

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

Katedra organické chemie



**Využití Chan-Lam cross-coupling reakce pro derivatizaci
heterocyklických systémů obsahujících imidazolový cyklus**

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor:	Mgr. Kateřina Janíková
Studijní program:	Chemie
Studijní obor:	Organická chemie
Typ studia:	Prezenční
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

Olomouc 2016

Já, Kateřina Janíková, prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracovala samostatně pod odborným dohledem doc. RNDr. Petra Cankaře, Ph.D. Veškerá použitá literatura a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. 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 dne 11. 5. 2016

.....

Kateřina Janíková

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé diplomové práce panu doc. RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady a připomínky, které mi poskytl při vykonávání zadané práce, rodině a přátelům za podporu a také všem zaměstnancům Katedry organické chemie za ochotu a vstřícnost. Tato závěrečná práce vznikla za podpory projektu studentské grantové soutěže na UP s reg. číslem IGA-PrF-2016-020.

Bibliografická identifikace

Jméno a příjmení autora: Kateřina Janíková
Název práce: Využití Chan-Lam cross-coupling reakce pro derivatizaci heterocyklických systémů obsahujících imidazolový cyklus
Typ práce: Diplomová
Pracoviště: Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Vedoucí práce: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2016

Abstrakt: Předložená diplomová práce se zabývá metodou *N*-arylace vybraných heterocyklických sloučenin obsahujících imidazolový cyklus pomocí Chan-Lam cross-coupling reakce. Cílem práce bylo optimalizovat reakční podmínky, zvolit vhodný způsob izolace a připravit sérii látek odvozených od 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu, benzimidazolu, imidazolu a 6-chlorpurinu. Práce je rozdělena do několika kapitol. V teoretické části je popsán princip, mechanismus a využití Chan-Lam cross-coupling reakce. V následující stěžejní kapitole, Výsledky a diskuze, jsou popsány optimalizační postupy a provedené reakce.

Klíčová slova: Chan-Lam cross-coupling reakce, imidazol, benzimidazol, 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on, 6-chlorpurin

Počet stran: 82

Jazyk: Čeština

Bibliographical identification

Author's first name and surname: Kateřina Janíková
Title: Utilization of Chan-Lam Cross-Coupling Reaction for derivatization of heterocyclic systems containing imidazole ring
Type of thesis: Diploma
Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University, Czech Republic
Supervisor: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
The year of presentation: 2016

Abstract: The diploma thesis deals with the *N*-arylation method of selected heterocyclic compounds containing imidazole ring via the Chan-Lam cross-coupling reaction. The aim of the thesis was optimize the reaction conditions, isolation procedure and prepare a serie of compounds derived from 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-one, benzimidazole, imidazole a 6-chloropurine. The thesis is divided into several chapters. The theoretical part describes principle, mechanism, and utilization of the Chan-Lam cross coupling reaction. Subsequent main chapter, Results and Discussion, describes optimization process and performed reactions.

Keywords: Chan-Lam cross-coupling reaction, imidazole, benzimidazole, 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-one, 6-chloropurine

Number of pages: 82

Language: Czech

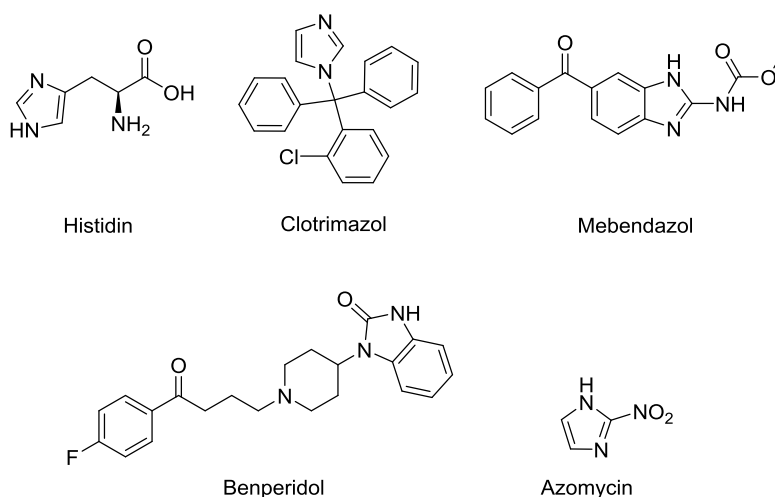
Obsah

1 Úvod.....	8
2 Cíl práce	9
3 Teoretická část.....	10
3.1 Obecné informace a reakční mechanismus Chan-Lam cross-coupling reakce	11
3.2 Boronové kyseliny a jejich deriváty	13
3.2.1 <i>Boroxiny.....</i>	<i>14</i>
3.2.2 <i>Estery boronových kyselin</i>	<i>15</i>
3.3 Využití Chan-Lam cross-coupling reakce.....	16
3.3.1 <i>C-N cross-coupling</i>	<i>16</i>
3.3.1.1 <i>Syntéza heterocyklických sloučenin.....</i>	<i>16</i>
3.3.1.2 <i>N-arylace nukleobází</i>	<i>22</i>
3.3.2 <i>C-O cross-coupling.....</i>	<i>26</i>
3.3.2.1 <i>Intermolekulární C-O cross-coupling</i>	<i>26</i>
3.3.2.2 <i>Intramolekulární C-O cross-coupling</i>	<i>28</i>
3.3.3 <i>C-N a C-O cross-coupling s funkčními deriváty boronových kyselin.....</i>	<i>28</i>
3.3.4 <i>C-S cross-coupling.....</i>	<i>31</i>
3.3.5 <i>Chan-Lam coupling reakce s alkyl- a alkenylboronovými kyselinami</i>	<i>33</i>
4 Výsledky a diskuze	39
4.1 N-arylace 1<i>H</i>-benzimidazol-2(3<i>H</i>)-onu (II) Chan-Lam cross-coupling reakcí	39
4.1.1 <i>Optimalizace reakčních parametrů.....</i>	<i>39</i>
4.1.2 <i>Optimalizace izolačního postupu.....</i>	<i>43</i>
4.1.3 <i>Přehled provedených N-arylačních reakcí s 1<i>H</i>-benzimidazol-2(3<i>H</i>)-onem (II).....</i>	<i>44</i>
4.2 N-arylace benzimidazolu (IV) Chan-Lam cross-coupling reakcí.....	49
4.3 N-arylace imidazolu (V) Chan-Lam cross-coupling reakcí.....	51
4.4 N-arylace 6-chlorpurinu (VI) Chan-Lam cross-coupling reakcí.....	53
4.4.1 <i>Optimalizace reakčních parametrů.....</i>	<i>54</i>
4.4.2 <i>Přehled provedených N-arylačních reakcí s 6-chlorpurinem (VI)</i>	<i>56</i>

5	Experimentální část	59
5.1	Obecný postup pro <i>N</i> -arylace 1 <i>H</i> -benzimidazol-2(3 <i>H</i>)-onu (II) Chan-Lam cross-coupling reakcí	59
5.2	Obecný postup pro <i>N</i> -arylace benzimidazolu (IV) Chan-Lam cross-coupling reakcí	65
5.3	Obecný postup pro <i>N</i> -arylace imidazolu (V) Chan-Lam cross-coupling reakcí	69
5.4	Obecný postup pro <i>N</i> -arylace 6-chlorpurinu (VI) Chan-Lam cross-coupling reakcí	73
6	Závěr.....	78
7	Seznam použité literatury	79
8	Seznam použitých zkratek.....	82

1 Úvod

Imidazoly patří mezi významné 5-ti členné heterocyklické sloučeniny, které ve své struktuře obsahují dva dusíkové atomy v polohách 1 a 3. Řada sloučenin odvozených od imidazolu vykazuje různé biologické účinky a nachází uplatnění při léčbě různých onemocnění.¹ Mezi významné biologické vlastnosti imidazolů patří například jejich antimikrobiální,² protizánětlivá³, analgetická⁴, antimykotická⁵ a protinádorová aktivita. Imidazolový cyklus se běžně vyskytuje v celé řadě přírodních produktů a ve farmakologicky aktivních molekulách. Jako příklad můžeme uvést aminokyselinu histidin, vitamín B12, clotrimazol, azomycin, mebendazol, benperidol, aj. (Obrázek 1).



Obrázek 1

Tato diplomová práce se zabývá syntézou derivátů odvozených od heterocyklických sloučenin obsahujících ve své struktuře imidazolový cyklus pomocí Chan-Lam cross-coupling reakce. Sloučeniny, u kterých byla zkoumána *N*-arylace pomocí cross-coupling reakce, byly 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on, benzimidazol, imidazol a 6-chlorpurin. V teoretické části této práce je popsána podstata a využití Chan Lam cross-coupling reakce v organické syntéze. V kapitole Výsledky a diskuze jsou popsány optimalizační studie reakčních parametrů a vyhodnoceny jednotlivé experimenty, které byly provedeny.

2 Cíl práce

Cílem této diplomové práce bylo optimalizovat metodu *N*-arylace heterocyklických sloučenin pomocí Chan-Lam cross-coupling reakce. Optimalizovanými parametry byla především volba Cu-katalyzátoru, báze a rozpouštědla. Řadou experimentů byl vyvinut nový katalytický systém, jehož účinnost byla vyzkoušena na čtyřech zvolených substrátech, a to *1H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu, benzimidazolu, imidazolu a 6-chlorpurinu. Úkolem bylo prozkoumat, jaký vliv má při *N*-arylaci tímto katalytickým systémem přikondenzovaný benzenový kruh v případě benzimidazolu a karbonylová skupina u *1H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu. Dalším vytyčeným cílem byla optimalizace metody *N*-arylace 6-chlorpurinu a příprava nových derivátů odvozených od této sloučeniny.

3 Teoretická část

V posledních 20-30 letech nastal obrovský vývoj v oblasti chemie zabývající se reakcemi katalyzovanými přechodnými kovy. Tento typ reakcí představuje jeden z nejučinnějších nástrojů organické chemie při tvorbě vazeb C-C a C-heteroatom. Mezi nejčastěji používané katalyzátory na bázi přechodných kovů patří zejména sloučeniny palladia a mědi, méně pak niklu a železa. Přechodné kovy byly nejdříve používány ve formě anorganických solí, později pak jako komplexy s organickými ligandy. Tyto tzv. „cross-coupling“ reakce jsou velmi přínosné například v oblasti chemie dusíkatých sloučenin. Nejdéle známá přechodným kovem katalyzovaná reakce, při které dochází ke vzniku vazby C-heteroatom je klasická Ullmann-Goldbergova reakce.⁶ Tato mědi zprostředkovaná reakce vedoucí k tvorbě aryl aminů a aryl etherů probíhá za poměrně tvrdých reakčních podmínek, kterými jsou například vysoké teploty a/nebo potřeba silné báze.⁷ Z tohoto důvodu bylo v průběhu let vyvinuto několik nových coupling reakcí pro tvorbu vazby C-N, a to ve snaze překonat nedostatky původních Ullmann-Goldbergových postupů.⁸

Hlavním průlomem v této oblasti chemie byl objev účinné palladiem katalyzované Buchwald-Hartwigovy reakce. Tato reakce umožnila přístup k velkému počtu aromatických aminů za použití mírných a laditelných reakčních podmínek, přičemž dříve byly tyto látky získány jen velmi obtížně. I přes výrazná zlepšení ovšem nadále zůstala určitá omezení, kterými jsou například citlivost na vzduch a vlhkost, tolerance funkčních skupin a vysoká cena palladia. Proto bylo potřeba prozkoumat další kovové katalyzátory a rozsáhle přepracovat Ullmann-Goldbergovu coupling reakci.⁸

V roce 1998 skupiny vedené Chanem a Lamem nezávisle na sobě publikovaly práce, které znamenaly převrat v arylaci *N*-nukleofilů zprostředkované Cu-katalyzátory. Tito autoři ve svých pracích popsali obecně použitelný postup arylace aminů použitím stechiometrického množství octanu měďnatého a boronové kyseliny při pokojové teplotě, a to pro širokou škálu nukleofilů. Velkou výhodou této reakce je, že toleruje celou řadu funkčních skupin a není tedy potřeba tyto skupiny chránit.⁸ Mědi zprostředkovaná tvorba vazby uhlík-dusík, uhlík-kyslík a uhlík-síra, tvořící se mezi nukleofilními substráty obsahujícími NH-, OH- nebo SH- skupiny a aryl- nebo alkylboronovými kyselinami je dnes tedy označována jako Chan-Lam cross-coupling reakce (Chan-Evans-Lam cross-coupling reakce).⁷

Chan-Lam coupling reakce je dnes velmi populární především proto, že probíhá za mírných reakčních podmínek. To znamená, že reakce je prováděna při pokojové teplotě, za přístupu vzduchu (tzv. „open-flask“ chemistry), vyžaduje použití slabých bází a jako katalyzátor se používá měď, která je v porovnání s palladiem, které se používá při Buchwald-Hartwigově reakci, podstatně levnější (Pd~\$350 za gram; Cu ~\$0,01 za gram).⁷

Tabulka 1. Porovnání uhlík-heteroatom cross-coupling metod⁷

	<i>Buchwald-Hartwigova cross-coupling reakce</i>	<i>Chan-Lam cross-coupling reakce</i>
Reakční podmínky	teplota ~100 °C dusíková atmosféra	pokojová teplota vzduch
Substrát	alkoholy, fenoly, thioly, amidy, aminy, aniliny, karbamáty, sulfonamidy	alkoholy, amidy, aminy, azidy, hydraziny, imidy, aminy, fenoly, pyridony, puriny, pyrimidiny, sulfonamidy, sulfoximy, thioly, thio-močovina, močovina, karboxylové kyseliny
Reakční výtěžky	dobré až vynikající	dobré až vynikající
Aryl donory	levné aryl nebo alkenyl-halogenidy	dražší aryl- nebo alkylboronové kyseliny, siloxany, stannany, aryljodidy
Katalyzátor	palladium (drahé)	měď (poměrně levné)

3.1 Obecné informace a reakční mechanismus Chan-Lam cross-coupling reakce

Jak již bylo řečeno, Chan-Lam cross-coupling je reakce, při které dochází ke vzniku vazby aryl uhlík-heteroatom, a to přes oxidativní coupling aryl- nebo alkylboronových kyselin se sloučeninami obsahujícími ve své struktuře skupiny NH-, OH- nebo SH-.⁸ Těmito sloučeninami mohou být různé alkoholy, fenoly, aminy, aniliny, amidy, azidy, hydraziny, iminy, imidy, močovina a její deriváty, karbamáty, sulfonamidy, puriny, pyrimidiny, sulfoximy, thioly, atd. Reakce je katalyzovaná stechiometrickým množstvím Cu(II) nebo katalytickým množstvím Cu re-oxidovaným atmosférickým kyslíkem. Boronové kyseliny mohou být také nahrazeny siloxany, stannany, aj. (Schéma 1).⁸

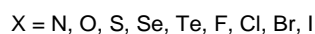
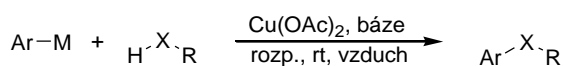


Schéma 1

Po zveřejnění prací autorů Chana a Lama byla provedena celá řada modifikací této reakce, které vedly ke zlepšení výtěžku a účinnosti reakce. Byly vyzkoušeny různé Cu-katalyzátory v přítomnosti různých ligandů, přičemž mezi nejvýznamnější patří Cu(OAc)_2 , CuCl ,⁹ Cu(OTf)_2 ,¹⁰ CuF_2 ,¹¹ a Cu- β -cyklodextrinový komplex.¹² Další příklady katalyzátorů, které mohou být u tohoto typu reakce použity jsou například komplex $[\text{Cu(DMAP)}_4\text{I}]\text{I}$,¹³ $[\text{Cu(OH).TMEDA}]_2\text{Cl}_2$, CuI , CuBr , Cu_2O , CuBr.SMe_2 , CuCl_2 , $\text{Cu(CF}_3\text{COCHCOMe)}_2$, aj.⁸ Kromě volby katalyzátoru hraje klíčovou roli také volba použité báze. Nejčastěji se používají terciární aminy, a to zejména pyridin a triethylamin. Dále může být použit DBU, TMEDA, 1,10-fenantrolin, TBAF a méně často také další fluoridy, jako jsou CsF a TASF.⁸ Chan-Lam reakce se může provádět v různých rozpouštědlech. Nejčastěji používanými jsou především DCM, DCE, DMSO, DMF, THF, 1,4-dioxan, MeOH, aj. Publikována byla také práce,¹⁴ kdy autoři použili jako rozpouštědlo vodu, a to při *N*-arylaci imidazolu v přítomnosti $[\text{Cu(OH).TMEDA}]_2\text{Cl}_2$.

Obecné schéma Chan-Lam cross-coupling reakce a mechanismus této reakce, který je stále poněkud kontroverzní, jsou znázorněny pomocí níže uvedených schémat 2 a 3.⁸

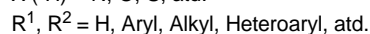
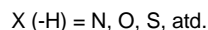
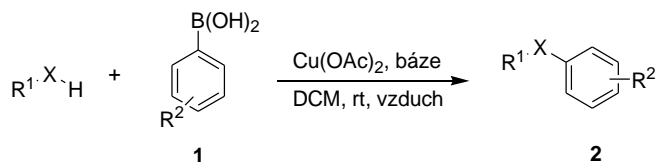


Schéma 2

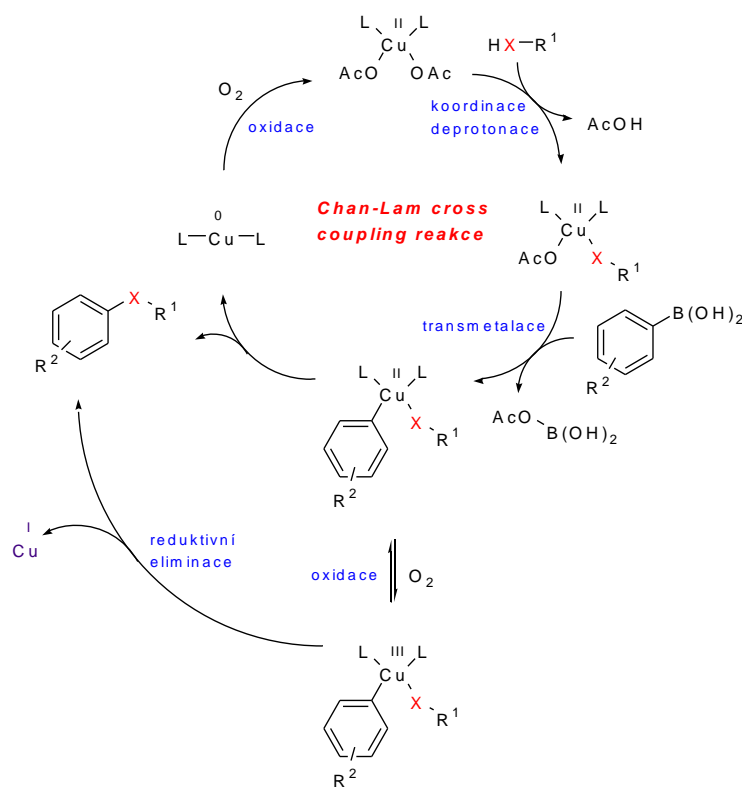


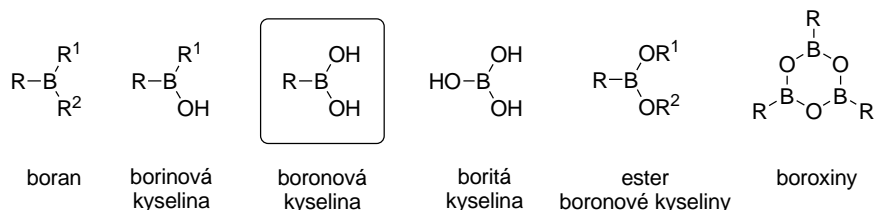
Schéma 3

Reakce je zahájena deprotonací sloučeniny obsahující NH-, OH- nebo SH-skupinu a koordinací této deprotonované sloučeniny k Cu(II). Následně dochází k transmetalaci, tedy k přenosu arylu boronové kyseliny k mědi a acetátové skupiny na bor. V dalším kroku nastává oxidace Cu(II) na Cu(III) vzdušným kyslíkem, reaktivní eliminace Cu(III) na Cu(I) za současné tvorby produktu a nakonec regenerace Cu(II) katalyzátoru kyslíkem. Jak lze vidět ve schématu 3, přímá reaktivní eliminace Cu(II) na Cu(0) probíhá také, ale je velmi pomalá.¹⁵

3.2 Boronové kyseliny a jejich deriváty

Boronové kyseliny představují významnou skupinu organických látek, které ve své struktuře obsahují vazbu uhlík-bor. Boronová kyselina je alkyl nebo aryl substituovaná kyselina boritá, která díky svému volnému *p* orbitalu vystupuje jako Lewisova kyselina. Na rozdíl od karboxylových kyselin (uhlíkatá analoga) se boronové kyseliny nevyskytují v přírodě, ale jedná se o čistě syntetické sloučeniny. Boronové kyseliny jsou druhým oxidačním produktem boranu, jak lze vidět na obrázku 2. Jejich stabilita vůči atmosférické oxidaci je značně vyšší než u borinových kyselin, které

vznikají jako první produkt při oxidaci boranu. Posledním produktem oxidace boranu je pak kyselina boritá, která je velmi stabilní a pro člověka relativně neškodná sloučenina. Díky nízké toxicitě jsou tyto boronové kyseliny šetrné k životnímu prostředí a mohou být tedy považovány za tzv. „green compounds“. Jedná se o pevné látky většinou bílé barvy, které mají tendenci existovat jako směs oligomerických anhydridů, a to zejména jako šestičlenné boroxiny. Další významné deriváty těchto boronových kyselin jsou jejich estery, které jsou v reakcích často preferovány jako syntetické intermediáty.¹⁶



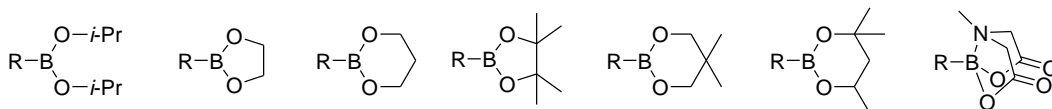
Obrázek 2

V minulosti se boronové kyseliny připravovaly například oxidací nebo hydrolyzou trialkylboranů. Dnes se boronové kyseliny získávají několika metodami, z nichž nejběžnější jsou tyto: (1) reakce organokovových sloučenin na bázi lithia a hořčíku s boráty a následnou hydrolyzou; (2) transmetalace arylsilanů a arylstannanů pomocí BBr_3 a následnou kyselou hydrolyzou; (3) Pd katalyzovaná coupling reakce arylhalogenidů a triflátů s diboronylovými estery.

