

Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



**Využití *N*-alkyl benzothiazolsulfonamidů při
tranzitními kovy katalyzovaných aminačních
reakcích**

Diplomová práce

Autor: Bc. Lachetová Eliška

Studijní obor: Bioorganická chemie a chemická biologie

Vedoucí práce: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.

Olomouc 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženo bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením doc. RNDr. Jiřího Pospíšila, Ph.D, a že jsem použila pramenů, které cituji v seznamu použité literatury.

V Olomouci dne:

.....

Poděkování

Nejvíce ze všech bych chtěla poděkovat mým rodičům, sestře a příteli za velkou podporu. Dále mým kamarádům, jak v Olomouci, tak doma.

Také bych chtěla poděkovat mému konzultantovi Mgr. Františku Zálešákovi za cenné rady a trpělivost. KOCH za příjemnou atmosféru v laboratořích, kam se vždy ráda vracím. Velké poděkování také patří mému vedoucímu doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D. Tato závěrečná práce vznikla za finanční podpory Interní Grantové Agentury Univerzity Palackého (IGA_PrF_2021_024).

Bibliografické údaje

Jméno a příjmení autora:	Bc. Eliška Lachetová
Název práce:	Využití <i>N</i> -alkyl benzothiazolsulfonamidů při tranzitními kovy katalyzovaných aminačních reakcích
Typ práce:	Diplomová
Pracoviště:	Katedra Organické chemie, Přírodovědecké fakulta, Palackého Univerzita v Olomouci
Školitel:	doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.
Rok obhajoby:	2021

Abstrakt:

Diplomová práce popisuje vývoj metody založené na tranzitními kovy katalyzovaném couplingu *N*-alkyl benzothiazolsulfonamidů s arylhalidy a arylboronovými kyselinami. Hlavní důraz je pak kladen na optimalizaci Chan-Lam couplingu a určení možností aplikace této metody. Teoretická část je literárním přehledem zachycujícím význam sulfonamidů v medicíně, biologickou aktivitu u vybraných derivátů a také shrnuje některé obecné metody jejich přípravy.

Klíčová slova:	sulfonamidy, aminace, Chan-Lam coupling, Cu-katalyzované reakce
Počet stran:	74
Počet stran příloh:	15
Počet příloh:	1
Jazyk:	Čeština

Bibliographical identification

Author's first name and surname:	Bc. Eliška Lachetová
Title:	<i>N</i> -alkylbenzothiazole sulfonamids as reaction partners in transition metal-mediated amination reactions
Type of thesis:	Diploma thesis
Department:	Department of Organic chemistry, Faculty of Science, Palacký University
Advisor:	doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.
The year of presentation:	2021
Abstract:	<p>Thesis describes the development of a novel sulfonamide synthetic method development that is based on transition metal catalyzed amination reactises of <i>N</i>-alkyl benzothiazolesulfonamides with aryl halides and aryl boronic acids. The main emphasis is given to the optimization of Chan-Lam coupling. The theoretical part is a literature review capturing the importance of sulfonamides in medicinal chemistry, biological activity of selected members of the group and also it describes some general methods of their preparation.</p>
Key words:	sulfonamides, amination, Chan-Lam coupling, Cu-catalyzed reaction
Number of pages:	74
Number of appendix pages:	15
Number of appendices:	1
Language:	Czech

Obsah

Seznam použitých zkratek	8
1. Úvod.....	10
1.1 Cíle práce	11
2. Teoretická část	12
2.1 Sulfonamidy – obecná definice	12
2.2 Využití sulfonamidů v medicíně	13
2.3 Farmakologické vlastnosti sulfonamidů	21
2.4 Syntéza sulfonamidů zprostředkovaných katalýzou tranzitními kovy.....	23
2.4.1 Obecný úvod do aminačních reakcí.....	23
2.4.2 Buchwald-Hartwigova aminace.....	23
2.4.3 Chan-Lam coupling	26
2.5 Předchozí práce v naší skupině.....	29
3. Experimentální část.....	31
3.1 Obecné informace	31
3.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC	32
3.2 Příprava výchozích sulfonamidů	32
3.2.1 Metoda A – dvou krokový protokol	32
3.1.2 Metoda B – one-pot protokol.....	33
3.1.3 <i>N</i> -benzylbenzo[<i>d</i>]thiazol-2-sulfonamid (31a).	34
3.1.4 <i>N</i> -butyl benzo[<i>d</i>]thiazol-2-sulfonamid (31b).....	34
3.1.5 <i>N</i> -allylbenzo[<i>d</i>]thiazol-2-sulfonamid (31c).	35
3.2 Buchwald-Hartwig aminace – izolovaný vedlejší produkt (34)	35
3.3 Chan-Lam coupling.....	36
3.3.1 Obecný postup	36
3.3.2 Připravené sulfonamidy 35	36
4. Diskuze	41

4.1	Buchwald-Hartwig	41
4.2	Chan-Lam coupling.....	45
4.3	Testování využitelnosti našich sulfonamidů	51
5.	Závěr	53
6.	Použitá Literatura.....	54
	Přílohy.....	60

Seznam použitých zkratek

MgSO ₄	síran hořečnatý
EtOH	ethanol
NBS	<i>N</i> -brom sukcinimid
Cs ₂ CO ₃	uhličitan césný
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzilidenaceton)dipalladium (0)
Bd-1-ap	buthyldi-1-adamantyl fosfin
ekviv.	ekvivalent
RT	laboratorní teplota
CuCl	chlorid měďný
CuI	jodid měďný
CuBr	bromid měďný
CuCN	kyanid měďný
[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	tetrakis(acetonitril)hexafluorofosfát měďný (I)
EtOAc	ethylacetát
RVO	rotační vakuová odparka
NMR	nukleární magnetická rezonance
TMEDA	tetramethyl ethylendiamin
BT	benzothiazol
ppm	parts per million
PhB(OH) ₂	kyselina fenyloboronová
<i>t</i> BuOK	terc-butoxid draselný
Et ₃ N	trimethylamin
Cu(OAc) ₂	octan měďnatý
(NH ₄) ₆ MoO ₄ ·4H ₂ O	tetra hydrát hexaamonium molybdenan
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
NCS	<i>N</i> -chlorsukcinimid
SiO ₂	oxid křemičitý
NaHCO ₃	hydrogenuhlíčitansodný
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
DMSO	dimethylsulfoxid
KMnO ₄	manganistan draselný

K_2CO_3	uhličitan draselný
H_2SO_4	kyselina sírová
THF	tetrahydrofuran
NaOH	hydroxid sodný
CH_2Cl_2	dichlormethan
SuFEx	sulfur fluoride Exchange
mmol	milimol

1. Úvod

Předložená diplomová práce se zaměřuje na vývoj tranzitními kovy-katalyzovaných reakcí mezi benzothiazoylsulfonamidy (BT-SO₂NHR) **1** a aryl halidy/boronovými kyselinami **2** s cílem připravit *N*-alkyl disubstituované BT-sulfonamidy **3** (Schéma 1B). Tento projekt navazuje na předešlé práce v naší skupině (Schéma 1A), které ukázaly, že *N*-aryl BT-sulfonamidy nemohou být připraveny pomocí jednodušších metod vyvinutých v průběhu doktorské práce Mgr. Zálešáka (nepublikované výsledky).

Mým cílem tedy bylo umožnit rozšíření již vyvinutých metod na *N*-aryl deriváty, jejichž syntéza zůstávala našimi metodami nepostižena. Zaměřila jsem se zejména na dva typy aminačních reakcí známých z literatury (Schéma 1 C a D).

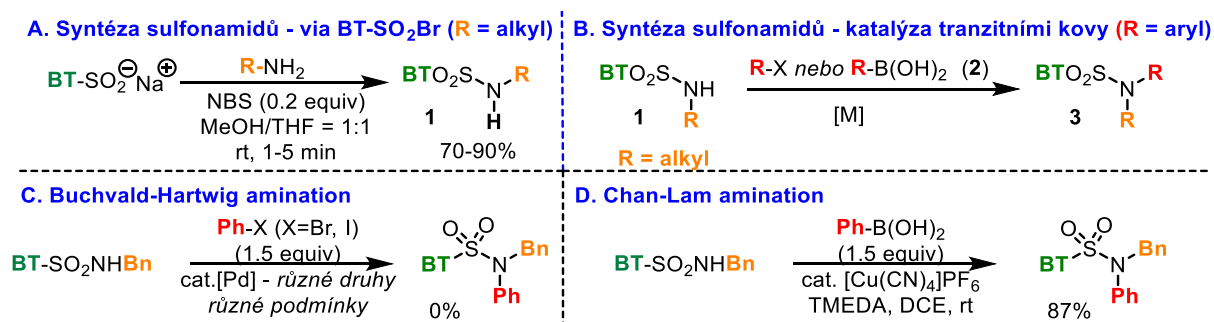


Schéma 1. (A) předcházející syntéza BT-sulfonamidů ve skupině. (B) Cílená sekvence co bych měla vyvinout. (C) Buchwald-Hartwigova aminace. (D) Chan-Lam aminace.

Buchwald-Hartwigova aminace, známější z obou aminačních reakcí, je založena na paládiem mediovaném couplingu mezi aminem (sulfonaminem) a arylhalidem.^{1,2}

Bohužel v mém případě u testovaných reakčních podmínek kýžený produkt – *N*-aryl sulfonamid – nebyl detekován (Schéma 1C). Následně jsem tedy přešla na [Cu]-katalyzovanou Chan-Lamovu aminaci (Schéma 1D).^{3,4}

Náš zájem o *N*-alkyl-*N*-aryl disubstituované sulfonamidy je primárně poháněn kupředu značným potenciálem jenž tento typ funkční skupiny v sobě skrývá z pohledu medicínální chemie.^{4,5}

1.1 Cíle práce

1. Vypracovat rešerši na téma: Reaktivita sulfonamidů v Pd a Cu-mediovaných reakcích vedoucích k tvorbě nové N-Csp² vazbě.
2. Příprava N-nukleofilů BT-sulfonamidového typu a jejich syntetické využití při Buchwald-Hartwigově aminaci a Cham-Evans-Lam aminaci.
3. Charakterizace připravených látek pomocí dostupných fyzikálně chemických metod.

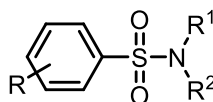
2. Teoretická část

2.1 Sulfonamidy – obecná definice

Sulfonamidy jsou chemické látky, jež obsahují sulfonamidickou funkční skupinu. Tou se rozumí strukturní jednotka $-S(=O)_2-NH-$, což je v podstatě aminová skupina spojená se sulfonylem. Obecný vzorec sloučenin je tedy RSO_2NH_2 . Látky jsou obecně málo reaktivní a dusíkový atom v nich není zásaditého charakteru. Štěpení vazby S-N je velmi obtížné. Nízká reaktivita způsobuje sulfonamidů způsobuje, že tyto látky mohou být velmi často využívány jako forma identifikace bazických aminů, které samy osobě reagují se vzdušnou vlhkostí. Jejich deriváty lze tedy, díky jejich krystalické formě, identifikovat podle bodu tání. Nereaktivita sulfonamidické skupiny také vedla k tomu, že tato skupina je často obsažena v rámci struktur molekul mnoha léčiv.

Počátek boomu sulfonamidických látek jako léčiv započal s objevem látky, jež je dnes známa pod označením „sulfonamid“, a která vykazovala význačné antibakteriální vlastnosti.⁶ Následné studium různých derivátů této látky zjistilo, že ze všech možných variací nejlepších výsledků (terapeutická aktivita) je dosaženo u sloučenin, ve kterých jeden atom vodíku ve funkční skupině SO_2-NH_2 byl nahrazen heterocyklem.^{7,8}

Bylo syntetizováno více než 20 000 derivátů sulfonamidů, tyto syntézy vedly k objevení nových sloučenin s různými farmakologickými vlastnostmi.



Obr.1: Obecná struktura aryl sulfonamidu

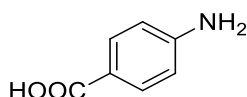
Co se týče jednotlivých substituentů, mohou být různorodé, kde R, R^1 a R^2 mohou být H, alkyl, heteroaryl. Lipofilita substituentů na atomu dusíku má největší vliv na vazbu s proteiny.⁹ Anilínová aminoskupina skupina je také důležitá (Pro $R = NH_2$), jelikož její úpravy ve většině případů vedou ke ztrátě aktivity léčiva (z pohledu antibiotické aktivity).¹⁰

Vazba S-N je obtížně štěpitelná, a z pohledu celkové reaktivity je tato funkční skupina nereaktivní.^{11,12}

2.2 Využití sulfonamidů v medicíně

Z pohledu medicínské chemie je sulfonamid obecný termín používaný pro deriváty paraaminobenzosulfonamidu (sulfanilamidu), který je strukturně podobný kyselině *p*-aminobenzoové (PABA) (Obr 2). PABA je kofaktor vyžadovaný bakteriemi pro syntézu kyseliny listové. Sulfonamidy tak kompetitivně inhibují inkorporaci PABA do kyseliny tetrahydropterové a dále mají vyšší afinitu k mikrobiálním látkám v porovnání s přírodním substrátem PABA. Sulfonamidy tak mají široký rozsah antimikrobiální aktivity jak proti grampozitivním, tak gramnegativním organismům.¹³

Jsou to tedy syntetická bakteriostatická antibiotika, která kompetitivně inhibují přeměnu kyseliny *p*-aminobenzoové na dihydropteroát, který bakterie potřebují nejprve pro syntézu folátů a následně i pro biosyntézu purinu, thymidinu a DNA. Živočiškové nesyntetizují folát, ale získávají ho ve své stravě, takže jejich syntéza DNA je tímto méně ovlivněna.^{12,14}



Obr. 2: Struktura *p*-aminobenzoové kyseliny (PABA)

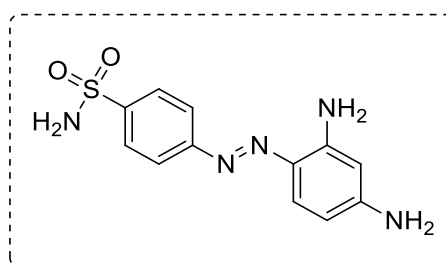
Obecně sulfonamidy jsou již dlouho předmětem zájmu farmaceutických firem, kvůli jejich silným biologickým aktivitám. Velké množství farmaceuticky aktivních sloučenin obsahuje právě arylsulfonamidový skelet.¹⁵ Navíc sulfonamidická funkční skupina má obecně rozsáhlý biologický profil a vykazuje antibakteriální, hypoglykemické, diuretické, antisteoridní, protizánětlivé, antihypertenzní, antikonvulzivní a protinádorové vlastnosti.¹⁵ Některé sulfonamidy také inhibují růst β -sekretázy (zodpovědný za Alzheimerovu chorobu), dipeptidylpeptidázy IV (příčina diabetu) a HCV NS5B polymerázy (zdroj akutní hepatitidy). Kromě antibakteriálních vlastností, také vykazují cytotoxické vlastnosti tak, že zaměří inzulín na receptor růstového faktoru (IGF-IR), který je zodpovědný za vznik rakoviny.^{15,16}

Nevýhodou sulfonamidů je obecně jejich nízká substrátová selektivita, ale protože tyto sloučeniny jsou relativně levné na výrobu, tak jsou stále používány v mnoha částech světa k léčbě plísňových onemocnění v synergické kombinaci s jinými léky.¹²

Co se týče farmakokinetických vlastností, většina sulfonamidů se snadno vstřebává perorálně či lokálně při aplikaci na popáleniny. Jsou distribuovány po celém

těle, metabolizovány hlavně játry a vylučovány ledvinami. Zajímavostí je, že soutěží s bilirubinem o vazebná místa na albuminu.¹⁷

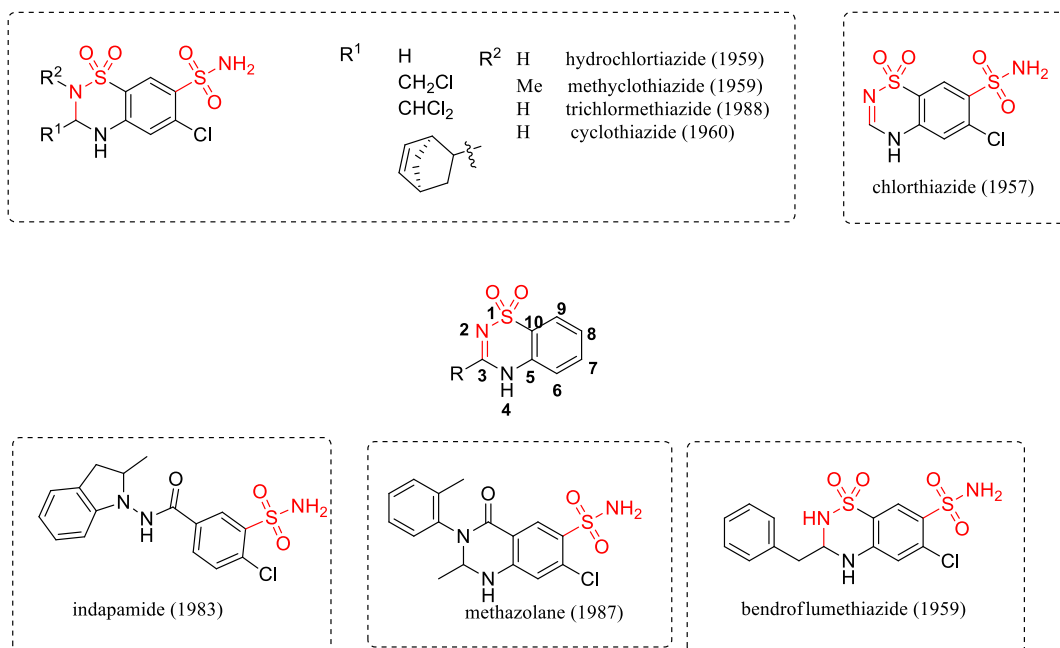
Bakteriostatická sulfonamidová léčiva, často nazývaná „sulfá“ léčiva, zahrnují sulfonilamid a látky s ním úzce strukturně související (Obr. 3). První sulfonamidový lék byl zaveden v roce 1932 (červené azobarvivo zvané Prontosil) a představil ho anglický lékař Leonard Colebrook. Tento lék byl aplikován na šestinedělní nebo dětskou horečku, což je stav způsobený infekcí po porodu nebo potratu.¹⁵



Obr. 3: Prontosil rubrum

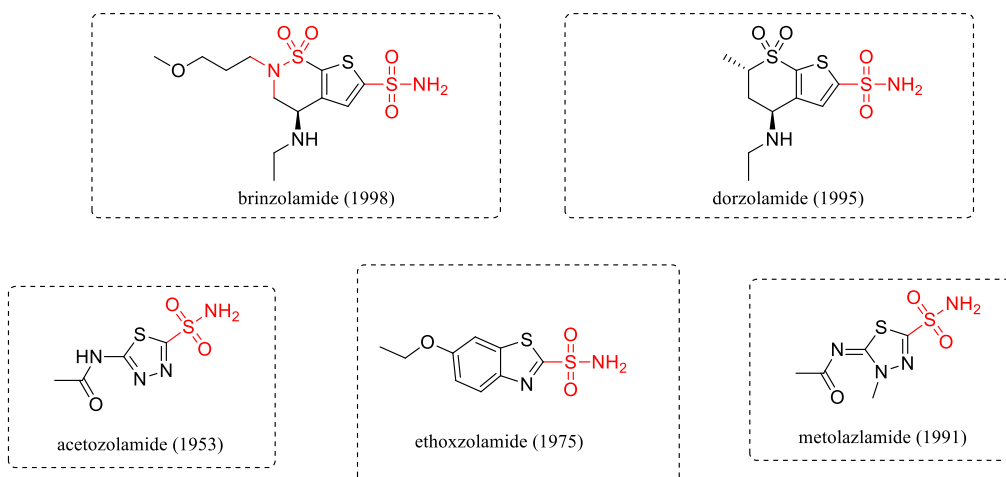
Nyní bych Vám ráda představila stručný přehled FAD schválených léčiv se sulfonamidovým skeletem.

Chlortiazid debutoval na trhu v roce 1957 a stal se prvním členem thiazidových diuretik, který se často používá pro léčbu hypertenze.¹⁸ Je zajímavé, že tento typ látky byl objeven náhodou.¹⁹ Po schválení *chlortiazidu* byly v několika následujících desetiletích schváleny čtyři další strukturně podobné léky se stejnou indikací: *hydrochloretiazide*, *methyclothiazide*, *cyclothiazide* a *trichlorethiazide* (Obr. 4). *Chlortiazid* se liší od ostatních členů této rodiny tím, že dusík vázaný sírou v thiazidovém kruhu má násobnou vazbu C=N, zatímco zbývající členové nesou v této poloze pouze vazbu jednoduchou. *Bendroflumethiazide* je strukturálně podobný těmto látkám, s výjimkou toho, že skupina R je benzyl, a atom chloru na jádře se změnil na trifluoromethylovou skupinu. V roce 1980 byly schváleny dva další thiazidy jako diuretika (*indapamid* a *metolazon*).



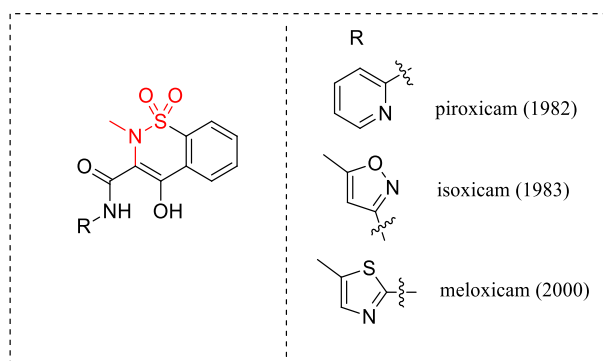
Obr. 4: Diuretika, inhibitory oxidu uhličitého a NSAID.

Z mechanického pohledu je pro tyto diuretika zapotřebí skupina v poloze šest (zejména chloro- a trifluoromethyllová skupina). Skupina trifluoromethyl má ve srovnání s chloro-analogem větší rozpustnost v lipidech a kratší poločas rozpadu. Rozhodující je také sulfonamidická skupina v poloze sedm. Při modifikaci či úplné absenci této skupiny dochází ke ztrátě diuretické aktivity. Nasycení dvojité vazby v *chlorothiazidu* a *diazoxidu*, jež vede k tvorbě 2,3-dihydro derivátů, vede k desetinásobnému zvýšení bioaktivity. Hydrofobní substituent v pozici 3 vede k větší diuretické účinnosti. Pokud jsou na aromatickém kruhu: haloalkyl, arylalkyl, nebo thioetherové skupiny, dochází ke zvýšení rozpustnosti lipidů a poločas rozpadu se zvyšuje. Alkylace dusíku v pozici 2 snižuje polaritu (zvyšuje lipofilitu) a zvyšuje životnost diuretika (je méně náchylné k rozpadu). K objevu výše uvedených diuretik došlo, když vědci zkoumali tyto sulfonamidické sloučeniny jako možné inhibitory karbonyhydrázy. *Acetazolamid* byl první lék schválený jako inhibitor karbonyhydrázy v roce 1953. Následovaly čtyři další léčiva: *ethoxzolamid*, *methazolamid*, *brinzolamid* a *dorzolamid*. Poslední dva (*brinzolamid* a *dorzolamid*) jsou na první pohled strukturně podobné s thiazidovými diuretiky, ale ve skutečnosti jsou inhibitory anhydrázy oxidu uhličitého a nemají diuretickou funkci.



Obr. 5: Diuretika, inhibitory anhydrázy oxidu uhelnatého, inhibitory anhydrázy oxidu uhličitého.

Piroxicam byl zaveden v roce 1982 jako nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID) pro léčbu bolesti a horečky. Základní struktura se skládá z šestičlenného heterocyklu obsahujícího sulfonamid, který je spojen s aromatickým kruhem a sdílí podobnosti s thiadiaziny. Substituent je proměnný, buď s pyridinem, isoxazolem, nebo thiazolem a odlišuje tak sebe od zbytku léků.

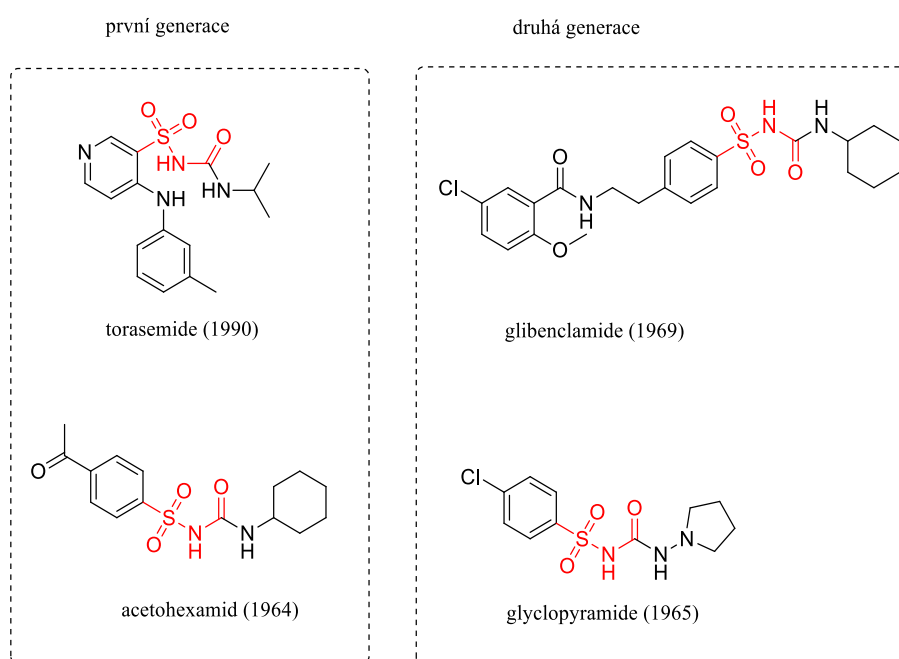


Obr. 6: Nesteroidní protizánětlivé léky

Sulfonamidy, ve kterých je amin součástí močoviny se nazývají sulfonylmočoviny. Obecně tento typ látek vykazuje silné antidiabetické vlastnosti, tak že stimuluje sekreci inzulínu ve slinivce břišní a tím snižuje hladinu glukózy v krvi. Efekt těchto látek na břišní tyfus byl také podrobně studován.¹⁹ Pro tento účel byly sulfonamidy s antibiotickými vlastnostmi modifikovaný jako odpovídající močoviny. První generace sulfonylmočovinných antidiabetik (1958) obsahuje benzensulfonamidické jádro v lipofilním řetězci, 4-aminopyridinové jádro a lipofilní řetězec (cyklus na

nesulfonamidickém dusíku močoviny. *Torasemid* strukturně patří k sulfonylmočovinám, ale nemá antidiabetické vlastnosti.²⁰

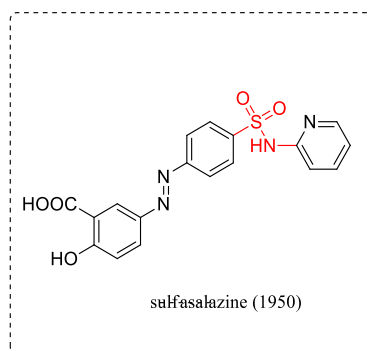
U orální hypoglykemik druhé generace (1984) pak došlo ke změně *N*-substituce na cyklohexylu, azepanu a dalších bicyklických systémech. V pozici 4-pyridinsulfonamidu se následně dostala řada různých hetero-alkylových skupin. Druhá generace těchto látek je tak o dva řády aktivnější než léčiva první generace.^{18,21,22}



Obr. 7: Sulfon-močoviny první a druhé generace

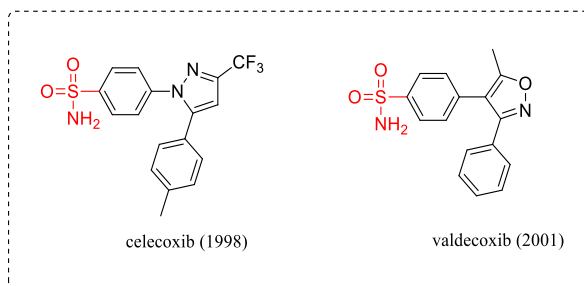
Objev antimikrobiálních vlastností sulfanilamidů ve třicátých letech vedl k první úspěšné třídě syntetických antimikrobiálních látek.²³ Již zmíněný *Prontosil rubrum* je sulfonamid patřící k diazo barvivům, který byl vyvinut laboratořemi Bayer. Zatímco původní vyvíjené barvivo nebylo *in vitro* aktivní, bylo zjištěno, že moč zvířat léčených tímto barvivem má antimikrobiální aktivitu. Redukovaný jaterní metabolit tohoto sulfanilamidického barviva se následně ukázal jako ta pravá aktivní látka a nová třída léčiv byla na světě.²⁴

Následně se ukázalo, že diazosulfonamid *Sulfasalazin* působí jako tzv. prodrug. V okamžiku, kdy je diazo skupina metabolizovaná na amino (anilin) tak v těle vzniká pravá aktivní látka s antibiotickými vlastnostmi. Sulfonamid s 4-amino skupinou a pyrimidinovým skeletem na sulfonamidickém atomu dusíku.



