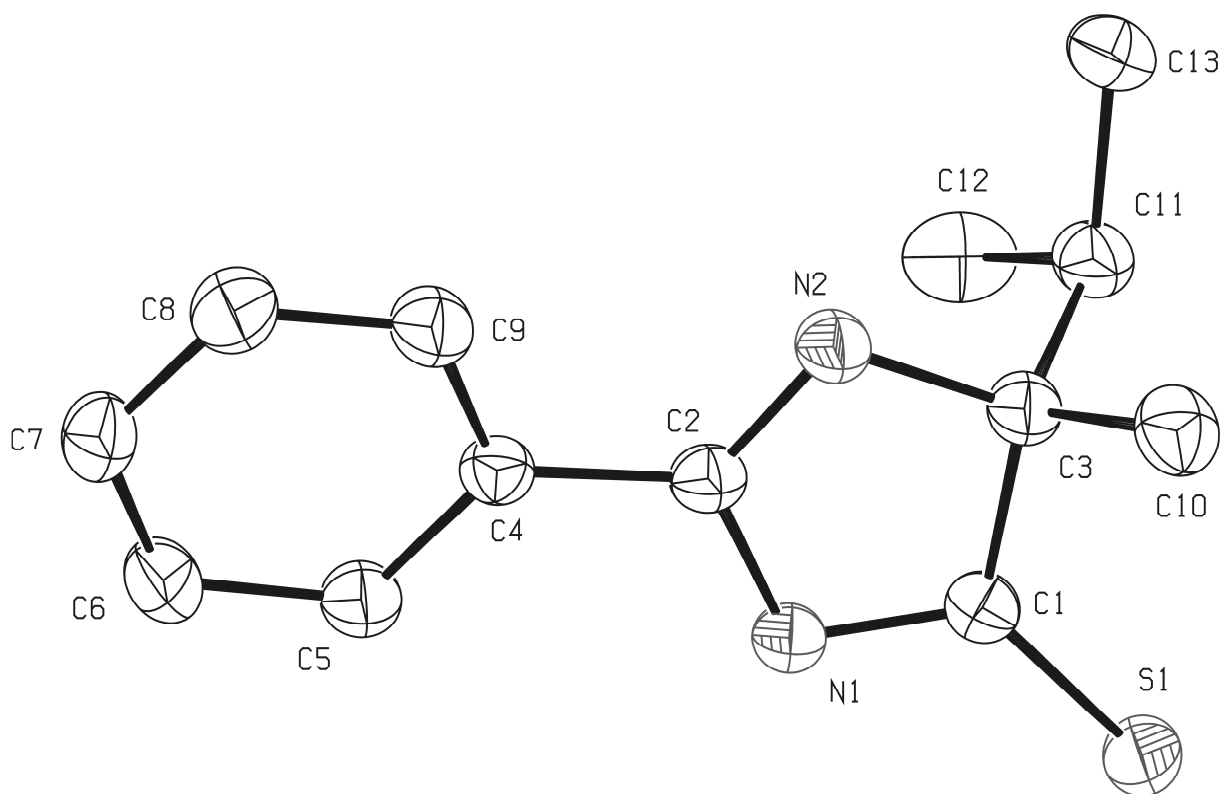
3.3 Příprava substituovaných 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thionů (**6a-6d**)

Substituované 2-(benzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidy (**5a-5d**) jsem podrobila bazicky katalyzované cyklizační reakci za vzniku příslušných 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-thionů (**6a-6d**). Reakce jsem provedla v prostředí 1M roztoku hydroxidu sodného v methanolu. Z předběžných kinetických studií jsem zjistila, že sloučeniny **5a-5d** podléhají této cyklizační reakci velmi snadno. Například derivát **5a** cyklizuje v prostředí 0,1M roztoku NaOH ve vodě při teplotě 25 °C s pozorovanou rychlostní konstantou $k_{\text{poz}} = 3,9 \cdot 10^{-2}$ (poločas 17,8 s) (Obr. 5).



Obr. 5. – Spektrální záznam cyklizace sloučeniny **5a** v 0,1M NaOH ve vodě.

V případě sloučeniny **6a** byla provedena rentgenostrukturní analýza, poněvadž se podařilo připravit tento derivát v monokrystalické formě. Vhodný krystalický materiál byl připraven velmi pomalou difuzí pár cyklohexanu do nasyceného roztoku látky **6a** v dichlormethanu. Na obrázku 6 je znázorněn ORTEP diagram.