Boronové kyseliny a jejich deriváty jsou v organické chemii široce využívány při cross-coupling reakcích, a to zejména u Suzuki cross-coupling reakce při tvorbě vazeb C-C nebo u Chan-Lam coupling reakce při tvorbě vazeb C-heteroatom. Reaktivita a vlastnosti boronových kyselin jsou vysoce závislé na povaze substituentu, tedy na uhlíkaté skupině (R), která je přímo vázaná na atom boru. Podle R tedy boronové kyseliny klasifikujeme do několika skupin, a to na alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, aryl- a heteroarylboronové kyseliny.¹⁶

3.2.1 Boroxiny

Boroxin je šestičlenná heterocyklická sloučenina, která se skládá z opakujících se atomů O a skupiny BH. Tento planární šestičlenný kruh je podobný benzenovému jádru, a díky vakantnímu orbitalu boru může mít částečně aromatický charakter. Volné elektrony ovšem nejsou delokalizovány po celém kruhu, jako tomu je v případě benzenového jádra, ale jsou soustředěny na kyslíkových atomech (Obrázek 3).¹⁶



Obrázek 4

Nevýhodou mnohých boronových kyselin je jejich extrémní nestabilita a tendence rozkládat se. Z těchto důvodů se stávají tyto kyseliny neefektivní při cross-coupling reakcích. Řešením tohoto problému jsou tzv. MIDA estery boronových kyselin. Tyto látky mají mnoho výhod, mezi které patří například snadná manipulace, stabilita na vzduchu, kompatibilita s chromatografií, nereaktivita za standardních bezvodých podmínek cross-coupling reakcí, a to i při teplotách do 80 °C. Odstranění chránicí skupiny lze pak jednoduše provést při pokojové teplotě v mírně bazickém vodném prostředí použitím buď 1M NaOH nebo dokonce NaHCO₃. Tyto MIDA boronáty se velmi často používají při Suzuki coupling reakci.¹⁷

3.3 Využití Chan-Lam cross-coupling reakce

3.3.1 C-N cross-coupling

3.3.1.1 Syntéza heterocyklických sloučenin

Chan a kol. v roce 1998 publikovali práci věnující se vývoji nové, robustní a pohodlné metody arylace sloučenin obsahujících NH- a OH- skupiny za použití fenyloboronových kyselin **1**, které jsou velmi účinná arylační činidla (Schéma 5).¹⁸

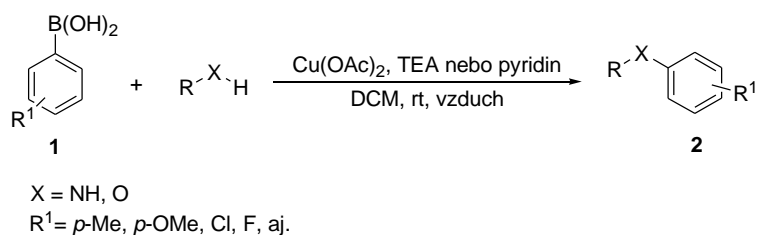
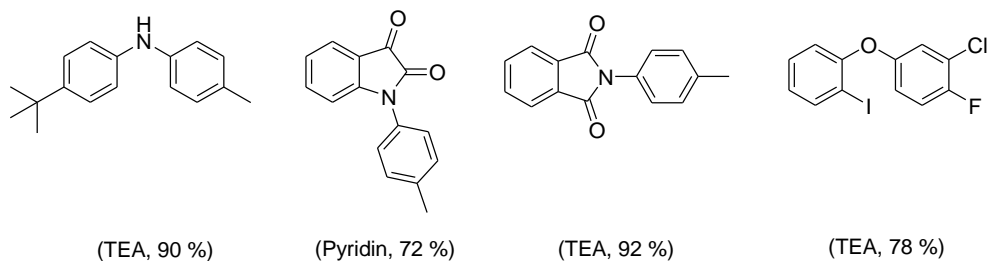


Schéma 5

Předběžné výsledky ukázaly, že tato reakce je použitelná pro nejrůznější substráty, zahrnující aminy, amidy, imidy, deriváty močoviny, karbamáty, sulfonamidy, fenoly aj. a taky to, že je tolerantní k mnoha citlivým funkčním skupinám. Je třeba poznamenat, že výtěžek reakce je značně závislý na charakteru substrátu, substituci

boronových kyselin, a také na výběru terciární báze (TEA vs. pyridin), která hraje klíčovou roli při stanovení výtěžku reakce (Obrázek 5).^{8,18}

Příklady



Obrázek 5

Pár dní po vydání této publikace byla zveřejněna další práce zabývající se syntézou biologicky aktivních *N*-arylovaných heterocyklických sloučenin **5**. Lam se svými kolegy v této práci popisují vývoj obecné metody pro vznik aryl/heteroaryl C-N vazby za použití arylboronových kyselin **1** a octanu měďnatého (Schéma 6).^{7,8,19}

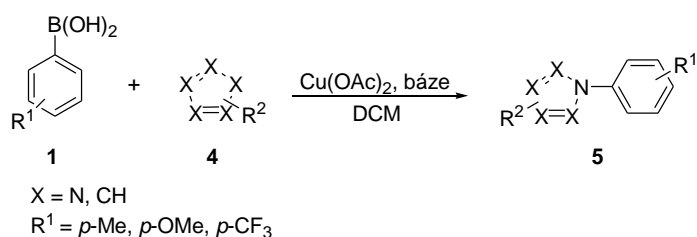


Schéma 6

Autoři tedy rozšířili původní rozsah Cu-katalyzované cross-coupling reakce vedoucí ke vzniku vazby C-N. Řadu heteroarenů **6**, které ve své struktuře obsahují různý počet dusíkových atomů, podrobili reakci s kyselinou *p*-tolylboronovou **7**, a to za obvyklých podmínek (Schéma 7).¹⁹

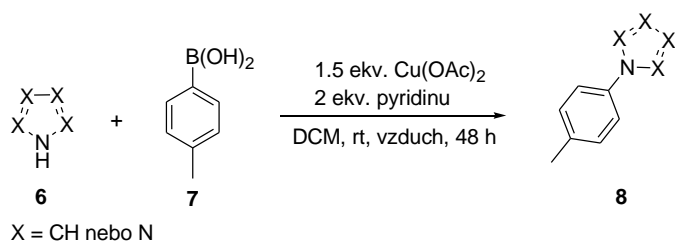
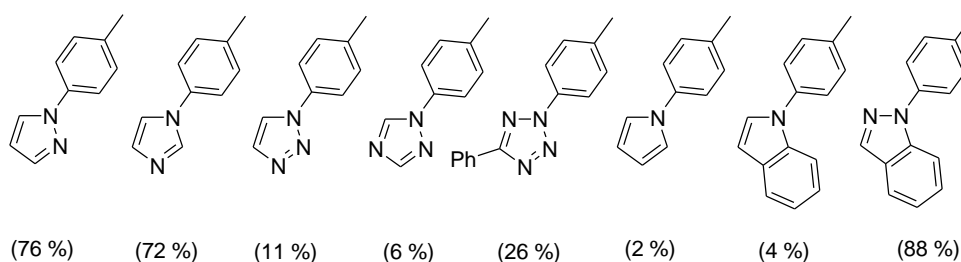


Schéma 7

Na základě těchto reakcí prokázali, že různé heterocykly, jako jsou imidazoly, pyrazoly, triazoly, tetrazol, benzimidazol a indazol mohou být použity jako substrát pro Chan-Lam coupling reakci.⁷ Výtěžky těchto reakcí byly poměrně dobré v případě nukleofilnějších heterocyklů, jako je pyrazol, imidazol, indazol a benzimidazol (67-88 %), zatímco u méně nukleofilních heterocyklů (triazoly a tetrazol) byly nižší (Obrázek 6).¹ Dále byly testovány i reakce s pyrrolem a indolem, avšak požadovaný produkt vznikl jen ve velmi malém množství (< ~5 %).¹⁹

Příklady



Obrázek 6

V roce 2000 byla publikována práce²⁰ zabývající se intermolekulárním couplingem arylboronových kyselin s imidazoly **9** (Schéma 8). V přítomnosti katalytického množství $[\text{Cu}(\text{OH})\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ reagují 2 ekv. arylboronové kyseliny **1** s 1 ekv. imidazolu **9** v DCM při pokojové teplotě a přístupu vzduchu za vzniku celé řady *N*-arylimidazolů **10**, a to s dobrými až vynikajícími výtěžky (19-98 %) (Obrázek 7).^{8,20}

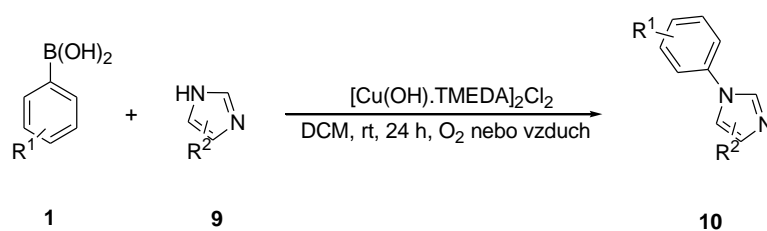
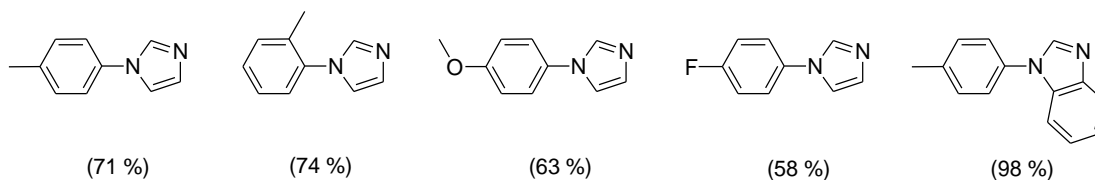


Schéma 8

$[\text{Cu}(\text{OH})\text{Cl}\cdot\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ je binukleární bis- μ -hydroxo Cu(II) komplex, který by mohl být vynikající náhradou za Cu(II) soli a terciární aminy, které jsou používány při Chan-Lam reakci. Collman se svými kolegy tedy úspěšně použili a optimalizovali tento katalytický systém pro cross-coupling reakci arylboronových kyselin s imidazoly.

V článku autoři také naznačili pravděpodobný mechanismus Chan-Lam coupling reakce pro tento katalytický systém (Schéma 9).²⁰

Příklady



Obrázek 7

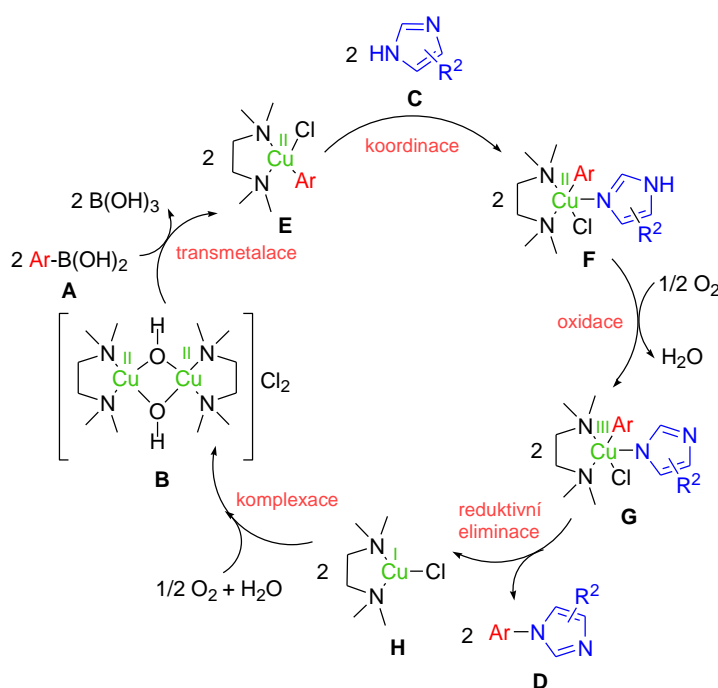


Schéma 9

Počáteční transmetalací sloučeniny **A** s katalyzátorem **B** dojde k vytvoření meziprojektu **E**. Imidazol **C** může koordinovat k Cu(II) za vzniku látky **F**. V přítomnosti O_2 může Cu(II) v meziprojektu **F** snadno oxidovat na Cu(III), čímž dojde ke vzniku meziprojektu **G**, který je následně podroben reaktivní eliminaci, a to za vzniku požadovaného *N*-arylimidazolu **D** společně s Cu(I) komplexem **H**. Ten by se měl následně snadno regenerovat zpět na katalyzátor **B**.²⁰

Stejní autoři o rok později vydali práci,¹⁴ která je prvním příkladem *N*-arylace imidazolu ve vodě v přítomnosti katalytického množství $[Cu(OH)Cl.TMEDA]_2Cl_2$. Podmínky reakce jsou obdobné těm, které byly popsány u předchozí reakce, avšak s tím

rozdílem, že reakce probíhala ve vodě namísto dichlormethanu (Schéma 10). Collman a kol. vycházeli z předpokladu, že všechny tři reaktanty (arylboronová kyselina **1**, imidazol **11**, katalyzátor) jsou buď částečně, nebo zcela rozpustné ve vodě. Touto reakcí tedy podpořili předpoklad, že lze Chan-Lam reakci provádět také ve vodním prostředí.^{8,14}

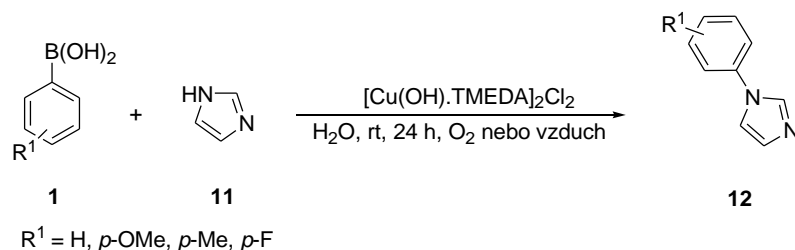
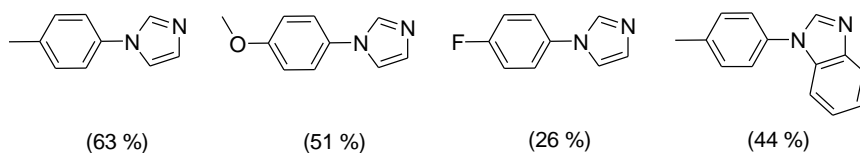


Schéma 10

Autoři dále testovali efekt množství katalyzátoru použitého při coupling reakci ve vodě. Při použití 0.1 ekv. katalyzátoru bylo získáno 42 % *N*-fenyylimidazolu. Pokud použili menší množství než 0.1 ekv., výtěžek reakce dramaticky klesl (např. 0.05 ekv. – 18 %). Na druhou stranu při použití více než 0.1 ekv. katalyzátoru nedošlo k výraznému zlepšení výtěžku reakce (např. 0.15 ekv. – 44 %). Proto tedy zvolili pro uvedenou reakci tyto podmínky: 0.1 ekv. $[\text{Cu}(\text{OH})\text{Cl}.\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$, 1 ekv. imidazolu **11** a 2 ekv. arylboronové kyseliny **1**.¹⁴

Příklady



Obrázek 8

Kantam a kol. vyvinuli snadnou metodu *N*-arylace imidazolu a aminů katalyzovanou heterogenním bazickým CuFAP v methanolu za pokojové teploty (Schéma 11).²¹

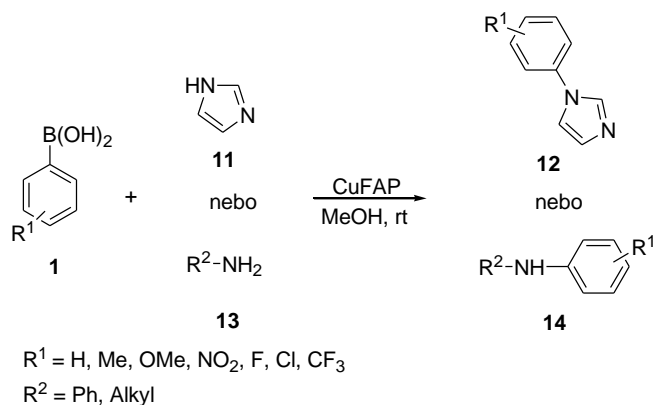
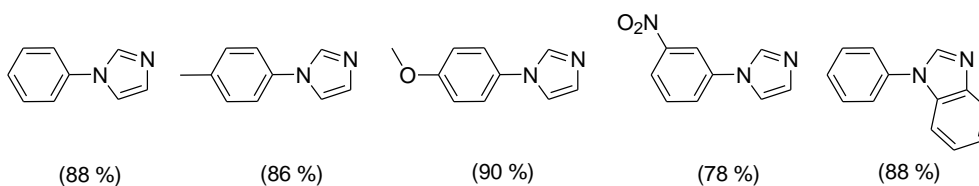


Schéma 11

Ve snaze vyvinout lepší katalytický systém byly pro *N*-arylace imidazolu **11** pomocí fenyloboronových kyselin **1** testovány různé katalyzátory. Homogenní Cu, Cu(OAc)₂ a CuI, poskytovaly velmi nízké výtěžky (~25 %), stejně tak CuHAP (20 %), avšak pomocí CuFAP bylo získáno 88 % požadovaného produktu.

CuFAP byl kvantitativně izolován jednoduchou filtrací a opakovaně několikrát použit s konzistentní aktivitou, a to i ve čtvrtém cyklu. Nepřítomnost mědi ve filtrátu byla potvrzena atomovou absorpční spektroskopií. Tato metoda byla úspěšně použita pro celou řadu arylboronových kyselin a umožňuje tedy přípravu celé řady *N*-arylimidazolů a *N*-arylbenzimidazolů, a to ve vysokém výtěžku (Obrázek 9). Fenyloboronové kyseliny s elektrondonorními skupinami poskytují lepší výtěžky než ty s elektronakceptorními skupinami. Podobný efekt byl pozorován i v případě použití benzimidazolu namísto imidazolu.^{8, 21}

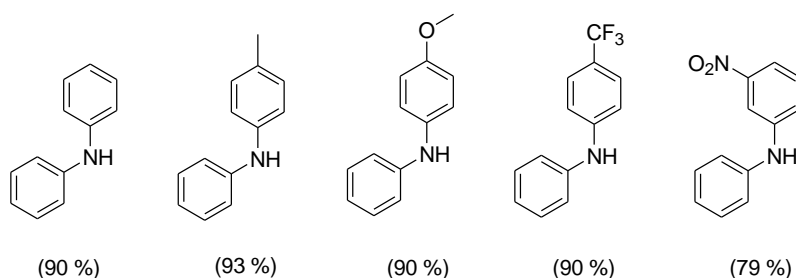
Příklady



Obrázek 9

Po dosažení vynikajících výsledků s imidazoly použili autoři tento katalytický systém také k *N*-arylace aromatických i alifatických aminů **13**. Také v případě těchto látek byly výtěžky reakcí velmi dobré (Obrázek 10).²¹

Příklady



Obrázek 10

3.3.1.2 *N*-arylace nukleobází

Purinové deriváty jsou důležitou třídou přírodních a syntetických sloučenin s celou řadou biologických a farmakologických vlastností.²² Zatímco 9-alkylpuriny se snadno získávají přímou alkyací purinů alkyhalogenidy v přítomnosti báze nebo za podmínek Mitsunobu reakce, metody pro přípravu 9-arylpurinů **16** jsou obecně méně účinné. Tyto *N*9-arylpuriny je možno úspěšně připravit právě pomocí Chan-Lam cross-coupling reakce.²² Gray, Schultz a kol. jako první uvedli reakci 2,6-dichlorpurinu **15** s boronovými kyselinami **1** v přítomnosti octanu měďnatého a TEA, která vedla k požadovanému *N*9-arylovanému produktu **16** jako hlavnímu regioisomeru (*N*9/*N*7 > 9:1) (Schéma 12).⁷

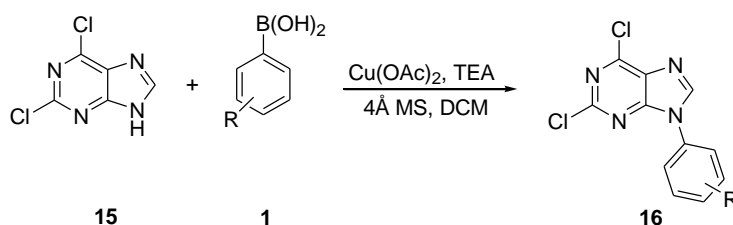


Schéma 12

Práce autorů Bakkeustuena a Gundersena je věnována *N*-arylaci 6-chlorpurinu **20** za použití 1,10-fenantrolinu jako báze.^{7,23} Puriny byly podrobeny reakci s nadbytkem arylboronové kyseliny v přítomnosti octanu měďnatého, molekulárního síta a báze (Schéma 13). Počáteční screening bází ukázal, že 1,10-fenantrolin poskytuje poněkud lepší výtěžky než TEA, pyridin, 2,2'-bipyridin, TMEDA a *N,N'*-diarylethandiiminy. Úspěšné byly reakce jak s elektrondonorními, tak s elektronakceptorními skupinami. U některých reakcí byly výtěžky izolovaných produktů poněkud nižší, a to kvůli zdlouhavé separaci produktu od vytvořených anhydridů arylboronových kyselin. Další

nevýhodou byl delší reakční čas potřebný k úplné konverzi (až 72 h). *N*-arylace adeninu nebyla úspěšná, a to pravděpodobně díky špatné rozpustnosti výchozí látky v DCM.²³

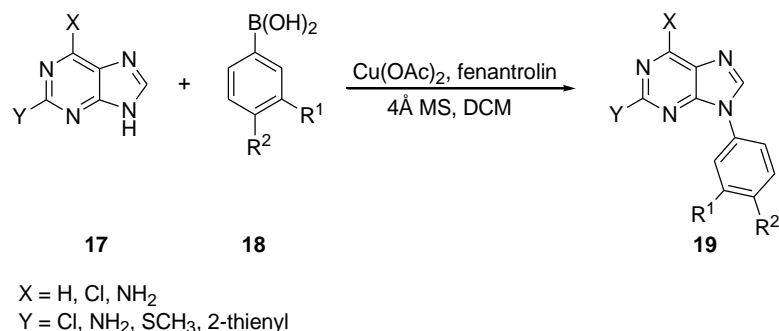


Schéma 13

Při reakci vznikl pouze *N9*-arylovaný regioisomer **19**, a to i v případě 6-chlorguaninu, který má v poloze 2 amino skupinu.²³