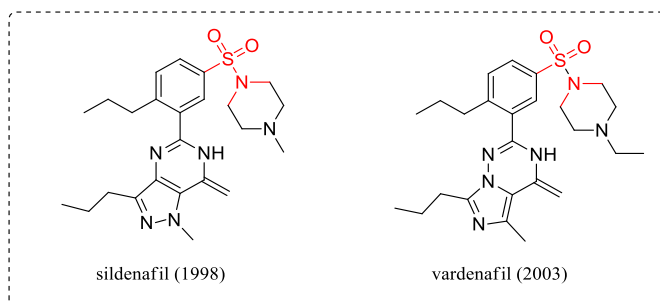
Obr. 8: Látka pro léčbu zánětlivých onemocnění

Celecoxib a *valdecoxib* jsou léky inhibující cyklooxygenázy-2 (COX-2). Tyto nesteroidní protizánětlivé léky, jsou léky s protibolestivým, a protizánětlivým účinkem a působí také proti horečkách. Poločasy rozpadu v těle můžeme rozdělit do dvou skupin: na „krátkodobě působící“ (méně než šest hodin - ibuprofen, diklofenak, ketoprofen a indomethacin) a „dlouhodobě působící“ (více než šest hodin - celecoxib). Obecně tyto léky obsahují pětičlenné heterocyklické jádro se dvěma aromatickými motivy, včetně benzenesulfonamidu. Hlavní metabolismus těchto léků je na cytochrom P450 a enzymem CYP2C9, který oxiduje methylovou skupinu na kyselinu karboxylovou. Kyselina je pak před vyloučením glukuronidována.



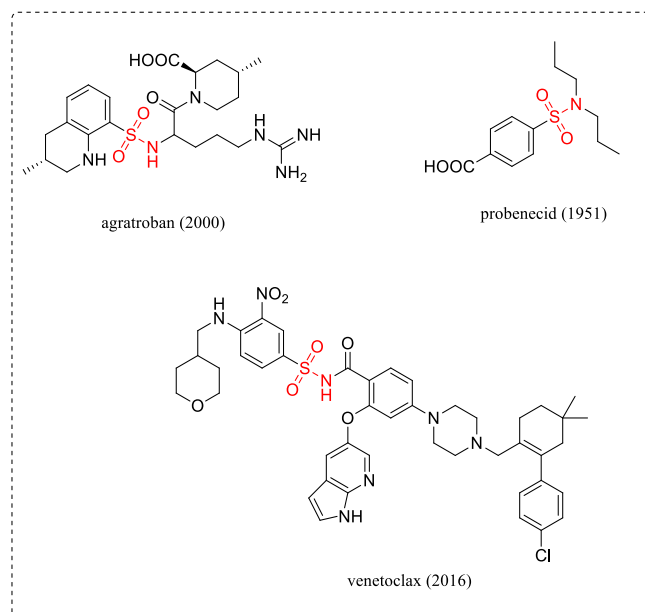
Obr. 9: inhibitory cyklooxygenázy-2 (COX-2)

Dva strukturně velmi podobné sulfonamidy, *sildenafil* a *vardenafil*, byly vyvinuty k léčbě erektilní dysfunkce. Oba tyto léky byly původně zacíleny a testovány jako léčiva vhodná pro vývoji léků na snížení krevního tlaku. Oba léky cílí na cGMP specifické fosfodiesterázy typu 5 (PDE₅). Guaninové jádro obou sloučenin hraje roli ve vazebném mechanismu na PDE₅. *Vardenafil* je z těchto dvou látek tou účinnější.²⁵



Obr. 10: Léky k léčbě erektilní dysfunkce obsahující sulfonamidické prvky

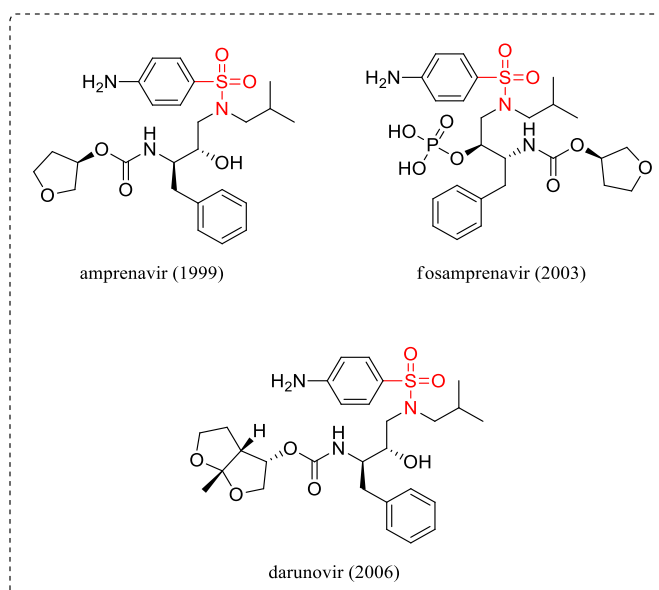
K léčbě dny se používají látky založené na sulfonamidech již více než půl století. Nejstarším z nich *probenecid*²⁵ (Obr. 11) byl původně používán k zesílení účinku penicilinu. Později se ale zjistilo, že tato látka je účinná zejména při léčbě dny. Nejnovějším lékem v této kategorii je pak *venetoclax*. *Argatroban* zavedený do výroby v roce 2000 je pozoruhodný ze strukturního hlediska svými čtyřmi stereocentry. Prodává se jako směs 21-(*R*) a 21-(*S*) izomerů, ale je známo, že (*S*)-izomer má asi dvakrát vyšší aktivitu než (*R*)-izomer.^{13,26}



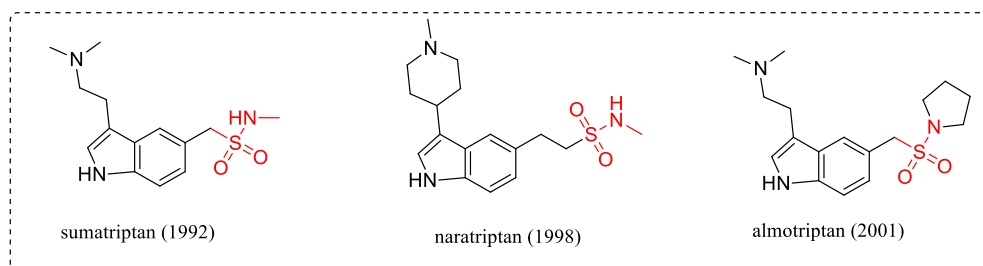
Obr. 11: Aktivní substance pro léčbu dny

Amprenavir, *fosamprenavir*, *darunavir* a *simeprevir* jsou antiretrovirové sulfonamidy používané při léčbě HIV obdobně jako peptidomimetický *argatroban*, který byl schválen v roce 2000 jako inhibitor trombinu. Tyto sulfonamidy sdílejí shodný

strukturní rys uvedeného skeletu. *Amprenavir* byl celosvětově pátý inhibitor proteázy schválený k léčbě HIV, ale stal se první substancí se sulfonamidovým motivem.

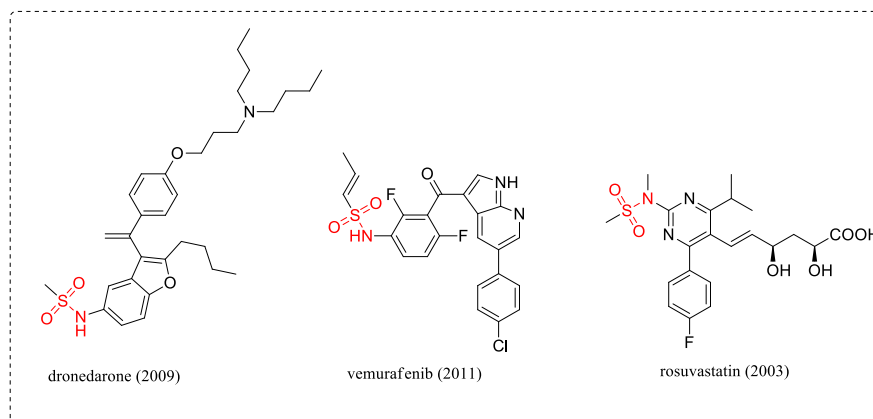


Obr. 12: Antiretroviróvé sulfonamidy používané k léčbě HIV



Obr. 13: Triptanové třídy látek proti migréně: *naratriptan*, *sumatriptan* a *almotriptan*

Nakonec bych ráda zmínila ještě tři další látky, které jsou využívány pro léčbu hypertenze (*rosuvastatin*), arytmie (*dronedarone*) a rakoviny (*vemurafenib* pro léčbu pozitivní mutace BRAF V600E - nejagresivnější formy rakoviny kůže či léčba histiocytového novotvaru). *Dronedarone* je zajímavý z pohledu našich projektů ve skupině, protože obsahuje benzofuranovou podjednotku; *vemurafenib* pak obsahuje vinylsulfonovou skupinu strukturu (další podobnost s projekty ve skupině – PhD práce Mgr. Františka Zálešáka); a *rosuvastatin*, který obsahuje ve struktuře guanidinový motiv (Obr. 14).



Obr. 14: Léky k léčbě arytmií, hypertenze

2.3 Farmakologické vlastnosti sulfonamidů

Dle farmakologických vlastností a klinického použití lze sulfonamidy dělit do čtyř skupin:

1. Krátkodobě nebo středně působící sulfonamidy; patří sem např. *Sulfadiazin* (na popáleniny) a jeho novější deriváty jako jsou *sulfafurazol* (*sulfisoxazolu*), *sulfamethoxazol*, *sulfametrol*, *sulfacitin* a *sulfamethizol*. Tyto látky se rychle vstřebávají, ale také eliminují. Navíc v porovnání se starší generací jsou rozpustnější v plazmě, méně toxické a pravděpodobně také méně alergenní.

2. Dlouhodobě působící sulfonamidy; mezi dlouhodobě působící sulfonamidy patří *sulfametoxydiazin*, *sulfadimethoxin* a další obdobné sloučeniny. Jejich metabolismus je zdlouhavý a z tohoto důvodu je jejich medikace spojena i s těžkými hypersenzitivními reakcemi organismu. Jejich výhodou je pomalý rozpad (dlouhý poločas) a tedy dlouhé intervaly podávání (více než 100 hodin rozdíl). Tato výhoda se však může projevit i jako nevýhoda, když tato látka vyvolává u daného organismu negativní reakci.

3. Lokální sulfonamidy s povrchovým užitím; používají se k léčbě popálenin (*Sulfadiazin stříbrný* a *acetát mafenid*), vaginitidě (vaginální krém a čípky se sulfanilamidem) anebo při léčbě povrchových očních infekcí.

4. Ostatní: deriváty sulfonamidu používané na zánětlivé střevní choroby (*Sulfasalazin* lze použít perorálně) či pro určité druhy plasmodií a toxoplasmosy.

Sulfonamidy se nejčastěji používají v kombinaci s jinými léky (např. pro nokardiózu, infekce močových cest, a chlorochin-rezistentní malárii) a jsou kontraindikovány u pacientů a s jejich netolerancí (alergická reakce) anebo těch kteří mají porfyrii.¹²⁻¹⁴

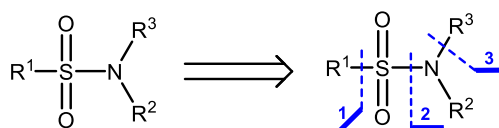
Jako u každých léčiv, i u sulfonamidů se objevují nežádoucí vedlejší účinky. Výskyt nežádoucích účinků se u různých sulfonamidů liší. Důkazy, že by spojovaly sulfonamidy a výskyt vrozených vad u novorozenců nejsou průkazné. Studie na zvířatech indikují zvýšené riziko, avšak odpovídající studie u těhotných žen nebyly provedeny. I tak je jejich užití kojícími matkami kontraindikováno, stejně jako použití u pacientů mladších dvou měsíců věku (s výjimkou jako doplňková léčba *pyrimetaminem* při léčbě vrozené toxoplazmózy). Pokud se používá během těhotenství nebo u novorozenců, tento typ léku zvyšuje hladinu nekonjugovaného bilirubinu v krvi, a tedy zvyšuje riziko kernikteru u plodu, a i u novorozence (sulfonamidy vstupují do mateřského mléka).^{13,14} Další možné nežádoucí účinky zahrnují např. přecitlivělost (vyrážky), Stevens-Johnsonův syndrom,^{13,26} vaskulitidu, sérovou nemoc, lékovou horečku, anafylaxii a angioedémii, krystalurie, oligurie a anurie, hematologické reakce, jako je agranulocytóza, trombocytopenie a u pacientů s deficitem glukózy-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) i hemolytická anémie, a dále pak fotosenzitivní a neurologické účinky jako je nespavost, či bolesti hlavy. U pacientů se může objevit také hypotyreóza, hepatitida a aktivace klidového systémového lupus erythematosu. Sulfonamidy mohou také zhoršit porfyrii.¹³

U *Sulfasalazinu* je pozorováno snížení střevní absorpce kyseliny listové. Použití tohoto léku tak může vyvolat nedostatek folátů u pacientů se zánětlivým onemocněním střev, což dále snižuje absorpci folátů, zejména pak pokud kyselina není dostatečně zastoupena v přijímané potravě.^{13,14} *Mafenid* pak může způsobit metabolickou acidózu inhibicí karboanhydrázy.

Dále bylo prokázáno, že různé kombinace sulfonamidových léků anebo i jednotlivé léky způsobují imunitně zprostředkované alergické reakce.^{27,28} Tyto alergické reakce, jako je přecitlivělost kůže anebo závažné kožní vyrážky, jsou však způsobeny přítomností anilinové funkční skupiny v těchto sulfonamidech.^{23,29} V některých případech může tato přecitlivělost vyvolána jako reakce na zvyšující se dávky léčiv (gradientní dávky).³⁰ V současné době sulfonamid složené léčiva prožívají díky růstu infekcí způsobených bakteriemi rezistentními na jiná antibiotika zvýšený zájem.²⁹

2.4 Syntéza sulfonamidů zprostředkovaných katalýzou tranzitními kovy

2.4.1 Obecný úvod do aminačních reakcí



Obr. 15: Tři možné retrosyntetické diskonekce sulfonamidů

Existují tři typy rozpojení vazeb v sulfonamidu (viz Obr. 15). Mezi asi nejvíce intuitivní (tvorba vazby C-S, cesta 1), přes sulfonamidační (tvorba vazby S-N, cesta 2), až po N-alkylační/acylační (tvorba vazby N-C, cesta 3). V naší skupině jsme se v případě syntézy benzothiazolů zabývali, až na přístup 1, dvěma nejčastěji využívanými přístupy 2 a 3. V této práci jsem se ale z důvodů, jež budou prezentovány posléze, zaměřila zejména na přístup číslo 3. A to specificky na tvorbu vazby N-C(sp²). Obecně je tento přístup v literatuře zastoupen zejména dvěma typy aminačních reakcí: Buchwaldovým-Hartwigovým couplingem^{4,31,32} a Chanovým-Lamovým^{4,5,11,33} couplingem. Z tohoto důvodu vám nejprve tyto dvě reakce obsírněji představím.

2.4.2 Buchwald-Hartwigova aminace

Buchwald-Hartwigova reakce je reakce aplikovaná v syntetické organické chemii pro tvorbu C-N vazeb prostřednictvím Pd-katalyzované couplingové reakce mezi aminy a aryl (pseudo)halogenidy. Ačkoli, tento typ Pd-zprostředkované reakce mezi atomem uhlíku a dusíku byl poprvé popsán již v roce 1983, ocenění za jeho vývoj a aplikace je připisována Stephenu L. Buchwaldovi a John F. Hartwigovi až na počátku 21. století. V té době totiž na dané téma publikovali první ucelené studie (v průběhu konce poslední dekády 20. století) a byli schopni povznést tento typ reakce z pouhé kuriozity na plnohodnotnou syntetickou metodu (zvýšení konverze a rozsahu aplikovatelnosti v kontextu substrátů).^{34,35} Tyto prvotní studie byly velice důležité, protože po téměř jednom století to byly první reakce schopné nahradit Goldbergovou reakcí³⁶ a zdlouhavé nukleofilní aromatické substituce při přípravě derivátů anilinu.

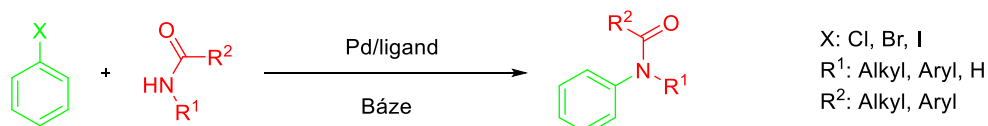


Schéma 1: Buchwald-Hartwigova reakce.

Co se historického hlediska týče první příklad couplingové reakce tvořící C-N vazbu katalyzovanou palladiem byl publikován v roce 1983 Migitou,³⁷ jež popsal reakci mezi několika aryl bromidy a *N,N*-diethylamino-tributylcínem v přítomnosti 1 mol%

$\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$. V roce 1984, Dale L. Boger a James S. Panek využili palladiem katalyzované C-N kopulační reakce v rámci syntézy lavendamycinu (použití stochiometrického množství $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).³⁸ Pokusy o využití katalytického množství Pd-solí však byly neúspěšné.

V roce pak 1994 Hartwig začal se systematickou studií sloučenin palladia využitých Migitou a dospěl k závěru, že komplex $\text{Pd}[\text{P}(\text{o-Tolyl})_3]_2$ byl aktivním katalyzátorem. Na základě svých pozorování následně navrhl katalytický cyklus, který již zahrnoval oxidační adici aryl bromidu.^{35,39} V tom stejném roce Buchwald publikoval vylepšený Migitův protokol, který nabízel dvě významná rozšíření oproti původnímu článku.³⁴

1. transaminace s $\text{Bu}_3\text{SnNEt}_2$, která byla následována profouknutí směsi argonem odstranila těkavý diethylamin a umožnila tak rozšíření této metody na další sekundární aminy (cyklické i acyklické) a primární aniliny.

2. výtěžnost elektronově bohatých a elektronově chudých arenů byla zlepšena drobnými úpravami reakčního postupu (vyšší přídavek katalyzátoru, vyšší teplota, delší reakční doba). Pouze *orto*-substituované arylové skupiny nebyly touto metodou pokryty jako substráty.

V roce 1995, vznikly nezávisle na sobě studie, které ukázaly, že couplingy by mohly být prováděny i s volnými aminy v přítomnosti objemné báze (NaOtBu ,⁴⁰ LiHMDS ⁴¹). Ačkoli tyto zlepšené podmínky snížili reakční čas, rozsah použitelných substrátů byl stále omezen na sekundární aminy v důsledku konkurenční dehalogenace bromoarenů. Tyto výsledky umožnili zavedení tzv. "první generace" Buchwald-Hartwigových katalyzátorů. V následujících letech došlo k vývoji sofistikovanějších zejména fosfinových ligandů, které umožnily další rozšíření substrátů na větší škálu aminů a arylových skupin. Aryl jodidy, chloridy a trifláty se nakonec staly vhodnými substráty pro BH coupling, který nově mohl probíhat i v přítomnosti slabšíchází při pokojové teplotě.^{42,43}

Mechanismus Buchwald-Hartwigovi aminace byl během jejího vývoje rozsáhle studován,^{42,43} což vedlo v závislosti na povaze ligandu a reakčního partnera k navržení několika katalytických cyklů. Ten nejobecnější je naznačen na schématu 2.

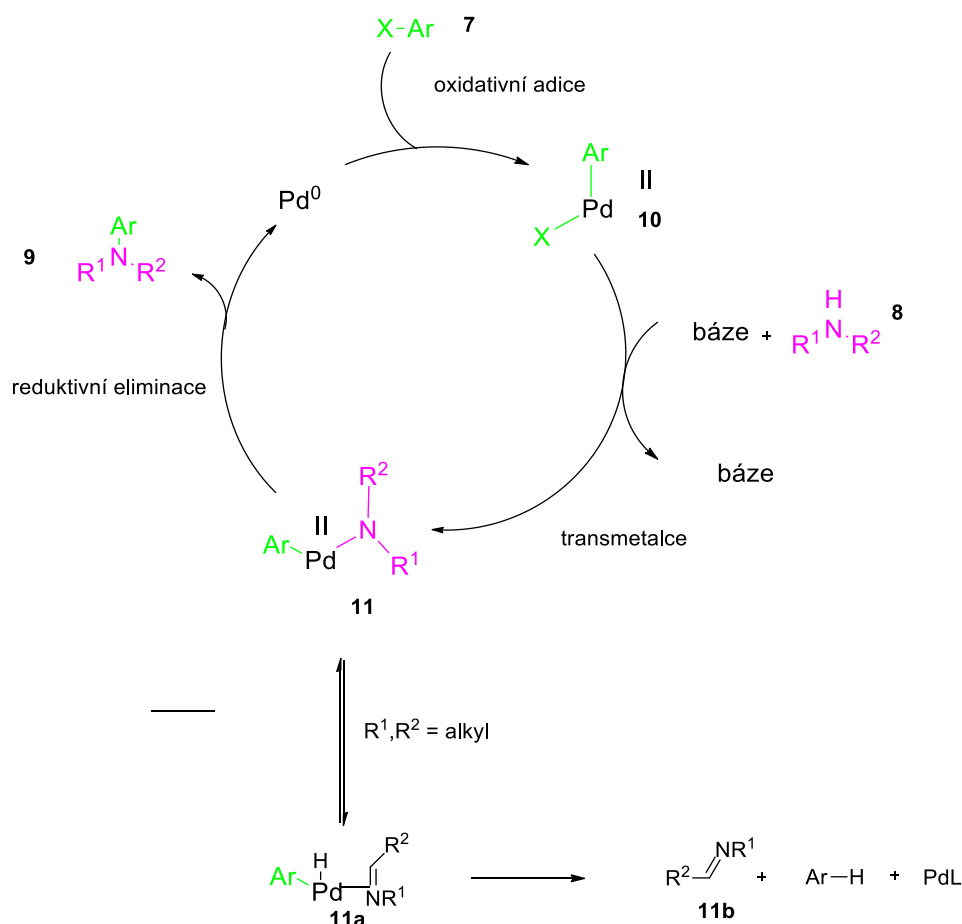


Schéma 2: Obecný a zjednodušený katalytický cyklus Buchwald-Hartwigovy aminace^{42,43}

Bylo prokázáno, že reakční mechanismus prochází obdobnými kroky jako ty, které jsou známé pro reakce vyvinuté pro tvorbu C-S vazeb. Oxidativní adice aryl halogenidu na Pd(0) je následována transmetalací aminem a po deprotonaci reaktivní eliminací nově vzniklého anilinu. Neproduktivní vedlejší reakce, které mohou soutěžit s reaktivní eliminací je pak β hydridová eliminace jež vede ke vzniku iminu.⁴⁴

Po celou dobu vývoje reakce se všechny výzkumné skupiny zapojené do vývoje těchto reakcí snažily identifikovat reakční meziprodukty prostřednictvím základních mechanických studií. Tyto studie odhalily rozdílné reakční dráhy v závislosti na tom, zda jsou v reakci použity monodentátní nebo bidentátní fosfinové ligandy, a byla odhalena řada rozdílných vlivů (zejména pokud jde o dialkylbiarylfosfinové ligandy vyvinuté Buchwaldem). U monodentátních ligandových systémů se předpokládá, že monofosfin palladium (0) je v roztoku v rovnováze s μ -halogenovým dimerem. Stabilita tohoto dimeru se snižuje v pořadí $\text{X} = \text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$. Předpokládá se, že tento dimer je zodpovědný za pomalou reakci aryl jodidů s katalyzátory první generace. Oxidativní adice aminu následovaná deprotonací vytváří amid palladia. Tento klíčový meziprodukt podléhá

reduktivní eliminaci za vzniku produktu a regeneraci katalyzátoru. Nicméně, může dojít i k vedlejší reakci, kde po β -hydridové eliminaci následuje reduktivní eliminace, jež produkuje dehalogenovaný produkt a odpovídající imin **11b**.

U bidentátních ligandů se netvoří monofosfin palladiové intermediáty. Oxidativní adice, tvorba amidu a reduktivní eliminace probíhají z L_2Pd komplexu. Hartwigova skupina zjistila, že reduktivní eliminace může nastat buď z tetrakoordinovaného bisfosfinu nebo trikoordinovaného monofosfin arylpalladium amido komplexu. Reduktivní eliminace ze trikoordinovaných sloučenin jsou rychlejší a k eliminaci β -vodíku dochází pouze pomalu z arylpalladiového komplexu obsahujícího bidentátní fosfiny.^{42,43,45,46} Obecně Buchwald-Hartwig aminace se rychle prosadila jako prostředek pro syntézu nových materiálů a léčiv, stejně jako při totální syntéze přírodních látek.

Význam této metody je patrný zejména z pohledu stavebních bloků, kde aromatické aminy jsou zastoupeny jako výchozí látky. Produkty vzešlé z těchto výchozích látek pak jsou významné biologicky aktivní látky jako třídy inhibitorů kináz,⁴⁷ antibiotika,⁴⁸ a CNS aktivních látek.⁴⁹ V dnešní době se tak hlavní vývoj v Buchwald-Hartwigově aminaci zaměřuje na vývoj nových katalyzátorů resp. designu jejich ligandů (bidentátní difenyl fosfinové ligandy jako jsou např. BINAP, dppf či Xantphos; elektronově bohaté chelatační fosfiny jako Josiphos, *N*-heterobyklické karbeny a trialkylfosfiny)^{49, 50} Moderní protokoly vyvinuté pro Pd-katalyzovanou kopulaci aminů a aryl (pseudo) halogenidů tak vykazují obecně širokou aplikabilitu z pohledu substrátů, vysokou reprodukovatelnost, scale up, jednoduchost při provádění, a snadnou dostupnost ligandů. To vše z této metody činí atraktivní metodu pro přípravu arylaminů, a to jak pro akademický výzkumu, tak pro průmyslovou výrobu. Je důležité poznamenat, že i když obecné podmínky Buchwald-Hartwigovy aminace jsou velmi závislé na použitých substrátech a použitých ligandech. Problematickými substráty pak jsou zejména heteroaromatické systémy, kde heteroatomy mohou interagovat s palladiem a tvořit tak mnoho velmi stabilních komplexů.