Obr. 6. – ORTEP diagram imidazolin-4-thionového derivátů **6a** určený s pravděpodobností 50 %. Atomy vodíku nejsou pro přehlednost zobrazeny.

Meziatomové vzdálenosti v rámci thioamidické skupiny v 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thionovém cyklu dosahují hodnot C(1)–S(1) = 1,6494(19) Å a C(1)–N(1) = 1,341(2) Å, což znamená, že dvojná vazba je tvořena mezi atomem síry a uhlíku³⁰. Vzhledem ke kratší vzdálenosti mezi atomy C(2)–N(2) = 1,271(2) Å ve srovnání s meziatomovou vzdáleností C(2)–N(1) = 1,413(2) Å, lze rovněž vazbu C(2)–N(2) považovat za dvojnou.

4. Závěr:

V rámci bakalářské práce byl nejprve tříkrokovou syntézou připraven 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid (**3**). Jeho syntéza spočívala v převedení výchozího 3-methylbutanonu na příslušný 2-aminonitril **1** pomocí Streckerovy syntézy. Následně byla provedena parciální hydrolyza nitrilu **1** na 2-amino-2,3-dimethylbutanamid (**2**). Třetím krokem byla reakce sloučeniny **2** se sulfidem fosforečným, kdy došlo k thionaci amidické skupiny za vzniku požadovaného 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) s výtěžkem 58 %.