Morellato a kol. se ve své práci zabýval mědí zprostředkovanou *N*-arylací 6-chlorpurinu **20** s boronovými kyselinami za vzniku *N9*-arylovaných 6-chlorpurinů **21** a jejich následnou konverzí na adeninové deriváty **22** (Schéma 14).²²

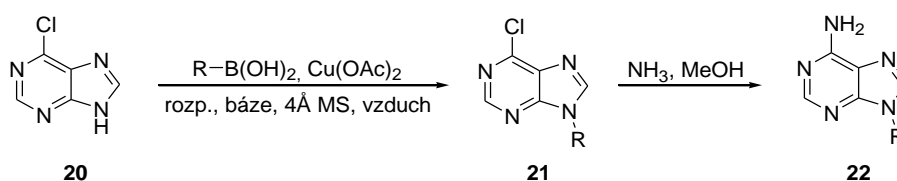


Schéma 14

Jako první použili reakční podmínky podle Gundersena,²³ kdy 6-chlorpurin **20** reaguje se 3 ekv. *meta*- nebo *para*-substituovanou boronovou kyselinou, 1 ekv. Cu(OAc)₂ a 2 ekv. 1,10-fenantrolinu v DCM v přítomnosti molekulárního síta za pokojové teploty a přístupu vzduchu. Výtěžky izolovaných produktů se pohybovaly v rozmezí 28-68 %. Použití těchto podmínek při coupling reakci s objemnějšími arylboronovými kyselinami, jako jsou bifenyly, terfenyly a přikondenzované kruhy, vedlo k odpovídajícím *N9*-arylpurinům se středně dobrými až dobrými výtěžky. V některých případech byly izolované výtěžky opět poněkud nižší, a to kvůli zdlouhavé separaci produktu z reakční směsi. Při použití heteroarylboronových kyselin byla reakce za výše uvedených podmínek méně účinná. Požadovaný produkt buď nevznikal vůbec anebo pouze ve stopovém množství. Autoři proto použili kyselinu isochinolin-4-boronovou jako modelovou kyselinu a upravili původní podmínky. Byly vyzkoušeny

jiné báze (TEA, pyridin, TMEDA), rozpouštědla (DMF, MeOH) a vyšší reakční teplota. Nejlepší výtěžek reakce byl získán při použití TEA jako báze, DMF jako rozpouštědla a za zvýšené reakční teploty (50 °C). Produkt byl izolován ve výtěžku 22 %, zatímco při použití systému pyridin/DMC nebo TMEDA/MeOH nebyl produkt pozorován vůbec. Coupling reakce mezi 3-bromfenylboronovou kyselinou a 6-chlorpurinem **20** v přítomnosti TEA v DMF při 50 °C byla dokončena již po 5 h, a to s výtěžkem 90 %. *N*9-Arylované 6-chlorpuriny **21** byly následně převedeny na cílové adeninové deriváty **22**. Tato reakce s amoniakem v MeOH při 60 °C poskytovala směs 6-aminopurinových derivátů a 6-methoxypurinových derivátů (v poměru 7/3), které byly snadno separovány kolonovou chromatografií.²²

Yu společně se svou skupinou vyvinuli účinnou metodu pro přímou *N*-arylací nukleosidů **23-26** s arylboronovými kyselinami **1** katalyzovanou monohdrátem octanu měďnatého. Přítomnost vody byla v tomto případě velmi důležitá. Nahrazení bezvodého octanu měďnatého jeho monohdrátem za nepřítomnosti molekulárního síta výrazně zvýšilo výtěžek reakce (90 % oproti stopovému množství). Jako rozpouštědlo byla použita směs MeOH:voda (4:1) a TMEDA jako báze (Schéma 15). Za těchto podmínek byly získány produkty s dobrými výtěžky (Obrázek 11).⁷

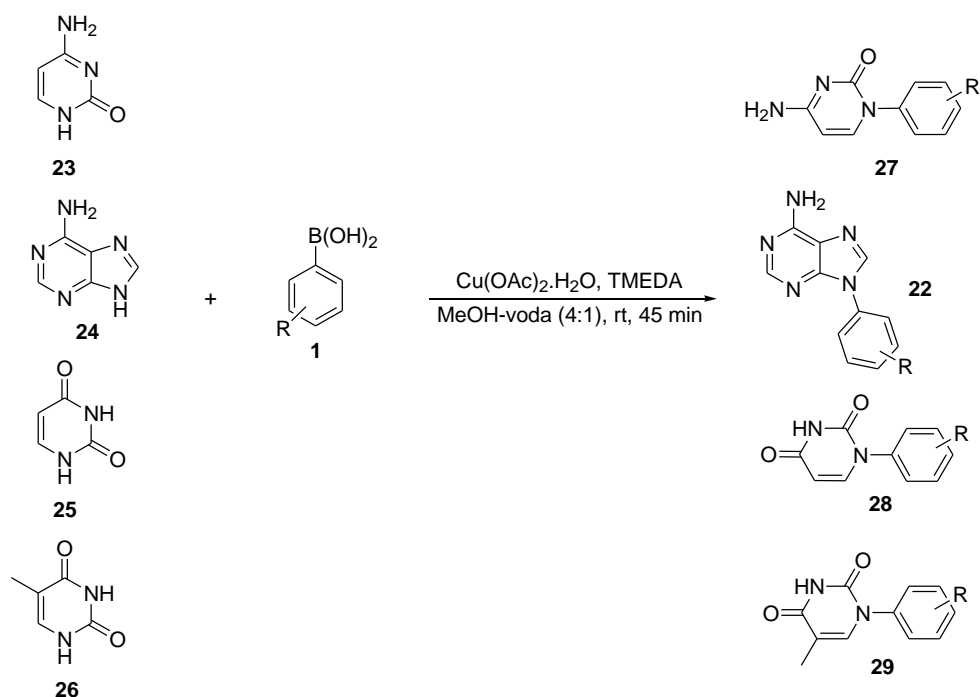
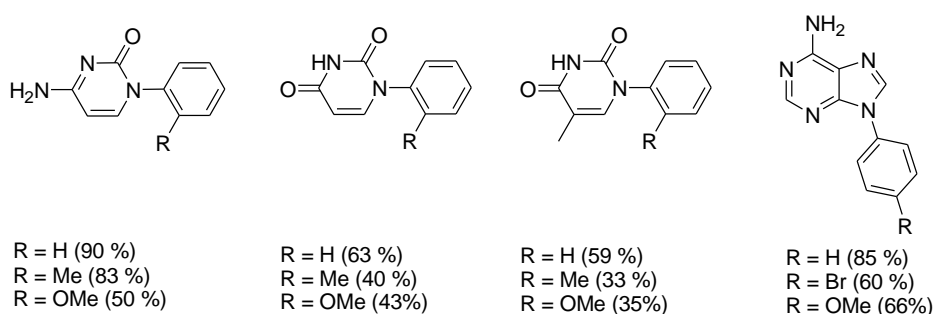


Schéma 15

Příklady



Obrázek 11

Joshi a kol.²⁴ navrhli obecnou metodu pro coupling aminopurinů **30** a aminopyrimidinů **33** a **35** s arylboronovými kyselinami. Reakce probíhala za podmínek zahrnujících použití 2 ekv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, DMAP v katalytickém množství a 3 ekv. boronové kyseliny přidaných ve třech podílech do reakční směsi za pokojové teploty (Schéma 16).

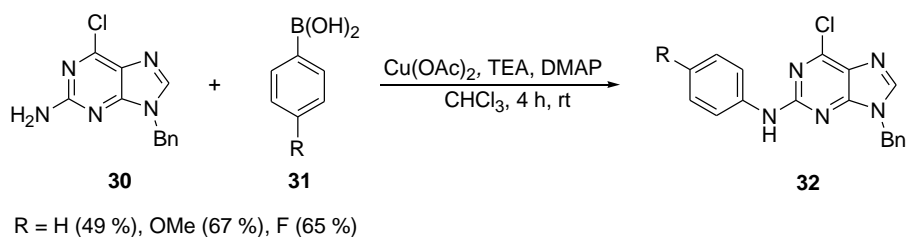


Schéma 16

Po počátečním úspěchu arylace guaninových derivátů autoři použili stejný postup pro *N*-arylace 5-methyl-2-methylthiopyrimidin-4-aminu **33** (Schéma 17) a 4-chlor-2-methylthio-pyrimidin-6-aminu **35** s arylboronovými kyselinami **31** (Schéma 18). Příslušné arylované pyrimidiny **34** a **36** byly získány se středně dobrými až dobrými výtěžky.²⁴

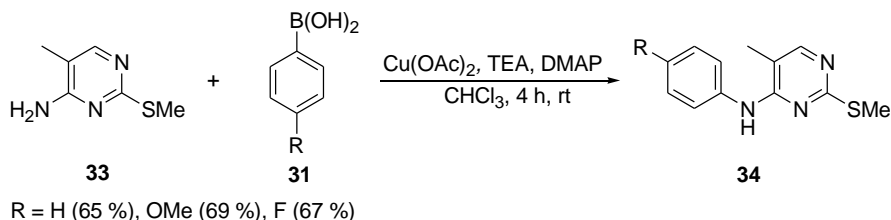


Schéma 17

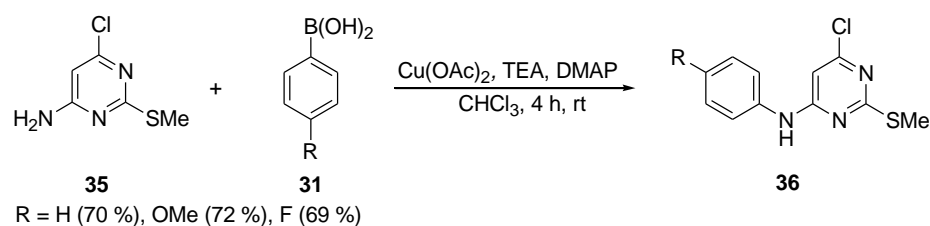


Schéma 18

3.3.2 C-O cross-coupling

Intra- nebo intermolekulární *O*-arylace zprostředkovaná mědí může být použita pro syntézu mnoha biologicky aktivních molekul a přírodních produktů jako jsou například isodityrosin, pulchersin, combretastin D2, rodgersinol a teicoplanin aglykon.⁷

3.3.2.1 Intermolekulární C-O cross-coupling

Jak již bylo uvedeno dříve, Chan a kol.¹⁸ vyvinuli v roce 1998 originální metodu pro vznik vazby C-N a C-O. V tomto případě, fenoly reagují se 2-3 ekv. arylboronové kyseliny **31** v přítomnosti stechiometrického množství Cu(OAc)_2 (1-2 ekv.) a 2-3 ekv. TEA v dichlormethanu za pokojové teploty po dobu 1-2 dnů za vzniku příslušných diaryletherů (Schéma 19). Výtěžky reakcí byly za těchto podmínek poměrně dobré (40-73 %).¹⁸

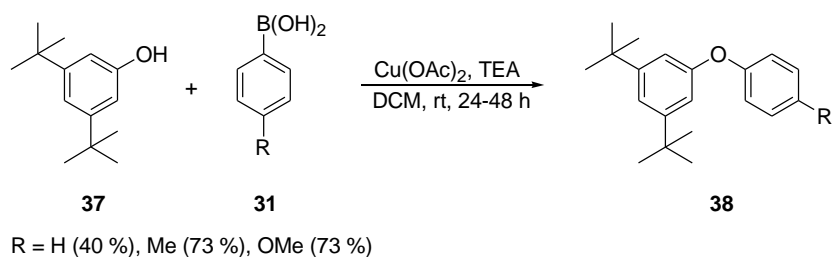


Schéma 19

Tyto podmínky lze také použít pro reakci *ortho*-substituovaných fenolů **39** s elektronově deficitními boronovými kyselinami **40** (Schéma 20).^{8,18}

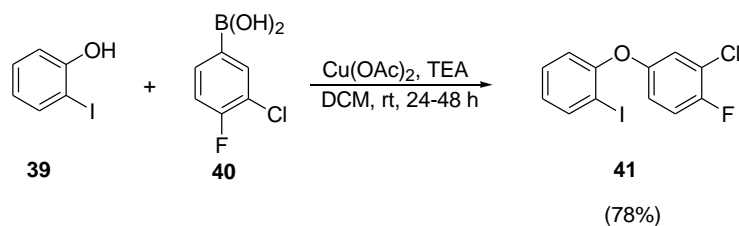


Schéma 20

Lam se svými spolupracovníky vyvinuli metodu *O*-arylace *N*-hydroxybenzotriazolu **42** za poskytnutí příslušného *O*-fenylovaného produktu **43**. Pro reakci byly použity následující podmínky: 1 ekv. *N*-hydroxybenzotriazolu **42**, 2 ekv. *p*-tolylboronové kyseliny **7**, 1.5 ekv. Cu(OAc)_2 a 2 ekv. báze (Schéma 21). Při použití pyridinu jako báze byl výtěžek produktu **43** 40 % a při použití TEA 36 %.²⁵

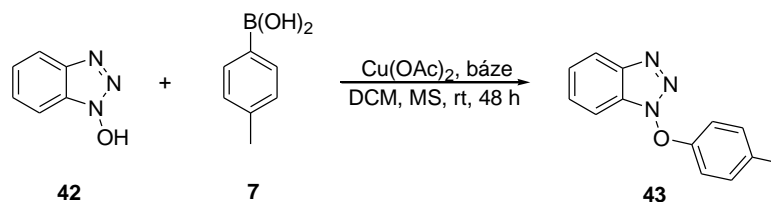


Schéma 21

Chinolin-4-(1*H*)-on je důležitý strukturní prvek nacházející se u řady antibiotik a dalších biologicky aktivních sloučenin. Wang a kol.²⁶ vyvinuli novou metodu pro syntézu analog fenoxychinolin-4-(1*H*)-onu **44**. Díky mírným reakčním podmínkám a toleranci řady funkčních skupin je tato metoda vhodná pro rychlou přípravu právě těchto látek. Pro stanovení optimálních reakčních podmínek byl vyzkoušen efekt různých Cu -solí (CuCl , CuI , Cu(OAc)_2), bází (pyridin vs. TEA) a rozpouštědel (DCM, ACN, DCE). Cu(OAc)_2 namísto Cu(I) solí byl efektivnější pro tuto cross-coupling reakci a pyridin se jevil jako lepší báze v porovnání s TEA. Jako optimální rozpouštědlo byl pro reakci zvolen DCM. 1 ekv. *N*-hydroxy sloučeniny **44**, 2 ekv. fenylboronové kyseliny **31**, 5 ekv. pyridinu a 1 ekv. Cu(OAc)_2 se nechalo reagovat při pokojové teplotě za přístupu vzduchu po dobu 24-48 h v DCM s 4 Å molekulárním sítem za vzniku požadovaného produktu **45** (Schéma 22).²⁶

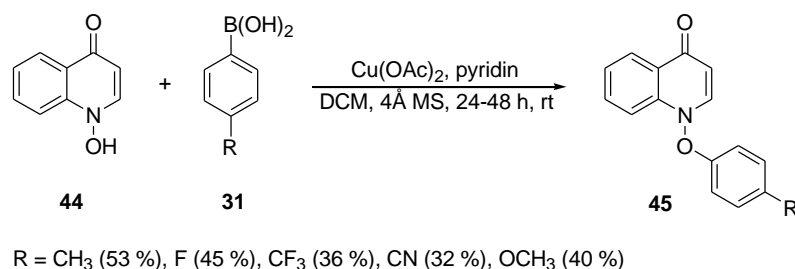


Schéma 22

3.3.2.2 Intramolekulární C-O cross-coupling

Decicco a kol.²⁷ vyvinuli intramolekulární verzi Cu(II)-asistované *O*-arylační reakce pomocí boronových kyselin a použili ji k syntéze medicíně důležitých sloučenin (Schéma 23).

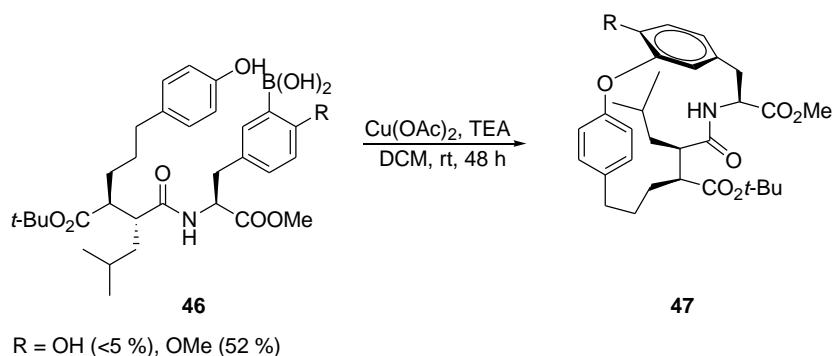


Schéma 23

Cyklizační podmínky jsou dostatečně mírné k tolerování běžných funkčních skupin, jako jsou amidy a estery. Intramolekulární cross-coupling 4-hydroxy-3-boronové kyseliny tvoří za těchto podmínek pouze stopové množství produktu, avšak methyl ether derivát je účinnější a dává požadovaný produkt v poměrně dobrém výtěžku.²⁷

3.3.3 C-N a C-O cross-coupling s funkčními deriváty boronových kyselin

Chan a Lam společně se svými výzkumnými skupinami prokázali, že při *O*- nebo *N*-arylaci mohou být použity namísto arylboronových kyselin také jejich deriváty **50**. Autoři vybrali tři substráty, a to fenol **49**, základní amin **48** a močovinnový derivát jako představitele různých funkčních skupin (Schéma 24).¹⁵

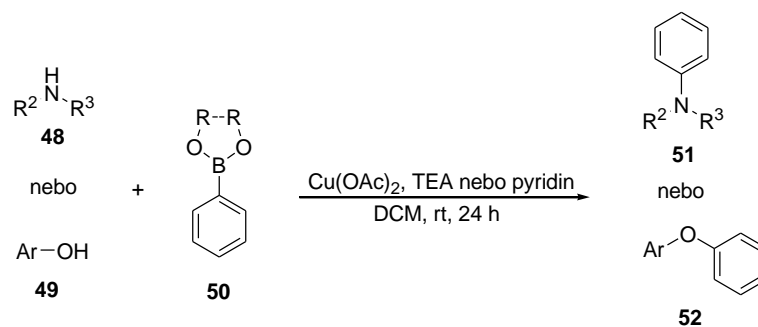
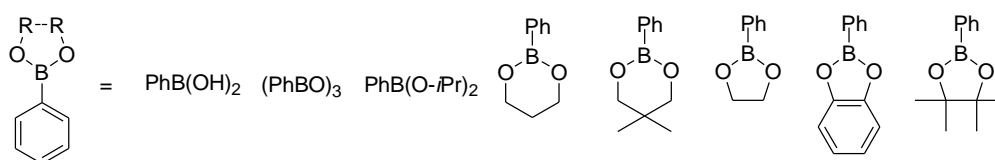


Schéma 24

Jako fenylační činidla použili fenylboronovou kyselinu a její deriváty, které jsou znázorněny na obrázku 12.



Obrázek 12

Ukázalo se, že estery boronových kyselin a trifenylboroxiny jsou lepší fenylační činidla než fenylboronová kyselina a poskytují tedy lepší výtěžky, zatímco odpovídající katechol estery a stericky objemné pinacol estery byly méně efektivní.¹⁵

Zheng a kol.¹⁰ vyvinuli metodu *N*-arylace aminů, amidů, imidů a sulfonamidů za použití arylboroxinů **3** (Schéma 25).