Pakliže se z tohoto pohledu zaměříme na moje BT-substráty, tak jsem v literatuře nenašla žádný substrát podobný mým sulfonamidům, na kterých byl a úspěšně otestována tato aminace.

2.4.3 Chan-Lam coupling

Chan-Lam coupling patří mezi robustní syntetické metody založené na využití katalýzy mědi pro tvorbu obecně C-X vazeb.⁵⁰ Reakce obecně probíhá za mírných

reakčních podmínek. Tvorba vazby C-N pak patří asi k nejnámější a nevíce prozkoumané (a využívané) aplikaci této metodologie. Chan–Lam *N*-arylace sulfonamidů se využívá při přípravě *N*-aryl sulfonamidů – důležitého chemotypu při desingu léčiv.⁵ *N*-arylace primárních nebo sekundárních sulfonamidů, pak vede k přípravě odpovídajících sekundárních a terciárních sulfonamidů (Obr. 14).^{5,51}

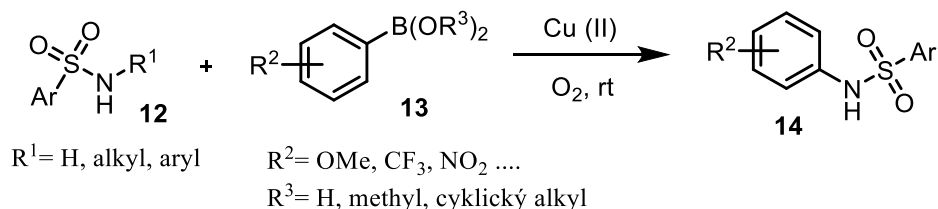


Schéma 3: Typická Chan-Lam *N*-arylace sulfonamidů (primární na sekundární či sekundární na terciální)⁵⁰

Tato couplingová reakce obecně tvoří formálně novou C-N vazbu ze dvou výchozích (pro)nukleofilů, aryl organoboronové sloučeniny a aminu. Proto je překvapivé, že reakce obvykle probíhají za mírných oxidačních podmínek (vzduch nebo O₂).⁵² Díky mravenčí práci Stahla a jeho kolektivu^{50,53} založené na izotopových a stechiometrických studiích dnes máme podrobný náhled do reakčního mechanismu (Schéma 4).

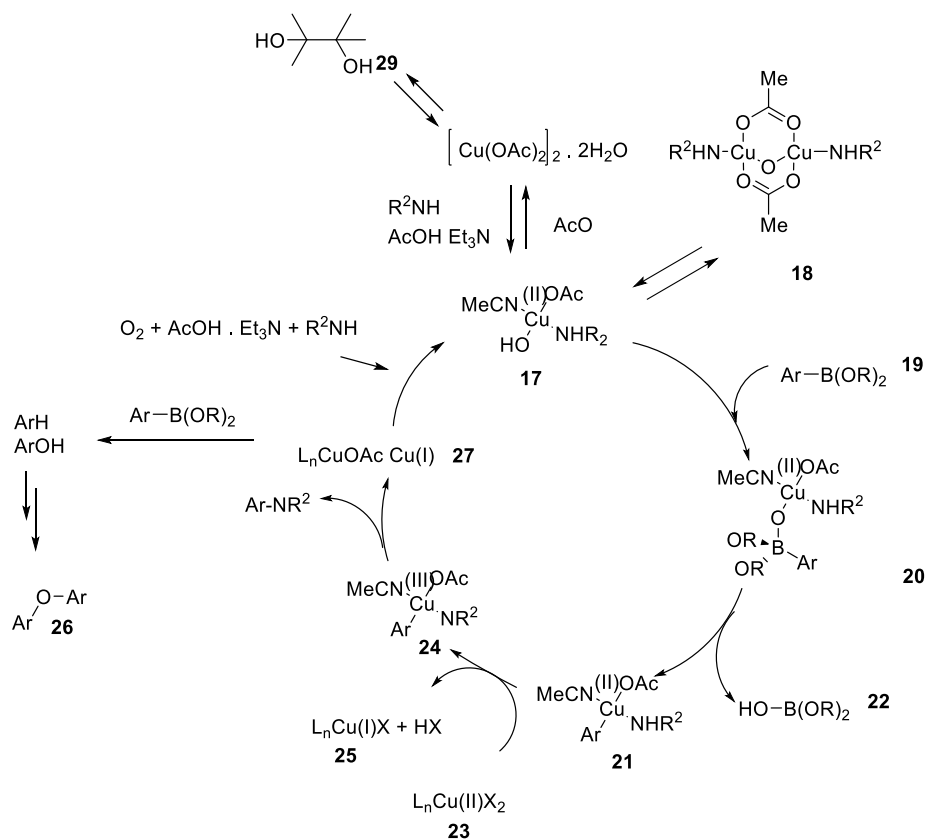


Schéma 4: Navrhovaný mechanismus Chan-Lam aminace

Navržený mechanismus začíná dekomplexací $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ na komplex **17**, který existuje v rovnováze s jeho dimerem **18**, a tetramerem. Tato počáteční dekomplexace je ovlivněna přítomností aminu (báze) a je nezbytná pro katalýzu. Inhibice této dekomplexace může být způsobena přidávkem AcO^- a AcOH , které podporují komplexaci AcOH a současně inhibuje dekomplexaci aminu. Přídavek organoborité kyseliny pak vede k transmetalaci via tetraedrický $\text{Cu}(\text{II})$ komplex **20**. Odstoupení kys. borité **22** následované disproportionací dvou komplexů s $\text{Cu}(\text{II})$ na komplex s $\text{Cu}(\text{I})$ (vedlejší produkt) a kýžený komplex s $\text{Cu}(\text{III})$ **24**. Reduktivní eliminace v rámci **24** pak následně generuje požadovaný amin (produkt couplingu) a komplex s $\text{Cu}(\text{I})$ **27**, který pak pokračuje v katalytickém cyklu. Regenerace katalytického cyklu je následně zachována oxidací $\text{Cu}(\text{I})$ (komplex **27**) na $\text{Cu}(\text{II})$ za přítomnosti O_2 a HX . Vznik vedlejších produktů při této reakci je možný zejména při pomalé oxidaci, kdy generovaný $\text{Cu}(\text{I})$ může způsobit proto deboraci anebo tvorbu aryl-dimerů.^{50,53}

V případě studovaných Chan-Lam reakcí lze úspěšně potlačit vznik vedlejších reakcí přidávkem kyseliny borité neboť $\text{B}(\text{OH})_3$ reverzibilně tvoří boritany s AcO^-/AcOH a tvoří stabilní estery kyseliny borité s dioly, včetně pinakolu **29**.⁵⁴ Experimenty také prokázaly, že $\text{B}(\text{OH})_3$ usnadňuje oxidaci $\text{Cu}(\text{I})$ na $\text{Cu}(\text{II})$.

Dále pak bylo zjištěno, že oxidace $\text{Cu}(\text{I})$ na $\text{Cu}(\text{II})$ je závislé na koncentraci aminu. Když se použije nadbytek aminu, tak dojde k urychlení oxidace $\text{Cu}(\text{I})$ na $\text{Cu}(\text{II})$. Důsledkem pak je snížení vzniku vedlejších produktů způsobených mědí v ox. Čísle (I). Vedlejším benefitem pak je urychlení dekomplexaci Cu -komplexů, které je také způsobeno přítomností nadbytku aminu.^{55,56} V tomto kontextu se také musí zmínit, že pakliže jako amin se použije Et_3N , pak je nutné jej kombinovat s AcOH . Et_3N sám neurychlí oxidaci, avšak v přítomnosti pouze kyseliny octové oxidace probíhá rychlá. Pokud se použije směs AcOH a Et_3N oxidace probíhá pomaleji než u AcOH , ale rychleji než v případě Et_3N .⁵ Toto pozorování poukazuje na dvě základní role Et_3N . Nejprve působí na AcOH a zabraňuje (znovu) vytvoření neaktivních komplexů (dimerů, tetramerů), a následně v podobě výsledné amoniové soli ($\text{Et}_3\text{N}^+\text{H} \cdot \text{AcO}^-$) kde poskytuje potřebný H^+ pro oxidaci $\text{Cu}(\text{I})$ na $\text{Cu}(\text{II})$. Přítomný amin také může interagovat se substrátem kde pak působí jako partner při couplingu a může vyvolat disociaci pre-katalyzátoru z komplexu, a zároveň také podporuje oxidaci $\text{Cu}(\text{I})$ na $\text{Cu}(\text{II})$ (**17**).

(Re)oxidace $\text{Cu}(\text{I})$ na $\text{Cu}(\text{II})$ má významný dopad na průběh aminační reakce, zejména s ohledem na tvorbu vedlejších produktů. Problémy s oxidací můžou vznikat především díky vedlejších reakcí komplexů $\text{Cu}(\text{I})$ vytvořených po reduktivní eliminaci.

Pomalá oxidace Cu(I) na Cu(II) pak vede ke zvýšení množství těchto vedlejších produktů.

Z pohledu substrátů bylo zjištěno, že silně elektrondonorové anebo elektronakceptorní substráty mají výrazně nižší reaktivitu při aminační reakci. Obdobná situace je pak i u substrátů s *ortho*-substituentem, což je častým problémem Chan-Lamovy reakce.¹¹

2.5 Předchozí práce v naší skupině

Jak již bylo zmíněno, cílem mé diplomové práce je doplnit syntetickou metodu jež by nám umožnila připravit *N*-aryl substituované BT-sulfonamidy. V předcházejících letech se v naší skupině Mgr. František Zálešák v rámci své doktorské práce zaměřil na přípravu BT-sulfonamidů. Jeho cílem bylo připravit tento typ látek a využít jej jako základní skelet pro následnou přípravu nové generace H-bonding aktivátorů vhodných pro aktivaci substrátů v organokatalýze.

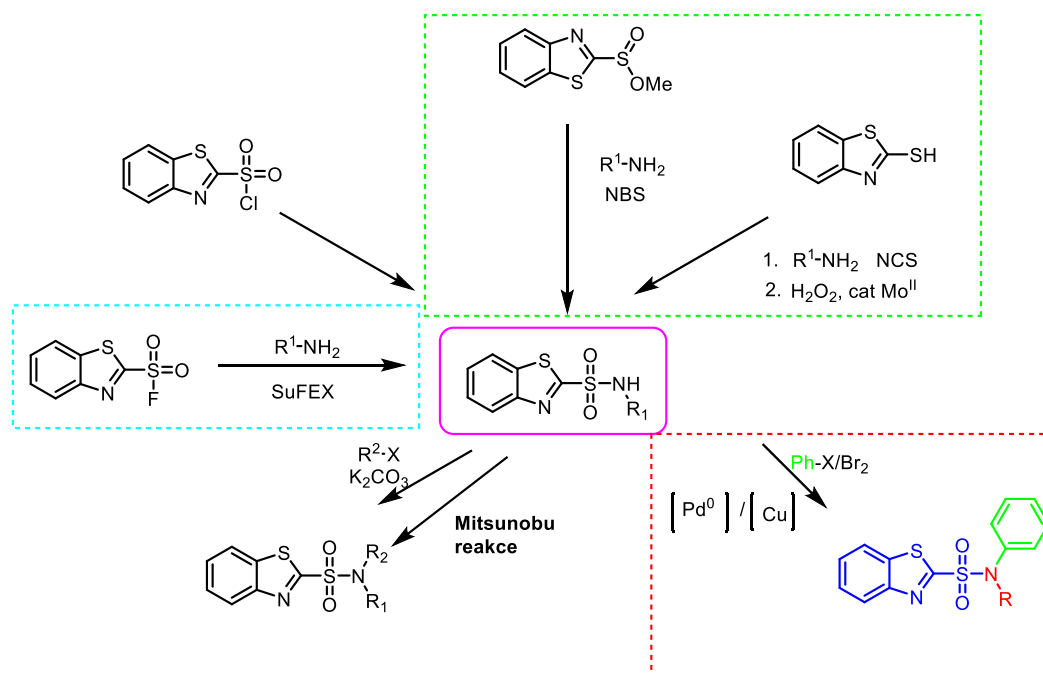


Schéma 5: Reakční schéma pokrývající syntetické přístupy pokryté v naší skupině

Naše skupina se tedy zabývá vývojem přístupu k *N*-substituovaným a *N,N*-disubstituovaným BT-sulfonamidům. Náš přístup vychází z jednoduchých komerčně dostupných stavebních bloků (benzo[*d*]thiazol-2-thiol a primární či sekundární aminy), které jsou spolu spojeny prostřednictvím (a) vytvořením S^{II}-N vazby/následná oxidace S^{II} na S^{VI}, anebo (b) pomocí vytvořená vazby S^{VI}-N pomocí SuFEx metody.

Co nás opravdu dále zajímá je pak využití nově vytvořených heterocyklických sulfonamidů, které mají překvapivě slabou N-H vazbu (kyselé vodík) v *N*-monoalkylovaných produktech s jeho pKa pohybujícími se v rozpětí 1,5-4,5 (nepublikované výsledky). Tato překvapivá kyselost, lze pak využít k přípravě *N*-alkylovaných produktů, neb jsou snadno odštěpitelné již v přítomnosti slabé báze (K_2CO_3) a tedy snadno alkylovatelné. Této kyselosti lze také využít při Fukuyama-Mitsunobu alkylačních reakcích. O těchto metodách se ale více dozvíte v doktorské práci Mgr. F. Zálešáka a bakalářské práci N. Šťastné (SuFEx metoda).

Ve zbytku mé diplomové práce se tedy budu věnovat poslední nepokryté metodě *N*-arylaci cílových BT-sulfonamidů.

3. Experimentální část

3.1 Obecné informace

Veškeré reakce byly prováděny, pakliže není uvedeno jinak, v bezvodém prostředí pod inertní atmosférou (argon). Aparatury byly žíhány plamenem pod pozitivním tlakem inertního plynu (argon). Veškerá rozpouštědla použitá pro reakce byla, pakliže není uvedeno jinak, byla zbavena přítomné vlhkosti pomocí standartních sušících kolon dle protokolu vyvinutého H. C. Grubsem a jeho spolupracovníky.

Pro sloupcovou chromatografii (CC) bylo využito silikagelu jako stacionární fáze a směsi petrolether (P.E.):EtOAc (V/V), pokud není uvedeno jinak, jako mobilní fáze. Při dělení sloupcovou chromatografií bylo použito postupného gradientu, kdy polárnější frakce mobilní fáze byla skokově přidávána do mobilní fáze (například dle následujícího postupu: (P.E.):EtOAc=20:1->10:1->4:1->2:1. Eluované frakce byly jímány po 5 - 30 mL frakcích a jejich obsah byl monitorován pomocí TLC. Frakce obsahující stejný produkt byly spojeny a následně odpařeny na rotační vakuové odparce (RVO).

K měření NMR spekter byl použit spektrometr JEOL ECA400II pracující při frekvenci 399,78 MHz (^1H) a 100,53 MHz (^{13}C). Měření byla prováděna za laboratorní teploty, přičemž vzorky byly rozpuštěny a následně měřeny v jednom z následujících rozpouštědel: CDCl_3 anebo $\text{DMSO}-d_6$. Chemické posuny zbytkového signálu nedeuterovaného, resp. ne zcela deuterovaného rozpouštědla sloužily ke kalibraci měřených ^1H NMR spekter. Chemické posuny zbytkových nedeuterovaných resp. částečně nedeuterovaných rozpouštědel v daném rozpouštědle jsou následující: CDCl_3 (7,27 ppm), $\text{DMSO}-d_6$ (2,52 ppm). Ve spektrech ^{13}C bylo využito ke kalibraci charakteristického signálu atomu ^{13}C substituovaného atomy vodíku ^1H . Chemické posuny jsou následující: CDCl_3 (77,23 ppm, prostřední signál), $\text{DMSO}-d_6$ (39,52 ppm, prostřední signál). Finální produkty byly purifikovány pomocí kolonové chromatografie na silikagelu (viz výše). Měření hmotnostních spekter bylo realizováno na přístroji značky Waters (Q-TOF MICRO). Teploty tání byly měřeny na přístroji SMP 30 (Stuart®) a nejsou korigovány. Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na silikagelu. Pro tento typ operace byly použity aluminiové desky pokryté silikagem 60 SIL G/UV254 s fluorescentním indikátorem (Machery-Nagel nebo Sigma-

Aldrich). Jednotlivé sloučeniny přítomné v reakční směsi byli dále vizualizovány pomocí vizualizačních roztoků.

3.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC

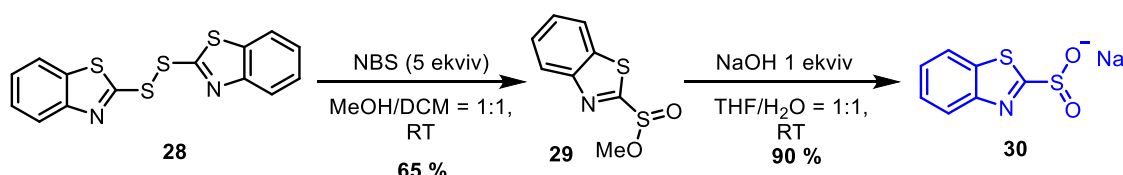
Metody přípravy:

- Zásaditý roztok KMnO_4 byl připraven rozpuštěním 9 g KMnO_4 a 20 g K_2CO_3 ve 150 ml 10% NaOH
- Vanilinový roztok byl připraven rozpuštěním 2 g vanilinu ve 100 ml ethanolu obsahující 1 ml koncentrované H_2SO_4 .

3.2 Příprava výchozích sulfonamidů

3.2.1 Metoda A – dvou krokový protokol

3.1.1.1 Příprava sulfinové soli **30**



Dithiobis(benzothiol) (2.0 g, 6.0 mmol, 1 ekviv.) byl rozpuštěn v MeOH (0,24 M vůči **28**) a DCM (0,24 M vůči **28**), po částech byl během 10 minut přidáván NBS (5.36 g, 30 mmol, 5 ekviv.), reakce byla ukončena po 5 h, kdy se roztok v baňce bez septa odbarvil ze žluté na oranžovou barvu, až nakonec na červenou barvu přidáním 25 mL NaHCO_3 . Extrakcí do DCM (3 x 50 mL), vysušením pomocí MgSO_4 a odpařením na RVO vznikl červený olej. Byla provedena sloupcová chromatografie (SiO_2 , EtOAc/petroleum ether = 1:3) za vzniku bílé amorfnní látky (0.83 g, 65 %).

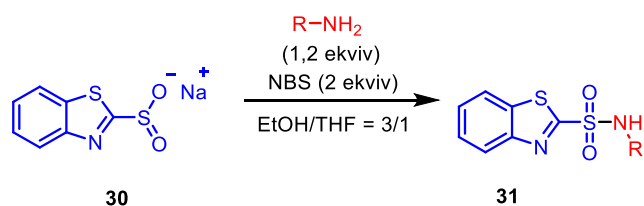
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.54 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J = 7.9, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J = 8.2, 1.4, 0.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 175.0, 153.8, 136.2, 127.3, 127.3, 125.1, 122.5, 51.5; MS (ESI) m/z (%) 214: $[\text{M}+\text{H}]^+$ (78); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}_2$, 213.9991; nalezeno: 213.9994.

Z esteru byla vytvořena sodná sůl. Methyl sulfinát (1.3 g, 6 mmol, 1 ekviv.) byl rozpuštěn v THF (2 M vůči **29**) a H₂O (2 M vůči **29**) a následně byl přidán NaOH

(0.243 g, 6 mmol, 1 ekvív). Reakce byla míchána po dobu 10 minut, odpařena na RVO a zanechána přes noc na lyofylizátoru za vzniku bílé amorfní látky (90 %).

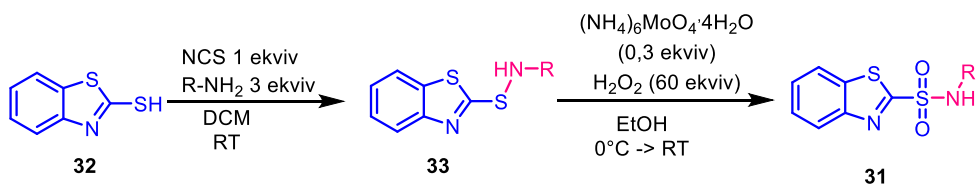
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.39 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.46 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.92 (ddd, $J = 8.1, 1.1, 0.6$ Hz, 2H), 8.05 (ddd, $J = 7.9, 1.2, 0.6$ Hz, 2H); ^{13}C { ^1H } NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 194.8, 153.9, 134.9, 125.6, 124.9, 122.9, 122.6.

3.1.1.2 Příprava sulfonamidů **31**



K rozpuštěné soli **29** (0.5 g, 2.26 mmol, 1 ekvív.) v THF (0,13 M vůči **3**) a EtOH (0,04 M vůči **3**) byl přikapán amin (2.71 mmol, 1.2 ekvív.). Následně v průběhu 10 minut byl pozvolna přidán NBS (0.800 g, 4.52 mmol, 2 ekvív.). Reakční čas byl kolem 15 minut a konec reakce je určen pomocí odbarvení reakční směsi. Jakmile byla reakce odbarvena, tak byla ukončena přidáním CH_2Cl_2 (25 mL) a vody (25 mL). Výsledné vrstvy byly rozděleny a vodná pak byla extrahována pomocí CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (25 mL), sušeny nad MgSO_4 , zfiltrvány a rozpouštědla byla odpařena pod sníženým tlakem za vzniku surového produktu.

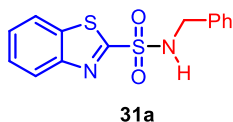
3.1.2 Metoda B – one-pot protokol



Mercaptobenzthiazol (0.167 g, 1 mmol, 1.0 ekvív.) byl smíchán s aminem (3 mmol, 3.0 ekvív.) a rozpuštěn v CH_2Cl_2 (0.2 M vůči **32**). NCS (0.133 g, 1 mmol, 1.0 ekvív.) byl přidáván po částech a vzniklá směs byla míchána po dobu 30 minut. Rozpouštědlo bylo odstraněno na RVO a zbytek byl suspendován v EtOH (0.2 M vůči **32**) a následně byl přidán $(\text{NH}_4)_6\text{MoO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0.37 g, 0.3 mmol, 0.3 ekvív.). Směs byla ochlazena na 0°C a po kapkách byl přidáván H_2O_2 (2 mL, 20 ekvív.; 30% v H_2O). Následně byla chladicí směs odstraněna a reakční směs míchána při pokojové teplotě, dokud reakce nebyla ukončena (monitorováno pomocí TLC). Poté byla směs zředěna

pomocí CH₂Cl₂ (25 mL) a H₂O (25 mL). Výsledné vrstvy byly rozděleny a vodná následně byla extrahována pomocí CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (25 mL), sušeny nad MgSO₄, zfiltrvány a rozpouštědla byla odpařena pod sníženým tlakem za vzniku surového produktu.

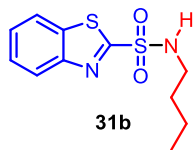
3.1.3 N-benzylbenzo[d]thiazol-2-sulfonamid (31a).



Surový produkt byl připraven z benzylaminu, přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; EtOAc/hexane = 1:4) a získán jako bílá krystalická látka. **Metoda A:** z 0.050 g (0.22 mmol) **30**, poskytl 0.061 g (91 %); **Metoda B:** z 0.167 g (1.0 mmol) látky **32**, poskytl 0.279 g (92 % přes dva kroky).

Mp = 108 – 112 °C; **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.17 – 8.14 (m, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 7.8, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H); **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 166.0, 152.4, 136.5, 135.7, 128.9, 128.3, 128.2, 127.8, 127.6, 125.2, 122.3, 48.2; **MS** (ESI) *m/z* (%) 305: [M+H]⁺ (100); **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ vypočteno pro C₁₄H₁₃N₂O₂S₂, 305.0413; nalezeno: 305.0412.

3.1.4 N-butyl benzo[d]thiazol-2-sulfonamid (31b).

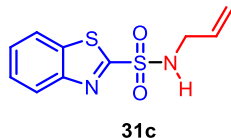


Surový produkt byl připraven z butylaminu, přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; EtOAc/hexane = 1:3) a získán jako světle žlutý olej. **Metoda A:** z 0.044 g (0.20 mmol) látky **30**, poskytla 0.036 g (67 %); **Metoda B:** z 0.167 g (1.0 mmol) látky **32**, poskytla 0.178 g (66 % přes dva kroky).

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.18 – 8.16 (m, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.25 (td, *J* = 7.1, 6.1 Hz, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 166.2, 152.5, 136.6, 127.7,

127.6, 125.2, 122.3, 43.9, 31.9, 19.7, 13.6; **MS** (ESI) m/z (%) 271: $[M+H]^+$ (100); **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ vypočteno pro $C_{11}H_{15}N_2O_2S_2$, 271.0569; nalezeno: 271.0569.

3.1.5 *N*-allylbenzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**31c**).



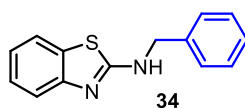
Surový produkt byl připraven z allylaminu, přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; EtOAc/hexane = 1:1) a získán jako světle-žlutá krystalická látka.

Metoda A: z 0.044 g (0.20 mmol) látky **30**, poskytla 0.033 g (65 %); **Metoda B:** z 0.167 g (1.0 mmol) látky **32**, poskytla 0.129 g (51 % přes dva kroky).

Mp = 106 – 110 °C; **1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.16 (ddd, J = 8.2, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 7.8, 1.5, 0.7 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.5, 1H), 5.79 (ddt, J = 17.1, 10.2, 5.9 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.24 (dq, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 5.11 (dq, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 3.88 (tt, J = 6.0, 1.5 Hz, 2H); **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 166.1, 152.4, 136.5, 132.5, 127.8, 127.6, 125.2, 122.3, 118.5, 46.5; **MS** (ESI) m/z (%) 255: $[M+H]^+$ (100); **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ vypočteno pro $C_{10}H_{11}N_2O_2S_2$, 255.0256; nalezeno: 255.0257.

3.2 Buchwald-Hartwig aminace – izolovaný vedlejší produkt (**34**)

V průběhu testovaných reakcí pro Buchwald-Hartwigovu aminaci jsme získali vedlejší produkt, který byl následně identifikován jako látka **34**. Její experimentální údaje viz níže.



Bílá krystalická látka.

Mp = 163-165 °C (164-168 °C lit⁵⁷); **1H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 7H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (broad s, 1H), 4.64 (s, 2H); **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.9, 153.3, 136.6, 129.3, 128.8, 128.0, 127.9, 123.9, 121.9, 121.1, 119.8, 50.5; **MS** (ESI) m/z (%) 241: $[M+H]^+$ (100); **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ vypočteno pro $C_{14}H_{13}N_2S$, 241.0794; nalezeno: 241.0796.