Následně byla studována acylace 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu (**3**) substituovanými benzoylchloridy **4a-4d** na příslušné substituované 2-(benzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidy (**5a-5d**). Bylo zjištěno, že tato reakce probíhá s nízkým výtěžkem (24–42 %), neboť je spojena se vznikem vedlejších produktů. Nejvýznamnějším vedlejším produktem je 2-(benzoylamino)-2,3-dimethylbutannitril, jejichž vznik je způsoben desulfurizací thioamidické skupiny.

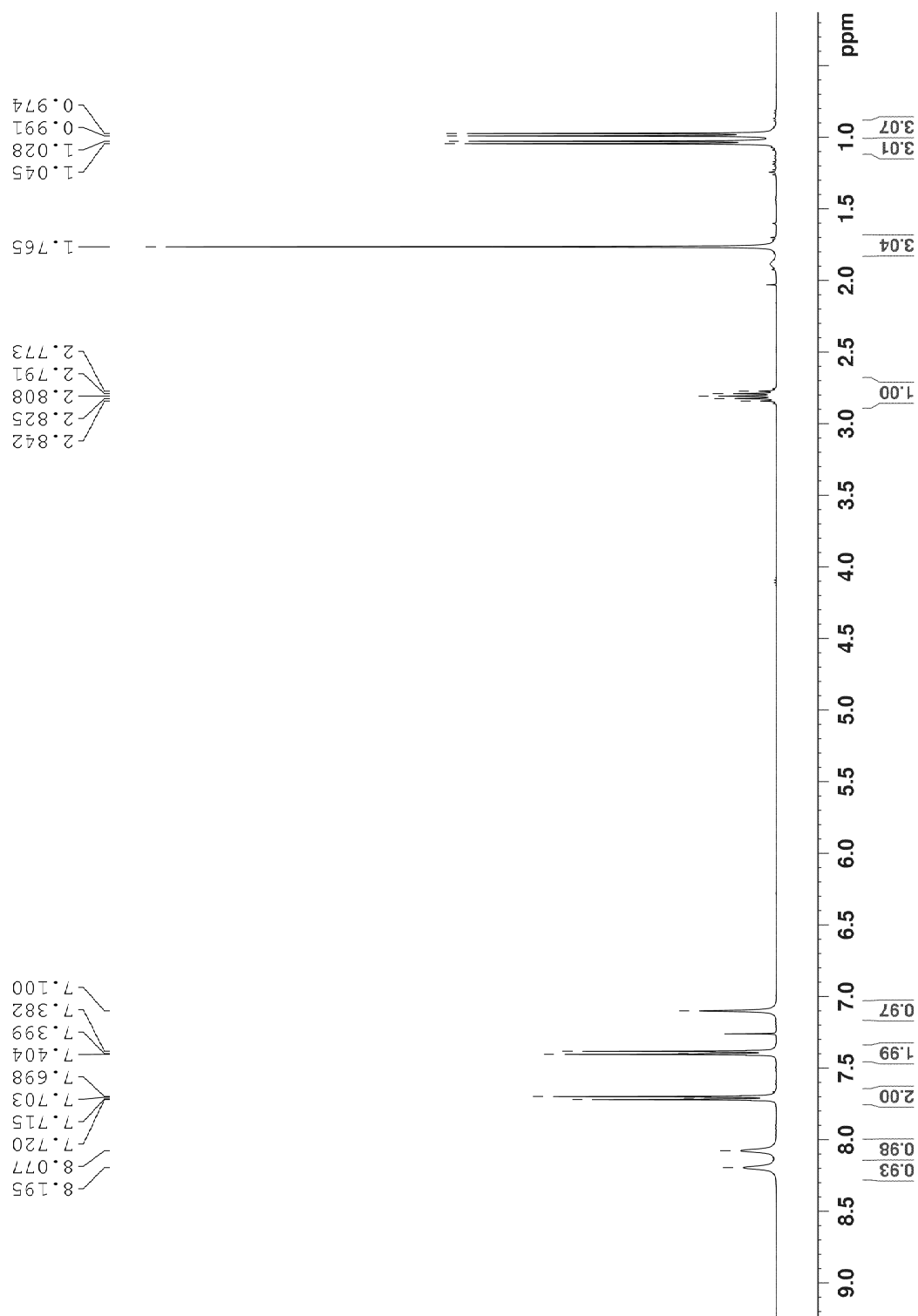
Na závěr byly substituované 2-(benzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidy (**5a-5d**) cyklizovány v bazickém prostředí na jednotlivé 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thiony (**6a-6d**). Všechny nově připravené sloučeniny **5a-5d** a **6a-6d** byly charakterizovány pomocí NMR spektroskopie, bodem tání a jejich čistota byla ověřena elementární analýzou. V případě derivátu **6a** byla rovněž struktura potvrzena rentgenostrukturní analýzou.

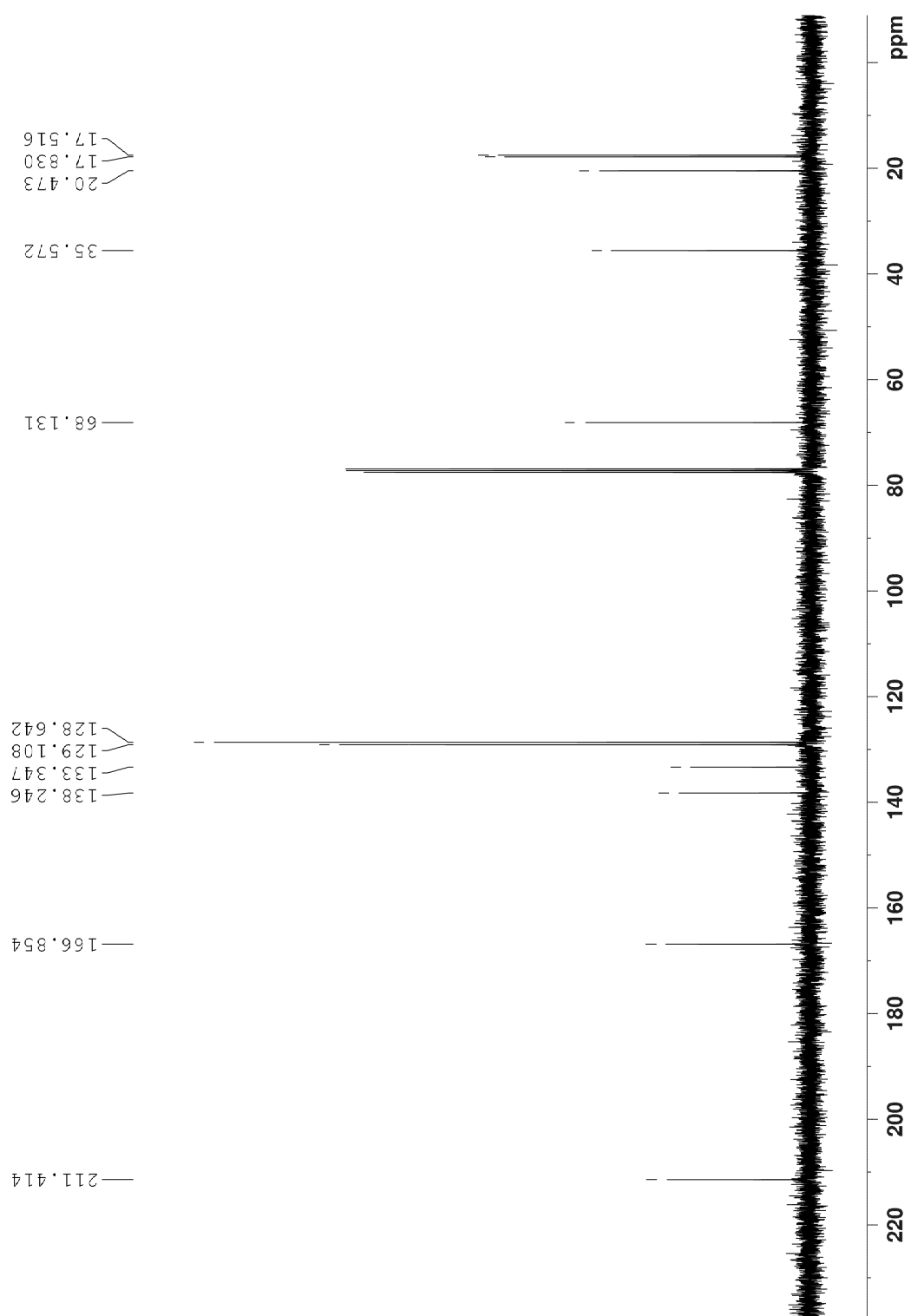
Literatura

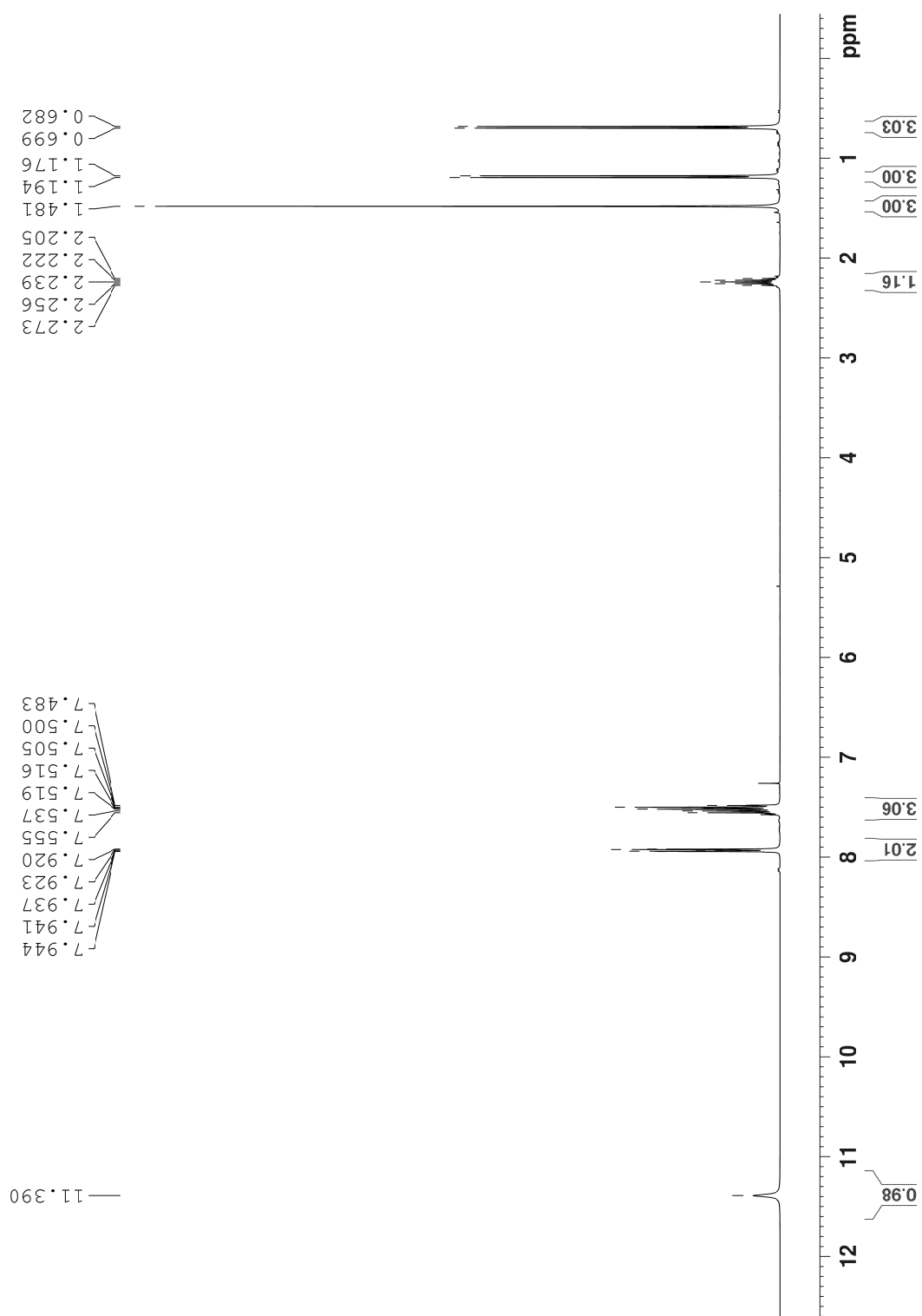
1. Drabina P.: Diplomová práce, Univerzita Pardubice, **2003**.
2. Gang L., Warner P. M., Jebaratnam D. J.: *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 778.
3. Johnson B., Gatewood E.: *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1819.
4. Paventi M., Edward J. T.: *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 282.
5. Asinger F., Schäfer W., Kersten H., Saus A.: *Monatsh. Chem.* **1967**, *98*, 1843.
6. Wepplo P. J.: US 4460776, **1984**.
7. Los M.: US 4638068, **1987**.
8. Drabb T. W.: US 4439607, **1984**.
9. Jenny Ch., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **1986**, *69*, 374.
10. Jenny Ch., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **1987**, *70*, 1001.
11. Davis M. R., Singh E. K., Wahyudi H., Alexander L. D., Kunicki J. B.: *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1029.
12. Breitenmoser R. A., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **2002**, *85*, 885.
13. Hartke K., Barmeyer S.: *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 251.
14. Hanusek J., Hejtmánková L., Kubicová L., Sedlák M.: *Molecules* **2001**, *6*, 323.
15. Lau J., Peschke B., Hansen T., Johansen N., Ankersen M.: US 6350767, **2002**.
16. Lau J., Peschke B., Hansen T., Johansen N., Ankersen M.: US 6013658, **2000**.
17. Jenny Ch., Wipf P., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **1986**, *69*, 1837.
18. Bucher B. Ch., Linden A., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **1995**, *78*, 935.
19. Sedlák M., Drabina P., Hanusek J.: *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 129.
20. Mekhael M. K. G., Bienz S., Linden A., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **2004**, *87*, 2385.
21. Stamm S., Heimgartner H.: *Helv. Chem. Acta* **2006**, *89*, 1841.
22. Sedlák M., Halama A., Kaválek J., Macháček V., Štěrbá V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 150.
23. Sedlák M., Halama A., Kaválek J., Macháček V., Mitaš P., Štěrbá V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 910.
24. Mitaš P., Sedlák M., Kaválek J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 85.
25. Sedlák M., Kaválek J., Mitaš P., Macháček V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 394.

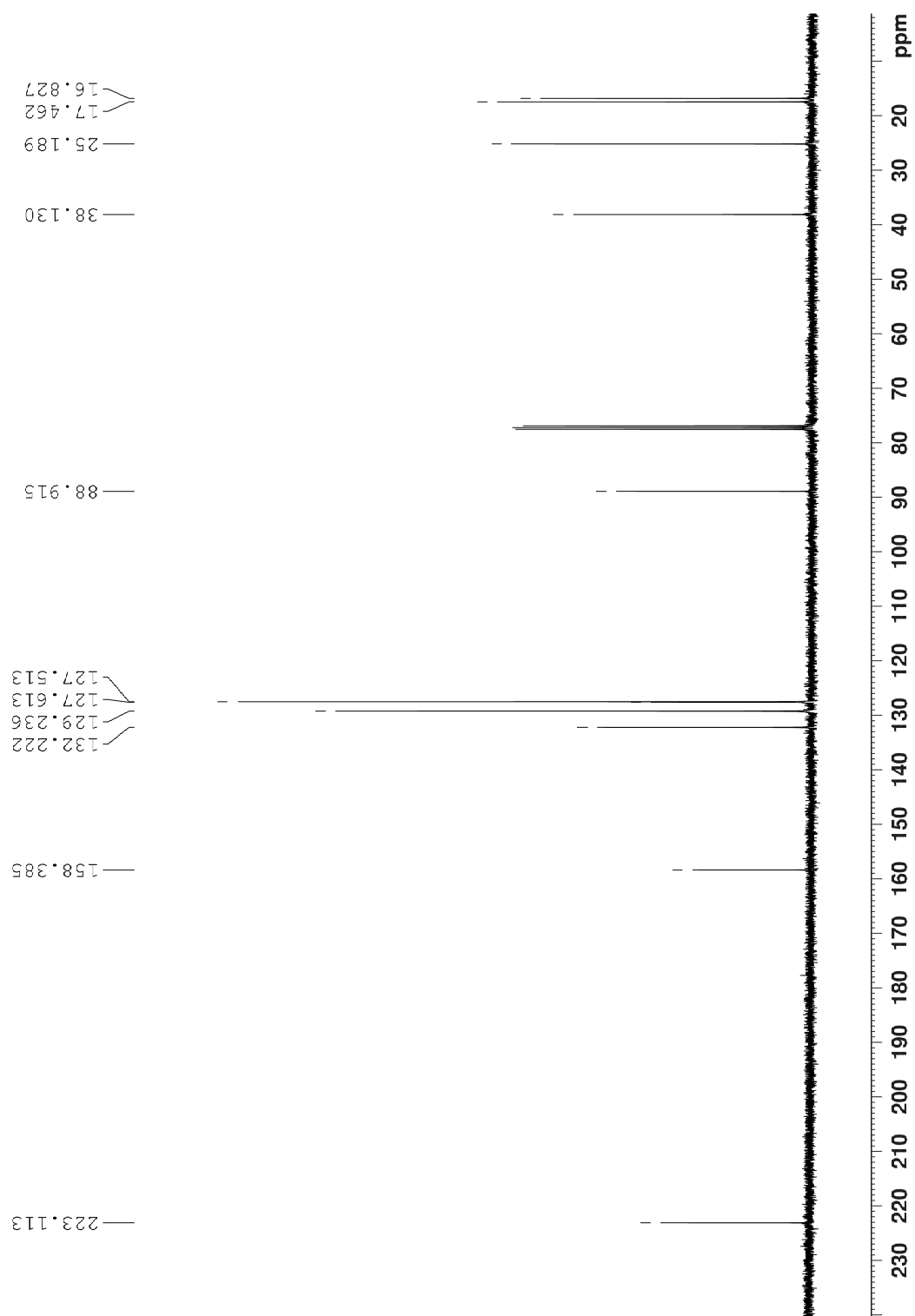
26. Sedlák M., Hanusek J., Bína R., Kaválek J., Macháček V.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1629.
27. Shames S. L., Byers L. D.: *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6170.
28. Kirsch J. F., Clewell W., Simon A.: *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 127.
29. Britt B. M., Peticolas W. L.: *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5295.
30. Garbarczyk J., Kamyszek G., Boese R.: *J. Mol. Struct.* **1999**, *479*, 21.

Přílohy

^1H NMR spektrum 2-(4-chlorbenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidu (5c)

^{13}C NMR spektrum 2-(4-chlorbenzoylamino)-2,3-dimethylbutanthioamidu (5c)

^1H NMR spektrum 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thionu (6a)

^{13}C NMR spektrum 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-thionu (6a)

ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Příprava a reakce 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamidu
Autor práce	Hubená Petra
Obor	Chemie a technická chemie
Rok obhajoby	2012
Vedoucí práce	Ing. Pavel Drabina, Ph.D.
Anotace	<p>Byl připraven 2-amino-2,3-dimethylbutanthioamid třístupňovou syntézou. Následně byla studována jeho reaktivita se čtyřmi substituovanými benzoylchloridy. Připravené substituované 2-benzoylamino-2,3-dimethylthiobutanamidy byly podrobeny cyklizační reakci v bazickém prostředí, za vzniku odpovídajících 2-fenyl-5-isopropyl-5-methyl-4,5-dihydro-1<i>H</i>-imidazol-4-thionů.</p> <p>Všechny nově připravené sloučeniny byly charakterizovány pomocí dostupných spektroskopických metod.</p>
Klíčová slova	2-Amino-2,3-dimethylbutanthioamid, Benzoylchlorid, Cyklizace, Imidazolin-4-thion