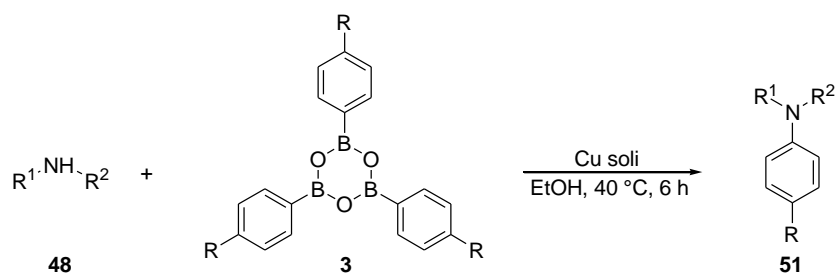


Schéma 25

Nejdříve byl vybrán jako modelový substrát ftalimid **53** a fenylboroxin **3**, a to pro optimalizování katalytických podmínek (zdroj Cu, reakční teplota, rozpouštědlo, množství katalyzátoru) a dosažení nejlepších výsledků v cross-coupling reakci (Schéma 26). Jako zdroj mědi byl vybrán Cu(OTf)₂, při jehož použití byla reakce dokončena za

pouhých 6 hodin. Reakční teplota hraje také klíčovou roli v cross-coupling reakci. Bylo zjištěno, že rostoucí teplota výrazně urychluje reakci. Vysoký výtěžek byl získán, když reakce probíhala při 40 °C v methanolu, a to už za 6 hodin. Při vyšší teplotě docházelo k poklesu výtěžku. Byla vyzkoušena také různá rozpouštědla, přičemž protická rozpouštědla jako je MeOH nebo EtOH poskytovaly nejlepší výtěžky (98 %) (Obrázek 13). Vzhledem k nižší toxicitě a ekologické nezávadnosti autoři vybrali jako reakční médium EtOH.¹⁰

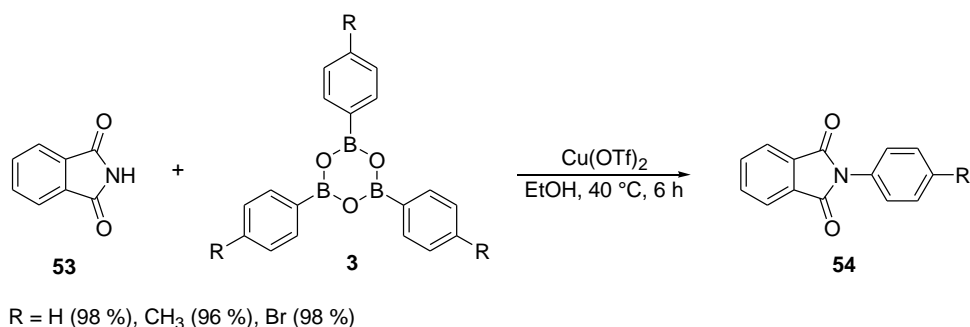
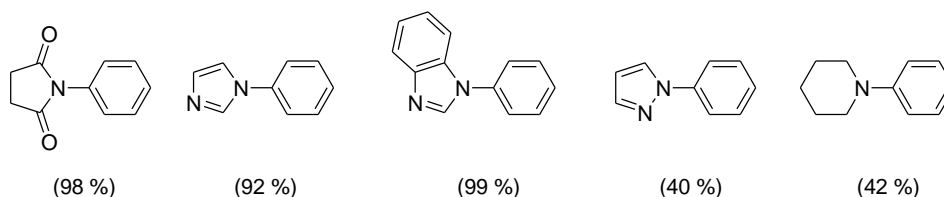


Schéma 26

Příklady



Obrázek 13

McKinley se svou skupinou²⁸ popsali metodu pro tvorbu synteticky důležitých aryl vinyl etherů **57**. Jedná se o mědi zprostředkovanou coupling reakci substituovaných fenolů **55** s trivinylboroxin/pyridinovým komplexem **56** v přítomnosti vhodné báze (Schéma 27). Rozsah reakce byl prokázán tvorbou celé řady substituovaných aryl vinyl etherů **57**. Ukázalo se, že tato reakce je opět velmi tolerantní pro různé funkční skupiny a poskytuje dané produkty ve velmi dobrých výtěžcích (67-92 %).²⁸

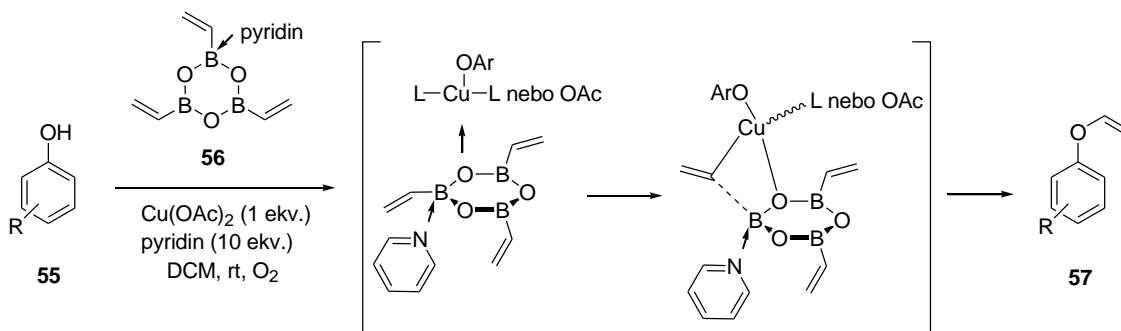


Schéma 27

Při analýze bezbarvého krystalu trivinylboroxinu získaného pomalou evaporací toluenového roztoku pomocí X-Ray difrakce bylo potvrzeno, že trivinyl-substituovaný boroxinový kruh je ve formě monopyridinového aduktu. Molekulární struktura odhalila, že v šestičlenném boroxinovém kruhu je jeden atom boru koordinovaný k dusíkovému atomu pyridinu s tetrahedrální geometrií a dva atomy boru s trigonální geometrií.²⁸

3.3.4 C-S cross-coupling

V roce 2000 Guy se svým týmem publikoval první práci²⁹ zabývající se C-S cross-coupling reakcí katalyzovanou $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, která znamenala významný pokrok v této oblasti chemie. Tato metoda umožnila vznik alkyl aryl sulfidů **59**, a to reakcí thiolů **58** s arylboronovými kyselinami **1**. Metoda je tolerantní ke všem substitucím na arylovém kruhu s výjimkou stericky bráněných kyselin, kde dochází k mírným změnám. Navíc, tato metoda funguje dobře s různými thioley a je přímo použitelná pro syntézu cystein sulfidů. Optimalizované podmínky reakce byly následující: 1 ekv. alkyl(aryl) thiolu **58** reaguje s 2-2.2 ekv. arylboronové kyseliny **1**, 1.5 ekv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 3 ekv. pyridinu v bezvodém DMF při 155 °C a v argonové atmosféře (Schéma 28). Výtěžky reakcí byly dobré až vynikající pro většinu substrátů (40-90 %) (Obrázek 14).²⁹

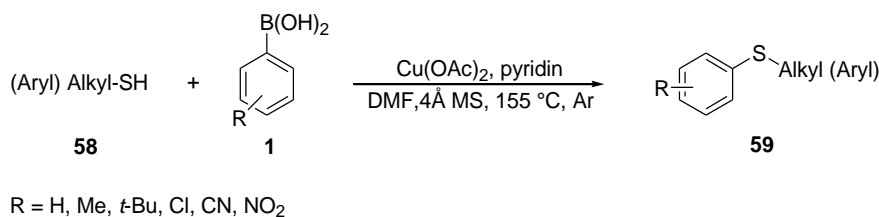


Schéma 28

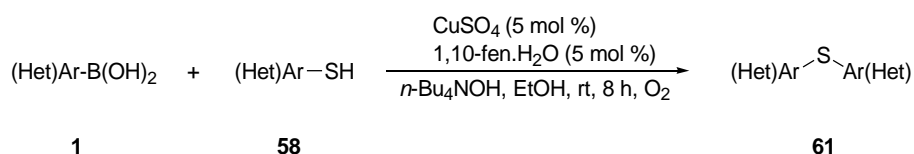
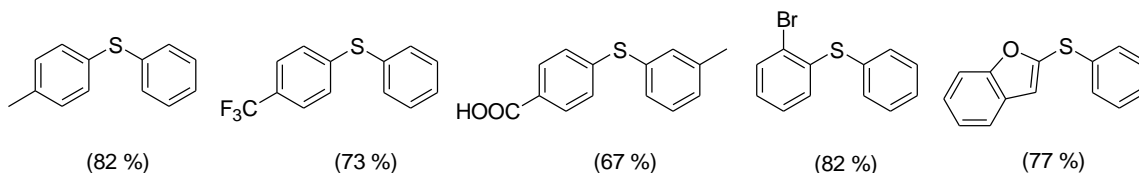


Schéma 30

Příklady



Obrázek 16

3.3.5 Chan-Lam coupling reakce s alkyl- a alkenylboronovými kyselinami

Lam společně se svým týmem zkoumali použití alkylboronových kyselin při C-N cross-coupling reakcích.⁷ Schéma 31 znázorňuje reakci cyklohexylboronové kyseliny **63** s *tert*-butylanilinem **62** v dichlorethanu při 70 °C. Reakce probíhala po dobu 2 dnů za standardních podmínek, avšak výtěžek reakce byl velmi nízký.

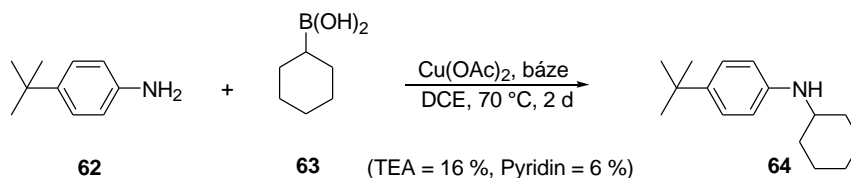


Schéma 31

Jedním z významných rozšíření rozsahu Chan-Lam coupling reakce byla *N*-cyklopropanace různých substrátů s cyklopropylboronovou kyselinou **66** za zvýšené teploty, která byla nezávisle publikována dvěma výzkumnými skupinami. Tsuritani se svými kolegy³² vyvinuli metodu *N*-cyklopropanace indolů **65** a amidů použitím octanu měďnatého jako katalyzátoru, pyridinu nebo 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridinu jako báze a NaHMDS **68** jako aditiva v horkém toluenu při 95 °C (Schéma 32).³²

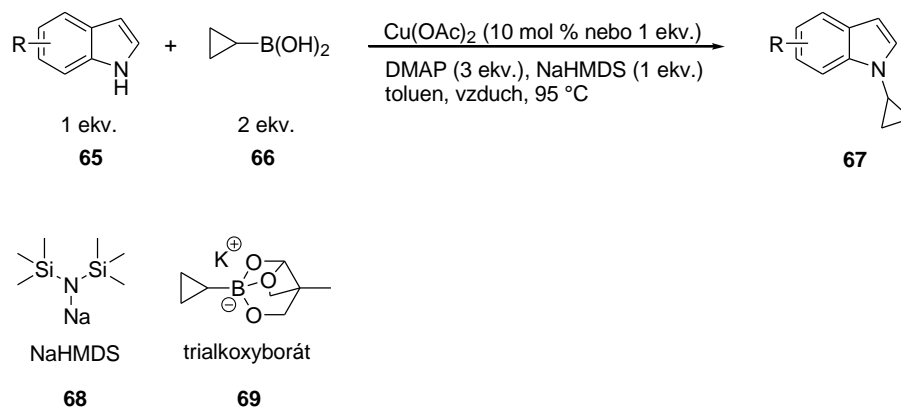
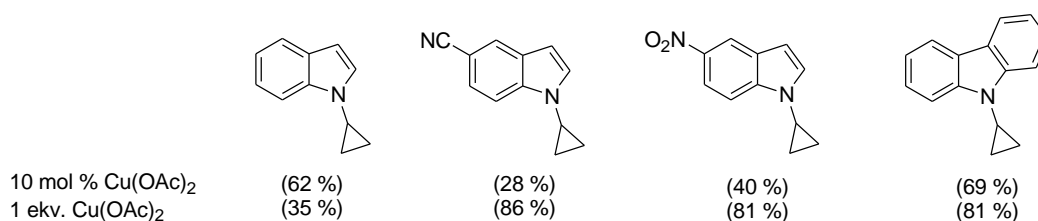


Schéma 32

Přídavek ekvimolárního množství NaHMDS **68** jako aditiva zvýšil výtěžek reakce o 20 %. Důležitá byla také přítomnost molekulárního kyslíku. V případě, že byla reakce provedena pod dusíkovou atmosférou, nebyl požadovaný produkt pozorován. Po optimalizaci reakčních podmínek byl prozkoumán rozsah reakce a její omezení. Bylo zjištěno, že tato metoda opět toleruje různé funkční skupiny, jako je chlorid, ester, keton, nitril a nitro skupina. Reakce s elektronově deficitními substráty nebyly příliš úspěšné. Avšak pokud bylo použito stechiometrické množství Cu(OAc)_2 , tedy 1 ekv. namísto 0.1 ekv., tak došlo k výraznému zlepšení výtěžku reakce (Obrázek 17). Na druhou stranu v případě elektronově bohatých substrátů byly výsledky horší a bylo u nich tedy použito pouze 0.1 ekv. Cu(OAc)_2 v nepřítomnosti NaHMDS **68** a za použití trialkoxyborátového činidla **69** namísto cyklopropylboronové kyseliny **66**.³²

Příklady



Obrázek 17

Dále byl tento systém použit k cyklopropanaci amidů **70** (Schéma 33). Reakce poskytovala dobré výsledky v případě cyklických amidů a benzamidů, avšak u acyklických amidů nebyl pozorován požadovaný produkt, ale pouze výchozí látka (Obrázek 18).³²

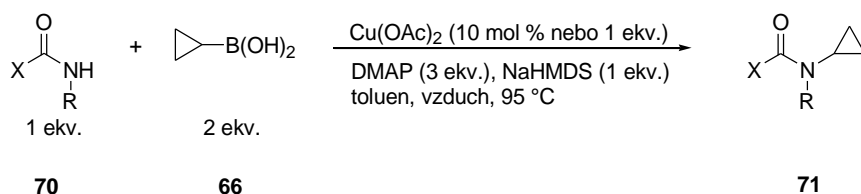
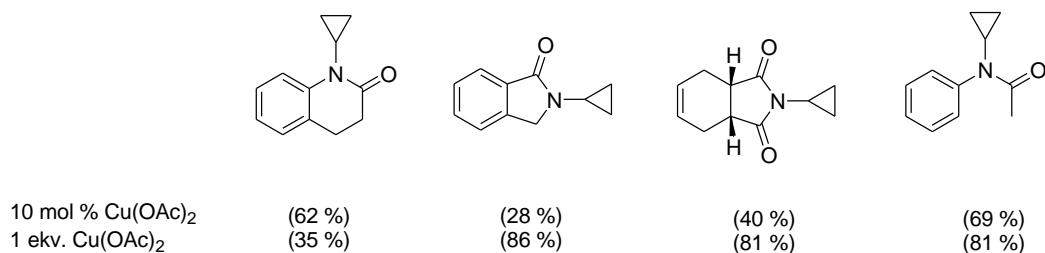


Schéma 33

Příklady



Obrázek 18

Zhu a kol. publikovali práci³³ zabývající se také *N*-cyklopropanací, a to azolů, amidů a sulfonamidů obsahujících NH-skupinu. Nejlepší podmínky pro *N*-cyklopropanaci ftalimidu byly následující: 0.2 ekv. Cu(OAc)₂, 0.2 ekv. 2,2'-bipyridylu a 2 ekv. uhličitanu sodného v dichlorethanu. Reakce probíhala za přístupu vzduchu při 70 °C po dobu 6 h (Schéma 34).

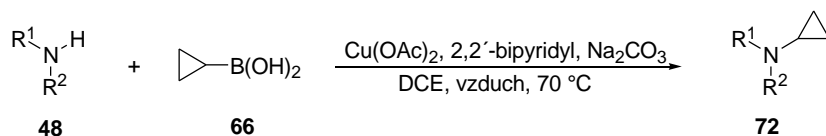
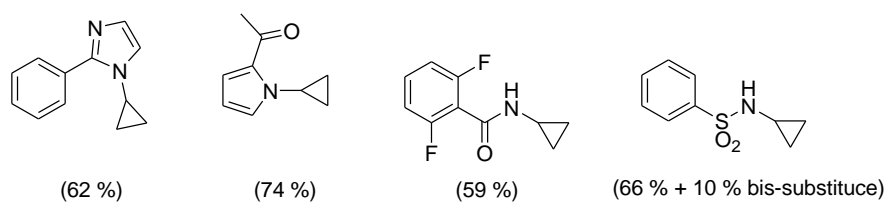


Schéma 34

Byly vyzkoušeny různé dusíkaté heterocykly jako je imidazol, benzimidazol, benzotriazol, karbazol, aj. (Obrázek 19). Také byla reakce vyzkoušena pro různé amidy a sulfonamidy. Tato metoda opět tolerovala různé funkční skupiny. Je zajímavé, že *N*-cyklopropanace za těchto reakčních podmínek probíhala se stechiometrickým množstvím Cu katalyzátoru také pod argonem namísto vzduchu.^{7,33}

Příklady



Obrázek 19

Kromě *N*-cyklopropanace Cruces a kol.³⁴ zveřejnili první úspěšnou Chan-Lam coupling reakci anilinu **73** s methylboronovou kyselinou **74** vedoucí k selektivní tvorbě monometylovaného anilinu **75**. Postup reakce byl následující: anilin **73** byl rozpuštěn v dioxanu, poté byl přidán $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a po 10-15 min methylboronová kyselina **74**. Reakční směs se nechala refluxovat po dobu 1.5-18 h (Schéma 35).³⁴

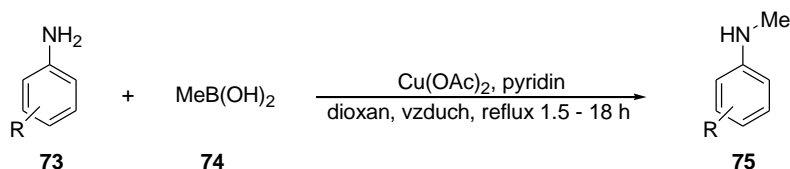
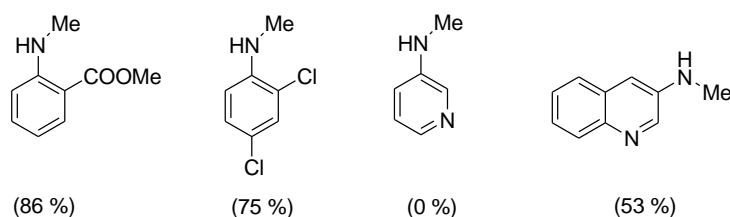


Schéma 35

Klíčovou roli při této reakci sehrál poměr Cu-soli a boronové kyseliny. Reakce byla neúčinnější při použití 2.5 ekv. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a 2.5 ekv. $\text{MeB}(\text{OH})_2$ **74**. Dalším důležitým faktorem byl reakční čas. Pokud byl delší, tak docházelo ke vzniku většího množství dimetylovaného produktu.^{7,34}

Příklady



Obrázek 20

Watson a kol.³⁵ se ve své práci věnovali vývoji levné metody pro přípravu sekundárních amidů **78**, a to cross-coupling reakcí primárních amidů **76** s alkylboronovými kyselinami **77**. Důležité bylo u této reakce najít vhodnou kombinaci slabé báze, oxidačního činidla, Cu katalyzátoru a také rozpouštědla. Nejlepších výtěžků

bylo dosaženo při použití CuBr jako katalyzátoru, trimethylsilanolátu sodného jako báze a di-*tert*-butyl peroxidu jako oxidačního činidla. Jako rozpouštědlo byl zvolen ^tBuOH a reakční teplota byla 75 °C (Schéma 36).³⁵

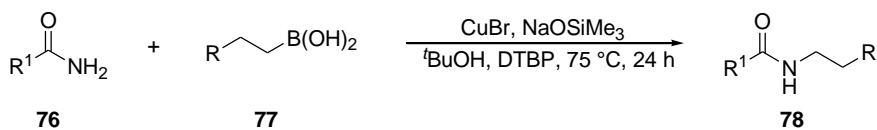
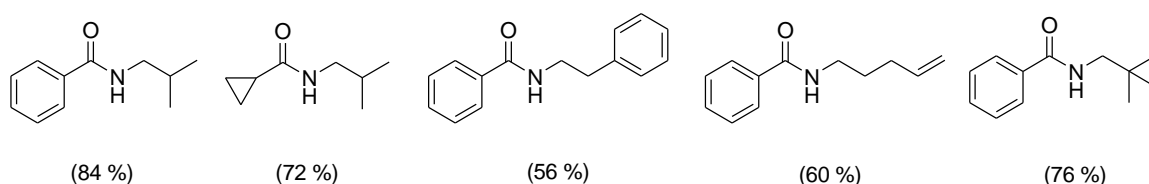


Schéma 36

Autoři článku vyzkoušeli reakci na různých substrátech s různými boronovými kyselinami. Byly vyzkoušeny také boronové kyseliny nesoucí funkční skupiny, např. areny, ethery a alkeny, a také stericky náročnější alkylboronové kyseliny, jako je neopentylboronová kyselina, které poskytovaly poměrně dobré výtěžky (Obrázek 21). Avšak reakce s *tert*-butylboronovou kyselinou neposkytovala požadovaný produkt.³⁵

Příklady



Obrázek 21

Lam a kol.³⁶ jako první vyvinuli metodu *N*- a *O*-vinylace pomocí oxidativní coupling reakce vinylboronových kyselin se substráty obsahujícími NH- nebo OH-skupiny v přítomnosti octanu měďnatého. Tato účinná metoda prováděna za extrémně mírných podmínek poskytuje *N*-vinylované produkty, které jsou jinak obtížně dostupné prostřednictvím klasické enaminové kondenzace.

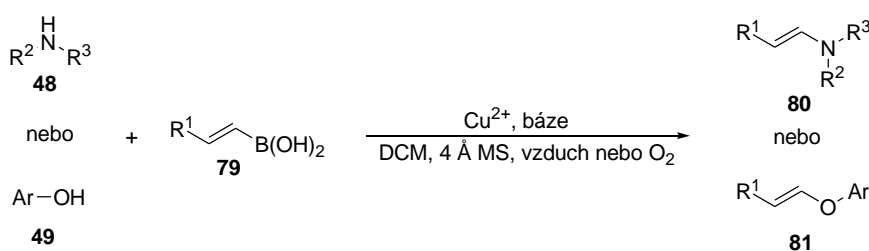
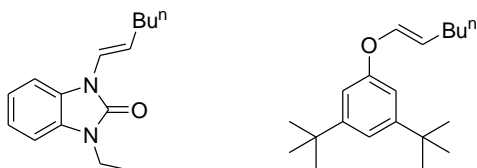


Schéma 37

Autoři nechali reagovat různé NH- a OH- substráty s *trans*-1-hexenylboronovou kyselinou **79** (Schéma 37), a to za pěti různých reakčních podmínek: (A) stechiometrické množství Cu(OAc)₂/vzduch; (B) katalytické množství Cu(OAc)₂/O₂; (C) katalytické množství Cu(OAc)₂/TEMPO/vzduch; (D) katalytické množství Cu(OAc)₂/pyridin *N*-oxid/vzduch; (E) katalytické množství [Cu(OH).TMEDA]₂Cl₂/O₂. Všechny NH- substráty poskytovaly velmi dobré výtěžky, a to se zachováním *trans* konfigurace **80** a **81** (Obrázek 22).³⁶

Příklady



Podmínky: A	(TEA, 92 %)	(TEA, 52 %)
B	(TEA, 61 %)	(TEA, 12 %)
C	(TEA, 8 %)	(TEA, 12 %)
D	(TEA, 24 %)	(TEA, 6 %)
E	(-, 25 %)	(-, 0 %)

Obrázek 22

Po vyvinutí úspěšné metody *O/N*-vinylace se autoři rozhodli následně prozkoumat další syntetické využití těchto vinylaminů a vinyletherů. Vinylová skupina může být použita jako protektivní skupina, přičemž její odštěpení lze jednoduše provést v mírně kyselém prostředí. Produkty *N/O*-vinylace lze dále využít při Simmons-Smithově reakci, která vede ke vzniku cyklopropylaminů nebo etherů. Také mohou být tyto látky použity jako intermediáty v Grubbsově reakci, kdy dochází k uzavření kruhu za vzniku nových heterocyklických sloučenin.³⁶

4 Výsledky a diskuze

V následující kapitole jsou popsány optimalizace metod pro přípravu *N*-arylovaných heterocyklických sloučenin obsahujících imidazolový cyklus pomocí Chan-Lam cross-coupling reakce. Vybranými heterocyklickými sloučeninami jsou 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II**, benzimidazol **IV**, imidazol **V** a 6-chlorpurin **VI**. Text je rozdělen celkem do čtyř podkapitol, přičemž každá je věnována určité heterocyklické sloučenině. V jednotlivých podkapitolách je vždy uvedena tabulka zahrnující jak úspěšné, tak i neúspěšné pokusy o přípravu požadovaných látek.

4.1 *N*-arylace 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu (**II**) Chan-Lam cross-coupling reakcí

První vybranou heterocyklickou sloučeninou byl 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II**. Nejdříve bylo nutné najít vhodné reakční podmínky pro *N*-arylací této látky a následně zvolit vhodný způsob izolace požadovaného produktu.