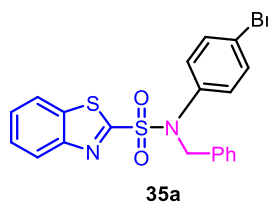
3.3 Chan-Lam coupling

3.3.1 Obecný postup

Sulfonamid **31** (0.1 mmol, 1 ekviv.) byl rozpuštěn v suchém DCE (2.0 mL, 0.05 M), následně byla přidána boronová kyselina (0.2 mmol, 2 ekviv.), TMEDA (0.06 mL, 0.4 mmol, 4 ekviv.) a $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (0.015 g, 0.04 mmol, 0.4 ekviv.). Reakční směs byla míchána 4 hodiny při r.t. pod atmosférou kyslíku (balónek, 1.0 atm). Po skončení reakce bylo rozpouštědlo zfiltrováno přes Celite[®], a filtrační koláč byl promyt pomocí CH_2Cl_2 (3 x 25 mL). Výsledné filtráty byly zkombinovány a rozpouštědla byla odstraněna pomocí RVO.

3.3.2 Připravené sulfonamidy **35**

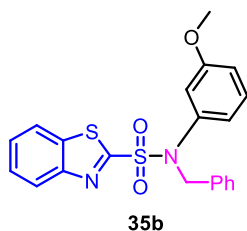
N-benzyl-*N*-(4-bromfenyl)benzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35a**)



Připraveno z **31a** (0.030 g, 0.09 mmol) a 4-bromfenylboronové kyseliny (0.036 g, 0.18 mmol). Surový produkt byl vyčištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; EtOAc/hexan = 1:3) a následně pomocí semiprep. HPLC (MeCN/pufr, gradient 9:1 až 3:2, 6 min), čímž bylo získáno 0.0107 g (26 %) látky **35a** ve formě bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.26 (ddd, $J = 8.3, 1.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.97 (ddd, $J = 8.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 9H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 5.05 (s, 2H); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.3, 152.6, 137.2, 135.2, 132.6, 130.9, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.7, 125.5, 122.8, 122.3, 56.8; **MS** (ESI) m/z (%) 459: $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$, 458.9831; nalezeno: 458.9833.

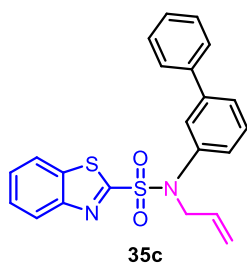
N-benzyl-*N*-(3-methoxyfenyl)benzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35b**)



Připraveno ze sulfonamidu **31a** (0.030 g, 0.09 mmol) a 3-methoxyfenylboronové kyseliny (0.027 g, 0.18 mmol). Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; EtOAc/hexane = 1:5 až 1:3) a následně pomocí semiprep. HPLC (MeCN/pufr, gradient 9:1 až 3:2, 6 min), čímž bylo získáno 0.0155 g (42 %) látky **35b** ve formě bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.28-8.25 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 5H), 7.11 (ddd, *J* = 8.3, 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (ddd, *J* = 8.4, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 6.69 – 6.66 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.62 (s, 3H); **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.8, 160.1, 152.6, 139.3, 136.7, 135.7, 129.8, 128.9, 128.6, 128.1, 127.7, 127.5, 125.4, 122.3, 121.3, 115.2, 114.7, 56.9, 55.4; **MS** (ESI) *m/z* (%) 411: [M+H]⁺ (100); **HRMS** (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ vypočteno pro C₂₁H₁₉N₂O₃S₂, 411.0832; nalezeno: 411.0833.

N-([1,1'-bifeny]-4-yl)-*N*-allylbenzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35c**)

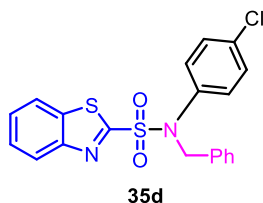


Připraveno ze sulfonamidu **31c** (0.030 g, 0.09 mmol) a [1,1'-bifeny]-4-ylboronové kyseliny (0.036 g, 0.18 mmol). Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; EtOAc/petroleum ether = 1:3) a následně pomocí semiprep. HPLC (MeCN/pufr, gradient 9:1 až 3:2, 6 min), čímž bylo získáno 0.026 g (72 %) sulfonamidu **35c** ve formě bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.26 (ddd, *J* = 8.3, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, *J* = 8.0, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 8.1, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, *J* = 7.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 2.0, 0.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.30

(m, 6H), 7.20 (ddd, $J = 7.9, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 5.90 (ddt, $J = 16.5, 10.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.17 (ddd, $J = 16.9, 2.6, 1.3$ Hz, 1H), 5.13 (ddd, $J = 10.1, 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.56 (dt, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.6, 152.7, 142.6, 140.0, 138.8, 136.7, 132.6, 129.7, 129.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 127.4, 127.2, 125.4, 122.3, 119.7, 55.7; **MS** (ESI) m/z (%) 407: $[\text{M}^+\text{H}]^+$ (100); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$, 407.0882; nalezeno: 407.0886.

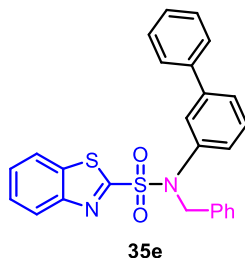
N-benzyl-*N*-(4-chlorfenyl)benzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35d**)



Připraveno ze sulfonamidu **31a** (0.030 g, 0.09 mmol) a 4-chlorfenylboronové kyseliny (0.028 g, 0.18 mmol). Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; EtOAc/petroleum ether = 1:6), čímž bylo získáno 0.026 g (65 %) sulfonamidu **35d** ve formě bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 7H), 7.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.2, 152.6, 139.4, 136.6, 135.1, 134.7, 130.2, 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.7, 127.6, 125.5, 122.3, 56.7; **MS** (ESI) m/z (%) 415: $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ vypočteno pro $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$, 415.0336; nalezeno: 415.0341.

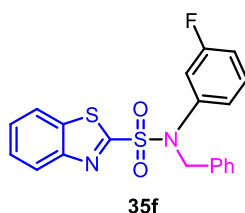
N-([1,1'-bifeny]-4-yl)-*N*-benzylbenzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35e**)



Připraveno ze sulfonamidu **31a** (0.030 g, 0.09 mmol) a [1,1'-bifeny]-4-ylboronové kyseliny (0.036 g, 0.18 mmol). Surový produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO_2 ; EtOAc/petroleum ether = 1:3), čímž bylo získáno 0.026 g (65 %) sulfonamidu **35e** v podobě bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 6H), 7.32 - 7.24 (m, 6H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 5.12 (s, 2H); **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.6, 152.6, 141.4, 139.9, 137.2, 136.6, 135.6, 129.5, 128.9, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 125.4, 122.2, 56.8; **MS** (ESI) m/z (%) 457: [M+H]⁺ (100); **HRMS** (ESI) m/z : [M+H]⁺ vypočteno pro C₂₆H₂₁N₂O₂S₂, 457.1039; nalezeno: 457.1040.

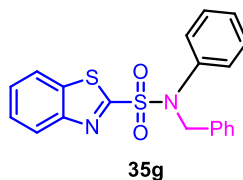
N-benzyl-*N*-(3-fluorfenyl)benzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35f**)



Připraveno ze sulfonamidu **31a** (0.030 g, 0.09 mmol) a 3-fluorfenylboronové kyseliny (0.025 g, 0.18 mmol). Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; EtOAc/petroleum ether = 1:3), čímž bylo získáno 0.017 g (45 %) sulfonamidu **35f** ve formě bezbarvé kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.27 (dd, $J = 9.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 5H), 7.19 (td, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 5.07 (s, 2H); **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.3, 162.66 (d, $J = 248.6$ Hz), 152.6, 139.6 (d, $J = 9.7$ Hz), 136.6, 135.2, 130.3 (d, $J = 9.0$ Hz), 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.7, 125.5, 125.0 (d, $J = 3.3$ Hz), 122.3, 116.7 (d, $J = 22.8$ Hz), 115.9 (d, $J = 20.8$ Hz), 56.8; **¹⁹F{¹H} NMR** (376 MHz, Chloroform-*d*): δ -110.8; **MS** (ESI) m/z (%) 399: [M+H]⁺ (100); **HRMS** (ESI) m/z : [M+H]⁺ vypočteno pro C₂₀H₁₅N₂O₂S₂F, 399.0632; nalezeno: 399.0635.

N-benzyl-*N*-fenylbenzo[*d*]thiazol-2-sulfonamid (**35g**)



Připraveno ze sulfonamidu **31a** (0.030 g, 0.09 mmol) a fenylboronové kyseliny (0.022 g, 0.18 mmol). Surový produkt čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO₂; EtOAc/hexan = 1:3) a poskytl 0.025 g (67 %) sulfonamidu **35g** ve formě čiré kapaliny.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.26 (ddd, $J = 8.3, 1.2, 0.7$ Hz, 1H), 7.97 (ddd, $J = 8.0, 1.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.27 – 7.25 (m, 9H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 5.05 (s, 2H); **¹³C{¹H} NMR** (101 MHz, Chloroform-*d*): δ 165.3, 152.6, 137.2, 135.2, 132.6, 130.9, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 127.7, 125.5, 122.8, 122.3, 56.8; **MS** (ESI) m/z (%) 459: [M+H]⁺ (100); **HRMS** (ESI) m/z : [M+H]⁺ vypočteno pro C₂₀H₁₆N₂O₂S₂, 380.9831; nalezeno: 380.9833.

4. Diskuze

Jak jsem již předestřela, moje diplomová práce se zaměřuje na právě jednu, ale pro nás velmi klíčovou reakci – přípravu *N*-aryl substituovaných BT-sulfonamidů (Schéma 6). Cílem mé práce bylo prozkoumat, jak moc jsou tyto reakce vhodné k rozšíření na přípravu našich benzothiazolových sulfonamidů, jejichž přípravu vyvíjíme ve skupině doc. Pospíšila. Na následujících několika stránkách bych vás chtěla provést pokusy, které jsem prováděla v průběhu své diplomové práce.

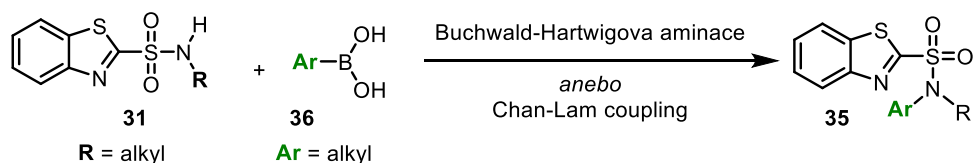
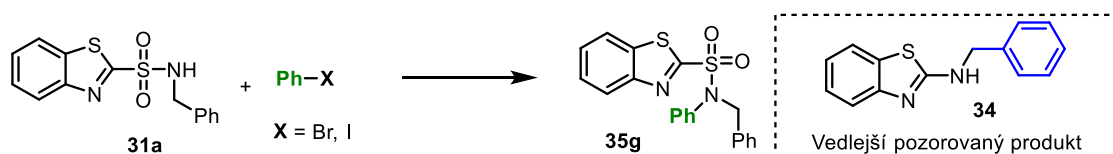


Schéma 6. Obecný přehled zkoumaných aminačních reakcí

4.1 Buchwald-Hartwig

Nejprve jsem se zaměřovala na Buchwald-Hartwigovu aminaci. Zkoušela jsem optimalizační reakce na benzensulfonamidu **31a** a reakci prováděla za standartních reakčních podmínek v přítomnosti Pd₂(dba)₃ anebo Pd(dba)₃ pre-katalyzátorů, různých bází (zvýšení nukleofilicity sulfonamidu), různých rozpouštědlech a za různých teplot a to jak za klasického termálního zahřívání tak s využitím mikrovlnného zahřívání.^{42,43,46,58,59} Dosažené výsledky jsou shrnuty v Tabulka 1.

Tabulka 1: Optimalizace Buchwald-Hartwigovy aminační reakce



Reakční podmínky

Výtěžek
(%)^{b)}

Konverze
sulfonamidu

Poznámka

31a^{a)}

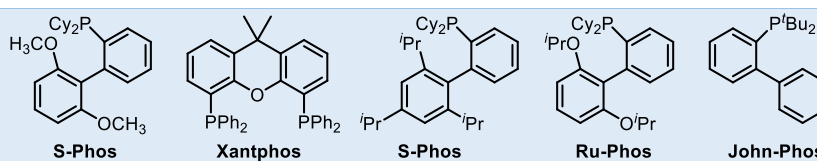
	Reakční podmínky	Výtěžek (%) ^{b)}	Konverze sulfonamidu 31a^{a)}	Poznámka
1	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0,2 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2,0 ekvív), THF, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	—

2	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
3	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
4	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), THF, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
5	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
6	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
7	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzyljodíd (2.0 ekvív), THF, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	degradace
8	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.2 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzyljodíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	degradace
9	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), THF, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
10	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 50°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
11	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
12	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 150°C, MW, 15 min	-	~45 % konv.	Vedlejší produkt 34
13	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), X-Phos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
14	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), S-Shos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromíd (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—

15	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), Xantphos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
16	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), RuPhos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
17	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), JohnPhos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
18	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.4 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 150°C, MW, 15 min	-	~10 % konv.	Vedlejší produkt 34 (stopy)
19	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), X-Phos (0.4 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
20	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), S-Phos (0.4 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
21	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), Xantphos (0.4 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
22	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), RuPhos (0.4 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
23	31a (1 ekvív), Pd ₂ (dba) ₃ (0,2 ekvív), JohnPhos (0.4 ekvív), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
24	31a (1 ekvív), Pd(dba) ₃ (0,2 ekvív), PPh ₃ (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 150°C, MW, 15 min	-	<5 % konv.	—
25	31a (1 ekvív), Pd(dba) ₃ (0,2 ekvív), X-Phos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
26	31a (1 ekvív), Pd(dba) ₃ (0,2 ekvív), S-phos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
27	31a (1 ekvív), Pd(dba) ₃ (0,2 ekvív), Xantphos (0.4 ekvív), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekvív), benzylbromid (2.0 ekvív), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—

28	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), RuPhos (0.4 ekviv), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
29	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), JohnPhos (0.4 ekviv), Cs ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
30	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), PPh ₃ (0.4 ekviv), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 150°C, MW, 15 min	-	<5 % konv.	—
31	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), X-Phos (0.4 ekviv), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
32	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), S-Phos (0.4 ekviv), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
33	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), Xantphos (0.4 ekviv), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
34	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), RuPhos (0.4 ekviv), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—
35	31a (1 ekviv), Pd(dba) ₃ (0,2 ekviv), JohnPhos (0.4 ekviv), Na ₂ CO ₃ (1,4 ekviv), benzylbromid (2.0 ekviv), 1,4-dioxan, 100°C, 12 h	-	<5 % konv.	—

a) určeno na základě ¹H NMR spektra surové reakční směsi; b) výtěžek je pro izolovanou čistou látku.



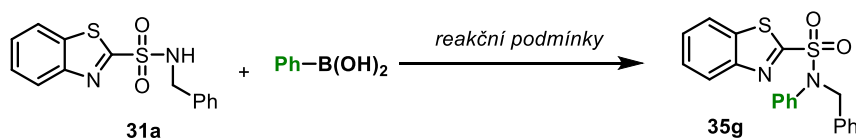
Celkově se ukázalo, že náš sulfonamid je zcela inertní vůči uplatněným reakčním podmínkám. S brombenzenem nereaguje a v případě jodbenzenu dochází k degradaci výchozích látek (řádky 7 a 8). Báze (srovnej např. řádky 1-3 vůči 4-6), rozpouštědlo (srovnej např. řádky 1 a 3), teplota (srovnej např. řádky 2, 3 a 12), typ zahřívání (srovnej např. řádky 3 a 12), ligand (srovnej např. řádky 13 až 17), ani pre-katalyzátor (srovnej např. řádky 15 vůči 33) neměly vliv na negativní výsledek reakce. Pouze v případě využití mikrovlnného záření se nám při reakci povedlo detekovat nový produkt, který jsme následně identifikovali jako látku **34**. Na to, jak vznikl jsem se nesoustředila a přenechala tuto úlohu Mgr. Zálešákovi.

Bohužel všechny testované reakční podmínky vždy skončily s netknutou výchozí látkou sulfonamidem **31a**. Nikdy nebyly detekovány ani stopy cílového produktu **35g**. V rámci LC-MS byla kromě nechtěného produktu **34** detekována i tvorba bifenylového dimeru, který vznikal s velkou pravděpodobností couplingem mezi dvěma molekulami brombenzenu. Tato skutečnost byla velice deprimující, a tak jsme se rozhodli přejít na Chan-Lamův coupling.

4.2 Chan-Lam coupling

Poté, co se nám nepodařilo generovat požadovanou vazbu C-N Buchwald-Hartwigovou aminací, zaměřila jsme se na Chan-Lamův coupling. Reakci, která je katalyzovaná mědí. Uvědomovali jsme si, že použití heteroarylsulfonamidů jako výchozích látek pro tento typ couplingu bude nejspíše problematické, protože v literatuře jsou takovéto příklady velmi málo prozkoumané (stále ale více než u Buchwald-Hartwiga).⁵⁸⁻⁶⁰ Abychom našli vhodné podmínky, tak jsme provedli velmi intenzivní screening reakčních podmínek, kde jsme se jako vodítka drželi známého (navrženého) reakčního mechanismu. Naše snažení je zahrnuto v Tabulka 2.

Tabulka 2. Chan-Lam aminace – optimalizace reakčních podmínek



	Reakční podmínky	Výtěžek (%) ^{b)}	Konverze sulfonamidu 31a ^{a)}
1	31a (1 ekvív.), <i>i</i> Pr ₂ NEt (1.5 ekvív.), CuCl (0.4 ekvív.), PhB(OH) ₂ (2 ekvív.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.
2	31a (1 ekvív.), <i>t</i> BuOK (1.5 ekvív.), CuCl (0.4 ekvív.), PhB(OH) ₂ (2 ekvív.), 1,4-dioxan, rt, 16 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.
3	31a (1 ekvív.), Cs ₂ CO ₃ (1.5 ekvív.), CuCl (0.4 ekvív.), PhB(OH) ₂ (2 ekvív.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.
4	31a (1 ekvív.), Et ₃ N (1.5 ekvív.), CuCl (0.4 ekvív.), PhB(OH) ₂ (2 ekvív.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.
5	31a (1 ekvív.), Et ₃ N (8 ekvív.), CuCl (0.4 ekvív.), PhB(OH) ₂ (2 ekvív.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.

6	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, otevřená reakční směs	n/d	25 % konv.
7	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuBr (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, otevřená reakční směs	n/d	48 % konv.
8	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuI (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, otevřená reakční směs	12	52 % konv.
9	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuI (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), toulén, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.
10	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuCN (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	43 % konv.
11	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuCN (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, otevřená reakční směs	-	<5 % konv.
12	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuBr (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), toulén, rt, 12 h, otevřená reakční směs	8	49 % konv.
13	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), toulén, rt, 12 h, otevřená reakční směs	n/d	51 % konv.
14	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, -60 °C, 12 h, otevřená	-	<5 % konv.
15	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, reflux, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	50 % konv.
16	31a (1 ekviv.), Et ₃ N (6 ekviv.), Cu(OAc) ₂ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 24 h, O ₂ (1 atm)	-	<5 % konv.
17	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), Cu(OAc) ₂ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 24 h, O ₂ (1 atm)	-	<5 % konv.
18	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	-	<5 % konv.
19	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 24 h, O ₂ (1 atm)	n/d	68 % konv.
20	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), CuCl (0.6 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 2 h, O ₂ (1 atm)	n/d	69 % konv.

21	31a (1 ekviv.), TMEDA (8 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 22 h, O ₂ (1 atm)	n/d	62 % konv.
22	31a (1 ekviv.), TMEDA (10 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 22 h, O ₂ (1 atm)	n/d	57 % konv.
23	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	46 % konv.
24	31a (1 ekviv.), TMEDA (8 ekviv.), CuCl (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	47 % konv.
25	31a (1 ekviv.), Et ₃ N (6 ekviv.), Cu(OAc) ₂ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 72 h, O ₂ (1 atm)	23	70 % konv.
26	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 2 h, O ₂ (1 atm)	67	82 % konv.
27	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 18 h, O ₂ (1 atm)	48	86 % konv.
28	31a (1 ekviv.), tBuOK (8 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)		<5 % konv.
29	31a (1 ekviv.), Cs ₂ CO ₃ (8 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)		<5 % konv.
30	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2.5 ekviv.), DCE, rt, 3 h, O ₂ (1 atm)	25 %	86 % konv.
31	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (1 ekviv.), DCE, rt, 1,5 h, O ₂ (1 atm)	n/d	65 % konv.
32	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (1 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 1,5 h, O ₂ (1 atm)	n/d	80 % konv.
33	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.3 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 2 h, O ₂ (1 atm)	n/d	74 % konv.
34	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.3 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2.5 ekviv.), DCE, rt, 18 h, O ₂ (1 atm)	n/d	83 % konv.

35	31a (1 ekviv.), TMEDA (6 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ l (0.2 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2.5 ekviv.), DCE, rt, 18 h, O ₂ (1 atm)	n/d	66 % konv.
36	31a (1 ekviv.), <i>i</i> Pr ₂ NEt (8 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	26 % konv.
37	31a (1 ekviv.), Et ₃ N (8 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	18 % konv.
38	31a (1 ekviv.), Et ₃ N (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	20 % konv.
39	31a (1 ekviv.), Et ₃ N (1 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, overnight, O ₂ balloon	n/d	11 % konv.
40	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), 1,4-dioxan, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	34 % konv.
41	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 16 h, O ₂ balloon	53 %	69 % konv.
42	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), toluene, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	57 % konv.
43	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DMSO, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	14 % konv.
44	31a (1 ekviv.), TMEDA (4 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), CH ₃ CN, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	26 % konv.
45	31a (1 ekviv.), TMEDA (1 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	38 % konv.
46	31a (1 ekviv.), TMEDA (2 ekviv.), [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (0.4 ekviv.), PhB(OH) ₂ (2 ekviv.), DCE, rt, 12 h, O ₂ (1 atm)	n/d	46 % konv.

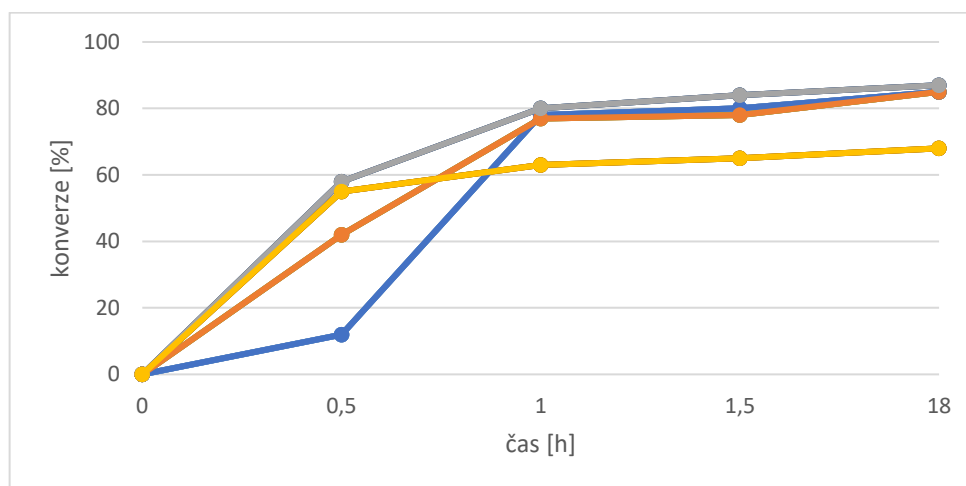
^{a)} určeno na základě ¹H NMR spektra surové reakční směsi; ^{b)} výtěžek je pro izolovanou čistou látku.

Z optimalizačních reakcí vyšly následující informace:

- Reakce neprobíhá, pakliže pre-katalyzátor je měď v oxidačním stupni (II)
- Typ aniontu na pre-katalyzátoru hraje důležitou roli z pohledu výtěžků reakce. Jak již bylo publikováno v literatuře, silně koordinační ligandy přítomné na atomu mědi(I) jsou jenom obtížně nahraditelné slabě nukleofilními reagenty. Z tohoto pohledu jsou BT-sulfonamidy **31** opravdu špatné nukleofily a asi nejsou schopny protionty jako Cl^- , Br^- , I^- , CN^- , or AcO^- nahradit.
- Ligandy – jako ligand se ukázalo nezbytné použít bidentátní ligand TMEDA. V literatuře je ukázáno,⁵ že tento typ ligandu značně zvyšuje elektronovou hustotu na komplexech mědi(I) a usnadňuje tak její oxidaci na měď(II). Z literatury se zdá být také jasné,⁵ že TMEDA urychluje transmetalací krok aminace (viz Schéma 4). Množství TMEDA mělo také veliký vliv na reakci výtěžky. Zjistili jsme, že 4 ekvív. jsou optimálním množstvím. Větší množství TMEDA vedlo ke vzniku produktům homodimerizace boronové kyseliny.

Taktéž jsem postupně měřila konverze v závislosti na čase. Z mého pozorování jsem usoudila, že reakce není nutno nechávat reagovat přes noc, nýbrž stačí dvě hodiny a konverze je ustálená. Pro přehled jsem vytvořila tyto grafické znázornění:

Graf závislosti ekvivalentů boronové kyseliny a TMEDA na čase. Vynesena je LC-MS hodnota přírůstku (relativní) produktu 35g.



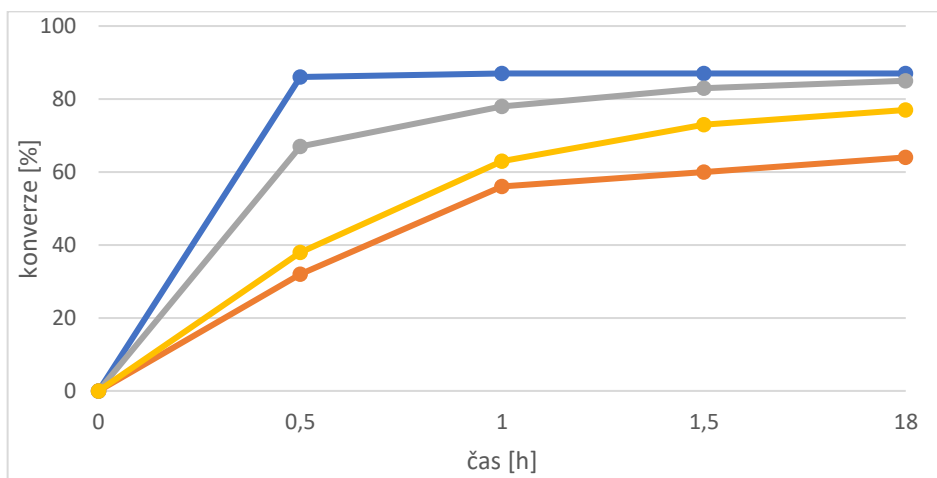
Modrá křivka: **31a** (1 ekvív), TMEDA (4 ekvív), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (0.4 ekvív), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (2 ekvív), DCE, rt,

Oranžová křivka: **31a** (1 ekvív), TMEDA (6 ekvív), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (0.4 ekvív), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (2 ekvív), DCE, rt,

Šedá křivka: **31a** (1 ekvív), TMEDA (6 ekvív), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (0.4 ekvív), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (2.5 ekvív), DCE, rt

Žlutá křivka: **31a** (1 ekvív), TMEDA (4 ekvív), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (0.4 ekvív), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (1 ekvív), DCE, rt,

Graf závislosti ekvivalentů pre-katalyzátoru na konverzi výchozí látky v čase. Vynesena hodnota konverze sulfonamidu 31a detekovaná via LC-MS (relativní hodnoty).



Modrá křivka: 31a (1 ekviv), TMEDA (4 ekviv), [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (1 ekviv), PhB(OH)₂ (2 ekviv), DCE, rt,

Oranžová křivka: 31a (1 ekviv), TMEDA (4 ekviv), [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (0.2 ekviv), PhB(OH)₂ (2 ekviv), DCE, rt,

Šedá křivka: 31a (1 ekviv), TMEDA (4 ekviv), [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (0.3 ekviv), PhB(OH)₂ (2 ekviv), DCE, rt,

Žlutá křivka: 31a (1 ekviv), TMEDA (6 ekviv), [Cu(CH₃CN)₄]PF₆ (0.3 ekviv), PhB(OH)₂ (2 ekviv), DCE, rt,

Více či méně ekvivalentů kyseliny borité (více pouze vede k většímu množství homocouplingu kys borité – bifenyl), více či méně ekvivalentů TMEDA či pre-katalyzátoru nám nedává lepší výtěžky. Takže jsme se vrhli na ustanovení rozsahu aplikability a ustanovení limitací naší metody (Schéma 7).

Ukázalo se, že aplikabilita není moc velká, respektive limitace jsou značné. Reakce neprobíhá (produkt nebyl detekován) v případě, že boronová kyselina (reakční partner) je alkyl (**35k**), anebo má (sigma) elektron akceptorní skupiny v jiné než *meta*-pozici (**35h,j,r,s,t**). Pakliže je takováto skupina v pozici *meta*, k reakci dochází a produkt může být izolován v dobrých výtěžcích (**35b,f**). Halogeny jsou tolerovány (**35a,d**), heterocykly naopak ne (**35n,o,p**).

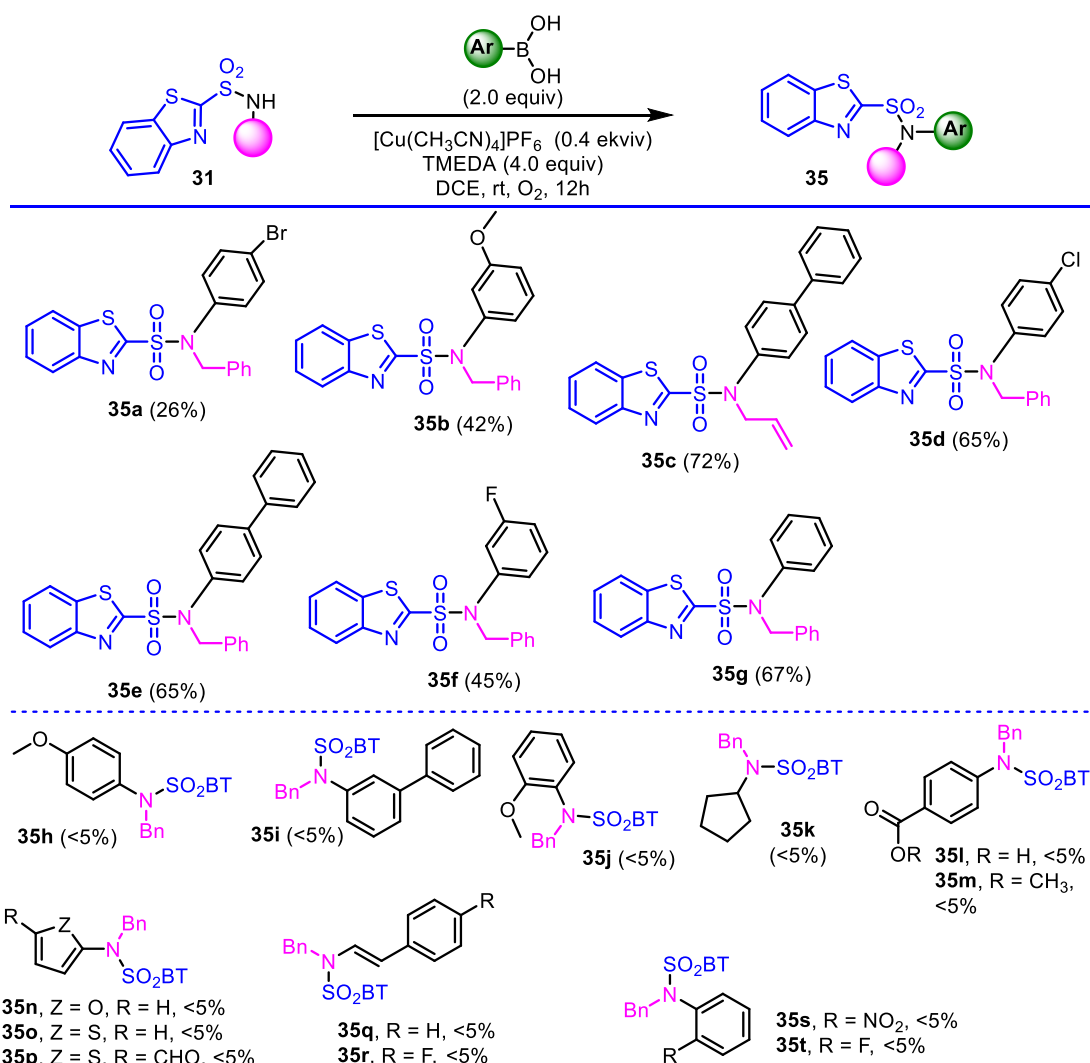


Schéma 7. Přehled substrátů reagujících v Chan-Lam couplingu za našich podmínek se sulfonamidy **31**

4.3 Testování využitelnosti našich sulfonamidů

Závěrem jsem se snažila rozšířit využitelnost produktů získaných Chan-Lamovým couplingem, a tedy jsem se snažila „odchránit“ nově vzniklý amin – BT skupina by tak hrála roli nové chránicí skupiny. Zkoušela jsem dva typy podmínek (Schéma 8), ale v obou případech jsem nedetekovala tvorbu kýženého produktu **37**.

V obou případech nedošlo k ataku (1) redukčního činidla anebo (2) nukleofilního thiolátu na elektrofilní centrum v BT-sulfonové skupině a výchozí látka byla vyzolována nezměněna.

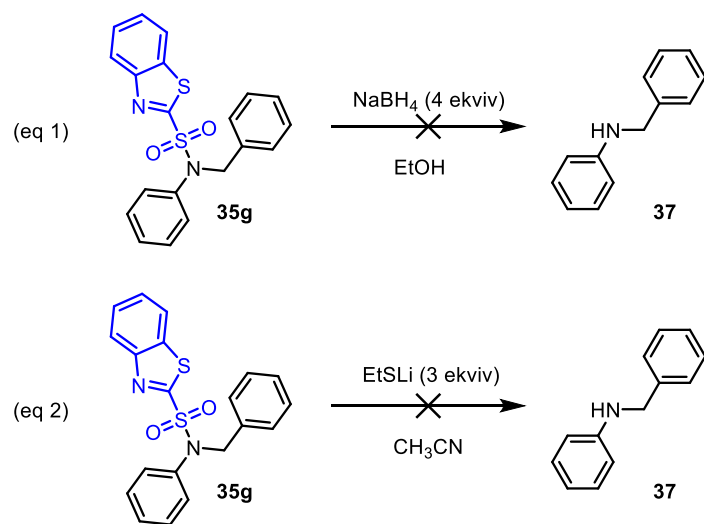


Schéma 8. Pokoušená deproteckce BT-sulfonové skupiny z látky 35g

5. Závěr

V průběhu mé diplomové práce jsem se věnovala novým dosud nepopsaným C-N aminačním reakcím založeným na využití standartních metod jako je Buchwald-Hartwigův a Chan-Lamův coupling. Tyto dva couplingy nejsou v literatuře popsány pro náš typ heterocyklického sulfonamidu a z toho co je známo, probíhají velice špatně na takovýchto typech substrátů. Nejprve jsem se zaměřila na Buchwald-Hartwigovu aminaci. Ani po usilovném hledání se mi nepodařilo najít reakční podmínky, ve kterých bych pozorovala alespoň stopy kýženého produktu. Pouze ve dvou případech, kdy reakce byla iniciována pomocí mikrovlnného záření došlo ke vzniku jedné nové látky. Bohužel to nebyl kýžený produkt, ale pouze produkt „desulfonylační“ extruze z cíleného produktu **35g**, látka **34**.

Po těchto neúspěších jsem se zaměřila na zkoumání mědí-katalyzovaného Chan-Lamova couplingu. V tomto případě jsem byla schopna optimalizovat reakční podmínky tak, že při použití $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ jako pre-katalyzátoru reakce v kombinaci s TMEDA bidentátním katalyzátorem, jsem byla schopna obdržet kýžený produkt. Bohužel se ukázalo, že substrátový rozsah této reakce z pohledu boronových kyselin je poněkud malý a soustředí se kolem relativně elektron neutrálních a *meta*-substituovaných substrátů. I tak bylo možno izolovat 7 nových nepopsaných produktů N-C_{sp2} aminačního couplingu.

Závěrem lze tedy říci, že moje diplomová práce byla celkem úspěšná, neboť se mi povedlo ukázat cestu, jak připravit N-aryl substituované sulfonamidy, které do této chvíle chyběly v portfoliu Pospíšilovic skupiny.

6. Použitá Literatura

- (1) Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (48), 17118–17129. <https://doi.org/10.1002/anie.201904795>.
- (2) Yin, J.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Intermolecular Coupling of Aryl Halides and Amides. *Org. Lett.* **2000**, *2* (8), 1101–1104. <https://doi.org/10.1021/ol005654r>.
- (3) Xiong, Y. S.; Zhang, B.; Yu, Y.; Weng, J.; Lu, G. Construction of Sulfonyl Phthalides via Copper-Catalyzed Oxysulfonylation of 2-Vinylbenzoic Acids with Sodium Sulfinates. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (21), 13465–13472. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01646>.
- (4) Zu, W.; Liu, S.; Jia, X.; Xu, L. Chemoselective N -Arylation of Aminobenzene Sulfonamides via Copper Catalysed Chan-Evans-Lam Reactions. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6* (9), 1356–1360. <https://doi.org/10.1039/c8qo01313f>.
- (5) Vantourout, J. C.; Li, L.; Bendito-Moll, E.; Chhabra, S.; Arrington, K.; Bode, B. E.; Isidro-Llobet, A.; Kowalski, J. A.; Nilson, M. G.; Wheelhouse, K. M. P.; Woodard, J. L.; Xie, S.; Leitch, D. C.; Watson, A. J. B. Mechanistic Insight Enables Practical, Scalable, Room Temperature Chan–Lam N -Arylation of N -Aryl Sulfonamides. *ACS Catal.* **2018**, *8* (10), 9560–9566. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03238>.
- (6) Henry, R. J. THE MODE OF ACTION OF SULFONAMIDES. *Bacteriol. Rev.* **1943**, *7* (4), 175–262.
- (7) Spring, M. A Brief Survey of the History of the Antimicrobial Agents. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **1975**, *51* (9), 1013–1015.
- (8) Lawrence, H. R.; Kazi, A.; Luo, Y.; Kendig, R.; Ge, Y.; Jain, S.; Daniel, K.; Santiago, D.; Guida, W. C.; Sebt, S. M. Synthesis and Biological Evaluation of Naphthoquinone Analogs as a Novel Class of Proteasome Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18* (15), 5576–5592. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.038>.
- (9) Fujita, T.; Hansch, C. Analysis of the Structure-Activity Relationship of the Sulfonamide Drugs Using Substituent Constants. *J. Med. Chem.* **1967**, *10* (6), 991–1000. <https://doi.org/10.1021/jm00318a001>.
- (10) Abraham, D. J. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; 2003. <https://doi.org/10.1002/0471266949>.
- (11) Chen, J.; Li, J.; Dong, Z. A Review on the Latest Progress of Chan-Lam Coupling Reaction. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (16), 3311–3331. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000495>.

- (12) Thyagarajan, B. S. Principles of Medicinal Chemistry, Fourth Edition (Foye, William O.; Lemke, Thomas L.; Williams, David A.). *J. Chem. Educ.* **1996**, *73* (5), A110. <https://doi.org/10.1021/ed073pA110.2>.
- (13) Gunnison, A. F.; Jacobsen, D. W.; Schwartz, H. J. Sulfite Hypersensitivity. A Critical Review. *Crit. Rev. Toxicol.* **1987**, *17* (3), 185–214. <https://doi.org/10.3109/10408448709071208>.
- (14) Monafo, W. W.; West, M. A. Current Treatment Recommendations for Topical Burn Therapy. *Drugs* **1990**, *40* (3), 364–373. <https://doi.org/10.2165/00003495-199040030-00004>.
- (15) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. Data-Mining for Sulfur and Fluorine: An Evaluation of Pharmaceuticals To Reveal Opportunities for Drug Design and Discovery. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (7), 2832–2842. <https://doi.org/10.1021/jm401375q>.
- (16) Yousaf, M.; Zahoor, A. F.; Akhtar, R.; Ahmad, M.; Naheed, S. Development of Green Methodologies for Heck, Chan–Lam, Stille and Suzuki Cross-Coupling Reactions. *Mol. Divers.* **2020**, *24* (3), 821–839. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09988-7>.
- (17) Masimirembwa, C. M.; Bredberg, U.; Andersson, T. B. Metabolic Stability for Drug Discovery and Development. *Clin. Pharmacokinet.* **2003**, *42* (6), 515–528. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342060-00002>.
- (18) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376* (1), 5. <https://doi.org/10.1007/s41061-018-0184-5>.
- (19) Mulder, H.; Schopman, W.; van der Lely, A. J. Extrapaneatic Insulin Effect of Glibenclamide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1991**, *40* (4), 379–381. <https://doi.org/10.1007/BF00265847>.
- (20) Meyer, M.; Chudziak, F.; Schwanstecher, C.; Schwanstecher, M.; Panten, U. Structural Requirements of Sulphonylureas and Analogues for Interaction with Sulphonylurea Receptor Subtypes. *Br. J. Pharmacol.* **1999**, *128* (1), 27–34. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702763>.
- (21) Inagaki, N.; Gonoi, T.; Iv, J. P. C.; Wang, C.-Z.; Aguilar-Bryan, L.; Bryan, J.; Seino, S. A Family of Sulfonylurea Receptors Determines the Pharmacological Properties of ATP-Sensitive K⁺ Channels. *Neuron* **1996**, *16* (5), 1011–1017. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80124-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80124-5).
- (22) Fuller, A. T. IS P-AMINOBENZENESULPHONAMIDE THE ACTIVE AGENT IN PRONTOSIL THERAPY? *Lancet* **1937**, *229* (5917), 194–198. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)97447-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)97447-6).
- (23) Thota, N.; Makam, P.; Rajbongshi, K. K.; Nagiah, S.; Abdul, N. S.; Chuturgoon, A. A.; Kaushik, A.; Lamichhane, G.; Somboro, A. M.; Kruger, H. G.; Govender, T.; Naicker, T.; Arvidsson, P. I. N -Trifluoromethylthiolated Sulfonimidamides and Sulfoximines: Anti-

- Microbial, Anti-Mycobacterial, and Cytotoxic Activity. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10* (10), 1457–1461. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.9b00285>.
- (24) Seydel, J. K. Sulfonamides, Structure-Activity Relationship, and Mode of Action. *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57* (9), 1455–1478. <https://doi.org/10.1002/jps.2600570902>.
- (25) Corbin, J. D.; Beasley, A.; Blount, M. A.; Francis, S. H. Vardenafil: Structural Basis for Higher Potency over Sildenafil in Inhibiting CGMP-Specific Phosphodiesterase-5 (PDE5). *Neurochem. Int.* **2004**, *45* (6), 859–863. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2004.03.016>.
- (26) Nagashima, H. Studies on the Different Modes of Action of the Anticoagulant Protease Inhibitors DX-9065a and Argatroban: II. Effects on Fibrinolysis. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (52), 50445–50449. <https://doi.org/10.1074/jbc.M208223200>.
- (27) Fan, Z.; Shi, J.; Luo, N.; Ding, M.; Bao, X. Synthesis, Crystal Structure, and Agricultural Antimicrobial Evaluation of Novel Quinazoline Thioether Derivatives Incorporating the 1,2,4-Triazolo[4,3- a]Pyridine Moiety. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67* (42), 11598–11606. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04733>.
- (28) He, F.-S.; Gong, X.; Rojsitthisak, P.; Wu, J. Direct C–H Methylsulfonylation of Alkenes with the Insertion of Sulfur Dioxide. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (20), 13159–13163. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01729>.
- (29) Chen, Z.; Liang, P.; Xu, F.; Deng, Z.; Long, L.; Luo, G.; Ye, M. Metal-Free Aminothiation of Alkynes: Three-Component Tandem Annulation toward Indolizine Thiones from 2-Alkylpyridines, Ynals, and Elemental Sulfur. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (19), 12639–12647. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01802>.
- (30) Huang, W.-S.; Delcourt, M.-L.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Poisson, T.; Jubault, P. Catalytic Asymmetric Synthesis of α,α -Difluoromethylated and α -Fluoromethylated Tertiary Alcohols. *Org. Lett.* **2019**, *21* (18), 7509–7513. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02792>.
- (31) Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A. Organic Synthesis Provides Opportunities to Transform Drug Discovery. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (4), 383–394. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0021-z>.
- (32) Gao, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Sulfides with Aliphatic Amines. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (12), 2678–2682. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500226>.
- (33) Mondal, S.; Malakar, S. Synthesis of Sulfonamide and Their Synthetic and Therapeutic Applications: Recent Advances. *Tetrahedron* **2020**, *76* (48), 131662. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131662>.
- (34) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Aromatic Animations with in Situ Generated Aminostannanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (17), 7901–7902.

- <https://doi.org/10.1021/ja00096a059>.
- (35) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Formation of Carbon-Nitrogen Bonds. Reaction Intermediates and Catalyst Improvements in the Hetero Cross-Coupling of Aryl Halides and Tin Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (13), 5969–5970. <https://doi.org/10.1021/ja00092a058>.
- (36) Goldberg, I. Ueber Phenylirungen Bei Gegenwart von Kupfer Als Katalysator. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1906**, *39* (2), 1691–1692. <https://doi.org/10.1002/cber.19060390298>.
- (37) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. PALLADIUM-CATALYZED AROMATIC AMINATION OF ARYL BROMIDES WITH N,N-DI-ETHYLAMINO-TRIBUTYL TIN. *Chem. Lett.* **1983**, *12* (6), 927–928. <https://doi.org/10.1246/cl.1983.927>.
- (38) Dale Boger, L.; Panek, J. S. Palladium (O) Mediated β -Carboline Synthesis: Preparation of the CDE Ring System of Lavendamycin. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25* (30), 3175–3178. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91001-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91001-9).
- (39) Hartwig, J. F.; Richards, S.; Barañano, D.; Paul, F. Influences on the Relative Rates for C–N Bond-Forming Reductive Elimination and β -Hydrogen Elimination of Amides. A Case Study on the Origins of Competing Reduction in the Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (15), 3626–3633. <https://doi.org/10.1021/ja954121o>.
- (40) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1995**, *34* (12), 1348–1350. <https://doi.org/10.1002/anie.199513481>.
- (41) Louie, J.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Synthesis of Arylamines from Aryl Halides. Mechanistic Studies Lead to Coupling in the Absence of Tin Reagents. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (21), 3609–3612. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(95\)00605-C](https://doi.org/10.1016/0040-4039(95)00605-C).
- (42) Forero-Cortés, P. A.; Haydl, A. M. The 25th Anniversary of the Buchwald–Hartwig Amination: Development, Applications, and Outlook. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23* (8), 1478–1483. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.9b00161>.
- (43) Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (48), 17118–17129. <https://doi.org/10.1002/anie.201904795>.
- (44) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. Practical Palladium Catalysts for C–N and C–O Bond Formation. In *Topics in Current Chemistry 219*; Miyaura, N., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2002; pp 131–209. https://doi.org/10.1007/3-540-45313-x_5.
- (45) Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Mechanism and Rational Catalyst Design. *Synlett* **1997**, *1997* (4), 329–340. <https://doi.org/10.1055/s-1997-789>.

- (46) Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2019**, *58* (48), 17118–17129. <https://doi.org/10.1002/anie.201904795>.
- (47) Bikker, J. A.; Brooijmans, N.; Wissner, A.; Mansour, T. S. Kinase Domain Mutations in Cancer: Implications for Small Molecule Drug Design Strategies. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (6), 1493–1509. <https://doi.org/10.1021/jm8010542>.
- (48) Murray, C. W.; Rees, D. C. The Rise of Fragment-Based Drug Discovery. *Nat. Chem.* **2009**, *1* (3), 187–192. <https://doi.org/10.1038/nchem.217>.
- (49) Quintás-Cardama, A.; Kantarjian, H.; Cortes, J. Flying under the Radar: The New Wave of BCR-ABL Inhibitors. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6* (10), 834–848. <https://doi.org/10.1038/nrd2324>.
- (50) West, M. J.; Fyfe, J. W. B.; Vantourout, J. C.; Watson, A. J. B. Mechanistic Development and Recent Applications of the Chan–Lam Amination. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (24), 12491–12523. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00491>.
- (51) Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. New N- and O-Arylations with Phenylboronic Acids and Cupric Acetate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (19), 2933–2936. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00503-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00503-6).
- (52) Anugu, R. R.; Munnuri, S.; Falck, J. R. Picolinate-Directed Arene Meta -C–H Amination via FeCl₃ Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (11), 5266–5271. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b13753>.
- (53) Wexler, R. P.; Nuhant, P.; Senter, T. J.; Gale-Day, Z. J. Electrochemically Enabled Chan–Lam Couplings of Aryl Boronic Acids and Anilines. *Org. Lett.* **2019**, *21* (12), 4540–4543. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01434>.
- (54) Rzepa, H. S.; Arkhipenko, S.; Wan, E.; Sabatini, M. T.; Karaluka, V.; Whiting, A.; Sheppard, T. D. An Accessible Method for DFT Calculation of 11 B NMR Shifts of Organoboron Compounds. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 8020–8025. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00859>.
- (55) Vantourout, J. C.; Miras, H. N.; Isidro-Llobet, A.; Sproules, S.; Watson, A. J. B. Spectroscopic Studies of the Chan–Lam Amination: A Mechanism-Inspired Solution to Boronic Ester Reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (13), 4769–4779. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b12800>.
- (56) Ariyaratna, J. P.; Wu, F.; Colombo, S. K.; Hillary, C. M.; Li, W. Aerobic Catalytic Features in Photoredox- and Copper-Catalyzed Iodolactonization Reactions. *Org. Lett.* **2018**, *20* (20), 6462–6466. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02771>.
- (57) Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi, T. Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via a C–H Functionalization/Intramolecular C–S Bond Formation Process. *Org. Lett.* **2008**, *10* (22), 5147–5150.

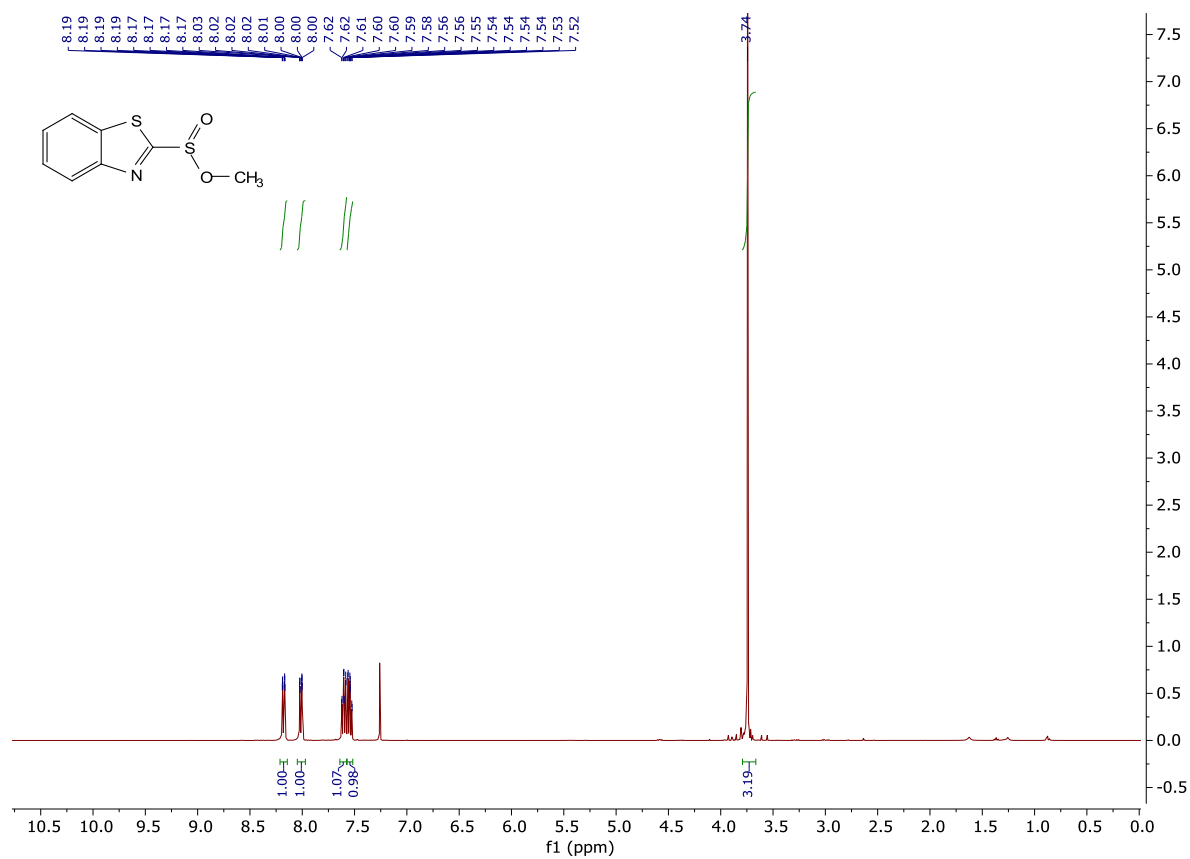
<https://doi.org/10.1021/ol802033p>.

- (58) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. Transition Metal-Catalyzed C-H Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *Chemical Reviews*. American Chemical Society January 4, 2017, pp 9247–9301. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00644>.
- (59) Henry, M. C.; Mostafa, M. A. B.; Sutherland, A. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed, Directed Aryl C–H/N–H Cross-Coupling Reactions. *Synthesis (Stuttg)*. **2017**, 49 (20), 4586–4598. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588536>.
- (60) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. Chiral Amine Synthesis - Recent Developments and Trends for Enamide Reduction, Reductive Amination, and Imine Reduction. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352 (5), 753–819. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900719>.

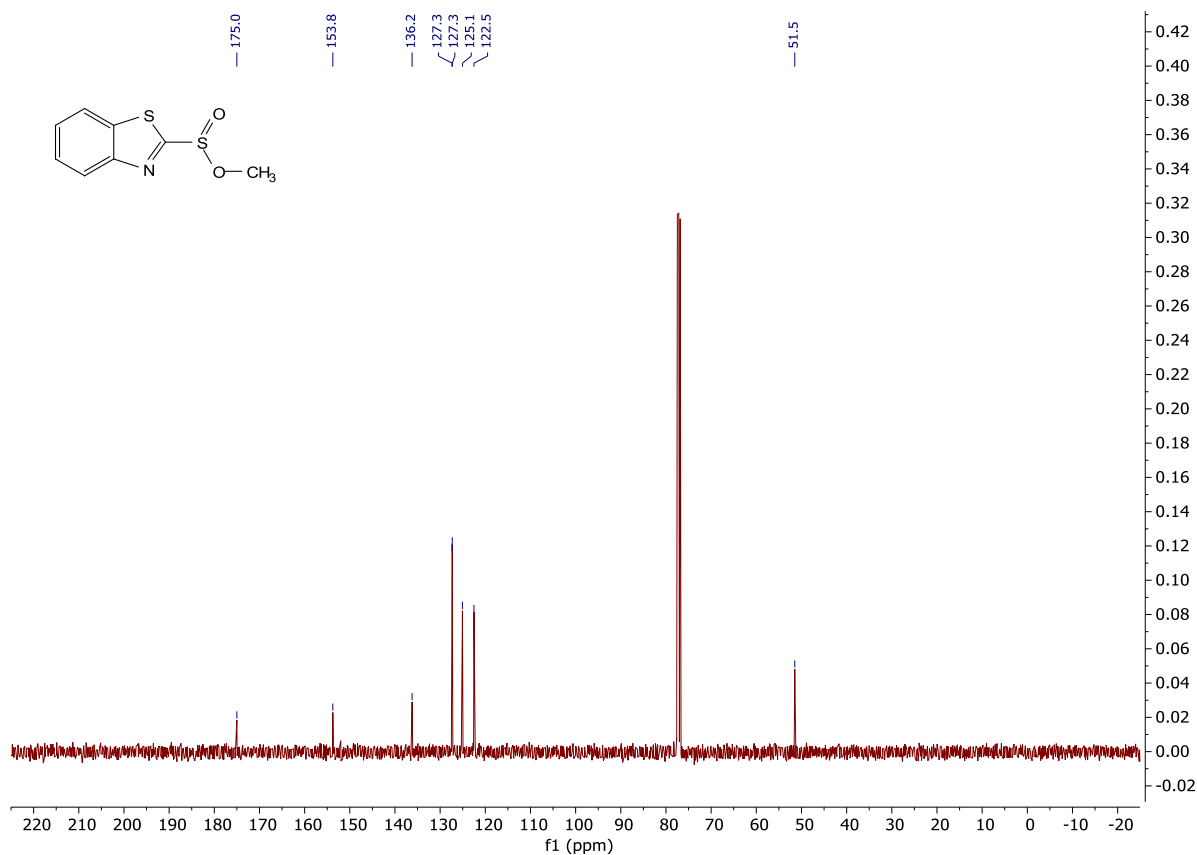
Přílohy

Jako přílohy této práce přikládám kopie ^1H a ^{13}C NMR spekter izolovaných produktů.

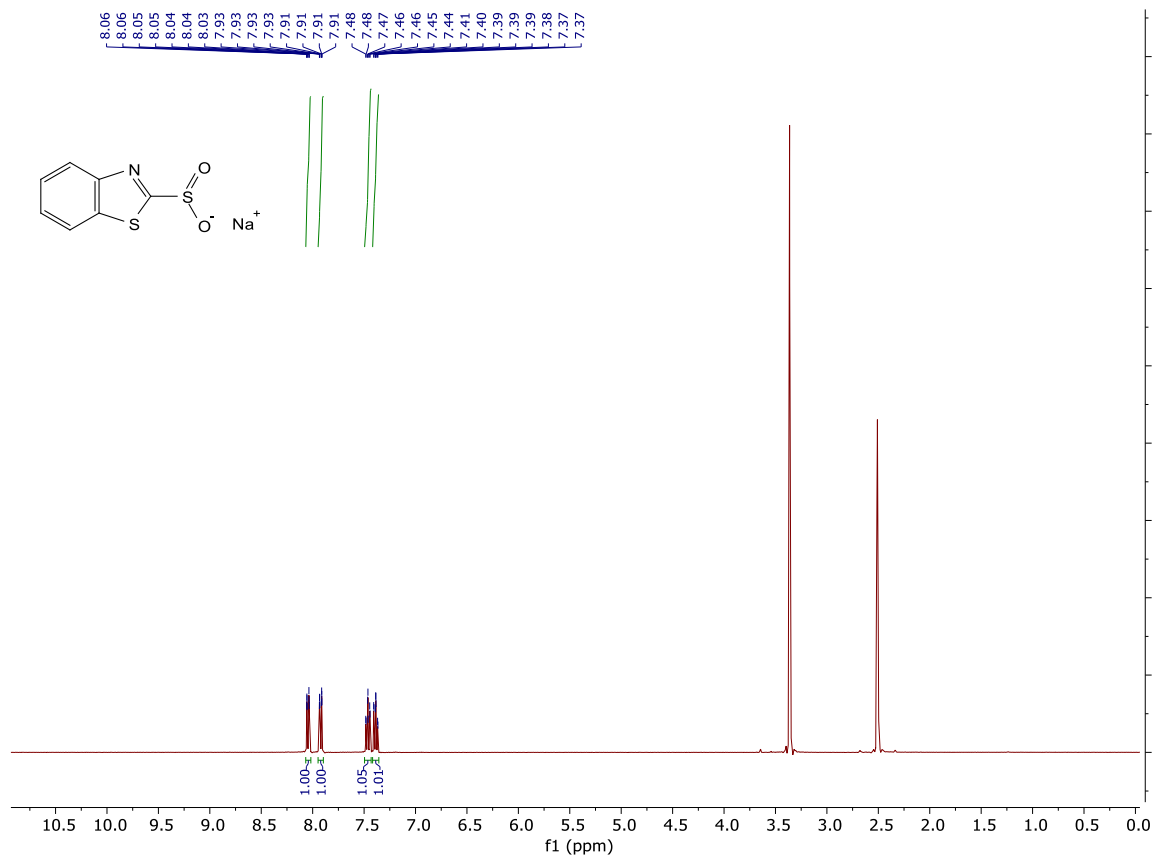
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) methyl benzo[d]thiazole-2-sulfinátu (29)



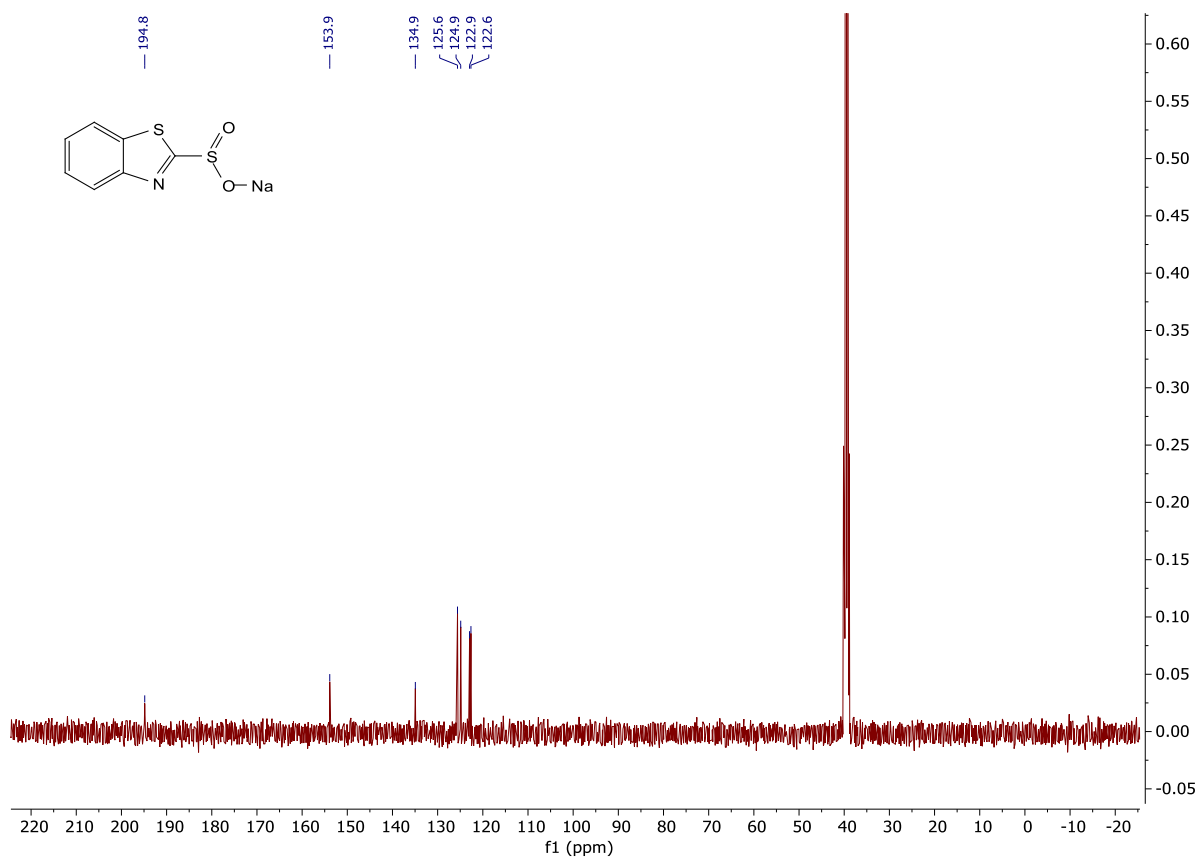
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) methyl benzo[d]thiazole-2-sulfinátu (29)



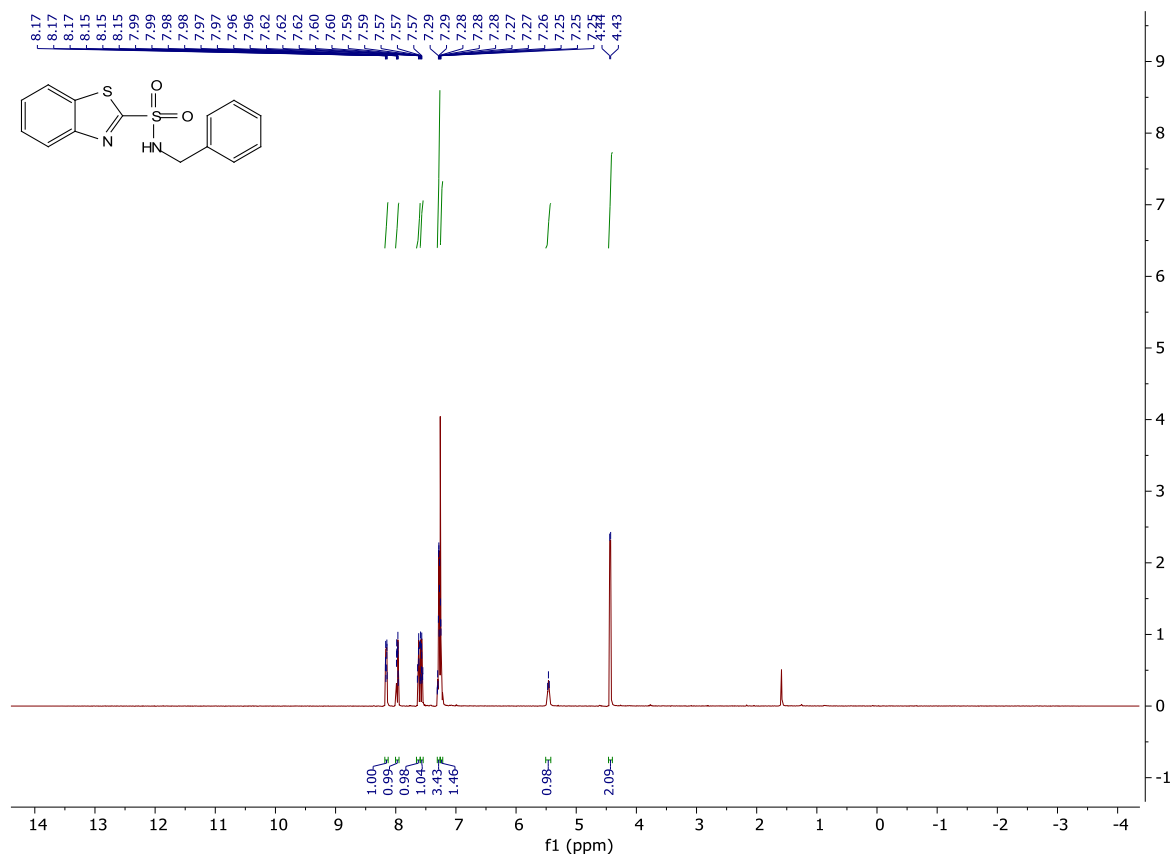
^1H NMR (400 MHz, DMSO) sodné soli benzo[d]thiazole-2-sulfinátu (30)



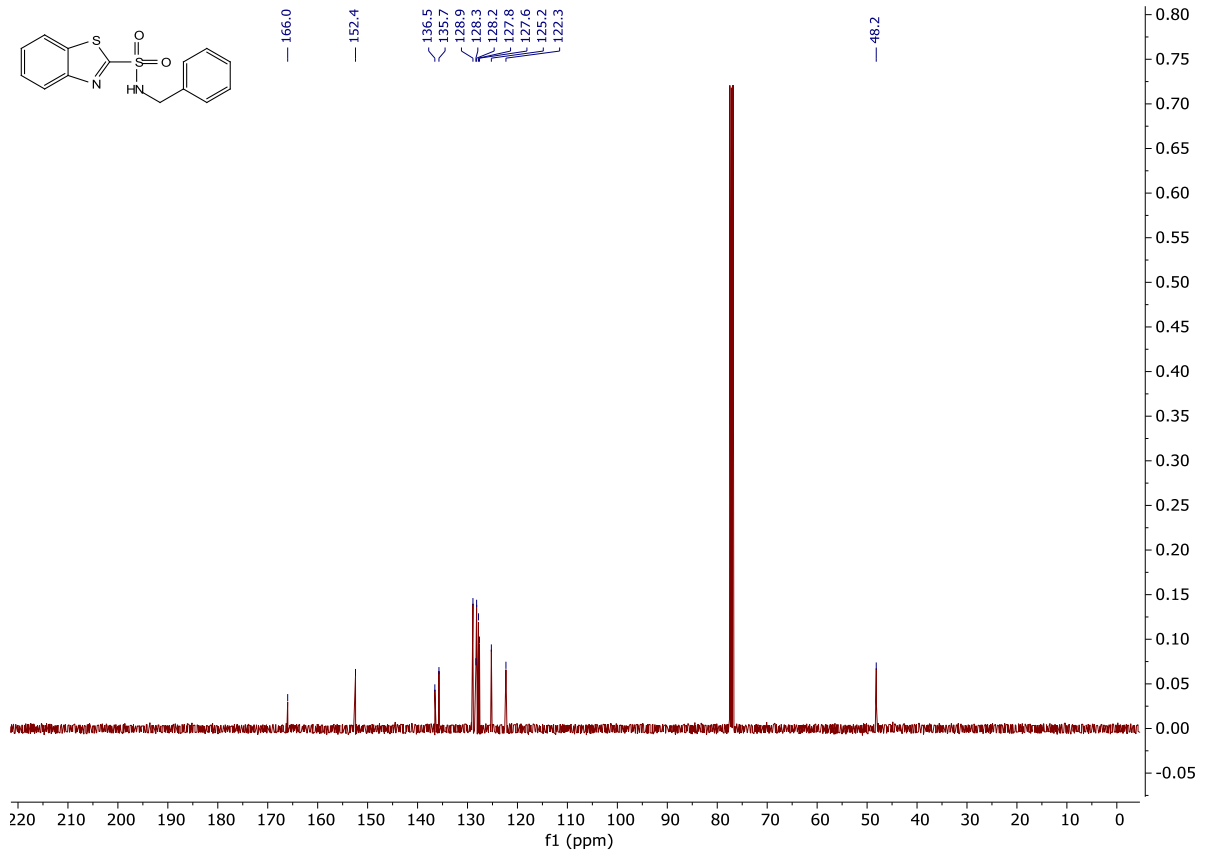
$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, DMSO) sodné soli benzo[d]thiazole-2-sulfinátu (30)



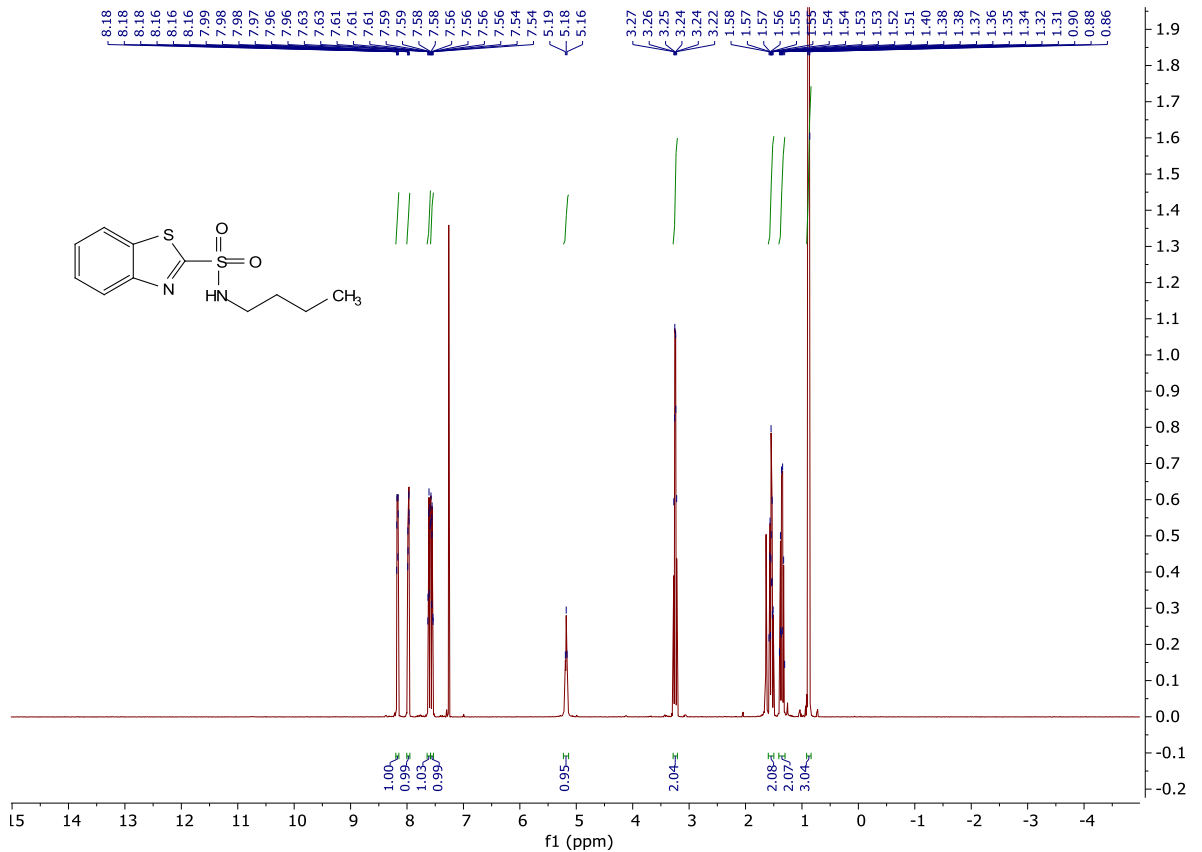
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) N-benzylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamidu (31a)



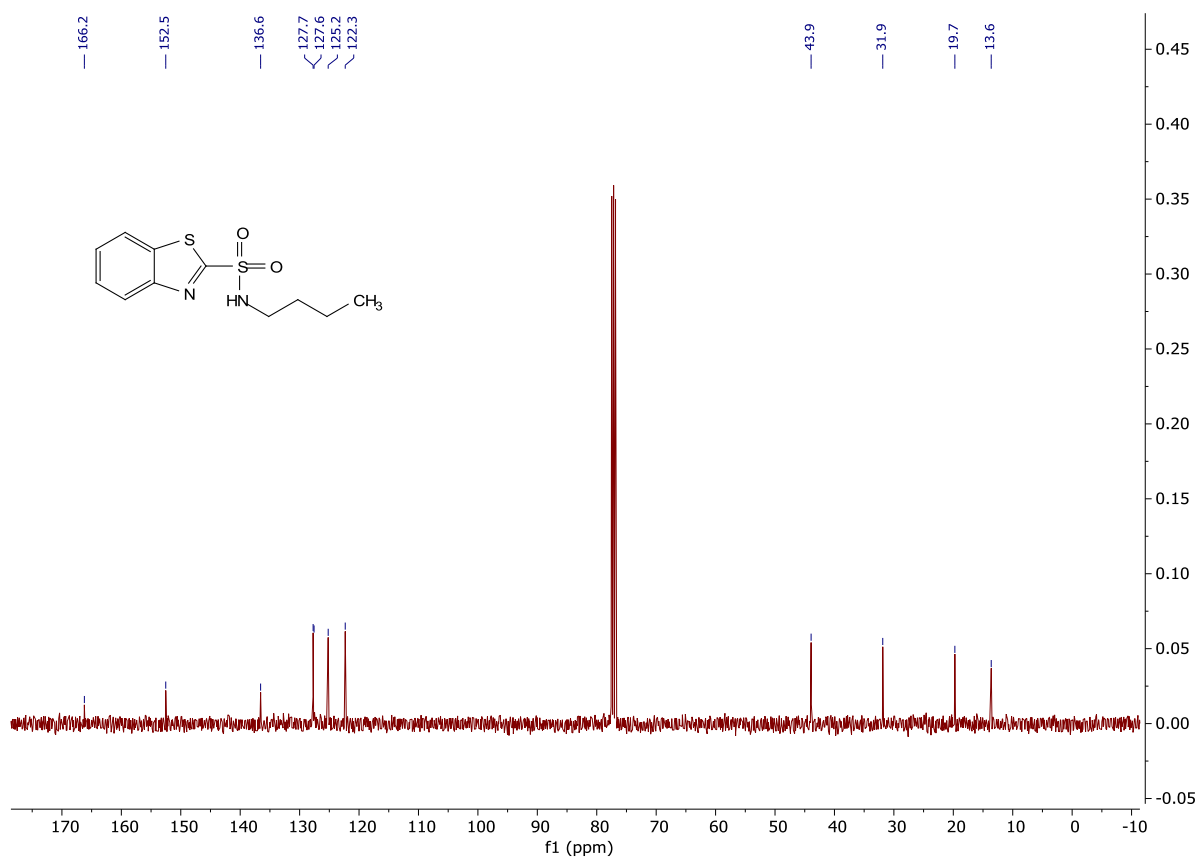
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) N-benzylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamidu (**31a**)



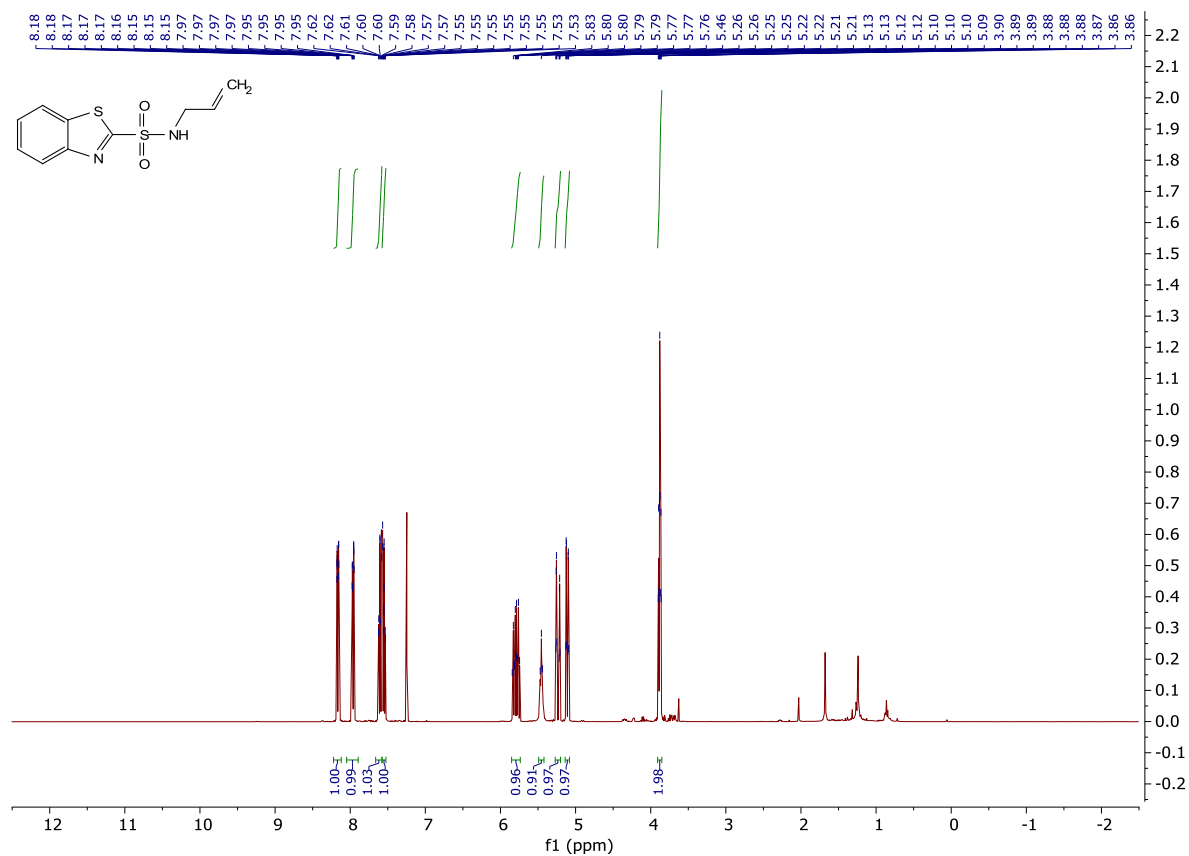
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) N-butylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamidu (**31b**)



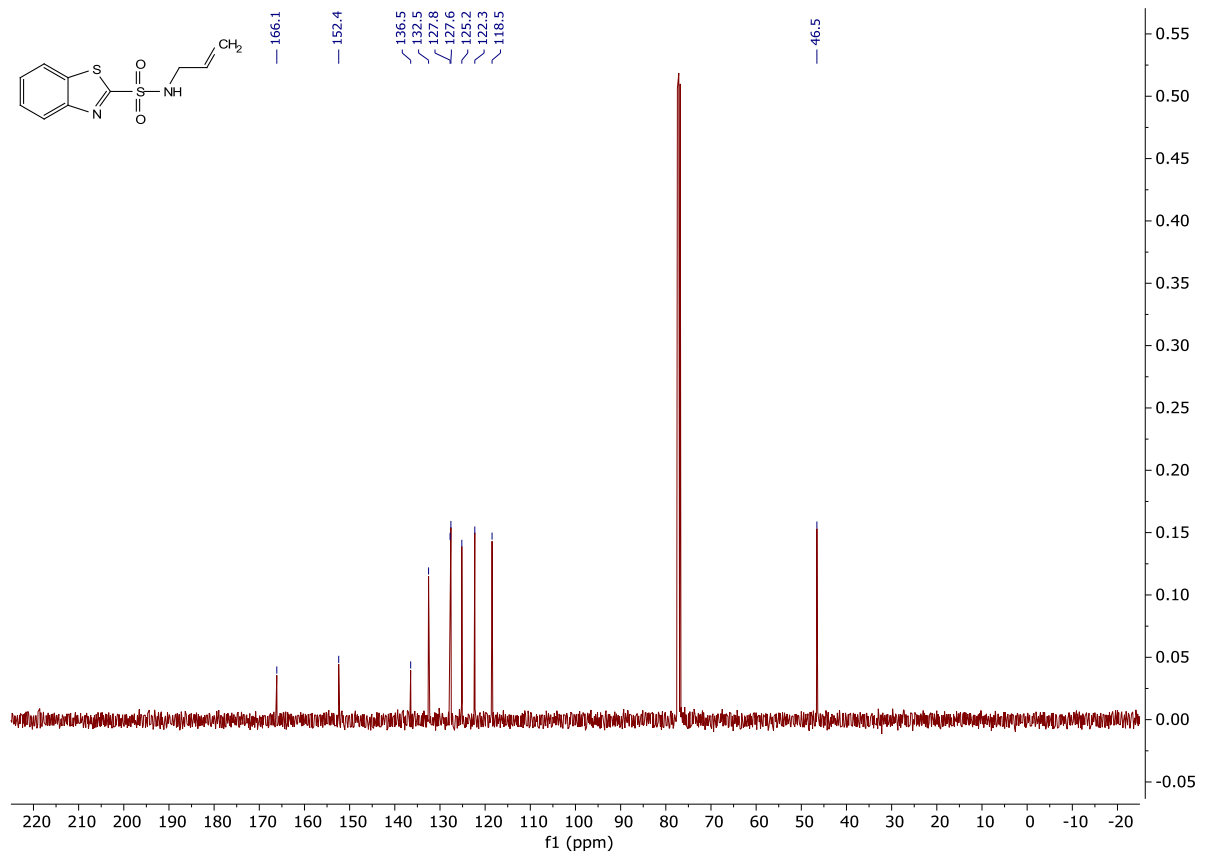
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) *N*-butylbenzo[*d*]thiazole-2-sulfonamidu (**31b**)



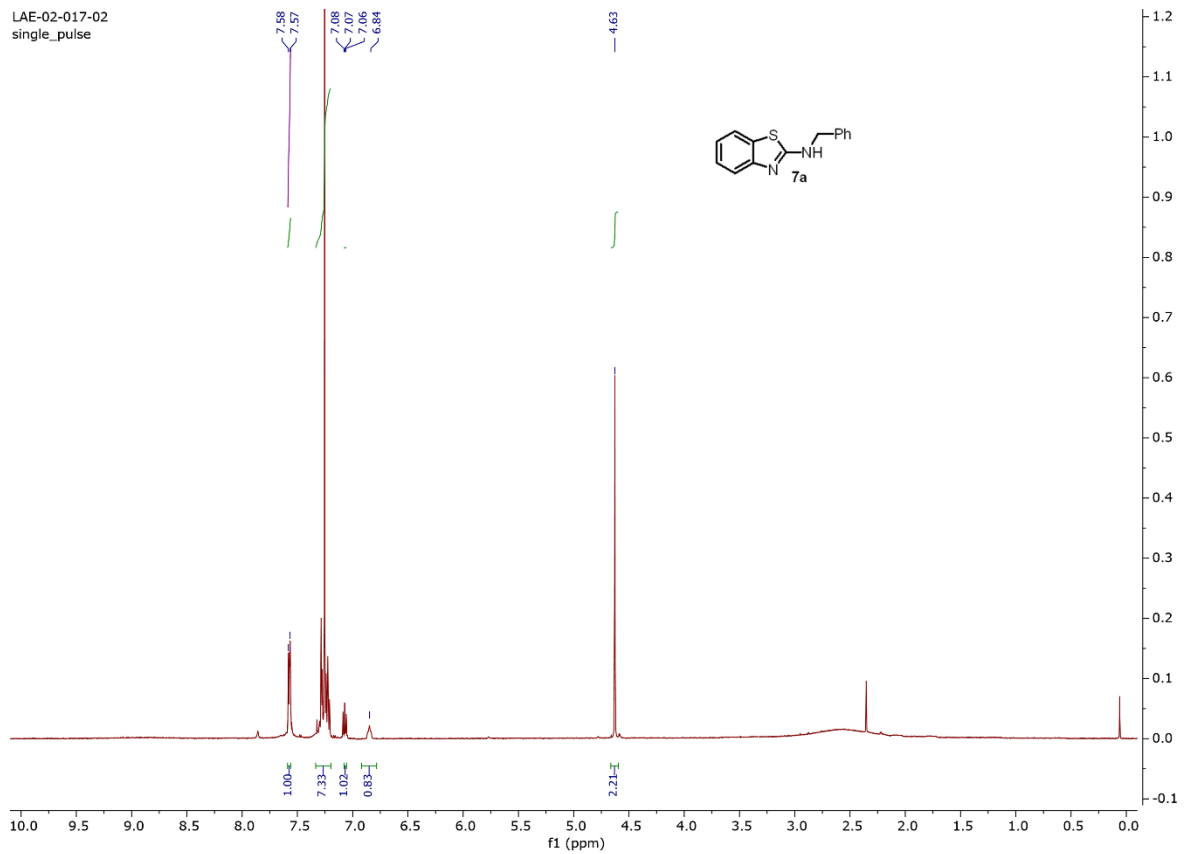
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *N*-allylbenzo[*d*]thiazole-2-sulfonamidu (**31c**)



^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) N-allylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamidu (**31c**)



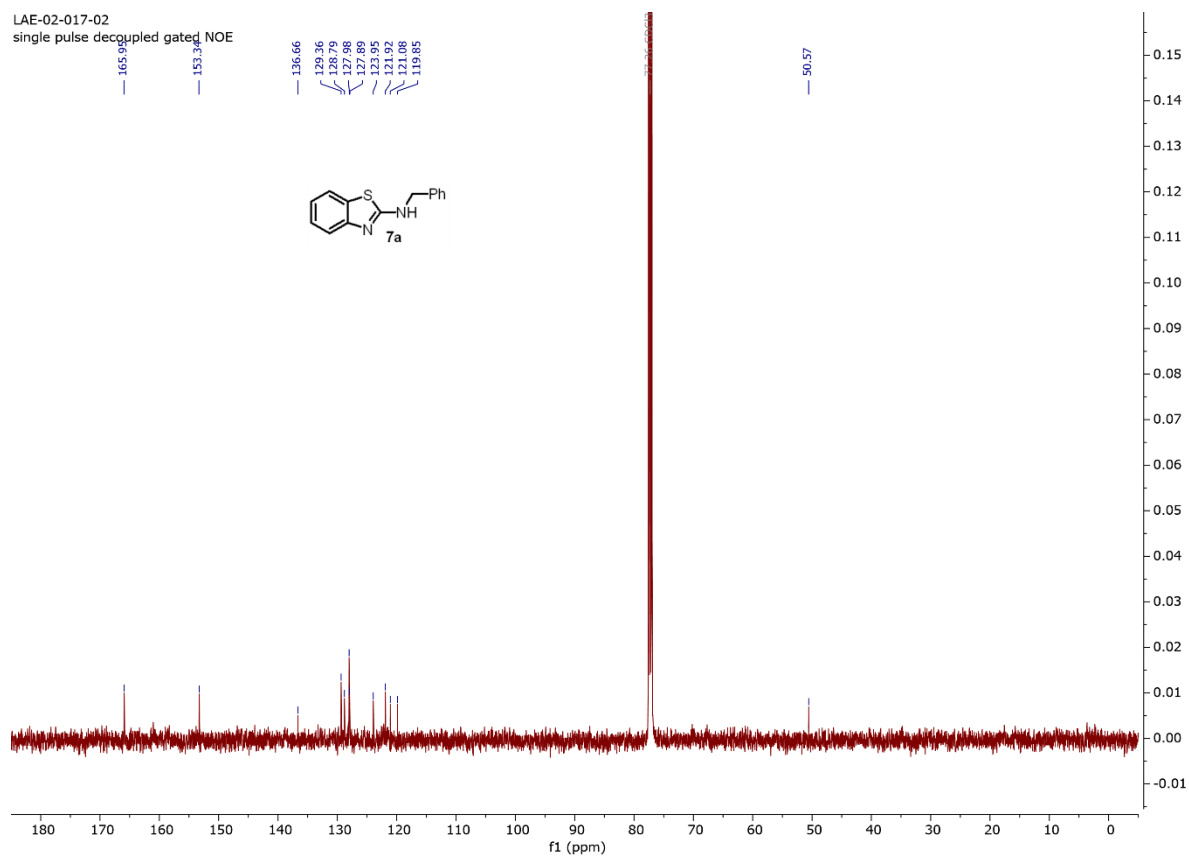
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) N-benzylbenzo[d]thiazol-2-aminu (**34**)



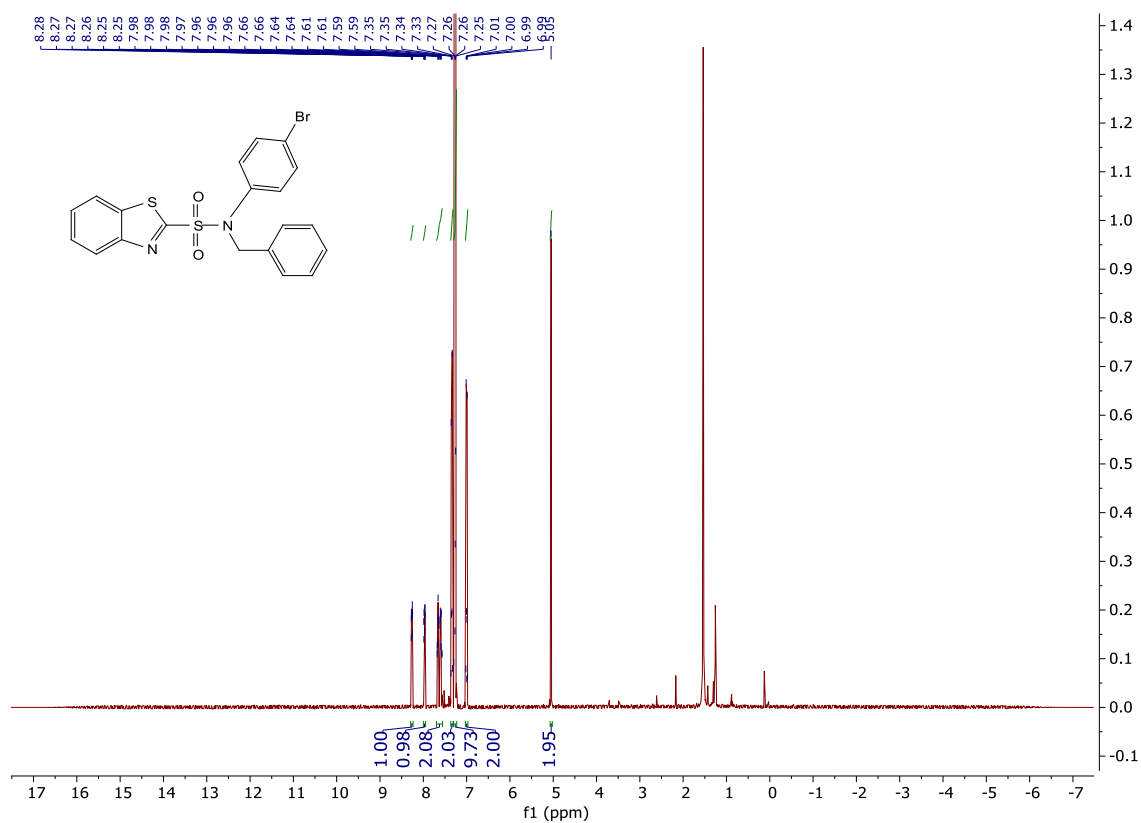
$^{13}\text{C} \{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) N-benzylbenzo[d]thiazol-2-amine (34)

LAE-02-017-02

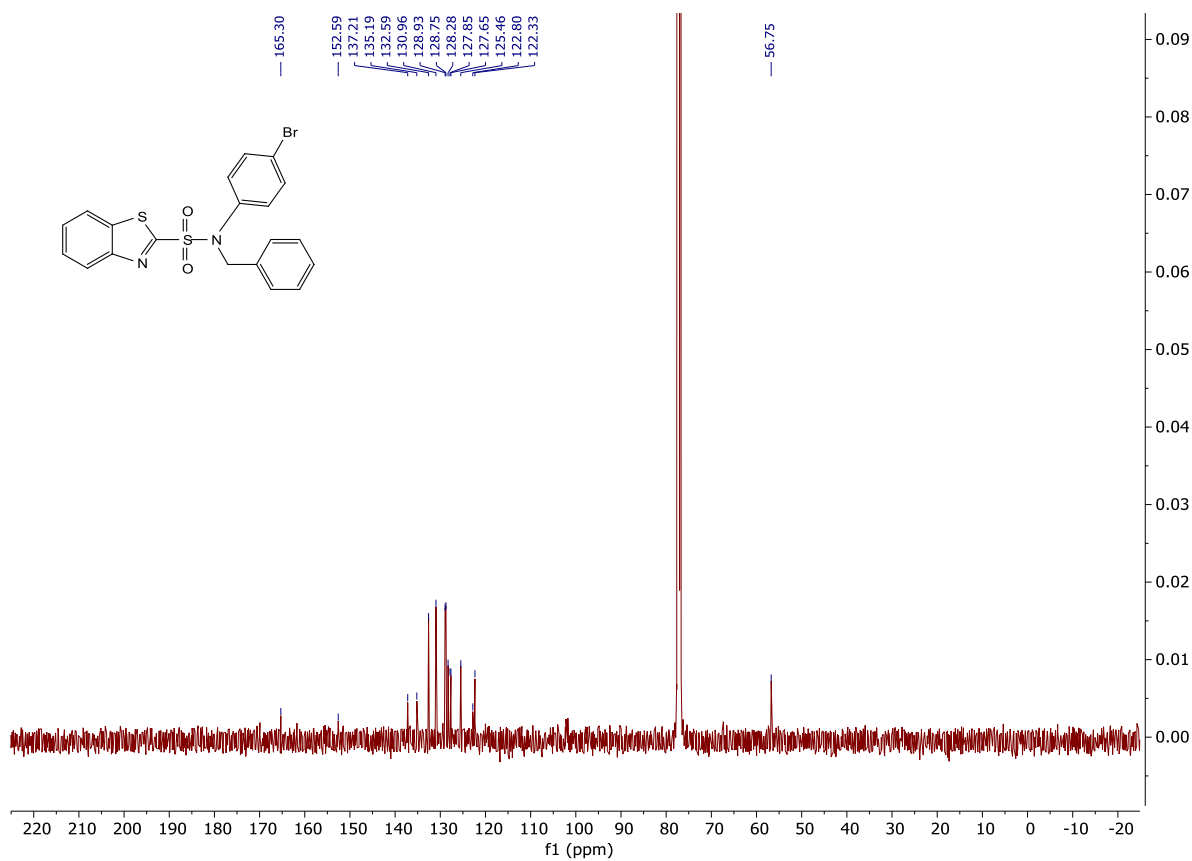
single pulse decoupled gated NOE



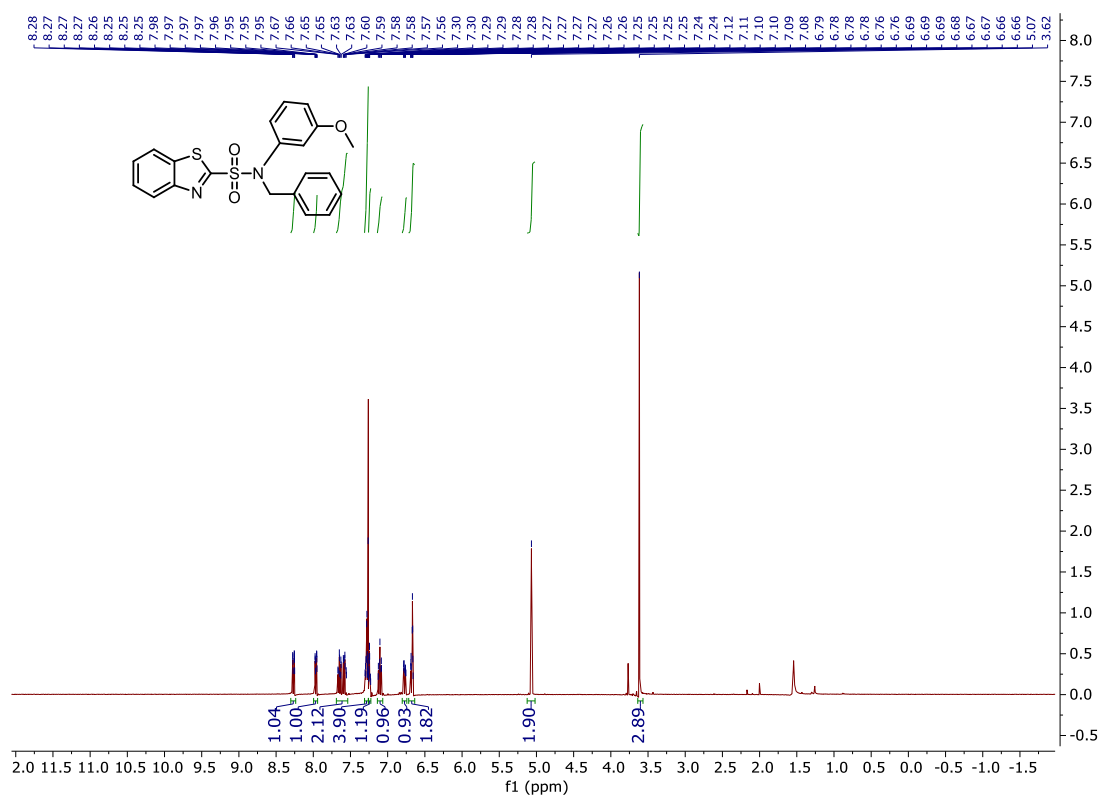
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *N*-benzyl-*N*-(4-bromophenyl)benzo[*d*]thiazole-2-sulfonamid (35a)



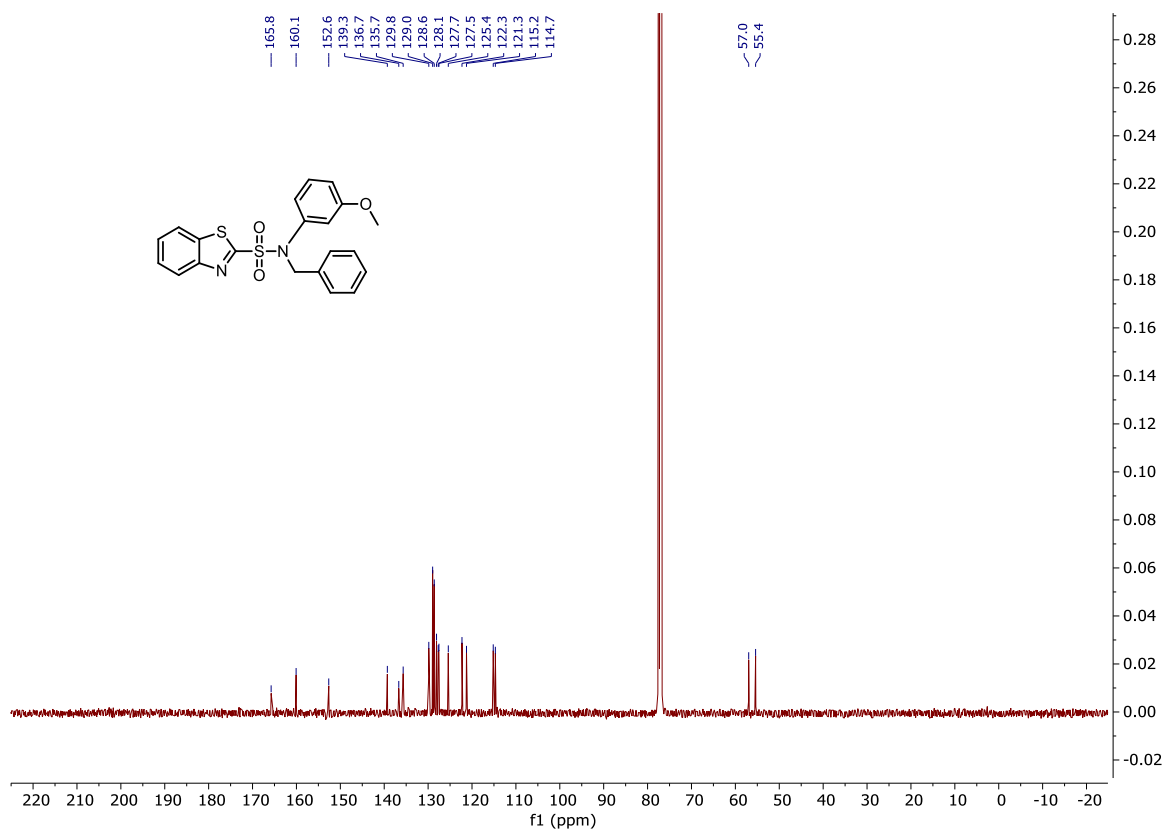
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) *N*-benzyl-*N*-(4-bromophenyl)benzo[*d*]thiazole-2-sulfonamid (35a)



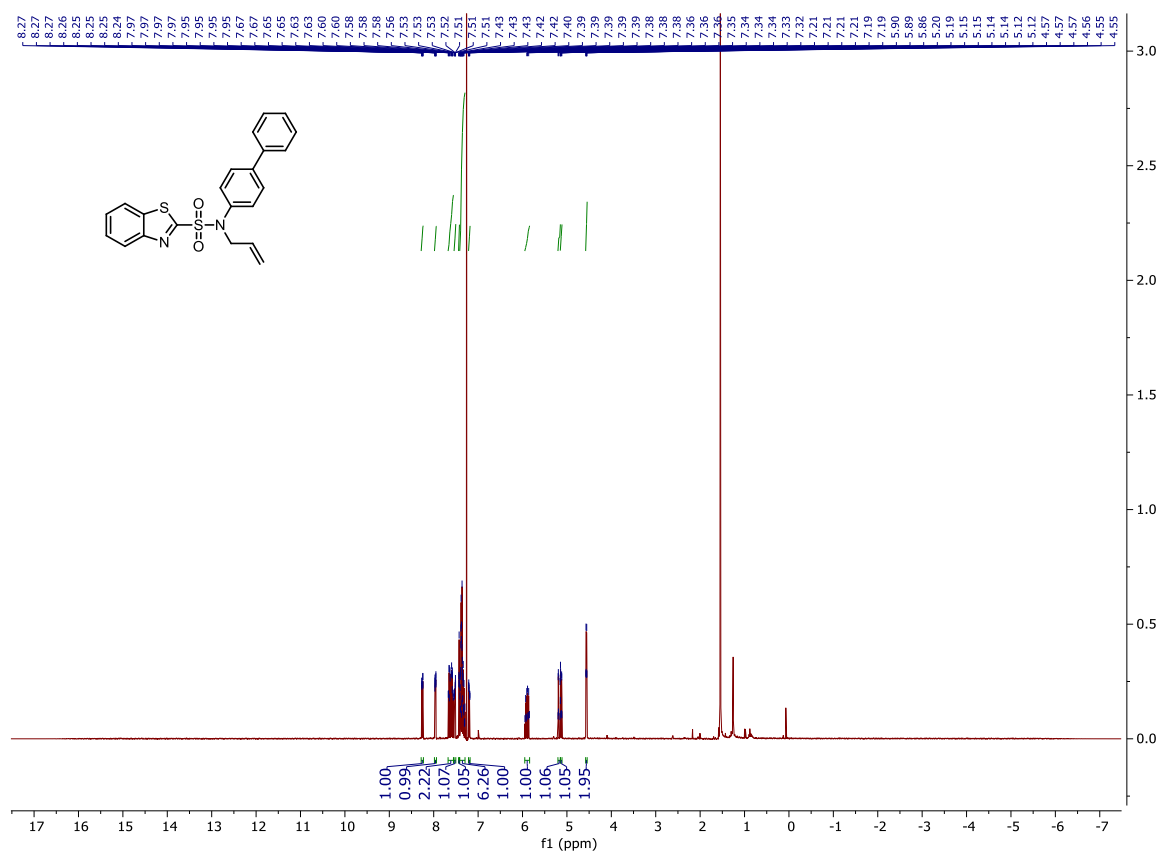
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *N*-benzyl-*N*-(3-methoxyphenyl)benzo[d]thiazole-2-sulfonamid (**35b**)



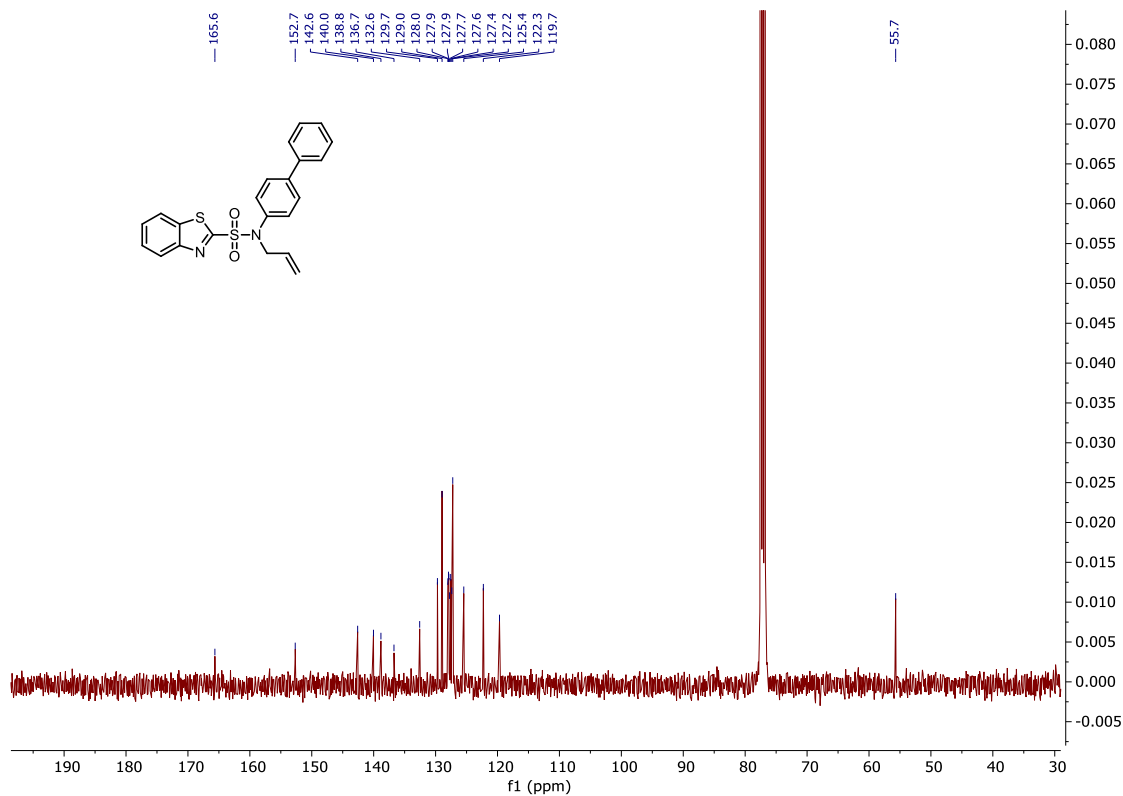
^{13}C [^1H] NMR (101 MHz, CDCl_3) *N*-benzyl-*N*-(3-methoxyphenyl)benzo[d]thiazole-2-sulfonamid (**35b**)



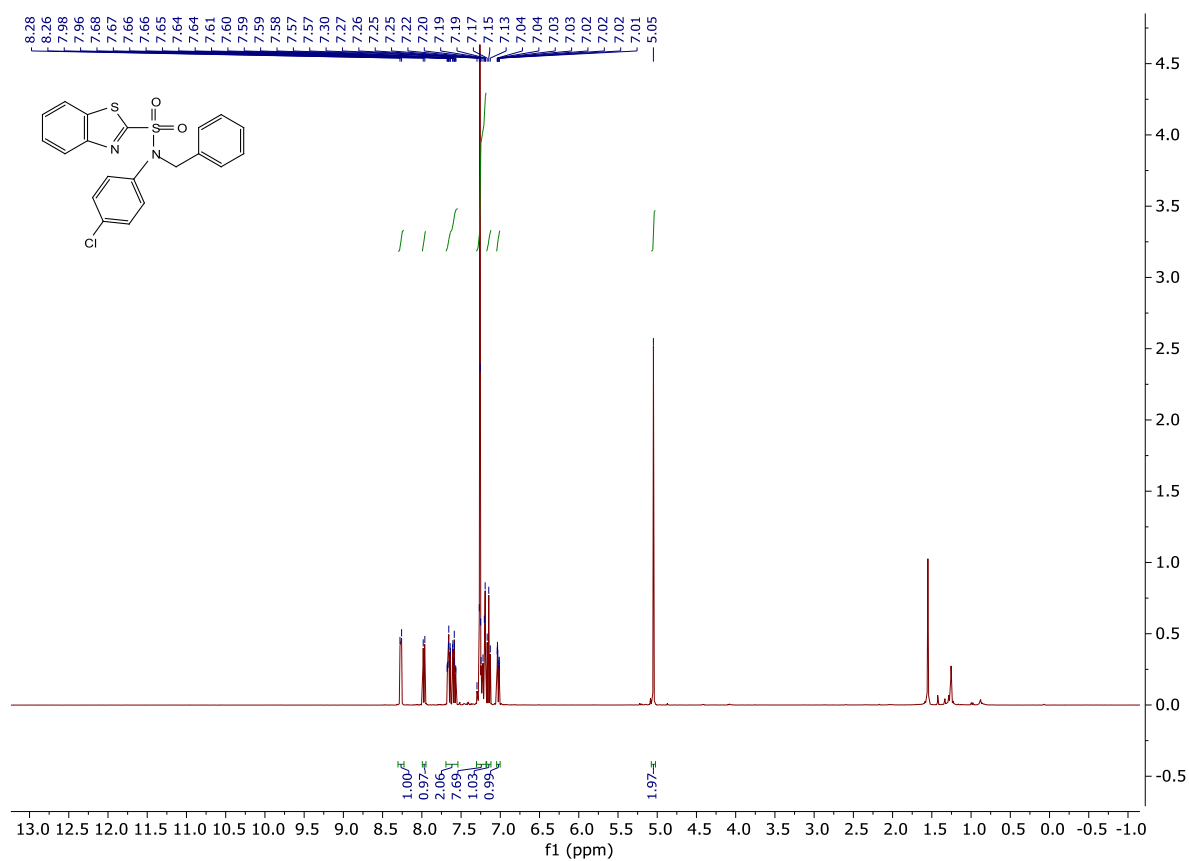
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *N*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-allylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamid (**35c**)



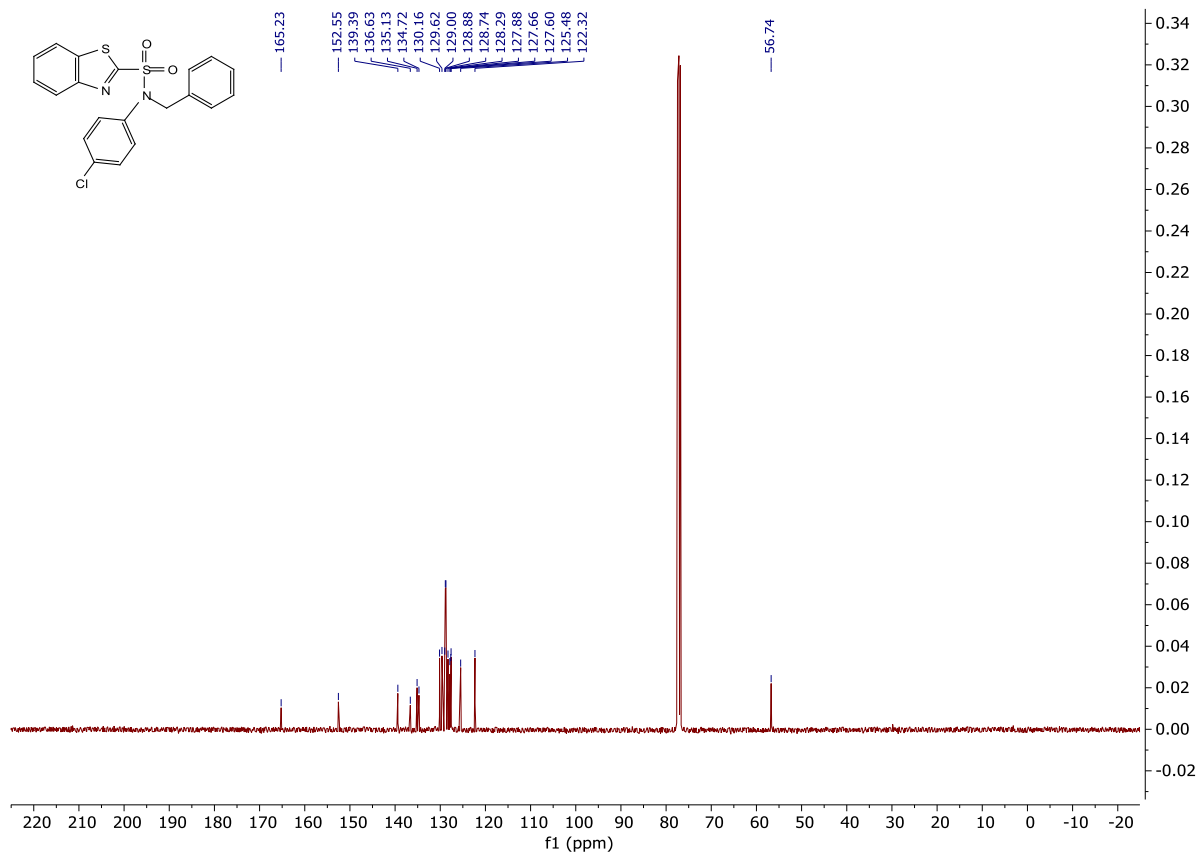
^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3) *N*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-allylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamid (**35c**)



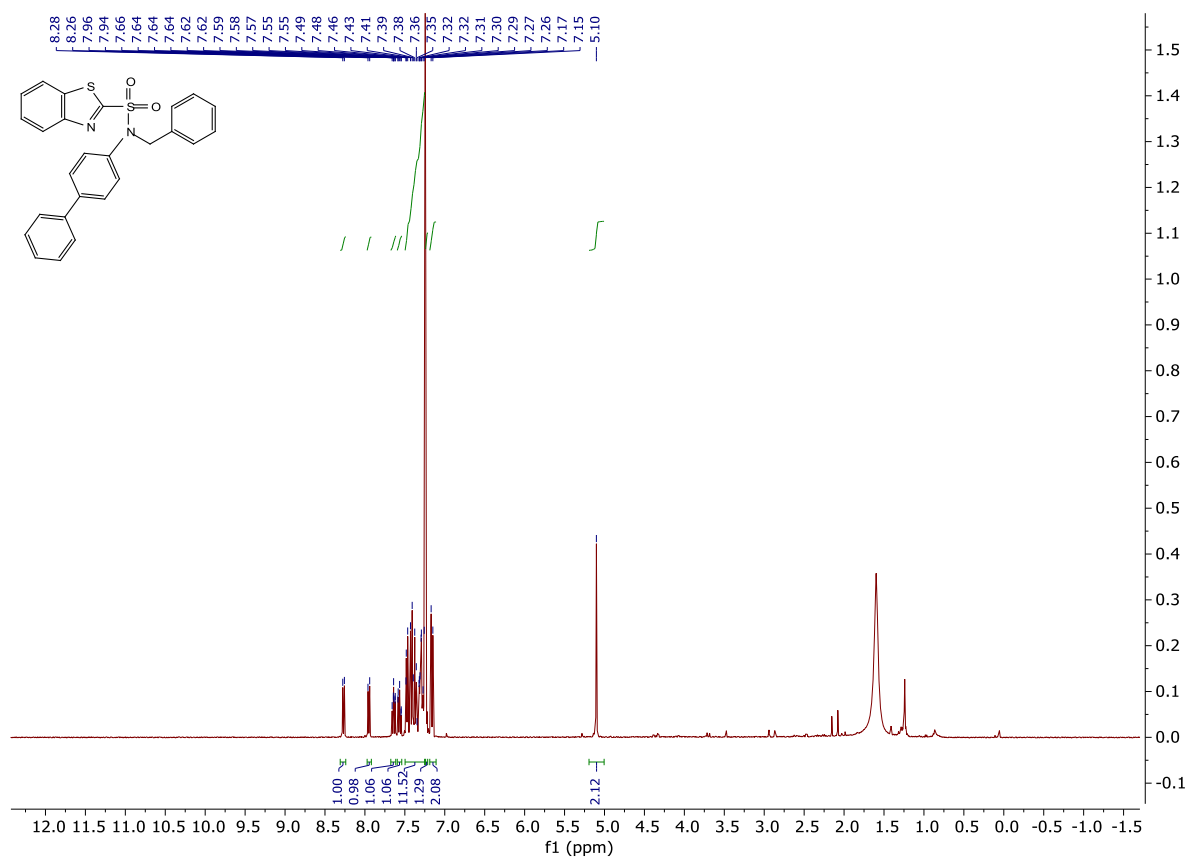
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) N-benzyl-N-(4-chlorophenyl)benzo[d]thiazole-2-sulfonamide (35d)



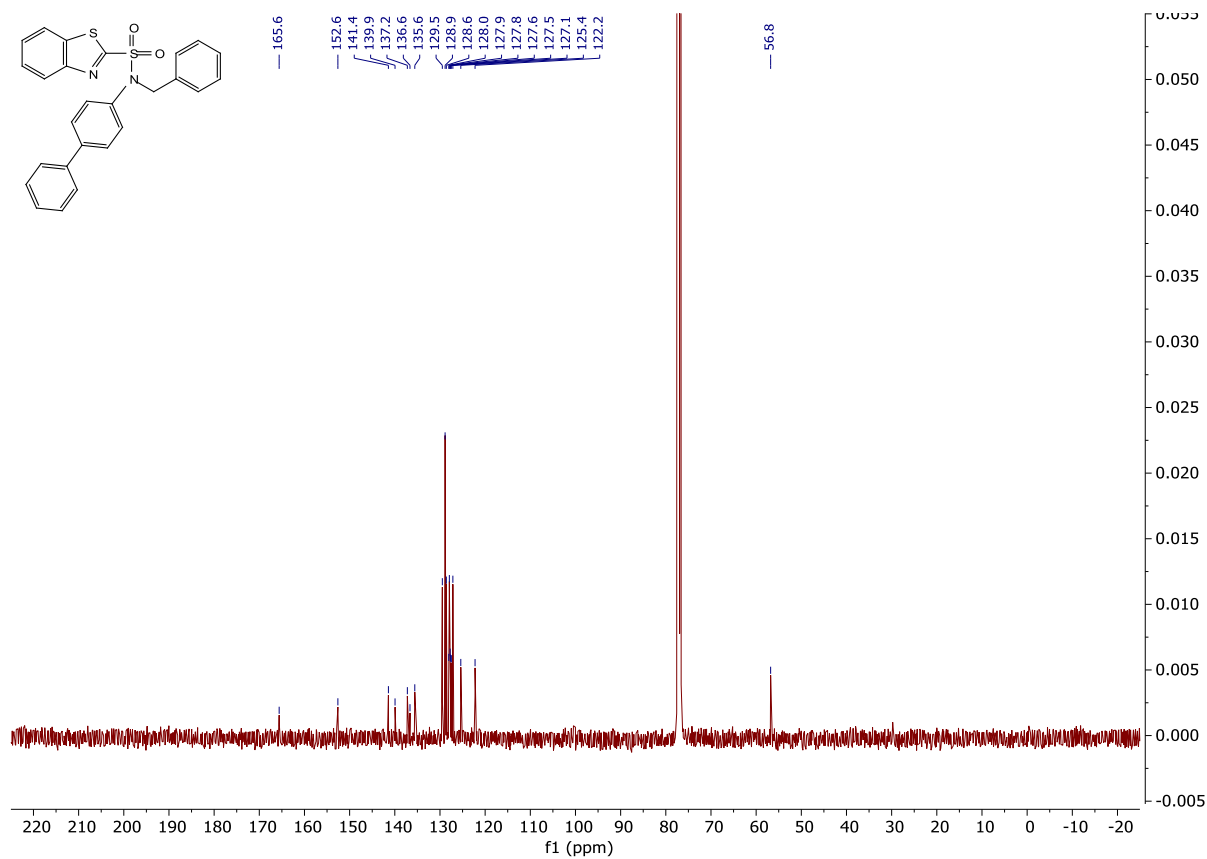
¹³C {¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) of N-benzyl-N-(4-chlorophenyl)benzo[d]thiazole-2-sulfonamide (35d)



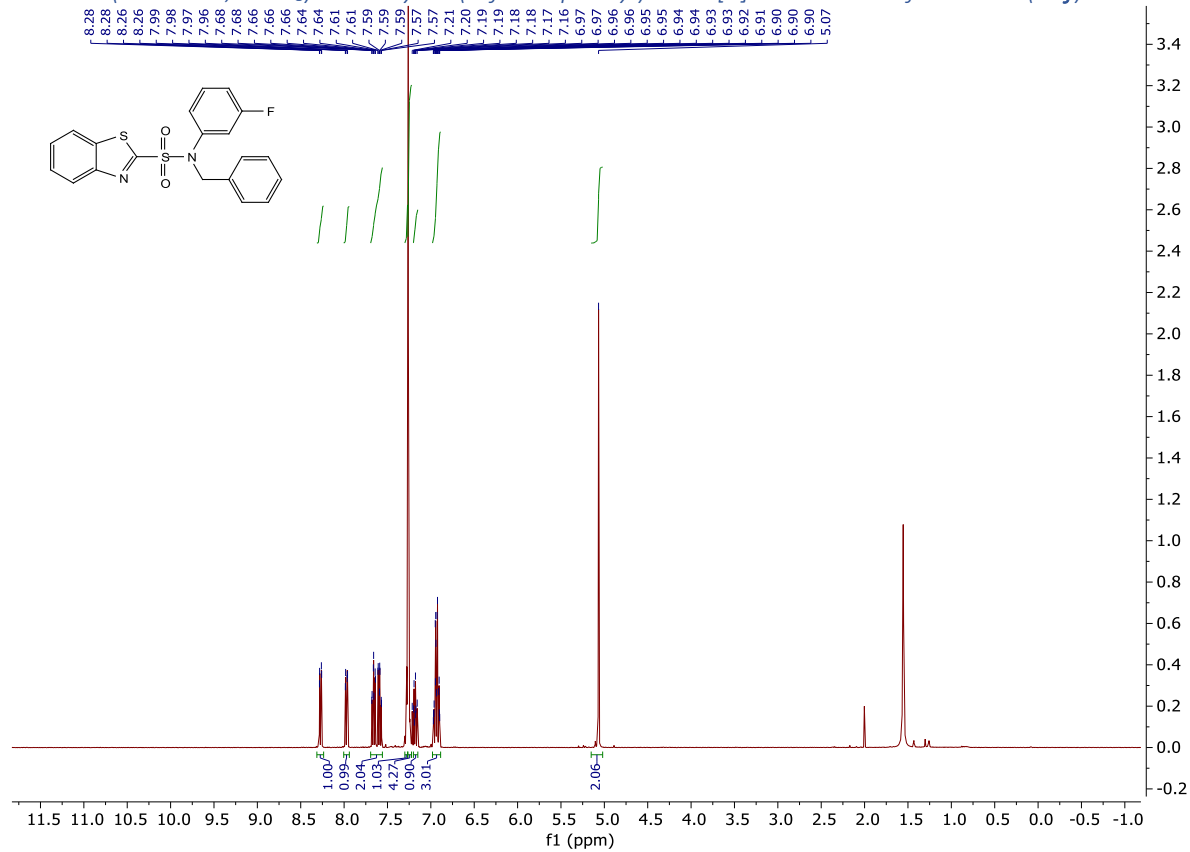
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *N*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-benzylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamid (**35e**)



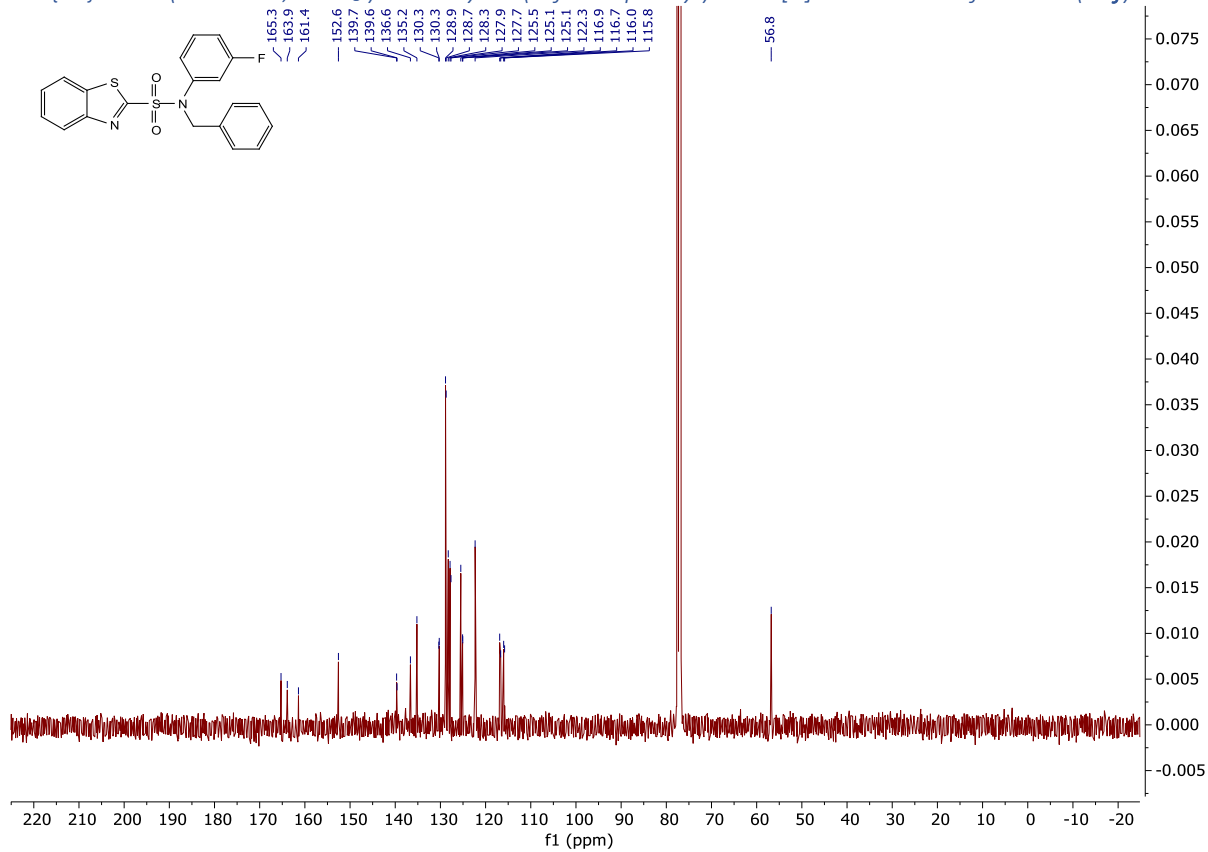
^{13}C { ^1H } NMR (101 MHz, CDCl_3) *N*-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-benzylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamid (**35e**)



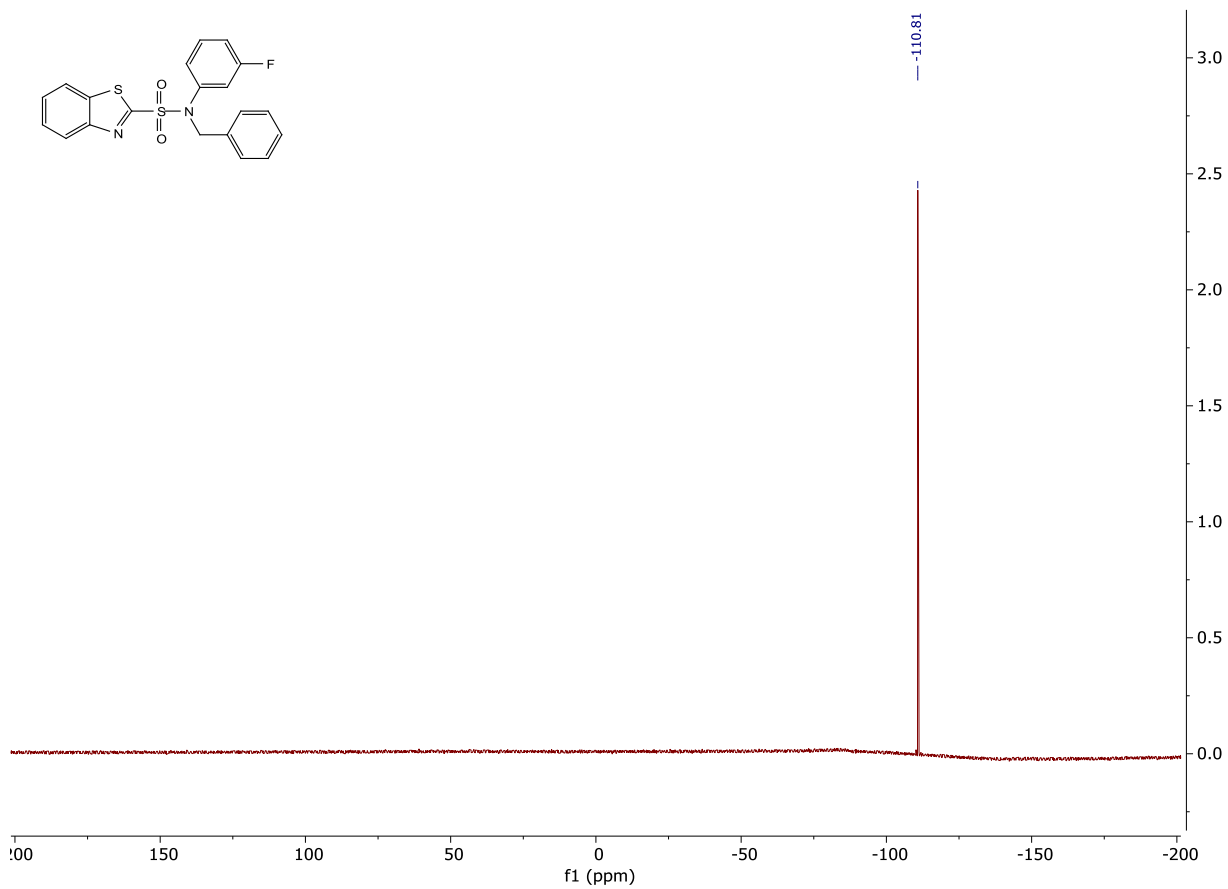
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) N-benzyl-N-(3-fluorophenyl)benzo[d]thiazole-2-sulfonamidu (35f)



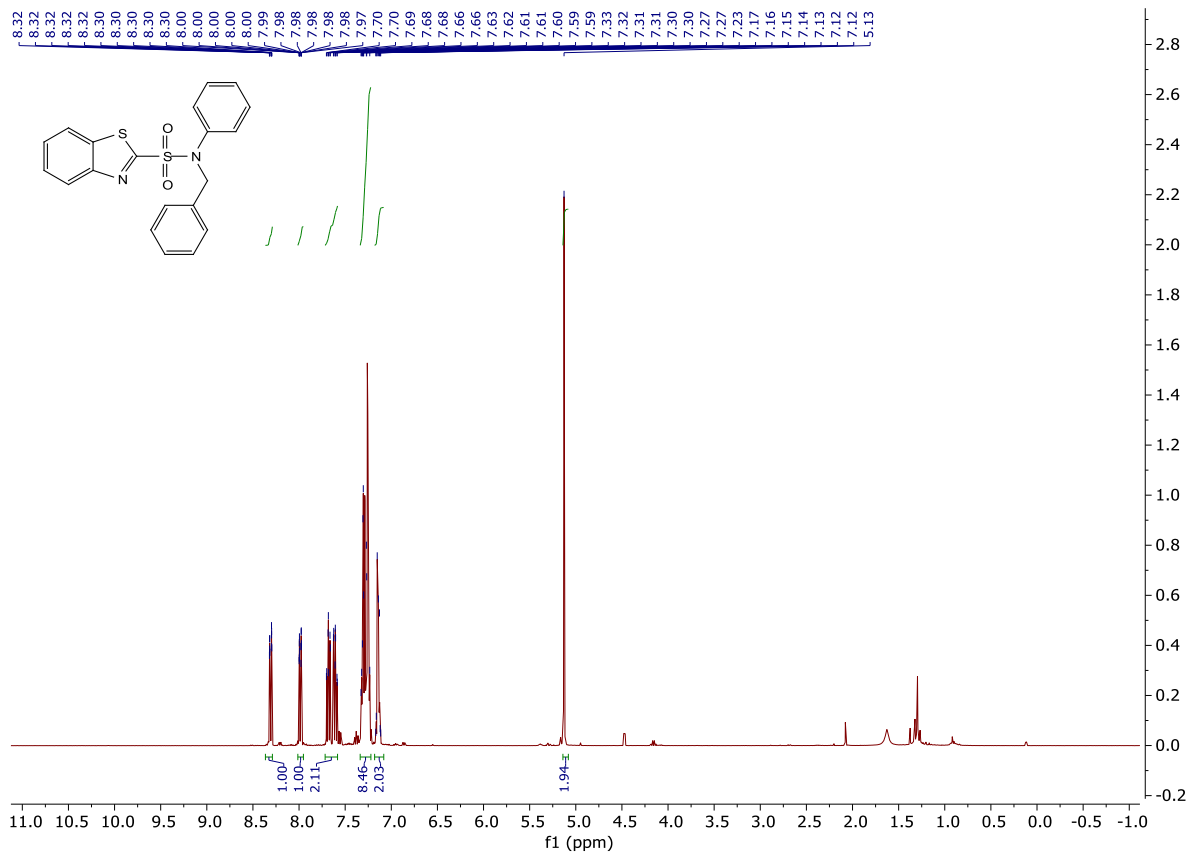
^{13}C { ^1H } NMR (101 MHz, CDCl_3) *N*-benzyl-*N*-(3-fluorophenyl)benzo[*d*]thiazole-2-sulfonamid (**35f**)



^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) *N*-benzyl-*N*-(3-fluorophenyl)benzo[*d*]thiazole-2-sulfonamid (**35f**)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) N-benzyl-N-phenylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamid (35g)



¹³C {¹H} NMR (101 MHz, CDCl₃) N-benzyl-N-phenylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamid (35g)

