

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA  
Katedra organické chemie



Axiálně chirální benzimidazoly odvozené od  
naftalensulfonové kyseliny

**Bc. Iva VAŇKOVÁ**

*Diplomová práce*

Studijní program:  
Studijní obor:  
Typ studia:  
Vedoucí práce:

Chemie  
Organická chemie  
Prezenční  
Mgr. Monika Tomanová

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu. Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, 28.7.2021

.....  
Bc. Iva Vaňková

## **Poděkování**

Ráda bych poděkovala především vedoucí mé diplomové práce Mgr. Monice Tomanové za odborné vedení a cenné rady při jejím vypracování. Dále bych chtěla poděkovat doc. RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D. za odborné konzultace, Ing. Martinovi Greplovi, Ph.D. za chirální separaci atropisomerních látek a RNDr. Adamovi Příbylkovi, Ph.D. za měření  $pK_A$  vybraných látek obsahující kyselou funkční skupinu. V poslední řadě děkuji za grantovou podporu IGA\_PrF\_2020\_012 a IGA\_PrF\_2021\_024.

## Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Bc. Iva Vaňková  
Název práce: Axiálně chirální benzimidazoly odvozené od naftalensulfonové kyseliny  
Typ práce: Diplomová  
Pracoviště: Katedra organické chemie,  
Přírodovědecká fakulta, UPOL  
Školitel: Mgr. Monika Tomanová  
Rok obhajoby práce: 2021  
Abstrakt:

Diplomová práce popisuje syntézu axiálně chirálních derivátů benzimidazolu a benzimidazonu a jejich analog obsahující kyselou funkční skupinu. Diskutovány jsou jednotlivé kroky vedoucí k přípravě finálních atropisomerních derivátů. Část práce je také věnována modifikaci kyselé funkční skupiny. Dále je také diskutováno rozdělení vybraných atropisomerních látek a následné stanovení energetické bariéry. Vybrané deriváty, jakožto potenciální Brønstedovy kyselé katalyzátory, jsou dále srovnány dle naměřené hodnoty  $pK_A$  a otestovány na modelové reakci.

Klíčová slova: axiální chiralita, atropisomerní katalyzátory, benzimidazol,  
benzimidazon

Počet stran: 79

Počet příloh: 2

Jazyk: čeština

**Bibliographical identification:**

Author's first name and surname: Bc. Iva Vaňková  
Title: Synthesis of axially chiral benzimidazoles derived from naphthalenesulfonic acid  
Type of thesis: Diploma  
Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science at Palacky University, Olomouc  
Advisor: Mgr. Monika Tomanová  
The year of presentation: 2021  
Abstract:

The thesis describes the synthesis of axially chiral derivatives of benzimidazole and benzimidazolone and their analogue containing acidic functional group. The individual steps leading to the preparation of final atropisomeric derivatives are discussed. Part of the work is also devoted to the modification of the acidic functional group. A separation of selected atropisomeric compounds and determination of energy barrier is also discussed. The prepared derivatives, potential Brønsted acidic catalysts, are further compared according to the measured  $pK_A$  value and tested for model reaction.

Keywords: axial chirality, atropisomeric catalysts, benzimidazoles, benzimidazolones,

Number of pages: 79

Number of appendixes: 2

Language: czech

## Seznam zkratek

<b>ACN</b>	acetonitril
<b>AcOH</b>	kyselina octová
<b>BINAM</b>	1,1'-binaftyl-2,2'-diamin
<b>BINAP</b>	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
<b>BINOL</b>	1,1'-bi-2-naftol
<b>BIPHEP</b>	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-bifenyl
<b>CDI</b>	karbodiimidazol
<b>CSA</b>	kafrsulfonová kyselina
<b>DA</b>	Diels-Alderova reakce
<b>DCM</b>	dichlormethan
<b>DMAP</b>	4-dimethylaminopyridin
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimethylformamid
<b>DMSO</b>	dimethylsulfoxid
<b>DSI</b>	disulfonimid
<b>ee</b>	enantiomeric excess (enantiomerní přebytek)
<b>EDCI</b>	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid
<b>EtOAc</b>	ethylacetát
<b>EtOH</b>	ethanol
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>HRMS</b>	High-resolution Mass Spectrometry
<b>LDA</b>	lithium diisopropylamid
<b>MeI</b>	methyljodid
<b>MeOH</b>	methanol
<b>NMP</b>	<i>N</i> -methylpyrrolidon
<b>NMR</b>	nukleární magnetická rezonance
<b>NOBIN</b>	2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaftyl
<b>PPMA</b>	Eatonovo činidlo
<b>QUINAP</b>	( <i>RS</i> )-1-(2-difenylfosfino-1-naftyl)isochinolin
<b>rt</b>	room temperature (pokojová teplota)
<b>RVO</b>	rotační vakuová odparka
<b>SEGHPHOS</b>	4,4'-bi-1,3-benzodioxol-5,5'-diylbis(difenylfosfan)

<b>SYNPHOS</b>	6,6'-bis(difenylfosfino)-2,2',3,3'-tetrahydro-5,5'-bi-1,4-benzodioxin
<b>TCDI</b>	thiokarbodiimidazol
<b>TEA</b>	triethylamin
<b>TFA</b>	trifluoroactová kyselina
<b>TFAA</b>	anhydrid trifluoroctové kyseliny
<b>THF</b>	tetrahydrofuran
<b>TLC</b>	chromatografie na tenké vrstvě
<b>VAPOL</b>	2,2'-difenyl-(4-bifenantrol)

## Obsah

<b>1</b>	<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>CÍLE PRÁCE</b> .....	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>TEORETICKÁ ČÁST</b> .....	<b>12</b>
3.1	Axiální chiralita a atropisomerie .....	12
3.2	Atropisomerní katalyzátory .....	16
3.2.1	Axiálně chirální ligandy.....	16
3.2.2	Brønstedovy kyselé organokatalyzátory .....	17
3.3	Chirální benzimidazoly v asymetrické syntéze .....	28
<b>4</b>	<b>VÝSLEDKY A DISKUZE</b> .....	<b>30</b>
4.1	Návrh syntetické cesty.....	30
4.2	Příprava intermediátů pro cyklizační reakce .....	32
4.3	Cyklizační reakce pro přípravu derivátů benzimidazolu.....	35
4.4	Cyklizace na deriváty benzimidazolonu a benzimidazolthionu .....	41
4.4.1	Příprava derivátů benzimidazolonu .....	41
4.4.2	Syntéza analogů benzimidazolonu.....	45
4.4.3	Alternativní syntetická cestou vedoucí k benzimidazolům .....	46
4.5	Převedení sulfonové kyseliny na sulfonamidy .....	49
4.6	Chirální separace derivátů a stanovení energetické bariéry .....	52
4.7	Měření pK <sub>a</sub> vybraných derivátů .....	55
4.8	Testování vybraných derivátů bezimidazolu a benzimidazolonu .....	57
<b>5</b>	<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b> .....	<b>62</b>
6.1	Příprava intermediátů cyklizace .....	63
6.2	Příprava derivátů benzimidazolu .....	67
6.3	Příprava derivátů benzimidazolonu.....	74
<b>7</b>	<b>SEZNAM LITERATURY</b> .....	<b>77</b>

Příloha 1: NMR spektra

Příloha 2: Titrační křivky

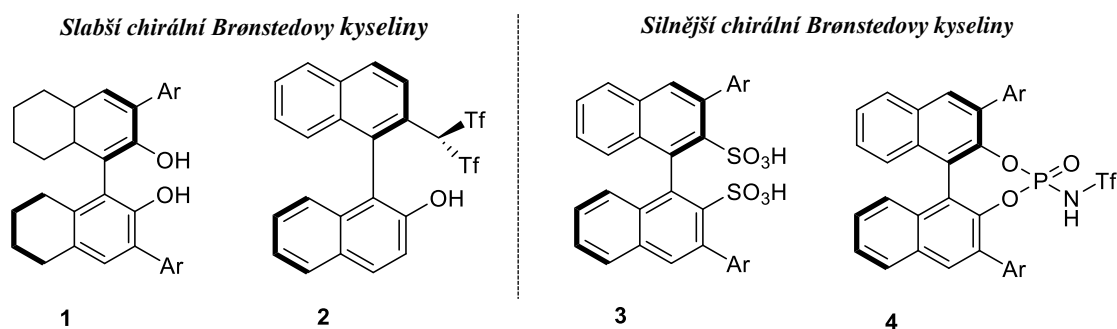


# 1 ÚVOD

Tato diplomová práce se inspiruje v přechozím výzkumu katedry organické chemie, ve kterém byly připraveny různé axiálně chirální deriváty benzimidazonů či benzimidazolů.<sup>1</sup> Tyto látky se momentálně testují pro své biologické vlastnosti; nebo například axiálně chirální derivát trifluormethylbenzimidazolylbenzoové kyseliny našel své využití jako chirální derivatizační činidlo pro určování absolutní konfigurace určitých látek.<sup>2,3</sup> Předložená diplomová práce se zabývá rovněž syntézou a studiem vlastností benzimidazolů a benzimidazonů, dává si ovšem za cíl využít tyto látky jako organokatalyzátory.

Organokatalýza se rozvíjí přibližně od 70. let 20. století, kdy chemici zkoumají a připravují malé organické molekuly, které neobsahují tranzitní kovy, ale přesto katalyzují organické reakce.<sup>4,5</sup> Organokatalyzátory typicky vyžadují mírné reakční podmínky (nízké teploty a tlak) a jsou na rozdíl od katalyzátorů obsahujících tranzitní kovy méně toxické a také jsou stabilní na vzduchu.<sup>6</sup> Organokatalyzátory lze, podobně jako enzymy v biologických systémech, využít pro enantioselektivní reakce. Příkladem takových organokatalyzátorů jsou Brønstedovy kyseliny, viz **obrázek 1**.<sup>7</sup> Existuje rovněž mnoho publikací pro enantioselektivní syntézy katalyzované axiálně chirálními kyselinami, přičemž se jedná především o látky odvozené od BINOLu.

**Obrázek 1:** Vybrané struktury Brønstedových kyselin.<sup>7</sup>



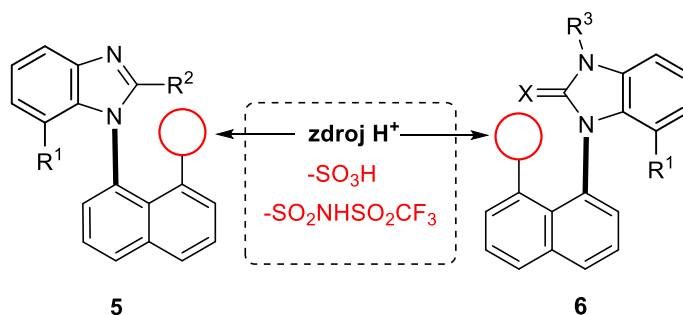
Praktická část je věnována přípravě benzimidazolů a benzimidazonů obsahujících kyselou funkční skupinu jako potenciálních Brønstedových kyselých organokatalyzátorů. Teoretická část diplomové práce přibližuje možnost využití atropisomerních látek v asymetrické syntéze. Shrnuty jsou jak axiálně chirální ligandy,

tak Brønstedovy organokatalyzátory, obsahující kyselou funkční skupinu. Zmíněny jsou také příklady katalýzy pomocí chirálních látek obsahujících benzimidazolovou jednotku.

## 2 CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem práce je syntéza axiálně chirálních derivátů benzimidazolu a benzimidazolonu a jejich analog obsahujících kyselou funkční skupinu (**Obrázek 2**). Látky obsahují různou substituci  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$ . Tato substituce by měla ovlivnit stabilitu jednotlivých enantiomerů ve smyslu omezené rotace kolem osy a rovněž by měla mít vliv na chemické vlastnosti látek jako například rozpustnost, která je pro katalýzu rovněž důležitá.

**Obrázek 2:** Obecná struktura finálních derivátů benzimidazolu a benzimidazolonu či jejich analog.



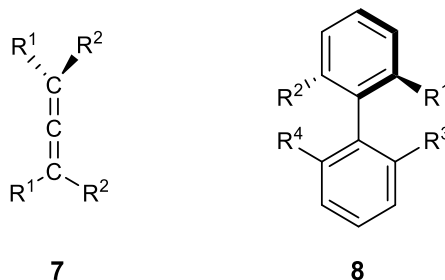
Dalším cílem bylo porovnat kyselost připravených látek na konkrétní reakci za achirálních podmínek. Dále po rozdělení racemické směsi na jednotlivé enantiomery vyzkoušet tuto reakci s nejkyselějším derivátem za chirálních podmínek.

## 3 TEORETICKÁ ČÁST

### 3.1 Axiální chiralita a atropisomerie

Optická aktivita způsobená axiální chiralitou je známá od počátku 20. století, kdy byla správně popsána Christie a Kennerem při zkoumání 6,6-dinitro-2,2-difenové kyseliny.<sup>8</sup> Stereoizomery jsou nejčastěji uváděny v souvislosti s centrální chiralitou, která je podmíněná přítomností asymetrického atomu. Axiální chiralita je však spojena se čtyřmi substituenty, které neleží v jedné rovině. Prvkem chiraloty je osa, která prochází středem jejich dvojic.<sup>9</sup> Nejběžněji se tento strukturní motiv vyskytuje v biarylových systémech (**obrázek 3, 7**), allenech (**8**), a dále také v izomerii alkylicyloalkánů, spiranových sloučenin a adamantoidů.<sup>10</sup>

**Obrázek 3:** Příklady axiálně chirálních sloučenin.<sup>10</sup>

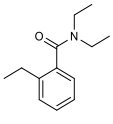
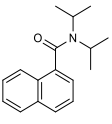
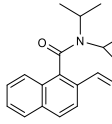
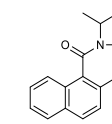
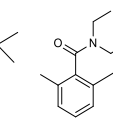
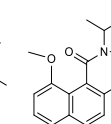
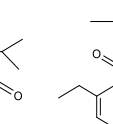


Axiálně chirální sloučeniny jsou definovány podle pravidel chiraloty stereodeskriptory R<sub>a</sub> a S<sub>a</sub>. Určování absolutní konfigurace je také často reprezentováno ve smyslu pravidel helicity P (positive helix) a N (negative helix).<sup>11</sup>

Atropisomerie je způsobena sterickým a také elektronovým omezením rotace kolem jednoduché vazby, přičemž je tento jev nejčastěji pozorován u ortho substituovaných bifenyliů.<sup>12</sup> Atropisomery mohou existovat jako stabilní izolovatelné konformery nebo jako rychle se přeměňující racemizační směsi.<sup>13</sup>

Konformační stabilita závisí na objemnosti a počtu navázaných substituentů v blízkosti biarylové osy. Vztah mezi sterickou náročností substituentů a poločasem racemizace ilustruje **obrázek 4**, kde jsou zobrazeny strukturně podobné sloučeniny se vzrůstající objemností substituentů a k nim experimentálně zjištěné hodnoty rotační bariéry a poločasů racemizace.<sup>14</sup>

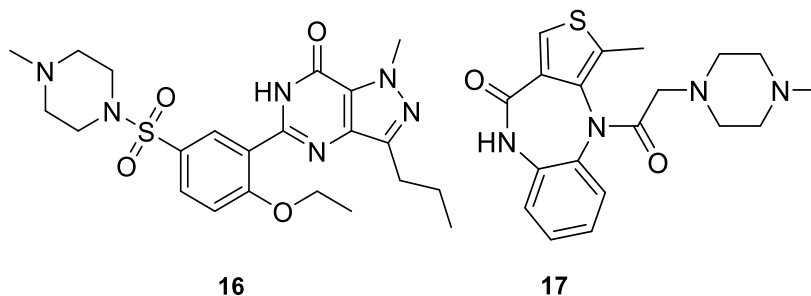
**Obrázek 4:** Energetická bariéra strukturně podobných sloučenin.<sup>14</sup>

							
	9	10	11	12	13	14	15
<b>Bariéra rotace</b>	14.2	17.9	21.6	25.1	25.7	29.2	30
[kcal mol <sup>-1</sup> ]							
<b>Rotace t<sub>1/2</sub></b>	0.0002 s	1 s	0.2 h.	75 h	10 dní	10 let	10 let

Atropisomery jsou považovány za oddělitelné, pokud mají při dané teplotě poločas racemizace ( $t_{1/2}$ ) alespoň 1000 s, což odpovídá energetické bariéře 23,3 kcal/mol (93 kJ/mol) při 27 °C.<sup>15</sup> Velký vliv na stabilitu biarylové osy má tedy teplota, přičemž dochází ke změně minimální bariéry volné energie.

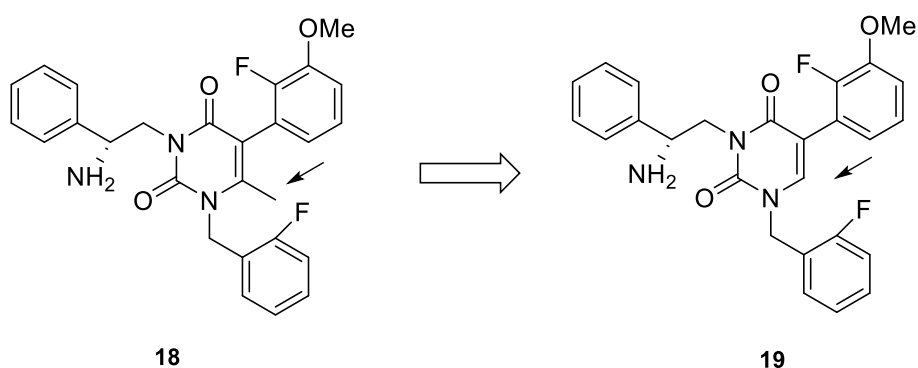
Rotační bariéra je velmi zkoumaným jevem ve vývoji atropisomerních léčiv. Na počátku vývoje takového léku je vždy důležité zvážit, zda daná látka bude připravena ve formě racemátu či jako čistý stabilní izomer. Pokud je rotační bariéra velmi nízká (<20 kcal/mol), vyvíjí se léčivo jako racemická směs, neboť takové látky mohou racemizovat i během pár sekund. Příkladem takového léku je prodávané léčivo sildenafil (**Obrázek 5, 16**) známější pod komerčním názvem Viagra.<sup>16</sup> V případě vysoké rotační bariéry (>28 kcal/mol) je však výhodnější připravit jediný čistý enantiomer. Například lék telenzepin (**17**), používaný při léčbě peptidických vředů, racemizuje při pokojové teplotě přibližně za tisíc let.<sup>17</sup>

**Obrázek 5:** Struktury sildenafilu a telenzepinu.<sup>16,17</sup>



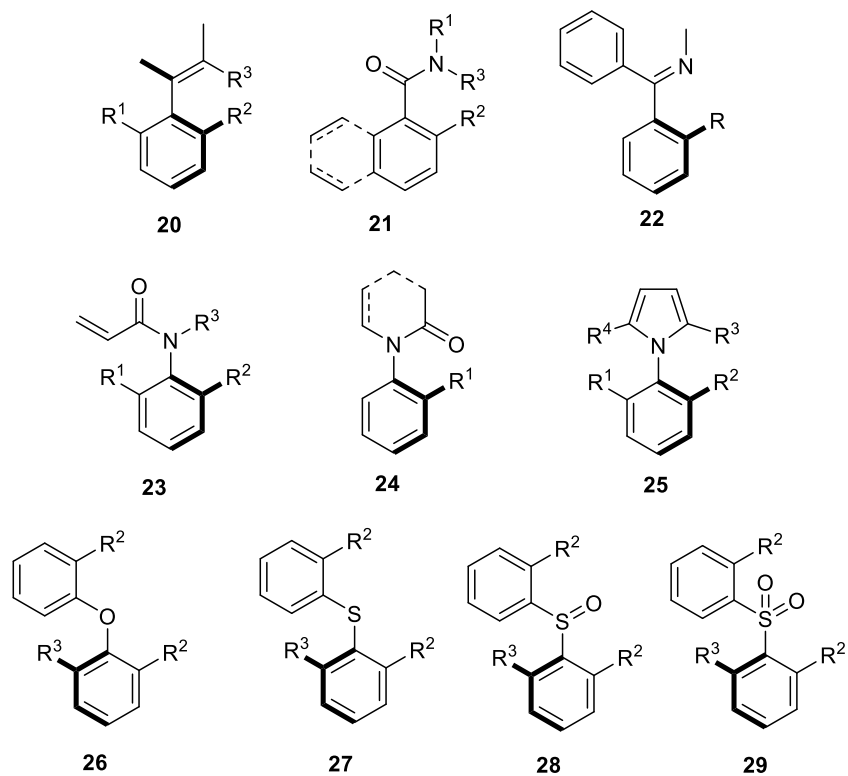
Atropisomerní látky s rotační bariérou 20-28 kcal/mol jsou problematičtější ve vývoji léčiv, jelikož atropisomerní složení látky se může měnit v čase. Na základě těchto komplikací se volí několik strategií. Molekulu je možné symetrizovat nebo vzít v úvahu zvýšení či snížení sterické zábrany. Příklad této strategie je uveden na **obrázku 6**, kde došlo k odstranění methylu z centrálního kruhu, a tedy i k poklesu rotační bariéry.<sup>18</sup>

**Obrázek 6:** Příklad strategie ve farmaceutickém průmyslu – snížení sterické zábrany.<sup>18</sup>

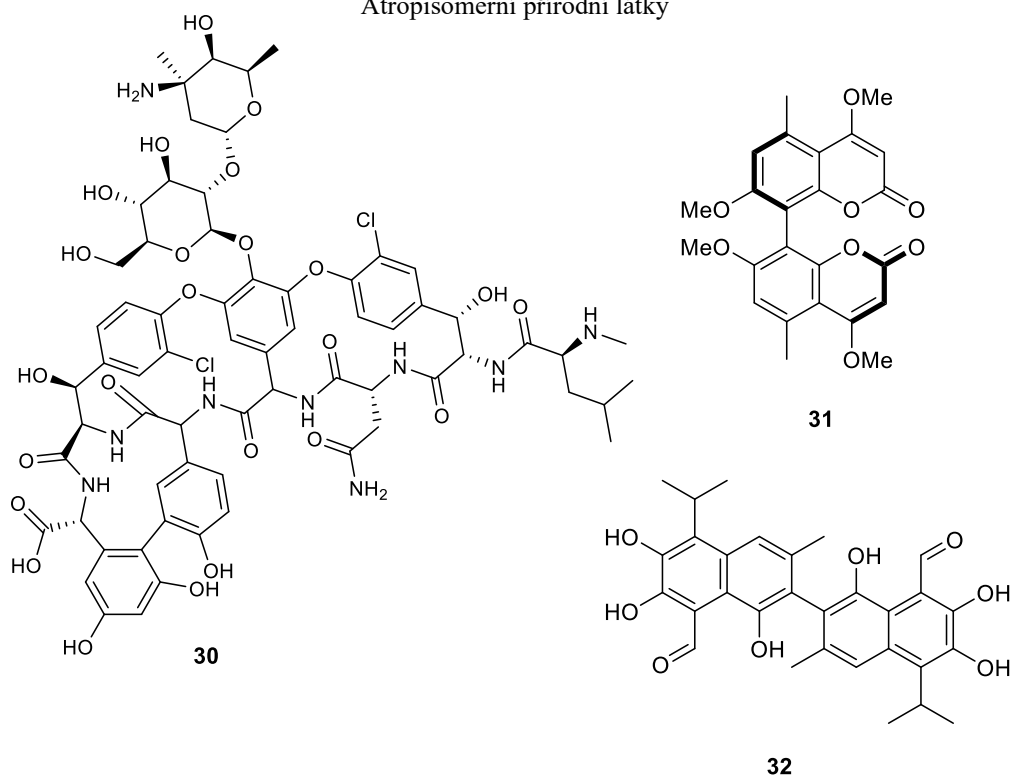


Atropisomerie je pozorována u celé řady struktur, přičemž nejpočetnější skupinou těchto látek je ta, která má omezenou rotaci kolem C-C vazby. Příkladem takových látek jsou kromě biarylových derivátů také styreny (**20**), terciární benzamidy (**21**) a iminy (**22**) (**Obrázek 7**). Dále jsou známé atropisomerní látky obsahující chirální C-N osu. Do této skupiny můžeme zařadit anilidy (**23**), laktamy (**24**) či *N*-arylpyrroly (**25**). Atropisomerii vykazují také diarylethery (**26**), diarylsulfidy (**27**), sulfoxidy (**28**) a sulfony (**29**).<sup>19</sup> Chirální osu C-X lze taktéž najít u řady přírodních látek, jako například vankomycin (**30**), gossypol (**32**) či kotanin (**31**).<sup>20,21</sup>

**Obrázek 7:** Příklady atropisomerních struktur. <sup>19,20,21</sup>



Atropisomerní přírodní látky



## 3.2 Atropisomerní katalyzátory

### 3.2.1 Axiálně chirální ligandy

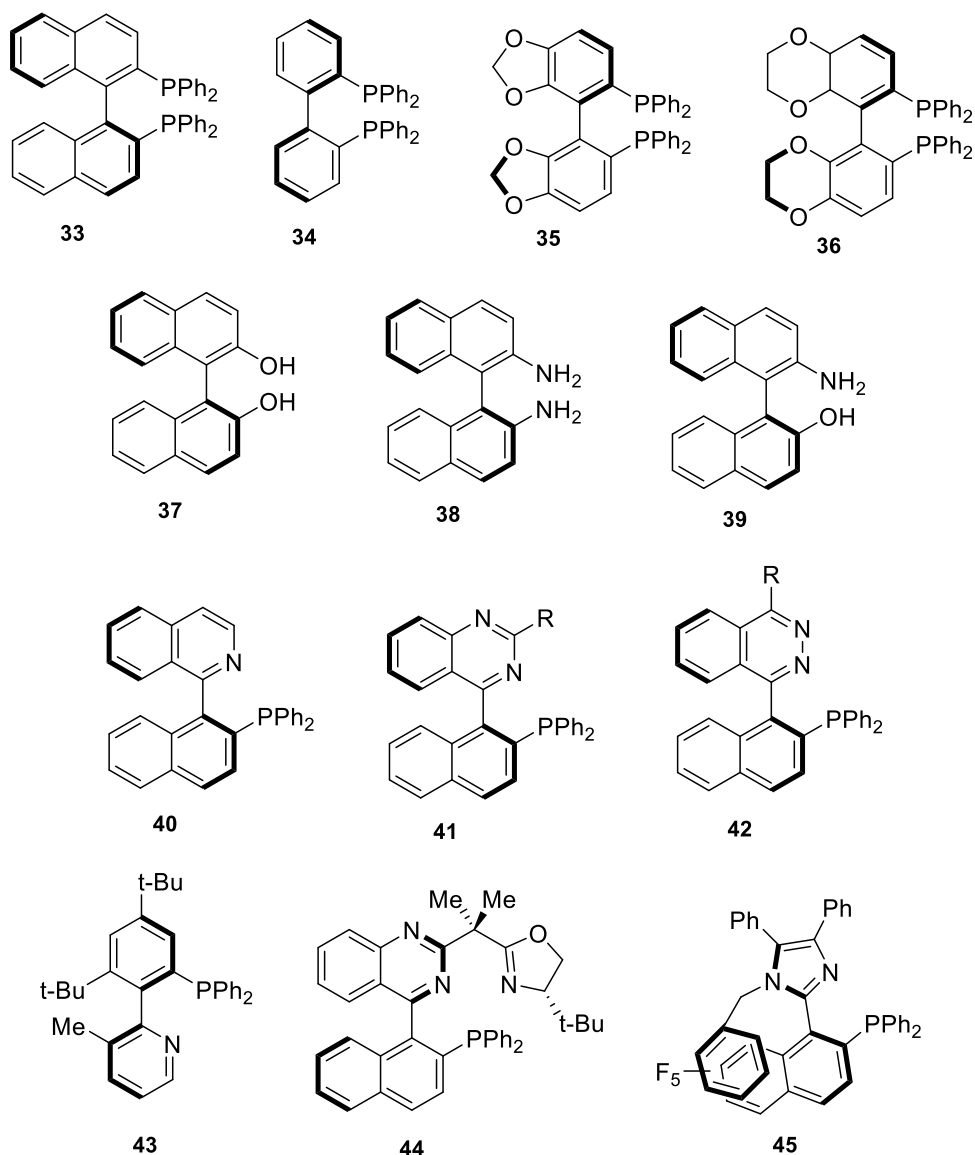
Vývoj axiálně chirálních katalyzátorů zaznamenal velký pokrok již v roce 1980, kdy byl biarylový BINAP (**Obrázek 8, 33**) úspěšně aplikován v rhodiem katalyzované asymetrické hydrogenaci.<sup>22</sup> V současné době je BINAP hojně používán například v komplexech s rutheniem pro enantioselektivní hydrogenace ketonů.<sup>23</sup> BINAP byl poté hojně modifikován a byly připraveny i další difosfinové ligandy a různé odvozené deriváty. Například se zde řadí chirální ligandy BIPHEP (**34**), SEGPHOS (**35**) a SYNPHOS (**36**).<sup>24</sup>

Biarylová kostra je nejčastějším strukturním motivem, který je přítomen v řadě dalších známých atropisomerních ligandů, jako je BINOL (**37**), BINAM (**38**) a NOBIN (**39**).<sup>25</sup> Jakožto chirální ligand má BINOL své široké uplatnění v tvorbě C-C vazeb, oxidačních reakcích či známé asymetrické redukci prochirálních ketonů na alkoholy.<sup>26</sup> BINOL a jeho odvozené ligandy mají také velmi široké uplatnění v organokatalýze. Díky přítomnosti dvou hydroxylových skupin vykazuje BINOL slabě kyselé vlastnosti, což mu umožňuje podílet se na tvorbě vodíkové vazby.

Další důležitou a hojně využívanou třídou axiálně chirálních ligandů jsou *N* heterobiaryly též nazývané P-N ligandy. Nejznámějším zástupcem této třídy látek je QUINAP (**40**), P-N analog BINAPu, využívající se například při hydroboracích či allylických alkylacích. Mezi axiálně chirální P-N ligandy se dále řadí například QUINAZOLINAP (**41**), PINAP (**42**), PyPhos (**43**), QUINAZOX (**44**) a StackPhos (**45**).<sup>27</sup>



**Obrázek 8:** Vybrané atropisomerní ligandy.<sup>24,25,27</sup>

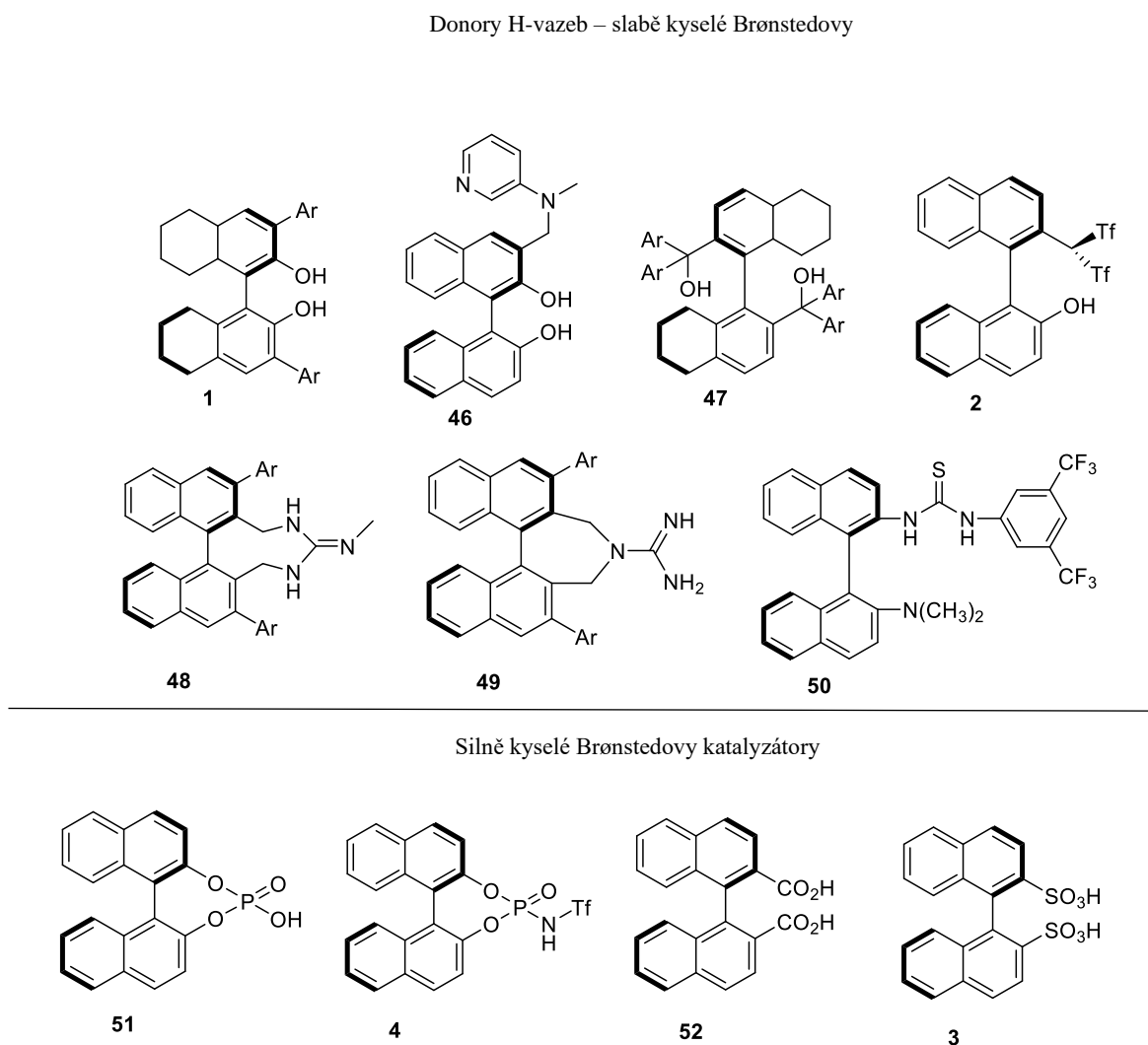


### 3.2.2 Brønstedovy kyselé organokatalyzátory

Brønstedovy kyselé katalyzátory mohou být rozděleny do dvou podskupin na základě jejich relativní kyselosti: donory H-vazeb a silně kyselé katalyzátory (**Obrázek 9**). První podskupinou jsou slabě kyselé sloučeniny, mezi něž se z atropisomerních látek řadí například různé deriváty BINOLu či jiné biarylové skelety modifikované různými funkčními skupinami. Jako příklad lze uvést alkoholy (**47**), močoviny (**49**), thiomčoviny (**50**) nebo guanidiny (**48**). Druhá kategorie zahrnuje

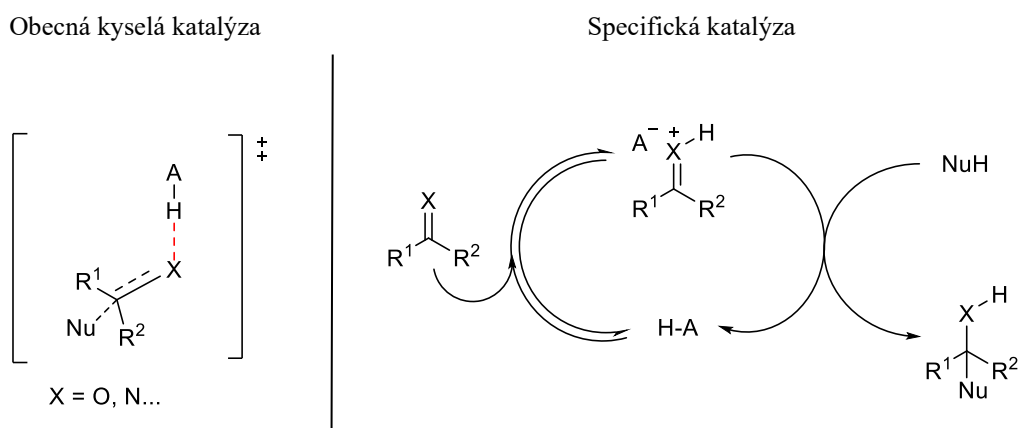
kyselejší katalyzátory. Zde lze zařadit fosforečné kyseliny (**51**) a fosforamidy (**4**) a také karboxylové (**52**) a sulfonové kyseliny (**3**) a jejich deriváty.<sup>7,28</sup>

**Obrázek 9:** Vybrané struktury H-donorů a silně kyselých katalyzátorů.<sup>7,28</sup>



Aktivace substrátů probíhá dvěma mechanismy v závislosti na kyselosti použitého organokatalyzátoru. Donory H-vazeb fungují prostřednictvím obecné Brønstedovy katalýzy, kde nastává úplná či částečná protonace v kroku určujícím rychlost reakce (**Obrázek 10**). Silnější kyseliny usnadňují reakce reverzibilní protonací, ke které dochází naopak před krokem určujícím reakční rychlost a jedná se o specifickou katalýzu. Mechanismus reakce však není vždy příliš jasný, záleží především na reakčních podmínkách a použitých substrátech.<sup>29</sup>

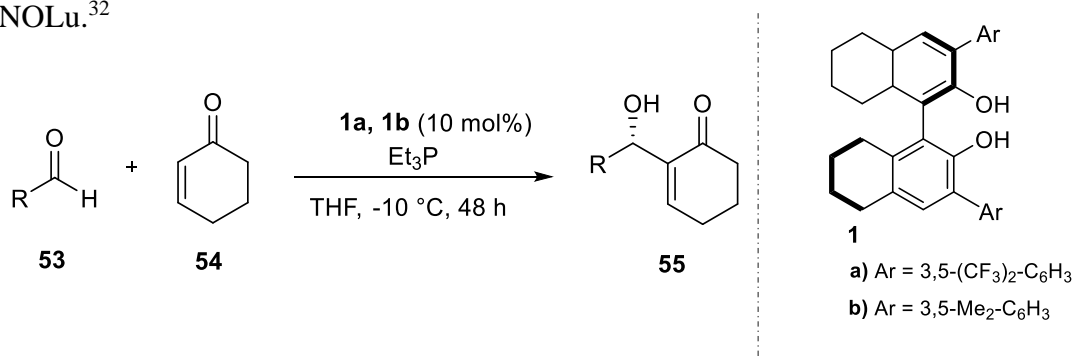
**Obrázek 10:** Mechanismus aktivace v závislosti na kyselosti použitého katalyzátoru.<sup>29</sup>



V případě donorů H-vazeb hraje také důležitou roli počet vodíkových vazeb, které mohou ovlivnit reaktivitu a selektivitu reakce. Bylo zjištěno, že dvě vodíkové vazby jsou mnohem efektivnější, jelikož dochází ke zvýšení pevnosti interakce mezi katalyzátorem a substrátem. Například se jedná o chirální thiomocoviny (**50**), které také často obsahují i další katalytický aktivní motiv jako je bazický dusík.<sup>30</sup> Kromě duálního H-donoru mohou také vystupovat jako bifunkční organokatalyzátory.<sup>31</sup>

Donory vodíkové vazby mají velmi široké uplatnění v enantioselektivní syntéze. Příkladem je asymetrická Baylis-Hillmanova reakce, kde Schaus a McDougal aplikovali oktahydro-BINOLové deriváty (**Schéma 1**, **1a**, **1b**) při reakci cyklohexenonu (**54**) s aldehydy (**53**). V případě alifatických aldehydů byly produkty získány ve výtěžku 70-88 % s enantioselektivitou 82-96 % ee. Produkty konjugovaných aldehydů byly získány v nízkém výtěžku (39-40 %) i v nižší enantioselektivitě (67-81 % ee).<sup>32</sup>

**Schéma 1:** Asymetrická Baylis-Hillmanova reakce katalyzovaná deriváty oktahydro-BINOLu.<sup>32</sup>

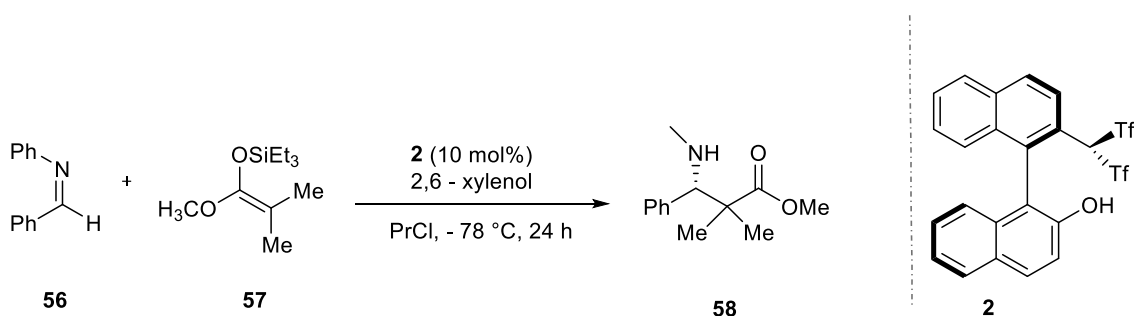


Při Baylis Hillmanově reakci cyklohexenonu s aldehydy (**Schéma 1**) také Wang a kol. demonstrovali bifunkční amino-thiomocovinový organokatalyzátor (**Obrázek 9**,

**50).** Thiomočovina jakožto duální H-donor aktivuje karbonylovou skupinu, a tak následně usnadní Michaelovu adici terciárního aminu do  $\beta$  polohy substrátu. Žádané produkty byly získány v dobrém výtěžku s enantioselektivitou 60-94 % ee.<sup>33</sup>

Yamamoto a kol. využili derivát BINOLu obsahující bis(triflyl)methyl skupinu (**Schéma 2, 2**) v asymetrické Mannichově reakci keten silyl acetalů s aldiminy. Příkladem je reakce (*E*)-*N*-benzylidenanilínu (**56**) s triethylsilyl derivátem (**57**) za přítomnosti 2,6-xylenolu, jakožto zdroje achirálního protonu. Odpovídající produkt byl získán v excelentním výtěžku 91 % a v dobré enantioselektivitě 69 % ee.<sup>34</sup>

**Schéma 2:** Asymetrická Mannichova reakce katalyzována derivátem BINOLu.<sup>34</sup>

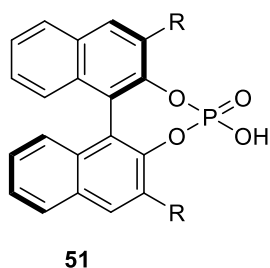
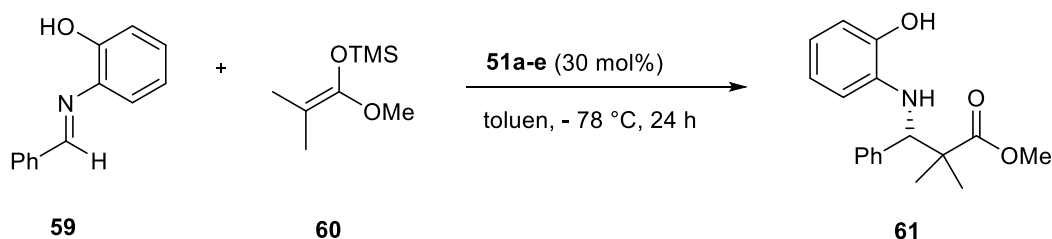


### Fosforečné kyseliny a deriváty

Kyseliny fosforečné odvozené od chirálního ligandu BINOL jsou silné Brønstedovy kyseliny, které našly velké uplatnění při mnoha enantioselektivních přeměnách. V roce 2004 Akiyama a kol. syntetizovali chirální kyseliny fosforečné odvozené od (*R*)-BINOLu (**Schéma 3, 51a-e**) a demonstrovali jejich katalytickou aktivitu při asymetrické Mannichově reakci silyl keten acetalu (**60**) s aldiminem (**59**). Všechny uvedené deriváty BINOLu poskytovaly  $\beta$ -aminoester v kvantitativních výtěžcích, avšak enantioselektivita byla závislá na povaze substituentů v polohách 3,3'. Kyselina fosforečná obsahující *p*-nitrofenylovou skupinu (**51e**) byla z použitých katalyzátorů nejefektivnější a poskytla odpovídající produkt v 96 % výtěžku a 87 % ee.<sup>35</sup>

Fosforečné kyseliny odvozené od BINOLu mají také uplatnění například v aza Diels-Alderově reakci<sup>36</sup>, Streckerově reakci<sup>37</sup> nebo také při reduktivní aminaci.<sup>38</sup>

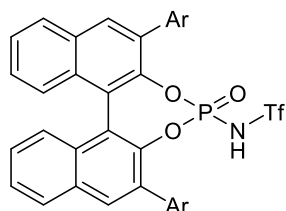
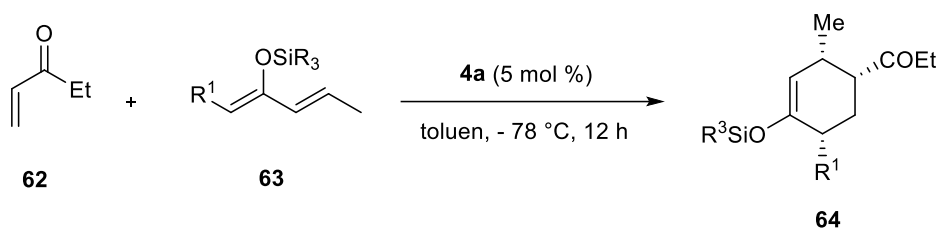
**Schéma 3:** Mannichova reakce katalyzovaná kyselinou fosforečnou odvozenou od (R)-BINOLu.<sup>35</sup>



- a) R = H
- b) R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- c) R = 2,4,6-Me<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>
- d) R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- e) R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

V oblasti Brønstedovy kyselá katalýzy byla asymetrická syntéza omezena pouze na reaktivní substráty. V roce 2006 Yamamoto a kol. navrhli silnější Brønstedovu kyselinu, chirální *N*-triflylfosforamid (**Schéma 4, 4**) a aplikovali na Diels-Alderovu (DA) reakci  $\alpha$ - $\beta$  nenasyčených ketonů se silyloxydiény. Zatímco výše zmíněné fosforečné kyseliny nevykazovaly žádnou katalytickou aktivitu, *N*-triflylfosforamid se projevil jako vysoce účinný katalyzátor pro DA reakci ethyl vinyl ketonu (**62**) s různými silyloxydiény (**63**). Byly velmi snadno získány *endo* DA produkty ve výtěžcích 35-99 % a v enantiomerní čistotě 82-92 % ee.<sup>39</sup>

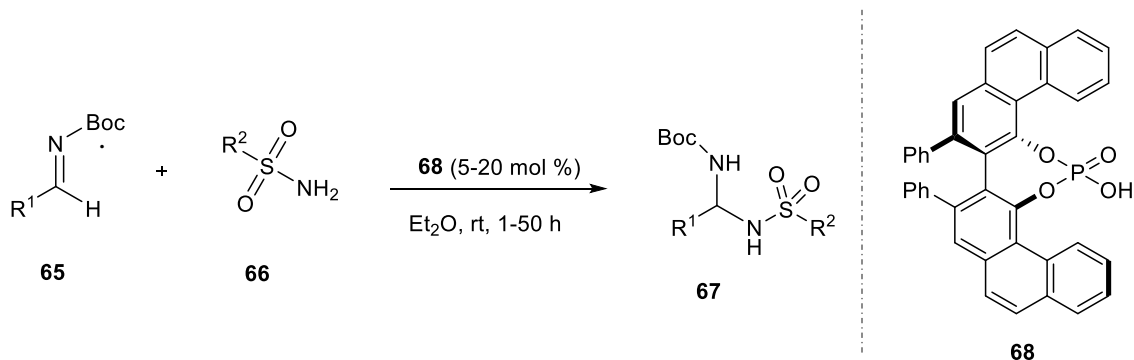
**Schéma 4:** Diels-Alderova reakce katalyzovaná *N*-triflylfosforamidem.<sup>39</sup>



**4a** Ar = 1,3,5-(*i*-Pr)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Chirální fosforečné kyseliny nejsou omezené pouze na kyseliny odvozené od BINOLu. Antilla a kol. syntetizovali derivát kyseliny fosforečné odvozený od (*S*)-VAPOLu (**Schéma 5, 68**) a následně prokázali jeho katalytickou aktivitu při adici sulfonamidů (**66**) na aldiminy (**65**) za vzniku *N,N*-aminalů (**67**). Produkty byly získány ve vysokých výtěžcích (80-99 %) a enantioselektivitě (73-99 % ee).<sup>40</sup>

**Schéma 5:** Adice sulfonamidů na aldiminy s použitím kyseliny fosforečné odvozené od (*S*)-VAPOLu.<sup>40</sup>

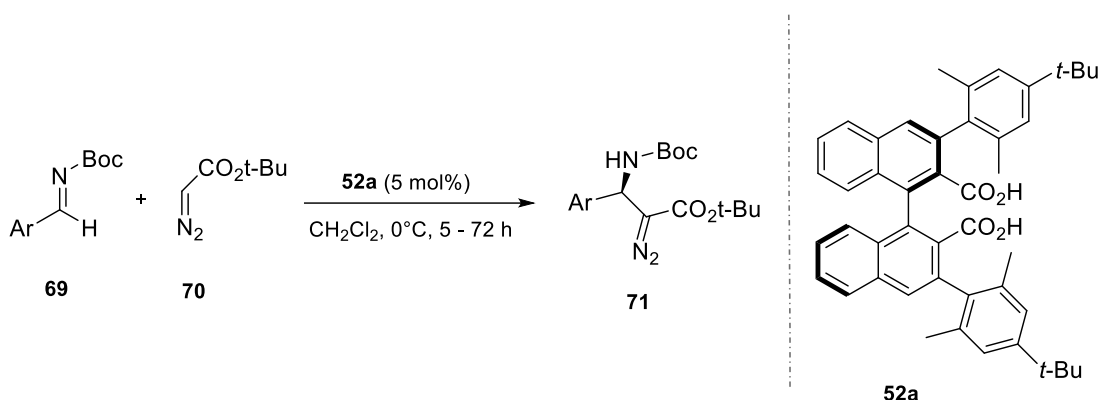


**Karboxylové kyseliny**

Klíčovým krokem při Brønstedově kyselé katalýze je také výběr katalyzátorů s vhodnou kyselostí pro jednotlivé substráty. Méně reaktivní substráty vyžadují pro aktivaci silnější Brønstedovy kyseliny. Na druhou stranu existuje mnoho substrátů, které mají tendenci se za silně kyselých podmínek rozkládat. Pro tyto účely lze využít karboxylové kyseliny, jelikož jsou poměrně slabými kyselinami.

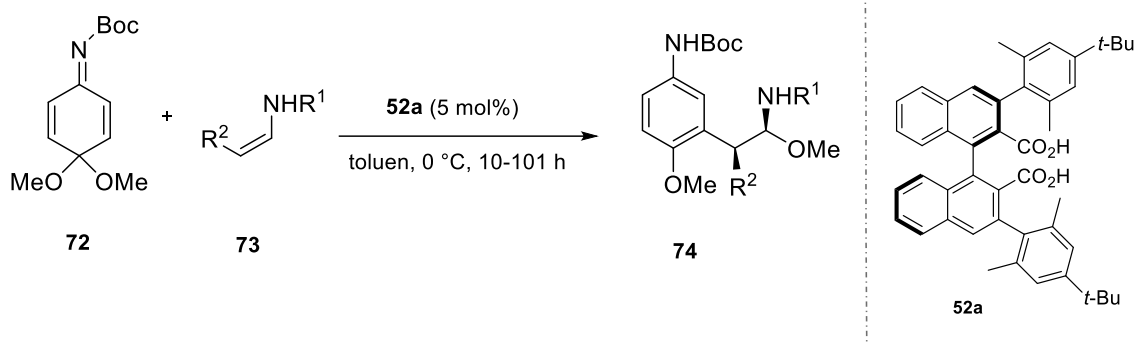
Moruoka a kol. vyvinuli axiálně chirální dikarboxylové kyseliny s binaftylovou kostrou (**Schéma 6, 52a**) a následně prokázali jejich katalytickou aktivitu při asymetrické Mannichově reakci aromatických *N*-Boc iminů (**69**) s *tert*-butyl diazoacetátem (**70**). Odpovídající  $\beta$ -amino- $\alpha$ -diazoacetáty (**71**) byly získány v dobrých výtěžcích (38-89 %) a s vysokou enantioselektivitou (85-96 % ee).<sup>41</sup>

**Schéma 6:** Asymetrická Mannichova reakce za katalýzy chirální dikarboxylové kyseliny.<sup>41</sup>



Axiálně chirální dikarboxylové kyseliny také účinně aktivují chinon imin katalýzu (**Schéma 7, 72**). Tyto karboxylové kyseliny (**52a**) byly zcela poprvé použity v asymetrické Brønstedově kyselých katalýzách skupinou Maruoka. Uvedená konjugovaná adice, následovaná rearomatizací s eliminací methanolu, poskytla  $\alpha$ -amino- $\beta$ -aryl etherové produkty (**74**) ve výtěžku 53-89 % s výbornou enantioselektivitou 94-96 % ee.<sup>42</sup>

**Schéma 7:** Asymetrická syntéza  $\alpha$ -amino- $\beta$ -aryl etherů.<sup>42</sup>



Axiálně chirální dikarboxylové kyseliny byly dále využity například ve čtyřkomponentové Ugiově reakci<sup>43</sup> či Diels-Alderově reakci<sup>44</sup>, kde vystupují opět již zmíněné chinon imin ketaly jakožto elektrofil.

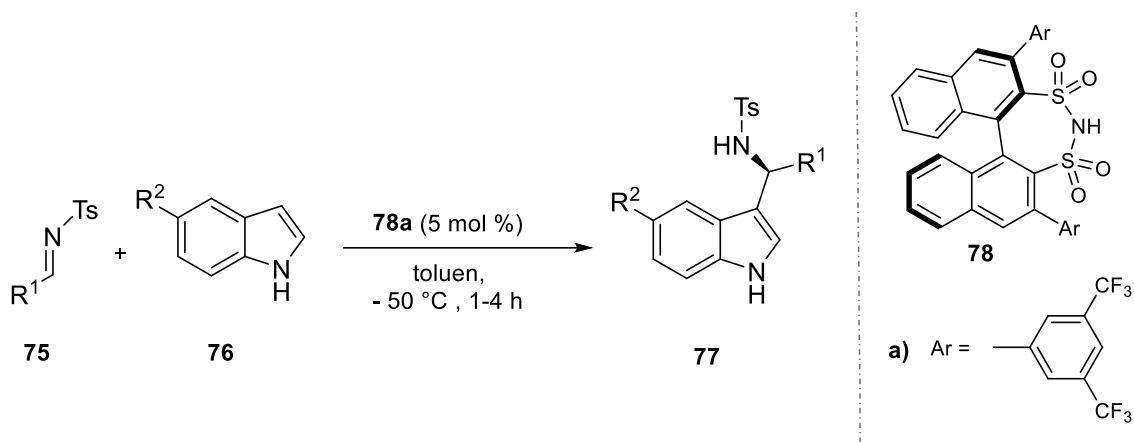
### *Sulfonové kyseliny a jejich deriváty*

Brønstedova kyselost katalyzátorů úzce souvisí s jejich katalytickou aktivitou. Vyšší kyselost sulfonových kyselin tak potencionálně může vést k většímu rozsahu substrátů a obecně k širšímu využití pro katalýzu. D-kafrsulfonová kyselina (CSA) je příkladem chirální látky, která sice nevykazuje atropisomerii, nicméně se jedná o velmi používanou Brønstedovu kyselinu v asymetrické syntéze. Zhou kol. prokázali katalytickou aktivitu D-CSA při enantioselektivní Friedel-Craftsově reakci Michaelova typu. Adicí indolů na chalkony vznikly odpovídající  $\beta$ -indolyl ketony za dosažení mírného enantiomerního přebytku (0-37 % ee).<sup>45</sup> Z atropisomerních látek jsou velmi atraktivními Brønstedovými katalyzátory chirální 1,1-binaftyl-2,2-disulfonová kyselina (BINSa) a odpovídající disulfonimidy (DSI).

Ve srovnání s CSA ( $pK_a = 1.2$ )<sup>46</sup> je BINSa mnohem silnější kyselinou, jejíž hodnota  $pK_a$  byla vypočtena na  $-9.6$  v dimethylsulfoxidu.<sup>47</sup> Lee a kol. prokázali katalytickou aktivitu disulfonimidů při asymetrické Friedel-Craftsově reakci indolů (**Schéma 8, 76**) s aldiminy (**75**). Za katalýzy (**78a**) probíhala adice velmi hladce s dobrými výtěžky (60-90 %) a vynikající enantioselektivitou (84-95 % ee).<sup>48</sup>

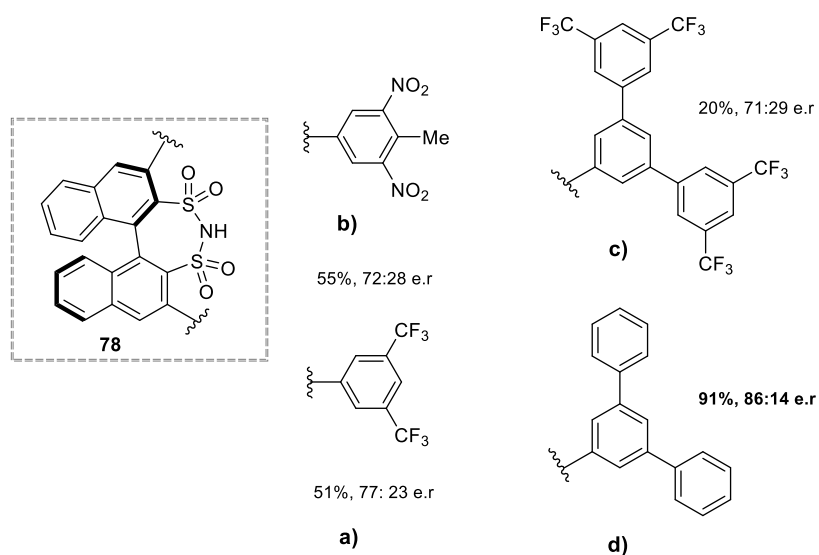
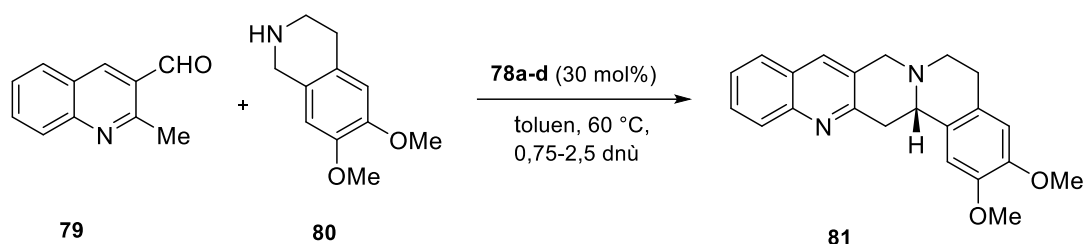


**Schéma 8:** Friedel-Craftsova reakce katalyzovaná chirálním DSI odvozeným od BINSAs.<sup>48</sup>



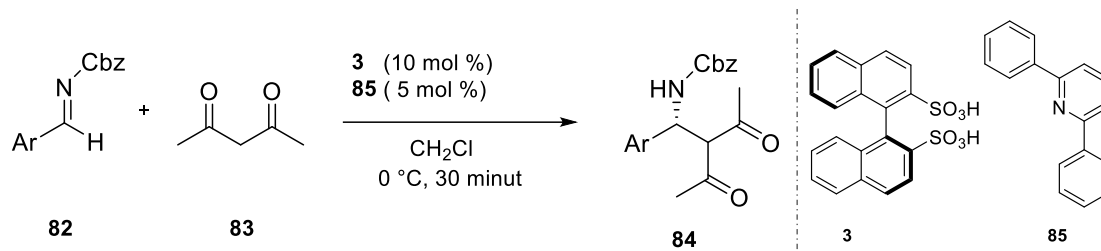
Li a kol. navrhli syntézu isochinolinonaftyridinu (**Schéma 9, 81**) prostřednictvím intramolekulární Mannichovy cyklizace za katalýzy substituovaných DSI. Zajímavé je, že nejvyšší enantiosektivita byla získána s katalyzátorem **78d**, navzdory nepřítomným elektron-akceptorním substituentům. Naopak mnohem nižší konverze a také enantiosektivita bylo dosaženo za použití **78a**, který obsahuje trifluormethylové skupiny. Autoři však dále neposkytli vysvětlení těchto nepředpokládaných výsledků.<sup>49</sup>

**Schéma 9:** Syntéza isochinolinonaftyridinu za katalýzy 3,3-disubstituovaných DSI.<sup>49</sup>



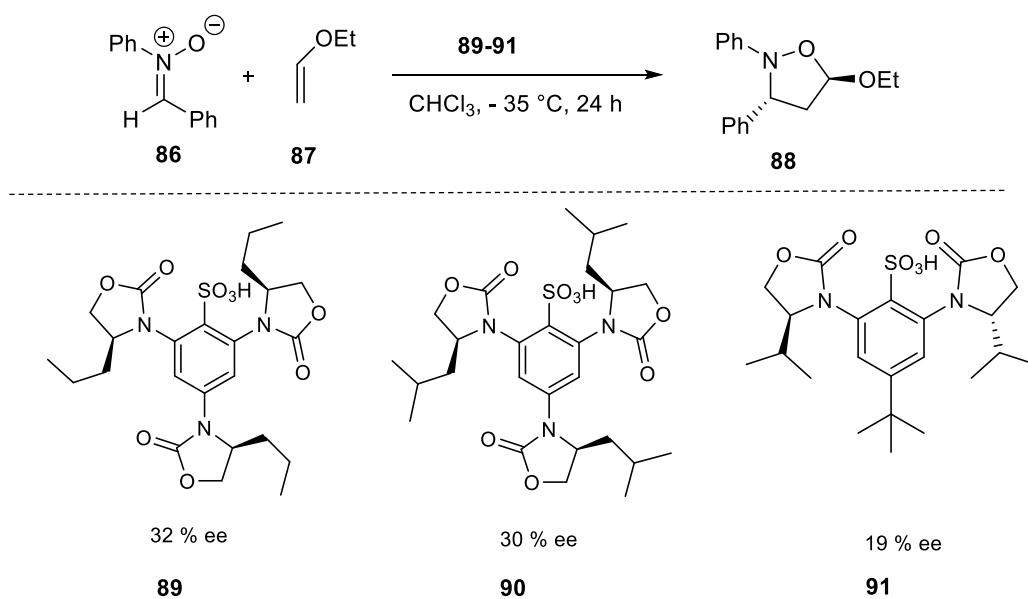
Chirální organické soli skládající se z Brønstedovy kyseliny a báze se řadí mezi nejslibnější katalyzátory moderní asymetrické syntézy. Hatano a kol. využili chirální BINSÁ amoniové soli v enantioselektivní Mannichově reakci aldiminů (**Schéma 10, 82**) s acetylacetonem (**83**). Odpovídající produkt byl získán pro uvedenou Brønstedovu sůl ve výtěžku 74 % a s enantioselektivitou 92 % ee. V tomto případě aminová část (**85**) vystupuje jako substituent v polohách 3,3. Komplexací s achirálními aminy lze snadno regulovat jak kyselost, tak objemnost BINSÁ katalyzátoru.<sup>50</sup>

**Schéma 10:** Enantioselektivní Mannichova reakce katalyzována BINSA amoniovou solí.<sup>50</sup>



Jakubec a kol. uvedli syntézu nových axiálně chirálních sulfonových kyselin (**Schéma 11, 89-91**). Katalytická aktivita těchto silných Brønstedových kyselin byla následně demonstrována v enantioselektivní nitron/enol ether 1,3-dipolární cykloadici. Vzniklé isoxazoliny (**88**) byly získány ve výtěžku 79-83 % s enantioselektivitou 8-32 % ee.<sup>51</sup>

**Schéma 11:** Vybrané chirální sulfonové kyseliny katalyzující enantioselektivní 1,3-dipolární cykloadici.<sup>51</sup>



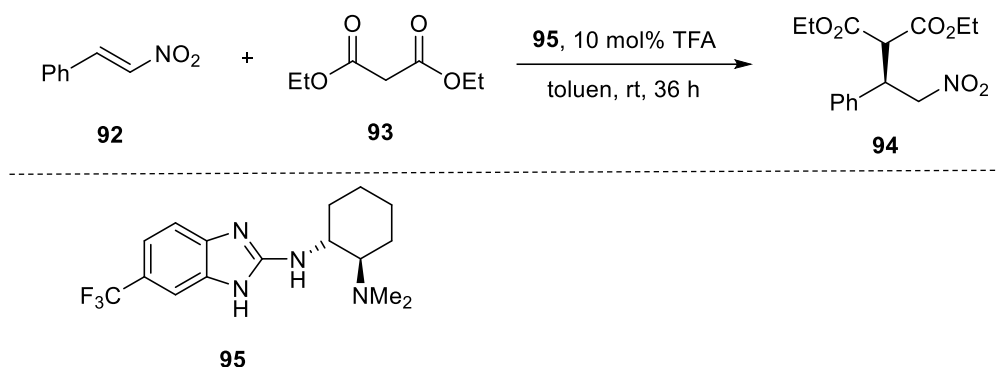
V roce 2012 Enders a kol. uvedli syntézu nových planárních sulfonových kyselin, jakožto silně kyselých Brønstedových katalyzátorů. Následně jejich katalytickou aktivitu demonstrovali při asymetrické Mannichově reakci a odpovídající produkty byly získány v excelentních výtěžcích (92-93 %) s enantioselektivitou 2-20 % ee.<sup>52</sup>

### 3.3 Chirální benzimidazoly v asymetrické syntéze

Benzimidazoly se vyznačují zásaditým charakterem, vysokou stabilitou a také schopností podílet se na tvorbě vodíkové vazby. Tyto zásadní vlastnosti měly hlavní podíl na rozvoji benzimidazolových derivátů v asymetrické syntéze. Přítomnost aminoskupiny či *N*-heterocyklického jádra umožňuje molekule vystupovat jako báze, ale také jako Brønstedova kyselina, která je schopná, prostřednictvím NH protonu, tvořit vodíkovou vazbu.<sup>53</sup>

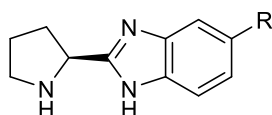
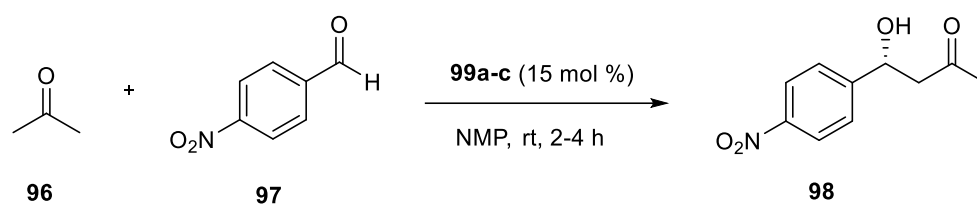
V roce 2009 Nájerova skupina uvedla nové organokatalyzátory, obsahující 2-aminobenzimidazolovou jednotku, které následně aplikovali při Michaelově reakci dialkylmalonátů s nitroalkeny. Příkladem je reakce diethylmalonátu (**Schéma 12, 93**) s nitrostyrenem (**92**), která byla katalyzována benzimidazolovým derivátem (**95**). Při reakci byla také použita 10 mol% TFA jakožto kokatalyzátor reakce. Odpovídající produkt byl získán ve výtěžku 67 % v enantiomerní čistotě 91 % ee.<sup>54</sup>

**Schéma 12:** Michaelova adice katalyzovaná derivátem 2-aminobenzimidazolu.<sup>54</sup>



Reddy a kol. zkoumali katalytickou aktivitu pyrrolidin-benzimidazolových organokatalyzátorů při asymetrické aldolové reakci acetonu s *p*-nitrobenzaldehydem (**Schéma 13, 97**). Jednalo se především o zjištění vlivu R skupiny na benzimidazolovém kruhu na výtěžek a enantiosektivitu. Nejlepších výsledků bylo dosaženo za použití katalyzátoru (**99c**) (93 %, 46 % ee), kde přítomnost elektron-akceptorní esterové skupiny zvyšuje kyselost imidazolového NH protonu.<sup>55</sup>

**Schéma 13:** Aldolová reakce za katalýzy pyrrolidin-benzimidazolových derivátů.<sup>55</sup>



**99**

a) R = H

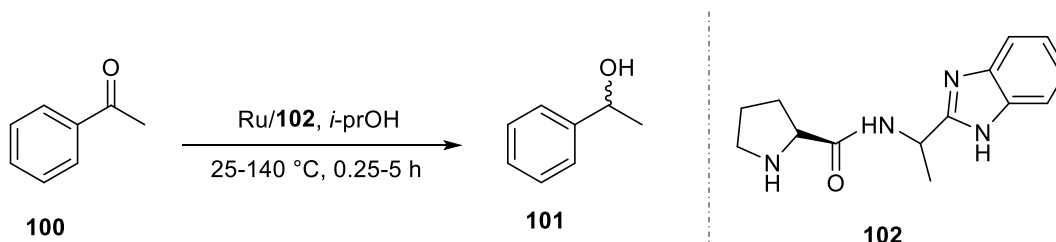
b) R = Me

c) R = COOMe

Za poslední dvě desetiletí se chirální benzimidazoly objevily v řadě publikací také jako ligandy pro různé přechodné kovy. Například se jedná o asymetrické allylové alkylace<sup>56</sup>, [3+2] cykloadice<sup>57</sup> či hydrogenace prochirálních ketonů<sup>58</sup>.

Li a kol. aplikovali benzimidazolové deriváty jako komplexy s rutheniem ( $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ ) při asymetrické transférové hydrogenaci arylových ketonů na alkoholy. Příkladem je transferová hydrogenace acetofenonu (**Schéma 14, 100**) v isopropylalkoholu (*i*-prOH) katalyzovaná **102**/( $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ ). Chirální alkoholy byly získány v enantiomerní čistotě 11-64 % ee, přičemž bylo zjištěno, že rozsah enantioselektivity závisí na teplotě. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při nejvyšší reakční teplotě (140 °C).<sup>59</sup>

**Schéma 14:** Asymetrická transférová hydrogenace katalyzovaná **102**/( $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymen})]_2$ ).<sup>59</sup>



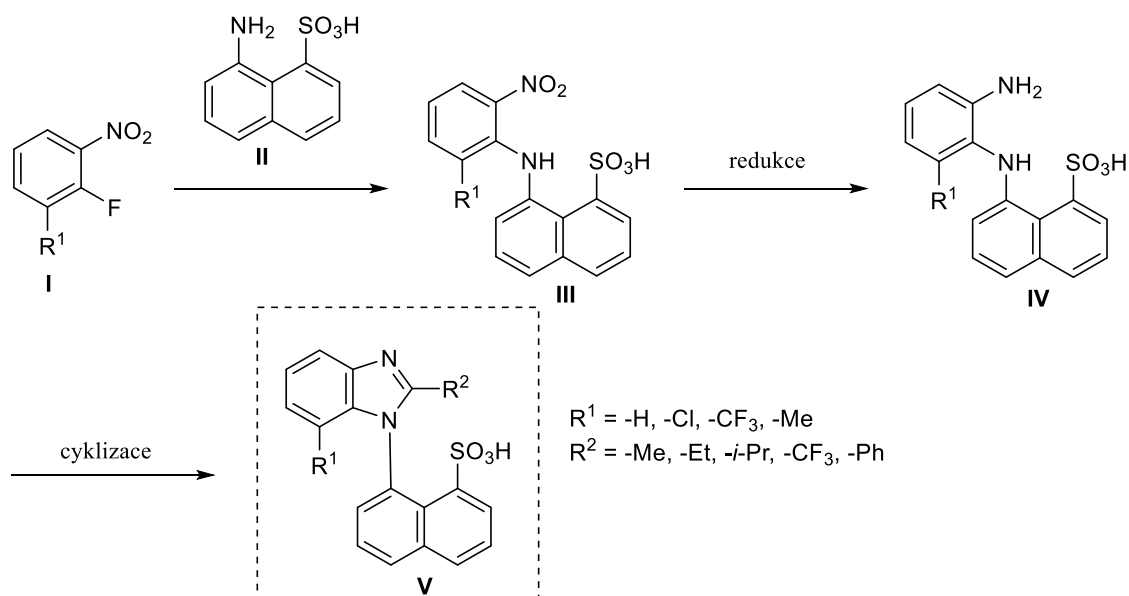
## 4 VÝSLEDKY A DISKUZE

Následující kapitola popisuje syntetickou cestu vedoucí k axiálně chirálním derivátům benzimidazolu a benzimidazonu či jejich analog obsahující kyselou funkční skupinu. Jednotlivé reakční kroky budou rozebrány. Následně bude popsán návrh možné modifikace kyselé skupiny. Dále bude diskutována kyselost jednotlivých derivátů ve smyslu naměřené hodnoty  $pK_a$  a reaktivity na modelové reakci.

### 4.1 Návrh syntetické cesty

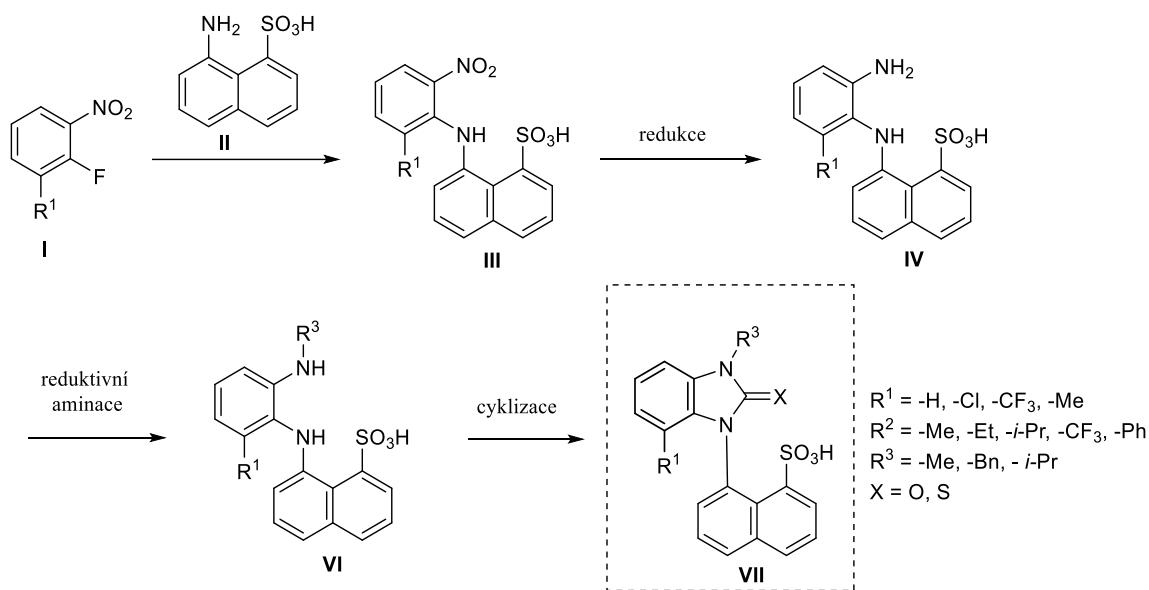
Syntéza atropisomerních derivátů benzimidazolu a benzimidazonu či jejich analog vychází z komerčně dostupných a levných výchozích látek. Syntetická cesta vedoucí k derivátům benzimidazolu vychází z aromatické nukleofilní substituce 1-fluor-2-nitrobenzenu (bez či se substitucí  $R^1$  (**I**)) s 8-aminonaftalen-1-sulfonovou kyselinou za vzniku látky **III**. Následujícím krokem je redukce nitroskupiny na aminoskupinu za vzniku intermediátu **IV**. Posledním krokem je cyklizace na finální deriváty benzimidazolu s různou substitucí  $R^2$  (**V**, **Schéma I**).

**Schéma I:** Syntetická cesta vedoucí k axiálně chirálním derivátům benzimidazolu.



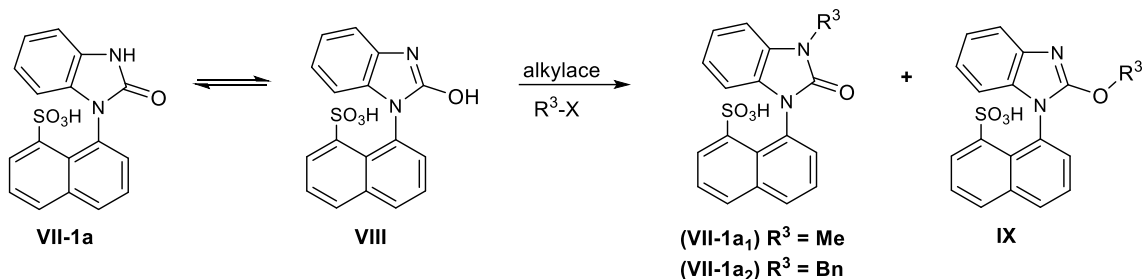
Příprava axiálně chirálních derivátů benzimidazolonu či thioanalog taktéž vychází z aromatické nukleofilní substituce, následované redukcí nitroskupiny na aminoskupinu za vzniku intermediátu **IV** (**Schéma II**). Další krokem je zavedení substituentu na volnou amino skupinu pomocí reduktivní aminace za vzniku látky **VI**. Poté následuje cyklizace za vzniku benzimidazolonů či benzimidazolthionů (**VII**).

**Schéma II:** Syntetická cesta vedoucí k axiálně chirálním derivátům benzimidazolonů či jejich analog.



Výhody zavedení alkyly na NH skupinu spočívají nejen ve zlepšení rozpustnosti látek v organických rozpouštědlech, ale také ve zvýšení energetické bariéry oproti derivátům s volnou NH skupinou, kde by mohlo docházet k tautomerii. Výhodou syntézy přes reduktivní aminaci oproti alkylaci již zcyklizovaného benzimidazolonu je jistota toho, že alkylyl bude zavedený na NH skupině. Při alkylaci benzimidazolonu by se totiž mohla alkylovat také OH skupina druhého tautomeru. (**Schéma III**).

**Schéma III:** Alkylace benzimidazolonu **VII-1-1** a vznik možného vedlejšího produktu po alkylaci tautomeru **VII-1-1-1**.

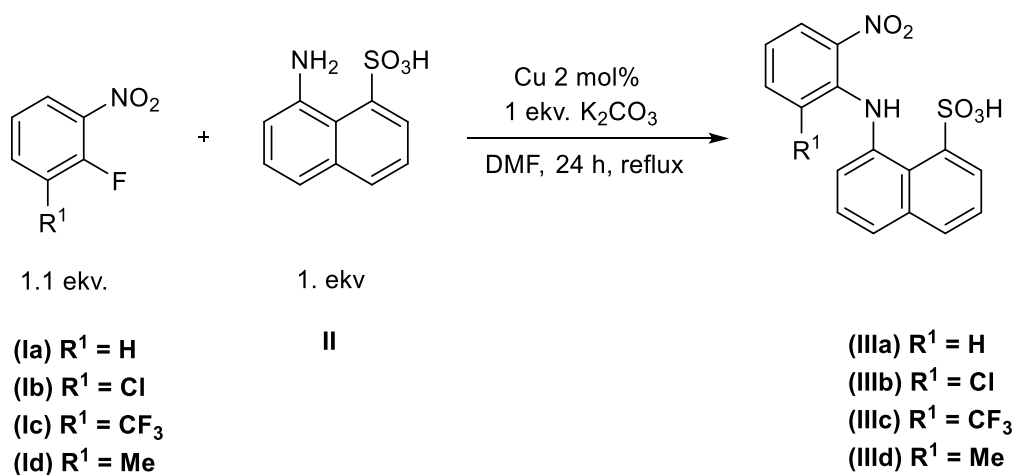


## 4.2 Příprava intermediátů pro cyklizační reakce

Prvním krokem této syntetické cesty byla již výše zmíněná aromatická nukleofilní substituce. Nejprve byl testován způsob z diplomové práce Mgr. Jany Pospíšilové<sup>60</sup>, a to reakce v dimethylsulfoxidu (DMSO) za laboratorní teploty v přítomnosti KOH (4 ekv.). Po analýze reakční směsi nebyl pozorován žádný produkt.

Dalším přístupem, který byl taktéž převzat z literatury<sup>2</sup>, byla mědi katalyzovaná aromatická nukleofilní substituce s 8-aminonaftalen-1-sulfonovou kyselinou (**II**) (**Schéma IV**).

**Schéma IV:** Aromatická nukleofilní substituce s 8-aminonaftalen-1-sulfonovou kyselinou.



Pomocí tohoto postupu se úspěšně podařilo připravit **látky IIIa, IIIb a IIIc**. Syntéza látky **IIId** nebyla příliš úspěšná a dle LC/MS vznikal žádaný produkt pouze z 18 % a ve velké směsi vedlejších produktů. Byla snaha o optimalizaci reakčních

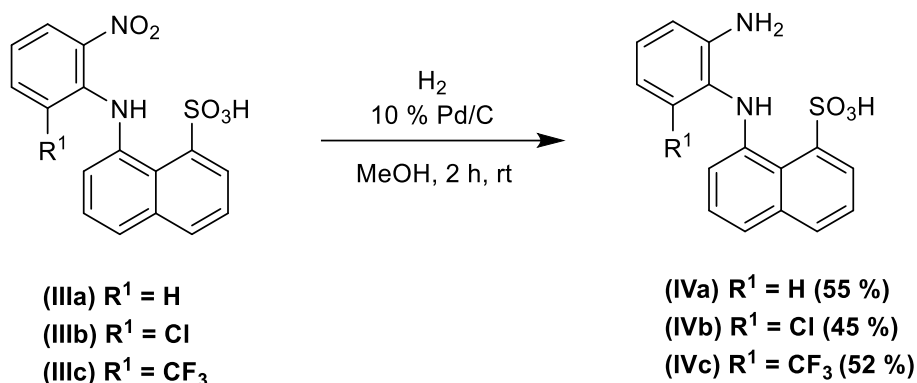


podmínek. Úpravou reakčních podmínek se však produkt nepodařilo připravit, a tudíž bylo od přípravy derivátu s methylovou skupinou opuštěno.

Úskalí prvního reakčního kroku bylo obecně v izolaci připravených nitro derivátů z reakční směsi. Připravené látky jsou jednak velmi dobře rozpustné ve vodě, nepodařilo se je tedy izolovat vysrážením z kyselé vody, jak je popsáno v publikovaném postupu, jednak byla reakční směs velmi tmavá, i vzhledem k tomu, že se jedná o barevné produkty. V reakční směsi muselo docházet k rozkladným pochodům, které zhoršovaly izolaci látky. Připravené intermediáty tedy obecně nebyly izolovány, ale pouze předzpracovány extrakcí do ethylacetátu (EtOAc). Byla snaha o optimalizaci izolačního postupu pro látku **IIIa**, jako modelové látky. Po reakci byla provedena dvojnásobná extrakce, nejprve systémem EtOAc a 10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, kdy byly vyextrahovány nečistoty a produkt byl poté z vodné fáze extrahován do EtOAc po okyselení 36 % HCl na pH 1. Po odpaření byl extrakt rozpuštěn v malém množství methanolu (MeOH) a nakapán do ledové vody, vyloučila se sraženina, která byla zfiltrována. Ukázalo se však, že je příliš hydrofobická a na filtračním papíře se rozpouštěla. Tento postup tedy nebyl vhodný. Byla snaha také o optimalizaci reakčního rozpouštědla, kdy byl místo dimethylformamidu použit *N*-methyl-2-pyrrolidon za předpokladu, že se jedná, za zvolených reakčních podmínek, o stabilnější rozpouštědlo a nemuselo by docházet k rozkladným procesům. Nicméně změna rozpouštědla v izolaci látky nepomohla. Pro usnadnění extrakce jako jediného čistícího procesu byla směs po okyselení 36% HCl a naředění vodou nejprve dvakrát vymíchána s aktivním uhlím a přefiltrována přes křemelinu. Tento proces usnadňoval extrakci. Látky musely být extrahovány do velkých objemů EtOAc z důvodu již zmíněné velké rozpustnosti ve vodě.

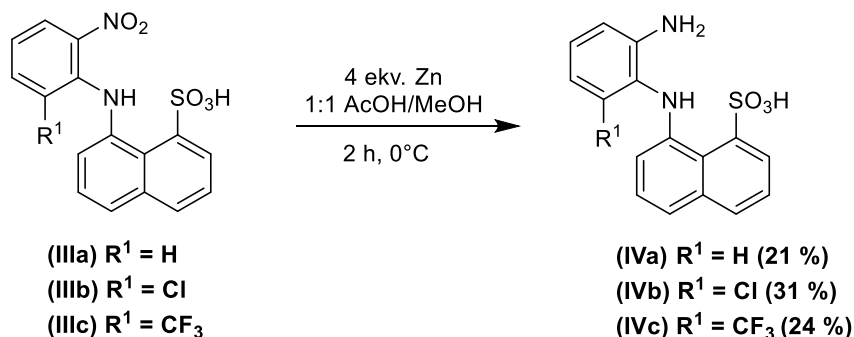
Dalším krokem byla redukce nitroskupiny, kde byla jako první metoda zvolena redukce vodíkem, katalyzovaná palladiem na aktivním uhlí (**Schéma V**) v MeOH. Po zreagování výchozí látky (**IIIa-c**) na deriváty **IVa-c** byla reakční směs zfiltrována přes křemelinu a MeOH byl odpařen na RVO. Odparek byl rozpuštěn v malém objemu MeOH a nakapán do vychlazené 10 % HCl. Vzniklé deriváty byly získány ve výtěžku 55, 45 a 52 % (počítáno přes dva reakční kroky).

**Schéma V:** Redukce nitroskupiny vodíkem.



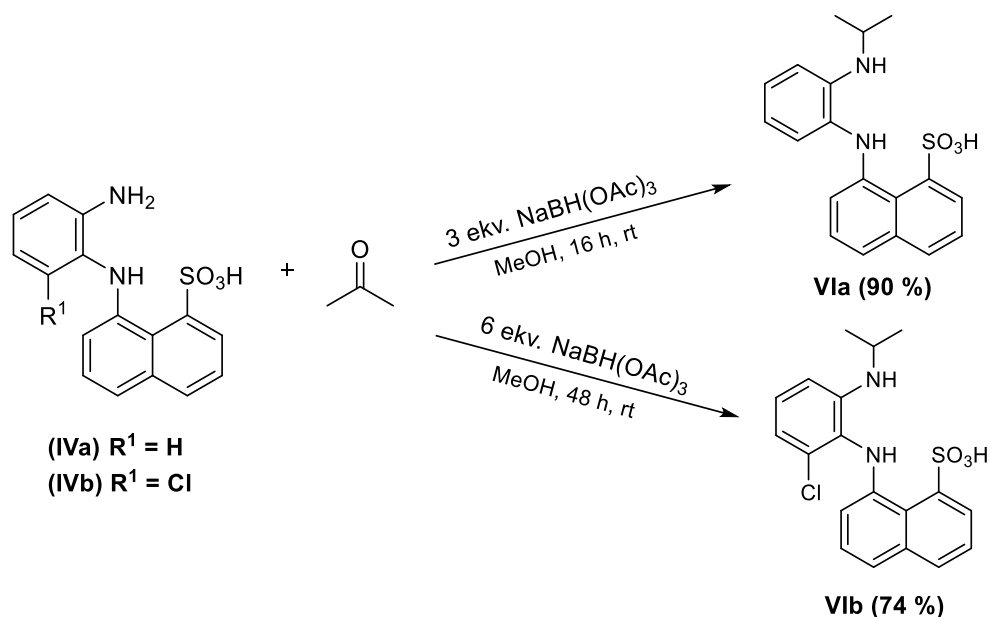
Z důvodu vysoké ceny katalyzátoru (10 % Pd/C) a vzhledem k velkým navážkám výchozích látek, byla jako alternativa pro redukci nitro skupiny vyzkoušena redukce zinkem ve směsi  $CH_3COOH/MeOH$  (**Schéma VI**). Reakce byla úspěšná a vzniklý produkt **IVb** byl po zfiltrování srážen z vychlazené 10 % HCl. Látka byla získána ve formě béžového prášku ve výtěžku 31 %. Izolace látek **IVa**, **IVc** však byla problematictější, jelikož se z kyselé vody nevysrážely. Látka **IVa** byla extrahována do EtOAc a získána ve výtěžku 21 %. Produkt **IVc** se nevysrážel ani po extrakci do EtOAc. Látku se podařilo izolovat až po vyextrahování nečistot do organické fáze z 10 %  $K_2CO_3$ , kdy vzniklý produkt zůstal ve vodné fázi a poté byl po okyselení extrahován do organické fáze. Po odpaření bylo ještě nutné látku přechistit pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (10:1), čímž byl produkt **IVc** získán ve formě hnědého prášku ve výtěžku 24 %. Výtěžky byly opět počítány přes dva reakční kroky.

**Schéma VI:** Redukce nitroskupiny zinkem v kyselém prostředí.



Pro přípravu derivátů benzimidazolonu a jejich analog bylo výhodné před cyklizací, jak již bylo zmíněno výše, nejprve zavést jednoduchý substituent. Jako jednoduchá metoda pro tyto účely byla zvolena redukční aminace. Reakcí diaminu (**IVa**, **IVb**) s acetonem v přítomnosti redukčního činidla triacetoxyborohydridu sodného ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ) se podařilo připravit látky **VIa**, **VIb** (Schéma VII). Vzniklé produkty byly izolovány nakapáním reakční směsi do destilované vody a zfiltrvány. Látky byly získány ve výtěžku 90 a 74 %.

Schéma VII: Příprava intermediátů **VIa**, **VIb** pomocí redukční aminace.



### 4.3 Cyklizační reakce pro přípravu derivátů benzimidazolu

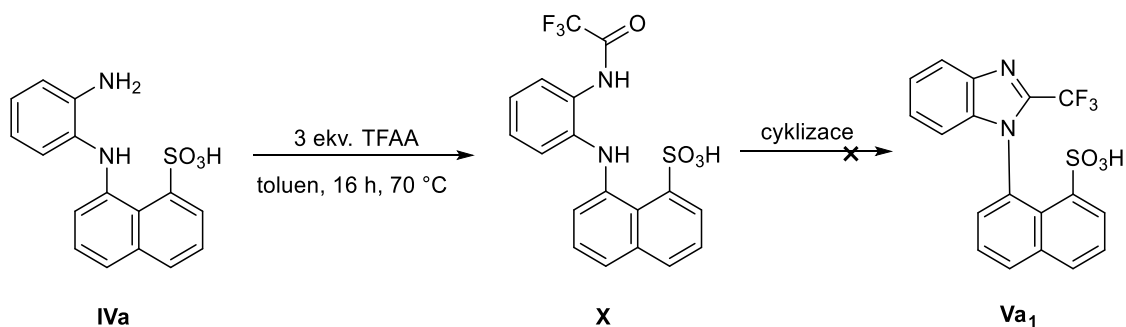
Činidel pro cyklizaci diaminů za vzniku benzimidazolů se nabízí velká řada v závislosti na tom, jaký substituent  $\text{R}^2$  má být v molekule obsažen a v rámci stejného  $\text{R}^2$  se rovněž nabízí více přístupů. Jako činidla se využívají anhydridy kyselin, orthoestery či aldehydy v kyselém prostředí. Bereme-li v úvahu, že cyklizací připravených intermediátů se vytvoří chirální osa s předpokládanou vysokou bariérou, cyklizace může být komplikovaná.

### Cyklizace pomocí anhydridů karboxylových kyselin

Pro první cyklizační reakci byl zvolen postup navazující na předchozí výzkum v naší skupině. Byla tedy nejprve snaha o zavedení  $\text{CF}_3$  skupiny jako substituentu  $\text{R}^2$ .  $\text{CF}_3$  skupina má velkou sterickou náročnost<sup>61</sup> a byl zde předpoklad, že bude látka dobře rozpustná v řadě organických rozpouštědlech, což je dobrým předpokladem pro katalytickou účinnost.

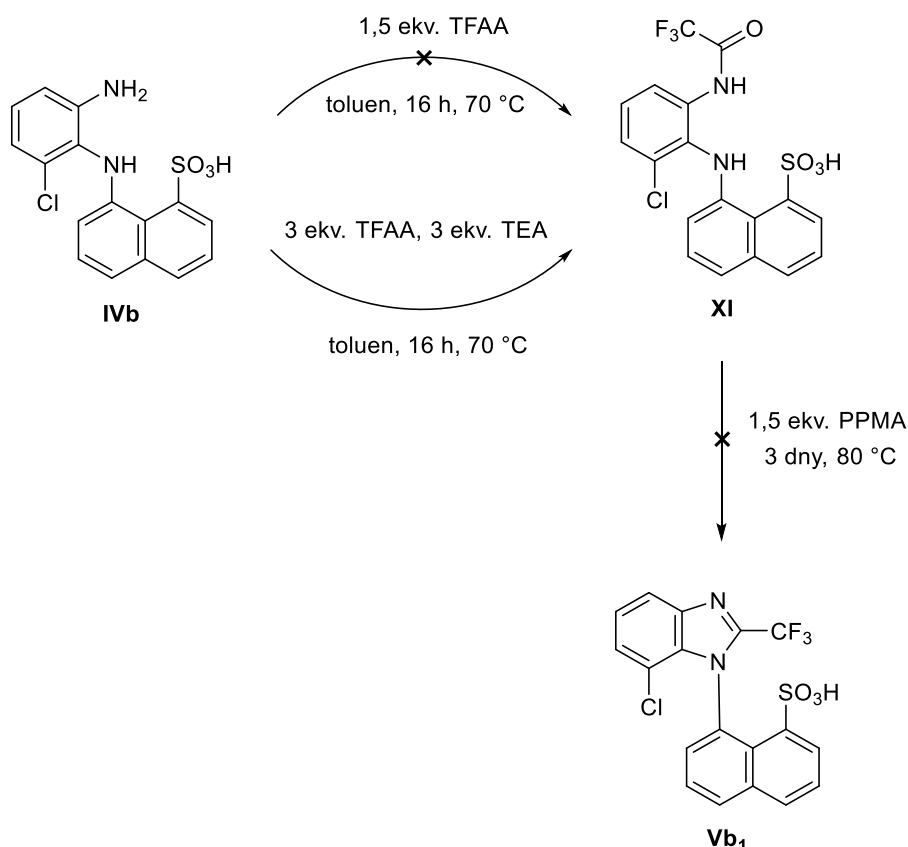
Cyklizace byla testována na derivátu **IVa** a byla provedena pomocí anhydridu kyseliny trifluoroctové (TFAA) v toluenu (**Schéma VIII**). Ukázalo se, že se látka nacykluje, ale pouze acyluje. K dodatečné cyklizaci byla testována různá činidla jako  $\text{P}_2\text{O}_5$  či Eatonovo činidlo (PPMA) nebo vysoká teplota ( $220^\circ\text{C}$ ), ale žádná z reakcí neposkytla cyklický produkt **Va<sub>1</sub>**.

**Schéma VIII:** Cyklizace látky **IVa** za použití anhydridu kyseliny trifluoroctové.



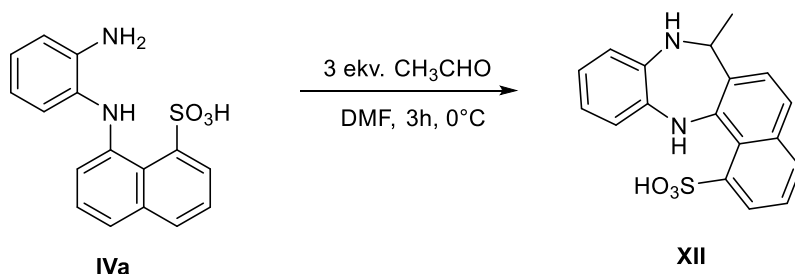
Reakce byla dále testována pro derivát **IVb**. Za podmínek uvedených ve **schématu IX** očekávaný acylovaný produkt **XI** oproti derivátu **X** nevznikal ani ve stopovém množství. Acylovaného intermediátu bylo dosaženo až při použití báze triethylaminu (TEA). Ovšem ani u tohoto derivátu nedocházelo k cyklizaci po několika dnech zahřívání reakční směsi s Eatonovým činidlem, proto bylo od přípravy těchto derivátů upuštěno.

**Schéma IX:** Reakce derivátu **IVb** s anhydridem kyseliny trifluoroctové.



Dalším anhydridem, který byl testován, byl anhydrid kyseliny octové a výsledný derivát by tedy obsahoval –Me skupinu v poloze R<sup>2</sup>. Tento derivát by šlo také připravit reakcí s reaktivnějším acetaldehydem. Tato reakce byla testována Mgr. Monikou Tomanovou pro derivát **IVa**, produkt vznikal čistě i bez kyselé katalýzy, reakce byla katalyzována přítomnou sulfonovou kyselinou v molekule. Ovšem se ukázalo, že se nejedná o benzimidazol, ale o naprosto jinou látku (**Schéma X**).

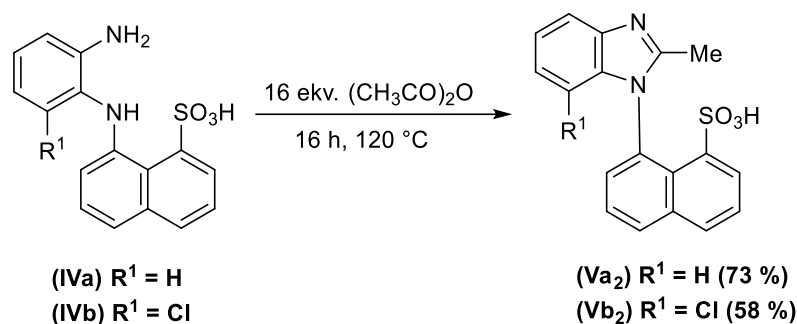
**Schéma X:** Vznik sedmičlenného kruhu (**XII**) cyklizací acetaldehydem.



Proto byly pro cyklizaci zvoleny anhydridy kyselin. Deriváty **Va<sub>2</sub>**, **Vb<sub>2</sub>** byly připraveny zahříváním látky **IVa** a **IVb** v anhydridu kyseliny octové při 120 °C. Látky

byly po reakci zfiltrovány, surový výtěžek byl 88 a 69 %. Látka **Va<sub>2</sub>** byla velmi nerozpustná, jako čistící proces bylo zvoleno vymíchání v DMSO a látka byla získána čistá ve výtěžku 73 %. Látka **Vb<sub>2</sub>** byla krystalována ze směsi MeOH a 5% roztoku NaOH a po okyselení a ochlazení byla zfiltrována a získána ve výtěžku 58 % (**Schéma XI**).

**Schéma XI:** Cyklizace za použití anhydridu kyseliny octové.

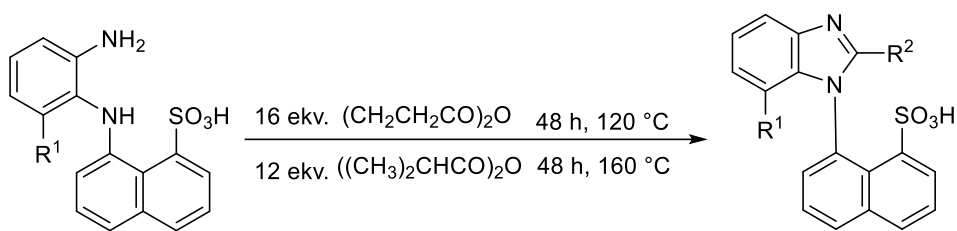


Souběžně byla také testována metoda cyklizace pomocí orthoesteru pro deriváty obsahující -Cl a -CF<sub>3</sub> skupinu v poloze R<sup>1</sup> a výsledky budou uvedeny níže.

Látky, kde R<sup>2</sup> je -Et, *i*-Pr byly rovněž připraveny cyklizací s anhydridy, a to s anhydridem kyseliny propionové a izobutyrové (**Schéma XII**). Takovým způsobem byly připraveny deriváty **Va<sub>3</sub>**, **Vb<sub>3</sub>**, **Vb<sub>4</sub>**. Všechny tři látky byly po skončení reakce z reakční směsi zfiltrovány a surový výtěžek byl 89, 80 a 81%. Produkt **Va<sub>3</sub>** vykazoval omezenější rozpustnost, proto byl krystalován ze směsi MeOH/CHCl<sub>3</sub> (5:1) a byl získán ve výtěžku 75 %. Látky **Vb<sub>3</sub>** a **Vb<sub>4</sub>** byly po skončení reakce z reakční směsi zfiltrovány a surový výtěžek byl 80 a 81%. Po přečištění pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (7:1) byly látky izolovány ve výtěžku 32 a 48 %. Látky se pravděpodobně díky přítomnosti velmi polární funkční skupiny zadržovaly na koloně. Do budoucna bylo by vhodné místo preparativní chromatografie zvolit k čištění uvedených látek rovněž krystalizaci.

Cyklizací propioanhydridem vznikala látka **Vc<sub>3</sub>**, avšak pouze z 56 % ve směsi s dalšími vedlejšími produkty. Chromatograficky nešlo produkt oddělit. Čistý produkt byl izolován až po krystalizaci ze směsi ethanol/voda (10:1) ve velmi nízkém výtěžku 12 %. Vzhledem ke komplikovanosti syntézy derivát **Vc<sub>4</sub>** nebyl připravován.

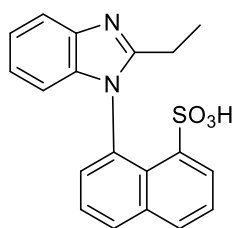
### Schéma XII: Cyklizace pomocí anhydridů karboxylových kyselin.



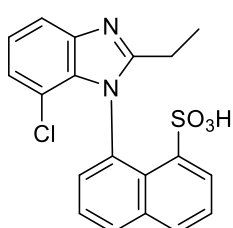
(IVa) R<sup>1</sup> = H

(IVb) R<sup>1</sup> = Cl

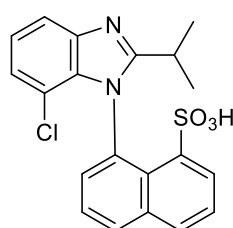
(IVc) R<sup>1</sup> = CF<sub>3</sub>



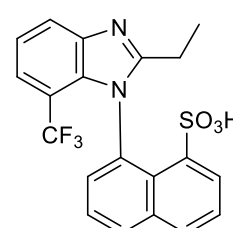
Va<sub>3</sub> (75 %)



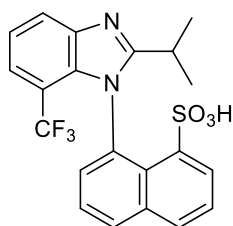
Vb<sub>3</sub> (32 %)



Vb<sub>4</sub> (48 %)



Vc<sub>3</sub> (12 %)



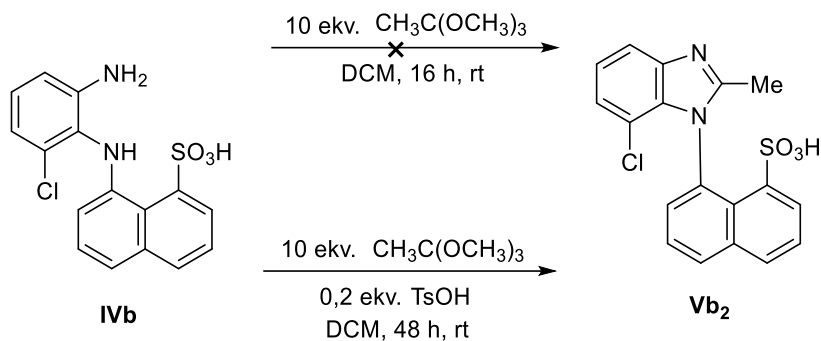
Vc<sub>4</sub> (nesyntetizován)

### Cyklizace za použití orthoesterů

Jak již bylo zmíněno v úvodu kapitoly, dalším způsobem, jak lze cyklizovat aromatické diaminy na benzimidazoly je kyselá katalyzovaná reakce s orthoestery. První reakcí, která byla testována, byla reakce látky **IVb** s trimethyl-orthoacetátem (CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Bylo zjištěno, že bez kyselé katalýzy k reakci nedochází a reakci zřejmě nekatalyzuje ani přítomná sulfonová skupina v molekule (**Schéma XIII**).

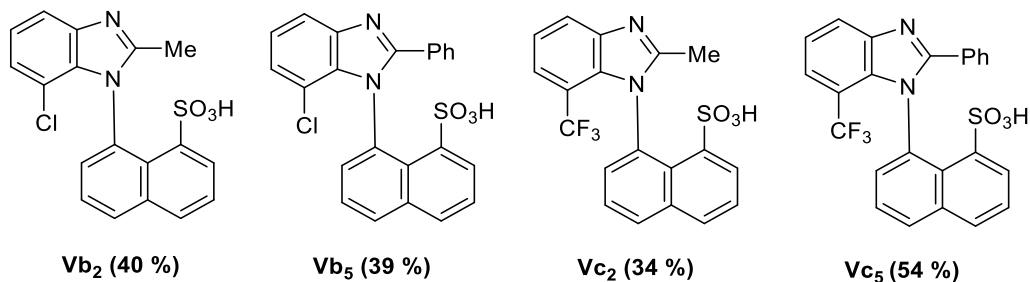
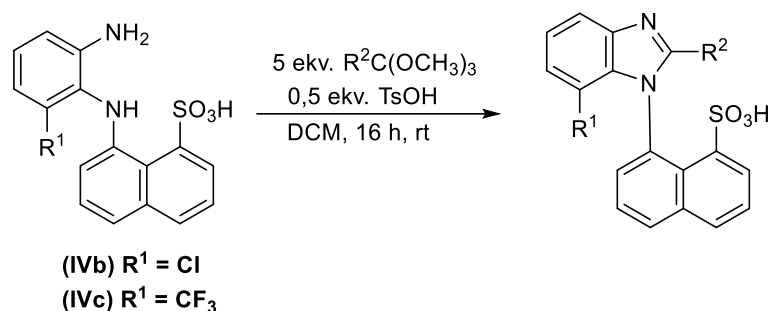
Stejná reakce byla tedy provedena za katalýzy *p*-toluensulfonovou kyselinou (0,1 ekv.), přičemž dle LC/MS konverze na produkt **Vb<sub>2</sub>** byla jen 50 %. V reakční směsi také vznikl iminoether, jakožto meziprodukt cyklizace. Do reakční směsi bylo přidáno opět 0,1 ekv. katalyzátoru, avšak poměr produktu k výchozí látce se změnil jen nepatrně.

**Schéma XIII:** Zkušební cyklizace diaminu **IVb** pomocí orthoesteru  $(\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3)$ .



Pokus byl poté opakován s 5 ekv. trimethyl-orthoacetátu a 0,5 ekv. *p*-toluensulfonové kyseliny, čímž bylo dosaženo 100% konverze (**Schéma XIV**). Vzniklý produkt byl zfiltrován a poté přečištěn na sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (10:1) za vzniku bílého prášku ve výtěžku 40 %. Reakce byla několikrát opakována, nicméně izolované výtěžky byly vždy kolem 40 %. Látka se patrně zadržuje na koloně. Cyklizací pomocí  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$  byly připraven také derivát **Vc<sub>2</sub>** ve výtěžku 34 %. Dále byla cyklizace provedena s trimethyl-orthobenzoátem a byly získány produkty **Vb<sub>5</sub>** a **Vc<sub>5</sub>** ve výtěžku 39 a 54 %.

**Schéma XIV:** Příprava derivátů benzimidazolu cyklizací s orthoestery.





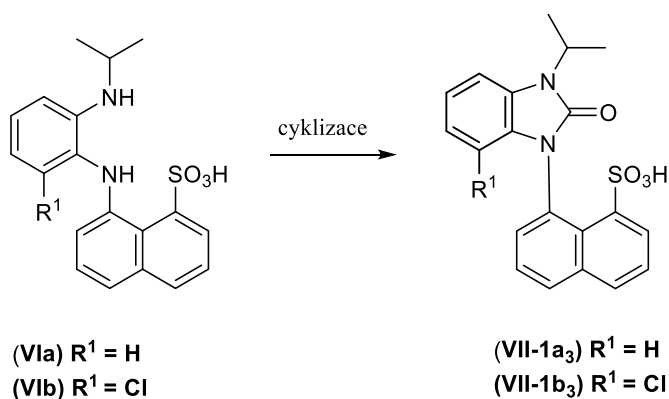
Porovnáním dvou výše uvedených postupů cyklizace na benzimidazoly se zdá být výhodnější použití anhydridů karboxylových kyselin. Derivát **Vb<sub>2</sub>** byl připraven jak cyklizací s anhydridem kyseliny (58 %), tak pomocí orthoesteru (40 %). Pro přípravu látky **Vc<sub>2</sub>**, kde R<sup>1</sup> je -CF<sub>3</sub>, byla jako první možnost zvolena cyklizace s orthoestery, čímž byl derivát získán ve výtěžku 34 %. Pro porovnání, cyklizací pomocí anhydridu kyseliny propionové byla připravena látka **Vc<sub>3</sub>**, avšak ve velmi nízkém výtěžku (12 %). Další deriváty nebyly tudíž uvedeným postupem připraveny.

## 4.4 Cyklizace na deriváty benzimidazolonu a benzimidazolthionu

Existuje řada cyklizačních činidel, které se nabízejí pro syntézu benzimidazonů a jejich thioanalog. Pro syntézu benzimidazolů se nabízí cyklizace s fosgenem či trifosgenem, také s ethylchlorfomiátem či karbodiimidazolem (CDI). Pro přípravu thioanalog pak analogicky thiofosgen, thiokarbodiimidazol či například CS<sub>2</sub>. V následující kapitole budou diskutovány jednotlivé přístupy.

### 4.4.1 Příprava derivátů benzimidazonu

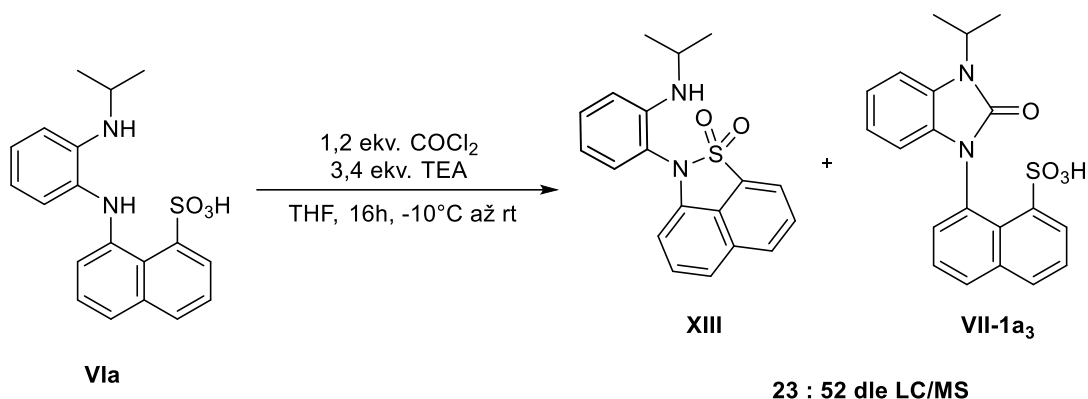
**Schéma XV:** Příprava benzimidazonů.



Prvním derivátem, který byl pro cyklizaci testován byla látka **VIa**. Byla testována řada činidel, viz **tabulka I**. Jestliže bylo k cyklizaci použito CDI, produkt nevznikal, nepomohla ani změna rozpouštědla či zvýšení teploty. Bylo však zjištěno, že pokud reaguje nesubstituovaný diamin **IVa**, látka se pomocí CDI cyklizuje a tato syntetická cesta se dá také alternativně využít a bude popsána v kapitole **4.4.3**.

Pro cyklizaci látky **VIa** bylo tedy zvoleno reaktivnější činidlo a to  $\text{COCl}_2$ . Látka sice reagovala, ale ve směsi byl přítomen produkt **VII-1a<sub>3</sub>** (dle LC/MS 52 %), nezreagovaná výchozí látka (16 %) a vedlejší produkt (23 %). Pokud bylo do směsi přidáno více fosgenu, vznikl pak majoritně vedlejší produkt **XIII**, po jeho izolaci na chromatografické koloně byla předpovězena jeho struktura, viz **schéma XVI**.

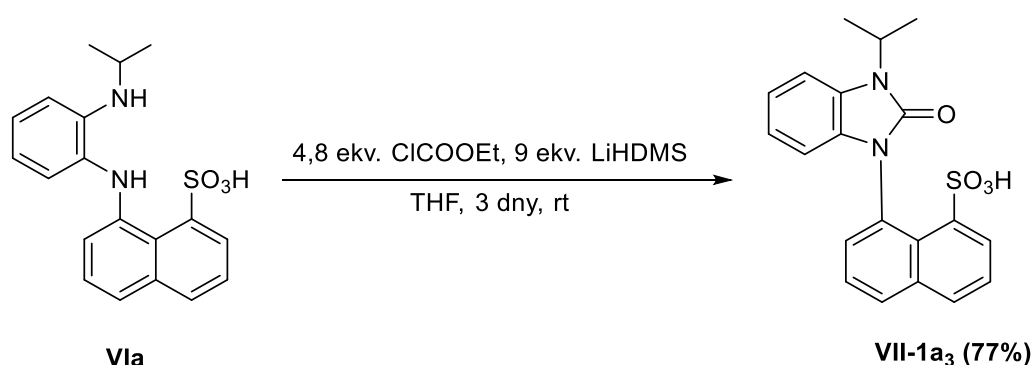
**Schéma XVI:** Cyklizace za použití fosgenu.



Bylo tedy testováno další činidlo a to ethylchlorformiát (**Schéma XVII**). Při použití TEA jako báze však žádaný produkt nevznikal. Obměnou za pyridin byl získán pouze acylovaný meziproduct cyklizace. Při použití báze lithium hexamethyldisilazanu vznikl žádaný produkt čistě bez vedlejších produktů. Při testovací reakci (0,1 mmol) bylo potřeba přidat pouze 3 ekvivalenty báze a 1,2 ekvivalentu ethylchlorformiátu k dosažení téměř 100% konverze. Ve větším měřítku (2,7 mmol) uvedené navážky postačily k dosažení 70% konverze, a proto bylo potřeba do reakční směsi pro dosažení úplné konverze postupně přidat větší množství báze i činidla, viz **schéma XVII**. Po odpaření rozpouštědla byla látka čištěna sloupcovou chromatografií s mobilní fází DCM/MeOH (10:1) a získána jako béžový prášek ve výtěžku 77 %. Současně byl testován rovněž trifosgen na základě poznatků v naší výzkumné skupině. Za laboratorní teploty a použití TEA jako báze produkt vznikal, ale dle TLC nedocházelo k úplné konverzi. K urychlení reakce pomohlo zvýšení teploty na 50 °C a látka byla po izolaci na chromatografické koloně izolována s výtěžkem 69 %.

**Tabulka I:** Testování činidel pro cyklizaci látky **Vla**.

Činidlo	Báze	Rozpouštědlo	Teplota	Konverze	Izolovaný výtěžek
CDI (1 ekv.)	-	THF	rt	-	-
	-	DMF	rt	-	-
	-	DMF	50 °C	-	-
COCl <sub>2</sub> (1.2 ekv.)	TEA (3.4 ekv.)	THF	10 °C	52 %	-
COCl <sub>2</sub> (2.4 ekv.)	TEA (3.4 ekv.)	THF	-10 °C	11 % produkt 66% vedlejší produkt X	-
ClCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (1 ekv.)	TEA (2. ekv.)	DCE	rt	-	-
	( <i>Pyridin</i> )	Pyridin	rt	Vzniká pouze acylovaný produkt	-
ClCOOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (4.8 ekv.)	LiHMDS (9 ekv.)	THF	rt	95 %	77 %
OC(OCCl <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (1.2 ekv.)	TEA (3.6 ekv.)	CHCl <sub>3</sub>	rt	62%	-
OC(OCCl <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2.4 ekv.)	TEA (3.6 ekv.)	CHCl <sub>3</sub>	50 °C	83%	69 %

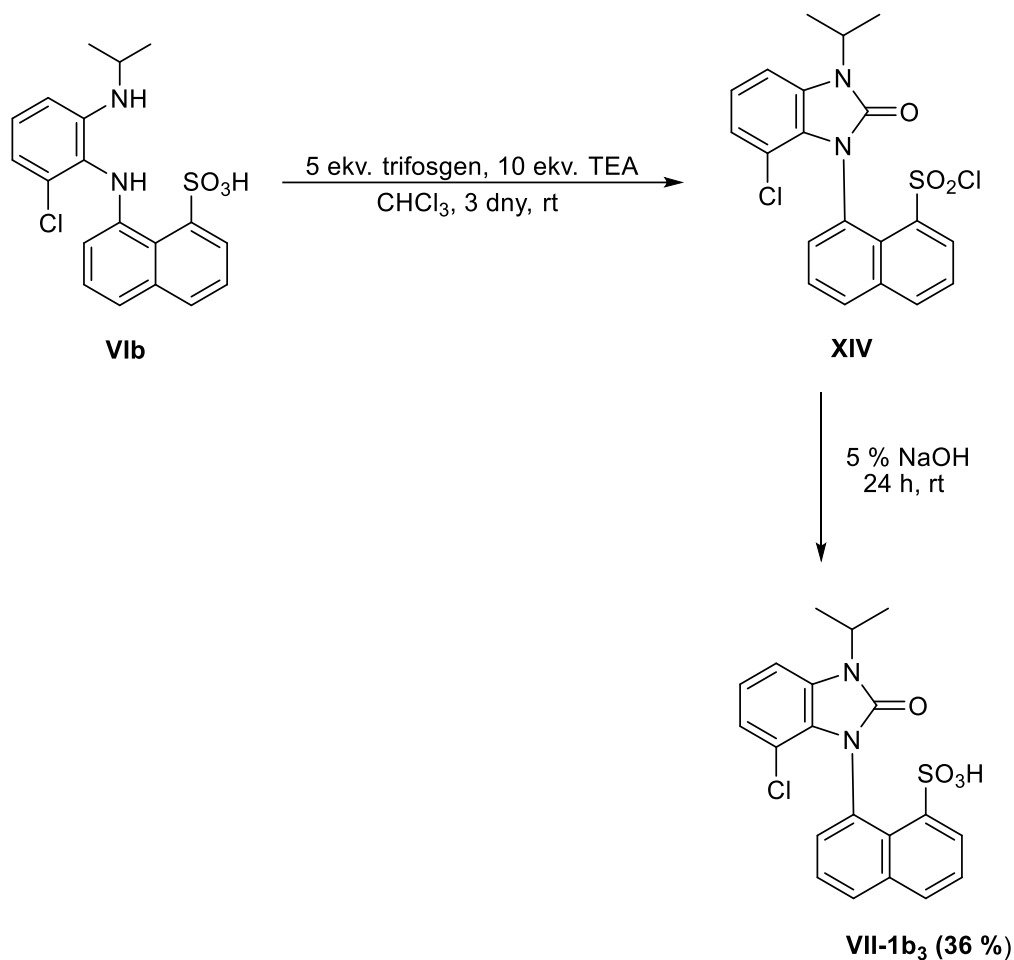
**Schéma XVII:** Nejlepší reakční podmínky pro přípravu derivátu **VII-1a<sub>3</sub>**.

Nejlepší reakční podmínky aplikované k syntéze derivátu **VII-1a<sub>3</sub>** byly aplikovány na přípravu chlor derivátu **VII-1b<sub>3</sub>**. Ukázalo se však, že s ClCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> k reakci vůbec nedochází. Proto byla testována reakce s trifosgenem (**Schéma XVIII**). Při prvním pokusu jsme se mylně domnívaly, že vzniká pouze žádaný derivát benzimidazolonu doprovázený vedlejším produktem. Produkt byl izolován extrakcí DCM

a následně čištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází DCM/hexan (1:1), avšak výtěžek byl velice nízký (16 %). Při dalším pokusu byla reakce detailněji monitorována pomocí HPLC/MS. Ukázalo se, že sice vzniká cyklický benzimidazol, ale rovněž dochází ke chloraci sulfonové kyseliny za vzniku látky **XIV**. Vzniklý chlorid se pak časem rozkládá, a to buď ve vzorku připraveném na LC/MS analýzu nebo při TLC analýze. Tedy i na chromatografické koloně a tím byl výsledek značně zkreslený.

Pro izolaci žádané sulfonové kyseliny bylo potřeba vzniklý sulfonylchlorid hydrolyzovat. Nejprve byla testována bazická extrakce pomocí směsi 10%  $K_2CO_3$  a EtOAc, ale nepodařilo se hydrolyzovat vše. Byla tedy testována kyselá hydrolyza. V kyselém prostředí 10% HCl požadovaná kyselina vznikala, avšak doprovázena nečistotami. Testována byla také bazická hydrolyza, a to nejprve pomocí 10%  $K_2CO_3$ , kde látka **VII-1b<sub>3</sub>** vznikala pouze v malém množství. Sulfonylchlorid (**XIV**) byl nakonec úspěšně hydrolyzován na derivát **VII-1b<sub>3</sub>** pomocí 5 % NaOH. Po zfiltrování vyloučené sraženiny byl vzniklý produkt ve filtrátu okyselen a po filtraci byl produkt ve filtrátu extrahován EtOAc. Derivát **VII-1b<sub>3</sub>** byl získán ve formě béžového prášku ve výtěžku 36 %.

**Schéma XVIII:** Cyklizace na derivát benzimidazolonu pomocí trifosgenu.

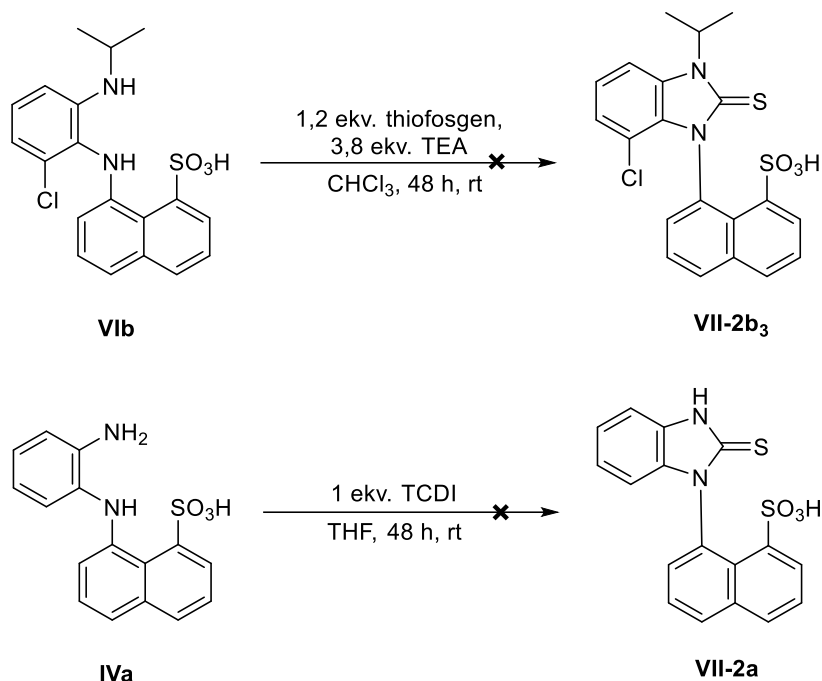


#### 4.4.2 Syntéza analogů benzimidazolonu

K cyklizaci látky **VIb** na derivát benzimidazolthionu (**VII-2b<sub>3</sub>**) byl vyzkoušen thiofosgen (**Schéma XIX**), avšak bez úspěchu. Monitorováním reakce pomocí TLC požadovaný produkt nevznikal.

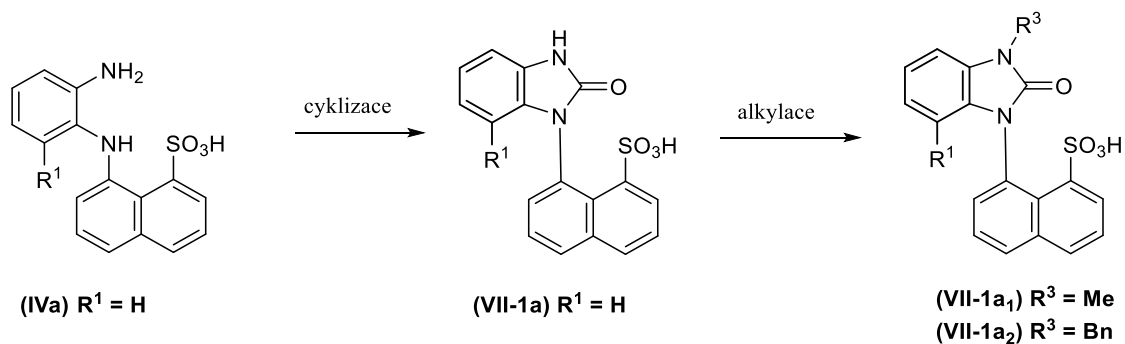
Cyklizace diaminového intermediátu (**IVa**) pomocí thiokarbodiimidazolu (TCDI) taktéž neposkytla derivát benzimidazolthionu (**VII-2a**). Reakce byla monitorována pomocí LC/MS, čímž bylo zjištěno, že se jedná o směs více látek. Na hmotnostním spektru nebyl patrný molekulový ion produktu, ani výchozí látky. Z časových důvodů bylo od syntézy odstoupeno.

**Schéma XIX:** Neúspěšné cyklizace intermediátů **VIb** a **IVa** na deriváty benzimidazolthionu.



#### 4.4.3 Alternativní syntetická cestou vedoucí k benzimidazonům

**Schéma XX:** Alternativní syntetická cesta přípravy derivátů benzimidazonu.

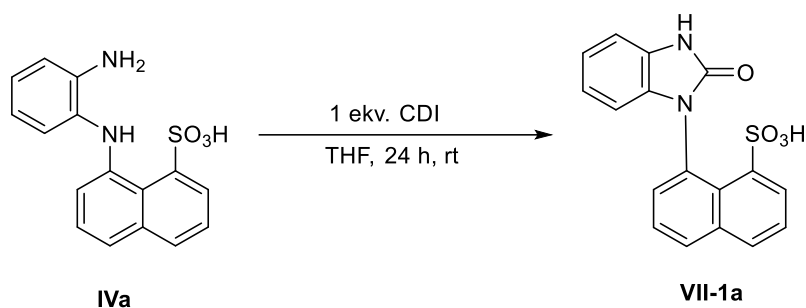


V úvodu kapitoly bylo popsáno, že diamin **IVa** se cyklizuje snadno s použitím karbodiimidazolu na rozdíl od derivátu **VIa** (**Schéma XXI**). Jelikož k cyklizaci stačí jeden ekvivalent CDI, na rozdíl od mnohonásobného většího množství ClCOOEt při prvním přístupu se jevila tato metoda jako výhodná. Po cyklizačním kroku pak stačí látku alkylovat.

Látka **VII-1a** byla po cyklizaci z reakční směsi pouze zfiltrována a analyzována pomocí NMR, ukázalo se, že je látka zřejmě izolována jako sůl s imidazolem. Byla tedy

rozpuštěna ve vodě a pH bylo upraveno uhličitanem na pH 12, aby došlo k vyvázání imidazolu ze soli, po okyselení byla vyloučená látka zfiltrována a čištěna pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (20:1) a získána s výtěžkem 46 %. Po filtraci byla látka rozpuštěna ve vodě a bylo upraveno pH roztoku na pH 12. Po okyselení byl produkt izolován nakapáním směsi do vody a zfiltrován. Látka ve filtrátu byla vymíchána z malého množství vody, zfiltrována, vysušena a poté čištěna pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (20:1). I po izolaci byl produkt dle NMR analýzy znečištěný, a tudíž nebyl plně charakterizován.

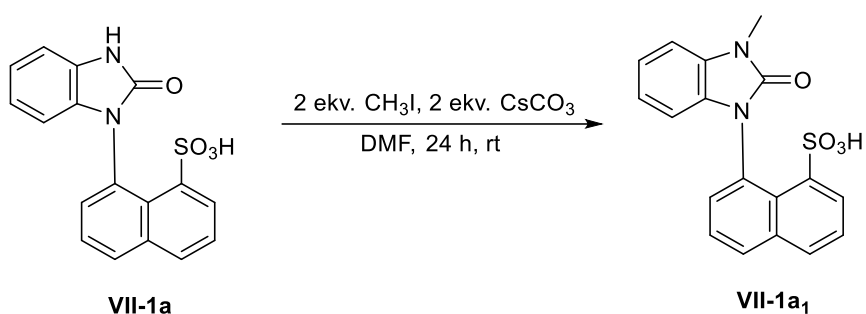
**Schéma XXI:** Cyklizace na derivát benzimidazolonu pomocí CDI.



Pro alkylation volné NH skupiny derivátu **VII-1a** byly zvoleny dva nejjednodušší přístupy, a to alkylation methyljodidem a benzylbromidem.

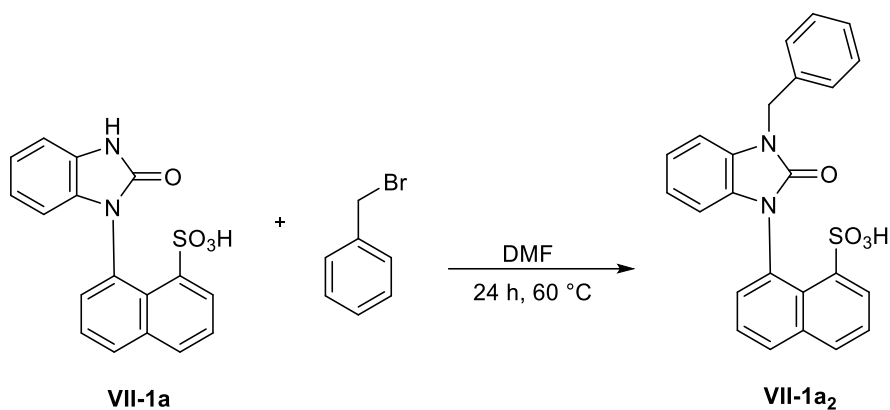
Alkylation pomocí methyljodidu byla testována nejprve pomocí NaH jako báze v bezvodém THF, reakce probíhala pomalu a bylo potřeba přidat do reakční směsi přebytek MeI. Lepší konverze bylo dosaženo za podmínek MeI a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v bezvodém DMF, avšak i v tomto případě bylo třeba přidat nadbytek MeI k dosažení téměř 100% konverze (**Schéma XXII**). Izolace vzniklého produktu **VII-1a<sub>1</sub>** byla však problematictější z důvodu dobré rozpustnosti ve vodě. Látku se nepodařilo vysrážet z kyselé vody a ani při extrakci nepřecházela do organické fáze (EtOAc). Proto byla vodná fáze neutralizována a voda byla odstraněna lyofilizací. Látka byla poté izolována pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (20:1 až 10:1). Produkt byl však podle NMR znečištěný. Při manipulaci s látkou bylo však zjištěno, že je velmi hygroskopická, a tudíž není vhodná jako potenciální katalyzátor.

**Schéma XXII:** Methylace derivátu **VII-1a** pomocí methyljodidu.



Vzhledem k vlastnostem látky **VII-1a<sub>1</sub>** byla snaha o zavedení lipofilnějšího substituentu do molekuly, proto se nabízela alkylace pomocí benzylbromidu. Tato alkylace probíhala velmi čistě s téměř 100% konverzí (**Schéma XXIII**).

**Schéma XXIII:** Benzylace derivátu **VII-1a** za použití benzylbromidu.



Po izolaci však bylo zjištěno, že došlo k odstranění benzylové skupiny, jelikož na hmotnostním spektru byl pozorován pouze molekulový ion patřící výchozí látce **VII-1a**. Patrně došlo k odstranění benzylové skupiny při kyselé extrakci 10% HCl. Jelikož se ukázalo, že derivát s benzylem je nestabilní, syntéza nebyla znovu opakována.

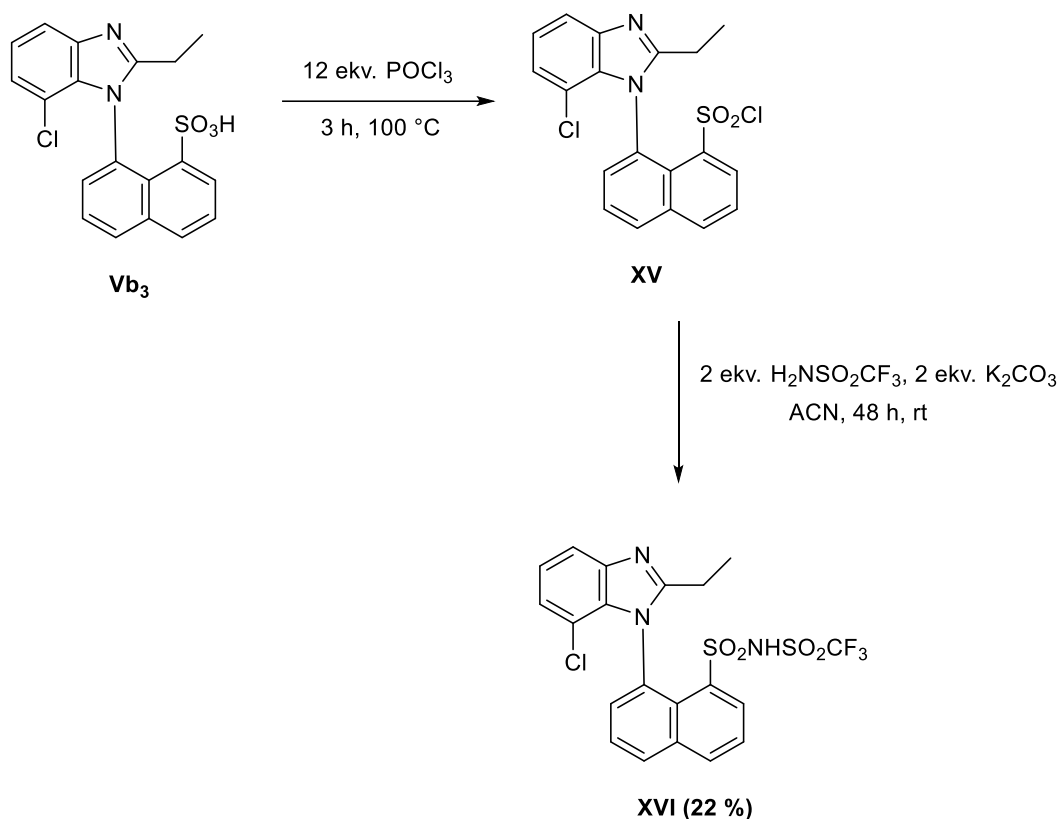


## 4.5 Převedení sulfonové kyseliny na sulfonamidy

Sulfonové kyseliny jsou obecně silné kyseliny. Již v kapitole 3.2.2 byly zmíněny hodnoty  $pK_a$  vybraných derivátů obsahující sulfonovou funkční skupinu. Například pro derivát BINSa odvozený od BINOLu, byla vypočtena hodnota  $pK_a$  na  $-9,6$  v DMSO<sup>47</sup>. Z literatury jsou také známé hodnoty  $pK_a$  pro BINOL fosforečné kyseliny i jejich kyslejší analoga. Pro srovnání hodnota  $pK_a$  *N*-triflylfosforamidu byla stanovena na  $-3,06$  v toluenu, kdežto fosforečná kyselina má v témže rozpouštědle  $pK_a$   $3,15$ .<sup>62</sup>

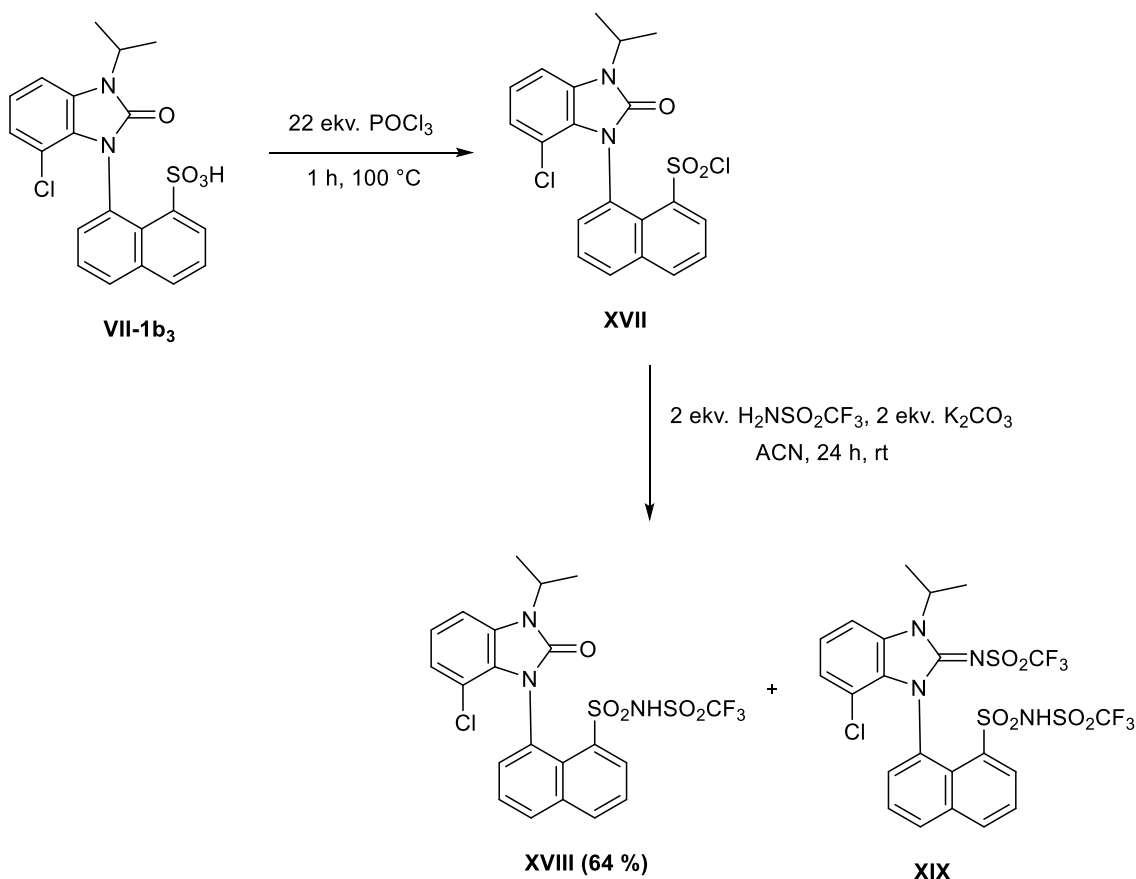
Byli tedy vybráni zástupci z připravených derivátů s cílem převést je na amidy sulfonových kyselin a tím potenciálně zvýšit jejich kyselost. Z připravených derivátů benzimidazolu byla vybrána látka **Vb3**, která byla nejprve převedena pomocí chloridu fosforily (POCl<sub>3</sub>) na sulfonylchlorid **XV** (Schéma XXIV). Po třech hodinách zreagovala výchozí látka **Vb3** na žádaný produkt **XV** z 80 %, a poté se již složení směsi neměnilo. Vzniklý sulfonylchlorid nebyl izolován, ale pouze předzpracován bazickou extrakcí. K připravené látce **XV** byl následně přidán trifluormethansulfonamid (H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) s K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> v acetonitrilu a došlo ke vzniku žádaného sulfonamidu **XVI**. Látka byla poté čištěna sloupcovou chromatografií s mobilní fází DCM/MeOH (100:1 až 20:1). Po okyselení produktu koncentrovanou HBr byla látka ve formě bílého prášku krystalována ze směsi ACN/H<sub>2</sub>O a získána ve výtěžku 22 % (počítáno přes dva reakční kroky).

**Schéma XXIV:** Převedení sulfonové kyseliny látky **Vb<sub>3</sub>** na sulfonamid.



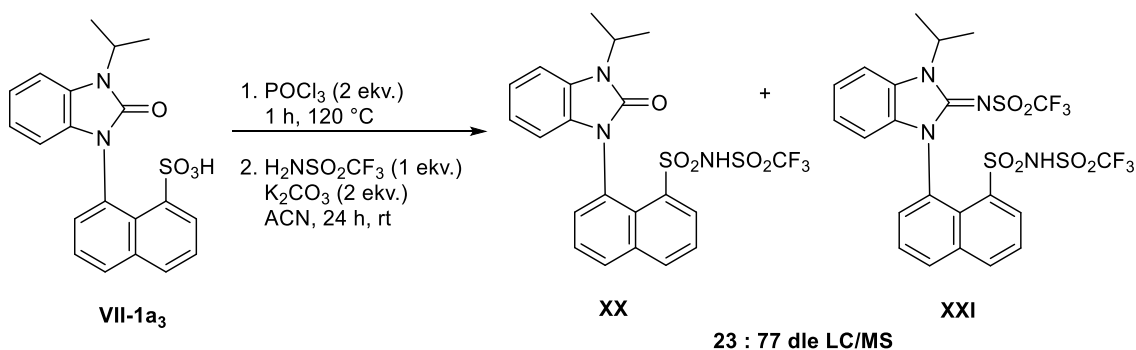
Z derivátů benzimidazolonu byla vybrána látka **VII-1b<sub>3</sub>**, přičemž stejným postupem byl nejprve připraven sulfonylchlorid (**Schéma XXV, XVII**). Stejně jako v předcházejícím případě, byla v reakční směsi stále přítomna výchozí látka, a to i po přidání stejného množství  $\text{POCl}_3$ . Po následné bazické extrakci byl k surovému produktu **XVII** přidán trifluormethansulfonamid. Monitorováním reakce pomocí LC/MS bylo zjištěno, že kromě žádaného sulfonamidu **XVIII**, vznikla také jako vedlejší produkt látka **XIX**. Jelikož vzniklý imin byl přítomen pouze z 20 %, nebylo přistoupeno k hydrolyze, ale snažili jsme se vzniklé produkty oddělit pomocí sloupcové chromatografie. Látky se však nepodařilo separovat. Analýzou NMR nebyl vedlejší produkt patrný, tudíž žádaný derivát **XVIII** byl charakterizován a získán jako béžový prášek ve výtěžku 64 %.

**Schéma XXV:** Převedení sulfonové kyseliny látky **VII-1b<sub>3</sub>** na sulfonamid.



Stejný postup byl opakován také u benzimidazolonu **VII-1a<sub>3</sub>**, kde byl k surovému sulfochloridu přidán pouze 1 ekvivalent trifluormethansulfonamidu s cílem zabránit vzniku nežádoucího vedlejší produktu. V reakční směsi byl však přítomen jako majoritní produkt derivát **XXI** obsahující vzniklý imin (konverze dle LC/MS 77 %) (**Schéma XXVI**).

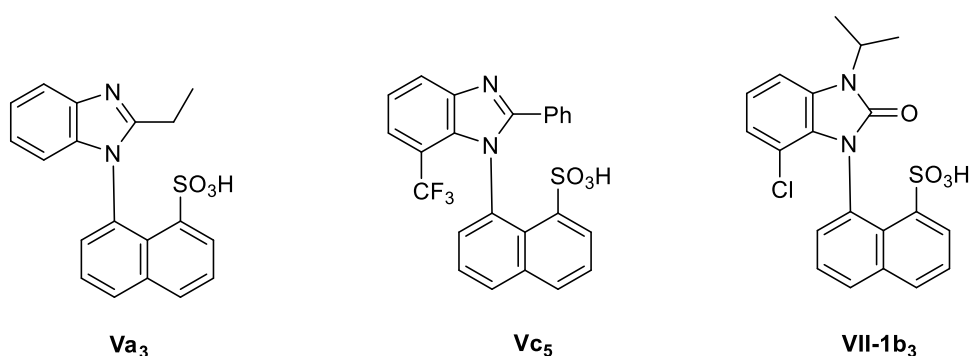
**Schéma XXVI:** Převedení sulfonové kyseliny látky **VII-1a<sub>3</sub>** na sulfonamid.



## 4.6 Chirální separace derivátů a stanovení energetické bariéry

U axiálně chirálních látek je třeba ověřit energetickou bariéru kolem chirální osy a potvrdit přítomnost dvou enantiomerů ve směsi. Pro tyto účely byla zvolena chromatografická separace na chirální koloně. Jelikož připravené látky jsou strukturně podobné, byli vybráni jen reprezentativní zástupci, a to látky **Va<sub>3</sub>**, **Vc<sub>5</sub>** a **VII-1b<sub>3</sub>** (**Obrázek I**).

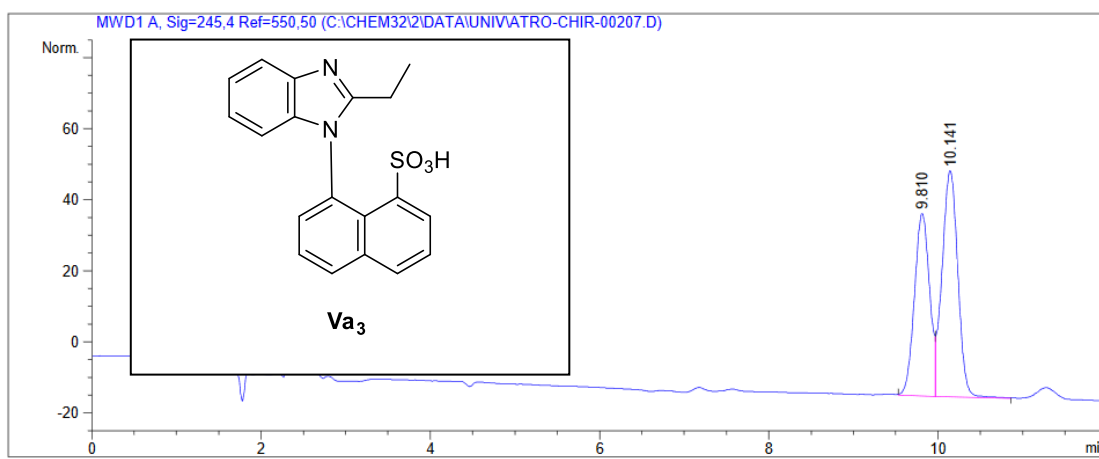
**Obrázek I:** Vybrání zástupci k ověření atropisomerie.



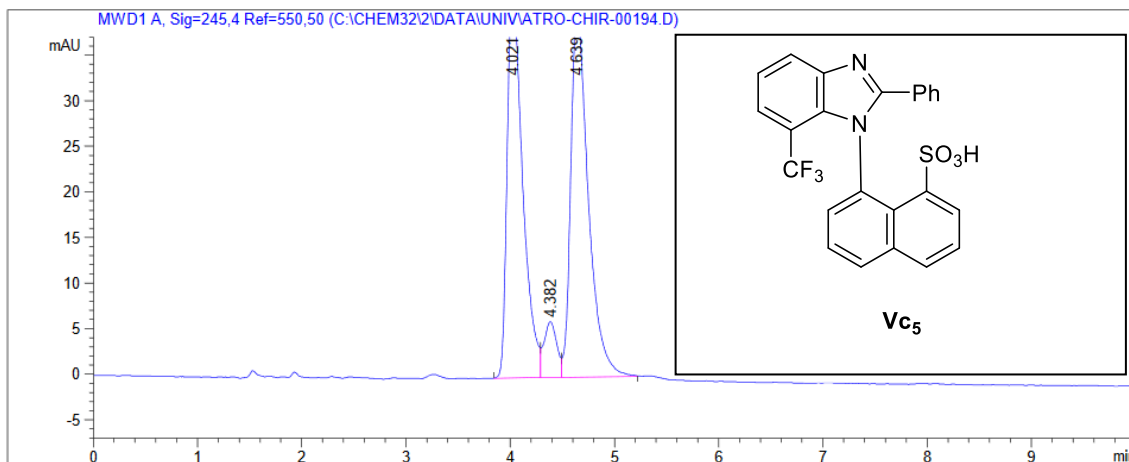
U všech těchto látek byla nalezena vhodná metoda pro rozlišení připravených atropisomerů, viz. **obrázek II**.

**Obrázek II:** Záznamy z chirální HPLC.

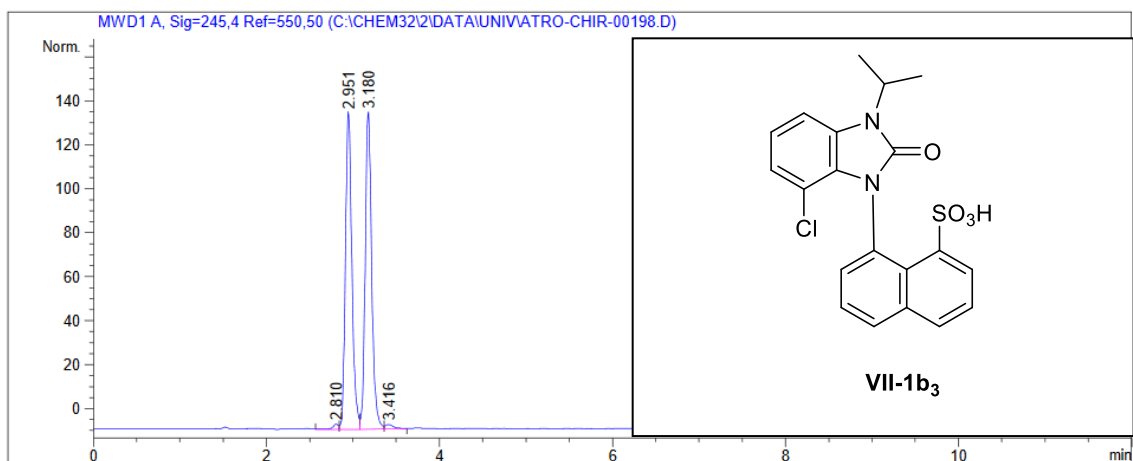
a) retenční čas: **9,810** (plocha v % **43,6**): retenční čas **10,141** (plocha v % **56,4**)



b) retenční čas: **4,021** (plocha v % **45,9**): retenční čas **4,382** (plocha v % **5,4** - *nečistota*):  
retenční čas: **4,639** (plocha v % **48,7**)



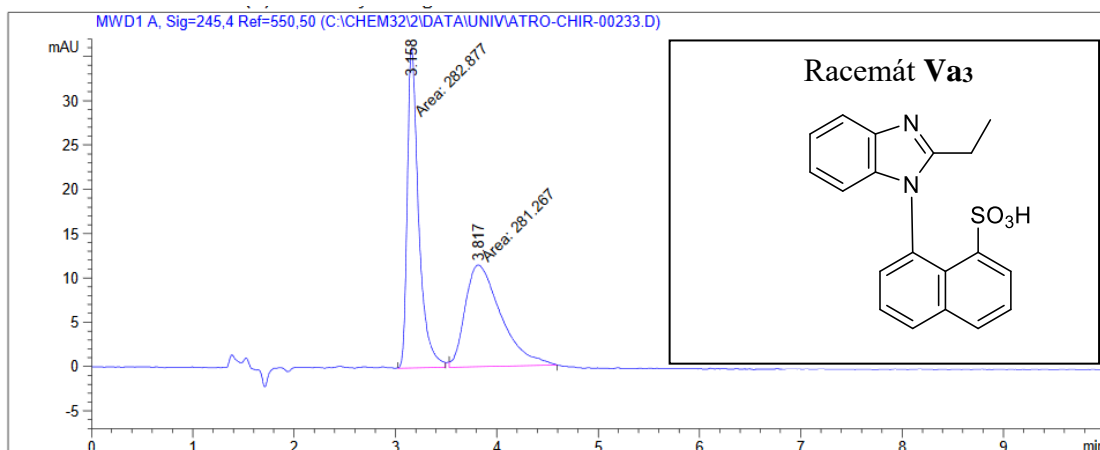
c) retenční čas: **2,951** (plocha v % **48,8**): retenční čas **3,180** (plocha v % **49,4**)



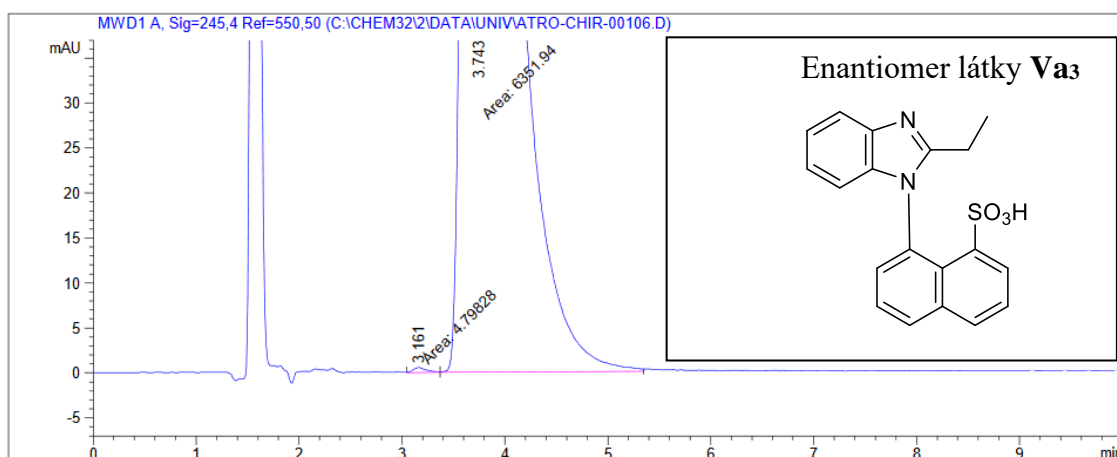
Atropisomer **Va<sub>3</sub>** krystalovala vedoucí mé práce jako diastereomerní sůl s fenyglycinolem. Mým úkolem bylo u čistého enantiomeru stanovit energetickou bariéru. Nejprve byla látka zahřívána v ethylenglykolu při 100 °C, 140 °C a 180 °C. Byly odebrány vzorky vždy po 30 minutách, 90 minutách a 6 hodinách. Ani u jednoho vzorku nebyla pozorována racemizace a energetická bariéra z těchto údajů nelze vypočítat. Bylo pouze ověřeno, že pokud je látka zahřívána na 100 °C v ethylenglykolu, neracemizuje ani po 14 dnech (**Obrázek IIIc**). Jestliže je látka zahřívána po dobu 5 hodin a teplotě 200 °C, pak je pozorováno jen 1,3 % opačného enantiomeru viz. **obrázek III d**. Po delším čase zahřívání na 200 °C již docházelo k rozkladu látky.

**Obrázek III:** Stanovení energetické bariéry.

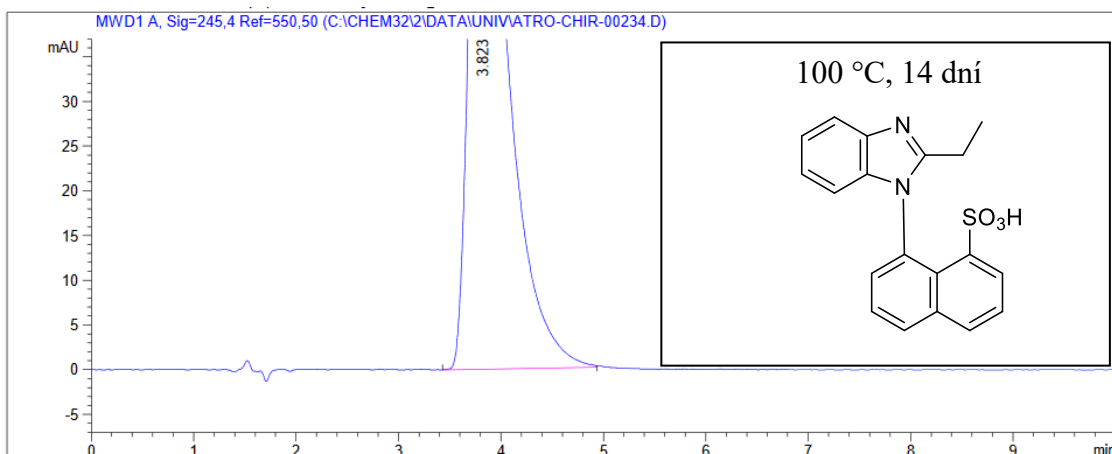
**a)** retenční čas: **3,158** (plocha v % **50,1**): retenční čas **3,817** (plocha v % **49,9**)



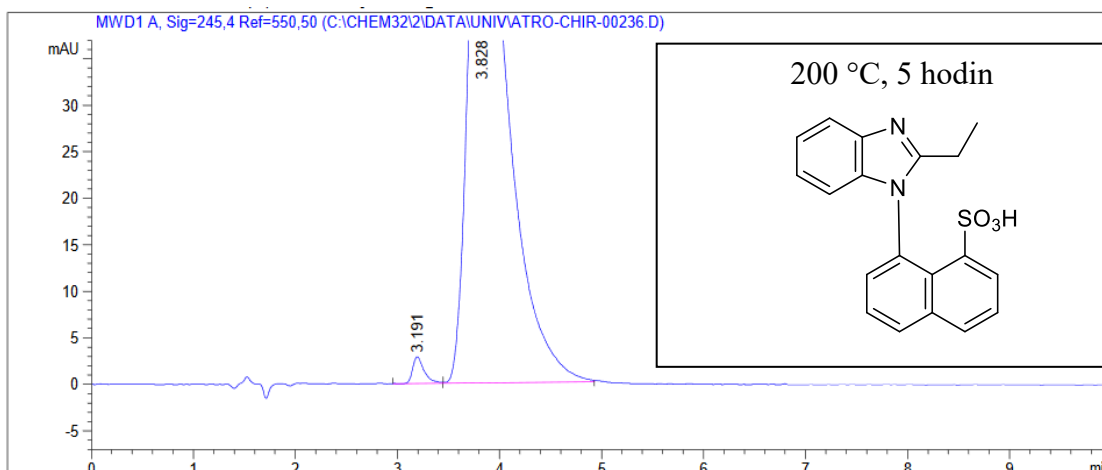
**b)** retenční čas: **3,161** (plocha v % **0,1**): retenční čas **3,743** (plocha v % **99,9**)



**c)** retenční čas: **3,823** (plocha v % **100,0**)



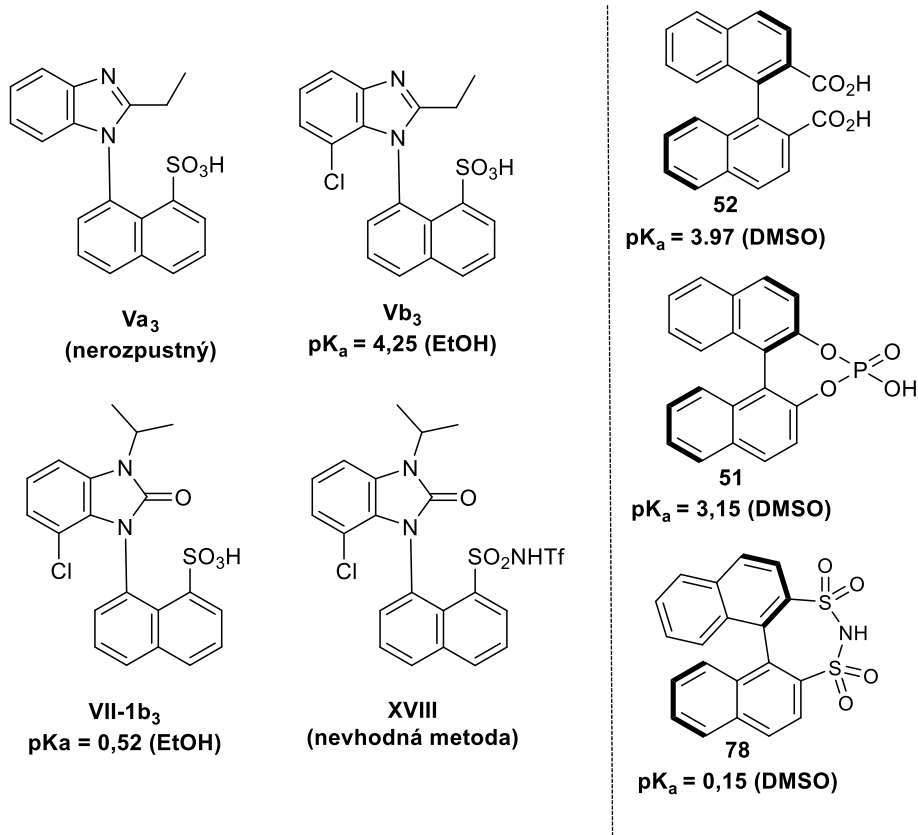
d) retenční čas: **3,191** (plocha v % **1,3**): retenční čas **3,828** (plocha v % **98,7**)



#### 4.7 Měření pK<sub>a</sub> vybraných derivátů

Vedle ověření axiální chiralitě a stanovení energetické bariéry byly dále zjišťovány hodnoty pK<sub>a</sub> u vybraných derivátů. Byl vybrán zástupce derivátů benzimidazolu **Va<sub>3</sub>**, benzimidazolonu **VII-1b<sub>3</sub>** a sulfonamidu benzimidazolonu **XVIII**. Jelikož derivát **Va<sub>3</sub>** nebyl rozpustný při koncentraci nutné pro měření danou metodou, byl tudíž vybrán derivát **Vb<sub>3</sub>** lišící se substitucí R<sup>1</sup> (**Obrázek IV**). Pro měření pK<sub>a</sub> byla zvolena potenciometrická titrace v ethanolu (EtOH). Derivát **Vb<sub>3</sub>** vykazoval hodnotu pK<sub>a</sub> 4,25, což je podobná hodnota, jakou vykazují obecně karboxylové kyseliny. Například dikarboxylová kyselina odvozená od BINOLu (**52**) má hodnotu pK<sub>a</sub> 3,97 v DMSO. Pro srovnání, známé BINOL fosforečné kyseliny (**51**) jsou kyselější než uvedený benzimidazol **Vb<sub>3</sub>**. Derivát benzimidazolonu **VII-1b<sub>3</sub>** byl o poznání kyselější. S naměřenou hodnotou pK<sub>a</sub> 0,52 opět v EtOH se kyselostí blíží sulfonimidu **78**.<sup>47</sup>

**Obrázek IV:** Experimentálně zjištěné  $pK_a$  hodnoty vybraných derivátů ve srovnání s údaji z literatury<sup>47</sup>.



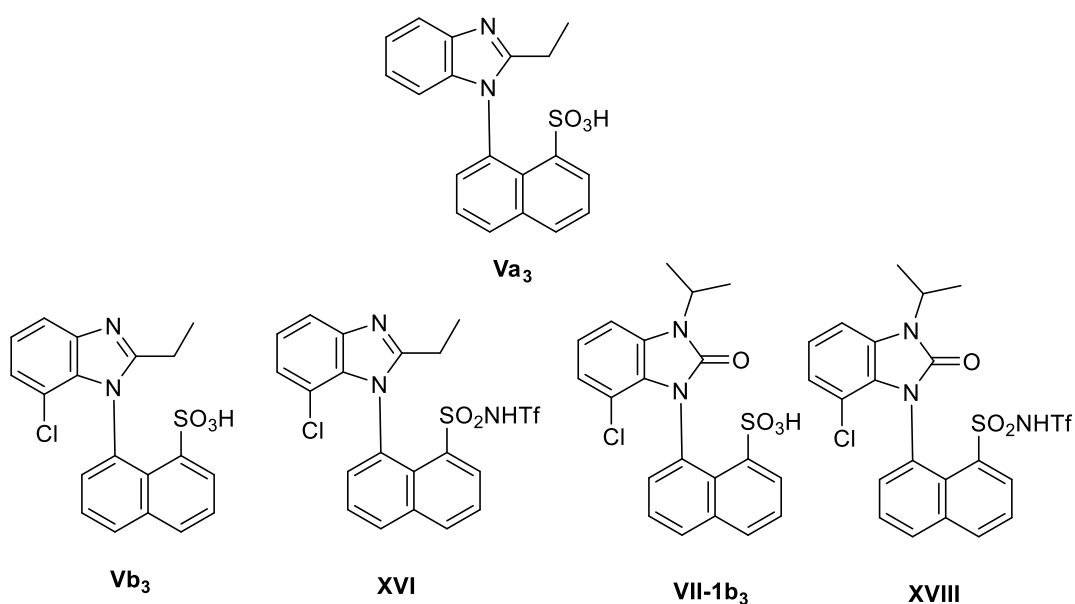
Pro velký rozdíl v kyselosti mezi derivátem benzimidazolonu **VII-1b<sub>3</sub>** a benzimidazolu **Vb<sub>3</sub>** existuje možné vysvětlení. Benzimidazol obsahuje ve své struktuře poměrně bazický dusík, mohlo by se předpokládat, že dochází k jeho protonizaci samotnou sulfonovou kyselinou. U *N*-alkylovaných benzimidazolonů by k takové protonizaci docházet nemělo, tudíž by látky měly být kyselejší, což se potvrdilo. Hodnota  $pK_a$  sulfonamidu **XVIII** nebyla bohužel zjištěna, jelikož bod ekvivalence nebyl viditelný. Zvolená metoda zřejmě není vhodná pro tento typ látek.



## 4.8 Testování vybraných derivátů bezimidazolu a benzimidazolonu

Deriváty **Va<sub>3</sub>**, **Vb<sub>3</sub>**, **XVI**, **VII-1b<sub>3</sub>**, **XVIII** byly vybrány jako kyselé Brønstedovy katalyzátory (**Obrázek VI**). Na základě předchozích zkušeností mé vedoucí Mgr. Moniky Tomanové byla pro katalýzu vybrána deracemizace  $\alpha$ -větvených karboxylových kyselin katalytickou protonací bis-silyl keten acetalů<sup>62</sup>.

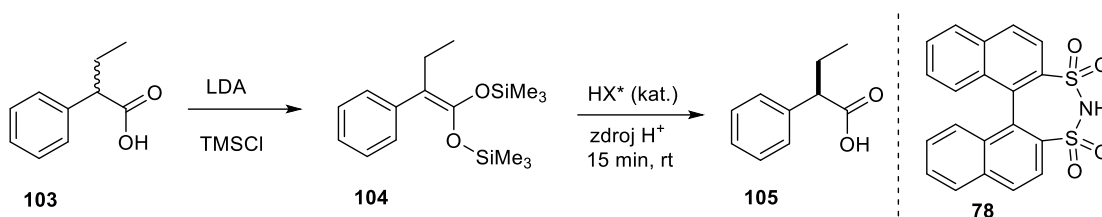
**Obrázek VI:** Vybraná skupina axiálně chirálních kyselých benzimidazolů a benzimidazolonů.



Vedoucí mé diplomové práce již dříve testovala pro řadu kyselých katalyzovaných reakcí derivát benzimidazolu **Va<sub>3</sub>**, který se jí podařilo pomocí chirální krystalizace rozdělit na dva enantiomery a slouží nám jako modelová látka. Bohužel prozatím nebyla nalezena pro tento organokatalyzátor vhodná reakce.

Reakce, pro kterou byly připravené deriváty testovány je již vše zmíněná deracemizace  $\alpha$ -větvených karboxylových kyselin pomocí asymetrické protonizace bis-silyl keten acetalů v methanolu. Reakce je dle literatury velmi rychlá, probíhá během 15 minut při pokojové teplotě a jako nejlepší katalyzátor vybrali látku DSI, jejíž struktura je ukázána ve **schématu XXVII**.

**Schéma XXVII:** Deracemizace  $\alpha$ -větvených karboxylových kyselin dle literatury<sup>63</sup>.

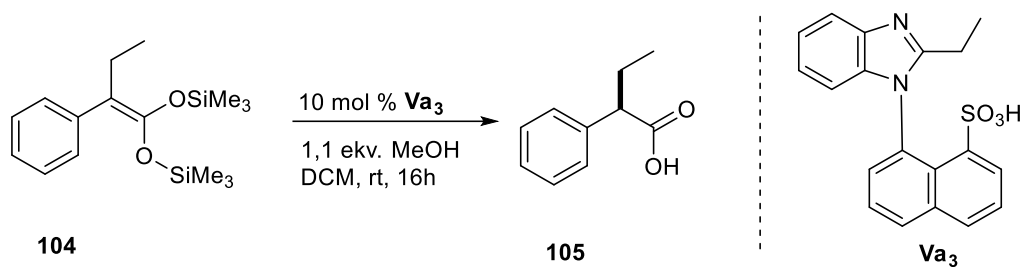


Bis-silyl keten acetal (**104**) bylo potřeba připravit z racemické karboxylové kyseliny (**103**) pomocí LDA a trimethylsilylchloridu. Nejprve byla hydrolyza provedena za achirálních podmínek, za účelem odhadnout, která z uvedených látek bude reagovat nejrychleji. Reakční směs byla analyzovaná jako surová směs po odふうání reakční směsi v  $\text{CDCl}_3$  a to vždy po 20 minutách a poté po dvou hodinách.

Po 20 minutách analýzy reagoval pouze derivát **XVI** a to z 33 %. Po dvou hodinách již ve spektru nebyla patrna výchozí látka. Po dvou hodinách dále reagoval ještě derivát **Va<sub>3</sub>** a to přibližně z 50 %.

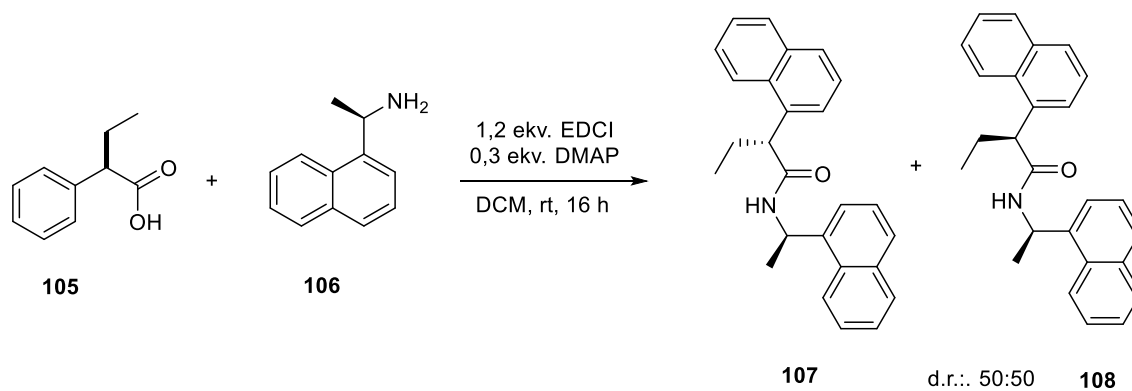
Reakce pro katalyzátor **Va<sub>3</sub>** byla opakovaná již s čistým enantiomerem, viz **schéma XXVIII**, který krystalovala vedoucí mé diplomové práce. Reakce byla reagována přes noc a poté byla kyselina **105** izolována extrakcí.

**Schéma XXVIII:** Deracemizace  $\alpha$ -větvených karboxylových kyselin za katalýzy **Va<sub>3</sub>**



Pro rychlou detekci potenciálně obohacené směsi o jeden enantiomer byla kyselina reagována s chirálním aminem (**106**, **Schéma XXIX**) za vzniku diastereomerního amidu, a ten byl analyzován pomocí NMR. Ukázalo se však, že k obohacení nedošlo a diastereomery byly v poměru 1:1. Existuje nicméně možnost, že by kyselina **105** mohla při reakci s aminem **106** racemizovat, tudíž by bylo potřeba reakci opakovat a obohacení ověřit pomocí chirální HPLC.

**Schéma XXIX:** Reakce kyseliny **105** s chirálním aminem za vzniku diastereomerního amidu.



## 5 ZÁVĚR

Diplomová práce se zabývala přípravou axiálně chirálních derivátů benzimidazolu a benzimidazolonu, případně jejich analogů obsahující kyselou funkční skupinu. Nejprve byla shrnuta syntéza intermediátů cyklizace včetně neúspěšných reakcí a potřebných optimalizací.

K přípravě derivátů benzimidazolu byly zvoleny dva přístupy, a to cyklizace za použití anhydridů karboxylových kyselin a pomocí orthoesterů. Prvním zmíněným postupem byly úspěšně připraveny látky **Va2** (73%) a **Va3** (75 %) obsahující -H jako substituent  $R^1$  a látky **Vb2** (58 %), **Vb3** (32 %) a **Vb4** (48 %), které obsahovaly -Cl v dané poloze benzimidazolového derivátu. K přípravě látky **Vc3**, kde  $R^1$  je -CF<sub>3</sub> se však tento postup ukázal jako zcela nevhodný, jelikož derivát byl získán pouze ve 12 % výtěžku. Cyklizací pomocí orthoesteru byly však připraveny látky **Vb5**, **Vc5** a taktéž **Vc2**, vzhledem k obtížnějšímu procesu čištění uvedených látek, ve výtěžku 39, 54 a 38 %. Pro porovnání dvou výše uvedených postupů byla látka **Vb2** taktéž připravena cyklizací pomocí orthoesteru (40 %). Jak se ukázalo, pro přípravu derivátů, kde  $R^1$  je -H a -Cl, je výhodnější zvolit k cyklizaci anhydridy kyselin. Naopak pro deriváty obsahující -CF<sub>3</sub> skupinu se jeví jako lepší postup použití orthoesterů.

Pro přípravu derivátů benzimidazolonu byla vyzkoušena řada činidel, přičemž zde hrál důležitou roli nejen substituent  $R^1$  -H a -Cl, ale také záleželo, zda se jedná o látku s volnou NH skupinou či navázaným substituentem  $R^3$ . Prvně byla prozkoumána syntetická cesta, která spočívala v prvotním zavedení daného substituentu. Pro přípravu látky **VII-1a3**, kde  $R^1$  je -H byla nejlepší volbou cyklizace použitím ethyl chlorformiátu (77%), kdežto stejnou látku lišící se  $R^1$  substitucí (-Cl) se takto připravit nepodařilo. Derivát **VII-1b3** byl připraven cyklizací trifosgenem s následnou hydrolyzou současně vzniklého sulfochloridu ve výtěžku 36 %.

Alternativní syntetickou cestou vedoucí k derivátům benzimidazolonu, byla cyklizace připravených intermediátů s následným zavedením vhodného substituentu  $R^3$ . Zcyklizovaný derivát **VII-1a**, obsahující -H jako  $R^1$  substituent, se podařilo připravit cyklizací CDI, avšak ne v dostatečné čistotě vhodné k následné charakterizaci dané látky. Výsledný derivát benzimidazolonu **VII-1a1** byl připraven alkylací methyljodidem, avšak se jej nepodařilo izolovat v dostatečné čistotě. Připravená látka byla následně shledána jako velice nevhodná pro budoucí katalýzy, díky své značné hygroskopicitě.

Modifikací přítomné sulfonové skupiny byl úspěšně připraven sulfonamid benzimidazolu **XXVI** a benzimidazolonu **XVIII** a to ve výtěžku 22 a 64 %.

U vybraných zástupců benzimidazolů a benzimidazonů byla prokázána atropisomerie, a to separací na chirální chromatografické koloně. U enantiomerně čisté látky **Va3** byla také stanovována energetická bariéra. Bylo však zjištěno, že daná látka neracemizuje ani po 14 dnech zahřívání při teplotě 100 °C. Naopak zvýšením teploty na 200 °C docházelo k racemizaci pouze nepatrně a to po 5 hodinách zahřívání. Po více než 5 hodinách dochází již k rozkladu látky.

U derivátu benzimidazolu (**Vb3**) a benzimidazolonu (**VII-1b3**) byla experimentálně zjištěná hodnota  $pK_a$ . Byla ověřena předpokládaná větší kyselost benzimidazolonu **VII-1b3** (0,52 v EtOH) oproti derivátu benzimidazolu **Vb3** (4,25 v EtOH). Na základě srovnání s literaturou<sup>47</sup> byla očekávána poměrně vysoká kyselost sulfonamidu **XVIII**. Hodnotu  $pK_a$  uvedeného derivátu se však nepodařilo změřit. Zvolena metoda není pravděpodobně vhodná pro tento typ látek.

Vybrané deriváty **Va3**, **Vb3**, **XVI**, **VII-1b3**, **XVIII** byly otestovány na modelové reakci – deracemizaci  $\alpha$ -větvených karboxylových kyselin, a to nejprve za achirálních podmínek. Nejlepším katalyzátorem se ukázal být sulfonamid **XVI**, který reagoval již po 20 minutách. Po 2 hodinách se jevil účinný taktéž derivát **Va3**, který však reagoval z 50 %. Opakováním pokusu s enantiomerně čistým derivátem **Va3**, však nedošlo k obohacení a na NMR, po převedení látky na diastereomerní amid, byla pozorována pouze směs distereomerů v poměru 1:1. Na základě srovnání naměřených hodnot  $pK_a$  derivátu benzimidazolonu **VII-1b3** a derivátu benzimidazolu **Vb3**, byly očekávány lepší výsledky pro benzimidazol **Va3**, avšak lišící se substitucí  $R^1$ . Jelikož průběh reakce neodpovídal zjištěným hodnotám  $pK_a$ , je potřeba provést další zkoumání dvou výše uvedených derivátů a taktéž změřit hodnotu  $pK_a$  látky **Va3**. Pro budoucí katalýzy se tedy jeví jako nejúčinnější derivát **XVI**, a tudíž je žádoucí jej chirálně separovat a následně otestovat na uvedené či jiné vhodné reakci.

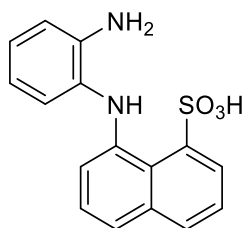
## 6 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Při přípravě všech látek byly použity komerčně dostupné chemikálie a rozpouštědla v kvalitě deklarované výrobcem a použity bez dalšího čištění. Průběh chemických reakcí byl sledovaný pomocí tenkovrstvé chromatografie na hliníkových destičkách TLC Silicagel 60 F254 značky Merck a pomocí měření na UPLC-MS systému firmy Waters (Waters Acquity PDA and QDa detektors).

Produkty byly charakterizovány pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie, HRMS a teploty tání. Sloučeniny byly identifikovány pomocí NMR analýz, k čemuž byl využit spektrometr JEOL ECA 500II ( $^1\text{H}$ : 500,16;  $^{13}\text{C}$ : 125,77 MHz), JEOL ECA 400II ( $^1\text{H}$ : 399,78;  $^{13}\text{C}$ : 100,53 MHz) a chemické signály byly referencovány na reziduální signál rozpouštědla (DMSO- $d_6$ : 2,50 ppm; 39,52 ppm), dále (Chloroform- $d_6$ : 7,26 ppm; 77,16 ppm), ( $\text{D}_2\text{O}$ : 4,79 ppm). Produkty byly také charakterizovány pomocí HRMS (Orbitrap Elite high-resolution mass spectrometer) firmy Thermo s ionizací elektrosprejem při teplotě 150 °C a napětí 3,6 V. Chirální separace byly provedeny na přístroji: HPLC Agilent 1100 chirální kolona: Chiralpak IA3, 3 $\mu\text{m}$ , 4,6x100mm (Daicel) mobilní fáze: heptan/EtOH 90/10 průtok: 0,75ml/min UV det.: 245nm Tkol: 30°C navážka vzorku: 1mg/2ml mobilní fáze nástřik: 10 $\mu\text{l}$ . Body tání jednotlivých vzorků byly stanoveny na přístroji VEB Analytik Dresden PHMK 78/1586. Hodnoty  $\text{pK}_a$  byly stanoveny na pH metru Inolab 7110 vybaveném skleněnou pH elektrodou N 6480 Eth pro nevodné titrace. Před měřením bylo pH ověřeno ve standardním komerčním roztoku LiCl v ethanolu. Titrace byly prováděny pomocí automatického titrátoru Titronic basic od Schott Instruments. Látky byly titrovány roztokem KOH v ethanolu o koncentraci 0,05 M.

## 6.1 Příprava intermediátů cyklizace

### 8-((2-Aminofenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina



1-Fluor-2-nitrobenzen (7 g; 49,5 mmol) byl rozpuštěn v 50 ml DMF. Do roztoku byl přidán  $K_2CO_3$  (6,27g; 45 mmol), 8-aminonaftalen-1-sulfonová kyselina (11,6 g; 45 mmol) a 56 mg práškové mědi (0,9 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 165 °C po dobu 48 h a poté vychlazena na laboratorní teplotu. Pomocí 10% HCl (150 ml) bylo upraveno pH směsi na pH 2 a produkt byl extrahován 5x 200 ml EtOAc. Spojené organické extrakty byly vysušeny  $MgSO_4$  a EtOAc byl odpařen na RVO.

K surovému produktu 8-((2-nitrofenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny bylo přidáno 90 ml směsi MeOH/ $CH_3COOH$  (1:1). Reakční směs byla dále vychlazena v ledové lázni a poté byl po malých dávkách přidán práškový zinek (12 g, 180 mmol). Směs byla za rt míchána 2 h. Po ukončení reakce byla směs přefiltrována přes křemelinu a filtrát byl zahuštěn na RVO. Následně byl produkt extrahován 3x 150 ml EtOAc a byl získán ve formě hnědého prášku ve výtěžku 3,3 g (21 %).

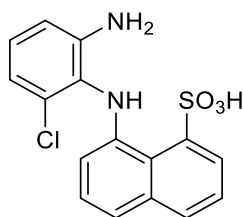
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.24 (dd,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.95 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 (td,  $J$  = 8.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.96 (dd,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H).

$^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 141.7, 139.6, 137.3, 136.6, 131.9, 128.6, 127.2, 126.1, 125.1, 124.4, 124.1, 122.8, 121.9, 121.6, 115.7.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[M-H]^-$  313,0641; nalezeno 313,0650.

Teplota tání: 170-175 °C.

## 8-((2-Amino-6-chlorfenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina



1-Chlor-2-fluor-3-nitrobenzen (8,7 g; 49,5 mmol) byl rozpuštěn v 50 ml DMF. Do roztoku byl přidán  $K_2CO_3$  (6,27g; 45 mmol), 8-aminonaftalen-1-sulfonová kyselina (11,6 g; 45 mmol) a 56 mg práškové mědi (0,9 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 165 °C po dobu 24 h a poté volně ochlazena na laboratorní teplotu (rt). Pomocí 10% HCl (150 ml) bylo upraveno pH směsi na pH 1 a produkt byl extrahován 5 × 200 ml (EtOAc). Spojené organické extrakty byly vysušeny  $MgSO_4$  a EtOAc byl odpařen na vakuové odparce (RVO).

K surovému produktu 8-((2-chloro-6-nitrofenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny bylo přidáno 90 ml směsi MeOH/ $CH_3COOH$  (1:1). Reakční směs byla dále vychlazena v ledové lázni a poté byl po malých dávkách pomalu přidán práškový zinek (12 g, 180 mmol). Směs byla za rt míchána 1,5 h. Po ukončení reakce byla směs přefiltrována přes křemelinu a filtrát byl zahuštěn na RVO. Následně byl produkt srážen ze 100 ml vychlazené 10% HCl. Vytvořila se tmavě hnědá sraženina, která byla zfiltrována. Bylo izolováno 4,87 g hnědého prášku ve výtěžku 31 %.

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10.00 (s, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dd,  $J$  = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J$  = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J$  = 7.6, 1.4 Hz, 1H).

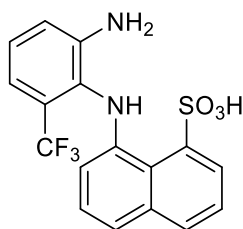
$^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 142.9, 141.3, 137.4, 136.5, 135.4, 131.6, 129.9, 128.57, 126.6, 126.1, 125.8, 124.2, 120.8, 119.4, 118.7, 108.6.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[M-H]^-$  347,0252; nalezeno 347,0261.

Teplota tání: > 330 °C.



## 8-((2-Amino-6-(trifluormethyl)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina



1-Trifluormethyl-2-fluor-3-nitrobenzen (3,45 g; 16,5 mmol) byl rozpuštěn v 17 ml DMF. Do roztoku byl přidán  $K_2CO_3$  (2,07 g; 15 mmol) 8-aminonaftalen-1-sulfonová kyselina (3,52 g; 15 mmol) a 19 mg práškové mědi (0,3 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 165 °C po 24 h a poté vychlazena na laboratorní teplotu. Pomocí 10 % HCl (100 ml) bylo upraveno pH směsi na pH 1 a produkt byl extrahován do EtOAc (5× 150 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny  $MgSO_4$  a EtOAc byl odpařen na RVO.

K surovému produktu 8-((2-nitro-6-(trifluormethyl)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny (16,5 mmol) bylo přidáno 15 ml směsi MeOH/ $CH_3COOH$  (1:1). Reakční směs byla vychlazena v ledové lázni a poté byl po malých dávkách přidán práškový zinek (4,32 g, 66 mmol). Směs byla míchána za rt 3h. Po ukončení reakce byla směs přefiltrována přes křemelinu a filtrát byl zahuštěn na RVO. Surová reakční směs byla naředěna 10% roztokem  $K_2CO_3$  a třikrát promyta 150 ml EtOAc. Poté byla vodná fáze opatrně okyselena 36% HCl na pH 1 a produkt byl extrahován 3× 150 ml EtOAc. Produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (10:1). Produkt byl izolován ve formě hnědého prášku ve výtěžku 1,4 g (24 %).

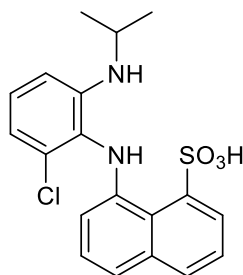
$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10.00 (s, 1H), 8.12 Hz, (dd,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.25 (dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J$  = 7.6, 1.1 Hz, 1H).

$^{13}C$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 142.1, 138.0, 136.4, 131.5, 130.5, 129.6 (q,  $J$  = 28.6 Hz), 127.5, 126.7, 126.0, 125.8, 124.2, 123.6 (q,  $J$  = 272.7 Hz), 121.8, 119.7, 119.1, 110.6.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[M-H]^-$  381,0515; nalezeno 381,0524.

Teplota tání: 269 °C.

### 8-((2-Chlor-6-(isopropylamino)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina



8-((2-Amino-6-chlorofenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (3,13 g; 9 mmol) byla rozpuštěna v 36 ml směsi aceton/methanol (1:1). Ke směsi bylo přidáno postupně 2× 5,7 g triacetoxyborohydridu sodného (NaBH(OAc)<sub>3</sub>; 54 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 48 h. Po ukončení reakce byla reakční směs nakapána do 100 ml destilované vody a vytvořená sraženina byla zfiltrována jako fialový prášek ve výtěžku 3,7 g (74 %).

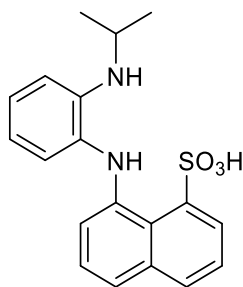
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 10.05 (s, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.09 (m, 5H), 6.11 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.60 (hept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 142.1, 141.3, 136.4, 135.5, 131.4, 129.0, 127.8, 126.3, 125.9, 124.0, 119.1, 117.9, 107.4, 48.9, 20.7, 20.0.

HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno [M-H]<sup>-</sup> 389,0721; nalezeno 389,0732.

Teplota tání: 243-245 °C.

### 8-((2-(Isopropylamino)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina



8-((2-Aminofenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (2,94 g; 9,4 mmol) byla rozpuštěna ve 40 ml směsi aceton/methanol (1:1). Ke směsi bylo přidáno 6,0 g triacetoxyborohydridu sodného (NaBH(OAc)<sub>3</sub>; 28 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 16 h. Po ukončení reakce byla reakční směs odpařena na RVO, surový produkt byl suspendován ve 20 ml MeOH a nakapán do 70 ml destilované vody.

Zfiltrovaná látka byla poté vymíchána z 10 ml směsi DCM/MeOH (7:3) a produkt byl po odfiltrování získán ve formě hnědého prášku ve výtěžku 2,87 g (90 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10.08 (s, 1H), 8.23 (dd,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 5H), 7.34 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.84 (hept,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 1.20 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H).

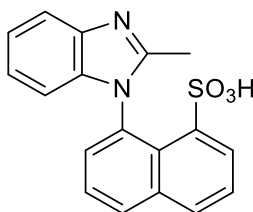
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 142.1, 141.1, 137.4, 137.1, 132.4, 130.5, 129.8, 127.4, 126.6, 125.3, 125.0, 124.9, 121.5, 121.2, 113.5, 54.0, 19.4.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  357,1267; nalezeno 357,1267.

Teplota tání: > 330 °C.

## 6.2 Příprava derivátů benzimidazolu

### 8-(2-Methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



K 8-((2-aminofenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyselině (942 mg, 3,0 mmol) byly přidány 3 ml anhydridu kyseliny octové. Reakční směs byla míchána při 120°C 18 hod. Poté byla směs zfiltrována. Látka byla vymíchána z 6 ml DMSO, zfiltrována a promyta MeOH. Poté byla ještě vymíchána ve směsi MeOH / 10% HCl v poměru 1:2 (9,5 ml), zfiltrována, promyta vodou. Bylo získáno 740 mg bílého prášku (73 %).

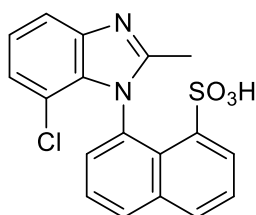
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.34 (dd,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.18 (dd,  $J$  = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 1H), 6.96 – 6.91 (m, 1H), 6.72 (dt,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 154.7, 143.8, 142.7, 140.0, 135.7, 133.4, 130.7, 130.4, 129.8, 127.4, 125.6, 125.1, 120.5, 119.9, 117.2, 111.4, 14.8.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  337,0641; nalezeno 337,0652.

Teplota tání: >330°C.

### 8-(7-Chloro-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



8-((2-Amino-6-chlorofenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (260 mg; 0,75 mmol) byla suspendována v 0,75 ml anhydridu kyseliny octové. Látka byla při 120°C zahřívána 18 hodin. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla látka zfiltrována. Následně rozpuštěna ve směsi MeOH a 5% roztoku NaOH při 70 °C. Po rozpuštění byla směs okyselena 36% HCl a po ochlazení byla látka zfiltrována ve výtěžku 162 mg (58%) ve formě světle hnědého prášku.

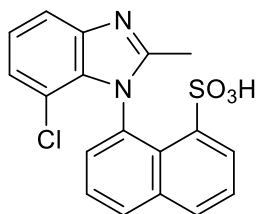
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.40 (dd,  $J$  = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.40 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$  = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 156.3, 144.6, 143.7, 135.8, 135.6, 133.0, 131.1, 130.9, 129.3, 128.2, 125.0, 124.9, 121.9, 120.6, 116.5, 116.5, 116.4, 15.2.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  371,0252; nalezeno 371,0261.

Teplota tání: 240 °C.

### 8-(7-Chlor-2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



8-((2-Amino-6-chlorofenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (174 mg; 0,5 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml DCM. Následně byl přidán trimethyl-orthoacetát (318  $\mu\text{l}$ , 2,5 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (47,5 mg; 0,25 mmol). Reakční směs byla míchána za rt po dobu 48 h. Po ukončení reakce byl vyloučený produkt zfiltrován ve formě okrového prášku. Produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (10:1). Bylo izolováno 75 mg béžového prášku ve výtěžku 40 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Deuterium Oxide)  $\delta$  = 8.26 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (t,  $J$

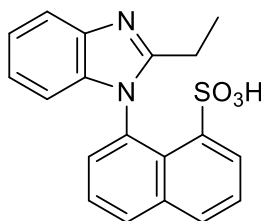
= 7.7 Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.93 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 156.3, 144.6, 143.7, 135.8, 135.6, 133.0, 131.1, 130.89, 129.3, 128.2, 125.0, 124.9, 121.9, 120.6, 116.5, 116.5, 116.4, 15.2$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  371,0252; nalezeno 371,0261.

Teplota tání: 240 °C.

### 8-(2-Ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



K 8-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyselině (2,5 g, 8 mmol) byl přidán propionanhydrid (12 ml). Reakční směs byla míchána při 120 °C 2 h. Po skončení reakce byl produkt zfiltrován. Po krystalizaci ze směsi 50 ml MeOH a 10 ml  $\text{CHCl}_3$  byly získány 2 g bílé látky (75 %).

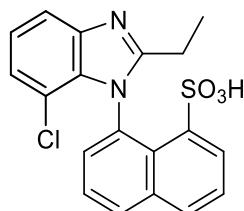
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 14.46$  (s, 1H), 8.40 – 8.33 (m, 2H), 8.21 (dd,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.64 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.98 – 2.82 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 1H), 1.21 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta = 158.1, 142.4, 136.4, 135.9, 133.0, 131.4, 130.7, 130.0, 129.5, 128.0, 125.9, 125.7, 124.9, 124.6, 113.6, 113.1, 21.0, 9.7$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  351,0798; nalezeno 351,0808.

Teplota tání: >330 °C.

### 8-(7-Chlor-2-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



K 8-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyselině (174 mg; 0,5 mmol) byl přidán propionanhydrid (1,03 ml; 8 mmol). Reakční směs byla míchána při 120 °C 16 h. Po skončení reakce byl produkt zfiltrován. Látku bylo nutné přechistit na

sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (7:1). Bylo získáno 82,7 mg bílé látky, což odpovídá výtěžku 32 %.

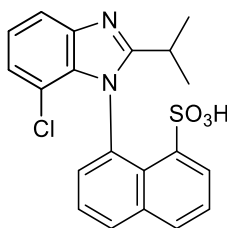
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.39 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.33 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J$  = 8.0, 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 1.25 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 59.6, 142.3, 135.6, 133.3, 132.2, 131.6, 131.5, 131.5, 129.9, 128.6, 126.5, 126.1, 125.7, 125.3, 125.1, 118.8, 112.5, 21.3, 9.7.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  385,0408; nalezeno 385,0416.

Teplota tání: 254-258 °C.

### 8-(7-Chlor-2-isopropyl-1H-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



K 8-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyselině (174 mg; 0,5 mmol) byl přidán anhydrid kyseliny isobutyrové (1,0 ml; 6 mmol). Reakční směs byla zahřívána při 140 °C 48 h. Po ukončení reakce byl produkt zfiltrován a poté přečištěn na sloupcové chromatografii s mobilní fází DMC/MeOH (7:1), látka byla získána ve formě béžového prášku ve výtěžku 96 mg (48 %).

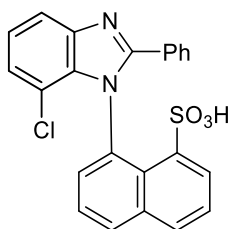
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.41 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.35 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J$  = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 2.79 (hept,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 1.47 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 162.2, 142.2, 135.6, 133.4, 132.2, 132.0, 131.6, 131.5, 129.9, 128.2, 126.3, 126.3, 125.7, 125.4, 124.9, 119.3, 112.5, 27.6, 21.0, 18.6.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  399,0565; nalezeno 399,0574.

Teplota tání: 305-310 °C.

### 8-(7-Chlor-2-fenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



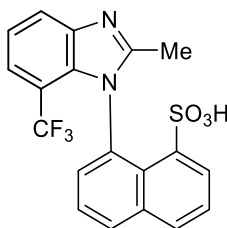
8-((2-Amino-6-chlorfenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (174 mg; 0,5 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml DCM. Poté byl přidán trimethyl-orthobenzoát (440  $\mu$ l; 2,5 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (47,5 mg; 0,25 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 48 h. Po ukončení reakce byl ze směsi odpařen DCM, produkt byl rozpuštěn v 5 ml MeOH a nakapán do 20 ml destilované vody. Vyloučená sraženina byla zfiltrována a čištěna pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází DCM/MeOH (10:1). Produkt byl získán ve formě bílé amorfní látky ve výtěžku 85 mg, (39 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.44 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.50 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.28 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 154.7, 143.2, 138.9, 135.4, 135.3, 132.1, 132.0, 131.7, 131.2, 130.5, 130.0, 129.9, 128.7, 127.8, 127.5, 125.3, 124.8, 124.4, 123.2, 118.6, 115.4.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M}-\text{H}]^-$  433,0408, nalezeno 433,0417.

### 8-(2-Methyl-7-(trifluormethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



8-((2-Amino-6-(trifluormethyl)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (115 mg; 0,3 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml DCM. Poté byl přidán trimethyl-orthoacetát (191  $\mu$ l; 1,5 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (28,5 mg; 0,15 mmol). Reakční byla míchána za rt po 48 h. Po ukončení reakce byla látka přečištěna na sloupcové

chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (10:1), přičemž byla izolována ve formě fialového prášku ve výtěžku 41 mg (34 %).

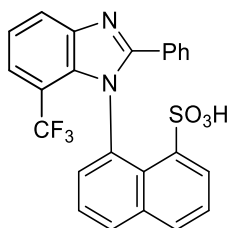
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.41 (dd,  $J$  = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.75 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 157.3, 144.1, 143.3, 135.8, 133.2, 131.6, 131.2, 131.2, 129.5, 127.7, 125.2, 125.0, 123.4 (q,  $J$  = 272.6 Hz), 121.8, 119.7, 119.3 (q,  $J$  = 5.5 Hz), 113.1 (q,  $J$  = 32.4 Hz), 15.7.

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M}-\text{H}]^-$  405,0515; nalezeno 405,0523.

Teplota tání: 250 °C.

### 8-(2-Fenyl-7-(trifluormethyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina



8-((2-Amino-6-(trifluormethyl)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (115 mg; 0,3 mmol,) byla rozpuštěna ve 2 ml DCM. Následně byl přidán trimethyl-orthobenzoát (270  $\mu\text{l}$ ; 1,5 mmol) a *p*-toluensulfonová kyselina (28,5 mg; 0,15 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 48 h. Po ukončení reakce byl produkt přečištěn na sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (100:1 až 10:1). Látka byla získána ve formě béžového prášku ve výtěžku 75 mg (54 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.44 (dd,  $J$  = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J$  = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 7H), 7.41 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (tt,  $J$  = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H).

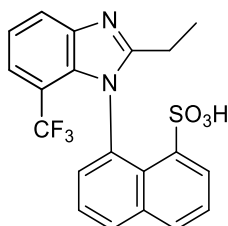
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 155.9, 143.0, 139.2, 135.8, 135.3, 132.4, 132.2, 132.0, 131.4, 130.6, 130.0, 129.8, 128.6, 128.3, 128.1, 127.3, 125.5, 125.2, 124.8, 122.9 (q, 272.4 Hz), 122.0, 121.8, 121.3, 114.9 (q, 32.9 Hz).

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M}-\text{H}]^-$  467,0672; nalezeno 467,0679.

Teplota tání: 262 °C.



**8-(2-Ethyl-7-(trifluormethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina**



8-((2-Amino-6-(trifluoromethyl)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (300 mg, 0,8 mmol) byla rozpuštěna v 0,8 ml anhydridu kyseliny propionové. Směs byla zahřívána 18 hodin při 120 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla směs naředěna 30 ml EtOAc a dvakrát promyta 30 ml 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 30 ml destilované vody. Látka byla krystalována ze směsi ethanol/voda (9:1) 10 ml.

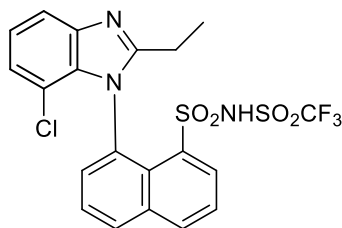
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.41 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 161.3, 144.6, 143.6, 135.9, 135.7, 133.1, 131.4, 131.1, 131.0, 129.4, 127.8, 125.0, 124.9, 123.5 (q, *J* = 272.3), 122.0, 119.3, 119.1 (q, *J* = 5.7 Hz), 112.9 (q, *J* = 32.5 Hz), 22.3, 10.9.

HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno [M-H]<sup>-</sup> 419,0672; nalezeno 419,0682.

Teplota tání: 240 °C.

**8-(7-Chlor-2-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((trifluormethyl)sulfonyl)naftalen-1-sulfonamid**



K 8-(7-chlor-2-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyselině (386 mg; 1 mmol), bylo přidáno 1,2 ml chloridu fosforylu (POCl<sub>3</sub>, 12 mmol) a poté byla reakční směs míchána při 100 °C po 3 hodiny. Po ukončení reakce byl produkt naředěn 20 ml 10 % roztoku K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a extrahován 3× 20 ml DCM. Poté byly spojené organické extrakty vysušeny MgSO<sub>4</sub> a DCM byl odpařen na RVO.

Surový produkt 8-(7-chlor-2-ethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonyl chlorid byl následně rozpuštěn ve 2 ml acetonitrilu (ACN) a do roztoku byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276 mg; 2 mmol). Do této směsi byl přikapán roztok trifluormethansulfonamidu (149 mg; 1 mmol) v 1 ml ACN. Reakční směs byla míchána za rt po dobu 48 h. Po ukončení reakce byl ACN odpařen na RVO a produkt byl přečištěn na sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (100:1 až 20:1). Získaný béžový prášek byl poté rozpuštěn v 10 ml směsi H<sub>2</sub>O/MeOH (1:1) a následně bylo upraveno pH směsi na pH 1 pomocí koncentrované HBr. Vzniklá suspenze byla míchána za rt po 24 h a následně zfiltrována ve formě bílého prášku. Látka byla dále krystalována ze směsi 10 ml ACN a 50 ml destilované vody. Látka byla získána ve formě bílého prášku ve výtěžku 115 mg (22 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.52 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 3H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 3.04 – 2.90 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

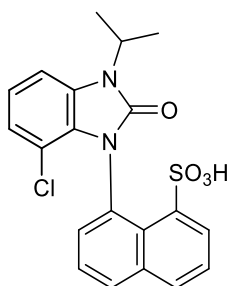
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 159.5, 139.3, 135.8, 134.3, 133.8, 132.9, 131.9, 131.7, 131.4, 127.8, 126.7, 126.1, 126.0, 125.7, 125.6, 119.9 (q, *J* = 324.8 Hz), 118.9, 112.9, 21.1, 9.8.

HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno [M-H]<sup>-</sup> 516,0061; nalezeno 516,0070.

Teplota tání: 281-286 °C.

### 6.3 Příprava derivátů benzimidazolonu

#### 8-(7-Chlor-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonylová kyselina



8-((2-Chlor-6-(isopropylamino)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonylová kyselina (780 mg; 2 mmol) byla rozpuštěna ve 40 ml chloroformu (CHCl<sub>3</sub>). Poté byl přidán triethylamin (1,4 ml; 10 mmol) a trifosgen (765 g; 5 mmol) a reakční směs byla míchána

za rt po 24 h. Další den bylo do směsi přidáno opět stejné množství báze i činidla z důvodu nízké konverze výchozí látky na produkt a reakční směs byla míchána za rt 24 h. Po odpaření rozpouštědla byla směs rozpuštěna ve 20 ml 5% roztoku NaOH a míchána za rt po 24 h. Vyloučená sraženina byla poté zfiltrována a produkt ve filtrátu byl ochlazen a okyselen koncentrovanou HCl na pH 1. Po zfiltrování byl filtrát extrahován EtOAc (5×50 ml), organické extrakty byly spojeny, vysušeny MgSO<sub>4</sub> a EtOAc byl odpařen na RVO. Bylo získáno 300 mg béžového prášku ve výtěžku 36 %.

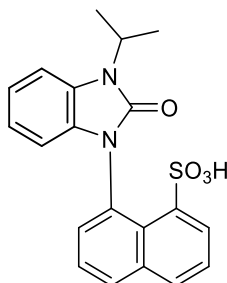
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ = 8.69 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 4.72 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ = 154.9, 141.1, 137.9, 136.4, 134.3, 134.0, 131.5, 131.3, 131.0, 128.1, 127.6, 127.4, 124.6, 122.9, 122.4, 116.8, 107.7, 45.9, 20.2, 20.1.

HRMS (ESI) *m/z* vypočítáno [M-H]<sup>-</sup> 415,0514; nalezeno 415,0524.

Teplota tání: 180 °C.

### **8-(3-Isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina**



8-((2-(Isopropylamino)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonová kyselina (972 mg; 2,7 mmol) byla rozpuštěna ve 30 ml tetrahydrofuranu (THF). Poté byl roztok ochlazen v ledové lázni a pod atmosférou N<sub>2</sub> byl přidán ethyl-chlorformiát (ClCOOEt; 1,23 ml; 12,96 mmol) a 24,3 ml 1M roztoku lithium hexamethyldisalazanu (LiHDMS). Reakční směs byla míchána za rt po 4 dny. Po ukončení reakce byl THF odpařen na RVO. Produkt byl následně přečištěn na sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (10:1). Produkt byl získán ve formě béžového prášku ve výtěžku 800 mg (77 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 8.22 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (td,

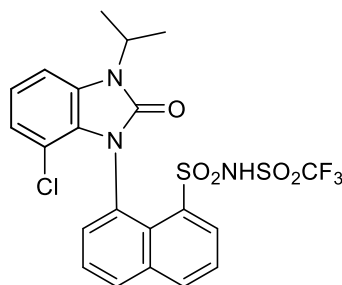
$J = 7.6, 1.0 \text{ Hz, 1H}$ ),  $6.75 \text{ (dd, } J = 7.7, 1.0 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $4.50 \text{ (hept, } J = 6.9 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $1.46 \text{ (d, } J = 4.7 \text{ Hz, 3H)}$ ,  $1.45 \text{ (d, } J = 4.7 \text{ Hz, 3H)}$ .

$^{13}\text{C NMR (101 MHz, DMSO-}d_6)$   $\delta = 153.7, 143.5, 135.7, 132.5, 132.5, 130.5, 129.7, 128.9, 128.7, 125.5, 124.8, 119.6, 119.4, 109.9, 108.0, 43.9, 20.0, 19.7$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  381,0904; nalezeno 381,0912.

Teplota tání:  $151 \text{ }^\circ\text{C}$ .

**8-(7-Chlor-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((trifluormethyl)sulfonyl)naftalen-1-sulfonamid**



K 8-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyselině (300 mg; 0,72 mmol) bylo přidáno 1,5 ml  $\text{POCl}_3$  (22 mmol) a reakční směs byla míchána při  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  5 h. Po ukončení reakce byl produkt naředěn 20 ml 10% roztoku  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a extrahován do DCM ( $3 \times 50 \text{ ml}$ ). Spojené organické extrakty byly vysušeny  $\text{MgSO}_4$  a DCM byl odpařen na RVO.

Surový produkt 8-(7-chlor-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen 1-sulfonyl chlorid byl rozpuštěn ve 3 ml ACN a poté byl přidán  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (382 mg; 2,76 mmol). Do této směsi byl přikapán roztok trifluormethansulfonamidu (206 mg; 1,38 mmol) ve 2 ml ACN. Reakční směs byla míchána za rt po dobu 24 h. Po ukončení reakce byl produkt přečištěn na sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM/MeOH (50:1 až 10:1). Produkt byl získán ve formě bílé pevné látky ve výtěžku 200 mg (64%) a čistotě 80%.

$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO-}d_6)$   $\delta = 8.47 \text{ (dd, } J = 7.5, 1.2 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $8.21 \text{ (dd, } J = 8.3, 1.1 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $8.16 \text{ (dd, } J = 8.2, 1.2 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $7.69 - 7.59 \text{ (m, 2H)}$ ,  $7.44 \text{ (dd, } J = 7.3, 1.4 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $7.24 \text{ (dd, } J = 7.8, 0.9 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $6.98 \text{ (t, } J = 8.0 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $6.88 \text{ (dd, } J = 8.2, 0.9 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $4.58 \text{ (hept, } J = 6.9 \text{ Hz, 1H)}$ ,  $1.46 \text{ (d, } J = 7.0 \text{ Hz, 6H)}$ .

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  vypočítáno  $[\text{M-H}]^-$  546,0167; nalezeno 546,0179.

## 7 SEZNAM LITERATURY

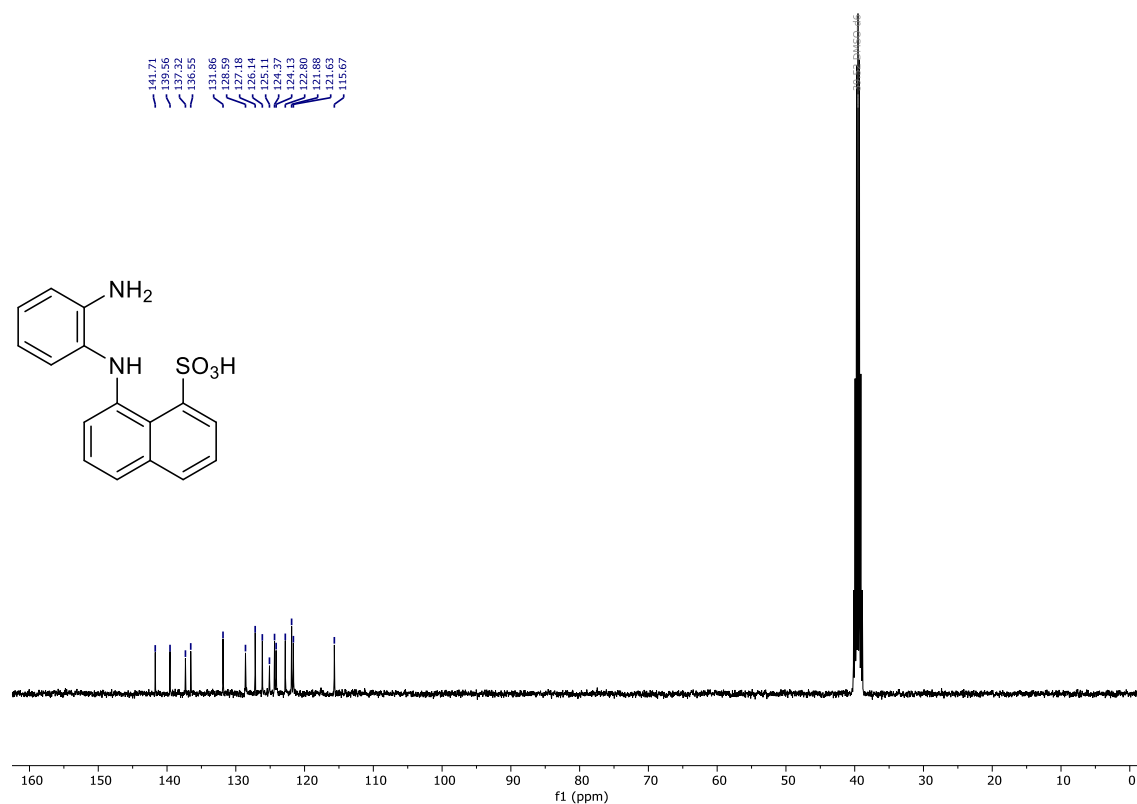
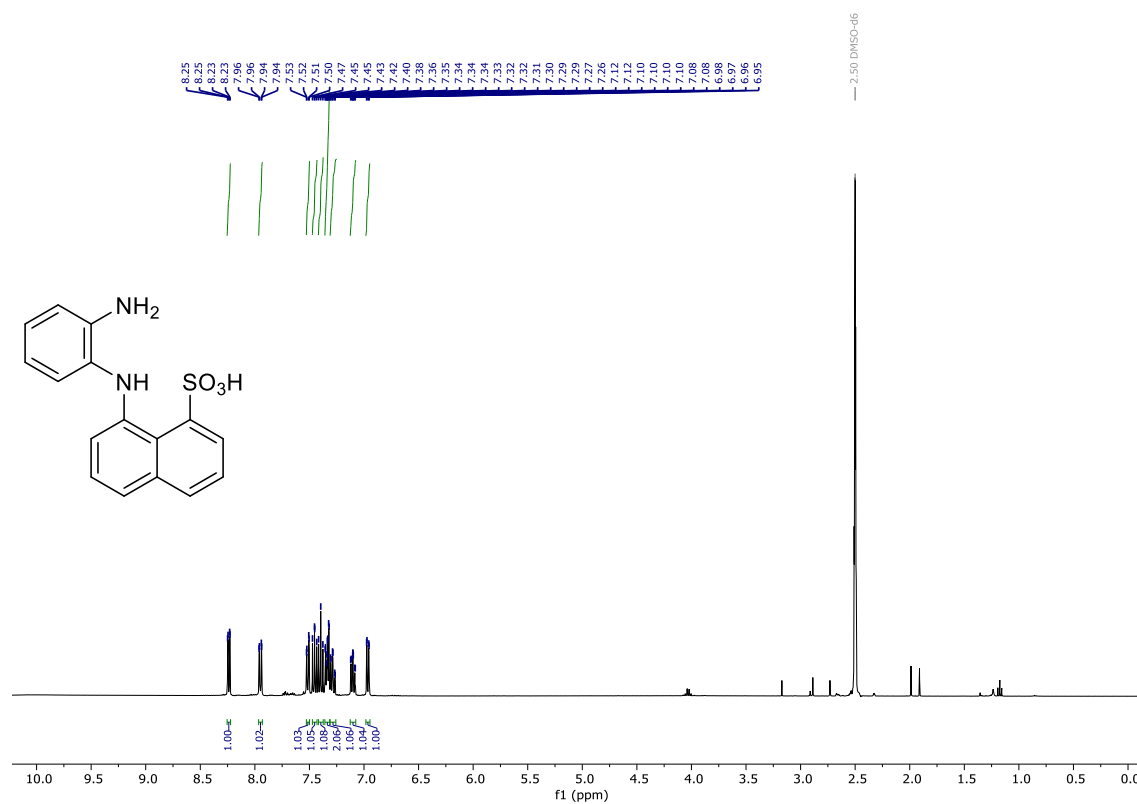
1. Janíková, K.; e al. *Tetrahedron*. **2018**, 74, 606-617.
2. Kriegelstein, M.; et al. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 18, 11911–11921.
3. Kriegelstein, M.; et al. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 20, 12912–12921.
4. Nickerson, D.M.; Mattson, A. E. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8310-8314.
5. Probst, N.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8495-8499.
6. Jensen, K. H.; Sigman, M. S. *Org. Chem.* **2010**, 75, 7194-7201.
7. Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.
8. Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, 121, 614–620.
9. Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds: Principles and Applications*; **2008**.
10. Červinka, O.; *Chiralita a pojmy s ní související*; **1999**.
11. Cahn, R. S.; Ingold, Ch; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 385-415.
12. Bringmann G.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384-5427.
13. Gustafson, J.; et al. *Synlett*. **2016**, 27, (07), 977-983.
14. LaPlante, S.R.; et al. *ChemMedChem*. **2011**, 6, 505-513.
15. Oki, M. Recent Advances in Atropisomerism. *Topics in Stereochemistry*. **1983**, 14, 1–81
16. Toenjes, S.T.; Gustafson, J. L. *Medicinal Chemistry*. **2018**, 10 (4), 409-422.
17. Clayden, J.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6398-6401.
18. LaPlante, S.R.; et al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7005–7022.
19. Kumarasamy, E.; et al. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 20, 11239-11300.
20. Smyth, J. E.; Butler, N.M.; Keller, P.A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1562.
21. Buechi, G.; et al. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 8, 1143-1147.
22. Miyashita, A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 27, 7932–7934.
23. Noyori, R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (19), 5856-5858.

24. Jeulin, S.; et al. *PNAS*. **2004**, 101 (16), 5799-5804.
25. Wang, Y.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 534-547.
26. Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3155-3211.
27. Rokade, B.V.; Guiry, P.J. *ACS Catal.* **2018**, 8, 624-643.
28. Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9277-9306.
29. Waser, M. *Chiral Brønsted Acids and Hydrogen Bonding Donors. Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*. **2012**, 97-118.
30. Payne, C. *Charge-Enhanced Brønsted Acids: Catalyst Designs and Analytical Methods*. **2020**.
31. Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643-1648.
32. McDougal, N. T.; Schaus, S.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094-12095.
33. Wang, J.; et al. *Org. Lett.* **2005**, 7, 19, 4293-4296.
34. Hasegawa, A.; et al. *Org. Lett.* **2006**, 15, 3175-3178.
35. Akiyama, T.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.
36. Akiyama T.; et al. *Synlett*. **2006**, 1, 0141-014305.
37. Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2617-2619.
38. Storer, R.I.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1, 84-86.
39. Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 30, 9626-9627.
40. Rowland, G, B.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 45, 15696-15697.
41. Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 33, 10054-10055.
42. Hashimoto, T.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 43, 16010-16013.
43. Hashimoto, T.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7279-7281.
44. Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4617-4621.
45. Zhou, W.; et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225-5227.
46. Cardellini, F.; et al. *RSC Adv.* **2015**, 5, 31772.

47. Chen, Y.; et al. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10, 4340–4351.
48. Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9277-9306.
49. Li, J.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6474.
50. Hatano, M.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 50, 16858–16860.
51. Jakubec, P.; et al. *Tetrahedron.* **2015**, 251-261.
52. Enders, D.; Ludwig, M.; Raabe, G. *Chirality* **24**. **2012**, 215-222.
53. Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Letters.* **2015**, 56, 2623-2633.
54. Nájera, C.; et al. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6163-6168.
55. Reddy, K.R.; Krishna, G.G.; Rajasekhar, C.V. *Synthetic Communications.* **2007**, 37, 4289-4299.
56. Cheung, H. Y.; et al. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4295-4298.
57. Zhang, Ch.; et al. *Org. Lett.* **2010**, 12, 23, 5542–5545.
58. Wang, D.; et al. *Org. Lett.* **2009**, 11, 15, 3226–3229.
59. Li, X.; et al. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, 26, 168-174.
60. Pospíšilová, J. *Syntéza axiálně chirálních benzimidazolů substituovaných v poloze 7 p-tolylem.* **2019**.
61. Lunazzi, L.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1847.
62. Mandrelli, F.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1-5.

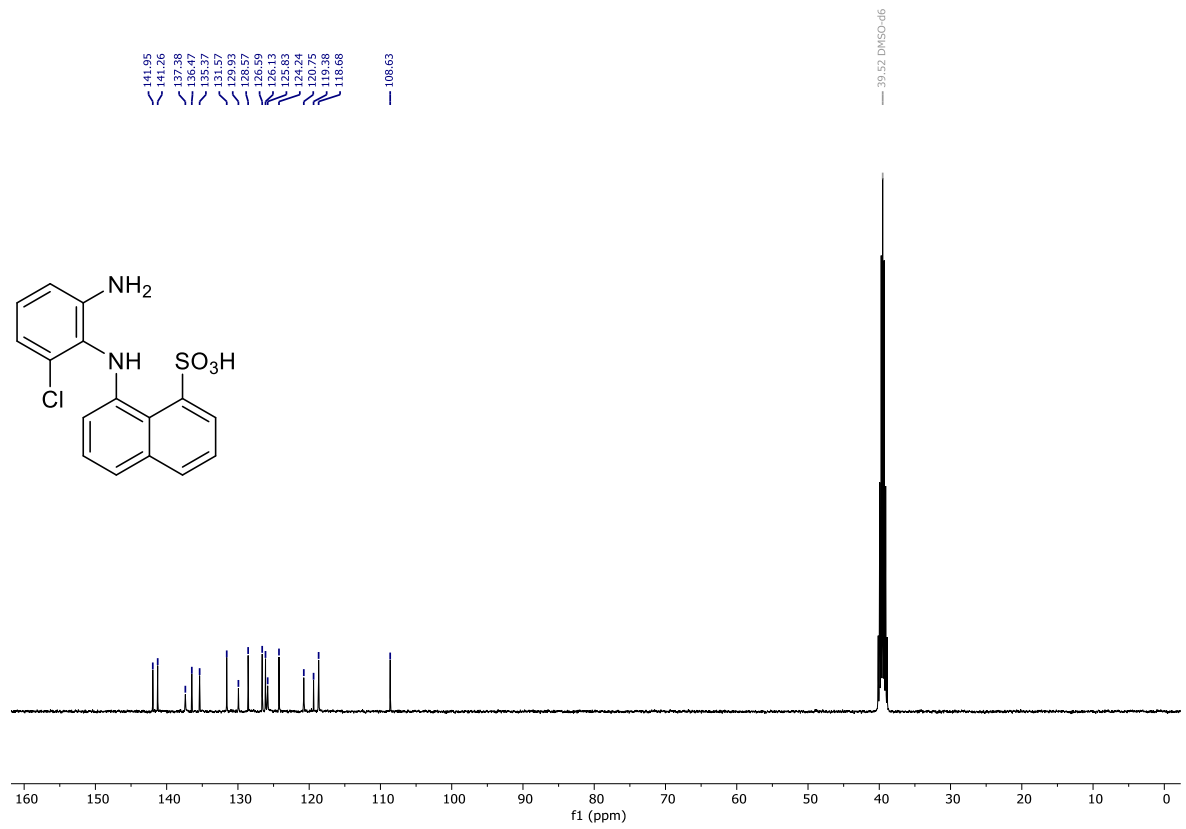
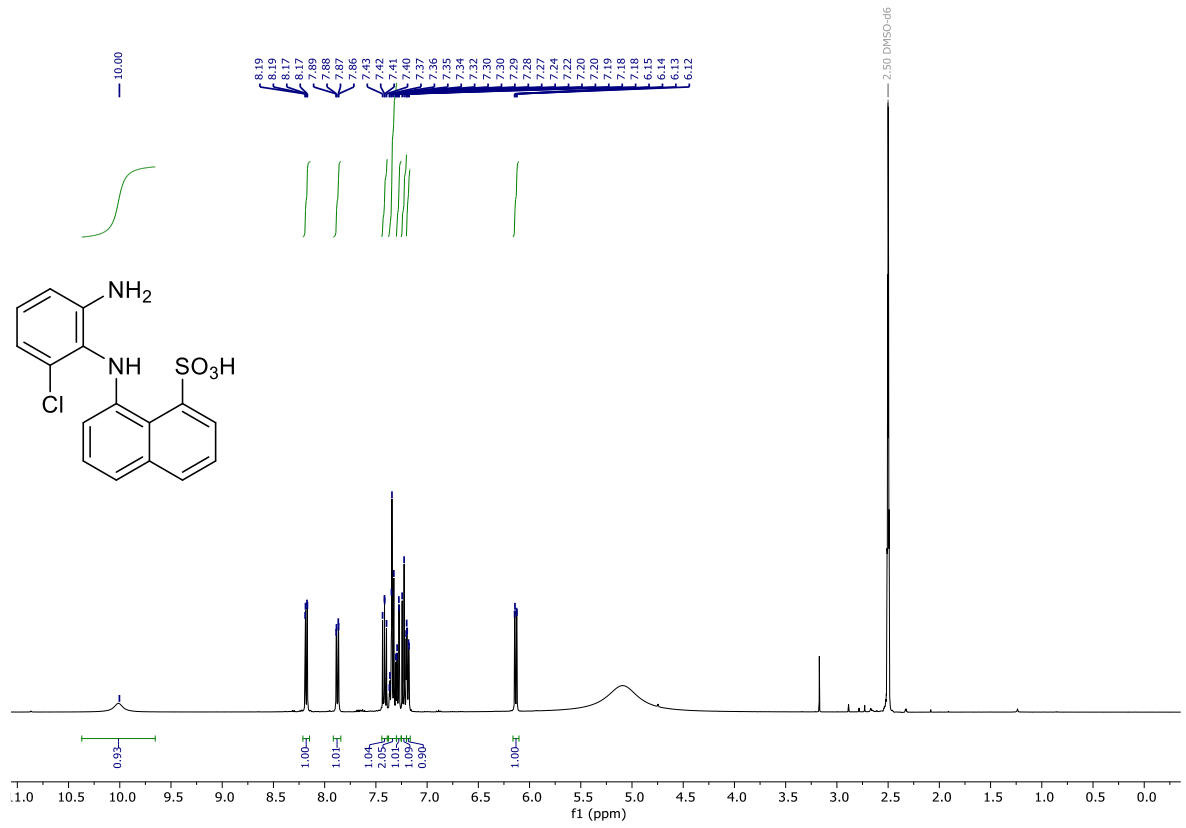
# Příloha 1: NMR spektra

## $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-((2-aminofenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny

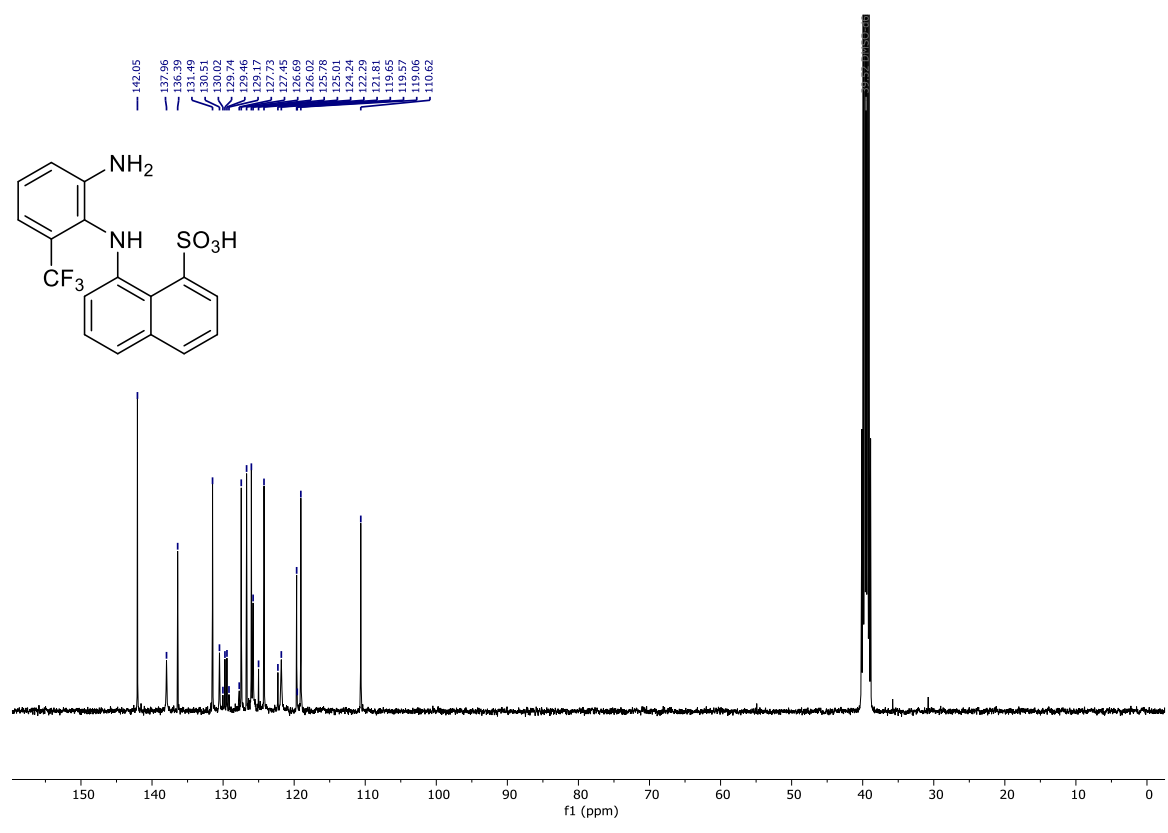
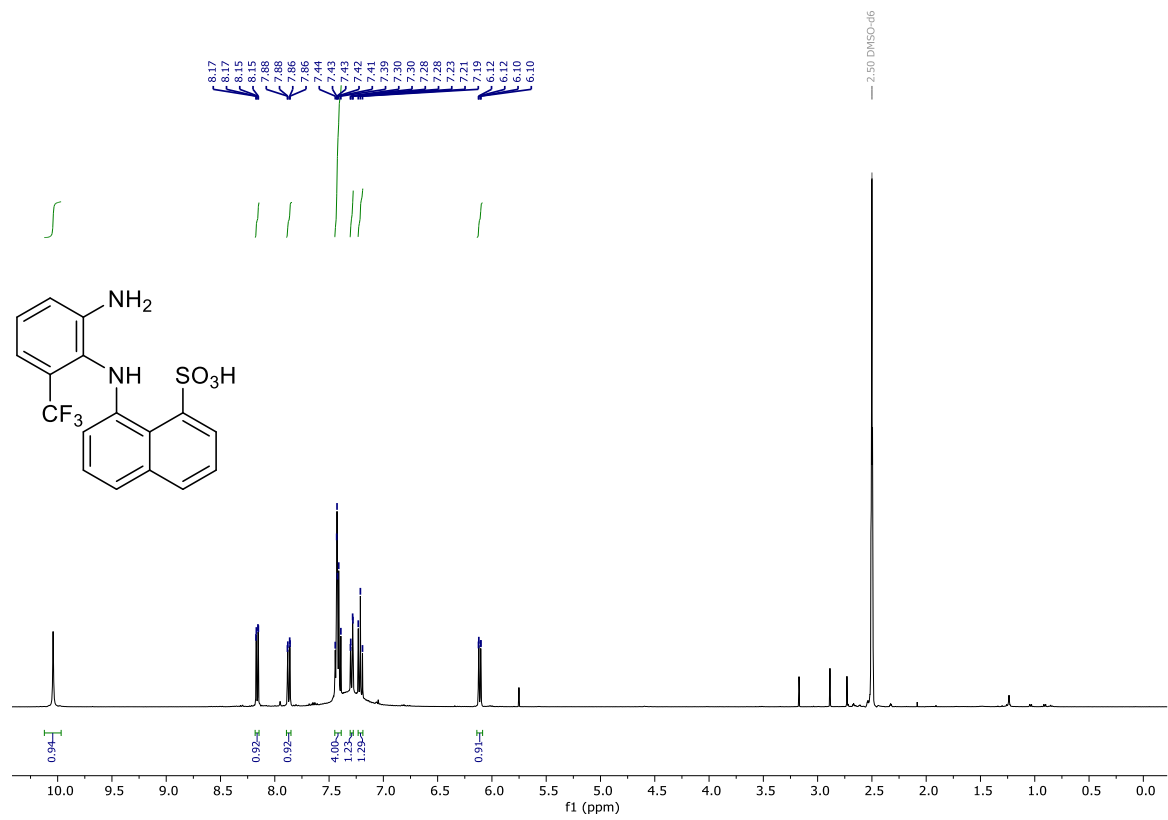




# $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny

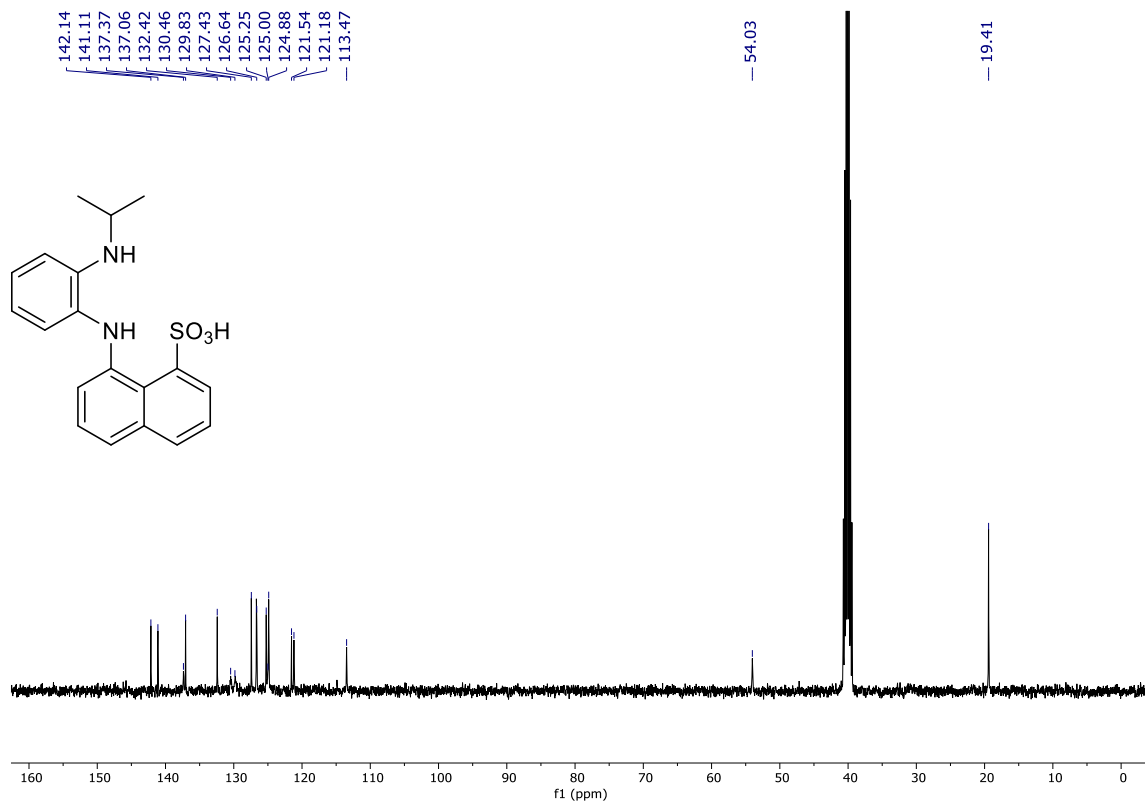
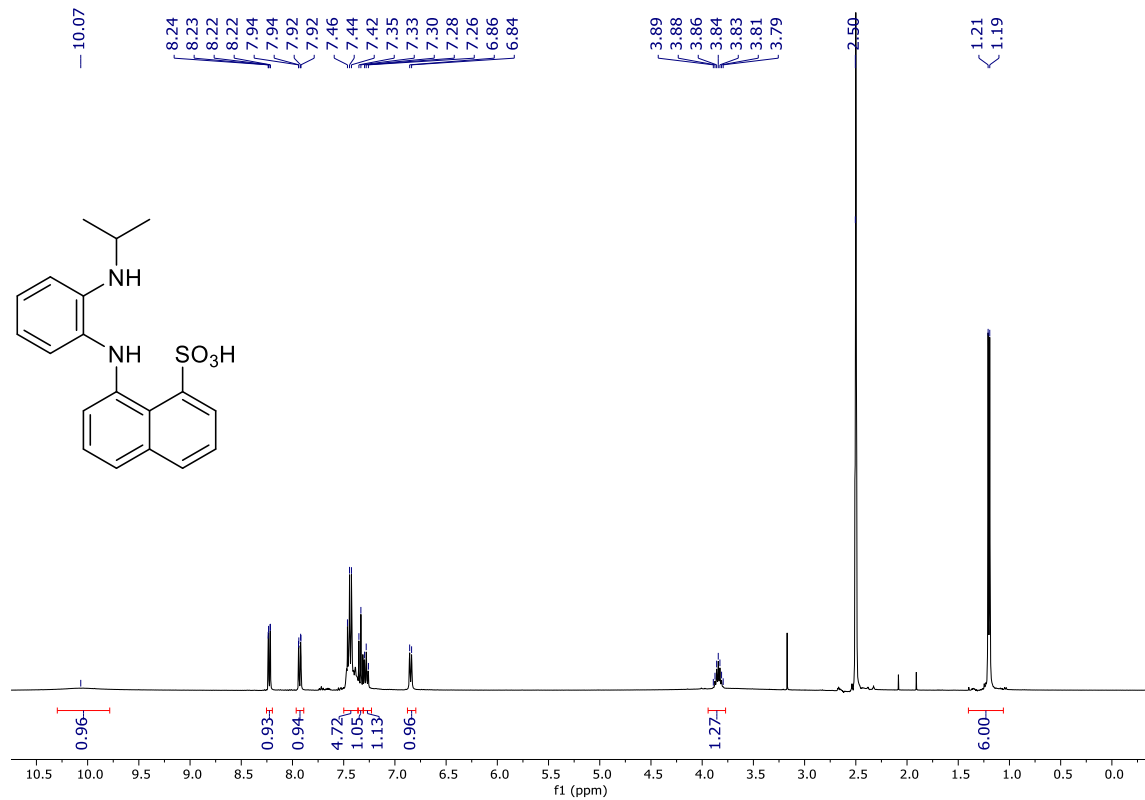


# $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-((2-amino-6-(trifluormethyl)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny

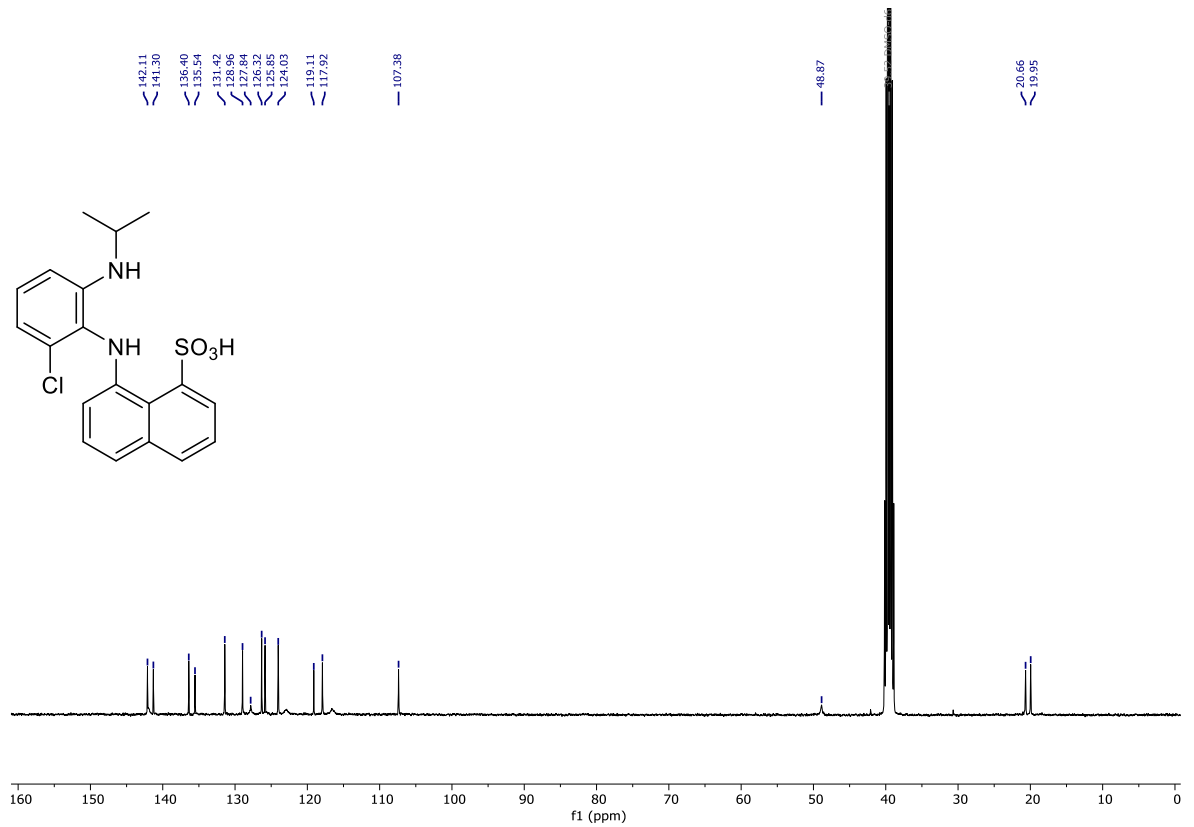
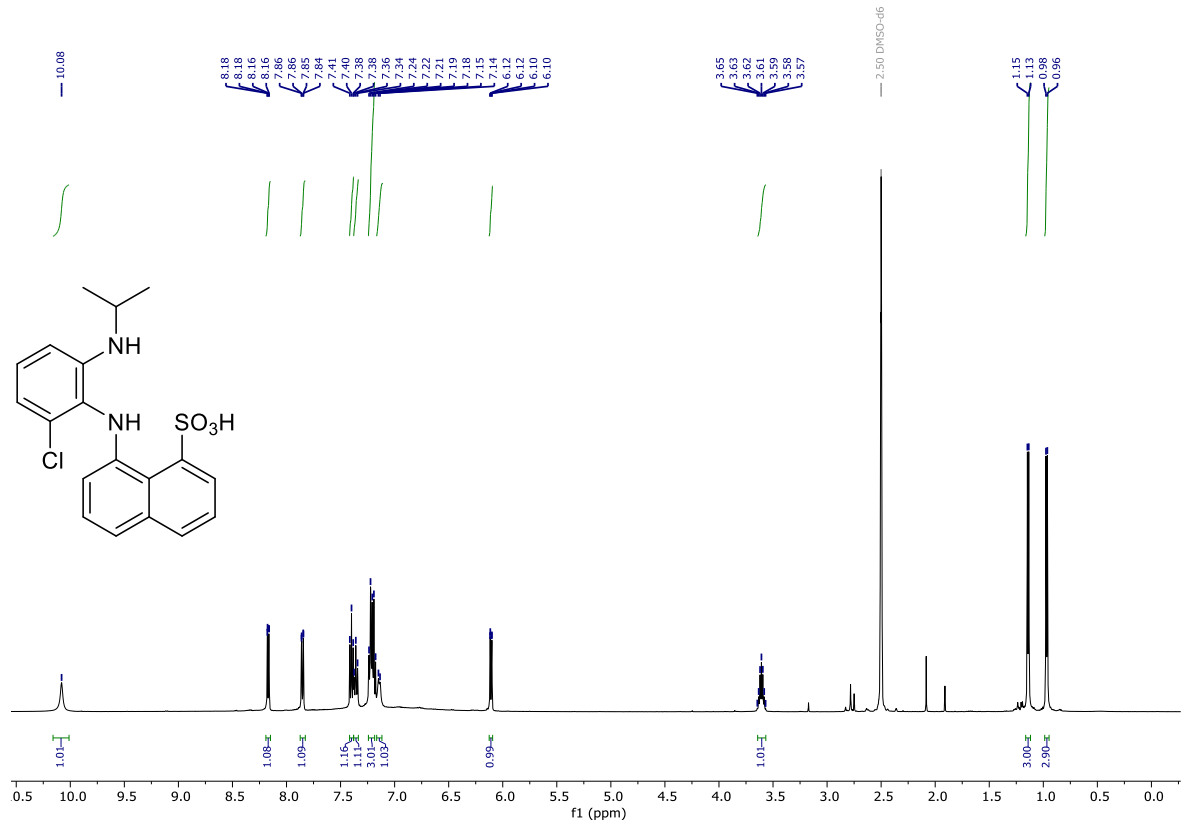


# $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-((2-(isopropylamino)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny

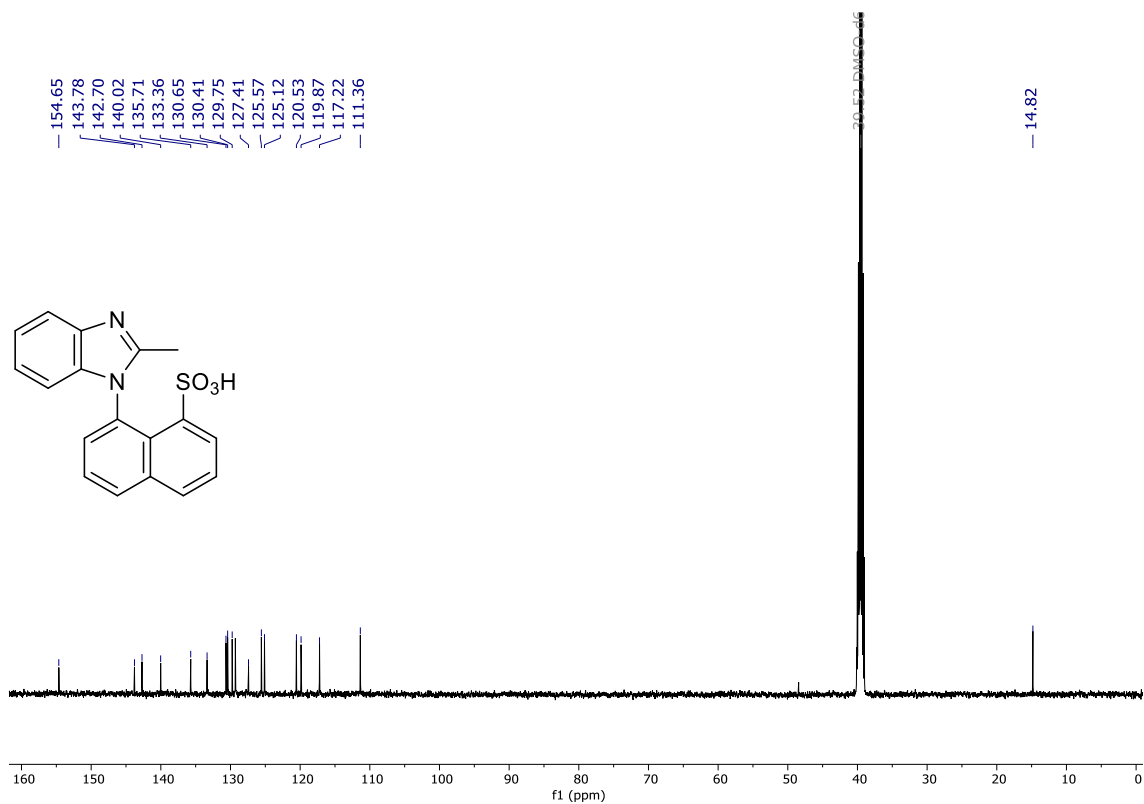
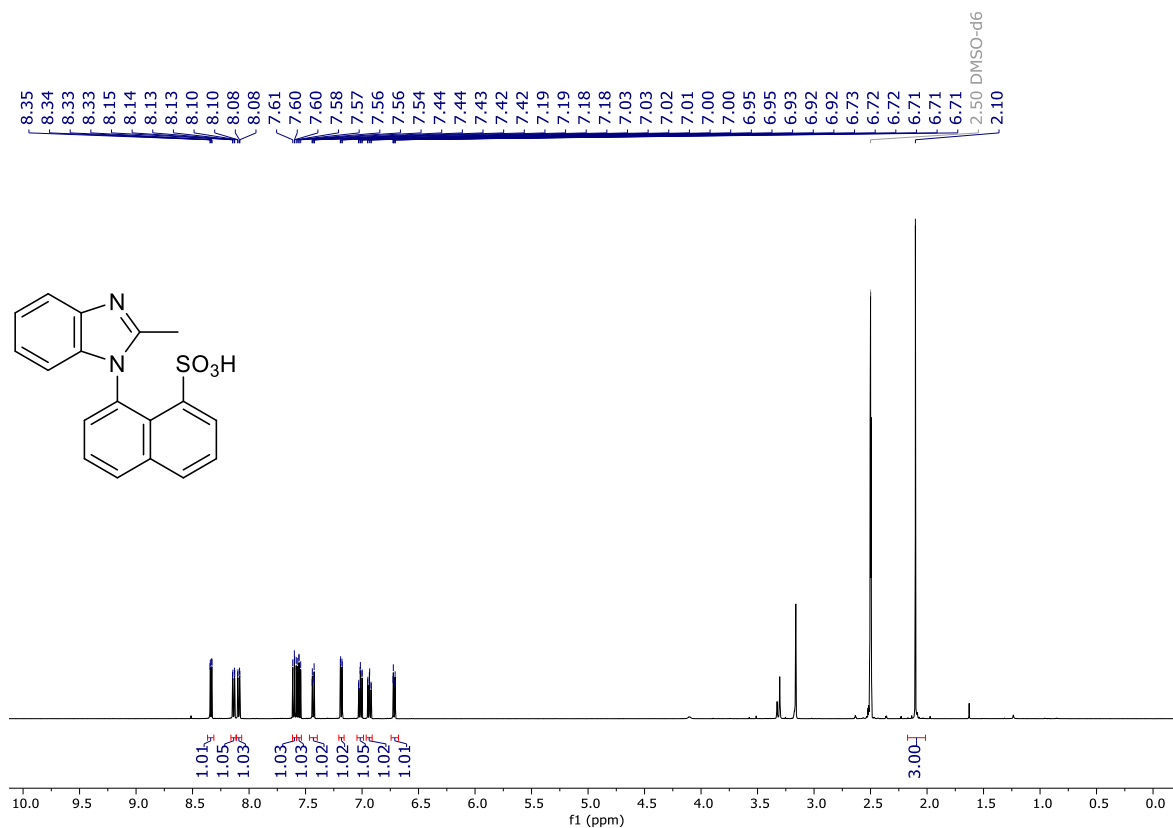
kyseliny



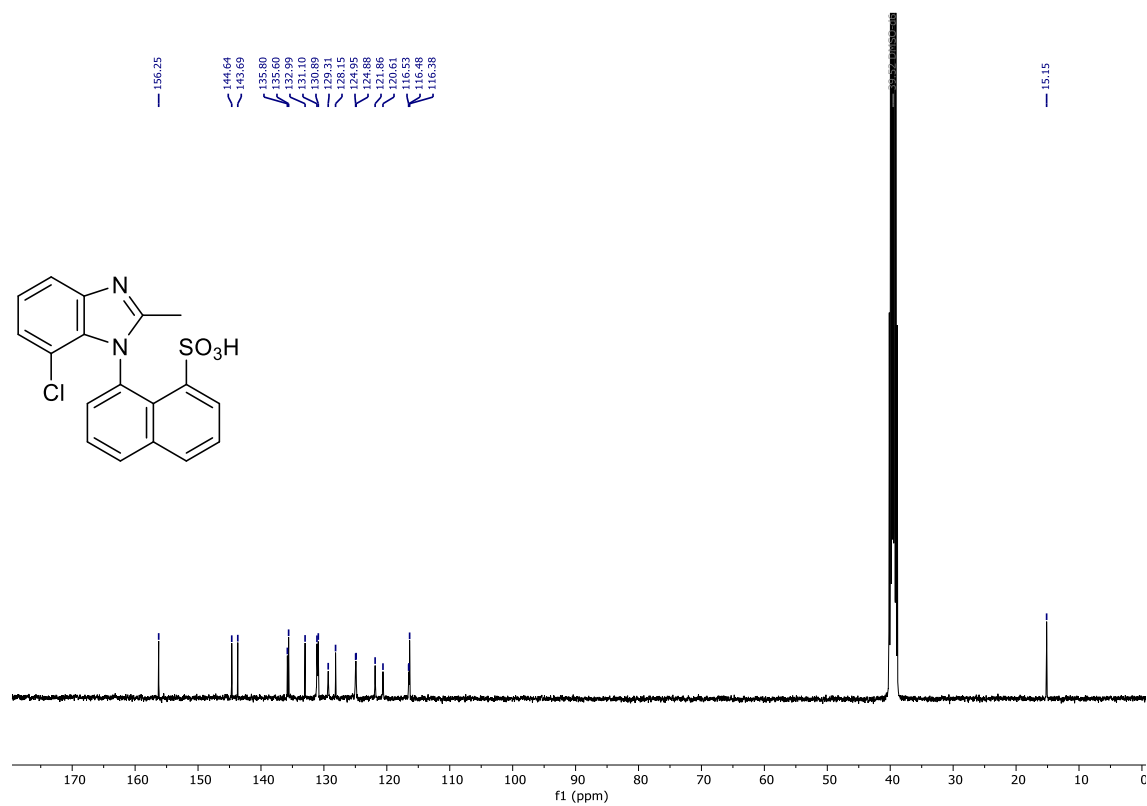
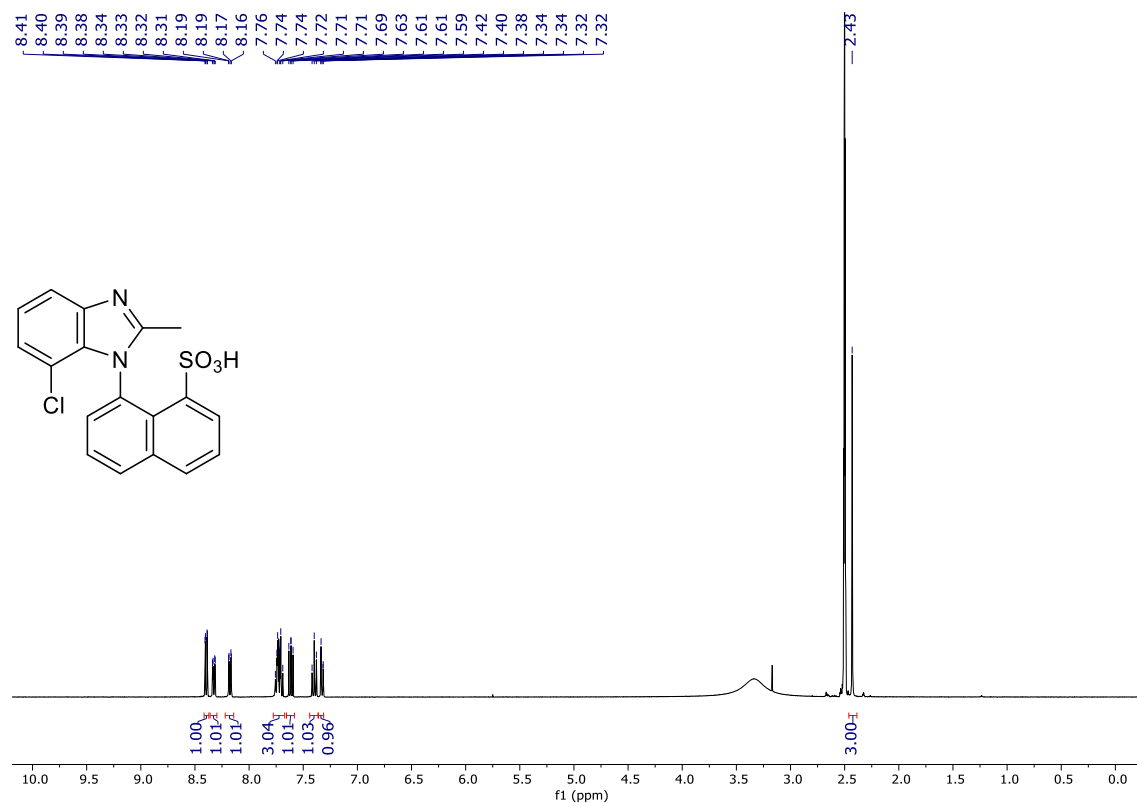
**$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektrum 8-((2-chlor-6-(isopropylamino)fenyl)amino)naftalen-1-sulfonové kyseliny**



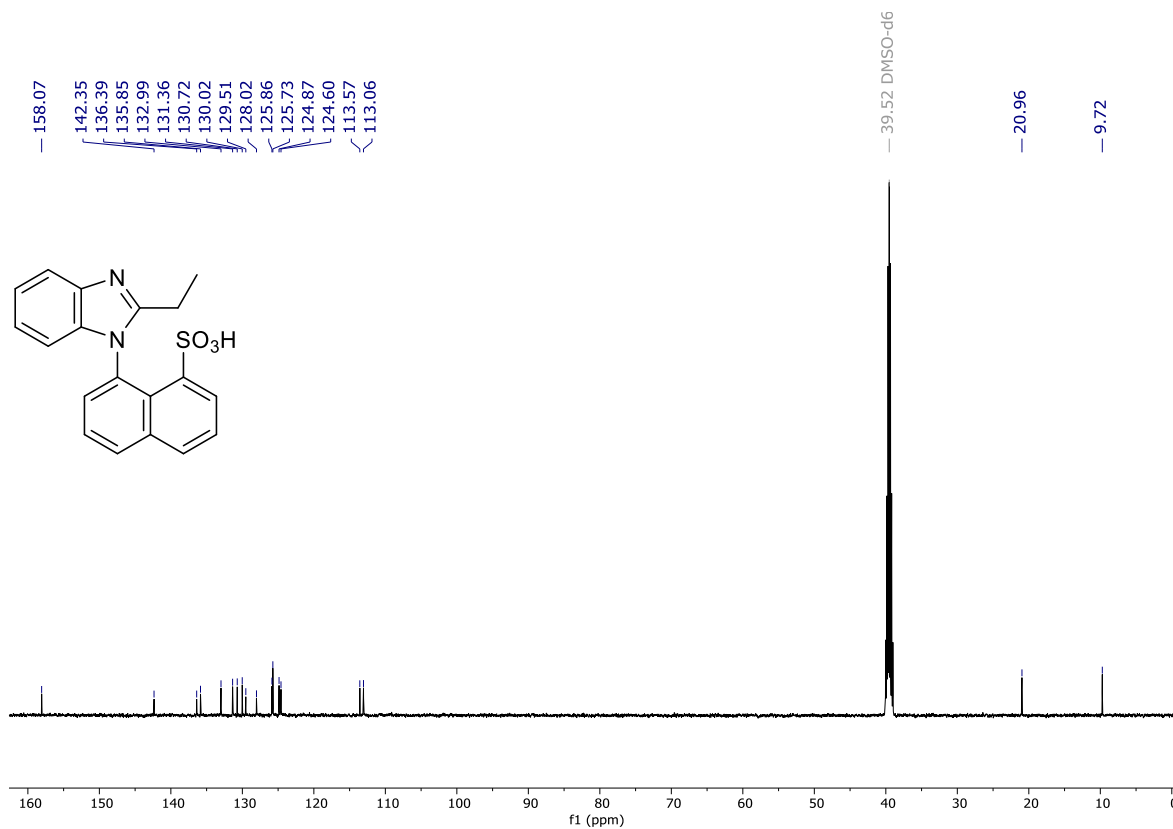
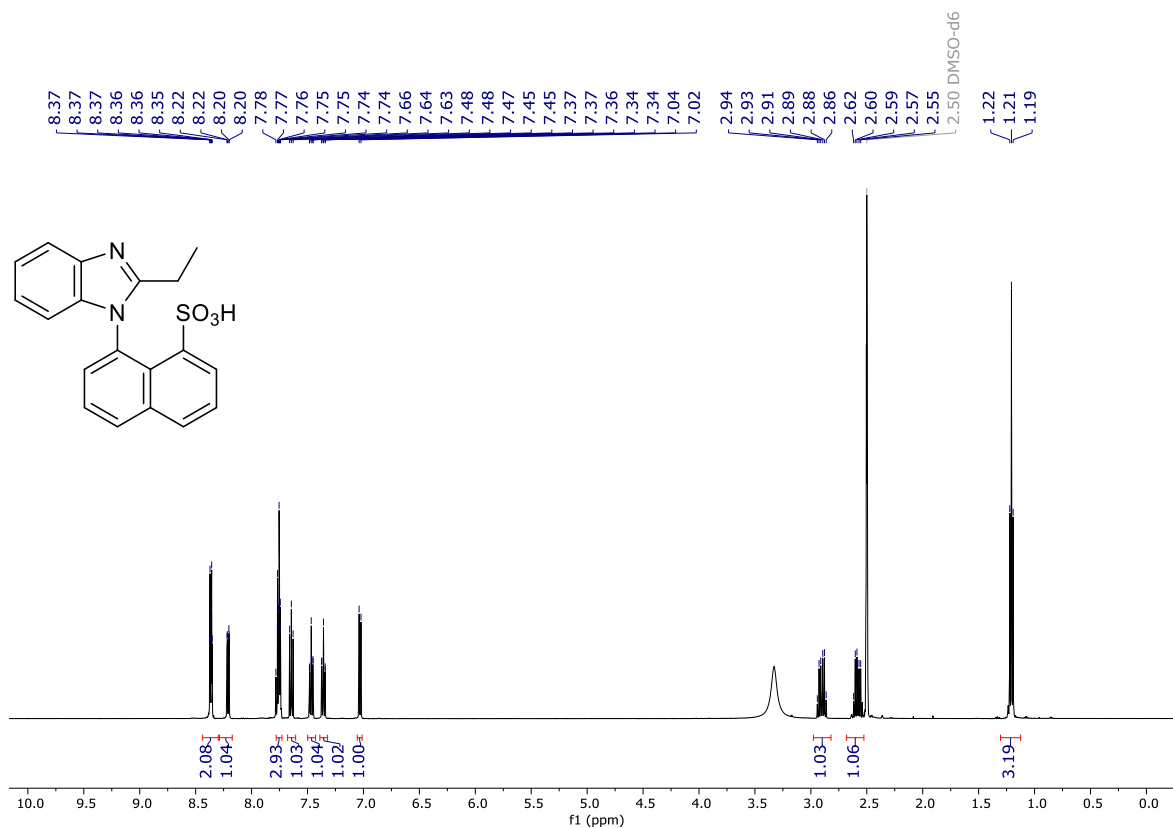
**<sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C spektrum 8-(2-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**



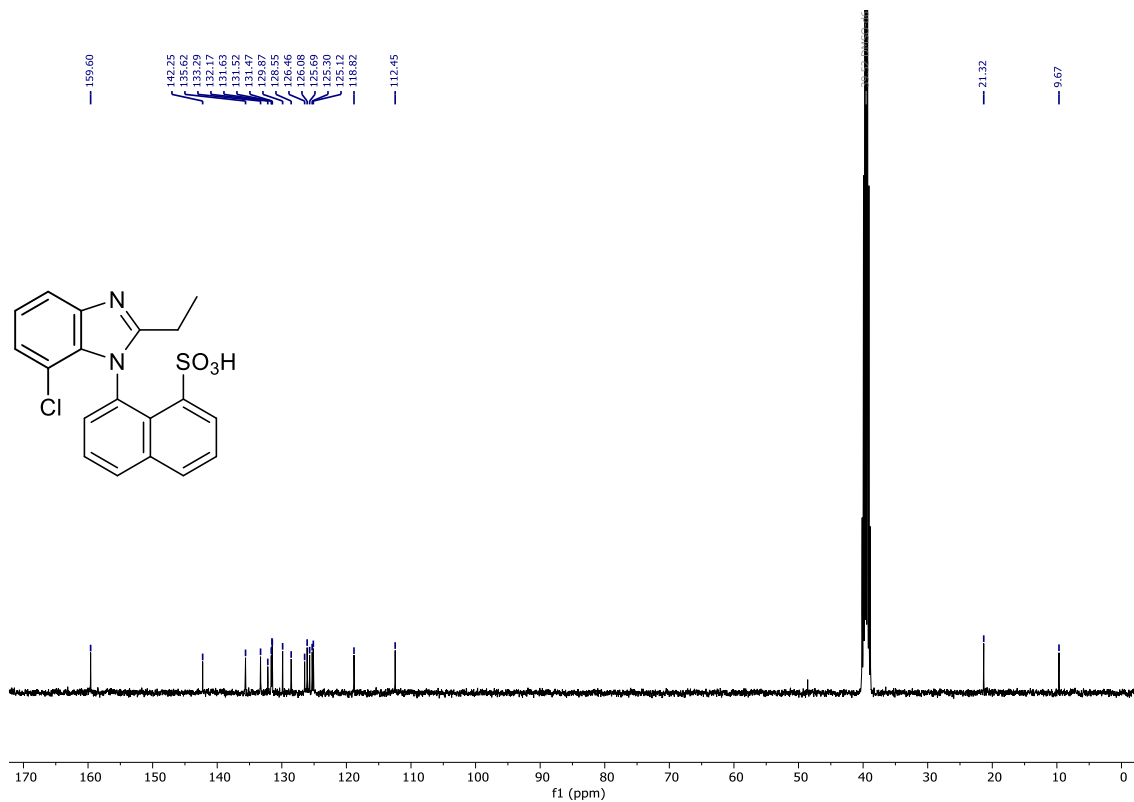
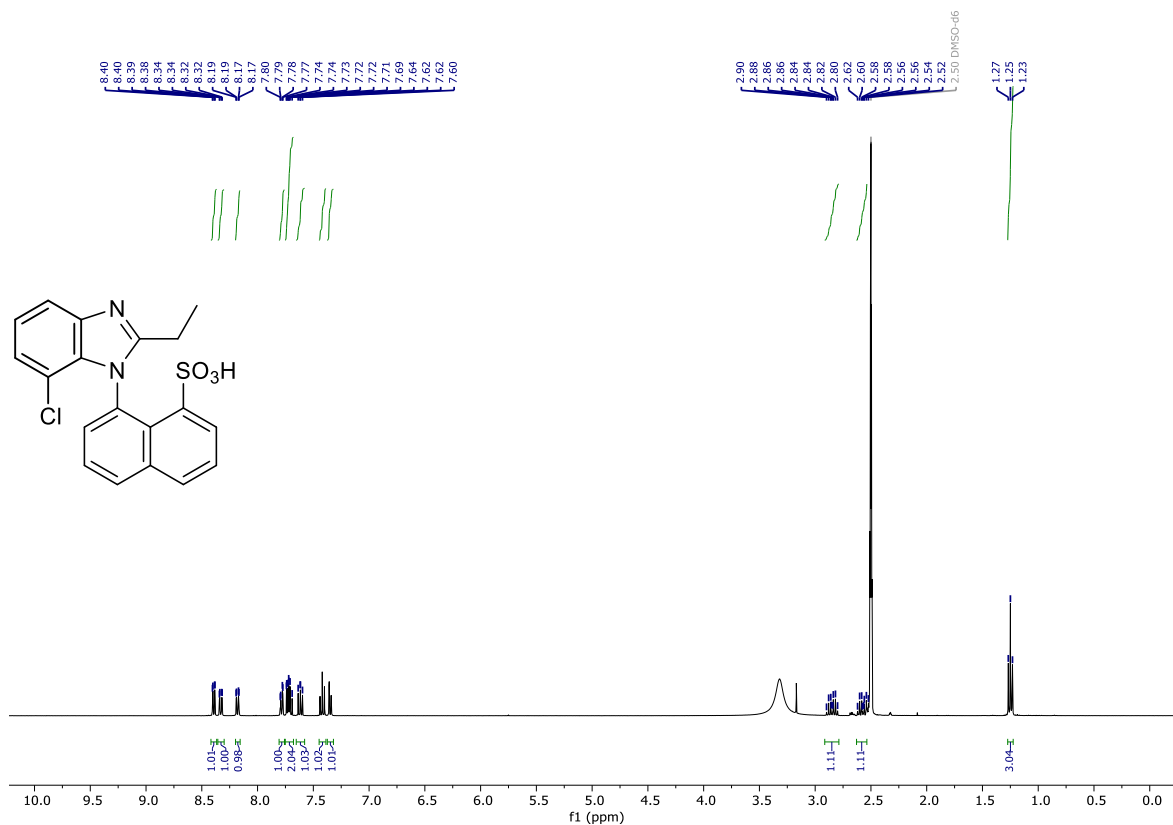
**$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektrum 8-(7-chlor-2-methyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**



**$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektrum 8-(2-ethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**

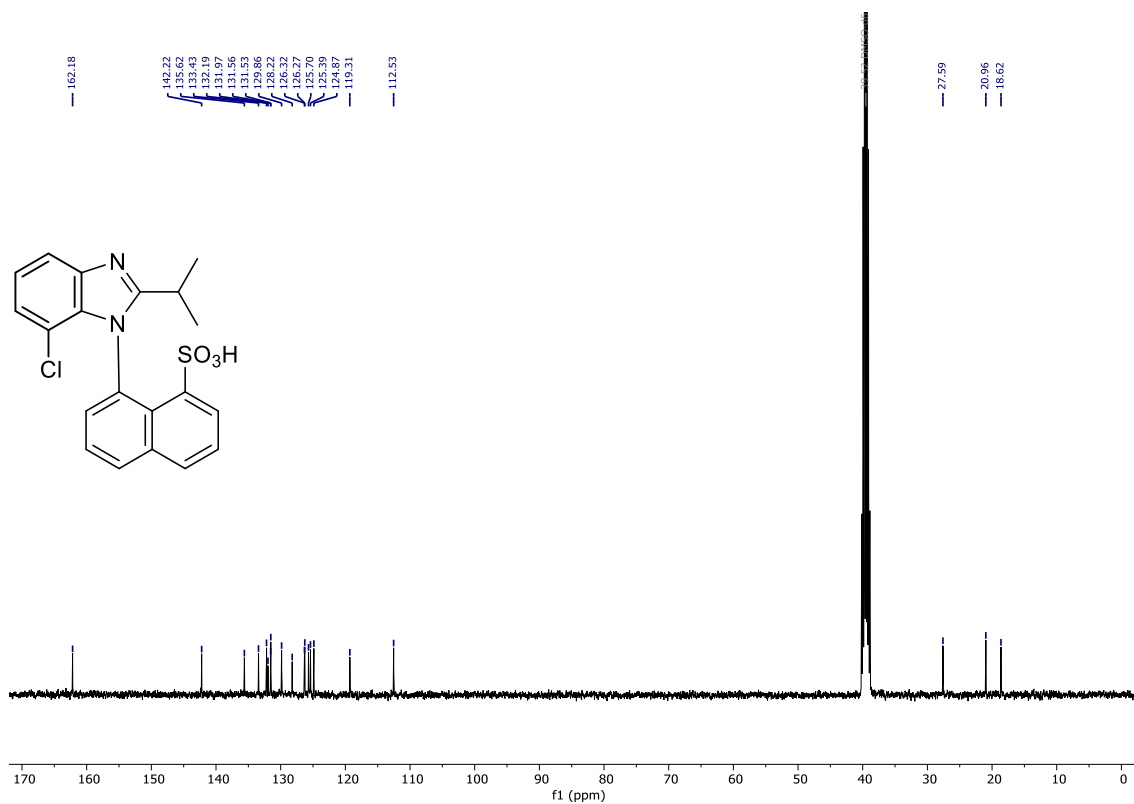
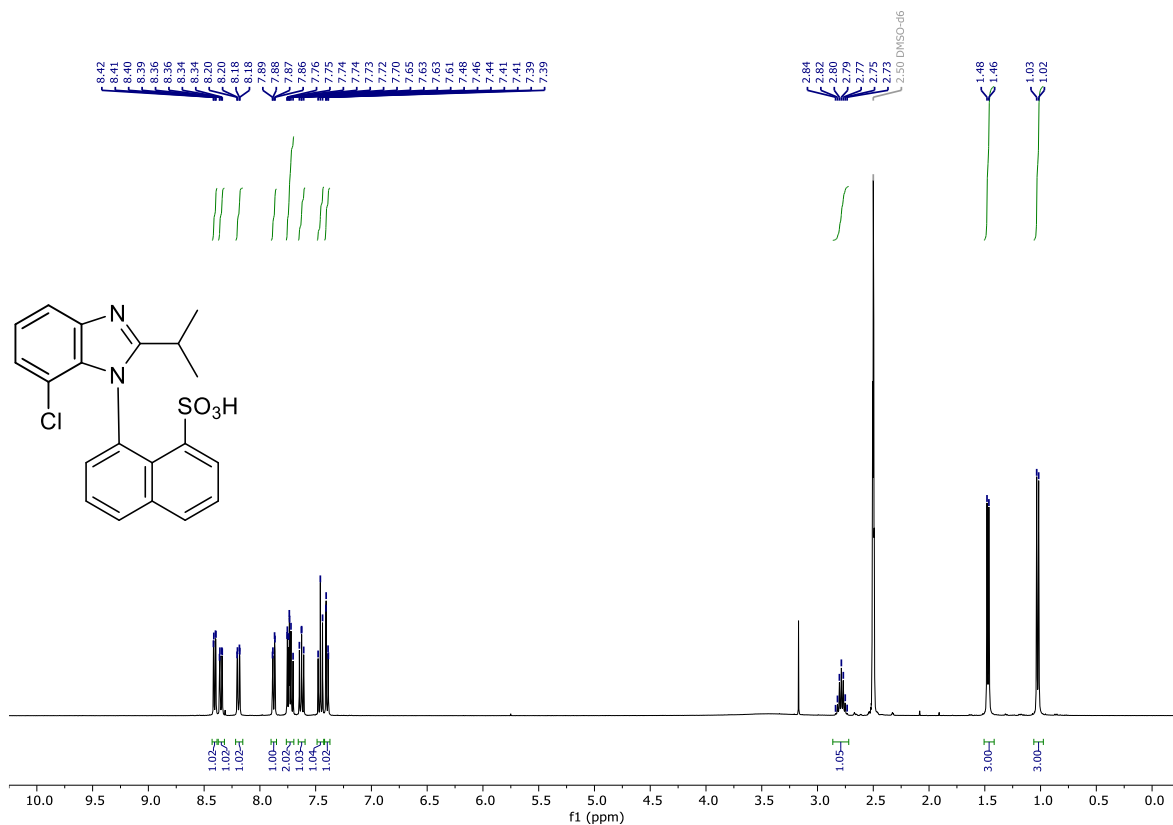


# $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-(7-chlor-2-ethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny

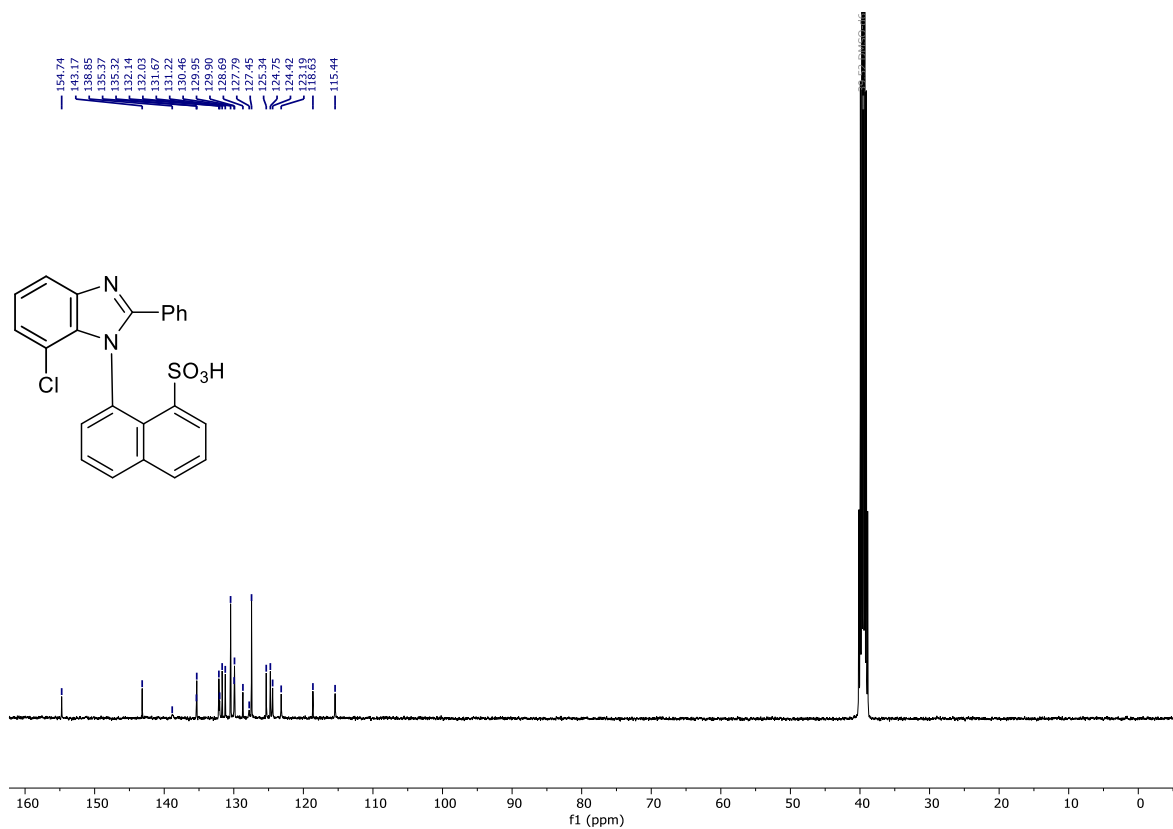
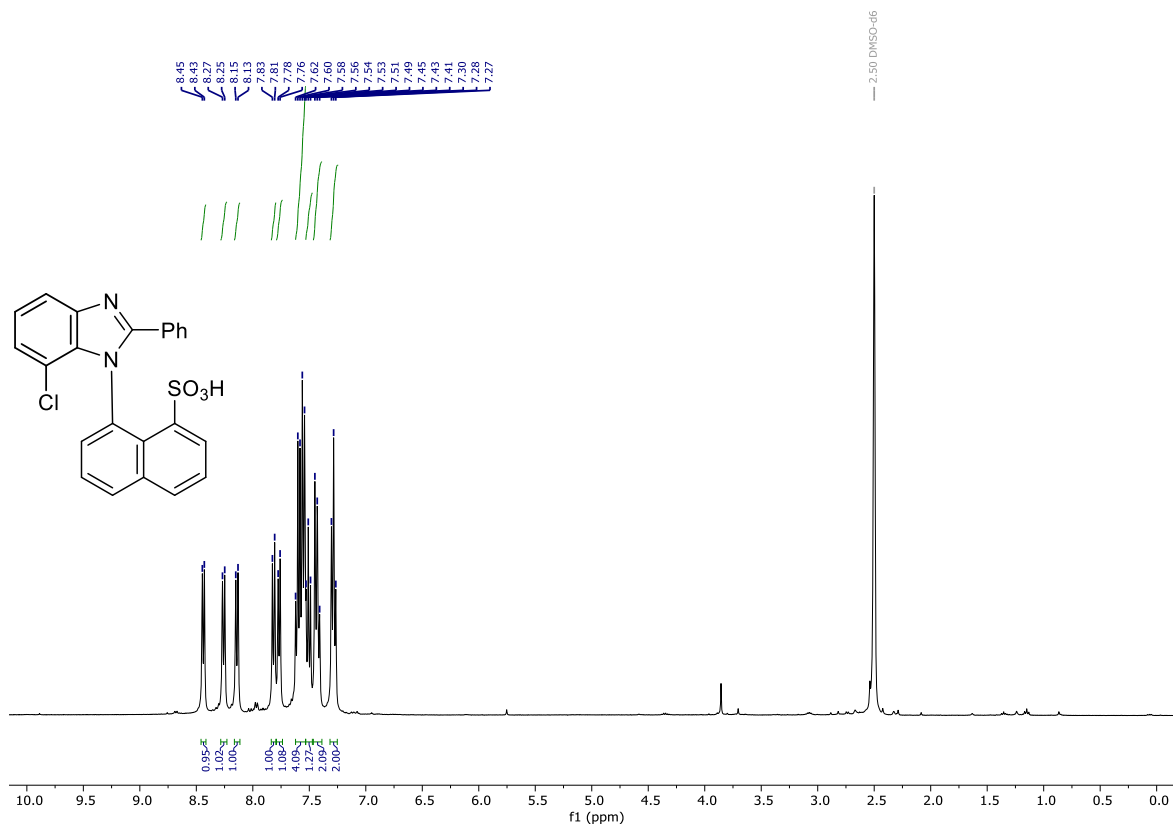




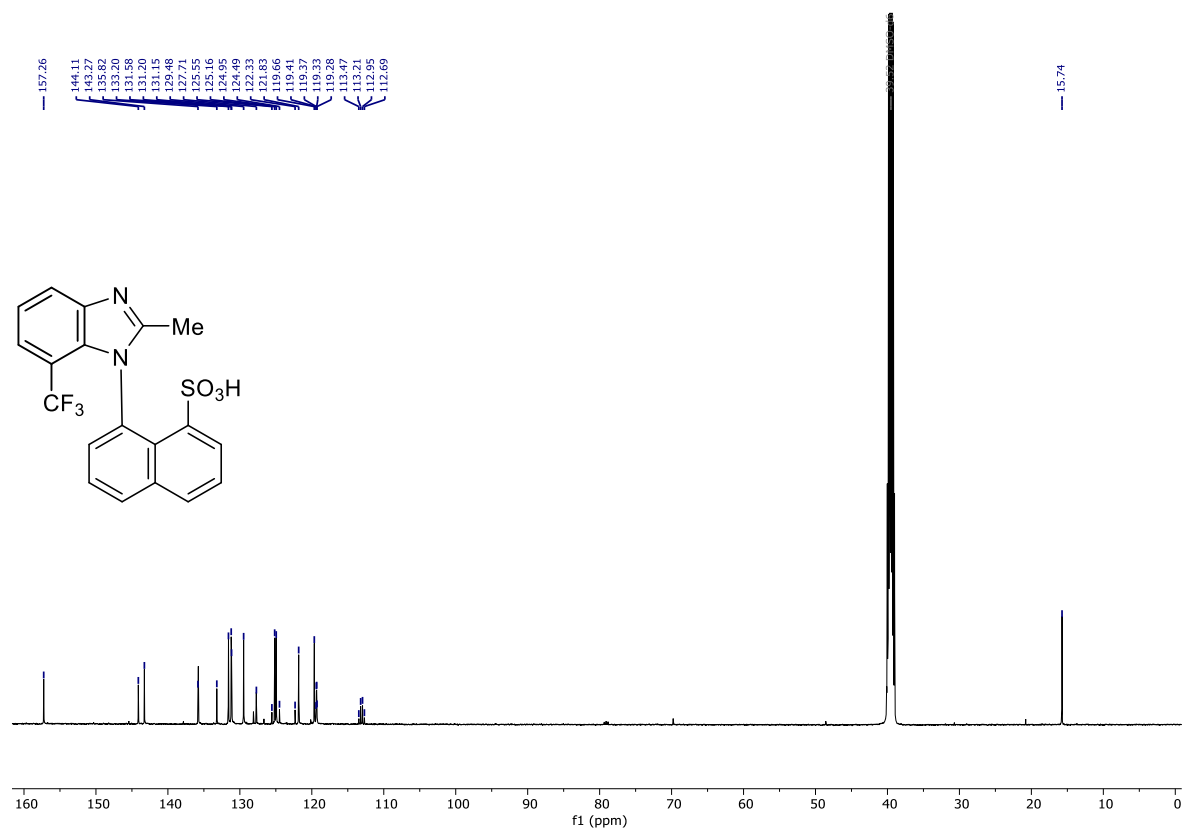
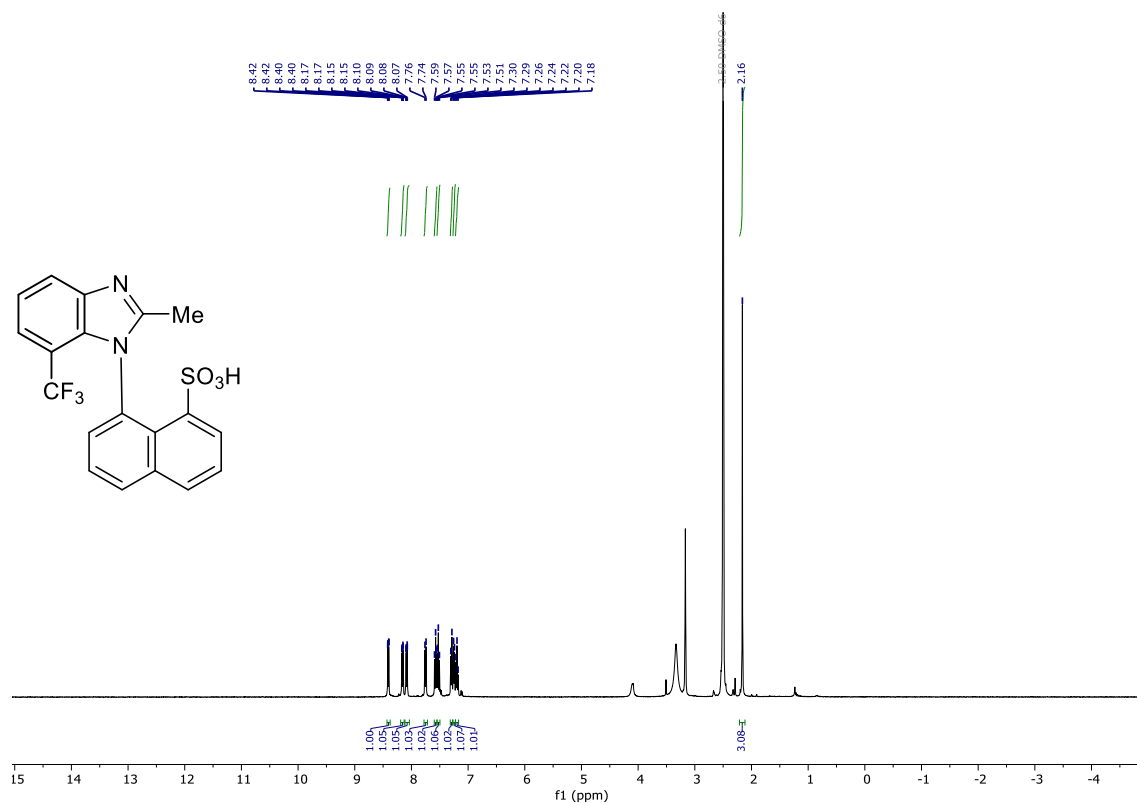
# $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-(7-chlor-2-isopropyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny



# $^1\text{H}$ a $^{13}\text{C}$ spektrum 8-(7-chloro-2-fenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny

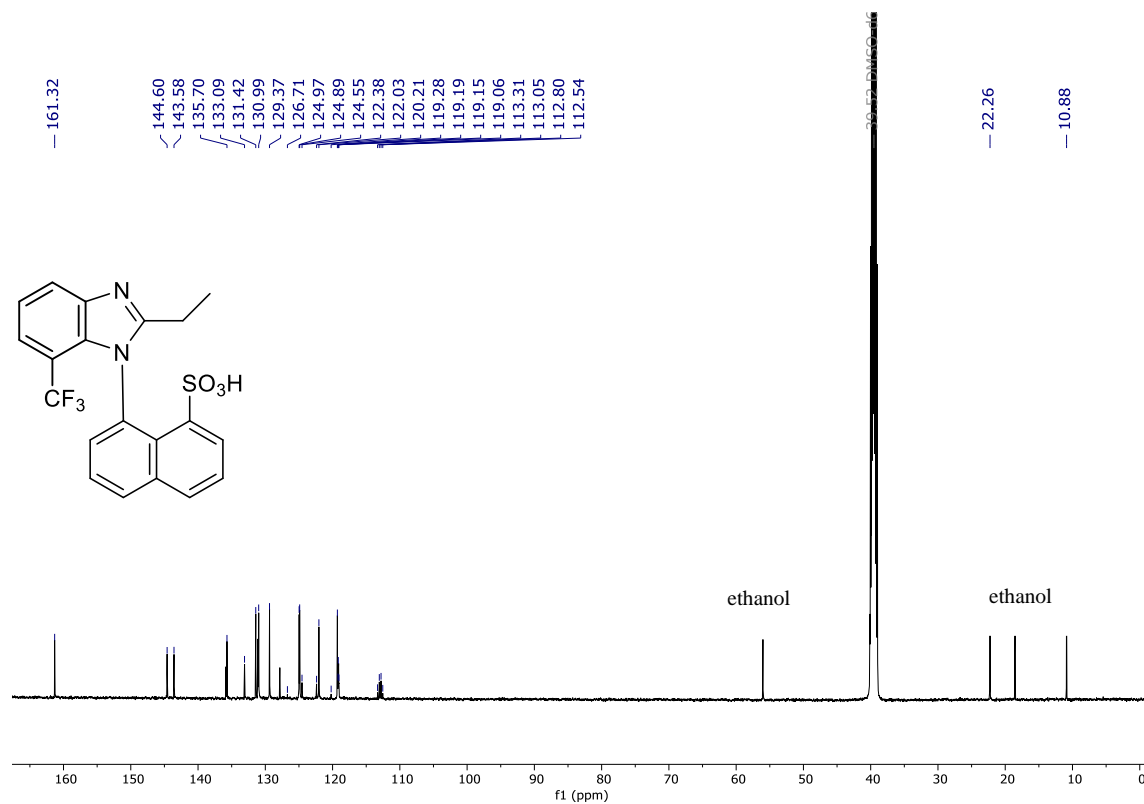
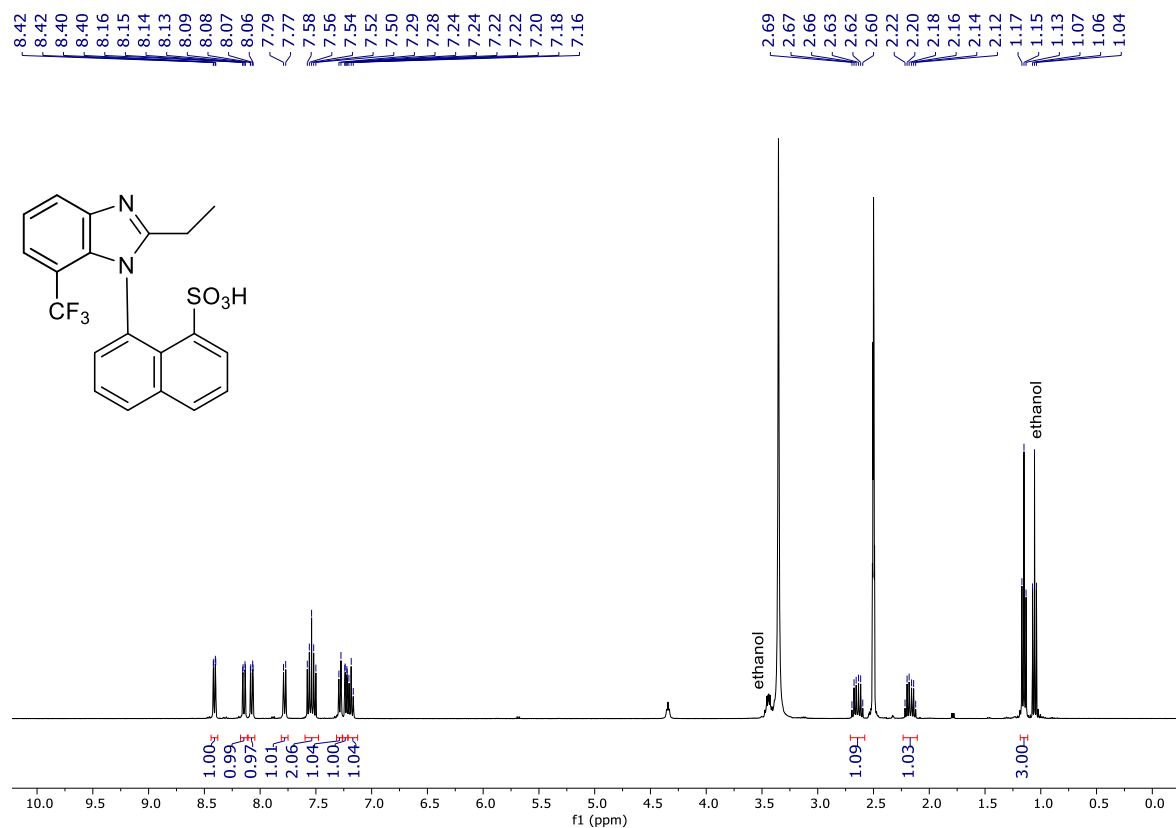


**<sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C spektrum 8-(2-methyl-7-(trifluormethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**

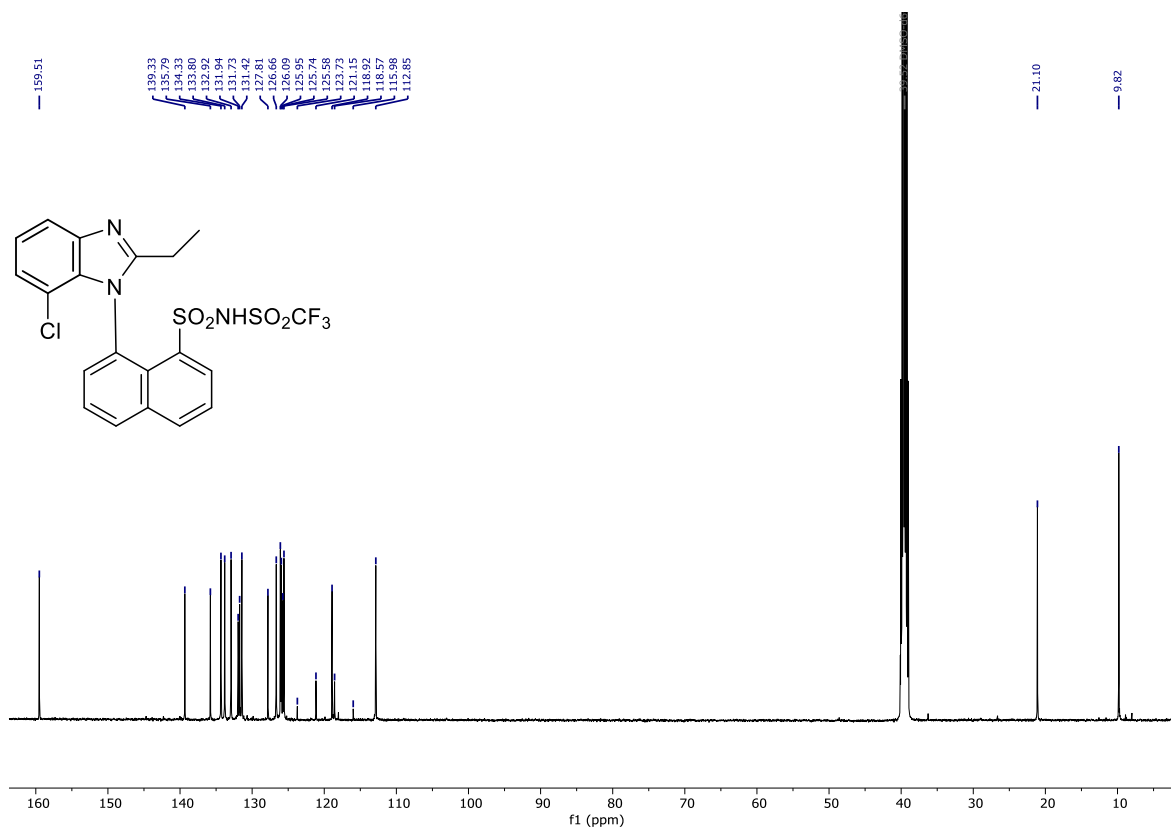
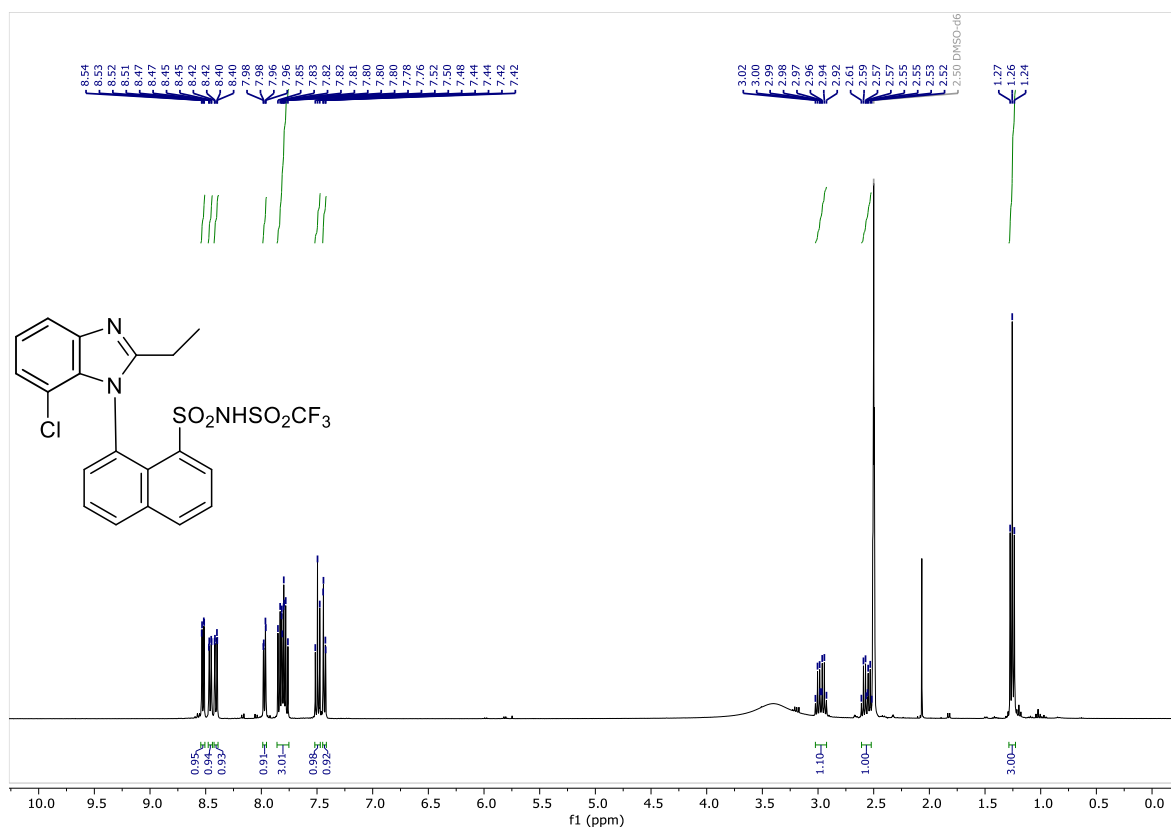




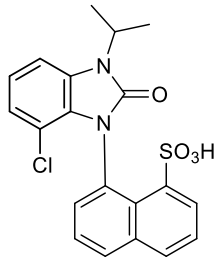
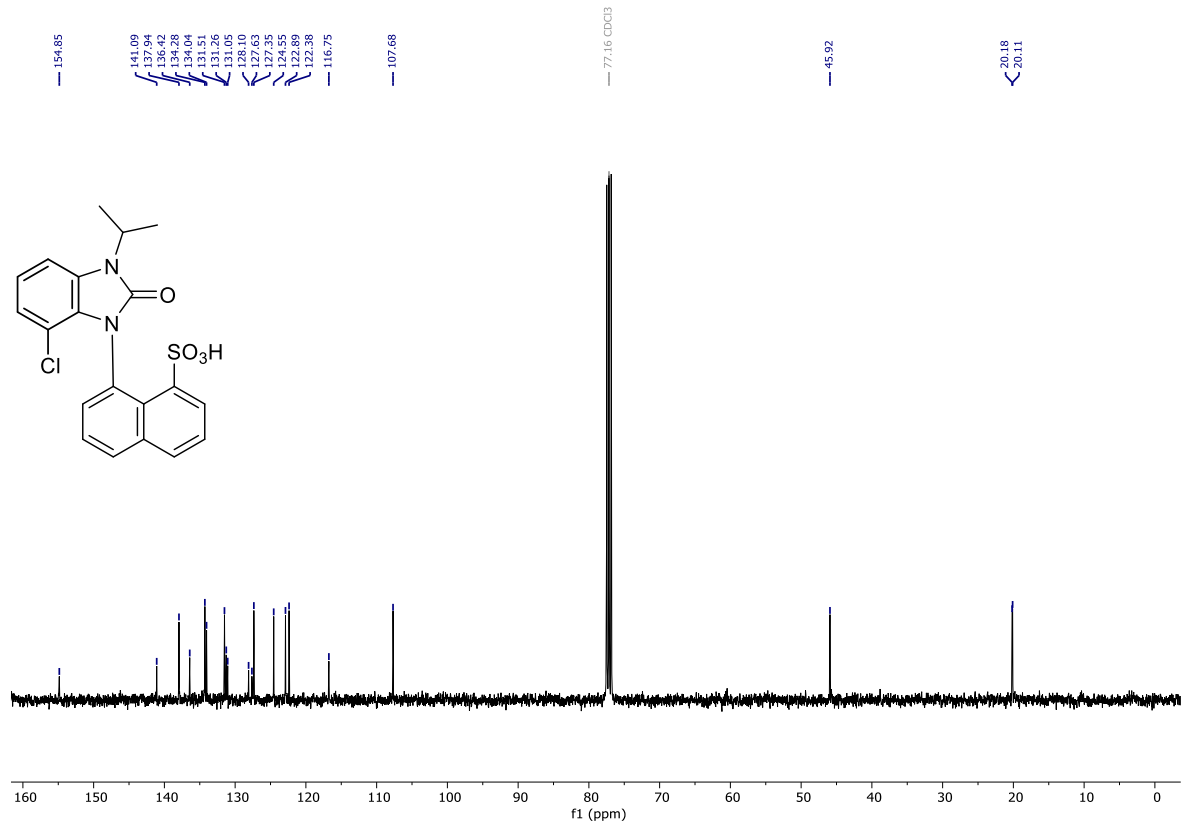
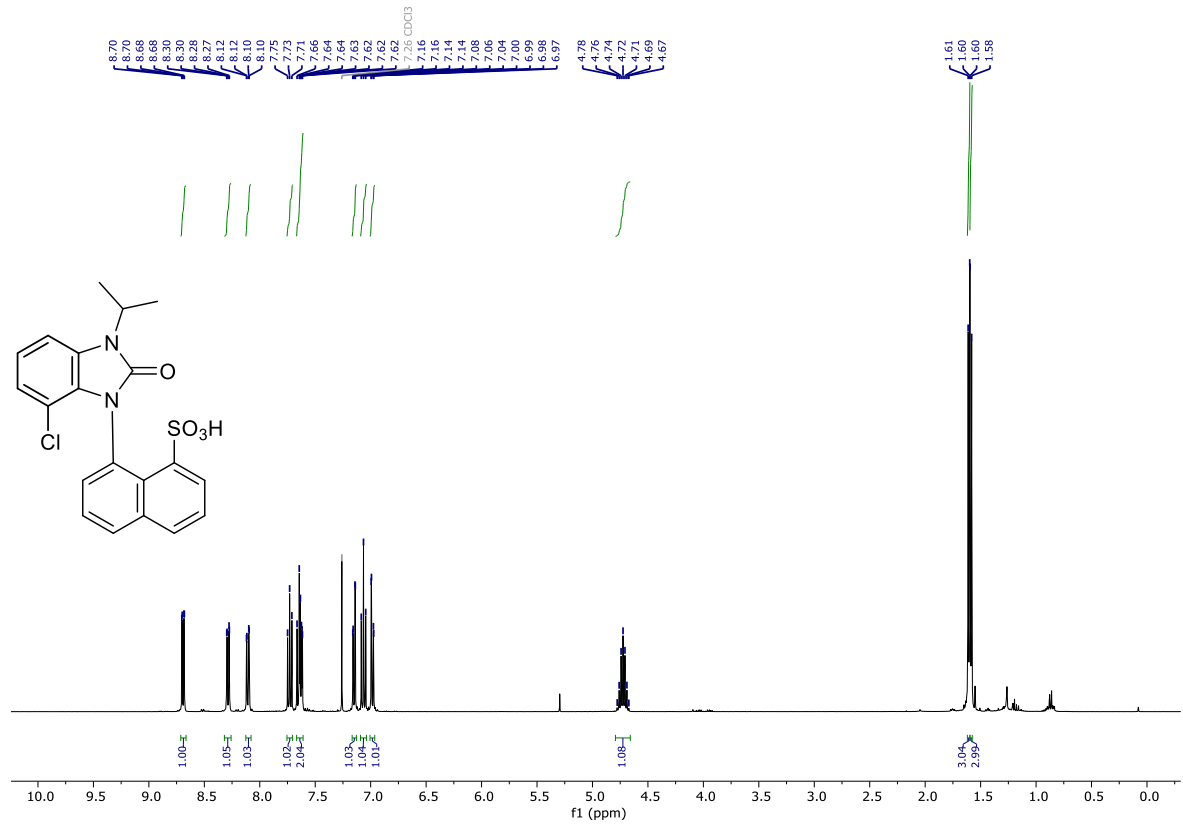
**<sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C spektrum 8-(2-ethyl-7-(trifluormethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonová kyselina**



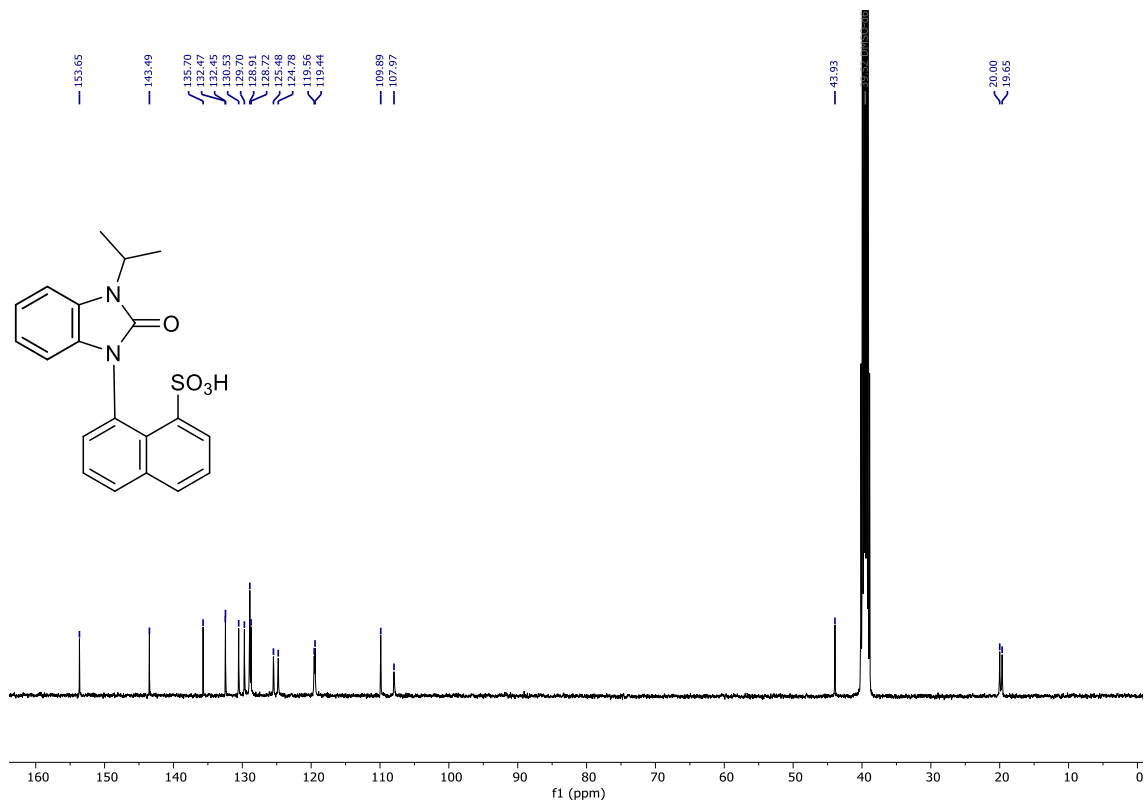
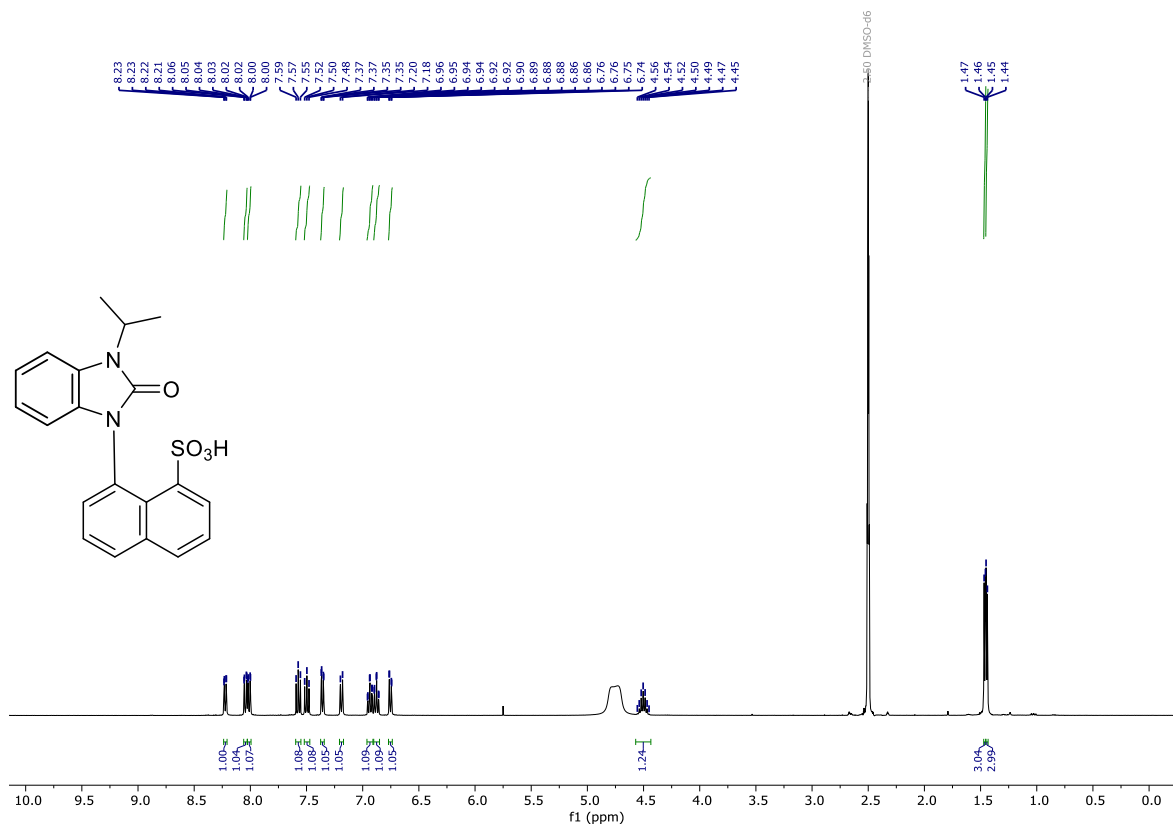
<sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C spektrum 8-(7-chloro-2-ethyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((trifluoromethyl)sulfonyl)naftalen-1-sulfonamidu



**$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektrum 8-(7-chlor-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**

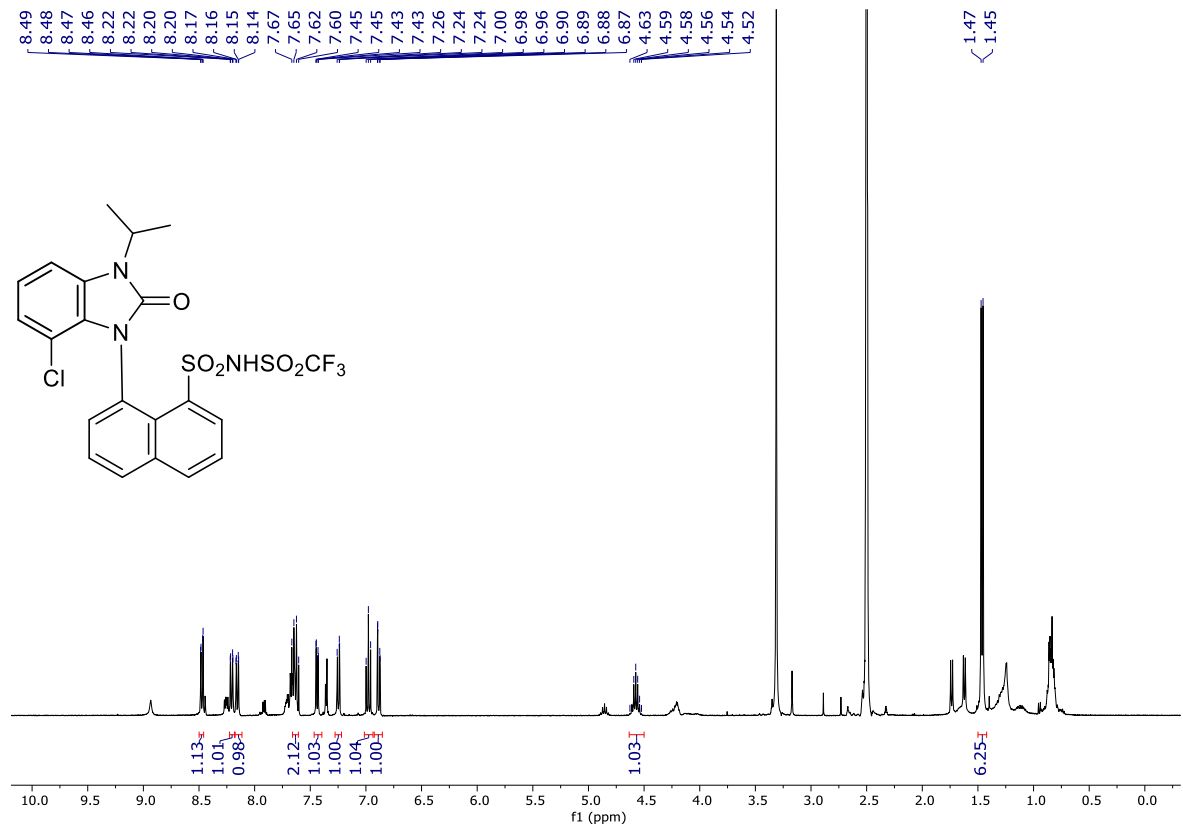


**$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektrum 8-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**





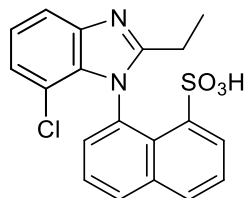
**$^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  spektrum 8-(7-chloro-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-((trifluormethyl)sulfonyl)naftalen-1-sulfonamidu**



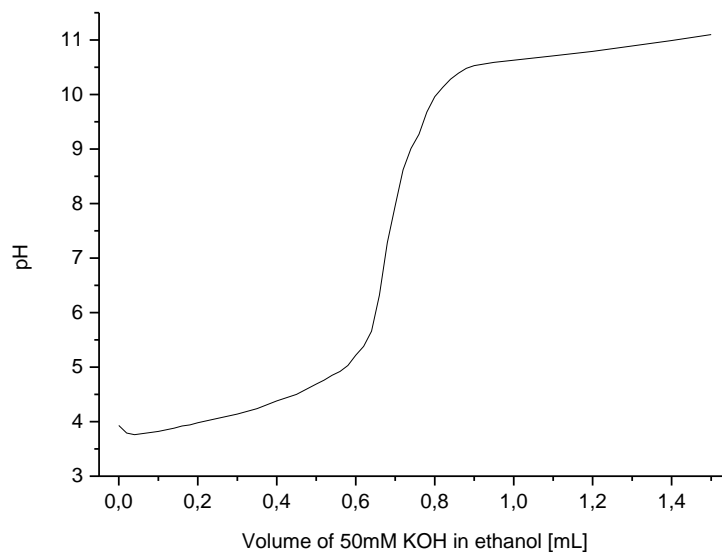
## Příloha 2: Titrační křivky

Titrační křivka 8-(7-chlor-2-ethyl-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny

$pK_a = 4,25$  (EtOH)



**Vb<sub>3</sub>**



**Titrační křivka 8-(7-chlor-3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)naftalen-1-sulfonové kyseliny**

**pK<sub>a</sub> = 0,52 (EtOH)**