4.1.1 Optimalizace reakčních parametrů

Reakce byla optimalizována na modelové reakci mezi benzimidazolone **II** a kyselinou *p*-tolylboronovou **Ib**. Optimalizovanými parametry byla volba Cu-katalyzátoru, báze, rozpouštědla, reakční teploty, reakčního času a také přístup vzduchu. Postup reakce byl následující: benzimidazolone **II** byl rozpuštěn v příslušném rozpouštědle a následně byly přidány 2 ekv. kyseliny *p*-tolylboronové **Ib**, 1 ekv. Cu-katalyzátoru a 2 ekv. báze. Reakční směs se nechala míchat v reakční vialce při pokojové teplotě po dobu 24 h a za přístupu vzduchu (septum opatřené jehlou). Pro první pokusy byl zvolen jako katalyzátor monohydrát octanu měďnatého a jako báze triethylamin. Prvním optimalizovaným parametrem byla volba rozpouštědla. Celkem bylo vyzkoušeno pět různých rozpouštědel, kterými byl methanol, isopropylalkohol, acetonitril, *N,N*-dimethylformamid a při reakci s Cu₂S také dimethylsulfoxid. Jako báze byl vyzkoušen triethylamin, pyridin a *N,N,N',N'*-tetramethylethyldiamin (TMEDA). Také byly testovány různé Cu-katalyzátory, a to již zmíněný monohydrát octanu

měďnatého, bromid měďný, chlorid měďný, oxid měďný, sulfid měďnatý a nakonec sulfid měďný.

Jelikož v molekule benzimidazolonu **II** jsou přítomny dvě NH-skupiny, nedocházelo pouze k tvorbě požadovaného monoarylovaného produktu **IIb**, ale také ke vzniku diarylovaného produktu **IIIb** (Schéma 38). Cílem bylo nalézt takové podmínky, při nichž by byl největší výtěžek monoarylovaného produktu **IIb**. V níže uvedené tabulce 2 jsou uvedeny reakce, které byly provedeny za různých podmínek, a to včetně čistoty dle HPLC analýz pro mono- i diarylovaný produkt.

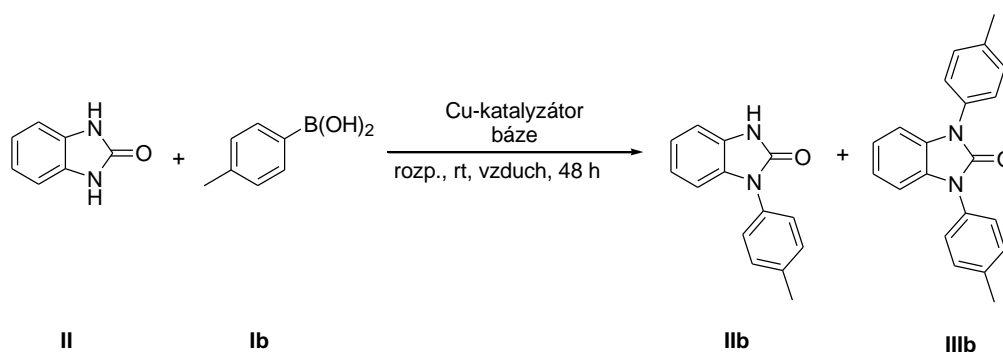


Schéma 38

Tabulka 2. Optimalizace reakčních parametrů pro *N*-arylaci 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu **II**.

Reakce	[Cu]	Báze	Rozpouštědlo	Čistota IIb [%] ^a	Čistota IIIb [%] ^a
1	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TEA	MeOH	52	10
2	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TEA	<i>i</i> -PrOH	31	12
3	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TEA	ACN	31	29
4	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TEA	DMF	20	74
5	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TMEDA	MeOH	13	6
6	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TMEDA	<i>i</i> -PrOH	19	3
7	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TMEDA	ACN	17	5
8	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TMEDA	DMF	27	5
9	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TMEDA	DMSO	36	5
10	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	TEA	DMF ^b	43	33
11	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	pyridin	DMF	44	30

12	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	pyridin	DMF ^b	53	10
13	CuCl	TMEDA	DMF	55	6
14	CuBr	TMEDA	DMF	0	0
15	Cu ₂ O	pyridin	DMF	36	23
16	Cu ₂ O	TMEDA	DMF	53	28
17	Cu ₂ O	TMEDA	DMSO	46	8
18	CuS	pyridin	DMF	37	10
19	CuS	pyridin	MeOH	30	32
20	CuS	pyridin	DMF	27 ^c	9
21	CuS	pyridin	MeOH	18 ^c	4
22	CuS	TMEDA	DMF	37	14
23	CuS	TMEDA	DMF ^b	36	42
24	CuS	TMEDA ^d	DMF	37	39
25	CuS	TMEDA	DMSO	32	13
26	Cu₂S	TMEDA	DMF	63	14
27	Cu ₂ S	TMEDA	DMSO	61	17
28	-	TMEDA	DMF	0	0

Reakční činidla a podmínky: 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (0.5 mmol), *p*-tolylboronová kyselina **Ib** (1 mmol), Cu-katalyzátor (0.5 mmol) v přítomnosti báze (1 mmol) v rozpouštědle (2.5 mL). ^a % integrovaná plocha píku v HPLC-UV chromatogramu. ^b Použito 1.25 mL rozpouštědla. ^c Reakční teplota 50 °C. ^d Použito 0.5 mmol báze.

Z uvedené tabulky vyplývá, že nejlepší čistoty monoarylovaného produktu **Iib** bylo dosaženo v případě, kdy byl Cu-katalyzátorem sulfid měďný, bázi *N,N,N',N'*-tetramethylethylendiamin a rozpouštědlem *N,N*-dimethylformamid. V tabulce 2 můžeme také vidět, že v případě, kdy do reakční směsi nebyl přidán Cu-katalyzátor, nevznikal mono- ani diarylovaný produkt. Touto reakcí tedy byla ověřena nutnost použití příslušného katalyzátoru. Po zvolení vhodného Cu-katalyzátoru a báze byla následně provedena optimalizace těchto parametrů (Tabulka 3).

Tabulka 3. Optimalizace množství použitého katalyzátoru a báze.

Reakce	Cu ₂ S [ekv.]	TMEDA [ekv.]	Čistota IIb [%] ^a	Čistota IIIb [%] ^a
1	1	2	63	14
2	0.5	2	63	23
3	0.25	2	62	20
4	0.1	2	55	36
5	0.05	2	52	30
6	0.025	2	51	18
7	0.25	1	63	16
8	0.25	0.5	60	26
9	0.25	0.25	56	23
10	0.25	0.1	45	6
11	0.25	0.05	38	3
12	0.25	1 ^b	55	27
13	0.25	1	65^c	15

Reakční činidla a podmínky: 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (0.5 mmol), *p*-tolylboronová kyselina **Ib** (1 mmol), Cu₂S v přítomnosti TMEDA v DMF (2.5 mL). ^a % integrovaná plocha píku v HPLC-UV chromatogramu. ^b Přidán 1 ekv. TEA. ^c Reakční čas 48 h.

Na základě provedených experimentů bylo zjištěno, že reakce poskytuje v případě monoarylovaného produktu **IIb** téměř stejnou čistotu, a to jak při použití 1 ekv., tak i při použití 0.25 ekv. Cu₂S. U reakce 7 byla po 24 h v reakční směsi stále přítomná, i když v malém množství výchozí látka, a proto se nechala reakční směs reagovat po dobu 48 h (reakce 13), čímž došlo k nepatrnému zvýšení čistoty produktu **IIb**. Při použití většího množství katalyzátoru (než je 0.25 ekv.) by nejspíše mohlo dojít ke zkrácení reakčního času, avšak pro izolaci produktu, je výhodnější co nejmenší množství katalyzátoru, a proto byly pro následující reakce vybrány podmínky reakce 13. Dále taky bylo zjištěno, že pro vznik produktu stačí pouze 2.5 % katalyzátoru s tím, že se čistota monoarylovaného produktu dle HPLC snížila pouze o ~ 10 %.

4.1.2 Optimalizace izolačního postupu

Po nalezení optimálních podmínek reakce bylo potřeba dále vyřešit, jak požadovaný produkt izolovat z reakční směsi. Při prvních reakcích s $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ bylo vyzkoušeno několik způsobů izolace. Postup reakce, pro kterou byly vyzkoušeny různé izolační postupy, je následující: 0.5 mmol výchozí látky **II**, 1 mmol *p*-tolylboronové kyseliny **Ib**, 0.5 mmol $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a 1 mmol pyridinu v 1.25 mL DMF. První způsob spočíval v přidavku roztoku $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ k reakční směsi. Přidáním tohoto roztoku došlo k vysrážení mědi ve formě fosforečnanu měďnatého. Následně byl přidán ve dvou podílech EtOAc a byla provedena extrakce, čímž produkt přešel do organické fáze a byl tak oddělen od Cu-soli, která zůstala ve vodné fázi. Po oddělení organické fáze byla provedena extrakce vodou, a to z důvodu odstranění zbytkového DMF, který do vodné fáze přechází. Organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO_4 a následně byl EtOAc odpařen na rotační vakuové odparce. Reakční směs tak byla připravena k čištění kolonovou chromatografií. Tímto způsobem byl získán monoarylovaný produkt **IIb** pouze s výtěžkem 17 %. Možným vysvětlením takto nízkého výtěžku může být, že část produktu zůstala adsorbována na vzniklé sraženině a nepřešla tedy do organické fáze. I přesto, že tento způsob izolace nebyl díky nízkému výtěžku vhodný, tak byl používán k rychlému zbavení se mědi pro přípravu vzorku určeného k HPLC analýze (filtrace přes mikrofiltr nebyla dostačující zvláště v případě CuS a Cu_2S).

Druhý způsob spočíval ve filtraci reakční směsi přes Celit. K reakční směsi byl přidán EtOAc a tato směs byla následně nanášena na vrstvu Celitu a propláchnuta dalším podílem EtOAc. Tímto způsobem ovšem nebylo dosaženo úplného oddělení produktu od mědi, protože určitá část Celitem prošla. Po zakoncentrování reakční směsi byla opět provedena extrakce vodou pro odstranění zbytkového DMF, organická fáze byla vysušena bezvodým MgSO_4 a ethylacetát byl odpařen na RVO. Následně byla provedena kolonová chromatografie, kterou bylo získáno 20 % produktu **IIb**. I přesto, že výtěžek byl o něco málo větší, tak byl stále dost nízký, a proto se hledala další možnost, jak získat produkt ve větším výtěžku.

Další izolační postup spočíval v nanášení reakční směsi přímo na silikagel a jeho propláchnutí dostatečným množstvím směsi DCM:MeOH (30:1). Po zakoncentrování bylo opět potřeba odstranit zbytkový DMF. Postup byl stejný jako v předešlých případech, tedy přidání EtOAc, extrakce vodou, vysušení organické fáze bezvodým

MgSO₄ a odpaření EtOAc pomocí RVO. Tímto postupem bylo získáno 35 % monoarylovaného produktu **IIb**. Stejný izolační postup byl později použit také v případě optimalizovaných podmínek za použití Cu₂S jako katalyzátoru, kdy byl produkt **IIb** izolován s výtěžkem 46 %. Tímto izolačním postupem bylo dosaženo nejvyššího výtěžku, a proto byl následně použit pro všechny další reakce.

4.1.3 Přehled provedených *N*-arylačních reakcí s 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onem (**II**)

Po zvolení vhodných reakčních podmínek i způsobu izolace produktu byla provedena série reakcí s různými boronovými kyselinami **Ia-p** (Tabulka 4). Většina reakcí poskytovala při použití Cu₂S požadovaný produkt (Metoda A, Schéma 39). Avšak u reakcí 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15 a 16 nebyl produkt pozorován. Při *N*-arylaci 6-chlorpurinu (jak bude uvedeno později) se ukázalo, že Cu₂S není vhodným katalyzátorem, a proto byla provedena další optimalizace metody *N*-arylace pro tuto látku. Později byla tato optimalizovaná metoda, která využívá jako katalyzátor Cu(OAc)₂·H₂O, použita také u reakcí s benzimidazolone **II**, při kterých Cu₂S selhal. Reakce za těchto podmínek (Metoda B, Schéma 40) poskytly v některých případech požadované produkty (reakce 11, 13 a 14), které byly následně izolovány. U ostatních reakcí selhala i tato metoda B.

V tabulce 4 jsou kromě izolovaných výtěžků monoarylovaných produktů **IIa-p** uvedeny také čistoty pro jednotlivé diarylované produkty **IIIa-p**.

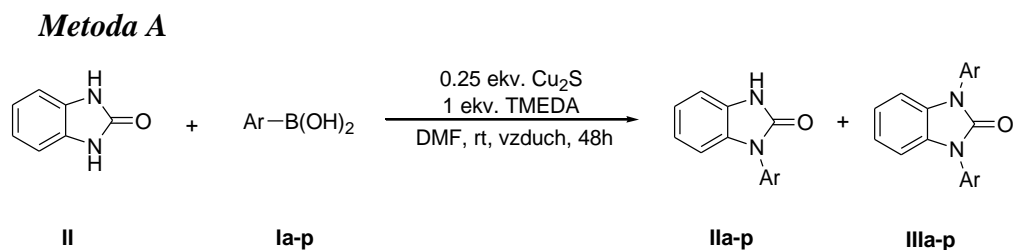


Schéma 39

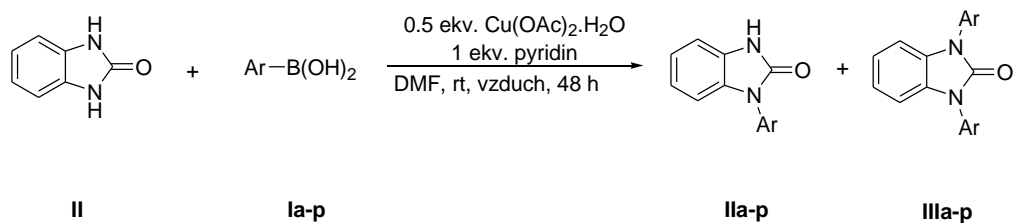
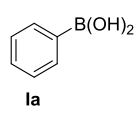
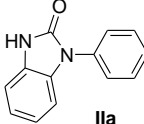
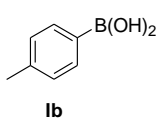
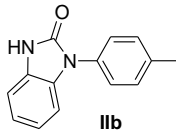
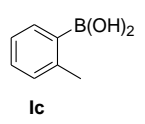
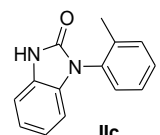
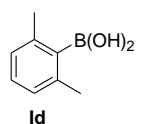
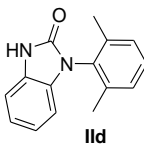
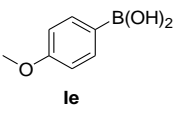
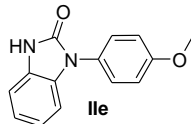
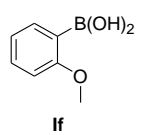
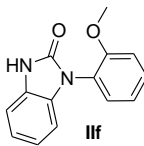
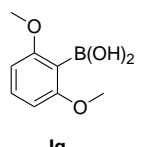
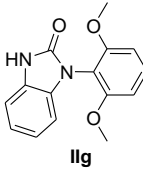
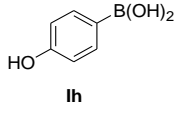
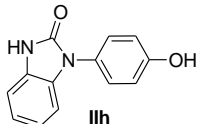
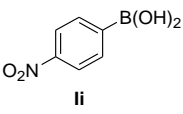
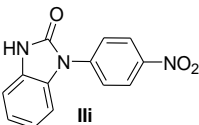
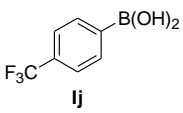
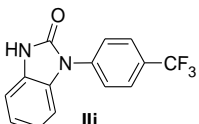
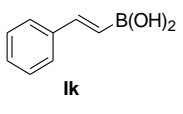
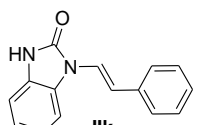
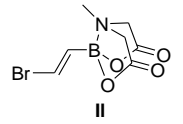
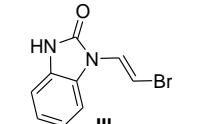
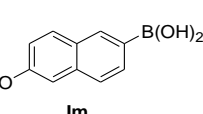
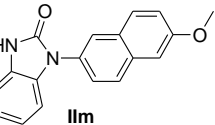
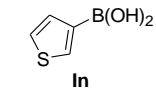
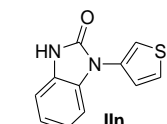
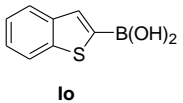
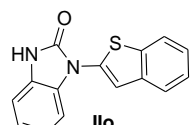
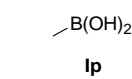
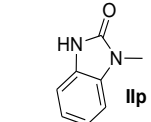
Metoda B

Schéma 40

Tabulka 4. *N*-arylační reakce 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu **II** s boronovými kyselinami **Ia-p**.

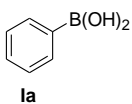
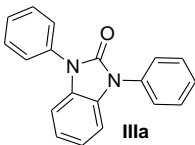
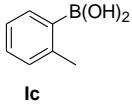
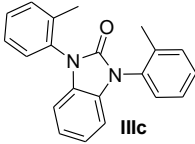
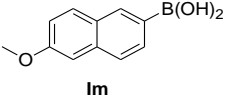
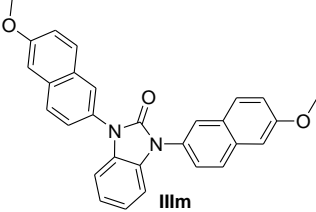
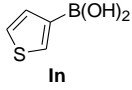
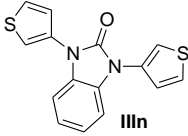
Reakce	Boronová kyselina	Produkt	Metoda	Výtěžek IIa-p [%] ^a	Čistota IIIa-p [%] ^b
1			A	33	6
2			A	46	17
3			A	41	30
4			A	60	0 ^d
5			A	51	11
6			A	34	4
7			A,B	0 ^c	0 ^d

8			A, B	0 ^c	0 ^d
9			A	28	0 ^d
10			A	41	0 ^d
11			B	33 ^e	40
12			A,B	0 ^d	0 ^d
13			B	44	28
14			B	37	18
15			A,B	0 ^d	0 ^d
16			A, B	0 ^d	0 ^d

Reakční činidla a podmínky: (**Metoda A**) 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-p** (1 mmol), Cu₂S (0.125 mmol) v přítomnosti TMEDA (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). (**Metoda B**) 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-p** (1 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (0.25 mmol) v přítomnosti pyridinu (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). ^a Izolovaný výtěžek. ^b % integrovaná plocha píku v HPLC-UV chromatogramu. ^c Pomocí HPLC bylo detekováno pouze stopové množství (nebylo izolováno). ^d Produkt nebyl pozorován. ^e Reakční čas 24 h.

Z výše uvedené tabulky vyplývá, že metodu *N*-arylace katalyzovanou sulfidem měďným lze pro tento substrát použít. Reakce jsou úspěšné pro některé fenylboronové kyseliny jak s elektrondonorními tak i s elektronakceptorními skupinami. Při reakcích 7 a 8 sice požadované produkty pozorovány byly, avšak vznikaly pouze ve velmi malém množství, a to i při použití metody B a nebyly tedy izolovány. Požadované produkty byly izolovány také u reakcí s kyselinou 3-thienylboronovou **In**, (*E*)-styrylboronovou **Ik** a 6-methoxy-2-naftalenboronovou **Im**, i když u nich musela být použita metoda B. Je zajímavé, že největšího výtěžku je dosaženo při reakci se stericky bráněnou kyselinou 2,6-dimethylfenylboronovou **Id**. Byly vyzkoušeny také reakce s MIDA esterem kyseliny *trans*-2-bromvinylboronové **Il**, methylboronovou kyselinou **Ip** a benzo-*[b]*thien-2-ylboronovou kyselinou **Io**. Ani jedna z reakcí neposkytovala požadovaný produkt. U reakce 15 byl v HPLC analýze pozorován jediný pík. Látku se podařilo izolovat, ale ne identifikovat, protože neionizovala a nebyla rozpustná v DMSO, CDCl₃ ani CD₃OD (nebylo možné změřit NMR spektra). U reakce s MIDA esterem *trans*-bromvinylboronové kyseliny **Il** byly vyzkoušeny obě metody A i B. Ani v jednom případě nebyl pozorován produkt. Reakce se zopakovala také za zvýšené teploty (80 a 100 °C), avšak ani v tomto případě požadovaný produkt nevznikal. Pro reakci s kyselinou methylboronovou **Ip** byly opět použity obě metody A i B, a i přesto, že byla reakční teplota zvýšená na teplotu 60 °C, tak reakce úspěšná nebyla. Z tabulky 4 také můžeme vyčíst, že výtěžky jednotlivých reakcí nejsou zrovna největší. Takto poměrně nízké výtěžky reakcí jsou způsobeny především tím, že u této sloučeniny nastává komplikace způsobená dvěma NH- skupinami, které umožňují tvorbu diarylovaných produktů **IIa-p**. Téměř u všech reakcí byly tyto diarylované produkty pozorovány a některé byly dokonce izolovány a identifikovány (Tabulka 5).

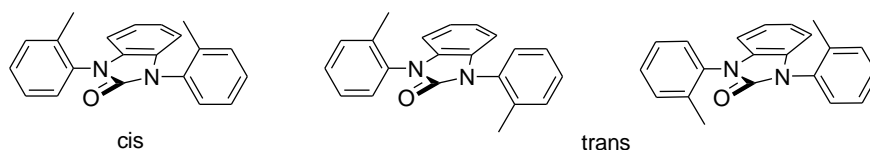
Tabulka 5. *N*-arylační reakce 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu **II** s boronovými kyselinami **Ia-p** - diarylované produkty **IIIa-p**.

Reakce	Boronová kyselina	Produkt	Metoda	Výtěžek IIIa-p [%] ^a
1	 Ia	 IIIa	A	8
2	 Ic	 IIIc	A	20
3	 Im	 IIIIm	B	22
4	 In	 IIIIn	B	14

Reakční činidla a podmínky: (**Metoda A**) 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-p** (1 mmol), Cu₂S (0.125 mmol) v přítomnosti TMEDA (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). (**Metoda B**) 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-p** (1 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (0.25 mmol) v přítomnosti pyridinu (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). ^a Izolovaný výtěžek.

U reakce 2, 5 a 11 (Tabulka 4) byly diarylované produkty také izolovány, ale ne v dostatečné čistotě. Na základě NMR spekter byla potvrzena hypotéza, že arylace nastává přednostně na obou dusících a nikoliv na kyslíku. Tyto sloučeniny vykazují symetrii, která je v příslušných NMR spektrech pozorována. Diarylovaný produkt vznikl také při reakci se stericky bráněnou kyselinou *o*-tolylboronovou **Ic**. U této sloučeniny **IIIc** by se očekávalo, že v ¹³C NMR spektru bude přítomno 11 signálů. Z důvodu sterického bránění –CH₃ skupin však došlo k omezení volné otáčivosti benzenového jádra a v důsledku toho ke vzniku dvou rotamerů s *cis* a *trans* orientací methylové skupiny, přičemž *trans* izomer bude potencionálně racemickou směsí (Obrázek 23). Ve spektru tedy bylo vidět všech 22 uhlíků (signál při posunu 121.8 je rozšířený a pravděpodobně reprezentuje 2 signály, které jsou v překryvu). ¹³C NMR

spektra byla změřena také při zvýšené teplotě (80 a 120 °C), ale ani v tomto případě nedošlo ke sjednocení signálů. Nadále jsou NMR spektra této látky v řešení.



Obrázek 23

Jestliže se hypotéza potvrdí, pak by i monosubstituované deriváty **IIc** a **IIf** (Tabulka 4) měly být rovněž racemickou směsí dvou enantiomerů.

4.2 *N*-arylace benzimidazolu (**IV**) Chan-Lam cross-coupling reakcí

Pro reakci benzimidazolu **IV** se sérií boronových kyselin **Ia-n** byly použity stejné reakční podmínky i způsob izolace produktu jako v případě benzimidazolonu **II** (Schéma 41). Při reakcích s touto sloučeninou se předpokládalo, že reakční výtěžky budou v porovnání s benzimidazolnem **II** lepší, a to především proto, že je zde přítomna pouze jedna NH-skupina, takže reakce není komplikována tvorbou diarylovaných produktů. Na druhou stranu je při *N*-arylacích této sloučeniny potřebný delší reakční čas, což může být způsobeno absencí karbonylové skupiny, která v případě benzimidazolonu **II** zvyšovala kyselost vodíku na NH- skupině a tedy i reakční rychlost.

Reakce byla opět provedena nejdříve s kyselinou *p*-tolyboronovou **Ib**. Vzhledem k tomu, že bylo u této reakce dosaženo velmi dobrého výtěžku, a to 90 %, tak bylo rozhodnuto, že tyto podmínky s Cu₂S jako katalyzátorem, jsou vhodné pro *N*-arylací tohoto substrátu. Provedené reakce včetně výtěžků získaných derivátů benzimidazolu **IVa-n** jsou shrnuty v níže uvedené tabulce 6.

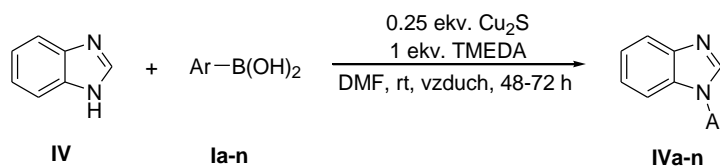
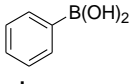
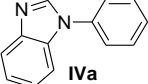
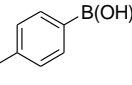
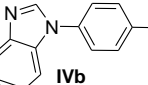
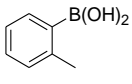
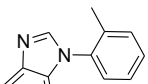
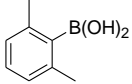
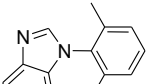
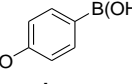
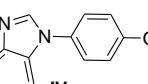
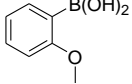
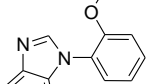
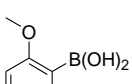
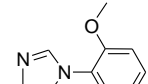
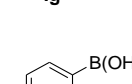
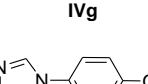
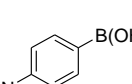
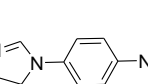
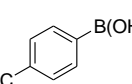
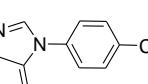
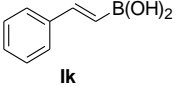
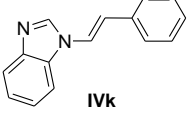
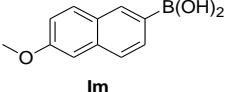
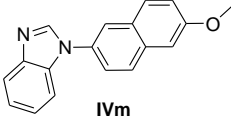
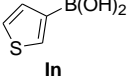
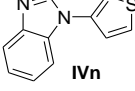


Schéma 41

Tabulka 6. *N*-arylační reakce benzimidazolu **IV** s různými boronovými kyselinami **Ia-n**.

Reakce	Boronová kyselina	Produkt	Reakční čas [h]	Výtěžek IVa-n [%] ^a
1	 Ia	 IVa	48	78
2	 Ib	 IVb	72	90
3	 Ic	 IVc	72	88
4	 Id	 IVd	72	0 ^c
5	 Ie	 IVe	48	77
6	 If	 IVf	48	71
7	 Ig	 IVg	72	0 ^b
8	 Ih	 IVh	48	53
9	 Ii	 IVi	48	84
10	 Ij	 IVj	72	63

11			72	78
12			72	76
13			48	73

Reakční činidla a podmínky: benzimidazol **IV** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-n** (1 mmol), Cu₂S (0.125 mmol) v přítomnosti TMEDA (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). ^a Izolovaný výtěžek. ^b Pomocí HPLC bylo detekováno pouze stopové množství (nebylo izolováno). ^c Produkt nebyl pozorován.

Dobrych výsledků bylo dosaženo u fenyloboronových kyselin, jak s elektron-donorními, tak i s elektronakceptorními skupinami. Také reakce s kyselinou (*E*)-styrylboronovou **Ik**, 6-methoxy-2-naftalenboronovou **Im** a 3-thienylboronovou **In** poskytly poměrně vysoké výtěžky (~ 70-80 %). Neúspěšné byly pouze reakce 4 a 7 se stericky bráněnými boronovými kyselinami **Id** a **Ig**.

4.3 *N*-arylace imidazolu (**V**) Chan-Lam cross-coupling reakcí

Další látkou, u které byla vyzkoušena *N*-arylace za katalýzy sulfidem měďným, byl imidazol **V** (Schéma 42). Opět byla jako první provedena reakce s kyselinou *p*-tolylboronovou **Ib**, která poskytla produkt **Vb** pouze s výtěžek 45 %. Díky takto nízkému výtěžku se zvažovalo, zda je zvolený katalytický systém pro tento substrát vhodný. Následně však byla provedena reakce s kyselinou (*E*)-styrylboronovou **Ik**, která poskytla produkt s výtěžkem 91 %, a proto tedy byly provedeny i další reakce. V porovnání s benzimidazolem **IV** poskytovaly reakce v některých případech nižší výtěžky a byl potřebný delší reakční čas (až 96 h). Z toho můžeme usuzovat, že přikondenzovaný benzenový kruh v případě benzimidazolu hraje při reaktivitě také významnou roli. Přehled reakcí s různými boronovými kyselinami **Ia-n** je shrnut v následující tabulce 7.

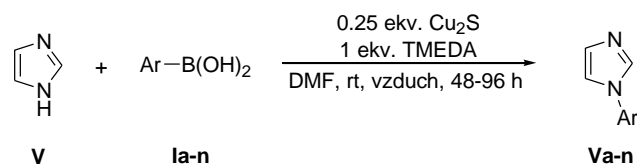
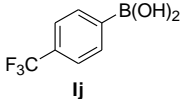
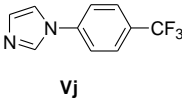
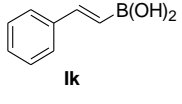
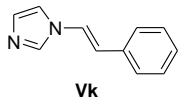
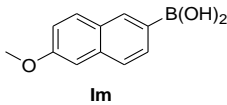
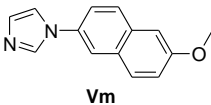
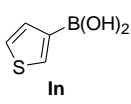
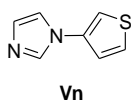


Schéma 42

Tabulka 7. *N*-arylační reakce imidazolu **V** s boronovými kyselinami **Ia-n**.

Reakce	Boronová kyselina	Produkt	Reakční čas [h]	Výtěžek Va-n [%] ^a
1			72	28
2			72	45
3			72	0
4			72	0 ^b
5			72	60
6			48	77
7			72	53
8			72	0 ^b
9			48	78

10			48	78
11			72	91
12			96	85
13			48	51

Reakční činidla a podmínky: imidazol **V** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-n** (0.75 mmol), Cu₂S (0.125 mmol) v přítomnosti TMEDA (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). ^a Izolovaný výtěžek. ^b Pomocí HPLC bylo detekováno pouze stopové množství (nebylo izolováno).

U reakcí imidazolu **V** s fenyloboronovými kyselinami s elektrondonorními skupinami bylo dosaženo poměrně nízkých výtěžků. V případě reakce s kyselinou *o*-tolylboronovou **Ic** produkt vznikal, ale po izolaci ho bylo získáno velmi málo, a proto nemohla být provedena jeho identifikace. Naopak u fenyloboronových kyselin s elektronakceptorními skupinami (např. -NO₂, -CF₃) byly získány produkty s dobrými výtěžky, a to 78 %. Stejně tak i s kyselinou 6-methoxy-2-naftalenboronovou **Im** byl získán velmi dobrý výtěžek (85 %). Při reakci s 2,6-dimethylfenylboronovou kyselinou **Id** a 4-hydroxyfenylboronovou kyselinou **Ih** požadovaný produkt vznikal, ale pouze ve stopovém množství. Na rozdíl od všech předchozích sloučenin byla úspěšná také reakce se stericky bráněnou kyselinou 2,6-dimethoxyfenylboronovou **Ig**, kdy byl izolován produkt s výtěžkem 53 %.

4.4 *N*-arylace 6-chlorpurinu (**VI**) Chan-Lam cross-coupling reakcí

Poslední vybranou heterocyklickou sloučeninou byl 6-chlorpurin **VI**. *N*-arylací této látky pomocí Chan-Lam coupling reakce se zabývalo již v minulosti několik výzkumných skupin (kap. 3.3.1.2). Cílem u této sloučeniny bylo dosáhnout lepších

výsledků než těch, které byly doposud publikovány a také připravit nové deriváty 6-chlorpurinu reakcí s různě substituovanými styrylboronovými kyselinami.

4.4.1 Optimalizace reakčních parametrů

Optimalizace reakčních podmínek byla opět provedena na modelové reakci mezi 6-chlorpurinem a kyselinou *p*-tolylboronovou (Schéma 43). Jako Cu-katalyzátor byl otestován sulfid měďnatý, sulfid měďný a monohydrát octanu měďnatého, jako báze triethylamin, pyridin, TMEDA, *N*-methylmorfolin a 4-dimethylaminopyridin. Z rozpouštědel byl vyzkoušen methanol, DMF a dimethylsulfoxid (Tabulka 8).

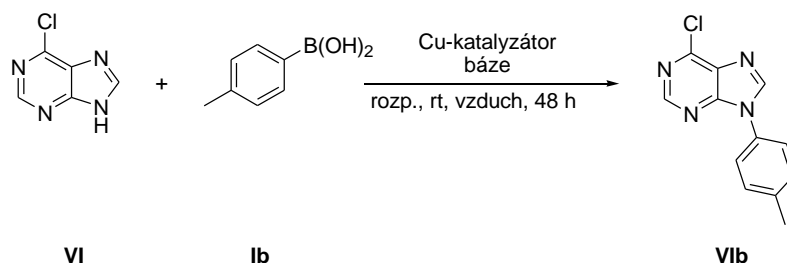


Schéma 43

Tabulka 8. Optimalizace reakčních parametrů pro *N*-arylaci 6-chlorpurinu VI.

Reakce	[Cu]	Báze	Rozpouštědlo	Čistota VIb [%] ^a
1	CuS	TEA	DMF	0
2	CuS	pyridin	DMF	0
3	CuS	TMEDA	DMF	0
4	Cu ₂ S	TEA	DMF	4
5	Cu ₂ S	pyridin	DMF	3
6	Cu ₂ S	TMEDA	DMF	14
7	Cu ₂ S	TMEDA	DMF ^b	6
8	Cu ₂ S	TMEDA	MeOH	0
9	Cu ₂ S	TMEDA	DMF ^c	3
10	Cu(OAc)₂·H₂O	pyridin	DMF	75
11	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	TEA	DMF	56

12	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	pyridin	DMSO	53
13	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	NMM	DMF	29
14	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	DMAP	DMF	9
15	Cu(OAc)₂.H₂O^d	pyridin	DMF	74

Reakční činidla a podmínky: 6-chlorpurin **VI** (0.5 mmol), *p*-tolylboronová kyselina **Ib** (0.75 mmol), Cu-katalyzátor (0.5 mmol) v přítomnosti báze (0.5 mmol) v rozpouštědle (2.5 mL). ^a % integrovaná plocha píku v HPLC-UV chromatogramu. ^b Přidáno 0.5 mL vody. ^c Přidáno 0.5 mmol TBAF.3H₂O. ^d Použito 0.25 mmol Cu(OAc)₂.H₂O.

Z uvedených reakcí je patrné, že pro *N*-arylace 6-chlorpurinu není jako v předešlém případě vhodný katalytický systém Cu₂S/TMEDA. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při kombinaci Cu(OAc)₂.H₂O, pyridin a DMF, kdy vznikal podle HPLC analýzy produkt s čistotou 75 %. Vzhledem k tomu, že je reakční směs nanášena přímo na silikagel, tak je výhodnější použít co nejmenší množství katalyzátoru. Proto bylo vyzkoušeno provést reakci s 0.5 ekv. katalyzátoru. Podle HPLC analýzy se výtěžek reakce lišil pouze o 1 %, a proto byly při reakcích s dalšími boronovými kyselinami použity podmínky reakce 15.

Při této reakci byl kritickým faktorem také přístup vzduchu. Vzduch byl do reakční směsi přiváděn pomocí septa opatřeného jehlou. Bylo zjištěno, že průběh reakce závisí na množství přítomného kyslíku tedy na průměru jehly, která byla při reakci použita. Při počátečních reakcích byla vždy použita jehla s průměrem 1.2 mm. Pokud byla použita jehla s menším průměrem (0.7 mm), tak byl průběh reakce značně pomalejší. Řešením bylo použití dvou těchto jehel o menším průměru, kdy byly výsledky srovnatelné. Pokud reakce probíhala v otevřeném systému, tedy bez použití septa opatřeného jehlou, tak byla reakční rychlost také mnohem menší. Reakce byla vyzkoušena také při použití směsi rozpouštědel voda:DMF v poměru 1:5. Za těchto podmínek požadovaný produkt nebyl pozorován vůbec. Je tedy možné, že když byla reakce prováděna v otevřeném systému, tak sehrálo určitou roli velké množství vzdušné vlhkosti, díky které byla reakční rychlost podstatně menší. Při reakcích s Cu₂S reakce probíhala stejně, a to jak při použití jehly s menším tak i s větším průměrem.

4.4.2 Přehled provedených *N*-arylačních reakcí s 6-chlorpurinem (VI)

V tabulce 9 jsou shrnuty reakce s různými boronovými kyselinami (Schéma 44). U reakce 6-chlorpurinu **VI** s *p*-tolylboronovou kyselinou **Ib** bylo použito 1.5 ekv. boronové kyseliny. Po 24 h byla provedena HPLC analýza, díky které bylo zjištěno, že je v reakční směsi stále přítomna výchozí látka, ale boronová kyselina nikoliv. V případě potřeby byl u některých reakcí po 24 h přidán další podíl boronové kyseliny (0.5 ekv.). U reakcí 2, 11 a 13 stačilo pouze 1.5 ekv. boronové kyseliny.

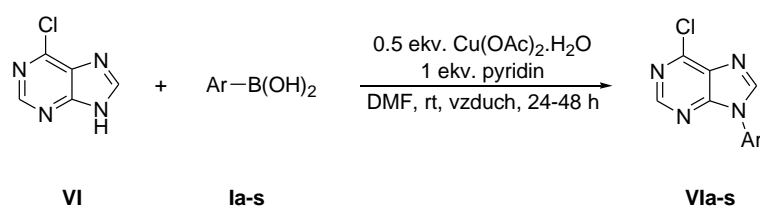
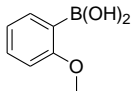
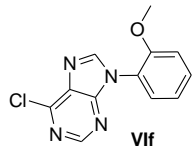
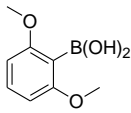
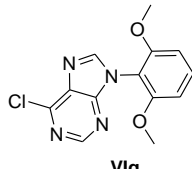
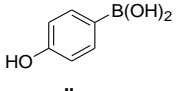
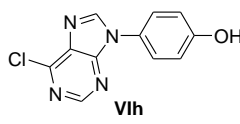
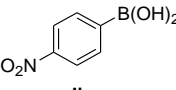
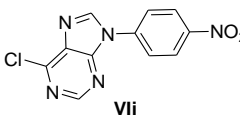
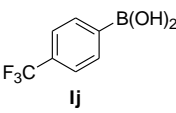
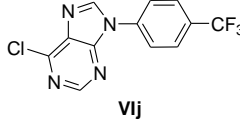
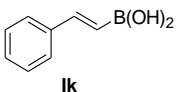
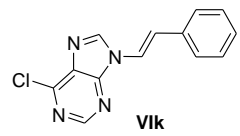
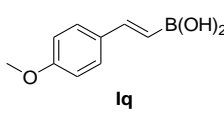
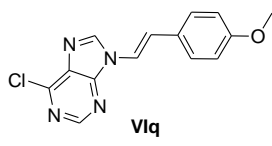
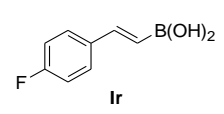
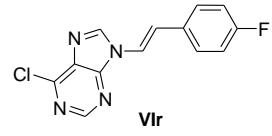
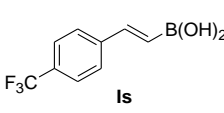
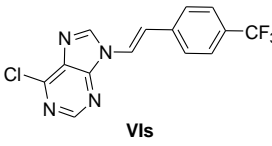
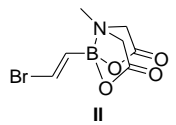
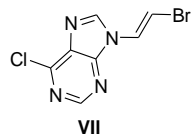
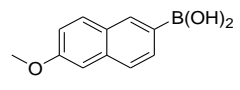
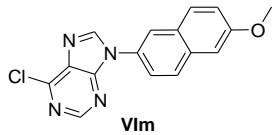
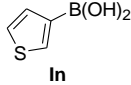
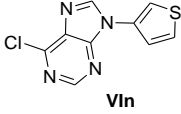
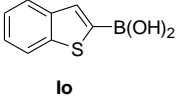
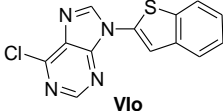


Schéma 44

Tabulka 9. *N*-arylační reakce 6-chlorpurinu **VI** s boronovými kyselinami **Ia-s**.

Reakce	Boronová kyselina	Produkt	Výtěžek Ia-s [%] ^a
1			71
2			70 ^b
3			52
4			0 ^d
5			81

6	 <p>If</p>	 <p>VIf</p>	73
7	 <p>Ig</p>	 <p>VIg</p>	0 ^c
8	 <p>Ih</p>	 <p>VIh</p>	40
9	 <p>Ii</p>	 <p>VIi</p>	42 ^e
10	 <p>Ij</p>	 <p>VIj</p>	67
11	 <p>Ik</p>	 <p>VIk</p>	78 ^b
12	 <p>Iq</p>	 <p>VIq</p>	70
13	 <p>Ir</p>	 <p>VIr</p>	65 ^{b,e}
14	 <p>Is</p>	 <p>VIIs</p>	82
15	 <p>II</p>	 <p>VII</p>	0 ^d
16	 <p>Im</p>	 <p>VIm</p>	0 ^c

17	 In	 VI	55
18	 Io	 VIo	0 ^d

Reakční činidla a podmínky: 6-chlorpurin **VI** (0.5 mmol), boronová kyselina **Ia-s** (1 mmol), Cu(OAc)₂.H₂O (0.5 mmol) v přítomnosti pyridinu (0.5 mmol) v DMF (2.5 mL). ^a Izolovaný výtěžek. ^b Použito 0.75 mmol boronové kyseliny. ^c Pomocí HPLC bylo detekováno pouze stopové množství (nebylo izolováno). ^d Produkt nebyl pozorován. ^e Reakční čas 24 h.

Při reakcích 6-chlorpurinu **VI** s různými boronovými kyselinami **Ia-s** bylo dosaženo poměrně dobrých výsledků (40-82 %). U reakcí 1 a 2 byly výtěžky reakcí srovnatelné s publikovanými výtěžky. Avšak při reakci s kyselinou 4-methoxyfenylboronovou **Ie** bylo získáno 81 % produktu na rozdíl od publikované reakce, která poskytla výtěžek 52 %.²³ Při použití různě substituovaných styrylboronových kyselin bylo také dosaženo poměrně dobrých výtěžků (65-82 %). Problémy ovšem nastaly u reakcí 4, 7, 15, 16 a 18. Při reakci s kyselinou **Id** nebyl požadovaný produkt pozorován vůbec. U reakcí 7 a 16 sice produkt vznikal, ale pouze ve velmi malém množství a nebyl tedy izolován. Tyto 2 reakce byly provedeny ještě jednou za podmínek, kdy byl katalyzátorem Cu₂S, ale ani tak produkty nevznikaly. U reakce 15 nepomohla ke vzniku produktu ani zvýšená teplota a při reakci 18 vznikala opět sloučenina, která nebyla díky špatné rozpustnosti identifikována.

5 Experimentální část

Všechny používané výchozí sloučeniny jsou komerčně dostupné a byly použity bez čištění. HPLC-MS analýzy byly změřeny pomocí dvou HPLC systémů:

1. UHPLC-MS systém skládající se z UHPLC chromatografu Accela s PDA detektorem a trojitým kvadrupólovým hmotnostním spektrometrem TSQ Quantum Access (ThermoScientific, CA, USA).
2. ACQUITY UPLC systém (Waters, USA) s PDA detektorem a hmotnostním spektrometrem s HESI (heated electrospray) a kvadrupólovým analyzátozem s QDA detektorem.

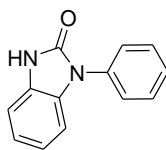
^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena v DMSO- d_6 nebo v CDCl_3 při 25°C na spektrometru JEOL ECA 400II. Body tání byly měřeny na bodotávku VEB Analytik Dresden PHMK 78/1586.

5.1 Obecný postup pro *N*-arylaci 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu (II) Chan-Lam cross-coupling reakcí

Metoda A: 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-on **II** (67.07 mg; 0.5 mmol) byl rozpuštěn v DMF (2.5 mL). Následně byla přidána příslušná aryl(heteroaryl)boronová kyselina **Ia-p** (1 mmol), sulfid měďný (19.9 mg; 0.125 mmol) a TMEDA (74.8 μL ; 0.5 mmol). Reakční směs se nechala míchat v 10 mL reakční vialce opatřené jehlou (průměr jehly: 0.7 mm nebo 1.2 mm) pro přístup vzduchu a za laboratorní teploty po dobu 24-48 h. Po skončení reakce byla reakční směs nanesena na silikagel a promyta dostatečným množstvím směsi DCM:MeOH (30:1). Po odpaření rozpouštědel (zakoncentrování) byl přidán EtOAc (10 mL) a byla provedena extrakce vodou (2x10 mL). Organická fáze byla oddělena a vysušena pomocí bezvodého MgSO_4 . EtOAc byl odpařen na rotační vakuové odparce. Separace mono- a diarylovaného produktu byla provedena kolonovou chromatografií za použití vhodné mobilní fáze.

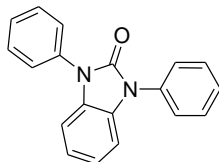
Metoda B: Postup podobný jako v případě *metody A* jen jako katalyzátor byl použit monohydrát octanu měďnatého (49.9 mg; 0.25 mmol) a jako báze pyridin (40.3 μL ; 0.5 mmol).

1-fenyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIa)³⁷



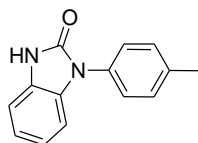
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Bílá pevná látka (34.6 mg, 33 %), b.t. 201-202 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.14 (s, 1 H), 7.60 - 7.49 (m, 4 H), 7.46 - 7.39 (m, 1 H), 7.11 - 7.04 (m, 2 H), 7.03 - 6.95 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.2, 134.6, 130.0, 129.4, 128.4, 127.3, 125.9, 121.8, 120.9, 109.1, 108.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₃H₁₁N₂O [M + 1]⁺ 211.0871; nalezeno 211.0866.

1,3-difenyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIIa)³⁸



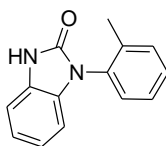
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (9:1)]. Nažloutlá pevná látka (11.5 mg, 8 %), b.t. 99-101 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.69 - 7.56 (m, 8 H), 7.49 (tt, *J* = 5.8, 2.7 Hz, 2 H), 7.19 - 7.04 (m, 4 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 151.7, 134.2, 129.5, 129.1, 127.8, 126.3, 122.2, 108.6. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₉H₁₅N₂O [M + 1]⁺ 287.1184; nalezeno 287.1180.

1-*p*-tolyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIb)³⁹



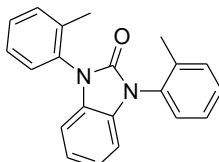
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH]. Bílá pevná látka (51.9 mg, 47 %), b.t. 221 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.09 (s, 1 H), 7.39 (d, *J* = 1.0 Hz, 2 H), 7.35 (d, *J* = 1.0 Hz, 2 H), 7.08 - 7.02 (m, 2 H), 6.98 (dt, *J* = 7.0, 2.6 Hz, 1 H), 6.95 - 6.91 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.3, 136.8, 131.9, 130.2, 129.8, 128.4, 125.8, 121.6, 120.8, 109.1, 108.0, 20.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂O [M + 1]⁺ 225.1028; nalezeno 225.1023.

1-*o*-tolyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIc)



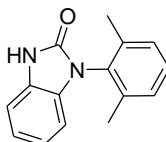
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Bílá pevná látka (45.8 mg, 41 %), b.t. 170-173 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.07 (s, 1 H), 7.47 - 7.30 (m, 4 H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.04 (dt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.95 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.2, 136.3, 133.1, 131.1, 130.8, 128.8, 128.60, 128.56, 127.1, 121.4, 120.8, 109.0, 107.8, 17.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂O [M + 1]⁺ 225.1028; nalezeno 225.1023.

1,3-di-*o*-tolyl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIIc)



Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (9:1)]. Bílá pevná látka (30.7 mg, 20 %), b.t. 187-189 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, směs *cis/trans* izomerů): δ = 7.46 - 7.34 (m, 8 H), 7.11 - 7.05 (m, 2 H), 6.79 (ddd, *J* = 1.8, 3.5, 5.6 Hz, 2 H), 2.28 (s, 2 H), 2.27 (s, 4 H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, směs *cis/trans* izomerů): δ = 152.05, 152.01, 137.0, 136.9, 133.1, 133.0, 131.52, 131.46, 130.4, 130.3, 129.12, 129.07, 128.58, 128.56, 127.11, 127.09, 121.8 (s, 2 C), 108.73, 108.66, 18.0, 17.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₂₁H₁₉N₂O [M + 1]⁺ 315.1497; nalezeno 315.1490.

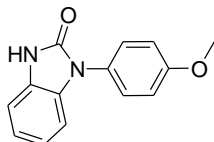
1-(2,6-dimethylfenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIId)



Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 1 % MeOH]. Bílá pevná látka (71.2 mg, 60 %), b.t. 246-249 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.10 (s, 1 H), 7.36 - 7.29 (m, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 2 H), 7.12 - 7.01 (m, 2 H), 6.98 - 6.92 (m, 1 H), 6.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 1.98 (s, 6 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆):

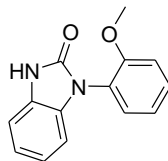
δ = 152.9, 136.9, 131.9, 129.9, 128.9, 128.7, 128.5, 121.4, 121.0, 109.2, 107.5, 17.4.
HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{15}H_{15}N_2O$ $[M + 1]^+$ 239.1184; nalezeno 239.1180.

1-(4-methoxyfenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIe)³⁹



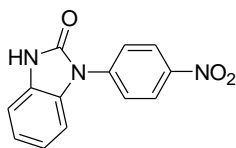
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH].
Nažloutlá pevná látka (60.9 mg, 51 %), b.t. 238-240 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.05 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.07 - 7.01 (m, 2 H), 6.98 (dt, J = 7.1, 2.5 Hz, 1 H), 6.92 - 6.85 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 158.3, 153.4, 130.6, 128.3, 127.5, 127.1, 121.5, 120.8, 114.6, 109.0, 107.9, 55.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{14}H_{13}N_2O_2$ $[M + 1]^+$ 241.0977; nalezeno 241.0971.

1-(2-methoxyfenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIf)³⁹



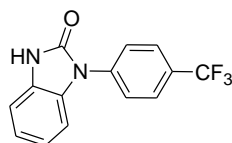
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH].
Nažloutlá pevná látka (41.1 mg, 34 %), b.t. 173-176 °C. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 10.98 (s, 1 H), 7.52 - 7.45 (m, 1 H), 7.37 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.10 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.06 - 6.98 (m, 2 H), 6.93 (dt, J = 7.3, 2.1 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 155.3, 153.4, 131.0, 130.1, 129.9, 128.4, 122.4, 121.2, 120.7, 120.6, 112.7, 108.8, 108.2, 55.6. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $C_{14}H_{13}N_2O_2$ $[M + 1]^+$ 241.0977; nalezeno 241.0973.

1-(4-nitrofenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (III)⁴⁰



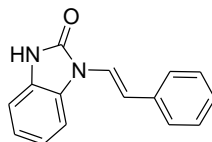
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [DCM:MeOH (50:1)]. Žlutá pevná látka (35.6 mg, 28 %), b.t. 306-308 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.38 (s, 1 H), 8.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.90 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.09 (m, 2 H), 7.09 - 7.03 (m, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.7, 145.2, 140.7, 128.72, 128.68, 125.7, 124.8, 122.8, 121.2, 109.6, 108.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₃H₈N₃O₃ [M - 1]⁻ 254.0566; nalezeno 254.0564.

1-(4-trifluormethylfenyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIj)³⁹



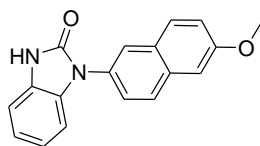
Připraveno použitím *metody A*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Bílá pevná látka (57.5 mg, 41 %), b.t. 260-261 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.29 (s, 1 H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.17 - 7.13 (m, 1 H), 7.12 - 7.08 (m, 2 H), 7.04 (qd, *J* = 8.0, 4.3 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.9, 138.4, 129.1, 128.6, 127.1 (q, *J* = 32.6 Hz), 126.5 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.0, 122.4, 121.1, 124.1 (q, *J* = 272.2 Hz), 109.4, 108.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₈F₃N₂O [M - 1]⁻ 277.0589; nalezeno 277.0586.

1-styryl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (IIk)



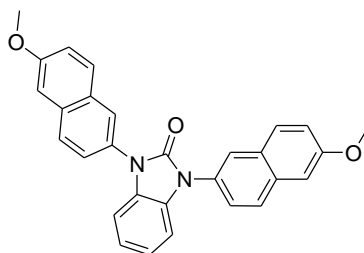
Připraveno použitím *metody B*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (8:2) + 1 % MeOH]. Bílá pevná látka (38.9 mg, 33 %), b.t. 188-190 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.25 (s, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 4.9, 3.4 Hz, 1 H), 7.63 - 7.53 (m, 3 H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 7.31 - 7.20 (m, 2 H), 7.15 - 7.03 (m, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.8, 136.1, 128.7, 128.3, 128.1, 126.9, 125.8, 122.3, 121.3, 121.1, 116.2, 109.7, 109.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₅H₁₃N₂O [M + 1]⁺ 237.1028; nalezeno 237.1023.

1-(6-methoxynaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (II_m)



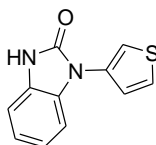
Připraveno použitím *metody B*. Mobilní fáze [DCM:MeOH (75:1)]. Bílá pevná látka (63.5 mg, 44 %), b.t. 256-258 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 11.16 (s, 1 H), 8.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 2.1, 8.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.24 (dd, *J* = 2.6, 8.8 Hz, 1 H), 7.12 - 6.96 (m, 4 H), 3.91 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.7, 153.5, 133.2, 130.3, 129.9, 129.4, 128.5, 128.4, 127.8, 124.8, 124.2, 121.7, 120.9, 119.3, 109.1, 108.2, 105.9, 55.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₈H₁₅N₂O₂ [M + 1]⁺ 291.1134; nalezeno 291.1125.

1,3-bis-(6-methoxynaftalen-2-yl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (III_m)



Připraveno použitím *metody B*. Mobilní fáze [DCM:MeOH (200:1)]. Žlutá pevná látka (48.5 mg, 22 %), b.t. 247-249 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.18 (m, 6 H), 7.17 - 7.12 (m, 2 H), 3.97 (s, 6 H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158.3, 152.9, 133.8, 130.0, 129.5, 129.0, 128.2, 124.8, 124.7, 122.1, 119.6, 108.9, 105.8, 55.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₂₉H₂₃N₂O₃ [M + 1]⁺ 447.1709; nalezeno 447.1703.

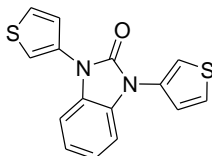
1-thiofen-3-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (II_n)⁴¹



Připraveno použitím *metody B*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 1 % MeOH]. Bílá pevná látka (40.2 mg, 37 %), b.t. 181-184 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ

=11.15 (s, 1 H), 7.74 (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 1 H), 7.71 (dd, $J = 4.7, 3.1$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.11 (m, 1 H), 7.08 - 7.00 (m, 3 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 152.9, 132.5, 129.7, 128.3, 126.2, 124.3, 121.8, 121.0, 118.2, 109.1, 108.5$. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + 1]^+$ 217.0436; nalezeno 217.0431.

1,3-di-thiofen-3-yl-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (III_n)

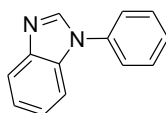


Připraveno použitím *metody B*. Mobilní fáze [hexan:EtOAc (9:1)]. Bílá pevná látka (21.2 mg, 14 %), b.t. 106-107 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.85$ (dd, $J = 3.1, 1.6$ Hz, 2 H) 7.77 (ddd, $J = 5.2, 3.1, 1.0$ Hz, 2 H) 7.44 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 2 H) 7.14 - 7.24 (m, 4 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 151.0, 131.9, 128.7, 126.6, 124.5, 122.3, 119.6, 108.9$. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}_2$ $[\text{M} + 1]^+$ 299.0313; nalezeno 299.0306.

5.2 Obecný postup pro *N*-arylace benzimidazolu (IV) Chan-Lam cross-coupling reakcí

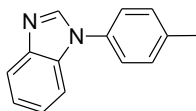
Benzimidazol **IV** (59 mg; 0.5 mmol) byl rozpuštěn v DMF (2.5 mL). Následně byla přidána příslušná aryl(heteroaryl)boronová kyselina **Ia-n** (0.75 mmol), sulfid měďný (19.9 mg; 0.125 mmol) a TMEDA (74,8 μL ; 0.5 mmol). Reakční směs se nechala míchat v 10 mL reakční vialce opatřené jehlou (průměr jehly: 0.7 mm nebo 1.2 mm) pro přístup vzduchu a za laboratorní teploty po dobu 24-48 h. Po skončení reakce byla reakční směs nanesena na silikagel a promyta dostatečným množstvím směsi DCM:MeOH (30:1). Po odpaření rozpouštědel (zakoncentrování) byl přidán EtOAc (10 mL) a byla provedena extrakce vodou (2x10 mL). Organická fáze byla oddělena, vysušena pomocí bezvodého MgSO_4 a zakoncentrována pomocí rotační vakuové odparky. Poté byl surový produkt přečištěn pomocí kolonové chromatografie za použití vhodné mobilní fáze.

1-fenyl-1*H*-benzimidazol (IVa)³⁸



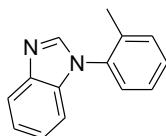
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Nažloutlý olej (75.3 mg, 78 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.56 (s, 1 H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.71 - 7.66 (m, 2 H), 7.66 - 7.59 (m, 3 H), 7.53 - 7.47 (m, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.8, 143.3, 136.0, 133.1, 130.0, 127.7, 123.7, 123.4, 122.4, 119.9, 110.6. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₃H₁₁N₂ [M + 1]⁺ 195.0922; nalezeno 195.0917.

1-*p*-tolyl-1*H*-benzimidazol (IVb)⁴²



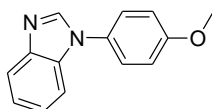
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Bílá krystalická látka (93.6 mg, 90 %), b.t. 50-52 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.51 (s, 1 H), 7.83 - 7.72 (m, 1 H), 7.59 - 7.53 (m, 3 H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.35 - 7.27 (m, 2 H), 2.41 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.8, 143.3, 137.3, 133.5, 133.3, 130.4, 123.6, 123.3, 122.3, 119.9, 110.6, 20.6. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂ [M + 1]⁺ 209.1079; nalezeno 209.1074.

1-*o*-tolyl-1*H*-benzimidazol (IVc)⁴³



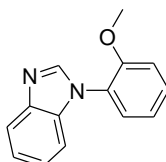
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Nažloutlý olej (92.1 mg, 88 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.38 (s, 1 H), 7.81 - 7.73 (m, 1 H), 7.54 - 7.47 (m, 2 H), 7.46 - 7.40 (m, 2 H), 7.30 - 7.25 (m, 2 H), 7.15 - 7.10 (m, 1 H), 2.04 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 144.0, 143.0, 134.7, 134.5, 134.3, 131.4, 129.2, 127.5, 127.3, 123.2, 122.0, 119.8, 110.3, 17.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂ [M + 1]⁺ 209.1079; nalezeno 209.1074 .

1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-benzimidazol (IVe)⁴²



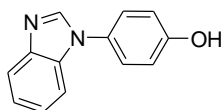
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH]. Bílá krystalická látka (86.7 mg, 77 %), b.t. 89-92 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.47 (s, 1 H), 7.79 - 7.76 (m, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.32 - 7.28 (m, 2 H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 158.7, 143.42, 143.39, 133.6, 128.7, 125.4, 123.3, 122.2, 119.8, 115.1, 110.4, 55.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂O [M + 1]⁺ 225.1028; nalezeno 225.1023.

1-(2-methoxyfenyl)-1*H*-benzimidazol (IVf)⁴³



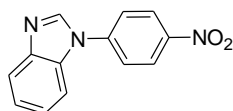
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH]. Bezbarvý olej (80 mg, 71 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.33 (s, 1 H), 7.79 - 7.71 (m, 1 H), 7.56 - 7.47 (m, 2 H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.29 - 7.21 (m, 3 H), 7.16 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.7, 144.3, 143.0, 134.2, 130.0, 127.5, 124.1, 123.0, 121.9, 121.0, 119.5, 113.0, 110.8, 55.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂O [M + 1]⁺ 225.1028; nalezeno 225.1023.

4-benzimidazol-1-yl-fenol (IVh)⁴⁴



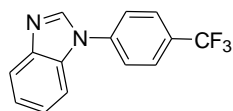
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH]. Světle oranžová pevná látka (55.2 mg, 53 %), b.t. 188-190 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.87 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.78 - 7.72 (m, 1 H), 7.50 - 7.47 (m, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.32 - 7.24 (m, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.1, 143.5, 143.5, 133.7, 127.3, 125.6, 123.2, 122.1, 119.8, 116.3, 110.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₃H₁₁N₂O [M + 1]⁺ 211.0871; nalezeno 211.0867.

1-(4-nitrofenyl)-1*H*-benzimidazol (IVi)⁴⁵



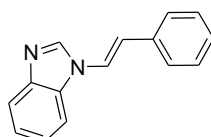
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Žlutá krystalická látka (106 mg, 84 %), b.t. 180-182 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.74 (s, 1 H), 8.46 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 8.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.85 - 7.74 (m, 2 H), 7.44 - 7.32 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.8, 144.1, 143.3, 141.4, 132.3, 125.6, 124.1, 123.8, 123.2, 120.3, 111.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₃H₁₀N₃O₂ [M + 1]⁺ 240.0773; nalezeno 240.0768.

1-(4-trifluormethylfenyl)-1*H*-benzimidazol (IVj)⁴⁶



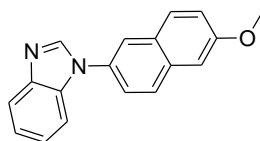
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Bílá krystalická látka (82.2 mg, 63 %), b.t. 149-151 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.68 (s, 1 H), 7.98 (q, *J* = 8.7 Hz, 4 H), 7.81 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J* = 7.8 1.6 Hz, 1 H), 7.41 - 7.31 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 144.0, 143.3, 139.3, 132.6, 127.7 (q, *J* = 32.6 Hz), 127.2 (q, *J* = 3.8 Hz), 124.0 (q, *J* = 272.2 Hz), 123.8, 122.9, 120.1, 125.6, 110.8. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₀F₃N₂ [M + 1]⁺ 263.0796; nalezeno 263.0793.

1-styryl-1*H*-benzimidazol (IVk)⁴⁷



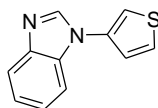
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Světle žlutá pevná látka (85.3 mg, 78 %), b.t. 88-91 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.76 (s, 1 H), 8.07 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.45 - 7.35 (m, 3 H), 7.34 - 7.21 (m, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.6, 141.7, 135.3, 132.4, 128.7, 127.4, 126.2, 123.4, 122.7, 122.2, 119.8, 117.7, 111.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₅H₁₃N₂ [M + 1]⁺ 221.1079; nalezeno 221.0793.

1-(6-methoxynaftalen-2-yl)-1*H*-benzimidazol (IVm)



Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3)]. Bílá pevná látka (103.7 mg, 76 %), b.t. 144-146 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.63 (s, 1 H), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.83 - 7.79 (m, 1 H), 7.76 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 1 H), 7.47 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.32 (m, 2 H), 7.29 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.8, 143.8, 143.5, 133.37, 133.39, 131.4, 129.5, 128.63, 128.59, 123.4, 122.7, 122.4, 121.6, 119.9, 119.8, 110.7, 106.0, 55.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₈H₁₅N₂O [M + 1]⁺ 275.1184; nalezeno 275.1181.

1-thiofen-3-yl-1*H*-benzimidazol (IVn)⁴⁸



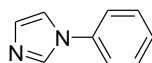
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 1 % MeOH]. Nažloutlý olej (72.6 mg, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.59 (s, 1 H), 7.93 (dd, *J* = 3.1, 1.6 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.70 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 143.5, 143.3, 134.3, 132.9, 127.8, 123.6, 122.9, 122.5, 119.9, 116.0, 111.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₉N₂S [M + 1]⁺ 201.0486; nalezeno 201.0481.

5.3 Obecný postup pro *N*-arylacii imidazolu (V) Chan-Lam cross-coupling reakcí

Imidazol V (34 mg; 0.5 mmol) byl rozpuštěn v DMF (2.5 mL). Následně byla přidána příslušná aryl(heteroaryl)boronová kyselina **Ia-n** (0.75 mmol), sulfid měďný (19.9 mg; 0.125 mmol) a TMEDA (74,8 μL; 0.5 mmol). Reakční směs se nechala míchat v 10 mL reakční vialce opatřené jehlou (průměr jehly: 0.7 mm nebo 1.2 mm) pro přístup vzduchu a za laboratorní teploty po dobu 48-96 h. Po skončení reakce byla reakční směs nanášena na silikagel a promyta dostatečným množstvím směsi DCM:MeOH (30:1). Po odpaření rozpouštědel (zakoncentrování) byl přidán EtOAc (10

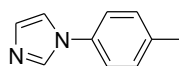
mL) a byla provedena extrakce vodou (2x10 mL). Organická fáze byla oddělena, vysušena pomocí bezvodého MgSO₄ a zakonzentrována pomocí rotační vakuové odparky. Poté byl surový produkt přečištěn pomocí kolonové chromatografie za použití vhodné mobilní fáze.

1-fenyl-1*H*-imidazol (Va)⁴²



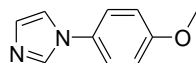
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Nažloutlý olej (20 mg, 28 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.26 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 2 H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 136.9, 135.5, 129.9, 129.8, 126.8, 120.3, 118.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₉H₉N₂ [M + 1]⁺ 145.0766; nalezeno 145.0761.

1-*p*-tolyl-1*H*-imidazol (Vb)⁴²



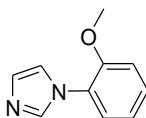
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Bílá pevná látka (35.9 mg, 45 %), b.t. 39-41 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.19 (s, 1 H), 7.69 (t, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 7.10 - 7.08 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 136.2, 135.4, 134.6, 130.2, 129.7, 120.2, 117.9, 20.3. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₁₁N₂ [M + 1]⁺ 159.0922; nalezeno 159.0917.

1-(4-methoxyfenyl)-1*H*-imidazol (Ve)⁴²



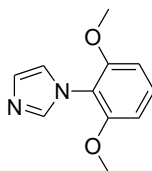
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Bílá krystalická látka (50.5 mg, 60 %), b.t. 60-62 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.12 (s, 1 H), 7.63 (t, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, *J* = 4.7, 3.6, 2.6 Hz, 2 H), 7.06 (td, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 158.0, 135.5, 130.3, 129.5, 122.0, 118.3, 114.9, 55.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₁₁N₂O [M + 1]⁺ 175.0871; nalezeno 175.0867.

1-(2-methoxyfenyl)-1*H*-imidazol (Vf)⁴²



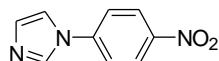
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Bílá krystalická látka (67 mg, 77 %), b.t. 53-54°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.88 (s, 1 H), 7.45 - 7.37 (m, 3 H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.11 - 7.02 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.1, 137.6, 128.9, 128.2, 126.0, 125.5, 120.9, 120.5, 112.9, 55.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₁₁N₂O [M + 1]⁺ 175.0871; nalezeno 175.0868.

1-(2,6-dimethoxyfenyl)-1*H*-imidazol (Vg)⁴⁹



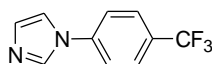
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 5 % MeOH]. Bílá pevná látka (54.5 mg, 53 %), b.t. 145-147 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 7.56 (s, 1 H), 7.40 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.73 (s, 6 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 155.0, 138.6, 129.8, 127.5, 121.5, 114.8, 104.8, 56.1. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₃N₂O₂ [M + 1]⁺ 205.0977; nalezeno 205.0974.

1-(4-nitrofenyl)-1*H*-imidazol (Vi)⁵⁰



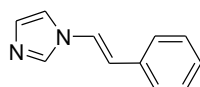
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Světle žlutá pevná látka (73.9 mg, 78 %), b.t. 196-198 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.49 (s, 1 H), 8.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.01 - 7.92 (m, 3 H), 7.18 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 145.3, 141.7, 136.0, 130.8, 125.5, 120.4, 117.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₉H₈N₃O₂ [M + 1]⁺ 190.0617; nalezeno 190.0611.

1-(4-trifluormethylfenyl)-1*H*-imidazol (Vj)⁵¹



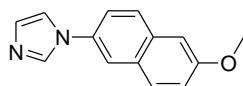
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Bílá krystalická látka (82.9 mg, 78 %), b.t. 65-67 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.42 (s, 1 H), 7.96 - 7.84 (m, 5 H), 7.16 (s, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 139.9, 135.8, 130.4, 127.1 (q, *J* = 3.8 Hz), 126.6 (q, *J* = 32.6 Hz), 120.6, 124.0 (q, *J* = 272.2 Hz), 117.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₀H₈F₃N₂ [M + 1]⁺ 213.0640; nalezeno 213.0634.

1-styryl-1*H*-imidazol (Vk)⁴⁷



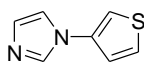
Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 2 % MeOH]. Nažloutlá pevná látka (77.6 mg, 91 %), b.t. 78-79 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.03 (s, 1 H), 7.85 (d, *J* = 14.5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.09 - 6.98 (m, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 137.0, 135.1, 129.8, 128.8, 127.4, 126.0, 123.8, 116.9, 116.6. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₁₁N₂ [M + 1]⁺ 171.0922; nalezeno 171.0918.

1-(6-methoxynaftalen-2-yl)-1*H*-imidazol (Vm)⁵²



Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 5 % MeOH]. Světle hnědá pevná látka (103.9 mg, 85 %), b.t. 76-78 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.34 (s, 1 H), 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.83 (t, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.4, 135.6, 132.8, 132.6, 129.8, 129.2, 128.49, 128.45, 120.1, 119.8, 118.2, 117.6, 106.0, 55.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂O [M + 1]⁺ 225.1028; nalezeno 225.1023.

1-thiofen-3-yl-1*H*-imidazol (**Vn**)⁴⁸

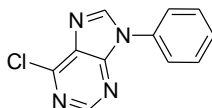


Mobilní fáze [hexan:EtOAc (7:3) + 3 % MeOH]. Bílá krystalická látka (38.2 mg, 51 %), b.t. 82-83 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.22 (s, 1 H), 7.77 - 7.68 (m, 3 H), 7.53 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J* = 1.0 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 135.9, 135.8, 129.4, 127.8, 121.0, 118.3, 111.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₇H₇N₂S [M + 1]⁺ 151.0330; nalezeno 151.0326.

5.4 Obecný postup pro *N*-arylací 6-chlorpurinu (**VI**) Chan-Lam cross-coupling reakcí

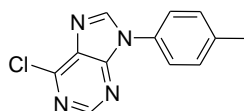
6-Chlorpurin **VI** (77.28 mg; 0.5 mmol) byl rozpuštěn v DMF (2.5 mL). Následně byla přidána příslušná aryl(heteroaryl)boronová kyselina **Ia-s** (0.75-1 mmol), monohydrát octanu měďnatého (49.9 mg; 0.25 mmol) a pyridin (40.3 μ L; 0.5 mmol). Reakční směs se nechala míchat v 10 mL reakční vialce opatřené jehlou (průměr jehly: 2 x 0.7 mm nebo 1.2 mm) pro přístup vzduchu a za laboratorní teploty po dobu 24-48 h. Po skončení reakce byla reakční směs nanesena na silikagel a promyta dostatečným množstvím směsi DCM:MeOH (30:1). Po odpaření rozpouštědel (zakoncentrování) byl přidán EtOAc (10 mL) a byla provedena extrakce vodou (2x10 mL). Organická fáze byla oddělena a vysušena pomocí bezvodého MgSO₄. EtOAc byl odpařen na rotační vakuové odparce. V případě potřeby byl produkt přečištěn pomocí kolonové chromatografie za použití vhodné mobilní fáze.

6-chlor-9-fenyl-9*H*-purin (**VIa**)²³



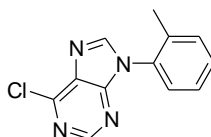
Bílá pevná látka (81.5 mg, 71 %), b.t. 192-194 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.11 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.90 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.53 (t, *J* = 1.0 Hz, 1 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.1, 151.5, 149.6, 146.4, 134.0, 131.5, 129.6, 128.5, 123.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₈ClN₄ [M + 1]⁺ 231.0437; nalezeno 231.0434.

6-chlor-9-*p*-tolyl-9*H*-purin (VIb)²³



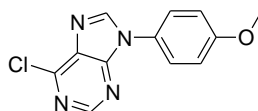
Nažloutlá pevná látka (84.8 mg, 70 %), b.t. 177-179 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.06 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.1, 151.5, 149.5, 146.4, 138.1, 131.6, 131.4, 130.0, 123.6, 20.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₀ClN₄ [M + 1]⁺ 245.0594; nalezeno 245.0591.

6-chlor-9-*o*-tolyl-9*H*-purin (VIc)



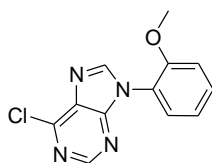
Světle žlutá pevná látka (62.4 mg, 52 %), b.t. 169-171 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.90 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.56 - 7.48 (m, 3 H), 7.47 - 7.39 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.3, 152.1, 149.5, 147.5, 134.9, 132.6, 131.2, 130.7, 129.9, 127.9, 127.0, 17.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₀ClN₄ [M + 1]⁺ 245.0594; nalezeno 245.0590.

6-chlor-9-(4-methoxy-fenyl)-9*H*-purin (VIe)²³



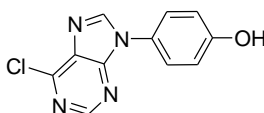
Mobilní fáze [DCM:MeOH (75:1)]. Světle oranžová pevná látka (105.4 mg, 81 %), b.t. 193-196 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.01 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 159.2, 152.0, 151.6, 149.4, 146.6, 131.2, 126.8, 125.5, 114.7, 55.6. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₀ClN₄O [M + 1]⁺ 261.0543; nalezeno 261.0539.

6-chlor-9-(2-methoxyfenyl)-9H-purin (VI_f)



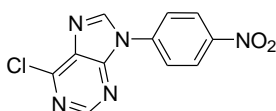
Nažloutlá pevná látka (95.1 mg, 73 %), b.t. 187-190 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.85 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.63 - 7.55 (m, 2 H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.18 (dt, *J* = 1.0, 7.5 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 153.8, 152.4, 152.1, 149.3, 148.0, 131.1, 130.5, 128.3, 121.8, 120.7, 112.8, 56.0. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₂H₁₀ClN₄O [M + 1]⁺ 261.0543; nalezeno 261.0539.

4-(6-chlorpurin-9-yl)fenol (VI_h)⁵³



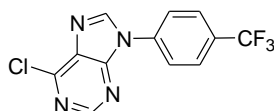
Mobilní fáze [DCM:MeOH (30:1)]. Světle oranžová pevná látka (48.6 mg, 40 %), b.t. > 320 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.94 (s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 157.7, 152.0, 151.6, 149.4, 146.7, 131.1, 125.6, 125.3, 115.9. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₆ClN₄O [M - 1]⁻ 245.0230; nalezeno 245.0227.

6-chlor-9-(4-nitrofenyl)-9H-purin (VI_i)⁵⁴



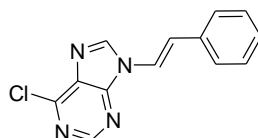
Mobilní fáze: [DCM:MeOH (100:1)]. Žlutá pevná látka (57.8 mg, 42 %), b.t. 219-222 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 9.29 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 152.4, 151.5, 149.8, 146.3, 146.0, 139.3, 131.8, 125.1, 123.7. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro C₁₁H₅ClN₅O₂ [M - 1]⁻ 274.0132; nalezeno 274.0134.

6-chlor-9-(4-trifluormethylfenyl)-9H-purin (VIj)



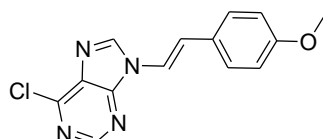
Mobilní fáze: [chloroform:MeOH (100:1)]. Světle žlutá pevná látka (86.8 mg, 58 %), b.t. 119-122 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.23 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.3, 151.5, 149.8, 146.1, 137.5, 131.7, 128.4 (q, J = 31.6 Hz), 126.9 (q, J = 3.9 Hz), 123.9, 123.9 (q, J = 272.2 Hz). HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{N}_4$ $[\text{M} + 1]^+$ 299.0311; nalezeno 299.0305.

6-chlor-9-styryl-9H-purin (VIk)



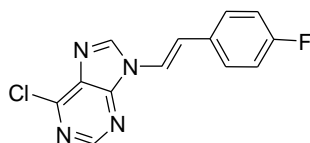
Světle žlutá pevná látka (100 mg, 78 %), b.t. 159-161 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.04 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.33 (t, J = 1.0 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.2, 150.8, 149.5, 145.6, 134.4, 131.5, 129.0, 128.2, 126.4, 121.4, 120.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_4$ $[\text{M} + 1]^+$ 257.0594; nalezeno 257.0589.

6-chlor-9-[2-(4-methoxyfenyl)vinyl]-9H-purin (VIq)



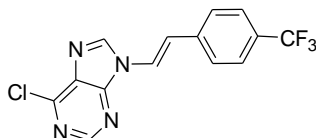
Mobilní fáze [DCM:MeOH (75:1)]. Nažloutlá pevná látka (100.3 mg, 70 %), b.t. 178-180 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.02 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 3.79 (s, 3 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 159.4, 152.1, 150.7, 149.4, 145.5, 131.5, 127.8, 126.7, 121.5, 118.4, 114.4, 55.2. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M} + 1]^+$ 287.0700; nalezeno 287.0693.

6-chlor-9-[2-(4-fluorfenyl)vinyl]-9H-purin (VIr)



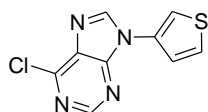
Žlutá pevná látka (88.5 mg, 65 %), b.t. 169-172 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.01 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 7.72 - 7.57 (m, 3 H), 7.24 (t, J = 8.6 Hz, 2 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 161.9 (d, J = 245.4 Hz), 152.2, 150.7, 149.5, 145.5, 131.5, 130.9, 130.9, 128.4 (d, J = 8.6 Hz), 120.3 (d, J = 2.9 Hz), 115.9 (d, J = 21.1 Hz). HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_4$ $[\text{M} + 1]^+$ 275.0500; nalezeno 275.0497.

6-chlor-9-[2-(4-trifluormethylfenyl)vinyl]-9H-purin (VIIs)



Žlutá pevná látka (133.3 mg, 82 %), b.t. 158-160 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.03 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 5 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.3, 150.8, 149.6, 145.6, 138.7, 131.6, 128.1 (q, J = 31.6 Hz), 127.0, 125.8 (q, J = 3.8 Hz), 122.9, 124.2 (q, J = 270.3 Hz), 119.4. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_4$ $[\text{M} + 1]^+$ 325.0468; nalezeno 325.0461.

6-chlor-9-thiofen-3-yl-9H-purin (VIIn)



Nažloutlá pevná látka (64.7 mg, 55 %), b.t. 160-162 °C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.17 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.19 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J = 5.2, 3.1 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.2, 1.0 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ = 152.3, 150.9, 149.6, 146.0, 132.0, 131.2, 127.6, 122.1, 116.5. HRMS (ESI-TOF): vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClN}_4\text{S}$ $[\text{M} + 1]^+$ 237.0002; nalezeno 236.9998.

6 Závěr

Cílem diplomové práce bylo studium Chan-Lam cross-coupling reakce a její využití při syntéze derivátů heterocyklických sloučenin strukturně odvozených od 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu **II**, benzimidazolu **IV**, imidazolu **V** a 6-chlorpurinu **VI**. Prvním úkolem bylo najít vhodné podmínky reakce a způsob separace požadovaného produktu od přítomné Cu-soli. Modelovou reakcí byla v tomto případě reakce benzimidazolonu **II** s kyselinou *p*-tolylboronovou **Ib**. Po nalezení vhodných reakčních podmínek a způsobu izolace byla provedena celá řada reakcí s různě substituovanými boronovými kyselinami. Celkem bylo připraveno 49 sloučenin, přičemž 16 z toho jsou nové látky. Všechny připravené látky byly izolovány v požadované čistotě a charakterizovány pomocí NMR spekter, hmotnostních spekter a bodu tání.

Při optimalizaci reakčních podmínek byly vyzkoušeny Cu-katalyzátory běžně používané při Chan-Lam coupling reakci ($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Cu_2O , aj.). Dále byly provedeny experimenty za katalýzy sulfidem měďnatým a sulfidem měďným, které doposud nebyly uvedeny v žádné publikaci. Při použití obou katalyzátorů vznikaly požadované produkty, přičemž reakce s Cu_2S poskytovaly lepší výtěžky. Ve spojení s *N,N,N',N'*-tetramethylethylendiaminem jako bází a DMF jako rozpouštědlem byl vyvinut nový katalytický systém, který umožňoval syntézu nových derivátů odvozených od 1*H*-benzimidazol-2(3*H*)-onu **II**, benzimidazolu **IV** a imidazolu **V**. V případě 6-chlorpurinu **VI** se tento katalytický systém neosvědčil a bylo potřeba reakční podmínky opět upravit. Tyto podmínky byly následně využity také u reakcí, které nebyly úspěšné při použití Cu_2S jako katalyzátoru. Požadované produkty vznikaly a byly izolovány pouze u některých reakcí. Jedním z cílů bylo také připravit nové deriváty 6-chlorpurinu **VI**, a to reakcí s různě substituovanými styrylboronovými kyselinami. Celkem byly připraveny čtyři tyto látky, a to s dobrým výtěžkem.

Zajímavé byly reakce s benzimidazolonom **II**, u kterých byly ve většině případů pozorovány diarylované produkty. U čtyř reakcí byly tyto produkty izolovány v požadované čistotě a charakterizovány. Při reakci s kyselinou *o*-tolylboronovou došlo pravděpodobně ke vzniku *cis* a *trans* izomeru vlivem zamezení volné otáčivosti benzenového jádra, přičemž *trans* isomer bude potenciálně opticky aktivní sloučeninou, která bude nadále zkoumána.

7 Seznam použité literatury

1. P. Gupta, J. T. Gupta, *Int. J. Modern Chem.* **2015**, 7, 2, 60-80.
2. S. Saravanan, P. S. Selvan, N. Gopal, J. K. Gupta, B. De, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2005**, 338, 488-492.
3. H.C. Steel, G. R. Tintinger, R. Anderson, *Chem. Biol. Drug. Des.* **2008**, 72, 225-228.
4. Ü. Uçucu, N. G. Karaburun, İ. Işikdağ, *Il Farmaco*, **2001**, 56, 285-290.
5. D. Zampieri, M. G. Mamolo, L. Vio, E. Banfi, G. Scialino, M. Fermeglia, M. Ferrone, S. Pricl, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7444-7458.
6. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Organometallics* **2012**, 31, 7753-7808.
7. J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 6, 829-856.
8. K. S. Rao, T.-S. Wu, *Tetrahedron* **2012**, 68, 7735-7754.
9. S.-Y. Moon, J. Nam, K. Rathwell, W.-S. Kim, *Org. Lett.* **2014**, 16, 338.
10. Z.-G. Zheng, J. Wen, N. Wang, B. Wu, X.-Q. Yu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, 4, No. 40.
11. J.-T. Yu, H. Guo, Y. Yi, H. Fei, Y. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 749.
12. B. Kaboudin, Y. Abedi, T. Yokomatsu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6656.
13. S. Roy, M. J. Sarma, B. Kashyap, P. Phukan, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1170-1173.
14. J. P. Collman, M. Zhong, L. Zeng, S. Costanzo, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1528-1531.
15. D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R. Li, D. Bonne, Ch. G. Clark, P. Y. S. Lam, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3863-3865.
16. D. G. Hall. *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005, Edmonton (Alberta), Canada.
17. S. J. Lee, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 466-468.
18. D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936.
19. P. Y. S. Lam, Ch. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2941-2944.
20. J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, 2, No. 9, 1233-1236.

21. M. L. Kantam, G. T. Venkanna, Ch. Sridhar, B. Sreedhar, B. M. Choudary, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9522-9524.
22. L. Morellato, V. Huteau, S. Pochet, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1625-1627.
23. A. K. Bekkestuen, L.-L. Gundersen, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3359-3362.
24. R. A. Joshi, P. S. Patil, M. Muthukrishnan, C. V. Ramana, M. K. Gurjar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 195-197.
25. P. Y. S. Lam, Ch. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. M. Averill, D. M. T. Chan, A. Combs, *Synlett* **2000**, *5*, 674-676.
26. Z. Wang, J. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4997-4999.
27. C. P. Decicco, Y. Song, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2001**, *3*, No. 7, 1029-1032.
28. N. F. McKinley, D. F. O'Shea, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5087-5092.
29. P. S. Herradura, K. A. Pendola, R. K. Guy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, No. 14, 2019-2022.
30. C. Savarin, J. Srogl, L. S. Liebeskind, *Org. Lett.* **2002**, *4*, No. 24, 4309-4312.
31. H.-J. Xu, Y.-Q. Zhao, T. Feng, Y.-S. Feng, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2878-2884.
32. T. Tsuritani, N. A. Strotman, Y. Yamamoto, M. Kawasaki, N. Yasuda, T. Mase, *Org. Lett.* **2008**, *10*, No. 8, 1653-1655.
33. S. Benard, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6441.
34. I. González, J. Mosquera, C. Guerrero, R. Rodríguez, J. Cruces, *Org. Lett.* **2009**, *11*, No. 8, 1677-1680.
35. S. A. Rossi, K. W. Shimkin, Q. Xu, L. M. Mori-Quiroz, D. A. Watson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, No. 9, 2314-2317.
36. P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, Ch. G. Clark, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4927-4931.
37. P. Liu, Z. Wang, X. Hu, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1994-2000.
38. J. Yu, Ch. Gao, Z. Song, H. Yang, H. Fu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5869-5875.
39. Z. Li, H. Sun, H. Jiang, H. Liu, *Org. Lett.* **2008**, *10*, No. 15, 3263-3266.
40. S. K. Tipparaju, S. P. Muench, E.J. Mui, S. N. Ruzheinikov, J. Z. Lu, S. L. Hutson, M. J. Kirisits, S. T. Prigge, C. W. Roberts, F. L. Henriquez, A. P. Kozikowski, D. W. Rice, R. L McLeod, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6287-6300.
41. O. Hromatka, D. Binder, K. Eichinger, *Monatsh. Chem.* **1975**, *106*, 555-558.
42. S. M. Islam, R. Ch. Dey, A. S. Roy, S. Paul, S. Mondal, *Transition Met. Chem.* **2014**, 961-969.
43. M. T. Wentzel, J. B. Hewgley, R. M. Kamble, P. D. Wall, M. C. Kozlowski, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 931 - 937.

44. M. Tashiro, T. Itoh, G. Fukata, *Commun.* **1982**, 217-219.
45. K. Swapna, S. N. Murthy, Y. V. D. Nageswar, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6678.
46. B. Liu, B. Liu, Y. Zhou, W. Chen, *Organometallics* **2010**, 29, 1457–1464.
47. V. P. Reddy, A. V. Kumar, K. R. Rao, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3181–3185.
48. Begouin, M. J. R. P. Queiroz, *Helv. Chim. Acta.* **2013**, 96, 853-863.
49. Majumder, R. Gupta, M. Mandal, M. Babu, D. Chakraborty, *J. Organomet. Chem.* **2015**, 781, 23-34.
50. S. Das, T. Maity, S. Koner, *Appl. Catal. A-Gen.* **2016**, 513, 53-66.
51. H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5607-5622.
52. X. Lv, Z. Wang, W. Bao, *Tetrahedron* **2006**, 62, 4756–4761.
53. C. Temple, Jr., A. G. Laseter, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* **1968**, 11 (6), 1213-1215.
54. B. R. Baker, W. F. Wood, J. A. Kozma, *J. Med. Chem.* **1968**, 11 (4), 661-666.

8 Seznam použitých zkratek

ACN	Acetonitril
CuFAP	Fluorapatit měďnatý
CuHAP	Hydroxyapatit měďnatý
CuMeSal	3-methylsalicylát měďný
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtOH	Ethanol
MeOH	Methanol
MIDA	Methyliminodioctová kyselina
NaHMDS	Bis(trimethylsilyl)amid sodný
NMM	<i>N</i> -methylmorfolin
Py	Pyridin
TASF	Tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilikát
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammonium fluorid
^t BuOH	<i>tert</i> -butylalkohol
TEA	Triethylamin
TEMPO	(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethyldiamin