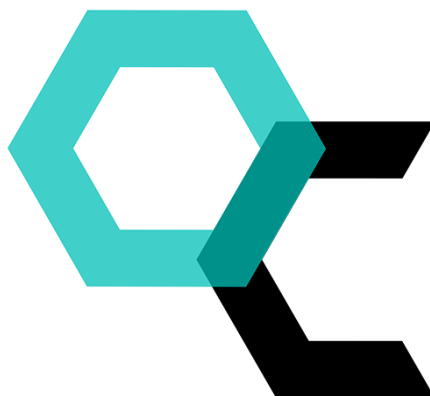


UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
Katedra organické chemie



Syntéza axiálně chirálních benzimidazolů
substituovaných v poloze 7 *p*-tolylem

Bc. Jana POSPÍŠILOVÁ

Diplomová práce

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

Chemie
Organická chemie
Prezenční
doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci, 6. 5. 2019

Podpis

Poděkování

Děkuji především doc. RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D. za příkladné vedení této práce a cenné připomínky při jejím zpracování. Dále bych chtěla poděkovat kolegům z laboratoře 3.023 za vytvoření příjemného pracovního prostředí. V poslední řadě děkuji za grantovou podporu IGA_PrF_2019_027.

Bibliografická identifikace:

Jméno a příjmení autora: Bc. Jana Pospíšilová
Název práce: Syntéza axiálně chirálních benzimidazolů substituovaných v poloze 7 *p*-tolylem
Typ práce: Diplomová
Pracoviště: Katedra organické chemie,
Přírodovědecká fakulta, UPOL
Školitel: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.
Rok obhajoby práce: 2019

Abstrakt:

Diplomová práce popisuje syntézu axiálně chirálních benzimidazolů substituovaných v poloze 7 *p*-tolylem. Syntéza vychází z 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzenu, který byl podroben aromatické nukleofilní substituci. Následoval Suzuki-Miyaura cross-coupling, redukce nitroskupiny a finální cyklizace na deriváty benzimidazolu s možností různé substituce na 3 místech v molekule. Cílové deriváty vznikají jako racemická směs. Rozlišení jednotlivých enantiomerů bylo provedeno zavedením dalšího chirálního centra do molekuly, čímž vznikly na NMR rozlišitelné diastereomery.

Klíčová slova: axiální chiralita, atropoizomerie, benzimidazoly

Počet stran: 83

Počet příloh: 1

Jazyk: čeština

Bibliographical identification:

Author's first name and surname: Bc. Jana Pospíšilová
Title: Synthesis of axially chiral benzimidazoles substituted with *p*-tolyl at position 7
Type of thesis: Diploma
Department: Department of Organic Chemistry,
Faculty of Science at Palacky University,
Olomouc
Advisor: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

The year of presentation: 2019

Abstract:

The thesis describes the synthesis of axially chiral benzimidazoles substituted at the position 7 with *p*-tolyl. The synthesis is based on 1-chloro-2-fluoro-3-nitrobenzene which has been subjected to aromatic nucleophilic substitution. Followed by Suzuki-Miyaura cross-coupling, reduction of the nitro group and final cyclization to benzimidazole derivatives with the possibility of different substitutions at 3 sites in the molecule. Target derivatives are formed as a racemic mixture. Resolution of the individual enantiomers was carried out by introducing an additional chiral center into the molecule, creating diastereoisomers distinguishable by the NMR.

Keywords: axial chirality, atropisomerism, benzimidazoles

Number of pages: 83

Number of appendixes: 1

Language: czech

Seznam zkratek

AcOH	kyselina octová
ALK	anaplastická lymfomová kináza
BINAP	2,2'-bis(difenyfosfino)-1,1'-binaftyl
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
BuOH	butanol
CDK	cyklin-dependentní kináza
CPME	cyklopentyl methyl ether
DCM	dichlormethan
DEA	diethylanilin
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DYRK1A	Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 1A
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid
ee	enantiomeric excess
EtOAc	ethylacetát
EtOH	ethanol
ESI-TOF	Electrospray Ionisation Time-of-Flight
GSK3a/b	Glycogen Synthase Kinase 3alpha/beta
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High-resolution Mass Spectrometry
hURAT1	Human Uric Acid Transporter 1
MeOH	methanol
MS	Mass Spectrometry
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
PIM1	Proto-oncogene Serine/Threonine Protein Kinase
pyr	pyridin
QUINAP	(<i>RS</i>)-1-(2-difenyfosfino-1-naftyl)isochinolin
rt	room temperature
RVO	rotační vakuová odparka
SEGPHOS	4,4'-bi-1,3-benzodioxol-5,5'-diylbis(difenyfosfan)
SFC	superkritická fluidní chromatografie
t-BuOK	<i>terc</i> -butoxid draselný

TEA	triethylamin
TFA	trifluoroctová kyselina
TFAA	anhydrid kyseliny trifluoroctové
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
TMEDA	tetramethylethyldiamin
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography
XPhos	2-dicyklohexylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl

Obsah

1. Úvod.....	11
2. Cíl práce.....	12
3. Teoretická část.....	13
3. 1. Úvod do axiální chiralitý	13
3. 2. Atropoizomery v medicíně.....	14
3. 3. Atropoizomerie v přírodních látkách.....	16
3. 3. Chirální katalyzátory	18
3. 3. 1. BINAP	19
3. 3. 2. QUINAP	20
3. 3. 3. BINOL	21
3. 4. Využití chirálních benzimidazolů	22
3. 4. 1. Organokatalyzátory	23
3. 4. 2. Katalýza na bázi kovu.....	24
3. 4. 3. Chirální komplexy z heterocyklických karbenů.....	26
3. 4. 4. Kinetické rozlišení.....	28
3. 4. 5. Chirální molekulární rozpoznávání	30
3. 4. 6. Indukovaný cirkulární dichroismus.....	30
3. 4. 7. Další výzkum benzimidazolů	31
4. Výsledky a diskuze.....	32
4. 1. Reakční schéma a použité reaktanty	32
4. 2. Syntetická cesta č. 1	34
4. 2. 1. Aromatická nukleofilní substituce.....	34
4. 2. 2. Suzuki-Miyaura cross-coupling	39
4. 2. 3. Redukce nitroskupiny	41
4. 2. 4. Cyklizace na deriváty benzimidazolu	43
4. 2. 4. 1. Vodík jako R ³ substituent	43
4. 2. 4. 2. Ketoskupina jako R ³ substituent.....	43
4. 2. 4. 3. Methyllová skupina jako substituent R ³	44

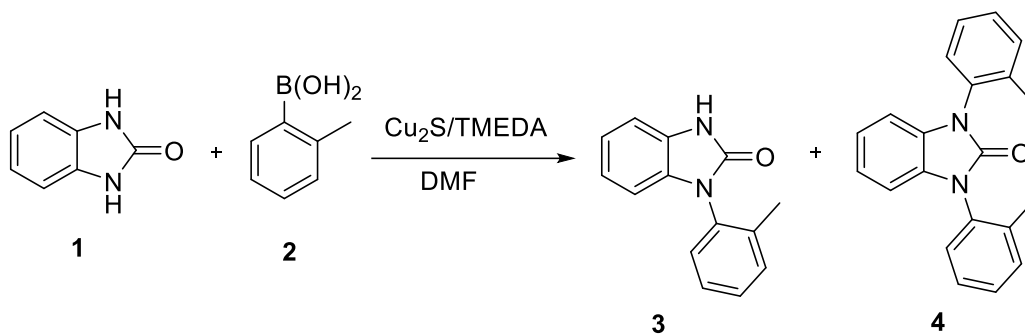
4. 2. 4. 4. Fenyl jako substituent R ³	45
4. 2. 4. 5. CF ₃ jako substituent R ³	47
4. 3. Syntetická cesta č. 2	51
4. 3. 1. Redukce nitroskupiny	51
4. 3. 2. Suzuki-Miyaura cross-coupling	52
4. 4. Rozdělení atropoizomerů	53
4. 4. 1. Reakce s (S)-(+)-fenylglycinolem	53
4. 4. 2. Reakce s chirálními aminy	53
4. 4. 2. 1. Hydrolyza nitrilové skupiny	54
4. 4. 2. 2. Tvorba chirálního amidu	56
5. Experimentální část	62
5. 1. Syntéza	62
5. 1. 1. 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzoová kyselina	62
5. 1. 2. 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitril	63
5. 1. 3. 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril	64
5. 1. 4. 2-((4'-methoxy-3-nitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril	64
5. 1. 5. 2-((2-nitro-6-(pyridin-4-yl)fenyl)amino)benzonitril	65
5. 1. 6. 2-((2',6'-dimethoxy-3-nitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril	66
5. 1. 7. 2-((3,4'-dinitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril	66
5. 1. 8. 2-((3-nitro-4'-(trifluormethyl)-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril	67
5. 1. 9. 2-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)benzonitril	68
5. 1. 10. 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril	68
5. 1. 11. 2-(7-(<i>p</i> -tolyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)benzonitril	69
5. 1. 12. 2-(2-oxo-7-(<i>p</i> -tolyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)benzonitril	70
5. 1. 13. 2-(2-methyl-7-(<i>p</i> -tolyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)benzonitril	71
5. 1. 14. 2-(2-fenyl-7-(<i>p</i> -tolyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)benzonitril	71
5. 1. 15. <i>N</i> -(2-((2-kyanofenyl)amino)-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-3-yl)-2,2,2- trifluoroacetamid	72
5. 1. 16. 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzoová kyselina	73

5. 1. 17. methyl 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoát	73
5. 1. 18. methyl 2-((4'-methyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoát.....	74
5. 1. 19. 2-(7-(<i>p</i> -tolyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)benzoová kyselina	75
5. 1. 20. (<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-fenylethyl)-2-(7-(<i>p</i> -tolyl)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)benzamid	76
5. 1. 21. (<i>S</i>)-2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-yl)- <i>N</i> -(1-fenylethyl)benzamid	76
6. Závěr.....	78
7. Seznam literatury	79
Příloha I: NMR spektra	

1. Úvod

Tato diplomová práce svým zaměřením navazuje na předchozí výzkum Katedry organické chemie Univerzity Palackého v Olomouci, ve kterém byly připraveny deriváty benzimidazolu pomocí Chan Lam cross-couplingové reakce.¹ Jak se později prokázalo, některé z těchto derivátů vykazovaly atropoizomerii (**Schéma 1**).

Schéma 1: Chan Lam cross-coupling vedoucí k axiálně chirálním benzimidazolům¹



Jelikož axiálně chirální benzimidazoly nejsou příliš známy a v literatuře dostatečně popsány, rozhodli jsme se na tento jev zaměřit. Benzimidazoly všeobecně jsou farmakologicky významné látky, vykazující celou řadu biologických aktivit.² Chirální benzimidazoly mohou najít také uplatnění v asymetrické syntéze jako organokatalyzátory nebo chirální ligandy.³

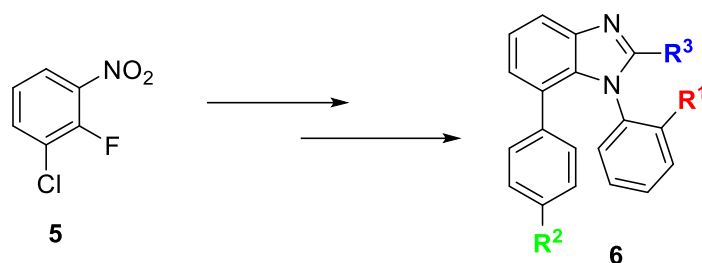
Práce je věnována syntéze potenciálně axiálně chirálních derivátů benzimidazolu substituovaných v poloze 7 *p*-tolylem. Protože vzniklé atropoizomery vznikají jako racemická směs, byla řešena i otázka jejich rozdělení na jednotlivé enantiomery a to zavedením dalšího chirálního centra a vzniku diastereomerů, které by bylo možné od sebe separovat.

Teoretická část práce přibližuje problematiku axiální chiralitě a to zejména u farmakologicky zajímavých látek. Jelikož se v praktické části budu zabývat syntézou potencionálně chirálních benzimidazolů, je v dalších kapitolách teoretické části řešena možnost využití chirálních benzimidazolů v praxi.

2. Cíl práce

Hlavním cílem práce je syntéza potencionálně axiálně chirálních benzimidazolů s možností rozmanitosti struktury na 3 místech skeletu. Výchozí látkou syntézy byl zvolen 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzen kvůli možnosti Suzuki-Miyaura cross-couplingu s kyselinou *p*-tolylboronovou a tedy následnému vzniku derivátů benzimidazolu se substitucí *p*-tolylem v poloze 7. Dalším cílem bylo vhodné podmínky pro Suzuki-Miyaura cross-coupling testovat s dalšími boronovými kyselinami či jejich deriváty. Variabilní substituce na R³ byla zajištěna použitím různých cyklizačních činidel (**Schéma 2**).

Schéma 2: Naznačená reakce od výchozí látky k cílovým derivátům



Pokud by byly cílové deriváty axiálně chirální, vznikaly by ve formě racemátu. K rozlišení enantiomerů bylo v plánu zavedení dalšího chirálního centra do molekuly, kdy by došlo k tvorbě diastereomerů rozlišitelných pomocí NMR. Dalším účelem práce je zjistit, zda postačuje vodík jako substituent R³ ke vzniku atropoizomerů a případně studium stability jejich konformace při zvýšené teplotě.

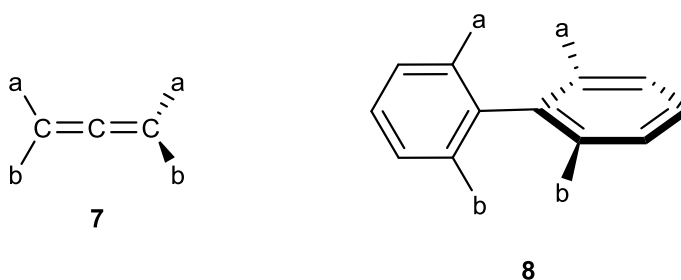
3. Teoretická část

V této části práce bude přiblížena problematika axiální chiralita. S ohledem na vlastní experimentální část práce se v teoretické části budu nejdříve zabývat atropoizomerií a jejím praktickým využitím. Jelikož se v praktické části budu zabývat syntézou potencionálně chirálních benzimidazolů, je v dalších kapitolách teoretické části řešena zejména možnost využití chirálních benzimidazolů.

3. 1. Úvod do axiální chiralita

V roce 1922 byla poprvé optická aktivita u určitých látek vysvětlena jako důsledek axiální chiralita.⁴ Termín axiální chiralita je používán ve stereochemii a je výsledkem nerovinného uspořádání čtyř skupin v párech kolem osy chiralita. Jako příklad jsou uvedeny alleny (**7**, **Obrázek 1**) a atropoizomerie ortho-substituovaných bifenyliů (**8**). Konfigurace v molekulárních entitách, které mají axiální chiralitu, jsou specifikovány stereodeskriptory R_a a S_a (nebo P a M).⁵

Obrázek 1: Příklady axiální chiralita⁵



Atropoizomerii můžeme definovat jako konformační izomerii, která je zapříčiněna znemožněním rotace kolem jednoduché vazby, a jednotlivé konformery mohou být izolovány. Tento koncept je úzce spojen s konformační bariérou a podmínkami, za kterých mohou být konformery rozděleny.⁶

Pro axiální chiralitu v biarylových molekulách platí dva obecné předpoklady: rotačně stabilní osa a přítomnost různých substituentů na obou stranách osy. Velký vliv na rotační stabilitu má teplota.⁷ Biarylové sloučeniny s nízkým stupněm sterického bránění je možné rozlišit na atropoenantiomery (nebo atropodiastereomery, při nesymetrické substituci) při velkém ochlazení.⁸ Naopak biarylové sloučeniny, které jsou axiálně chirální při pokojové teplotě, mohou atropoizomerizovat záhřevem.⁹

Atropoizomery jsou chápány jako fyzikálně oddělitelné látky, když při dané teplotě mají poločas racemizace alespoň 1000 s. Minimální bariéra volné energie se tedy s teplotou mění. Konformační stabilita axiálně chirálních biarylových sloučenin závisí na sterické náročnosti substituentů v blízkosti chirální osy, přítomnosti a

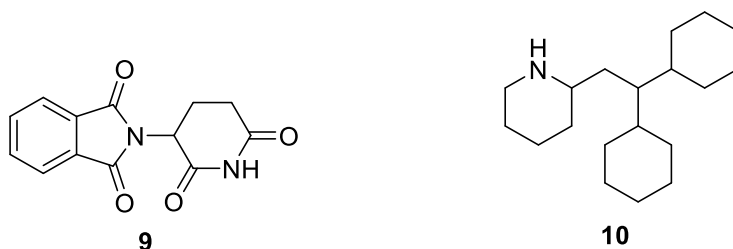
charakteru přemostění v molekule a případné další procesy (například fotochemické nebo chemicky indukované procesy).¹⁰

Axiální chiralita pozorovaná u přírodních i syntetických látek byla dlouhou dobu považována spíše za raritu. To se však změnilo, když bylo zjištěno, že konfigurace na biarylové ose hraje důležitou roli ve farmaceutických vlastnostech biologicky aktivních látek¹¹ a axiální chiralita je základem pro použití reagentů a katalyzátorů v asymetrické syntéze.¹²

3. 2. Atropoizomery v medicíně

Moderní farmaceutický průmysl je silně ovlivněn chiralitou. Jak je dobře známo, enantiomery se mohou výrazně lišit v biologické aktivitě, farmakokinetice a toxicitě.¹³ Například enantiomery thalidomidu¹⁴ (**9**, **Obrázek 2**) a perhexilinu¹⁵ (**10**) s centrální chiralitou se nebezpečně liší ve své účinnosti a metabolických vlastnostech. Tato skutečnost zdůrazňuje důležitost řešení stereochemie v rozvoji léků.

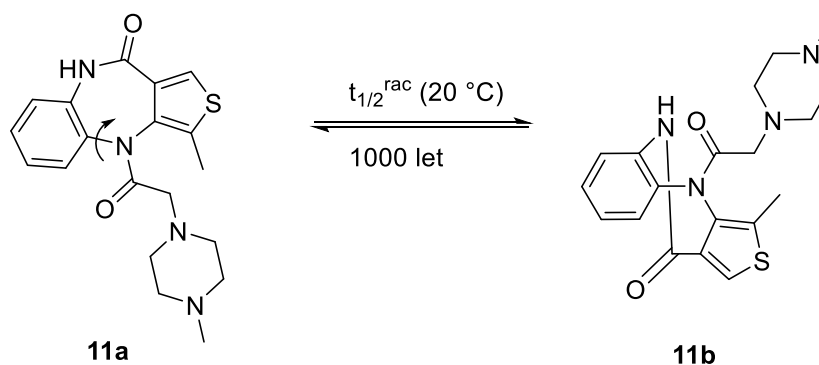
Obrázek 2: Struktury thalidomidu¹⁴ a perhexilinu¹⁵



Dlouho opomíjeným zdrojem chiralit v biologicky aktivních látkách je atropoizomerie. Pokud jsou tyto stereoizomery od sebe oddělitelné, pak mohou být důsledky pro farmaceutický výzkum podobné jako u sloučenin s klasickým chirálním centrem.

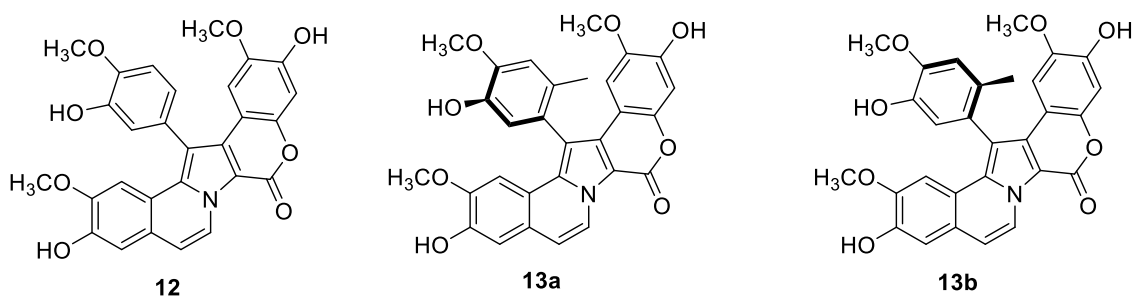
K vývoji atropoizomerních léčiv se využívá dvou strategií. Pokud je racemizační bariéra vysoká, vyvine se jedna čistá, stereochemicky stabilní látka. Jestliže je tato bariéra nízká, léčivo je vyvinuto jako interkonvertující směs stereoizomerů. Příkladem první strategie je léčivo telenzepin (**11**, **Obrázek 3**), selektivní muskarinový antagonist, používaný k léčbě peptických vředů. Poločas racemizace v neutrálním vodném roztoku při 20 °C je 1000 let. Částečného oddělení enantiomerů bylo dosaženo využitím rozdílné afinity k muskarinovým receptorům. (-)-Izomer se ukázal být 500× méně účinný a má mnohem nižší selektivitu než (+)-izomer.¹⁶

Obrázek 3: Racemizace telenzepinu¹⁶



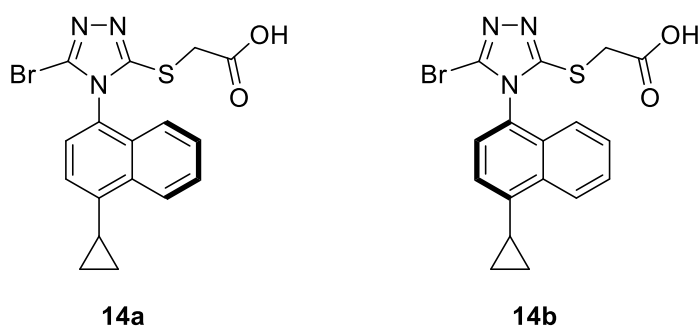
Příkladem vzniku atropoizomerů s rozdílnou biologickou aktivitou je práce Yoshidy¹⁷, který se zabýval studiem methylovaných analogů lamellarinu. Zavedení methylové skupiny do ortho-pozice lamellarinu N (**12**, **Obrázek 4**) způsobilo zamezení rotace, což vedlo k oddělitelným, neinterkonvertujícím atropoizomerům (stabilita po dobu více než 24 hodin při teplotě 120 °C). Látka **13a** sdílí širokou kinázovou aktivitu látky **12** proti CDK1, CDK5, GSK3a/b, PIM1 a DYRK1A. Naproti tomu **13b** inhibuje GSK3a/b, PIM1 a DYRK1A, ale je méně účinný proti CDK. Tento přístup využívá stabilní axiální chiralitu pro lepší přístup k inhibitorům kinázy. Podobně Gustafson¹⁸ využil zavedení ortho-substituce na inhibitech kinázy na bázi pyrrolopyrimidinu k získání selektivity. V práci bylo dokázáno, že atropoizomery se přednostně váží na různé kinázy.

Obrázek 4: Methylová substituce lamellarinu N poskytuje atropoizomery s různými profily inhibice kinázy¹⁷



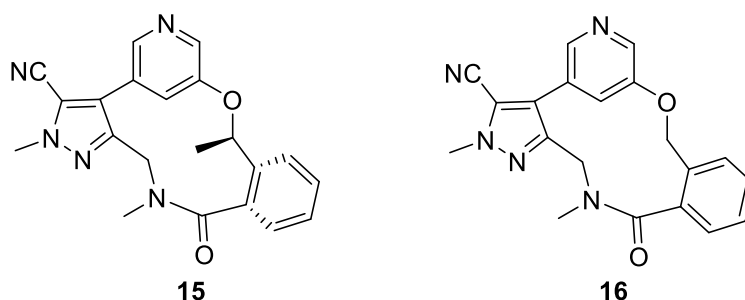
Lesinurad (Zurampic), selektivní inhibitor hURAT1 schválený pro léčbu hyperurikémie a dny, byl vyvinut jako racemát. Atropoizomery byly odděleny pomocí chirální SFC, ukázaly se jako stabilní, a poté byly dále studovány jednotlivě. Závěrem bylo zjištěno, že (+)-lesinurad (**14a**, **Obrázek 5**) inhibuje hURAT1 třikrát účinněji než (-)-lesinurad **14b**.¹⁹

Obrázek 5: Atropoizomery lesinuradu¹⁹



Výzkumníci společnosti Pfizer se zabývali atropisomerismem makrocyclů v optimalizaci vedoucí k lorlatinibu (**15**, **Obrázek 6**) - inhibitoru anaplastické lymfomové kinázy (ALK). Byly provedeny podrobné konformační studie lorlatinibu i jeho demetylovaného derivátu **16**. Ukázalo se, že molekula **16** existuje jako pár izolovatelných atropoizomerů, které byly od sebe odděleny na SFC a charakterizovány. Energie aktivace pro interkonverzi byla změřena na 24,6 kcal. Naproti tomu lorlatinib, který obsahuje chirální methylovou skupinu a existuje jako jediný atropoizomer, neprokázal erozi chiralitu po 24 hodinách při 65 °C.²⁰

Obrázek 6: Lorlatinib a jeho demetylovaný derivát²⁰



3. 3. Atropoizomerie v přírodních látkách

Zdaleka nejběžnějším motivem v oblasti přírodních atropoizomerů je biarylová struktura. Jako příklad těchto látek jsou uvedeny kotanin²¹ (**17**, **Obrázek 7**) a michellamin B (**18**). Michellamin B má využití v léčivech proti HIV.²²

Další známou přírodní látkou, vykazující atropoizomerii, je vankomycin (**19**), který je produkován půdními bakteriemi *Amycolatopsis orientalis*. Jedná se o glykopeptidové antibiotikum, používané jako léčivo poslední volby pro penicilin rezistentní bakteriální infekce. Méně známý je fakt, že vankomycin se v klinické praxi vyskytuje pouze jako P izomer.²³

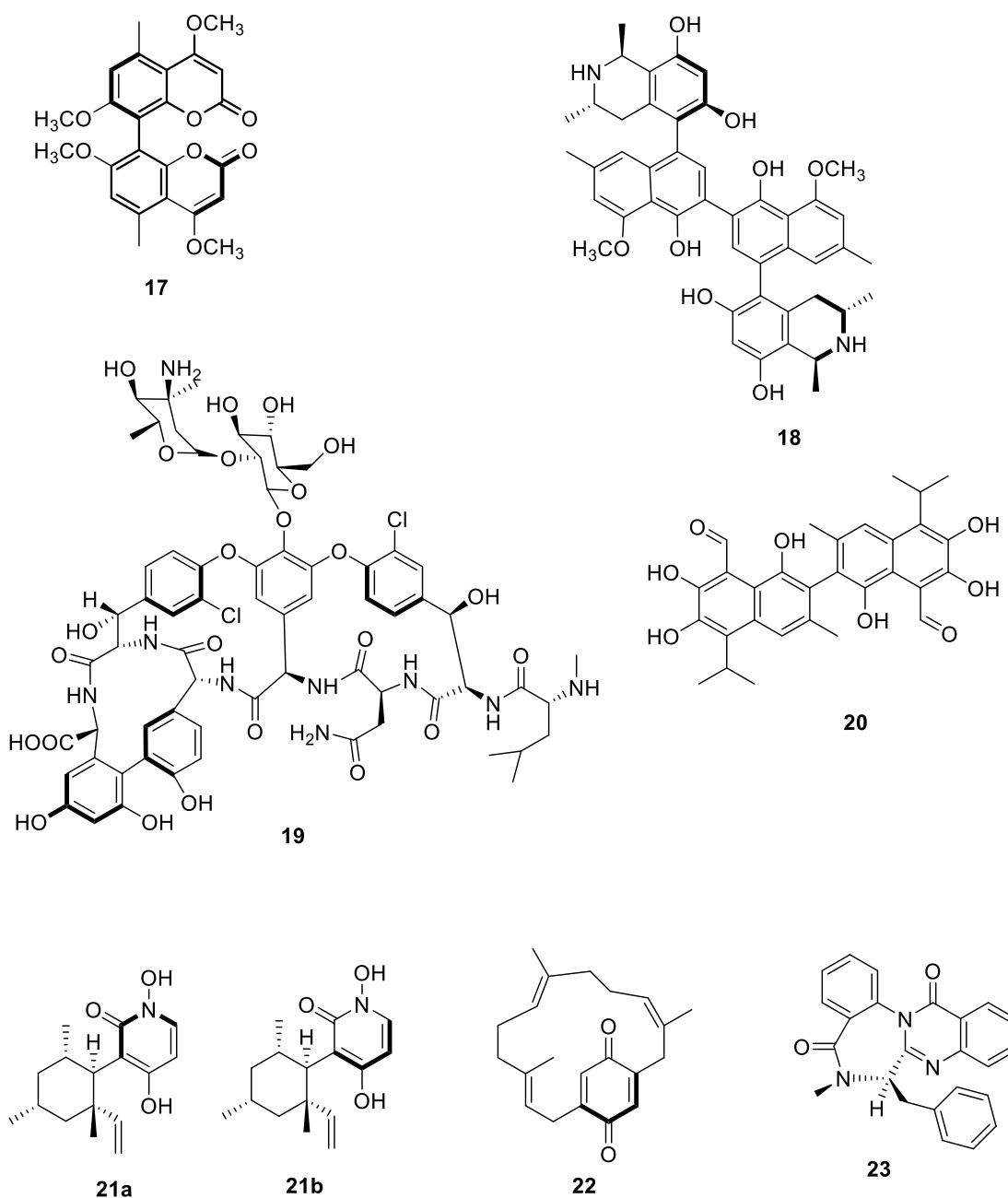
Látka polyfenolového typu, gossypol (**20**), se nachází v bavlníku a používá se jako žlutý pigment. Gossypol prostupuje buňkami a působí jako inhibitor řady enzymů.

Je účinný jako antimalarikum a zkoumají se jeho protinádorové vlastnosti. Aktivním atropoizomerem této látky je jeho M izomer.²⁴

Třída sp^2 - sp^3 atropoizomerů se zřídka vyskytuje v přírodních produktech, zatímco třída sp^3 - sp^3 se obvykle vyskytuje pouze v nepřírodních systémech speciálně navržených pro zabránění rotace. Příkladem přírodních produktů sp^2 - sp^3 jsou cordypyridon A (**21a**) a jeho atropoizomer cordypyridon B (**21b**).²⁵

Další třída atropoizomerů je tvořena látkami, u kterých není znemožněna rotace kolem určité vazby, ale bariéra se tvoří zabráněním rotace středem makrocyklu nebo konformační stabilitou makrocyklu. Jako příklady těchto látek jsou uvedeny longithoron B (**22**) a benzomalvin A (**23**).^{26,27}

Obrázek 7: Vybrané přírodní atropoizomery

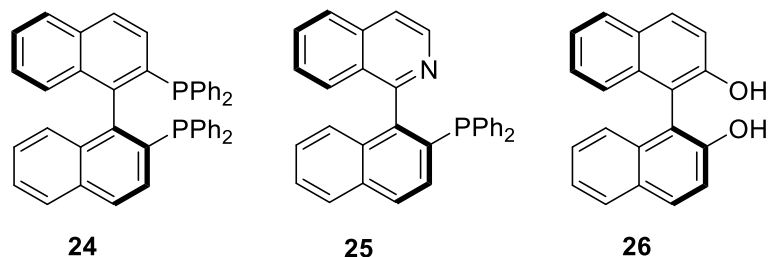


3. 3. Chirální katalyzátory

Atropoizomery jsou často využívány jako katalyzátory a ligandy. Hojně se uplatňují biarylové sloučeniny a heteroaromatické analogy bifenylových sloučenin, kde dochází k zabránění rotace kolem vazby C-N nebo N-N.²⁸ Nejznámějšími axiálně chirálními biarylovými sloučeninami jsou látky BINAP (**24**, **Obrázek 8**), QUINAP (**25**) a BINOL (**26**), které se používají v asymetrické syntéze jako chirální ligandy. Časté použití těchto katalyzátorů je při hydrogenaci, epoxidaci, adici a allylových alkylačních

reakcích.⁷ Dále mohou katalyzovat také Grignardovu a Ullmannovu reakci nebo Suzuki-Miyaura cross-coupling.²⁹

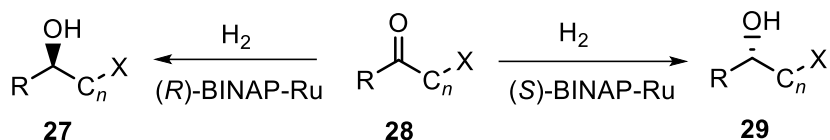
Obrázek 8: BINAP (24), QUINAP (25), BINOL (26)



3. 3. 1. BINAP

V organické syntéze je BINAP používán k enantioselektivním transformacím, které jsou katalyzovány jeho komplexy s rutheniem, rhodiem a palladiem.³⁰ Komplexy BINAPu s rutheniem mají použití v asymetrické hydrogenaci ketonů. Ve struktuře substrátu je nutná přítomnost řídících skupin, jako např. dialkylamino, hydroxy, alkoxy, keto nebo karboxylová skupina. Reakci katalyzovanou tímto komplexem studoval Noyori a kol. a vyvinuli spolehlivou metodu s téměř 100% výtěžky a 100% enantioselektivitou (**Schéma 3**)³¹, která dokáže bezpečně nahradit běžně používanou enzymatickou metodu.

Schéma 3: Enantioselektivní hydrogenace katalyzovaná BINAP-Ru³¹

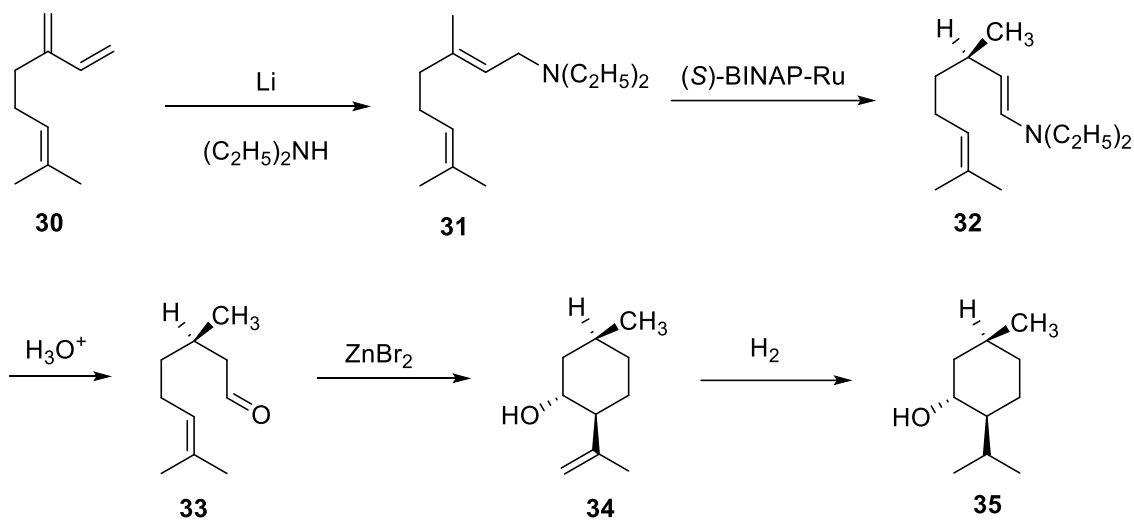


X = heteroatom
 C = sp² nebo sp³ uhlík
 n = 1-3

Firma Takasago vyvinula metodu na výrobu chirálních přírodních produktů jako je menthol nebo citronellal za použití komplexu Ru-BINAP. V 80. letech 20. století vyvinuli elegantní metodu pro syntézu (-)-mentholu z myrcenu. Přidáním diethylaminu za katalýzy lithiem došlo k transformaci myrcenu (**30**, **Schéma 4**) na diethylgeranylamin (**31**). Ten je potom katalyticky izomerizován na chirální 3*R*-citronellal enamin (**32**) s enantiomerní čistotou 96 až 99 %. Hydrolýzou vzniká 3*R*(+)-citronellal (**33**), který se za katalýzy ZnBr₂ transformuje na (-)-isopulegol (**34**).³² Tato syntéza je druhou nejčastější komerční metodou k získání (-)-mentholu (**35**). Po uvedení na trh společnost Takasago International aktivně produkuje opticky aktivní

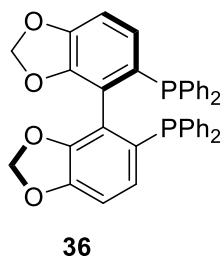
látky pomocí BINAPu v komplexu s rutheniem nebo rhodiem, a to zejména meziproducty pro antibiotika a antibakteriální látky.

Schéma 4: Syntéza (-)-mentholu s použitím BINAP-Ru komplexu³²



Společnost Takasago později vyvinula také chirální katalyzátor SEGPHOS (**36**, **Obrázek 9**), u něhož bylo potvrzeno zvýšení aktivity a enantioselektivity v asymetrické syntéze oproti BINAPu.³³

Obrázek 9: Struktura SEGPHOSu

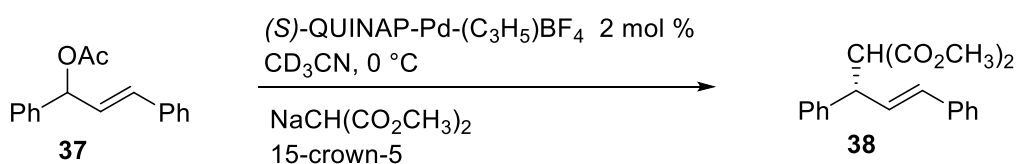


3. 3. 2. QUINAP

Ve stejné době, kdy se začal využívat BINAP, Hayashi, Kumada a kol. představili P-N ligand na bázi železa jako účinný katalyzátor v asymetrické syntéze, a to zejména pro C-C a C-heteroatom couplingy.³⁴ Tyto studie byly inspirací pro vytvoření QUINAPu, což je P-N analog BINAPu.

Počáteční práce využívající QUINAP jako katalyzátor se zabývaly hydroborací a allylací. Pro allylaci se jako účinný ukázal komplex QUINAP-Pd a to například v reakci malonátu a racemického 1,3-difenylacetátu (**37**, **Schéma 5**) za vzniku produktu **38** s 98% enantiomerní čistotou.³⁵

Schéma 5: Allylace katalyzovaná komplexem QUINAP-Pd³⁵

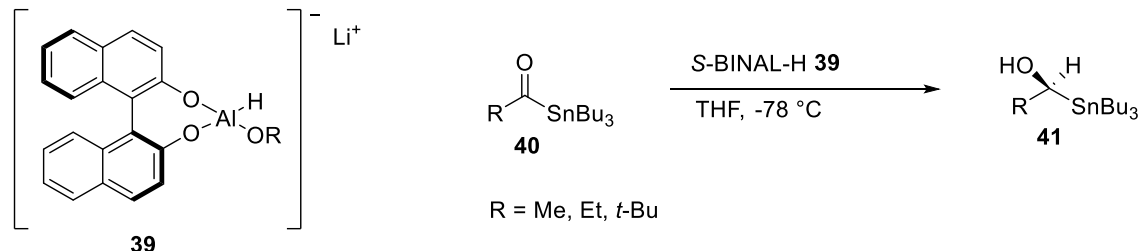


U hydroborace/oxidace arylalkenů s katecholboranem se osvědčil komplex QUINAP-Rh.³⁶ Enantiomerní čistota byla srovnatelná s nejlepšími výsledky s komplexem BINAP-Rh a nabízela další dvě výhody. Reakce s BINAPem vyžadovala nízké teploty, zatímco s QUINAPem bylo možné pracovat při laboratorní teplotě. Další výhodou QUINAPu oproti BINAPu je větší rozsah alkenů, které mohou být použity a reagují s dostatečnou enantiomerní čistotou.³⁷

3. 3. 3. BINOL

Nejčastější použití BINOLu je redukce ketonů na alkoholy. Pro tuto reakci se používá jeho komplex BINAL-H (**39**, Schéma 6), který vznikl reakcí BINOLu s LiAlH₄. Již v roce 1988 Chong a kol. zavedli metodiku k redukci acylstannanů (**40**) na R-alkoxystannany (**41**) v enantiomerní čistotě až 94 %.³⁸

Schéma 6: Redukce ketonů pomocí komplexu S-BINAL-H³⁸



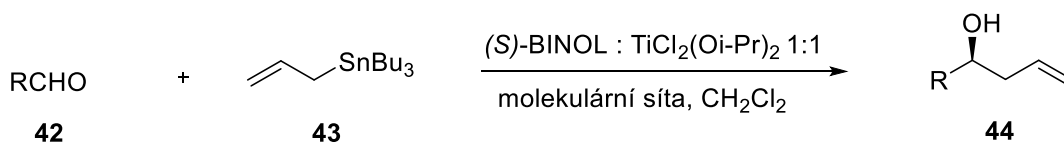
BINOL se používá také v oxidačních reakcích, jako je například epoxidace olefinů. Shibasaki a kol. využili deriváty BINOLu s lanthanem nebo ytterbiem k asymetrické epoxidaci enonů hydroperoxidem a v reakcích dosahovali minimálně 94% ee.³⁹

Významné využití BINOLu je také v tvorbě C-C vazeb. Velkým přínosem v této oblasti byla studie z roku 1990, kdy byl využit komplex BINOLu s titanem k enantioselektivní adici na látky s dvojnou vazbou za tvorby esterů glyoxylátu.⁴⁰ Za stejných podmínek později Feringa představil enantioselektivní syntézu indenů a naftalenů, substituovaných estery kyseliny α -hydroxypropionové.⁴¹

Další zajímavou reakcí, kterou katalyzuje BINOL, je Mukaiyamova reakce. Nejlepší výsledky byly dosaženy s komplexem BINOL-Ti a více než 85% ee.⁴²

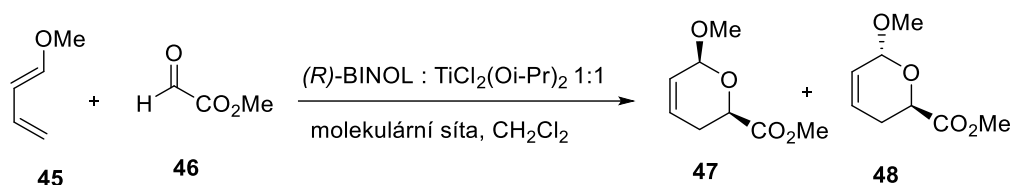
Allylace karbonylových sloučenin pomocí allylcínových derivátů je další poměrně zajímavou strategií. Jako příklad je uvedena reakce podle Kecka a spol. (**Schéma 7**).⁴³

Schéma 7: Allylace allylcínovými deriváty⁴³



BINOL se dále uplatňuje také v Diels-Alderově reakci. První příklad jeho použití v této reakci uvedli v roce 1991 Nakai a Mikami, kdy připravili dihydropyrandikarboxyláty (**47** a **48**, **Schéma 7**) s vysokou enantiomerní čistotou z methoxybutadienu (**45**) a methylglyoxylátu (**46**) v přítomnosti (*R*)-BINOL-TiCl₂ katalyzátoru.⁴⁴ O několik let později Mikami ukázal, že použití molekulárního síta zlepšuje enantioselektivitu reakce mezi glyoxyláty a methoxydieny.⁴⁵

Schéma 7: Uplatnění BINOLu v Diels-Alderově reakci⁴⁵



Komplexy s BINOLEm mají také široké použití ve Friedel-Craftsově reakci,⁴⁶ Streckerově syntéze,⁴⁷ Michaelově adici⁴⁸ nebo Mannichově reakci.⁴⁹

3. 4. Využití chirálních benzimidazolů

Benzimidazoly se často vyskytují v přírodních produktech a našly velké uplatnění ve farmaceutické chemii. Molekuly obsahující benzimidazolovou jednotku jsou důležité v medicíně díky antiarytmické, antihistaminické, protinádorové, fungicidní, antihelmintické a ionotropní aktivitě a mají uplatnění v mnoha biologických procesech.² Charakteristické rysy této struktury jsou bazické vlastnosti, velká stabilita, snadná syntéza derivátů a schopnost se podílet na vodíkové vazbě.⁵⁰

Bazický charakter benzimidazolů a schopnost tvořit vodíkovou vazbu přispěly k rozšíření tohoto strukturního motivu v organokatalýze. Přítomnost aromatického benzimidazolového kruhu zajišťuje potřebnou rigidní konformaci během reakcí. *N*-heterocyklický kruh nebo aminoskupina umožňuje molekule fungovat jako báze pro

vhodné reakce, ale taky jako Brønstedova kyselina, schopná využít kyselý vodík k tvorbě vodíkové vazby.⁵¹

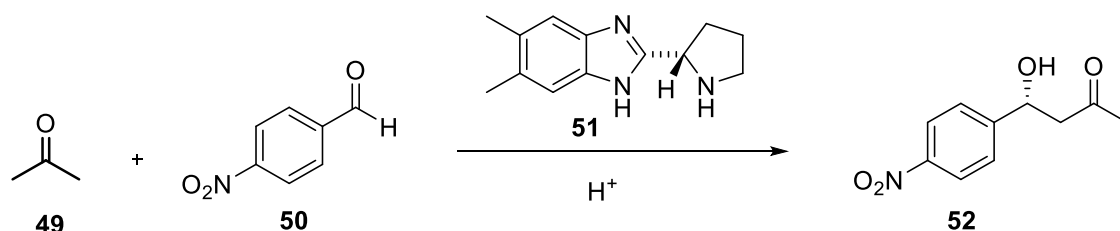
Tyto vlastnosti přiměly spoustu vědců ke studiu benzimidazolů i v oblasti chirální chemie. Dále se tedy budu zabývat aplikací těchto látek v enantioselektivní organokatalýze, katalýze na bázi kovu, asymetrické transformaci zahrnující *N*-benzimidazol-heterocyklické karbeny a dalšími chirálními aplikacemi.

3. 4. 1. Organokatalyzátory

Chirální benzimidazoly, schopné tvořit vodíkovou vazbu, se uplatňují v enantioselektivní katalýze Michaelovy adice, nukleofilních substitučních reakcích a aldolové reakci. Některé z těchto katalyzátorů lze snadno izolovat jednoduchými izolačními metodami a znovu použít bez ztráty katalytické aktivity.⁵¹

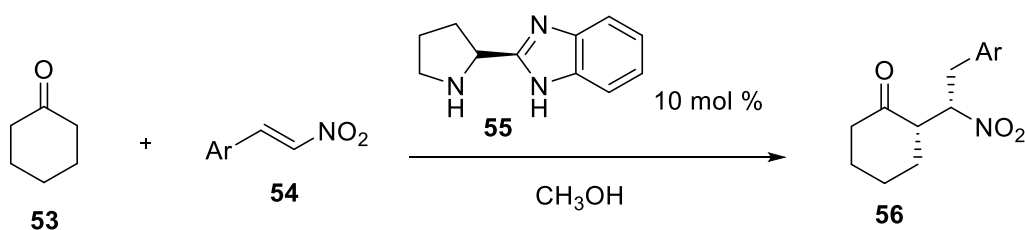
Landais a spol. používali bifunkční benzimidazolpyrrolidin (**51**, **Schéma 8**) jako organokatalyzátor pro asymetrickou aldolovou reakci mezi acetonem (**49**) a 4-nitrobenzaldehydem (**50**) s velkou reakční rychlostí a enantiomerní čistotou. Aldolový produkt (**52**) je získán za kyselé katalýzy se stejnou konfigurací (*R*), jako katalyzátor. Navíc bylo zjištěno, že reakce bez katalyzátoru neprobíhá vůbec.⁵²

Schéma 8: Aldolová reakce katalyzovaná derivátem benzimidazolu⁵²



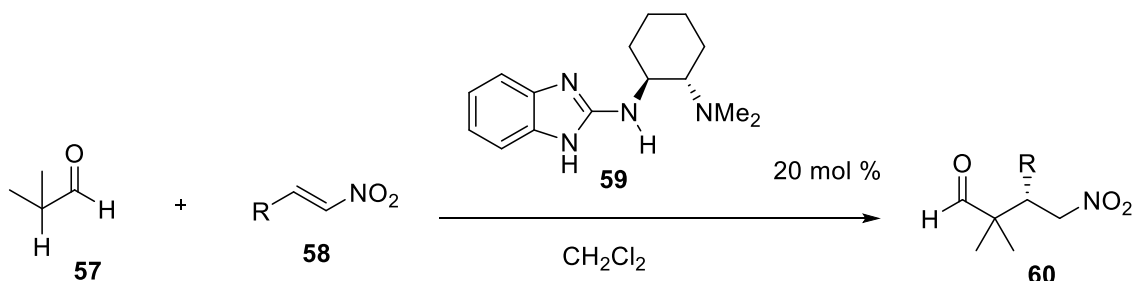
Reddy a spol. zkoumali nově vyvinuté organokatalyzátory pro Michaelovu adici mezi cyklohexanonem (**53**, **Schéma 9**) a deriváty nitrostyrenu (**54**). Jako nejvhodnější se jevil katalyzátor **55**, kdy produkt **56** vznikal s dobrou enantioselektivitou (až 49 % ee).⁵³

Schéma 9: Michaelova adice katalyzovaná derivátem benzimidazolu⁵³



Najera s kolegy zkoumali použití bifunkčního chirálního aminu (**59**, Schéma 10), který obsahoval (*S,S*)-trans-cyclohexan-1,2-diaminový skelet a 2-benzimidazolovou jednotku, jako obecný organokatalyzátor Michaelovy adice rozvětvených aldehydů (**57**) na nitroalkeny (**58**).⁵⁴

Schéma 10: Michaelova adice katalyzovaná derivátem benzimidazolu⁵⁴

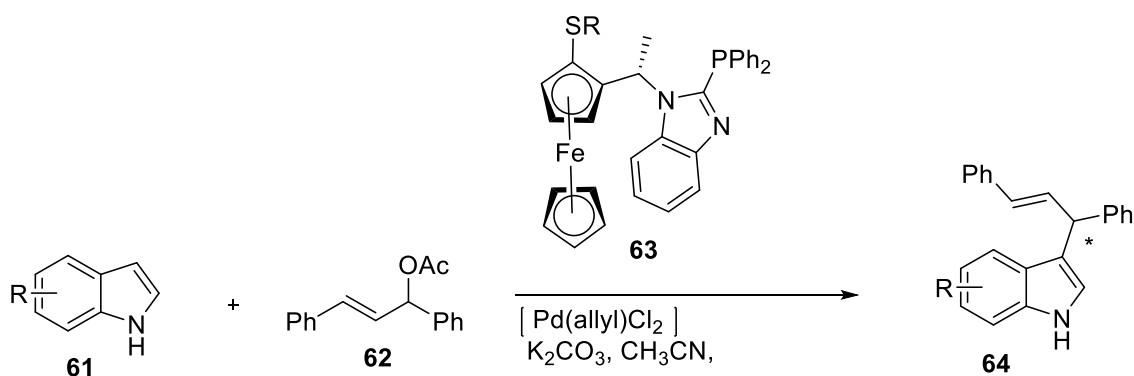


3. 4. 2. Katalýza na bázi kovu

Nejvýznamnější výsledky v chirálních procesech s benzimidazoly jsou v kovem katalyzovaných asymetrických transformacích, zahrnujících benzimidazoly jako ligandy.

Chanem a spol. byly vyvinuty chirální ferocenylové hetero-bidentátní P-S ligandy s benzimidazolovými deriváty (**63**, Schéma 11), které vytváří komplexy s paládiem. Tyto látky vykazují vysokou enantioselektivitu (až 96 % ee) pro asymetrickou allylaci indolů (**61**).⁵⁵

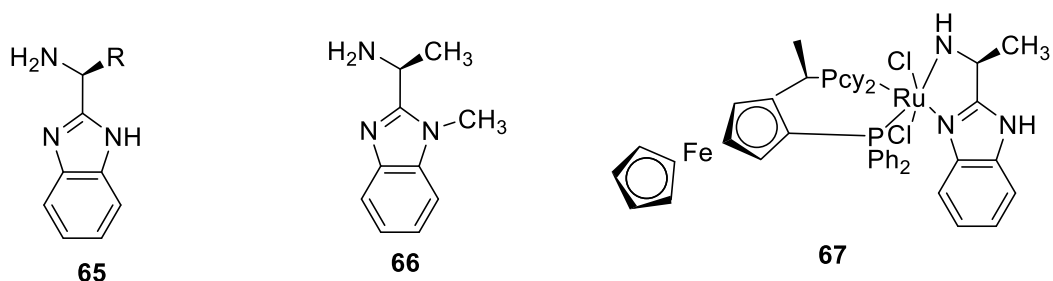
Schéma 11: Asymetrická allylace indolů⁵⁵



Je známá spousta chirálních P-N ligandů komplexovaných s rutheniem, rhodiem nebo iridiem, které poskytují vynikající enantioselektivitu pro redukci prochirálních ketonů. Použití kovů v komplexech s chirálními benzimidazoly v redukčních reakcích je však známo zejména pro ruthenium.⁵⁶

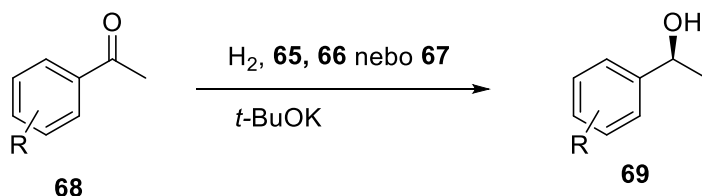
Sandoval a kol. vyvinuli několik benzimidazolových chirálních katalyzátorů jako komplexů s Ru (**Obrázek 10**), které se osvědčily jako velmi účinné při asymetrické redukci arylových ketonů (**Schéma 12**).⁵⁷

Obrázek 10: Chirální katalyzátory pro redukci arylových ketonů⁵⁷



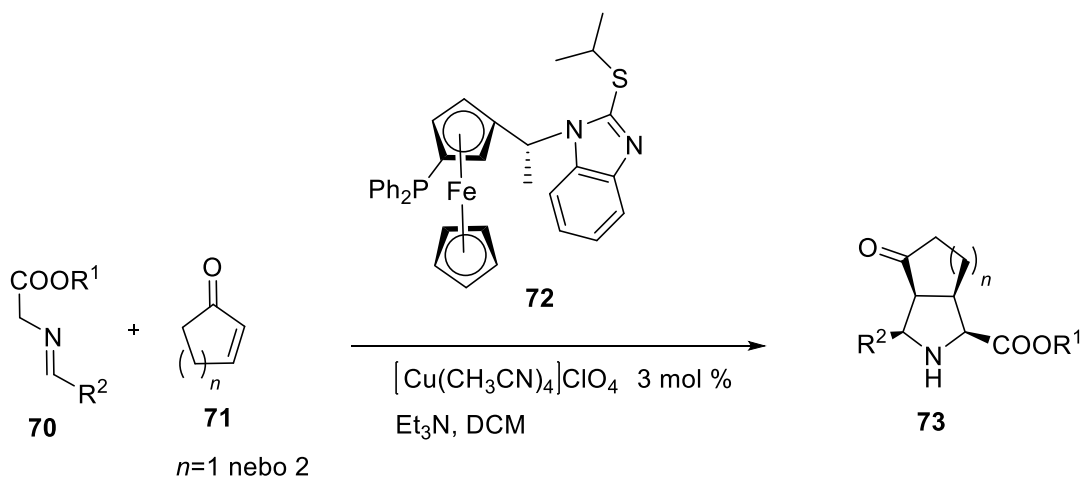
R=H, CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃

Schéma 12: Enantioselektivní redukce arylových ketonů⁵⁷



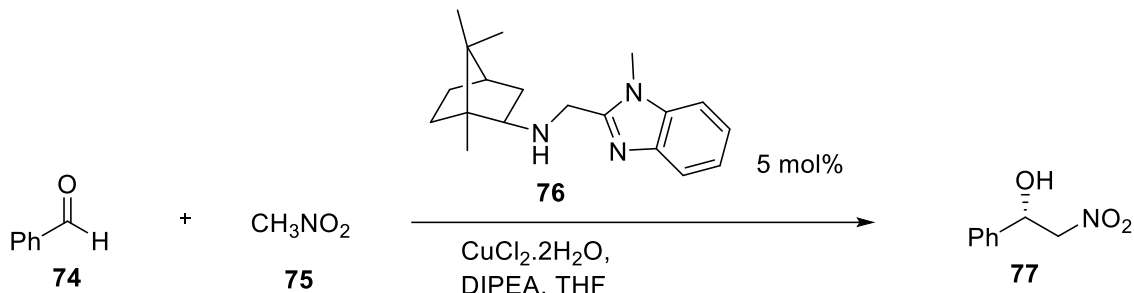
Nové benzimidazolové chirální P-S ligandy (**72**, **Schéma 13**) byly shledány Xiang-Ping Hu a kol. jako účinné při získávání velmi vysoké endo:exo diastereoselektivity a vynikající enantioselektivity (98–99 % ee) v 1,3-dipolární cykloadici mezi in situ vytvořenými azomethinylidy (**70**) a cyklickými enony (**71**).⁵⁸

Schéma 13: Enantioselektivní 1,3-dipolární cykloadice⁵⁸



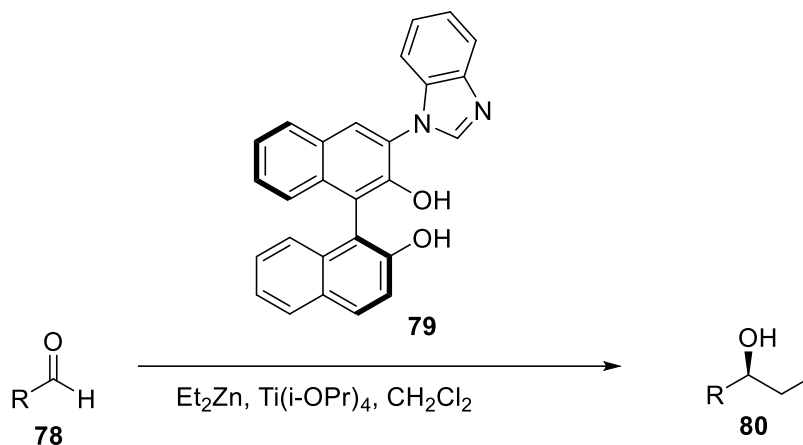
Gong a kol. představili benzimidazolový ligand pro Henryho reakci za přítomnosti Cu. Tento ligand se projevil jako účinný až s 92% enantioselektivitou (**Schéma 14**).⁵⁹

Schéma 14: Enantioselektivní Henryho reakce⁵⁹



Li a kol. zkoumali v roce 2006 axiálně chirální ligandy na bázi benzimidazolu v přítomnosti isopropoxidu titaničitého pro jeho chirální katalytické schopnosti asymetrické adice diethylzinku na aldehydy (**Schéma 15**). Reakce byla úspěšná pro celou řadu aromatických aldehydů a trans-cinnamaldedydů jako substrátů k získání enantiomerně čistých alkoholů (až 91 % ee).⁶⁰

Schéma 15: Asymetrická adice diethylzinku na aldehydy⁶⁰



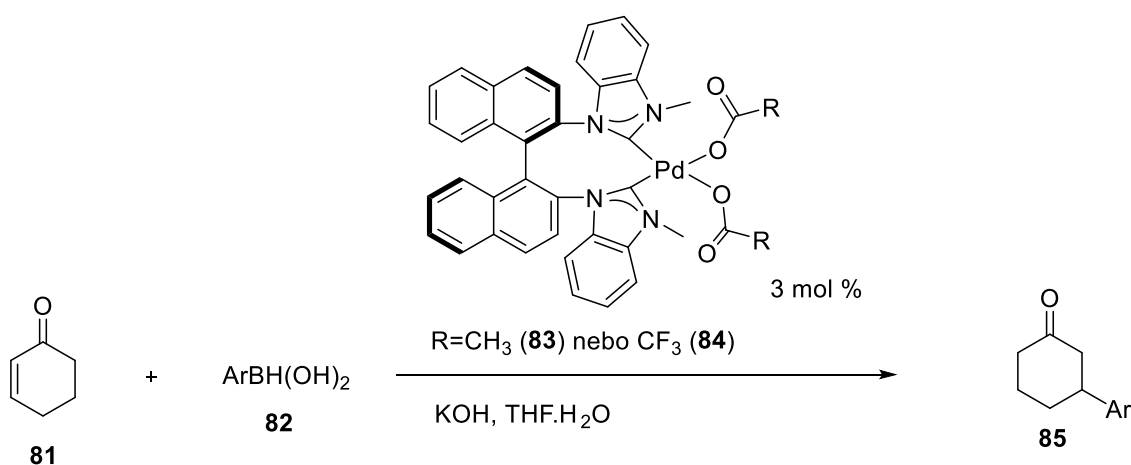
3. 4. 3. Chirální komplexy z heterocyklických karbenů

Kvartérní azoly nebo azoly s přikondenzovaným benzenovým kruhem podléhají za přítomnosti báze deprotonaci a vzniku *N*-heterocyklických karbenů. Předpokládá se, že nahrazení dvou vodíků v karbenech s σ -elektron odtahujícími a π -elektron přitahujícími heteroatomy činí *N*-heterocyklické karbeny stabilní v singletovém stavu a další stabilizace může být odvozena prostřednictvím aromatického heterocyklického kruhu. Tyto karbeny tvoří dobré ligandy pro komplexy s určitými kovy. Tyto komplexy kovů jsou stabilní v důsledku tvorby sigma vazby mezi atomem kovu a karbenu.⁶¹

N-heterocyklické karbeny jsou stále populárnější jako ligandy v Pd zprostředkovaném cross-couplingu a dalších transformacích, díky jejich lepší účinnosti ve srovnání s tradičními terciárními fosfíny.⁶¹

Axiálně chirální cis-chelátované bidentátní bis(*N*-heterocyklický karben)palladium(II) komplexy se dvěma slabě koordinujícími karboxylátovými ligandy (**83** a **84**, **Schéma 16**) se projevily jako výborné aktivní katalyzátory pro asymetrické konjugované adice arylboronových kyselin (**82**) na cyklické enony (**81**) s enantioselektivitou až 97 %.⁶²

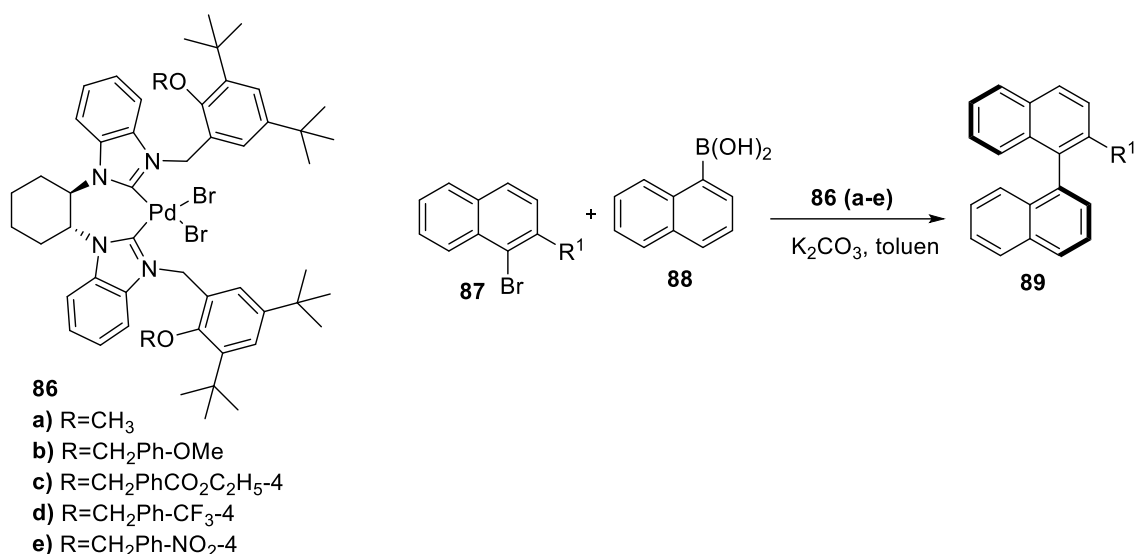
Schéma 16: Asymetrická konjugovaná adice arylboronových kyselin na cyklické enony⁶²



Jung a kol. studovali význam na vzduchu a ve vodě stabilních komplexů jako chirálních katalyzátorů pro enantioselektivní oxidativní Heckův coupling mezi arylboronovými kyselinami a acyklickými olefiny. Tato metoda byla úspěšná zejména pro intermolekulární reakci Heckova typu.⁶³

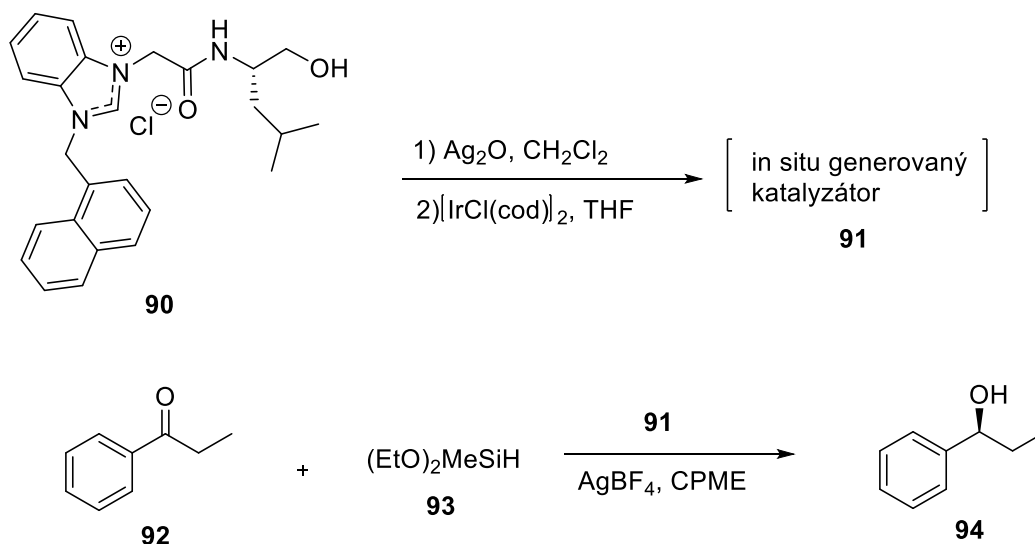
Zhang a kol. testovali nově vyvinuté chirální katalyzátory (**80a-e**, **Schéma 17**) pro Suzuki-Miyaura cross-coupling mezi 2-substituovanými α -naftylbromidy (**81**) a α -naftylboronovou kyselinou (**82**). Výsledkem byly vysoké výtěžky (až 96 %) a dobrá enantioselektivita (až 65 %).⁶⁴

Schéma 17: Asymetrická Suzuki-Miyaura reakce⁶⁴



Sakaguchi a kol. vyvinuli *in situ* generovaný *N*-heterocyklický karben v komplexu s iridiem (**91**, Schéma 18), založený na sérii benzimidazolových solí. Tyto katalyzátory byly použity pro enantioselektivní redukcí ketonů s (EtO)₂MeSiH. Jako nejvíce účinná se projevila sůl **90**, u které bylo zjištěno, že charakter chirálního hydroxyamidového postranního řetězce na benzimidazolové soli je užitečný při získávání vysoké enantioselektivity.⁶⁵

Schéma 18: Enantioselektivní redukce ketonů⁶⁵



3. 4. 4. Kinetické rozlišení

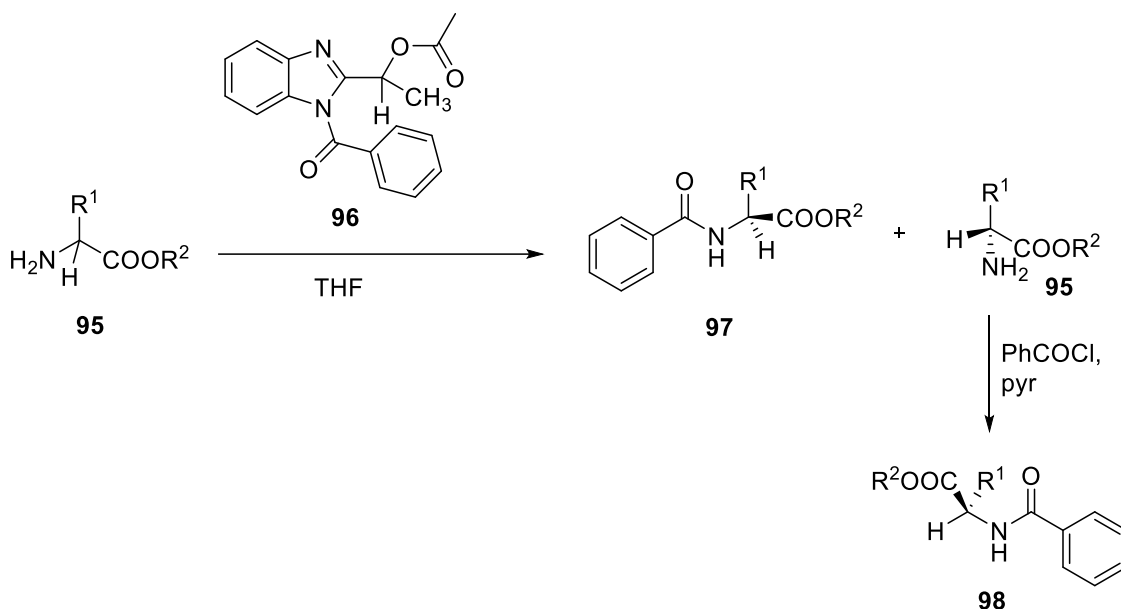
Ačkoliv asymetrická syntéza je nejlepší volbou k získávání enantiomerně čistých látek, pořád existuje spousta procesů, které se zabývají rozlišením racemátů. Kinetické rozlišení závisí na rozdílech v energiích tranzitního stavu dvou

diastereomerních látek a v principu se podobá asymetrické syntéze. Existuje několik enzymatických činidel, která umožňují kinetické rozlišení různých substrátů.⁶⁶ Vývoj neenzymatických činidel je stále velkou výzvou v organické syntéze.

Shi a kol. uvedli použití chirálního bifenyly nebo binaftylu na bázi *N*-heterocyklického karbenu v komplexu s rutheniem nebo paladiem v oxidativním kinetickém rozlišení sekundárních alkoholů.⁶⁷

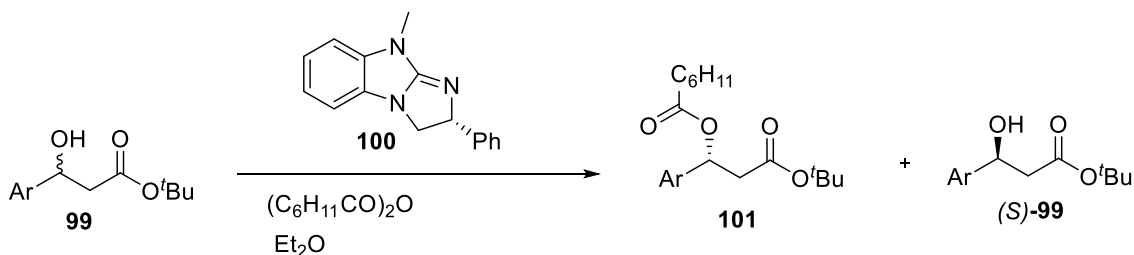
Karnik a kol. použili (*S*)-1-benzoyl-2-(*R*-acetoxyethyl)benzimidazol (**96**, **Schéma 19**) pro enantioselektivní benzoylaci racemických α -aminoesterů (**95**) s enantioselektivitou více než 91 %.³ Tato metoda se projevila jako účinná také pro racemické aminy.

Schéma 19: Enantioselektivní benzoylace racemických α -aminoesterů³



Nakata a kol. vyvinuli (*R*)-(+)-*N*-methylbenzoguanidin (**100**, **Schéma 20**) ke kinetickému rozlišení pomocí acylového přenosu racemických β -hydroxyesterů (**99**) s použitím anhydridu cyklohexankarboxylové kyseliny. *Terc*-butylová skupina se ukázala jako nezbytně nutná k dosažení vysoké selektivity.⁶⁸

Schéma 20: Kinetické rozlišení racemických β -hydroxyesterů⁶⁸



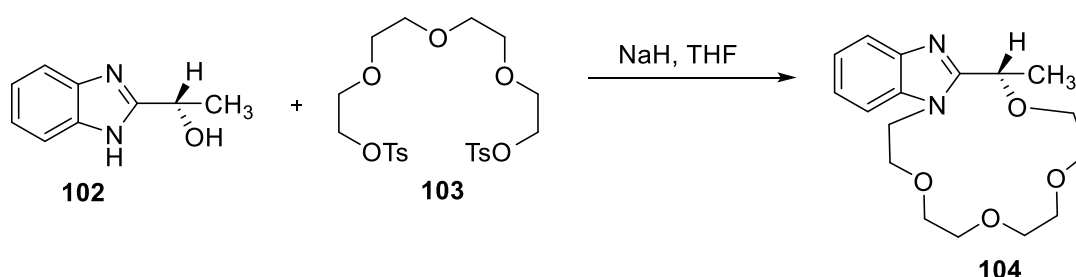
3. 4. 5. Chirální molekulární rozpoznávání

Mnoho výzkumných aktivit v oblasti molekulárního rozpoznávání bylo zaznamenáno v 80. a 90. letech 20. století. Jelikož je mnoho bioreceptorů chirálních, získala pozornost mnoha výzkumníků chirální supramolekulární chemie. Supramolekulární látky využívají analýzy složení enantiomerů s použitím chirální stacionární fáze v chromatografii.

Heterocyklické struktury v tomto odvětví nejsou tolik známé, ale například azolové receptory jsou využívány díky jejich jedinečnému zobrazování enantiodiskriminace v důsledku chirálního prostředí, vytvořeného vazbou těchto receptorů s (*R*)-enantiomerem primárních organických amonných iontů.⁶⁹

V roce 2013 byly konstruovány první aza-crowny z (*S*)-(-)-2-(α -hydroxyethyl) benzimidazolu jako chirálního skeletu (**Schéma 21**). Interakce mezi hostitelským aza-crownem a enantiomerně čistým aminem v iontových a neutrálních formách vykazovaly enantiodiskriminační schopnost pro fenethylamin a naftylethylamin.⁷⁰

Schéma 21: Syntéza monoaza-15-crown-5⁷⁰



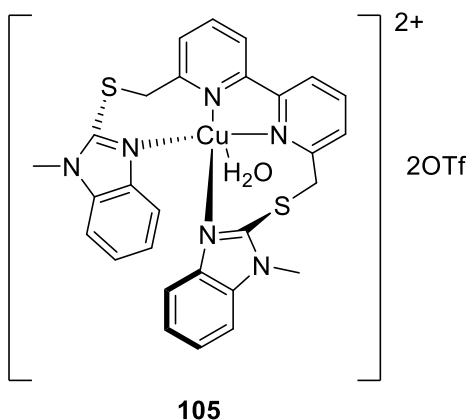
3. 4. 6. Indukovaný cirkulární dichroismus

Chirální karboxylové kyseliny jsou důležitými meziprodukty v léčivech a syntéze přírodních produktů. Je proto nezbytné rozvíjet způsoby rychlé a levné detekce enantiomerní čistoty a absolutní konfigurace chirálních karboxylových kyselin použitých nebo produkovaných během syntézy. Pro objevy léků ve farmaceutickém průmyslu ale i účinných katalyzátorů pro asymetrické reakce se stal velmi důležitým High-throughput screening. Pro tyto účely se používalo testování pomocí HPLC/GS, což však bylo časově náročné a drahé.

Pro stanovení absolutní konfigurace chirálních sloučenin se osvědčil cirkulární dichroismus. V roce 2014 Katagiri a kol. publikovali studii o novém chirálním Cu(II) komplexu na bázi pyridin-benzimidazolu (**105**, **Obrázek 11**) pro enantiosektivní a chemosektivní rozpoznávání chirálních karboxylových kyselin. Princip určení konfigurace spočíval v navázání kyseliny na tento komplex, a ta poté produkovala

excitonem vázaný signál cirkulárního dichroismu. Lineární diskriminační analýzou potom bylo umožněno přiřazení absolutní konfigurace kyseliny.⁷¹

Obrázek 11: Komplex pro rozpoznávání chirálních karboxylových kyselin⁷¹



3. 4. 7. Další výzkum benzimidazolů

Použití heterocyklů v chirálních procesech dominují zejména oxazolin a oxazolidiny, ostatní třídy heterocyklů jsou spíše opomíjené, zejména kvůli obtížnému vytvoření chirálního centra. Oproti tomu chirální benzimidazoly jsou dobře dostupné a jistě by si zasloužily více pozornosti. Jsou známé aplikace jak benzimidazolů s přítomností stereogenního centra, chirální osy nebo roviny.

Třída benzimidazolů s chirální jednotkou na C-2 jednoznačně převládá, díky snadné, většinou jedнокrokové syntéze. Nenáročné je také připojení chirální jednotky na benzimidazolový dusík, i když tento proces většinou není jedнокrokový. Ačkoliv arylový kruh je dobře přístupný, připojení chirální jednotky na něj nenajde mnoho aplikací, vzhledem k blízkosti nukleofilních dusíků.⁷²

Modifikace achirální benzimidazolové části také stojí za zmínku. Jak bylo výše diskutováno, charakter substituentů může ve větší míře ovlivňovat enantioselektivitu reakce a možností modifikace jsou široké. Jelikož jsou chirální technologie stále více využívané, studium benzimidazolových derivátů v asymetrické syntéze, rozlišení racemátů nebo chirální analýze má dobré odůvodnění.

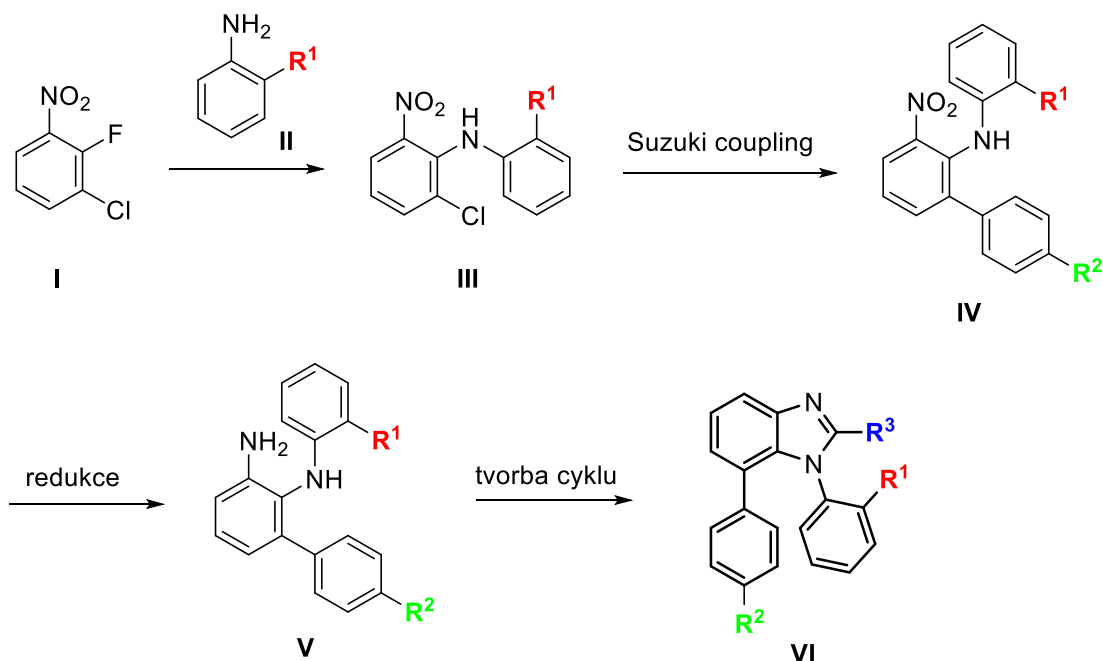
4. Výsledky a diskuze

Tato kapitola diplomové práce popisuje vlastní syntetickou cestu, vedoucí k axiálně chirálním derivátům benzimidazolu. Substituce v poloze 1 a 2 benzimidazolu vede k zamezení rotace kolem vazby C-N. Cílem této práce je zavedení dalšího substituentu v poloze 7 a zvýšení energetické bariéry mezi vzniklými atropoizomery. Jelikož tyto atropoizomery vznikají jako racemát, je nakonec diskutováno rozlišení na jednotlivé enantiomery.

4. 1. Reakční schéma a použité reaktanty

Pro vlastní syntézu byly navrženy 2 syntetické cesty, kdy pro obě možnosti byla zvolena jako výchozí látka 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzen (**I**). Cílem bylo zjistit, která metoda bude výhodnější. Syntetická cesta č. 1 (**Schéma I**) byla zahájena aromatickou nukleofilní substitucí s látkou **II** (R^1) za vzniku látky **III**. Dalším krokem byl Suzuki-Miyaura cross-coupling s různými boronovými kyselinami či neopentylesterem 4-pyridylboronové kyseliny (R^2) za tvorby produktu **IV**. Následovala redukce nitroskupiny na aminoskupinu za vzniku sloučeniny **V** a nakonec cyklizace na finální deriváty benzimidazolu **VI** s různou substitucí R^3 .

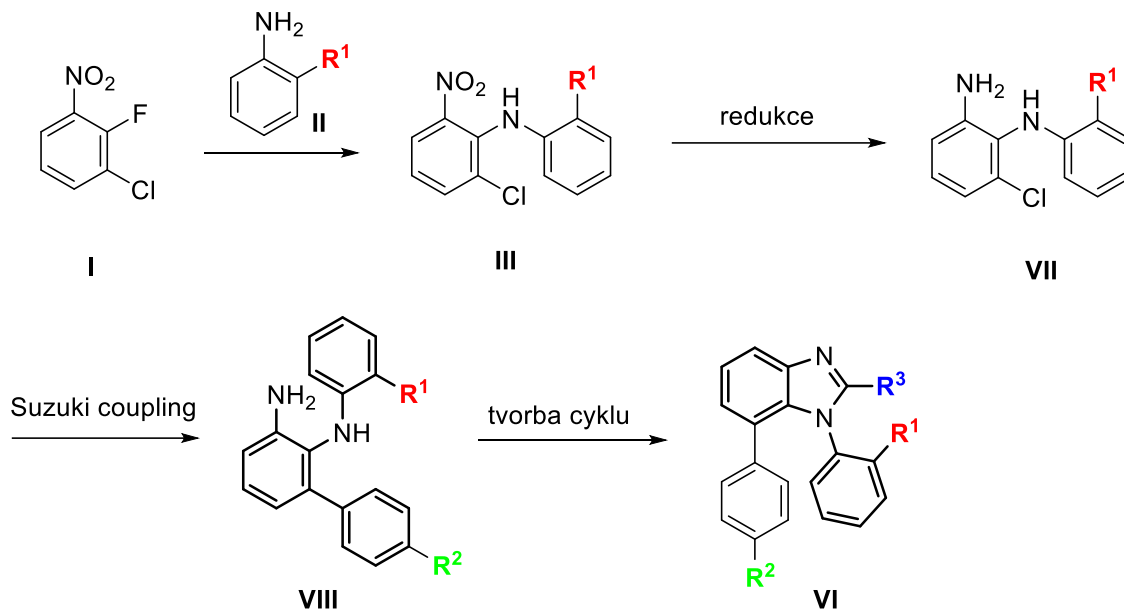
Schéma I: Syntetická cesta č. 1



Prvním krokem syntetické cesty č. 2 byla stejně jako v předchozím případě aromatická nukleofilní substituce za vzniku látky **III**. Dalším krokem byla redukce

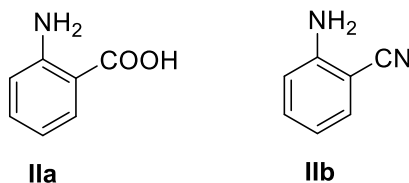
nitroskupiny za vzniku látky **VII**, následoval Suzuki-Miyaura cross-coupling a závěrečná cyklizace na benzimidazoly **VI** (**Schéma II**).

Schéma II: Syntetická cesta č. 2

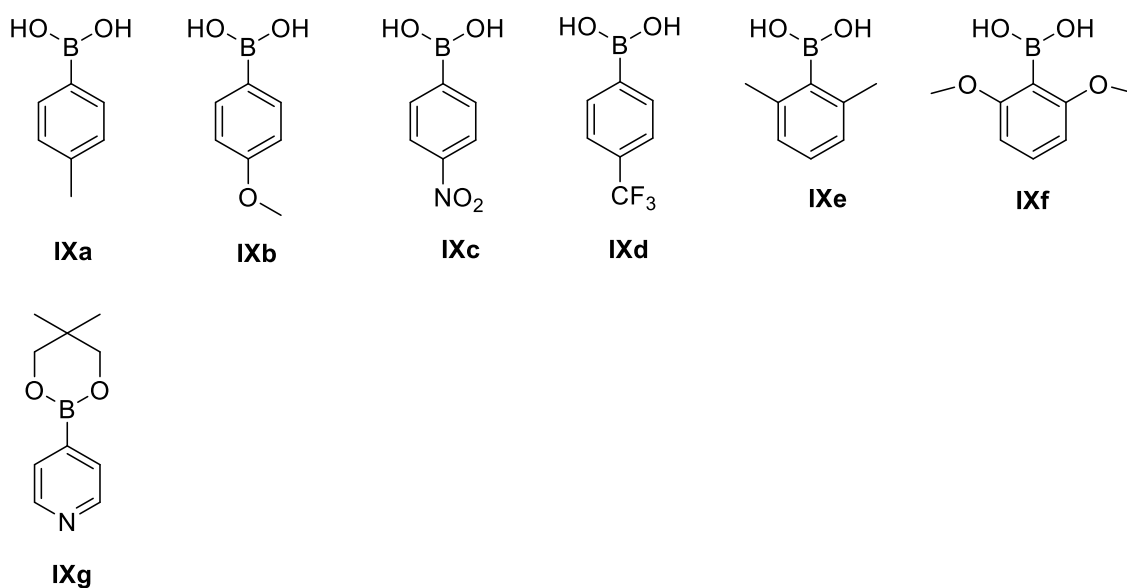


Pro syntézu byly použity různě substituované reaktanty s účelem získat rozmanitou substituci na 3 místech v molekule. Substituenty R^1 zastupuje kyselina anthranilová (**Ila**, **Obrázek I**) a 2-aminobenzonitril (**Ilb**). Pro Suzuki-Miyaura cross-coupling byly vybrány různě substituované (R^2) boronové kyseliny a neopentylester 4-pyridylboronové kyseliny (**Obrázek II**) k ověření účinnosti použité metody. K různorodosti finálních produktů dále přispívá substituce na R^3 (**Obrázek III**).

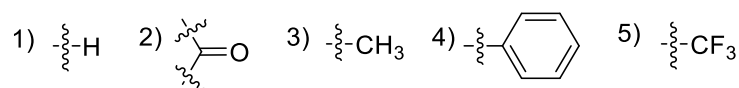
Obrázek I: Výchozí látky, které zajišťují různou substituci R^1



Obrázek II: Použité boronové kyseliny a neopentylester 4-pyridylboronové kyseliny



Obrázek III: Různá substituce na R³

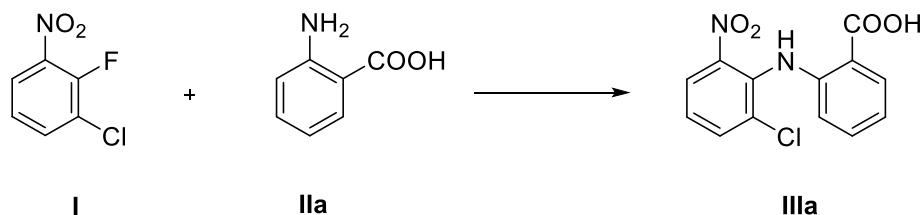


4. 2. Syntetická cesta č. 1

4. 2. 1. Aromatická nukleofilní substituce

Příprava výchozí látky **IIIa** pro obě syntetické cesty aromatickou nukleofilní substitucí s kyselinou anthranilovou (**Schéma III**) byla značně problematická. Jelikož stejná reakce nebyla v literatuře popsána, inspirovali jsme se podobnými reakcemi ve 2 patentech (**Tabulka I**). Z důvodu nízké konverze na produkt, monitorované pomocí HPLC/MS, jsme se rozhodli pro optimalizaci reakčních podmínek, které shrnuje **Tabulka II**. Nejlepších výsledků jsme dosáhli katalýzou mědí, ačkoliv konverze na produkt byla stále neuspokojivá a celkový výtěžek byl velmi malý (pouze 9 %).

Schéma III: Aromatická nukleofilní substituce kyselinou anthranilovou



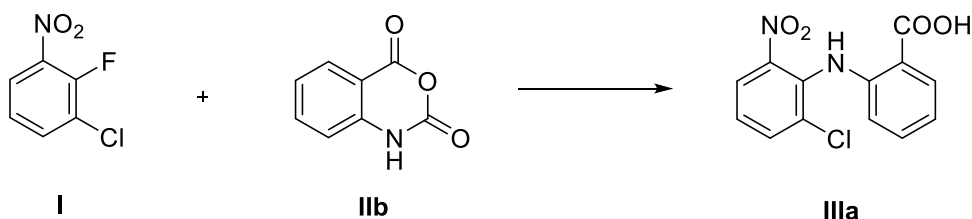
Tabulka I: Experimenty podle patentové literatury

I: IIa: K ₂ CO ₃	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalýza	Čistota HPLC (%)
1:2:2	DMSO	100	3h	-	20 ⁷³
2:3:2,5	DMF	100	2h	-	12 ⁷⁴

Tabulka II: Optimalizace podmínek reakce vedoucí k IIIa

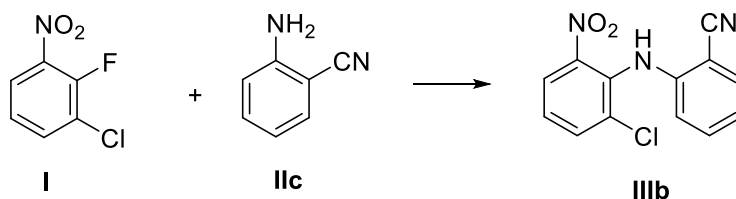
I: IIa: K ₂ CO ₃	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalýza	Čistota HPLC (%)
1:2:2	DMSO	100	5h	-	28
1:2:4	DMSO	100	8h	-	21
1:2:4	DMSO	100	24h	-	23
2:3:2,5	DMF	100	5h	-	12
2:3:4,5	DMF	100	8h	-	14
2:3:4,5	DMF	100	24h	-	18
1:1:3	DMSO	100	2h	-	13
1:2:1	DMSO	100	12h	-	23
1:2:2	DMSO	100	25h	-	19
1:2:2	DMSO	120	36h	-	20
1:2:2	DMSO	100	12h	-	21
1:2:3	DMSO	100	25h	-	21
1:2:3	DMSO	120	36h	-	20
1:1:1	DMF	80	17h	1% Cu	10
1:2:1,5	DMF	100	2h	1% Cu	35
1:2:1,5	DMF	100	4h	1% Cu	40
1:2:1,5	DMF	100	12h	1% Cu	42
1:2:1,5	DMF	100	3 dny	1% Cu	35

Jako další možnou cestu k tvorbě látky **IIIa** jsme zvolili reakci s isatoic anhydridem (**IIb**, **Schéma IV**). Použili jsme stejné podmínky jako u reakce s kyselinou anthranilovou, získali jsme však ještě horší výsledky (**Tabulka III**) a produkt nebyl izolován.

Schéma IV: Aromatická nukleofilní substituce isatoic anhydridem**Tabulka III:** Vyzkoušené podmínky pro vznik **IIIa** z isatoic anhydridu

I: IIb : K ₂ CO ₃	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalýza	Čistota HPLC (%)
1:1:2	DMF	100	2h	1% Cu	11
1:1:2	DMF	100	4h	1% Cu	13
1:1:4	DMF	100	22h	1% Cu	13

Příprava látky **IIIb** byla prováděna reakcí 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzenu s 2-aminobenzonitrilem (**Schéma V**). Pro první experimenty byly zvoleny stejné reakční podmínky jako pro nejlepší výsledky s kyselinou anthranilovou (**Tabulka IV**). Bylo zjištěno, že není potřeba katalýzy mědi jako v předchozím případě. Konverze na produkt ale stále nebyla příliš velká a produkt bylo nutné přecistit na sloupcové chromatografii. Produkt **IIIb** byl získán jako tmavě žlutá krystalická látka ve výtěžku 49 %.

Schéma V: Aromatická nukleofilní substituce 2-aminobenzonitrilem

Tabulka IV: Experimenty provedené s 2-aminobenzonitrilem

I: Ilc: K ₂ CO ₃	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalýza	Čistota HPLC (%)	Výtěžek (%)
1:1:1,5	DMF	100	5 min	1% Cu	6	-
1:1:1,5	DMF	100	15 min	1% Cu	14	-
1:1:1,5	DMF	100	on	1% Cu	47	-
1:1:1,5	DMF	100	5 min	-	13	-
1:1:1,5	DMF	100	30 min	-	27	-
1:1:1,5	DMF	100	4h	-	41	-
1:1:1,5	DMF	100	24h	-	45	49

Výtěžek reakce nebyl uspokojivý, proto jsme se rozhodli pro další optimalizaci reakce. Jako první byla vyzkoušena jiná rozpouštědla (**Tabulka V**), kdy se jako nejvýhodnější jevil *N*-methylpyrrolidon (NMP), který vykazoval srovnatelné výsledky s původně použitým dimethylformamidem (DMF). Dále byly zkoušeny různé báze (**Tabulka VI**) a jako nejvhodnější se projevil Cs₂CO₃. Produkt byl izolován a přečištěn na sloupcové chromatografii, výsledkem byla tmavě žlutá krystalická látka s výtěžkem 69 %.

Další možností bylo použití jiných katalyzátorů na bázi mědi, nebylo však dosaženo lepších výsledků (**Tabulka VII**).

Tabulka V: Změna rozpouštědla

I: Ilc: K ₂ CO ₃	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalýza	Čistota HPLC (%)
1:1:1,5	BuOH	100	1 h	-	1
1:1:1,5	NMP	100	24 h	-	47
1:1:1,5	DMSO	60	24 h	-	32

Tabulka VI: Změna báze

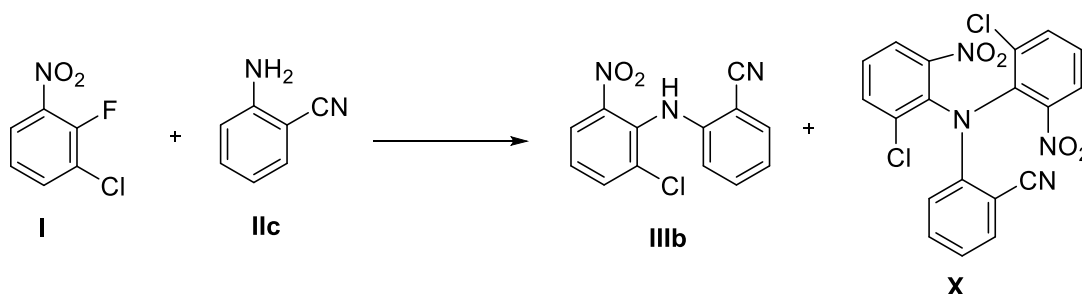
I: Ilc: báze	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Báze	Čistota HPLC (%)	Výtěžek (%)
1:1:1,5	DMF	100	4 h	Cs₂CO₃	54	69
1:1:1,5	DMF	100	24 h	Cs ₂ CO ₃	43	-
1:1:3	DMF	100	4 h	DEA	-	-
1:1:1,5	DMF	100	4 h	K ₃ PO ₄	50	-
1:1:3	DMF	100	4 h	pyridin	-	-
1:1:3	DMF	100	4 h	TEA	-	-

Tabulka VII: Změna katalyzátoru

I: IIc: K ₂ CO ₃	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalýza	Čistota HPLC (%)
1:1:1,5	DMF	100	24 h	CuO	41
1:1:1,5	DMF	100	24 h	Cu ₂ O	34
1:1:1,5	DMF	100	24 h	CuI	36

Později byl pomocí NMR určen vedlejší produkt reakce (**X**, **Schéma VI**), který vznikl navázáním další molekuly výchozí látky **I** na produkt **IIIb**. Tento nežádoucí jev jsme se snažili potlačit přidáním většího množství výchozí látky **IIc**, což se nám podařilo s nejlepším výsledkem konečného procentuálního poměru produktů 91:9 (**Tabulka VIII**). Bohužel však ani při přečištění na sloupcové chromatografii nebylo možné oddělit produkt **IIIb** od výchozí látky **IIc**, která byla použita v nadbytku.

Schéma VI: Substituce 2-aminobenzonitrilem (**IIc**) s charakterizovaným vedlejším produktem **X**

**Tabulka VIII:** Optimalizace reakce s cílem potlačení vzniku **X**

I: IIc: báze	Rozp.	T (°C)	Reakční čas	Báze	Čistota HPLC (%)	Poměr produktů IIIb: X (%)
1:2:1,5	DMF	100	on	K ₂ CO ₃	56	87:13
1:2:3	DMF	100	1 h	K ₂ CO ₃	31	93:7
1:2:3	DMF	100	2 h	K ₂ CO ₃	42	89:11
1:2:3	DMF	100	4 h	K ₂ CO ₃	50	85:15
1:2:1,5	DMF	100	1 h	Cs₂CO₃	55	91:9
1:2:1,5	DMF	100	1 h	K ₂ CO ₃	44	89:11

Nakonec byla vyzkoušena metoda podle Gorvina a kol.⁷⁵, kdy k aromatické nukleofilní substituci používali jako bázi *t*-BuOK. Tato reakce byla úspěšná i v našem případě, produkt vznikal čistě a bez vedlejších produktů s výtěžkem 77 % (**Tabulka IX**). Jelikož při syntéze nebyly dodrženy bezvodé podmínky a reakce měla velmi dobré výsledky, byl dále jako báze vyzkoušen hydroxid draselný, se kterým jsme dosáhli ještě lepších výsledků. Izolace produktu probíhala pouhým nakapáním reakční směsi do vody, kdy se produkt vysrážel a následně byl odfiltrován. Látka **IIIb** byla získána ve výtěžku 88 % ve formě tmavě žlutých krystalů.

Tabulka IX: Nejúspěšnější syntéza látky **IIIb** a optimalizace podmínek

I: IIc: báze	Rozp.	Báze	T (°C)	Reakční čas	Čistota HPLC (%)	Výtěžek (%)
1:1:2,1	DMSO	<i>t</i> -BuOK	rt	4h	90	77 ⁷⁵
1:1:2,1	DMSO	KOH	rt	4 h	86	61
1:1:4	DMSO	KOH	rt	4 h	91	88

4. 2. 2. Suzuki-Miyaura cross-coupling

Druhým krokem v syntetické cestě č. 1 byl Suzuki-Miyaura cross-coupling (**Schéma VII**). Jako modelový příklad pro zjištění optimálních reakčních podmínek byla zvolena reakce s *p*-tolylboronovou kyselinou (**IXa**).

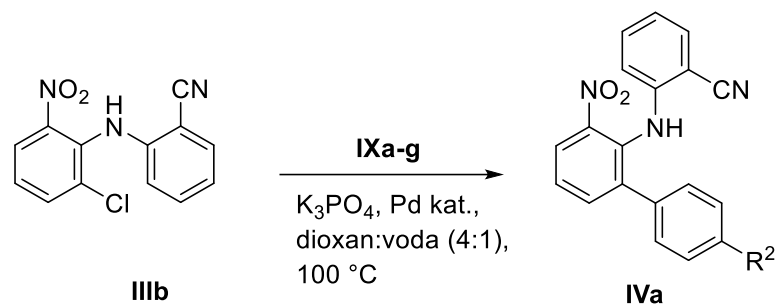
Byla vyzkoušena řada katalyzátorů na bázi paladia, ale konverze na produkt **IVa** byla téměř ve všech případech nulová (**Tabulka X**). Jako jediný účinný se projevil prekatalyzátor XPhos Pd G2, se kterým byly reakce úspěšné i s dalšími boronovými kyselinami nebo jejich deriváty.

Obecně byla reakce prováděna s 5 mol % XPhos Pd G2, ale při použití kyseliny *p*-tolylboronové postačovalo 0,5 mol % tohoto katalyzátoru. Dále byly zjištěny také limity této reakce a to v použití kyseliny 2,6-dimethylfenylboronové, kdy produkt vznikal pouze ve stopovém množství. Zajímavé je, že produkt reakce s kyselinou 2,6-dimethoxyfenylboronovou vznikal se 100% konverzí a vysokým výtěžkem. Vysvětlujeme si to menší sterickou náročností methoxyskupin oproti methylovým⁷⁶ a také působením kladného mezomerního efektu, vyvolaného přítomností methoxyskupin.

Po zreagování výchozích látek na deriváty **IVa-f** byla reakční směs okyselená HCl (1:10 s vodou) a produkt byl vyextrahován do chloroformu. Vyizolovaný produkt bylo nutné přečistit na sloupcové chromatografii, abychom se zbavili zbytků katalyzátoru. Produkty byly získány ve formě žlutých až oranžových krystalů ve

výtěžcích přesahujících 80 %. Úspěšně připravené látky **IVa-f** s výtěžky jsou shrnuty na **Obrázku IV**.

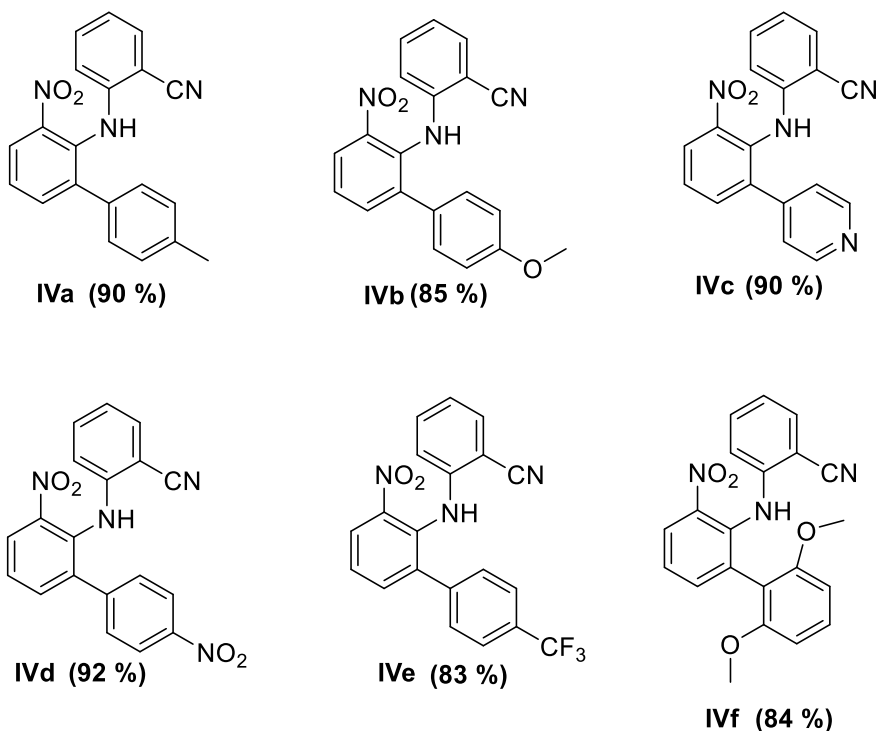
Schéma VII: Suzuki-Miyaura cross-coupling



Tabulka X: Podmínky vyzkoušené pro Suzuki-Miyaura cross-coupling

12b: 23: K ₃ PO ₄	Rozpouštědlo	T (°C)	Reakční čas	Katalyzátor 5 mol %	Čistota HPLC (%)
1:1,2:2	dioxan/voda (4:1)	100	2,5 h	Pd/C	0
1:1,2:2	dioxan/voda (4:1)	100	2,5 h	Pd(Ph ₃ P) ₄	6
1:1,2:2	dioxan/voda (4:1)	100	2,5 h	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	0
1:1,2:2	dioxan/voda (4:1)	100	2,5 h	XPhos Pd G2	95

Obrázek IV: Přehled připravených derivátů s výtěžky

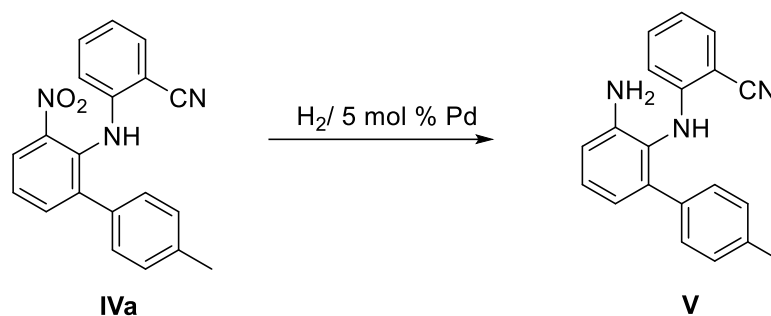


4. 2. 3. Redukce nitroskupiny

Dalším krokem v syntéze byla redukce nitroskupiny. Jako první metoda byla zvolena redukce vodíkem, katalyzovaná palladiem na aktivním uhlí, jakožto efektivní a jednoduchá redukční technika (**Schéma VIII**).

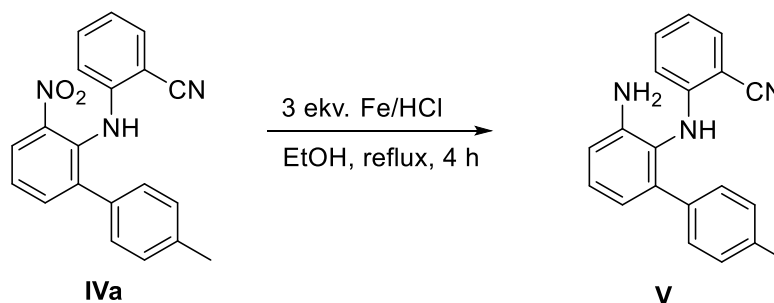
Potýkali jsme se však s několika problémy, a to zejména velmi špatnou rozpustností výchozí látky **IVa** v běžně používaných rozpouštědlech, využívaných u této metody. Látka **IVa** se dobře rozpouštěla pouze v ethylacetátu (EtOAc) a tetrahydrofuranu (THF), kde se však vyskytly problémy s tvorbou neidentifikovaných vedlejších produktů ve větším množství. Použití různých rozpouštědel shrnuje Tabulka **XI**.

Úspěšná byla reakce v kyselině octové, kdy látka **IVa** zreagovala čistě na produkt **V**. Problematická izolace spočívala v obtížnosti odstranění kyseliny octové z produktu. Vhodnou metodou izolace bylo odpaření kyseliny octové na RVO, následné zředění vodou a neutralizace na pH 12. Vznikla sraženina, která byla odfiltrována a vysušena, výtěžek činil 90 %, v produktu ale bylo stále velké množství kyseliny. Úplného odstranění kyseliny octové jsme dosáhli rekrystalizací v butanolu s výtěžkem 70 %.

Schéma VIII: Redukce nitroskupiny vodíkem**Tabulka XI:** Použití různých rozpouštědel při redukcí vodíkem

Rozp.	T (°C)	Reakční čas	Čistota HPLC (%)	Výtěžek (%)
EtOAc	rt	2 h	40	neizolováno
EtOAc/AcOH	rt	1,5 h	45	neizolováno
THF	rt	1,5 h	42	neizolováno
AcOH	rt	1,5 h	100	90 % (70 % po rekrytalizaci)

Jako alternativa k redukcí vodíkem byla vyzkoušena redukce železem za přítomnosti kyseliny chlorovodíkové (**Schéma IX**).⁷⁷ Reakce byla úspěšná a produkt byl izolován extrakcí do ethylacetátu. V produktu však byly patrné známky železa a výtěžek 64 % byl menší než v případě redukcí vodíkem, z tohoto důvodu bylo upuštěno od této metody.

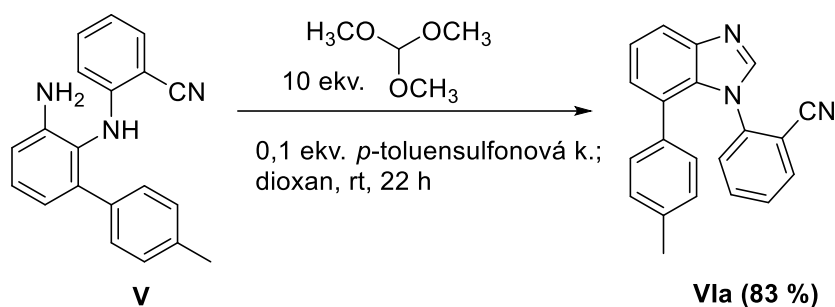
Schéma IX: Redukce nitroskupiny železem

4. 2. 4. Cyklizace na deriváty benzimidazolu

4. 2. 4. 1. Vodík jako R³ substituent

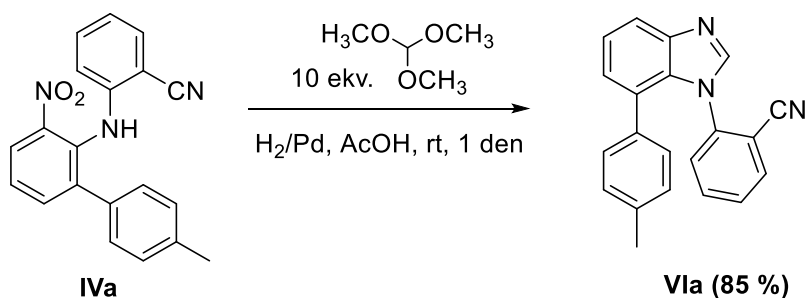
Derivát benzimidazolu se substitucí R³ vodíkem byl získán cyklizací látky **V** pomocí trimethyl-orthoformiátu za kyselé katalýzy kyselinou *p*-toluensulfonovou (**Schéma X**).⁷⁸ Produkt byl izolován extrakcí do chloroformu a získán ve výtěžku 83 % čisté látky ve formě světle hnědých krystalů.

Schéma X: Cyklizace látky **V** na derivát benzimidazolu se substitucí H jako R³



Z důvodu nutnosti katalýzy této reakce kyselinou jsme se rozhodli vyzkoušet cyklizaci jako one-pot s redukcí nitroskupiny vodíkem v kyselině octové (**Schéma XI**). Trimethyl-orthoformiát byl do reakční směsi přidán po zredukování nitroskupiny a cyklizace probíhala přes noc za laboratorní teploty. Palladia na aktivním uhlí jsme se zbavili filtrací, kyselina octová byla odpařena na RVO a odparek byl rozpuštěn v chloroformu. Následovala bazická extrakce a odpařením chloroformu jsme získali čistý produkt ve formě světle hnědých krystalů ve výtěžku 85 %.

Schéma XI: Redukce a cyklizace jako one-pot reakce

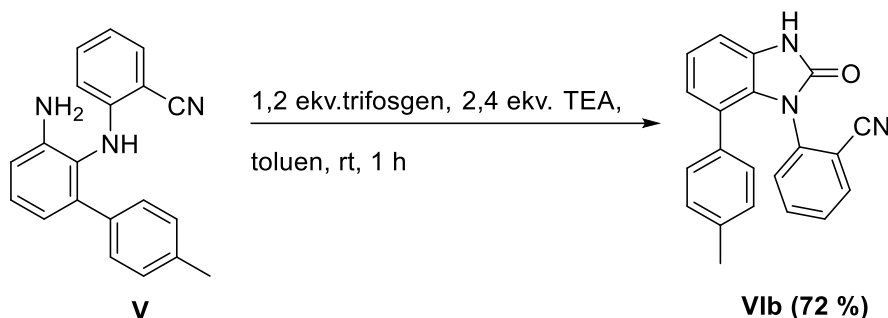


4. 2. 4. 2. Ketoskupina jako R³ substituent

K cyklizaci na derivát s ketoskupinou jako substituentem R³ bylo vyzkoušeno více činidel. Jako první byl použit karbonyldiimidazol, požadovaný produkt však vznikal pouze v malém množství. Další možností bylo využití ethylchloromravenčanu, kdy látka **V** reagovala na produkt **VIb** 2 dny. Po izolaci byl ale produkt znečištěný.

Dále byl vyzkoušen fosgen, který s výchozí látkou zreagoval na derivát **Vlb** již za hodinu. Bohužel však v reakční směsi vznikal vedlejší produkt, a to pravděpodobně dimer látky **Vlb**, který vznikl navázáním další molekuly fosgenu na volnou NH skupinu. Tento nežádoucí jev byl potlačen nahrazením fosgenu trifosgenem, se kterým se reakce projevila jako nejúčinnější (**Schéma XII**). Derivát **Vlb** byl izolován pouhou extrakcí jako čistá látka ve formě bílých krystalů a s výtěžkem 72 %.

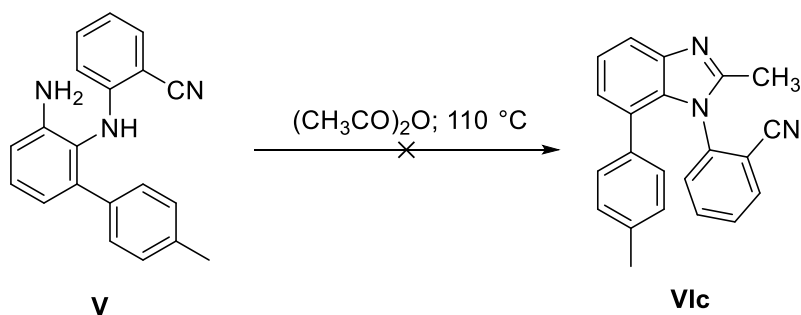
Schéma XII: Cyklizace na derivát s ketoskupinou jako substituentem R³



4. 2. 4. 3. Methylová skupina jako substituent R³

Prvním pokusem o cyklizaci na benzimidazol s methylovou skupinou jako substituentem R³ bylo povaření látky **V** v anhydridu kyseliny octové (**Schéma XIII**). Požadovaný produkt **Vlc** však vznikal ve velmi malém množství, doprovázený nežádoucími vedlejšími produkty.

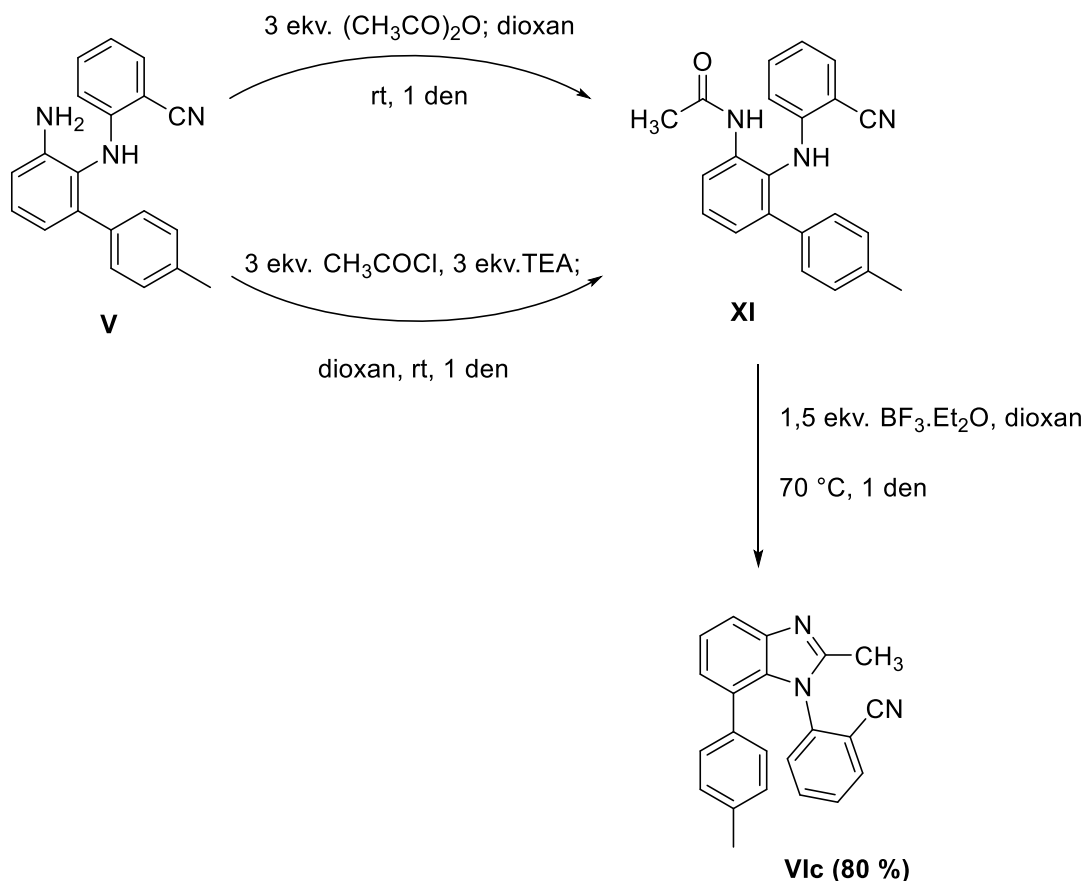
Schéma XIII: Pokus o cyklizaci anhydridem kyseliny octové



Kvůli neúspěchu předchozí metody jsme se rozhodli nejdříve připravit látku **XI** a tu následně cyklizovat pomocí Lewisovy kyseliny (**Schéma XIV**).⁷⁹ Acetylce byla provedena anhydridem kyseliny octové nebo acetylchloridem za laboratorní teploty. Po kompletním zreagování na látku **XI** byl do reakční směsi přidán BF₃ a teplota byla zvýšena na 70 °C. Reakce probíhala přes noc a bylo dosaženo 100% konverze na

derivát **Vlc**. Produkt **Vlc** byl izolován bazickou extrakcí do chloroformu a získán ve výtěžku 80 % tmavě hnědé látky.

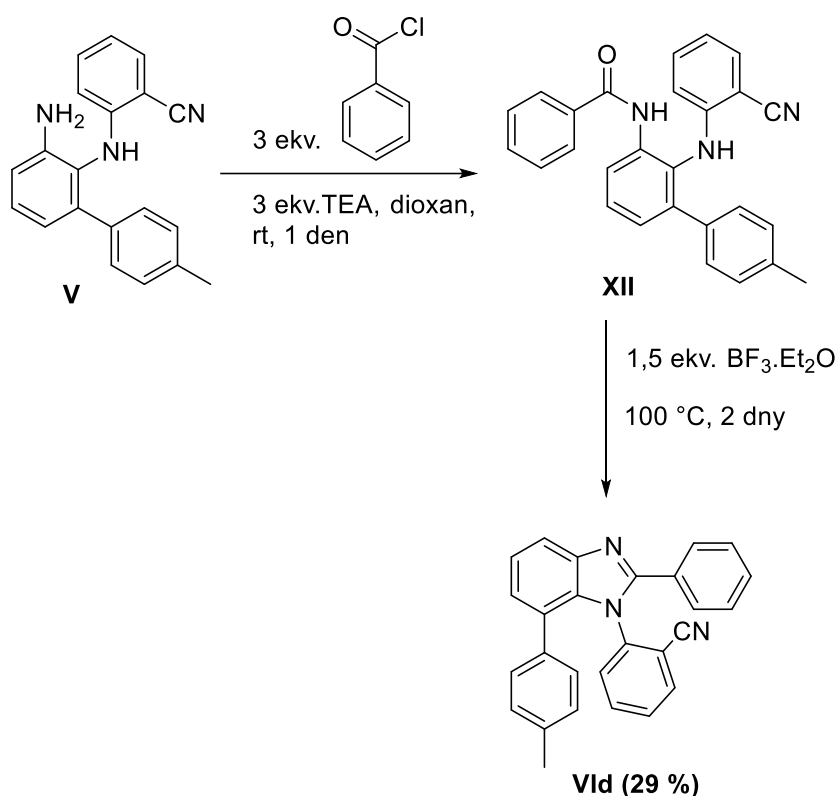
Schéma XIV: Cyklizace pomocí Lewisovy kyseliny



4. 2. 4. 4. Fenyl jako substituent R^3

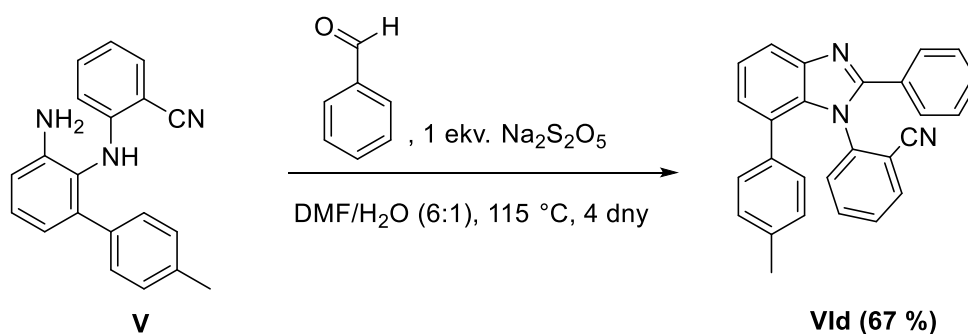
Pro syntézu derivátu **Vld** byl zvolen stejný přístup jako v prvním případě. Výchozí látka **V** byla acetylována benzoylchloridem na látku **XII** a ta byla dále cyklizována pomocí BF_3 (**Schéma XV**).⁷⁹ Oproti předchozímu případu bylo nutné zvýšení teploty a reakční doby k cyklizaci na derivát **Vld**. Po skončení reakce byl produkt **Vld** izolován bazickou extrakcí do chloroformu. Analýza na NMR však ukázala směs více produktů a tato směs byla rekrystalizována v ethylacetátu k získání derivátu **Vld** jako čisté krystalické látky hnědé barvy ve výtěžku 29 %.

Schéma XV: Syntéza derivátu **VId** přes meziprodukt **XII**



Jako alternativu k této syntéze jsme vyzkoušeli reakci látky **V** s benzaldehydem za přítomnosti disiřičitanu sodného (**Schéma XVI**).⁸⁰ Nevýhodou této reakce byla časová náročnost, výhodná však byla jednoduchá izolace produktu **VId**, kdy stačilo reakční směs nakapat do vody a odfiltrovat. Produkt **VId** byl získán ve formě šedé sraženiny s výtěžkem 67 %.

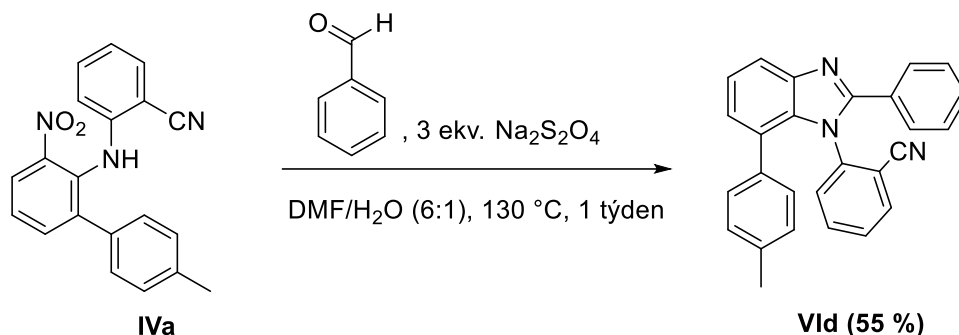
Schéma XVI: Reakce **V** s benzaldehydem, vedoucí k derivátu **VId**



Dále byla vyzkoušena one-pot reakce, vycházející z látky **IVa** (**Schéma XVII**).⁸¹ Podstatou byla redukce nitroskupiny thiosíranem sodným a následná cyklizace s benzaldehydem. Nevýhodou byla opět dlouhá reakční doba, produkt **VId** navíc bylo

nutné přečistit na sloupcové chromatografii a na NMR byly stále patrné nečistoty. Produkt **VId** byl získán jako hnědá krystalická látka ve výtěžku 55 %.

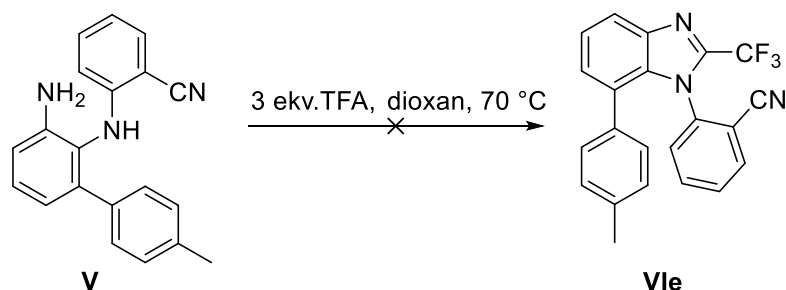
Schéma XVII: Reakce **IVa** s benzaldehydem, vedoucí k **VId**



4. 2. 4. 5. CF₃ jako substituent R³

První reakcí, která byla vyzkoušena k získání CF₃ jako substituentu R³ na benzimidazolu, byla reakce s kyselinou trifluoroctovou (**Schéma XVIII**).⁸² Požadovaný produkt **Vle** však nevznikal a v reakční směsi byla i po delší době patrná pouze výchozí látka **V**.

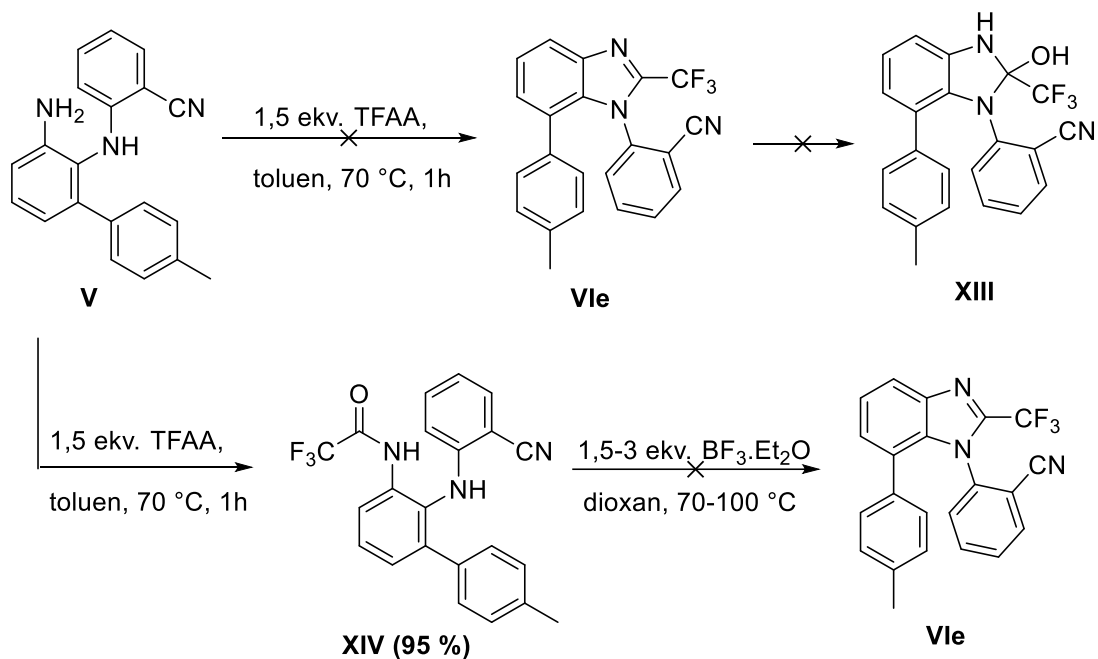
Schéma XVIII: Neúspěšná reakce s TFA



Zdánlivě úspěšnou se jevila reakce s anhydridem kyseliny trifluoroctové (**Schéma XIX**). Již po 1 hodině výchozí látka kompletně zreagovala na jediný produkt, o kterém jsme se mylně domnívali, že jde o látku **Vle**. Reakce byla monitorována pomocí HPLC/MS, kde na hmotnostním spektru byla nalezena hmota, odpovídající molekulovému iontu produktu **Vle**. Podle NMR analýz však bylo zjištěno, že produkt obsahuje dva kyselé vodíky navíc, oproti předpokládané struktuře, v hmotnostním spektru tedy byl vidět pouze určitý fragment molekuly. Předpokládali jsme tedy, že vznikl produkt **XIII** adicí vody na dvojnou vazbu v benzimidazolovém derivátu **Vle**. Nakonec se však ukázalo, že se jednalo o látku **XIV**, meziprodukt cyklizace na derivát benzimidazolu, a to zejména díky srovnání NMR analýz s analýzami látky **XI**.

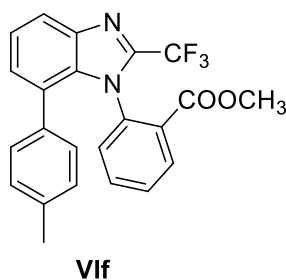
Látku **XIV** jsme se poté snažili zcyklizovat na **Vle** přidáním BF_3 , což byla úspěšná metoda v předchozích případech. V tomto případě však nevznikal požadovaný produkt ani ve stopovém množství. Byla tedy izolována a dále charakterizována látka **XIV**, která byla získána ve formě hnědé látky s výtěžkem 95 %.

Schéma XIX: Reakce s anhydridem kyseliny trifluoroctové



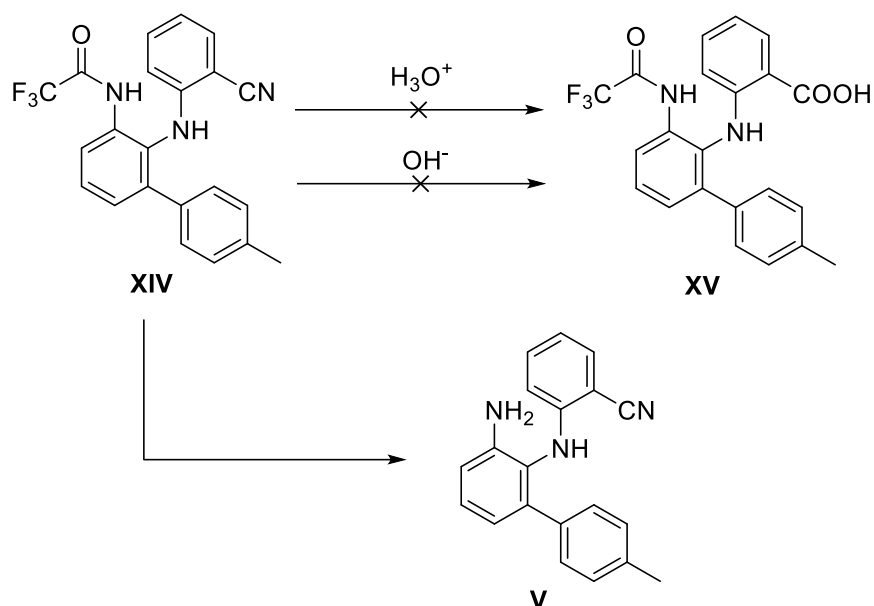
Kvůli neúspěchům o cyklizaci na látku **Vle** jsme se rozhodli pro syntézu derivátu **Vlf**, který by se lišil substitucí na R^1 a to přítomností methylesteru místo nitrilové skupiny (**Obrázek V**).

Obrázek V: Derivát **Vlf**



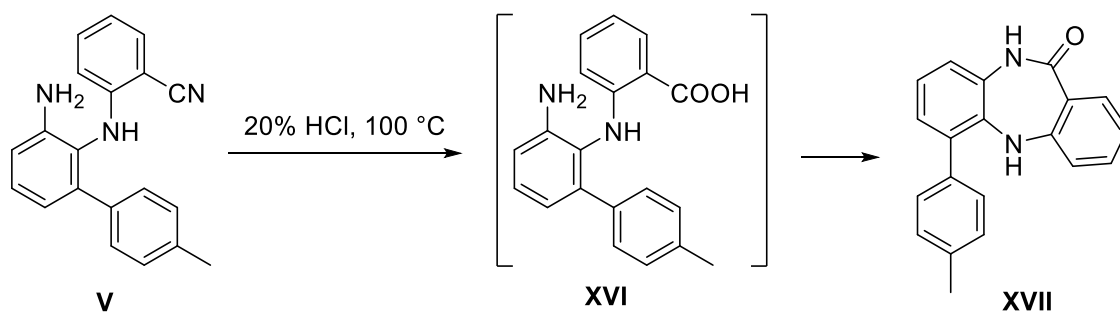
Prvním pokusem o syntézu látky **Vlf** byla hydrolyza nitrilu na látce **XIV** (**Schéma XX**) a případně následná esterifikace a cyklizace. Byly zkoušeny jak bazické, tak kyselé podmínky pro hydrolyzu, ale bez úspěchu. Derivát **XIV** nevydržel ani mírně kyselé podmínky (5% kyselina octová) a již za několik hodin byl kompletně zreagován na diamin **V**, zato stabilita nitrilové skupiny zůstala neporušena.

Schéma XX: Hydrolýza látky XV



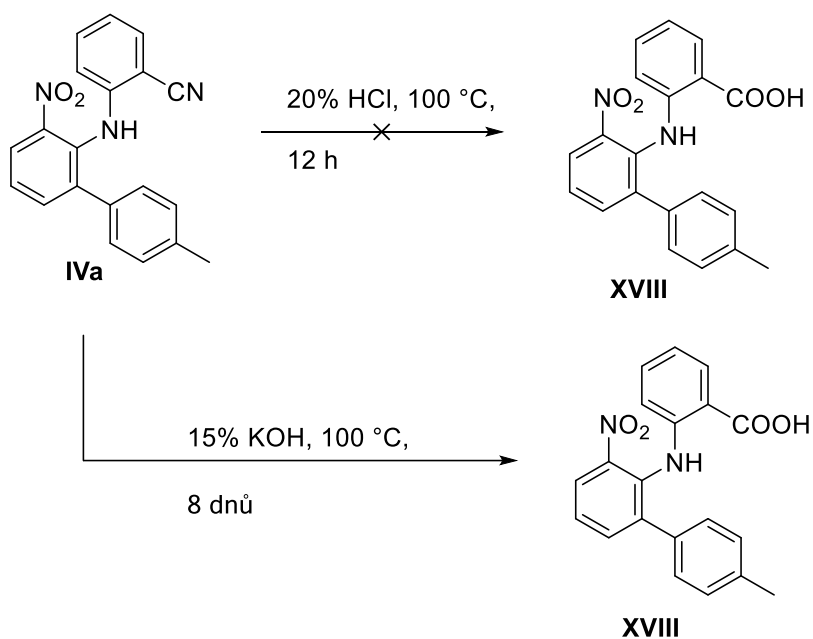
Možným řešením byla hydrolýza nitrilu již v předchozích krocích syntézy. Diamin **V** se podařilo hydrolyzovat ve 20% HCl, požadovaný produkt **XVI** však nebyl zachycen, protože ihned docházelo k cyklizaci na sedmičlenný cyklus a vzniku látky **XVII** (Schéma XXI).

Schéma XXI: Hydrolýza derivátu V



Hydrolýza tedy byla zkoušena dále na derivátu **IVa** (Schéma XXII). V kyselém prostředí byla látka **IVa** stabilní, ale za extrémních bazických podmínek jsme dosáhli požadované hydrolýzy nitrilu na karboxylovou kyselinu. Produkt **XVIII** byl po 8 dnech trvání reakce izolován neutralizací kyselinou chlorovodíkovou a následnou extrakcí do ethylacetátu. Derivát **XVIII** byl získán jako tmavě žlutá krystalická látka ve výtěžku 82 % s cca 5% znečištěním amidem jako meziproductem reakce.

Schéma XXII: Hydrolyzá látky IVa



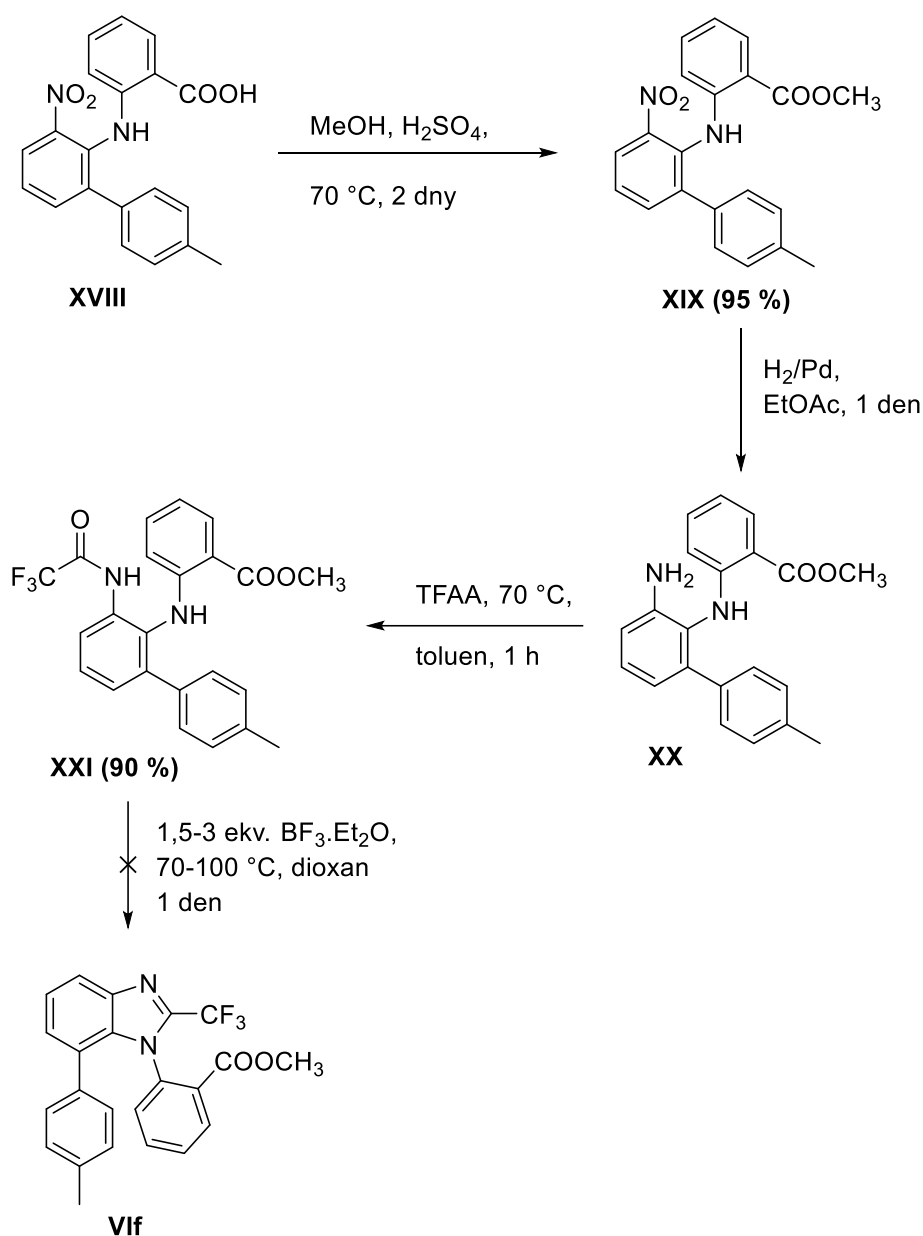
Látka **XVIII** byla poté podrobena sledu reakcí s cílem získat derivát **Vif** (**Schéma XXIII**). První reakcí byla esterifikace derivátu **XVIII** v methanolu za katalýzy kyselinou sírovou. Po 2 dnech bylo dosaženo 100% konverze na produkt **XIX**, který byl poté izolován bazickou extrakcí do ethylacetátu s výtěžkem 95 % tmavě oranžové látky.

Dalším krokem byla redukce nitroskupiny vodíkem za katalýzy palladiem. Tento derivát (**XIX**) bylo možné zredukovat v ethylacetátu na rozdíl od předchozích látek, majících ve struktuře nitrilovou skupinu místo esterové. Redukce probíhala čistě na produkt **XX**, který byl izolován filtrací a odpařením rozpouštědla.

Cyklizace na cílový derivát **Vif** byla zkoušena za stejných podmínek jako v předchozím případě. Reakcí s anhydridem kyseliny trifluoroctové bylo však opět dosaženo pouze acetylovaného meziproductu **XXI**, který se nepodařilo zcyklizovat ani pomocí BF_3 na požadovaný produkt **Vif**. Byl tedy izolován a charakterizován produkt **XXI**, který byl získán ve výtěžku 90 %.

Cílového benzimidazolového derivátu s R^3 substitucí CF_3 skupinou tedy zatím nebylo dosaženo, dále by však mohly být zkoumány možnosti cyklizace pomocí jiných Lewisových kyselin.

Schéma XXIII: Syntéza látky XXI



4. 3. Syntetická cesta č. 2

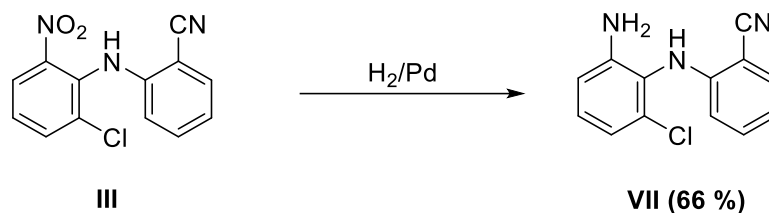
Prvním krokem vlastní syntézy byla aromatická nukleofilní substituce, která byla pro obě syntetické cesty stejná. Dále se tedy budu zabývat reakcemi následujícímu po tomto kroku.

4. 3. 1. Redukce nitroskupiny

Pro redukci nitroskupiny byl zvolen vodík s palladiem jako katalyzátorem (Schéma XXIV). Stejně jako v syntetické cestě č. 1 byl v tomto kroku problém s rozpustností výchozí látky III ve vhodných rozpouštědlech. Redukce byla zkoušena v ethylacetátu, vznikalo však množství vedlejších produktů. Jako vhodné rozpouštědlo

se projevila opět kyselina octová a produkt **VII** byl izolován již po 1,5 h ve formě světle oranžových krystalů s výtěžkem 66 %.

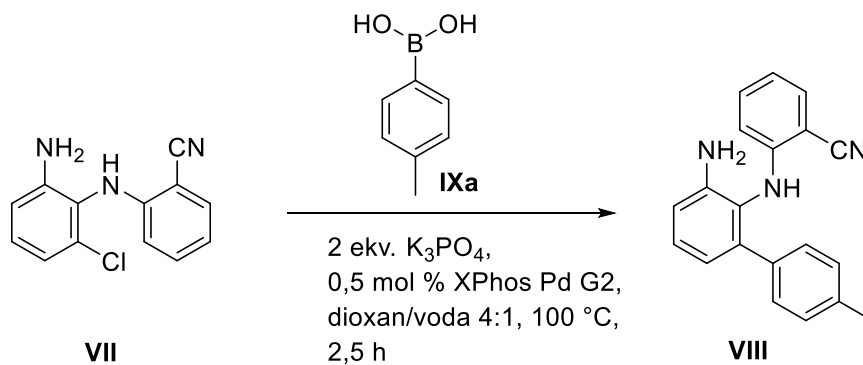
Schéma XXIV: Redukce látky VII



4. 3. 2. Suzuki-Miyaura cross-coupling

Po redukci následoval Suzuki-Miyaura cross-coupling, pro který byly použity stejné podmínky jako v syntetické cestě č. 1 (**Schéma XXV**), aby mohly být jednotlivé cesty porovnány. Konverze na produkt **VIII** byla však jen 50 %, a proto tato syntetická cesta byla vyhodnocena jako méně úspěšná a bylo od ní upuštěno.

Schéma XXV: Suzuki-Miyaura cross-coupling



4. 4. Rozdělení atropoizomerů

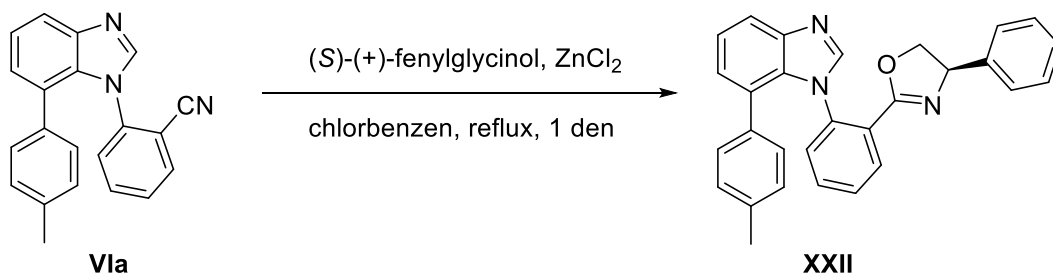
Výsledkem syntézy byly axiálně chirální benzimidazoly ve formě dvou enantiomerů pro každou látku. Tyto enantiomery jsme se pokoušeli rozdělit zavedením dalšího chirálního centra do molekuly takovým způsobem, aby po rozdělení vzniklých diastereomerů bylo možné získat zpět jednotlivé enantiomery ve formě karboxylových kyselin jako substituentu R¹.

Jako modelovou látku pro pokusy o rozdělení enantiomerů byl zvolen derivát **Vla**. Cílem bylo zjistit, zda postačí vodík jako substituent R³ k zamezení rotace kolem C-N vazby a tím pádem ke vzniku 2 atropoizomerů.

4. 4. 1. Reakce s (S)-(+)-fenylglycinolem

Jako první způsob zavedení dalšího chirálního centra do molekuly jsme zvolili reakci s enantiomerně čistým (S)-(+)-2-fenylglycinolem (**Schéma XXVI**).⁸³ Ten za katalýzy chloridem zinečnatým vytvořil s nitrilovou skupinou na výchozí látce **Vla** oxazolinový kruh. Vzniklé diastereomery bylo v plánu rozdělit chromatograficky a poté je hydrolyzou převést na enantiomerně čistou kyselinu.

Schéma XXVI: Reakce s (S)-(+)-fenylglycinolem⁸³



Konverze na produkt **XXII** však byla pouze 40 % (detekce pomocí HPLC/MS) po 3 dnech reakce a další dny docházelo pouze k nárůstu nečistot, nikoliv odreagování výchozí látky **Vla** na produkt **XXII**. Navíc diastereomery, které měly reakcí vzniknout a separovat se jak na TLC, tak při detekci pomocí HPLC, nebyly těmito metodami rozlišitelné. Produkt byl tedy izolován z reakční směsi extrakcí do ethylacetátu a dále podroben separaci na sloupcové chromatografii.

Cílem bylo zjistit pomocí NMR, zda vznikl požadovaný produkt **XXII** ve formě 2 diastereomerů. Produkt však nebylo možné ani s použitím sloupcové chromatografie získat v takové čistotě, abychom mohli pomocí NMR učinit jednoznačný závěr.

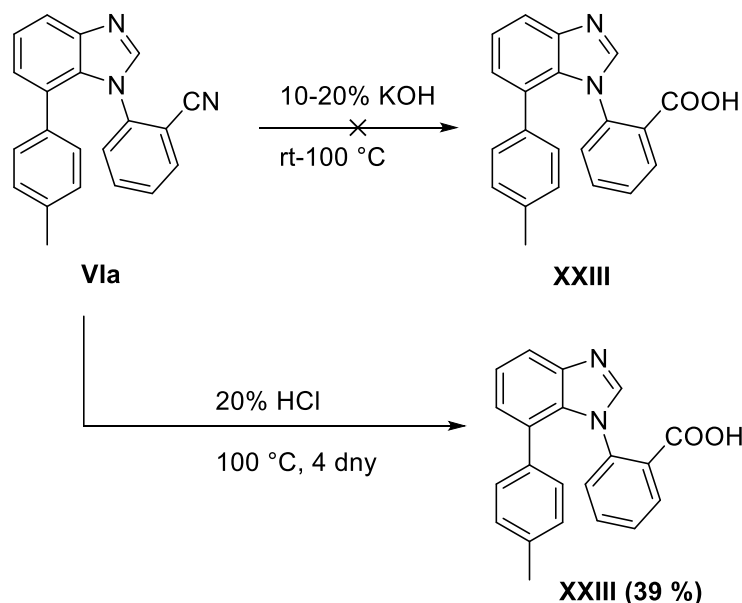
4. 4. 2. Reakce s chirálními aminy

Další možností, jak zavést do molekuly další chirální centrum, je tvorba chirálních amidů z enantiomerně čistých chirálních aminů. K uskutečnění této reakce však bylo nutné nejdříve hydrolyzovat nitrilovou skupinu jako substituent R¹ na karboxylovou kyselinu.

4. 4. 2. 1. Hydrolyza nitrilové skupiny

Bazická i kyselá hydrolyza nitrilové skupiny ve vodě jako rozpouštědle byla značně problematická, zejména kvůli velmi malé rozpustnosti výchozí látky **Vla** ve vodě (**Schéma XXVII**). V bazickém prostředí byl nitril stabilní i za extrémnějších podmínek. Ve 20% kyselině chlorovodíkové vznikala látka **XXIII** jako jediný produkt, bohužel ale výchozí látka **Vla** nezreagovala z více než 50 % ani po delší době. Produkt **XXIII** byl tedy izolován extrakcí do ethylacetátu a následně separován od výchozí látky pomocí sloupcové chromatografie. Derivát **XXIII** byl získán jako hnědá krystalická látka ve výtěžku 39 %.

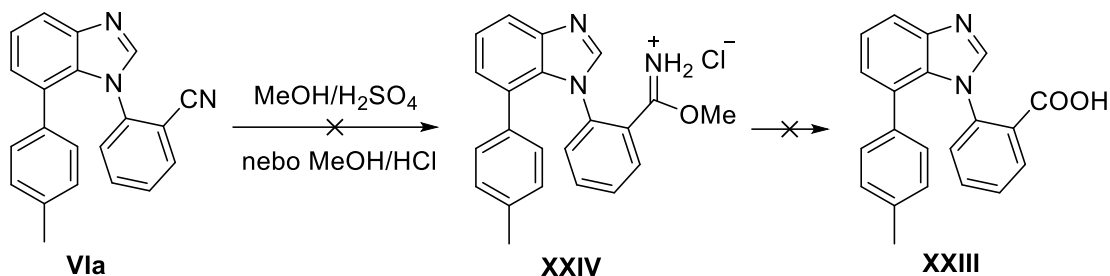
Schéma XXVII: Hydrolyza nitrilové skupiny ve vodě



Jelikož tato metoda nebyla příliš úspěšná, rozhodli jsme se vyzkoušet alternativní přístupy k tvorbě karboxylové kyseliny z nitrilu. Nejdříve jsme se pokoušeli o tvorbu iminoetheru, z kterého by následnou hydrolyzou vznikla karboxylová kyselina. Iminoether jsme zkoušeli připravit dvěma metodami (**Schéma XXVIII**). První metodou byl reflux v bezvodém methanolu s kyselinou sírovou⁸⁴, druhým přístupem byla reakce

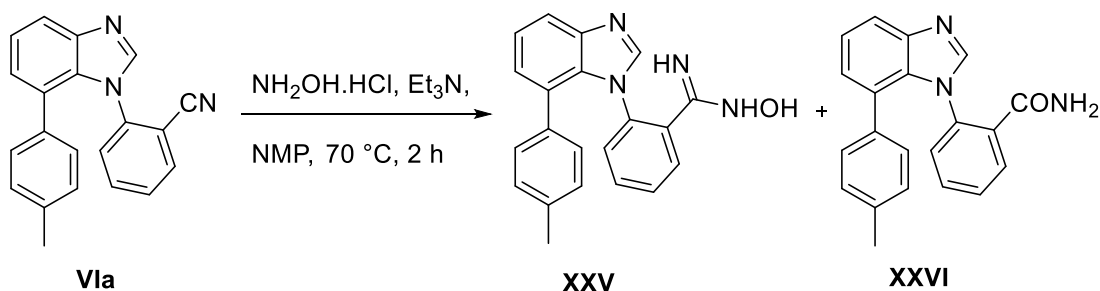
v bezvodém methanolu s chlorovodíkem.⁸⁵ Žádná z těchto metod však nebyla úspěšná a nevznikal žádný produkt.

Schéma XXVIII: Tvorba iminoetheru



Další alternativou byla reakce s hydroxylamin hydrochloridem (**Schéma XXIX**)⁸⁶, kdy produkt reakce (**XXV**) by byl dále hydrolyzován na kyselinu. Požadovaný produkt v reakci vznikal ale zároveň s amidem **XXVI** a dalšími dvěma neidentifikovanými nežádoucími látkami.

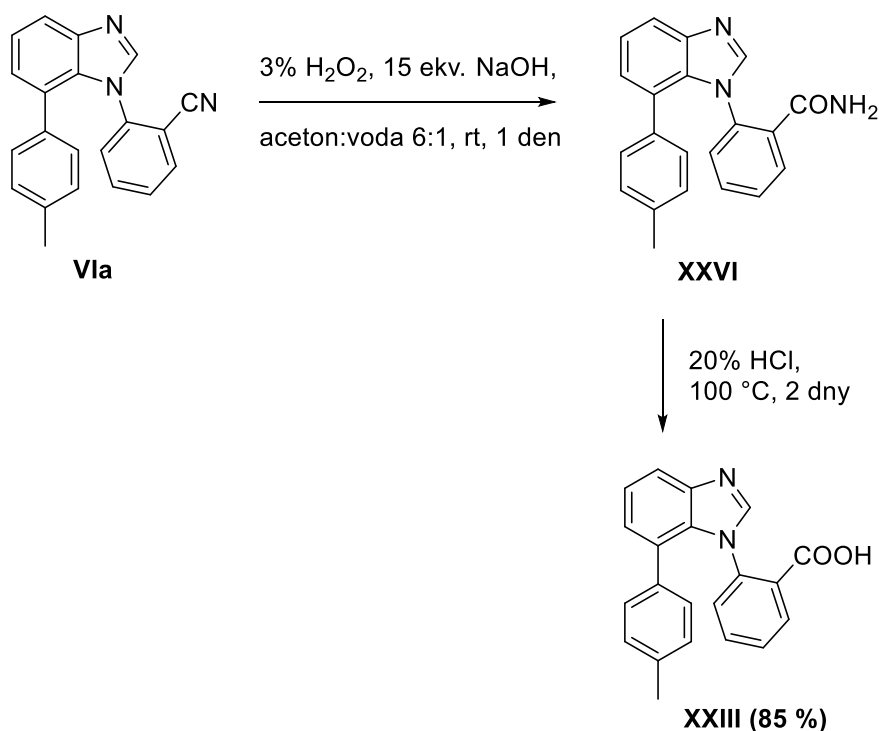
Schéma XXIX: Reakce s hydroxylamin hydrochloridem



Po těchto neúspěšných reakcích jsme zvolili přístup založený na bazické hydrolyze nitrilu na amid v 3% H_2O_2 , který by se dal jednodušeji převést na kyselinu (**Schéma XXX**). Byla vyzkoušena řada rozpouštědel a jako nejvhodnější se projevil aceton s vodou v poměru 6:1.

Po kompletním zreagování látky **VIa** na amid **XXVI** byla reakční směs okyselena na pH 1 a zahřívána s cílem získání požadované kyseliny **XXIII**. Ta však vznikala pouze ve stopovém množství. Stejný výsledek byl získán při zvýšení pH na hodnotu 12. Produkt **XXIII** byl nakonec získán odpařením acetonu z reakční směsi a varem ve 20% HCl . Izolace proběhla extrakcí do ethylacetátu a derivát **XXIII** byl získán ve formě tmavě hnědé látky s výtěžkem 85 %.

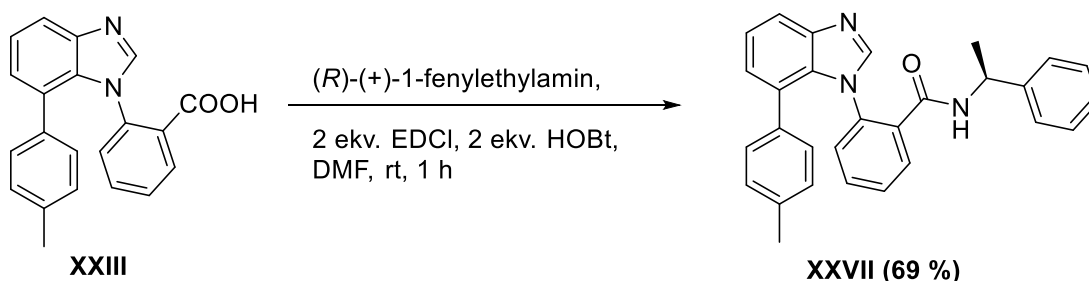
Schéma XXX: Získání kyseliny přes amid jako meziprodukt reakce



4. 4. 2. 2. Tvorba chirálního amidu

Tvorba amidu byla provedena reakcí látky **XXIII** s enantiomerně čistým (*R*)-(+)-1-fenylethylaminem (**Schéma XXXI**). Reakce byla zahájena interakcí karboxylové kyseliny s 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidem (EDCI). Tento aktivovaný meziprodukt reaguje dále s 1-hydroxybenzotriazolem (HOBt) za vzniku benzotriazolového esteru, který je nukleofilně atakován aminem za vzniku příslušného amidu **XXVII**. Produkt **XXVII** byl izolován nakapáním do vody, kdy vzniklá sraženina byla odfiltrována a produkt **XXVII** byl získán ve výtěžku 69 %.

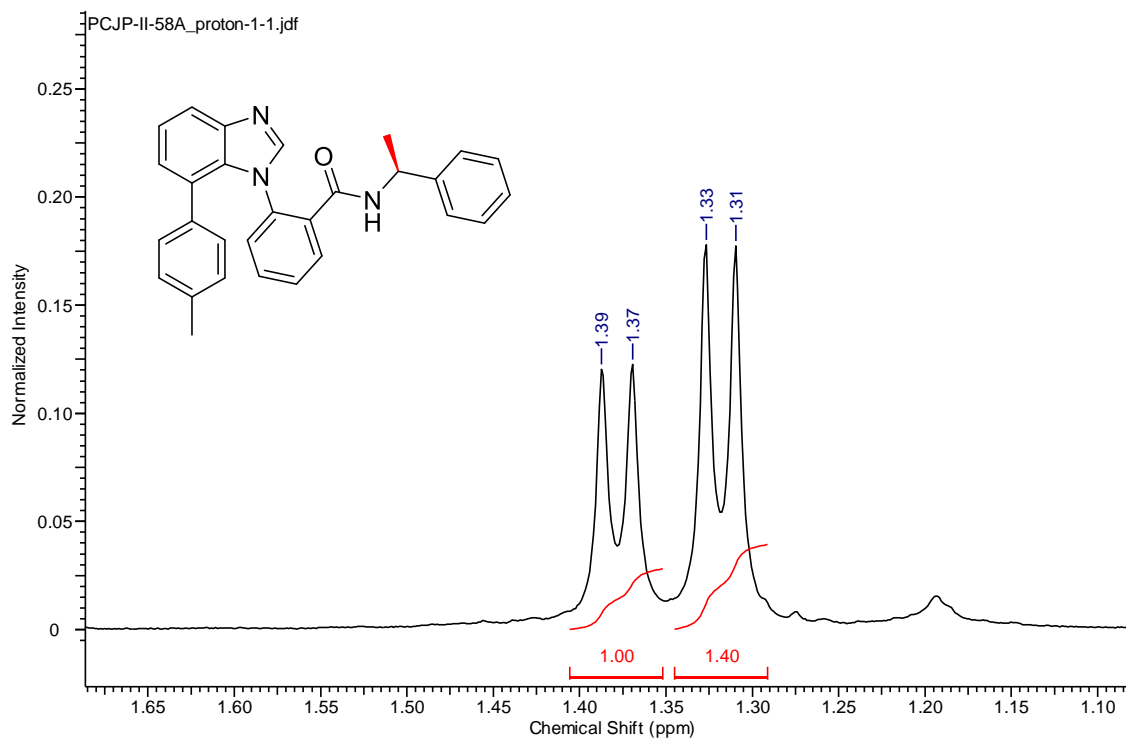
Schéma XXXI: Tvorba chirálního amidu



Pomocí detekce na HPLC ani TLC opět nebylo možné rozeznat jednotlivé diastereomery, ověřili jsme tedy jejich přítomnost na NMR. Vodíkové NMR spektrum jasně prokázalo, že produkt je složen ze dvou diastereomerů, které se zde nachází v poměru 1:1,4 a tím bylo potvrzeno, že k zamezení rotace kolem

C-N vazby postačuje vodík jako substituent R³. Poměr diastereoizomerů byl zjištěn integrací ploch signálů náležícím methylovým skupinám jednotlivých diastereoizomerů, kdy každý signál methylové skupiny je štěpen sousedním vodíkem na dublet (**Obrázek VI**).

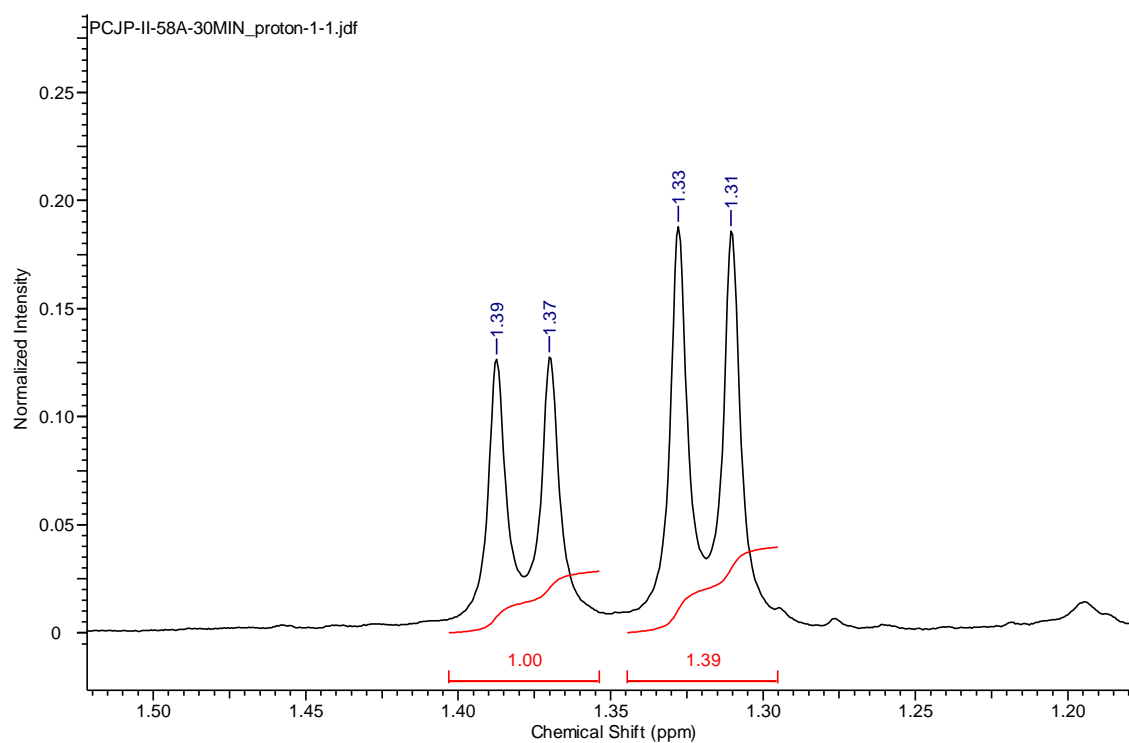
Obrázek VI: Integrace ploch signálů methylové skupiny



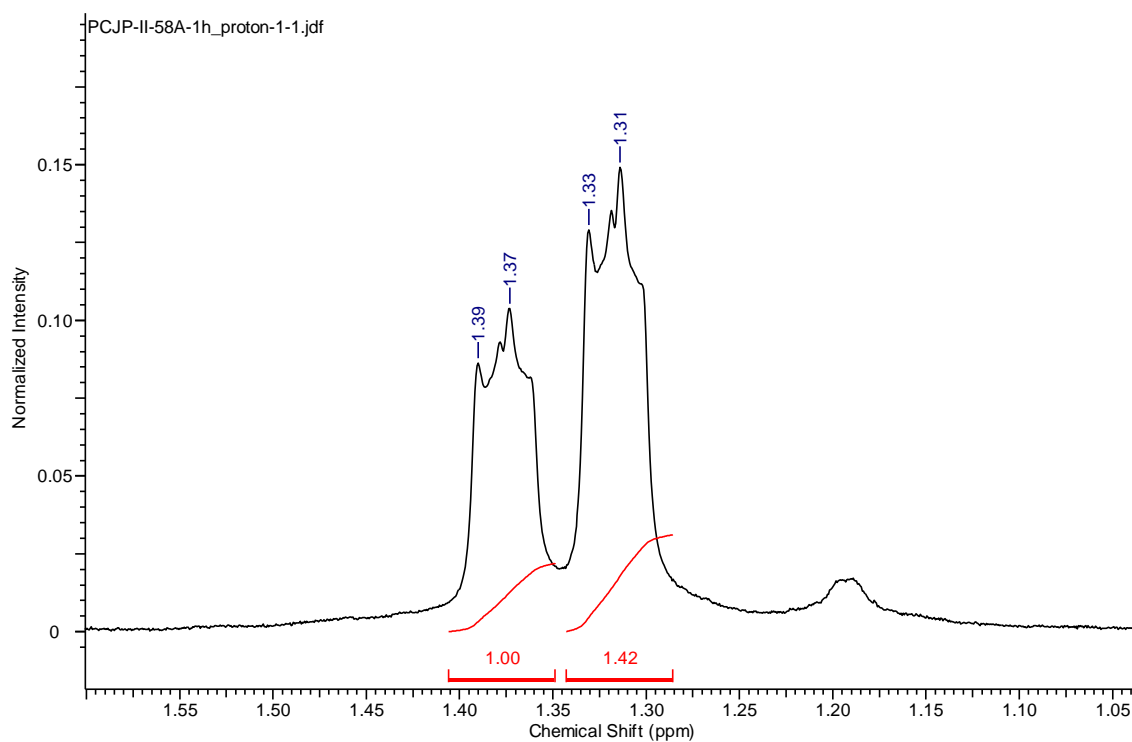
Abychom zjistili, za jakých podmínek dojde k protočení C-N vazby a tedy změně poměru vzniklých diastereomerů na 1:1, byl produkt zahříván na 60 °C po dobu 30 minut (**Obrázek VII**) a 1 hodiny (**Obrázek VIII**). Po zjištění, že poměr diastereomerů se nezměnil, byl dále produkt zahříván na 90 °C po dobu 30 minut a 1h.

Po 30 minutách zahřívání na 90 °C nedošlo k žádné změně poměru diastereomerů (**Obrázek IX**), a i po 1 hodině byl výsledek stále stejný (**Obrázek X**). Látka **XXVII** je tedy velmi pravděpodobně stabilní i při 90 °C po dobu 1 hodiny a k protočení C-N vazby tedy bude potřeba větší energie.

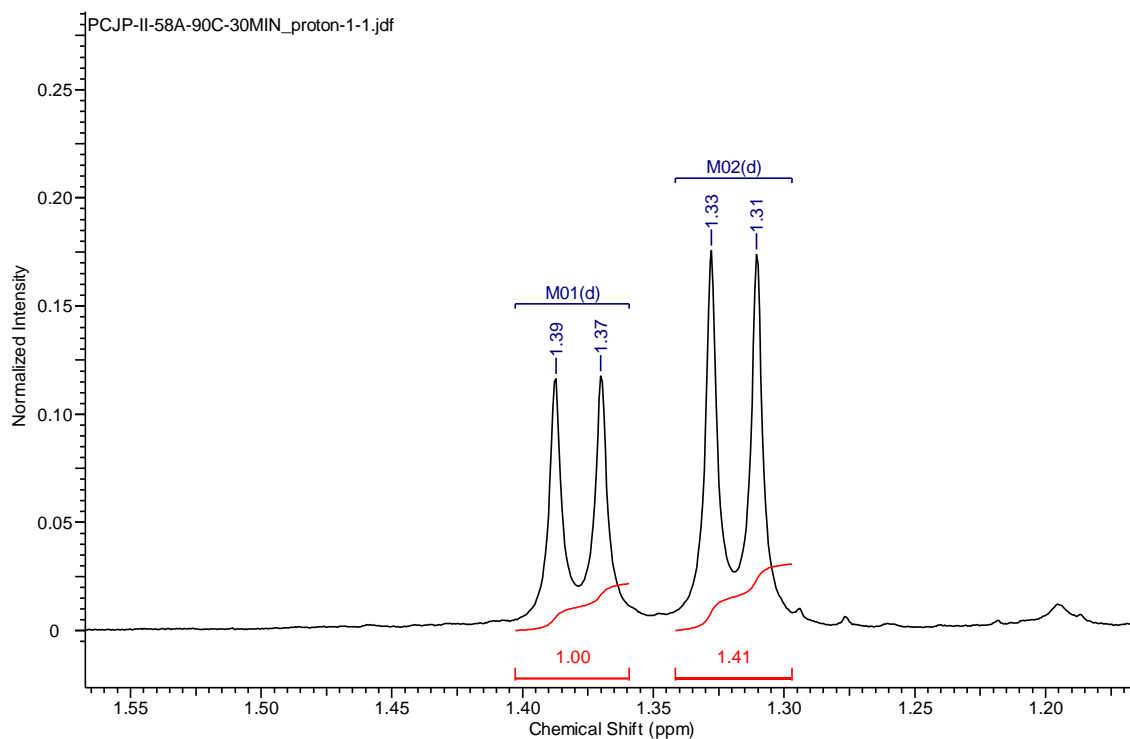
Obrázek VII: Zahřívání po dobu 30 min na 60 °C



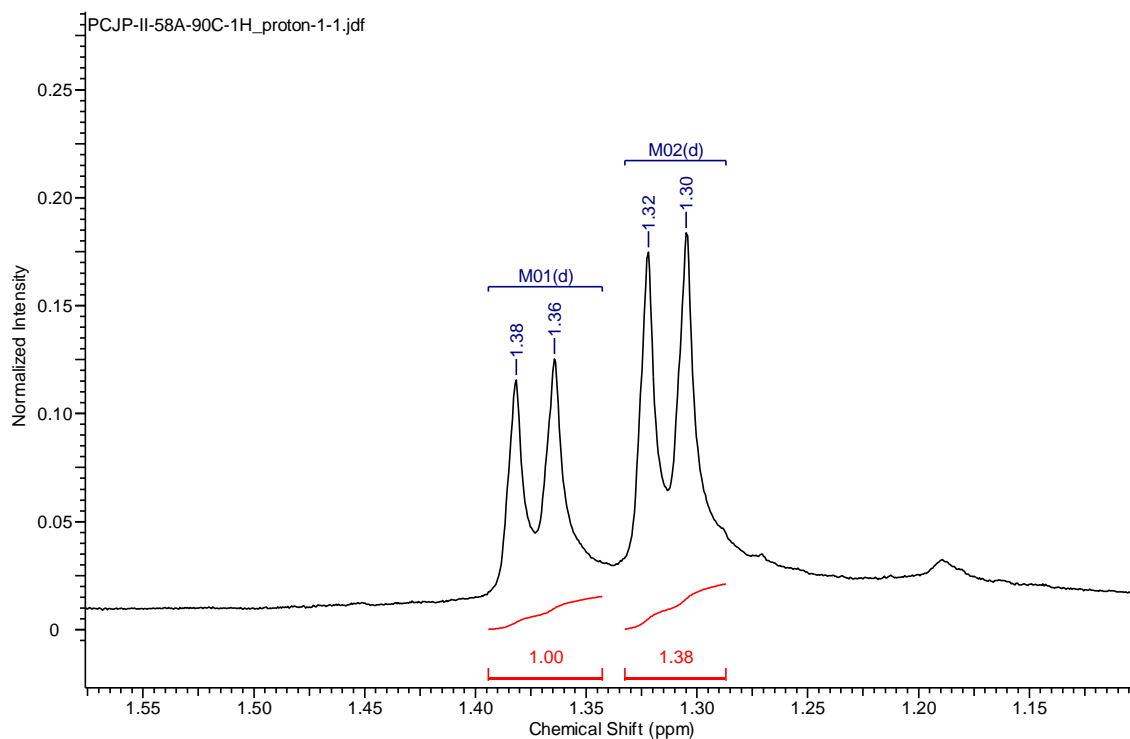
Obrázek VIII: Zahřívání po dobu 1 h na 60 °C



Obrázek IX: Zahřívání po dobu 30 min na 90 °C



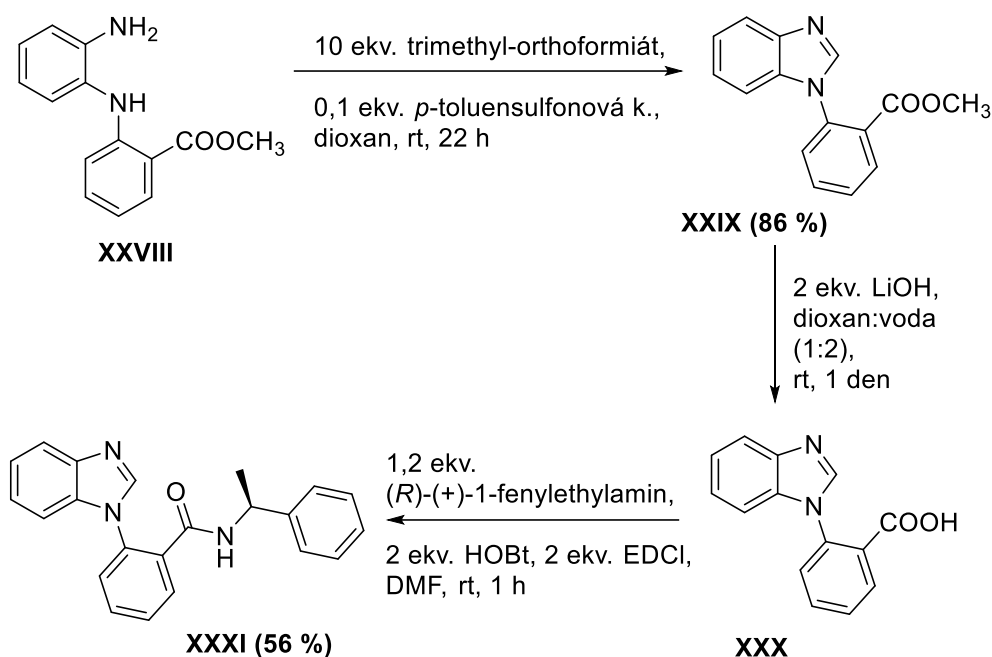
Obrázek X: Zahřívání po dobu 1 h na 90 °C



Aby bylo potvrzeno, že zabránění rotace kolem C-N vazby způsobila přítomnost *p*-tolylu v molekule, byla syntetizována tato látka bez substituce *p*-tolylem v poloze 7 benzimidazolu.

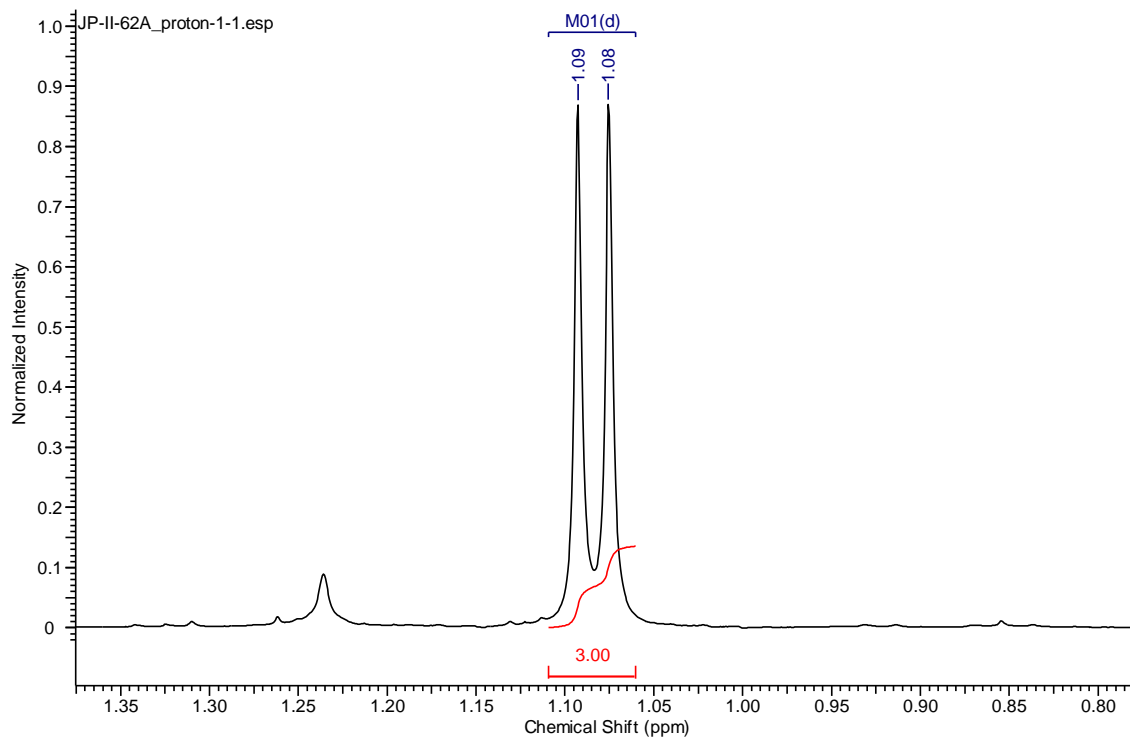
Syntéza vycházela z látky **XXVIII**, která byla cyklizována na derivát benzimidazolu **XXIX** trimethyl-orthoformiátem za katalýzy kyselinou *p*-toluensulfonovou. Esterová skupina byla poté hydrolyzována LiOH na látku **XXX** a tvorba konečného chirálního amidu **XXXI** probíhala stejně jako v předchozím případě.

Schéma XXXII: Syntéza chirálního amidu



Protože potencionálně vzniklé diastereomery nebyly separovány na HPLC ani TLC, byla látka charakterizována pomocí NMR, kde by diastereomery měly být jasně rozlišitelné. Ukázalo se, že vznikla pouze jedna látka (**Obrázek XI**), tudíž bylo prokázáno, že za vznik atropoizomerů v předchozím případě může *p*-tolyl v poloze 7 benzimidazolového derivátu. Přítomnost arylu v poloze 7 je tedy klíčová pro vznik atropoizomerie.

Obrázek XI: Methylová skupina jako jeden dublet v ^1H NMR spektru



5. Experimentální část

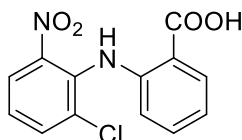
Pro syntézu byly použity komerčně dostupné chemikálie. Produkty byly charakterizovány pomocí ^1H a ^{13}C NMR spektroskopie, HRMS a teploty tání.

K identifikaci sloučenin pomocí NMR analýz byl využit spektrometr JEOL ECA 400II (^1H : 399,78; ^{13}C : 100,53 MHz) a chemické signály byly referencovány na reziduální signál rozpouštědla (DMSO- d_6 : 2,50 ppm, 39,51 ppm). Dále byly produkty charakterizovány pomocí HRMS (Orbitrap Elite high-resolution hmotnostní spektrometr) firmy Thermo.

Průběžné analýzy vzorků byly provedeny na UHPLC-MS systému firmy Waters (Acquity Waters SQ Detector 2) a pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC).

5. 1. Syntéza

5. 1. 1. 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzoová kyselina



822 mg kyseliny anthranilové (6 mmol) bylo rozpuštěno v 1 ml DMF spolu s 617 mg K_2CO_3 (4,5 mmol). Poté bylo do směsi přidáno 525 mg 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzenu (3 mmol) a 4 mg práškové mědi (0,061 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 12 h. Po skončení reakce by produkt krystalizován v 7 ml směsi ethylacetát:hexan (1:1). Tímto bylo dosaženo odstranění mědi a přebytku kyseliny anthranilové z produktu, nikoliv však vedlejších produktů reakce. Produkt po krystalizaci byl rozpuštěn ve 25 ml ethylacetátu a 5x extrahován do celkem 100 ml 2% NaOH. Vodná fáze byla okyselená 55 ml 1M HCl na pH 1 a vysrážený produkt byl odfiltrován. Bylo získáno 75 mg žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 9 %.

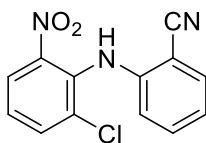
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 13,30 (br. s.; 1 H); 10,00 (s; 1 H); 8,06 (dd; J = 1,0; 8,5 Hz; 1 H); 7,95 (dd; J = 1,4; 8,2 Hz; 1 H); 7,91 (dd; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,48 (t; J = 8,2 Hz; 1 H); 7,34 (dt; J = 1,2; 7,4 Hz; 1 H); 6,86 (t; J = 7,6 Hz; 1 H); 6,39 (d; J = 8,2 Hz; 1 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 169,7; 146,7; 145,5; 135,2; 133,9; 132,3; 131,6; 131,5; 126,5; 124,5; 118,8; 113,9; 113,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[\text{M}-\text{H}]^-$ 291,0167; nalezeno 291,0169.

Teplota tání: 210-214 °C.

5. 1. 2. 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitril



Postup č.1: 118 mg 2-aminobenzonitrilu (1 mmol) bylo rozpuštěno v 250 μ l DMF spolu s 206 mg K_2CO_3 (1,5 mmol). Poté bylo přidáno 175 mg 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzenu (1 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 24 h. Po ukončení reakce došlo k naředění reakční směsi s 30 ml ethylacetátu. Produkt byl extrahován 3x 15 ml 1M HCl a 2x 15 ml vody, organická fáze byla vysušena pomocí $MgSO_4$, následovala filtrace a odpaření ethylacetátu na RVO. Výsledkem bylo 134 mg žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 49 %.

Postup č. 2: 354 mg 2-aminobenzonitrilu (3 mmol) bylo rozpuštěno v 1 ml DMF spolu s 1,463 g Cs_2CO_3 (4,5 mmol). Poté bylo přidáno 525 mg 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzenu (3 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 4 h. Reakční směs byla poté naředěna 50 ml ethylacetátu a extrahována 3x 25 ml 1M HCl a 2x 25 ml vody. Organická fáze byla vysušena pomocí $MgSO_4$, následovala filtrace a odpaření ethylacetátu na RVO. Produkt bylo nutné přečistit na sloupcové chromatografii a byla použita mobilní fáze ethylacetát:hexan 1:5. Bylo izolováno 567 mg žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 69 %.

Postup č. 3: 674 mg 2-aminobenzonitrilu (5,7 mmol) bylo rozpuštěno v 11 ml DMSO, poté bylo přidáno 1 g 1-chlor-2-fluor-3-nitrobenzenu (5,7 mmol) a 1,282 g KOH (22,8 mmol). Reakční směs byla míchána 4 hodiny za laboratorní teploty a po skončení reakce byla nakapána do 80 ml vody. Požadovaný produkt byl odfiltrován a získán ve formě žlutých krystalů v množství 1,371 g, což odpovídá výtěžku 88 %.

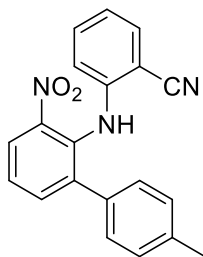
1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 8,66 (s; 1 H); 8,01 (dd; J = 1,6; 8,0 Hz; 1 H); 7,93 (dd; J = 1,6; 8,0 Hz; 1 H); 7,64 (dd; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,51 (dt; J = 2,6; 8,3 Hz; 1 H); 7,45 (ddd; J = 1,4; 7,6; 8,6 Hz; 1 H); 6,95 (dt; J = 1,4; 7,6 Hz; 1 H); 6,59 (d; J = 8,2 Hz; 1 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 148,1; 147,8; 135,4; 134,7; 134,1; 133,8; 132,4; 127,8; 124,9; 120,6; 117,8; 116,7; 98,6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[M-H]^-$ 272,0221; nalezeno 272,0225.

Teplota tání: 135-137 °C.

5. 1. 3. 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitril



1 g 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (3,7 mmol), 598 mg 4-methylfenylboronové kyseliny (4,4 mmol) a 1,553 g K_3PO_4 (7,4 mmol) bylo rozpuštěno v 14,5 ml dioxanu a 3,5 ml vody. Po rozpuštění všech složek bylo přidáno 0,5 mol % XPhos Pd G2 (15 mg=0,02 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2,5 h. Po ukončení reakce došlo k okyselení 4 ml zředěné HCl (37% HCl s vodou 1:10) a následnému nakapání do 50 ml vody. Produkt byl extrahován 3× 30 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena $MgSO_4$ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění od zbytků katalyzátoru na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan 1:6. Bylo izolováno 1,088 g produktu ve formě žlutozelených krystalů, což odpovídá výtěžku 90 %.

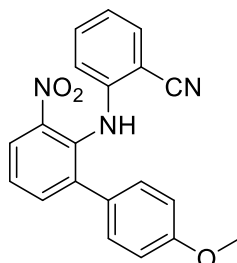
1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 8,37 (s; 1 H); 7,96 (dd; J = 1,6; 8,0 Hz; 1 H); 7,63 (dd; J = 1,4; 7,6 Hz; 1 H); 7,51 (t; J = 8,0 Hz; 1 H); 7,32 (dd; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,29 (d; J = 8,2 Hz; 2 H); 7,13 (dt; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,05 (d; J = 7,8 Hz; 2 H); 6,62 (dt; J = 1,4; 7,6 Hz; 1 H); 6,34 (d; J = 8,2 Hz; 1 H); 2,17 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 148,0; 141,6; 137,5; 136,3; 135,1; 134,1; 133,6; 131,9; 129,3; 129,1; 127,4; 124,6; 119,4; 117,9; 116,2; 97,6; 21,2 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[M+H]^+$ 330,1237; nalezeno 330,1237.

Teplota tání: 156-158 °C.

5. 1. 4. 2-((4'-methoxy-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitril



137 mg 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (0,5 mmol), 91 mg 4-methoxyfenylboronové kyseliny (0,6 mmol) a 212 mg K_3PO_4 (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 2 ml dioxanu a 0,5 ml vody. Po rozpuštění všech složek bylo přidáno 5 mol % XPhos Pd G2 (20 mg=0,025 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2,5 h. Po ukončení reakce došlo k okyselení 1 ml zředěné HCl (37% HCl s vodou

1:10) a následnému nakapání do 10 ml vody. Produkt byl extrahován 3x 10 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění od zbytků katalyzátoru na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan 1:6. Bylo izolováno 147 mg oranžové krystalické látky ve výtěžku 85 %.

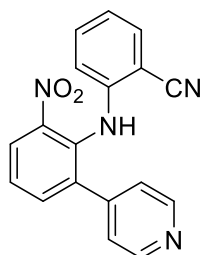
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 8,41 (s; 1 H); 7,98 (dd; *J* = 1,6; 8,0 Hz; 1 H); 7,67 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,54 (t; *J* = 7,8 Hz; 1 H); 7,41 - 7,35 (m; 3 H); 7,17 (dt; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 6,84 (d; *J* = 8,2 Hz; 2 H); 6,67 (dt; *J* = 1,0; 7,6 Hz; 1 H); 6,39 (d; *J* = 8,2 Hz; 1 H); 3,68 (s; 3 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 158,7; 147,6; 147,4; 140,8; 135,6; 133,6; 133,1; 131,3; 129,9; 129,6; 126,9; 123,8; 118,9; 117,3; 115,7; 113,7; 97,0; 55,1 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M+H]⁺ 346,1186; nalezeno 346,1185.

Teplota tání: 116-119 °C.

5. 1. 5. 2-((2-nitro-6-(pyridin-4-yl)fenyl)amino)benzonitril



137 mg 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (0,5 mmol), 115 mg neopentylesteru kyseliny 4-pyridylboronové (0,6 mmol) a 212 mg K₃PO₄ (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 2 ml dioxanu a 0,5 ml vody. Po rozpuštění všech složek bylo přidáno 5 mol % XPhos Pd G2 (20 mg=0,025 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2,5 h. Po ukončení reakce došlo k okyselení 1 ml zředěné HCl (37% HCl s vodou 1:10) a následnému nakapání do 10 ml vody. Produkt byl extrahován 3x 10 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění od zbytků katalyzátoru na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan 1:6. Výsledkem bylo 143 mg žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 90 %.

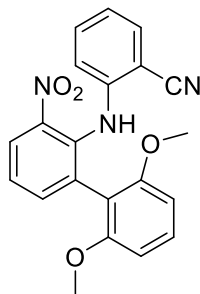
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 8,62 (br. s.; 1 H); 8,46 (dd; *J* = 1,6; 4,6 Hz; 2 H); 8,10 (dd; *J* = 1,4; 8,2 Hz; 1 H); 7,74 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,58 (t; *J* = 8,0 Hz; 1 H); 7,42 (dd; *J* = 1,6; 4,6 Hz; 2 H); 7,38 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,20 (dt; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 6,70 (t; *J* = 7,6 Hz; 1 H); 6,47 (d; *J* = 8,2 Hz; 1 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 150,0; 147,8; 147,4; 145,8; 138,4; 136,2; 134,2; 133,7; 132,7; 127,2; 126,2; 124,0; 120,0; 117,8; 116,9; 98,4 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M+H]⁺ 317,1033; nalezeno 317,1031.

Teplota tání: 139-141 °C.

5. 1. 6. 2-((2',6'-dimethoxy-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitril



137 mg 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (0,5 mmol), 109 mg 2,6-dimethoxyfenylboronové kyseliny (0,6 mmol) a 212 mg K_3PO_4 (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 2 ml dioxanu a 0,5 ml vody. Po rozpuštění všech složek bylo přidáno 5 mol % XPhos Pd G2 (20 mg=0,025 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2,5 h. Po ukončení reakce došlo k okyselení 1 ml zředěné HCl (37% HCl s vodou 1:10) a následnému nakapání do 10 ml vody. Produkt byl extrahován 3x 10 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena $MgSO_4$ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění od zbytků katalyzátoru na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan 1:6. Výsledkem bylo 158 mg oranžové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 84 %.

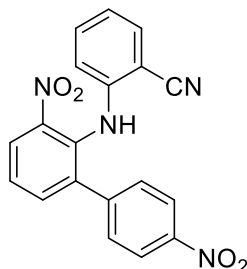
1H NMR (400 MHz; $DMSO-d_6$) δ = 7,99 (dd; J = 1,4; 8,2 Hz; 1 H); 7,95 (s; 1 H); 7,50 (dd; J = 1,6; 7,6 Hz; 1 H); 7,40 (t; J = 8,0 Hz; 1 H); 7,35 (dd; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,18 (dt; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,13 (t; J = 8,5 Hz; 1 H); 6,72 (dt; J = 1,4; 7,6 Hz; 1 H); 6,53 - 6,46 (m; 3 H); 3,65 (s; 6 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; $DMSO-d_6$) δ = 156,6; 146,7; 145,4; 138,4; 134,0; 133,3; 132,9; 132,4; 130,1; 124,5; 124,3; 119,8; 117,2; 116,6; 113,9; 103,7; 98,9; 55,5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[M+H]^+$ 376,1292; nalezeno 376,1295.

Teplota tání: 155-157 °C.

5. 1. 7. 2-((3,4'-dinitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitril



137 mg 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (0,5 mmol), 100 mg 4-nitrobenzenboronové kyseliny (0,6 mmol) a 212 mg K_3PO_4 (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 2 ml dioxanu a 0,5 ml vody. Po rozpuštění všech složek bylo přidáno 5 mol %

XPhos Pd G2 (20 mg=0,025 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2,5 h. Po ukončení reakce došlo k okyselení 1 ml zředěné HCl (37% HCl s vodou 1:10) a následnému nakapání do 10 ml vody. Produkt byl extrahován 3x 10 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění od zbytků katalyzátoru na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan 1:6. Výsledkem bylo 166 mg žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 92 %.

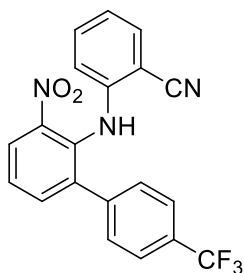
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 8,60 (s; 1 H); 8,16 - 8,11 (m; 3 H); 7,77 (dd; *J* = 1,4; 7,6 Hz; 1 H); 7,70 (d; *J* = 9,2 Hz; 2 H); 7,61 (t; *J* = 8,0 Hz; 1 H); 7,38 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,20 (dt; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 6,71 (dt; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 6,50 (d; *J* = 8,7 Hz; 1 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 147,0; 146,8; 146,6; 144,5; 138,3; 135,9; 133,8; 133,3; 132,2; 130,2; 126,7; 125,7; 123,3; 119,7; 117,1; 116,6; 98,0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M-H]⁻ 359,0775; nalezeno 359,0772.

Teplota tání: 188-192 °C.

5. 1. 8. 2-((3-nitro-4'-(trifluormethyl)-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitril



137 mg 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (0,5 mmol), 79 mg 4-(trifluormethyl)fenylboronové kyseliny (0,6 mmol) a 212 mg K₃PO₄ (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 2 ml dioxanu a 0,5 ml vody. Po rozpuštění všech složek bylo přidáno 5 mol % XPhos Pd G2 (20 mg=0,025 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 2,5 h. Po ukončení reakce došlo k okyselení 1 ml zředěné HCl (37% HCl s vodou 1:10) a následnému nakapání do 10 ml vody. Produkt byl extrahován 3x 10 ml chloroformu, organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění od zbytků katalyzátoru na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan 1:6. Výsledkem bylo 158 mg oranžové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 83 %.

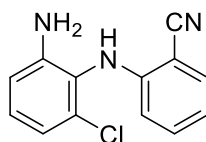
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 8,55 (s; 1 H); 8,09 (dd; *J* = 1,4; 8,2 Hz; 1 H); 7,75 (dd; *J* = 1,6; 7,6 Hz; 1 H); 7,66 - 7,56 (m; 5 H); 7,37 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,19 (ddd; *J* = 1,6; 7,2; 8,6 Hz; 1 H); 6,70 (dt; *J* = 0,9; 7,6 Hz; 1 H); 6,48 (d; *J* = 8,2 Hz; 1 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 147,1; 146,9; 141,7; 139,0; 135,9; 133,7; 133,1; 132,1; 129,6; 128,0 (q; J = 32 Hz; 1 C); 126,7; 125,4; 125,3; 125,0 (q; J = 3,8 Hz; 1 C); 122,7; 119,5; 117,2; 116,6; 97,9 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[\text{M-H}]^-$ 382,0798; nalezeno 382,0794.

Teplota tání: 152-154 °C.

5. 1. 9. 2-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)benzonitril



273 mg 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 20 ml ledové kyseliny octové. Do trojhrdlé baňky v aparatuře k redukcí vodíkem bylo naváženo 50 mg Pd na aktivním uhlí (5 mol % = 0,47 mmol) a následně byl přidán připravený roztok výchozí látky v kyselině octové. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty ve vodíkové atmosféře po dobu 1,5 h. Po ukončení reakce bylo palladium na aktivním uhlí odstraněno filtrací a kyselina octová byla odpařena na RVO. Odparek byl zředěn 10 ml vody, neutralizován na pH 9 a poté extrahován 3x 20 ml ethylacetátu. Organická fáze byla vysušena MgSO_4 a odpařena na RVO. Bylo izolováno 160 mg světle žluté látky, což odpovídá výtěžku 66 %.

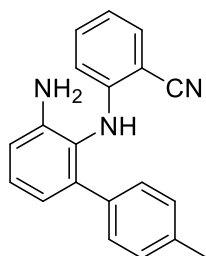
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 7,55 - 7,50 (m; 2 H); 7,32 (ddd; J = 1,4; 7,6; 8,6 Hz; 1 H); 7,02 (t; J = 8,2 Hz; 1 H); 6,77 - 6,71 (m; 2 H); 6,67 (dd; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 6,22 (d; J = 8,2 Hz; 1 H); 5,33 (s; 2 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 149,0; 148,2; 134,0; 133,4; 133,3; 128,4; 120,8; 117,9; 117,5; 116,3; 113,7; 113,1; 95,6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[\text{M-H}]^-$ 242,0480; nalezeno 242,0479.

Teplota tání: 104-105 °C.

5. 1. 10. 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitril



3,29 g 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (10 mmol) bylo rozpuštěno ve 450 ml ledové kyseliny octové. Do trojhrdlé baňky v aparatuře k redukcí vodíkem bylo naváženo 500 mg Pd na aktivním uhlí (5 mol % = 5 mmol) a následně byl přidán připravený roztok výchozí látky v kyselině octové. Reakční směs byla míchána

za laboratorní teploty ve vodíkové atmosféře po dobu 1,5 h. Po ukončení reakce bylo palladium na aktivním uhlí odstraněno filtrací a kyselina octová byla odpařena na RVO. Odparek byl zředěn 50 ml vody a neutralizován na pH 12. Došlo k vytvoření hnědé sraženiny, která byla odfiltrována. Bylo izolováno 2,694 g hnědé látky s výtěžkem 90 %. Tento produkt obsahoval množství kyseliny octové, a proto bylo přistoupeno k rekrystalizaci v 5 ml butanolu. Výsledkem byly 2 g hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 70 %.

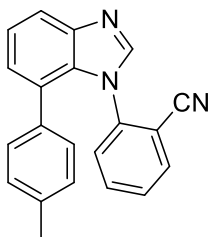
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 7,35 (dd; J = 1,6; 7,6 Hz; 1 H); 7,30 (s; 1 H); 7,24 (d; J = 7,8 Hz; 2 H); 7,17 (dt; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,13 - 7,02 (m; 3 H); 6,79 (dd; J = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 6,61 - 6,53 (m; 2 H); 6,16 (d; J = 8,7 Hz; 1 H); 5,01 (s; 2 H); 2,23 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 149,4; 146,5; 141,0; 137,0; 135,7; 133,7; 133,0; 128,4; 128,4; 127,8; 120,9; 117,9; 117,9; 116,5; 114,2; 113,0; 99,5; 94,7; 20,7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[\text{M}-\text{H}]^-$ 298,1339; nalezeno 298,1335.

Teplota tání: 124-125 °C.

5. 1. 11. 2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzonitril



Postup č. 1: 100 mg 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (0,33 mol) bylo rozpuštěno v 6 ml dioxanu, poté bylo přidáno 364 μl trimethyl-orthoformiátu (3,33 mmol) a 6 mg *p*-toluensulfonové kyseliny (0,033 mmol). Reakce byla míchána za laboratorní teploty 22 h. Po skončení reakce byl dioxan odpařen na RVO, odparek byl rozpuštěn v 10 ml chloroformu, extrahován 3 \times 7 ml 5% NaHCO_3 a promyt vodou. Organická fáze byla vysušena MgSO_4 a odpařena na RVO. Bylo izolováno 85 mg světle hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 83 %.

Postup č. 2: 329 mg 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 150 ml ledové kyseliny octové. Do trojhrdlé baňky v aparatuře k redukci vodíkem bylo naváženo 50 mg Pd na aktivním uhlí (5 mol % = 0,5 mmol) a následně byl přidán připravený roztok výchozí látky v kyselině octové. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty ve vodíkové atmosféře po dobu 1,5 h. Do reakční směsi bylo potom přidáno 548 μl trimethyl-orthoformiátu (5 mmol) a reakce byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Poté bylo přidáno dalších 548 μl trimethyl-orthoformiátu (5 mmol) a reakční směs byla míchána další 2 h. Po skončení reakce

bylo palladium na aktivním uhlí odfiltrováno a kyselina octová byla odpařena na RVO. Odparek byl rozpuštěn v 30 ml chloroformu, extrahován 3x 15 ml 5% NaHCO₃ a promyt vodou. Organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo izolováno 263 mg světle hnědé krystalické látky ve výtěžku 85 %.

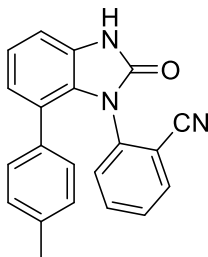
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 8,50 (s; 1 H); 7,82 (dd; *J* = 1,1; 8,0 Hz; 1 H); 7,63 (dd; *J* = 1,1; 7,6 Hz; 1 H); 7,55 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 1 H); 7,48 - 7,38 (m; 3 H); 7,19 (dd; *J* = 0,9; 7,3 Hz; 1 H); 6,86 (d; *J* = 8,2 Hz; 2 H); 6,81 (d; *J* = 8,2 Hz; 2 H); 2,17 (s; 3 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 145,0; 143,9; 138,9; 136,0; 133,7; 133,6; 132,8; 131,3; 128,8; 128,8; 128,7; 127,8; 127,1; 125,1; 122,8; 119,0; 115,7; 110,5; 20,6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M+H]⁺ 310,1339; nalezeno 310,1340.

Teplota tání: 175 °C.

5. 1. 12. 2-(2-oxo-7-(*p*-tolyl)-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzonitril



100 mg 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu (0,33 mmol) bylo rozpuštěno v 6 ml toluenu. Poté bylo do roztoku přidáno 224 μl TEA (0,66 mmol) a za míchání bylo po kapkách přidáno 118 mg trifosgenu (0,4 mmol), rozpuštěného v 1 ml toluenu. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 1 h. Po skončení reakce byla reakční směs naředěna 8 ml toluenu a extrahována 3x 10 ml 5% NaHCO₃, 3x 10 ml 5% HCl a 2x 10 ml vody. Organická fáze byla odpařena na RVO. Bylo izolováno 78 mg světle hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 72 %.

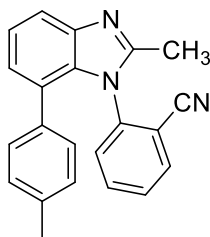
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 11,45 (s; 1 H); 7,62 (dd; *J* = 1,6; 7,6 Hz; 1 H); 7,42 - 7,31 (m; 2 H); 7,20 - 7,12 (m; 3 H); 6,89 (dd; *J* = 1,8; 7,3 Hz; 1 H); 6,78 (t; *J* = 8,5 Hz; 4 H); 2,14 (s; 3 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 153,4; 138,0; 135,9; 133,4; 133,3; 132,6; 129,9; 129,5; 128,4; 128,2; 127,9; 126,7; 124,6; 123,2; 122,1; 116,2; 111,9; 108,5; 20,6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M-H]⁻ 324,1131; nalezeno 324,1130.

Teplota tání: 255-260 °C.

5. 1. 13. 2-(2-methyl-7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzonitril



299 mg 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu (1 mmol) bylo rozpuštěno ve 20 ml bezvodého dioxanu. Poté bylo přidáno 306 μ l acetanhydridu (3 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 dne. Po zreagování na acylovaný meziprodukt bylo přidáno 183 μ l $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,5 mmol) a teplota byla zvýšena na 70 °C. Reakce byla ukončena po 1 dni odpařením dioxanu na RVO. Odparek byl rozpuštěn v 25 ml chloroformu a extrahován 3x 15ml 5% NaHCO_3 a 3x 15 ml vody. Organická fáze byla vysušena MgSO_4 a odpařena na RVO. Bylo izolováno 259 mg hnědé látky, což odpovídá výtěžku 80 %.

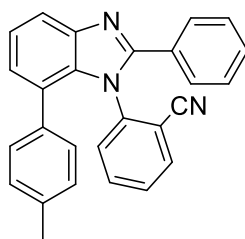
^1H NMR (400 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7,68 (dd; J = 0,9; 8,2 Hz; 1 H); 7,63 - 7,58 (m; 2 H); 7,54 - 7,51 (m; 1 H); 7,45 (dt; J = 1,2; 7,6 Hz; 1 H); 7,31 (t; J = 7,8 Hz; 1 H); 7,05 (dd; J = 1,2; 7,6 Hz; 1 H); 6,80 (t; J = 9,2 Hz; 4 H); 2,31 (s; 3 H); 2,16 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ = 151,9; 143,0; 139,0; 135,8; 134,0; 133,4; 133,1; 132,8; 130,0; 129,2; 128,7; 127,8; 126,5; 124,5; 122,2; 117,9; 115,6; 111,5; 20,6; 14,0 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,1495; nalezeno 324,1492.

Teplota tání: 198-204 °C.

5. 1. 14. 2-(2-fenyl-7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzonitril



Postup č. 1: 100 mg 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu (0,33 mmol) bylo rozpuštěno v 8 ml bezvodého dioxanu. Poté bylo přidáno 140 μ l benzoylchloridu (1 mmol) a 140 μ l TEA (1 mmol) a reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 1 den. Po zreagování na acylovaný meziprodukt bylo přidáno 122 μ l $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a teplota byla zvýšena na 100 °C. Reakce byla ukončena po 1 dni odpařením dioxanu na RVO. Odparek byl rozpuštěn v 25 ml chloroformu a extrahován 3x 15ml 5% NaHCO_3 a 3x 15 ml vody. Organická fáze byla vysušena MgSO_4 a odpařena na

RVO. 175 mg surového produktu bylo rekrystalizováno v 1 ml ethylacetátu. Bylo izolováno 39 mg hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 29 %.

Postup č. 2: 50 mg 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (0,17 mmol) bylo rozpuštěno ve 3 ml DMF a 0,5 ml vody. Poté bylo přidáno 22 µl benzaldehydu (0,2 mmol) a 32 mg Na₂S₂O₅ (0,17 mmol) a teplota byla zvýšena na 115 °C. Reakce byla ukončena po 4 dnech nakapáním do 15 ml vody. Vytvořila se sraženina, která byla odfiltrována. Bylo izolováno 45 mg šedé krystalické látky ve výtěžku 67 %.

Postup č. 3: 55 mg 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (0,17 mmol) bylo rozpuštěno ve 3 ml DMF a 0,5 ml vody. Poté bylo přidáno 22 µl benzaldehydu (0,2 mmol) a 87 mg Na₂S₂O₄ (0,5 mmol) a reakce byla míchána při 130 °C po dobu 6 dnů. Reakce byla ukončena zředěním 15 ml vody a vyextrahováním do ethylacetátu (3x 20 ml). Produkt bylo nutné přečistit na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:hexan (2:3). Bylo izolováno 47 mg hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 55 %.

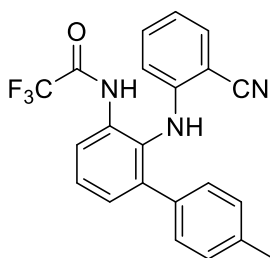
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 7,82 (dd; *J* = 1,1; 8,0 Hz; 1 H); 7,52 (td; *J* = 1,8; 6,0 Hz; 1 H); 7,40 - 7,28 (m; 9 H); 7,08 (dd; *J* = 0,9; 7,3 Hz; 1 H); 6,75 (t; *J* = 8,2 Hz; 4 H); 2,14 (s; 3 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 152,7; 143,2; 139,6; 135,9; 133,7; 133,5; 133,4; 132,9; 130,9; 129,8; 129,5; 129,2; 129,2; 128,7; 128,4; 127,8; 127,3; 125,6; 122,8; 118,9; 115,5; 112,0; 20,7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M+H]⁺ 386,1652; nalezeno 386,1653.

Teplota tání: 214-217 °C.

5. 1. 15. *N*-(2-((2-kyanofenyl)amino)-4'-methyl-[1,1'-bifenylyl]-3-yl)-2,2,2-trifluoroacetamid



299 mg 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (1 mmol) bylo rozpuštěno v 10 ml toluenu. Poté bylo přidáno 207 µl anhydridu kyseliny trifluoroctové (1,5 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 1 h. Po ukončení reakce byla reakční směs naředěna 20 ml toluenu a extrahována 3x 15 ml 5% NaHCO₃ a 2x vodou. Organická fáze byla odpařena na RVO. Bylo získáno 366 mg hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 93 %.

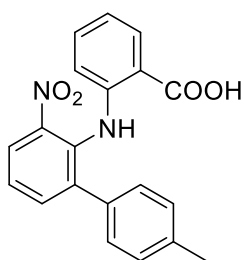
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 10,92 (s; 1 H); 7,56 (dd; J = 1,6; 8,0 Hz; 1 H); 7,46 (t; J = 7,8 Hz; 1 H); 7,42 (s; 1 H); 7,37 (ddd; J = 1,4; 7,8; 9,2 Hz; 2 H); 7,28 (d; J = 8,2 Hz; 2 H); 7,14 (ddd; J = 1,6; 7,4; 8,6 Hz; 1 H); 7,10 (d; J = 7,8 Hz; 2 H); 6,62 (dt; J = 1,0; 7,6 Hz; 1 H); 6,16 (d; J = 8,2 Hz; 1 H); 2,23 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 155,2; 148,1; 140,5; 136,5; 135,6; 133,6; 132,9; 132,6; 131,6; 129,7; 129,7; 128,7; 128,5; 127,1; 125,8; 118,0; 117,6; 114,4; 113,9; 95,9; 20,7 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z vypočítáno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396,1318; nalezeno 396,1319.

Teplota tání: 152-156 °C.

5. 1. 16. 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)amino)benzoová kyselina



800 mg 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)amino)benzonitrilu (2,43 mmol) a 3 g KOH (53,57 mmol) bylo rozpuštěno v 20 ml vody a 5 ml dioxanu. Reakční směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 8 dnů. Po ukončení reakce byla reakční směs okyselena 20 ml 10% HCl a extrahována 3x 20 ml ethylacetátu. Organická fáze byla promyta 2x 20 ml vody, vysušena MgSO_4 a odpařena na RVO. Bylo izolováno 692 mg žlutozelené krystalické látky, což odpovídá výtěžku 82 %.

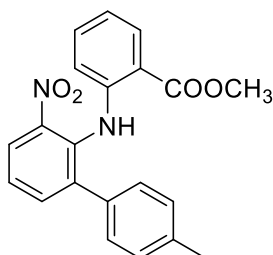
^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 12,94 (br. s.; 1 H); 9,98 (s; 1 H); 8,02 (d; J = 7,6 Hz; 1 H); 7,69 (t; J = 7,6 Hz; 1 H); 7,50 (t; J = 8,2 Hz; 1 H); 7,28 (d; J = 7,8 Hz; 2 H); 7,07 (d; J = 7,3 Hz; 3 H); 6,61 (t; J = 6,9 Hz; 1 H); 6,29 (d; J = 7,6 Hz; 1 H); 2,20 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 169,6; 146,6; 146,1; 139,9; 137,0; 136,0; 134,8; 133,5; 131,2; 131,1; 128,9; 128,3; 125,8; 124,3; 117,9; 113,7; 112,7; 20,7 ppm.

MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 347.

Teplota tání: 172-180 °C.

5. 1. 17. methyl 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)amino)benzoát



464 mg 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoové kyseliny (1,33 mmol) bylo rozpuštěno v 16 ml MeOH a poté bylo přidáno 400 μ l H₂SO₄. Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 2 dnů. Po skončení reakce byl odpařen metanol na RVO, odparek byl rozpuštěn v 30 ml ethylacetátu a extrahován 3x 15 ml 5% NaHCO₃ a 2x 15 ml vody. Organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo izolováno 458 mg oranžové krystalické látky, což odpovídá výtěžku 95 %.

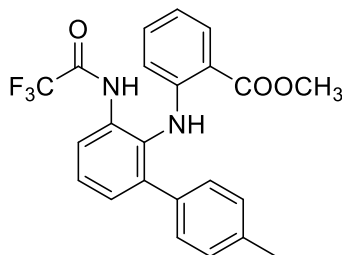
¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 9,70 (s; 1 H); 8,04 (dd; *J* = 1,6; 8,0 Hz; 1 H); 7,70 (dd; *J* = 1,6; 7,8 Hz; 2 H); 7,53 (t; *J* = 8,0 Hz; 1 H); 7,29 (d; *J* = 8,2 Hz; 2 H); 7,11 - 7,04 (m; 3 H); 6,63 (dt; *J* = 1,0; 7,6 Hz; 1 H); 6,30 (d; *J* = 7,8 Hz; 1 H); 3,85 (s; 3 H); 2,20 (s; 3 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 167,7; 146,7; 145,8; 140,1; 137,0; 136,1; 134,7; 133,8; 131,1; 130,6; 128,9; 128,3; 126,1; 124,3; 118,0; 114,2; 112,0; 52,0; 20,6 ppm.

HRMS (ESI-TOF) *m/z* vypočítáno [M+H]⁺ 363,1339; nalezeno 363,1331.

Teplota tání: 110-115 °C.

5. 1. 18. methyl 2-((4'-methyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoát



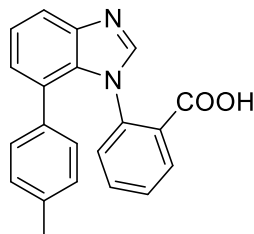
100 mg methyl 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoátu (0,28 mmol) bylo rozpuštěno ve 20 ml ethylacetátu. Do trojhrdlé baňky v aparatuře k redukcí vodíkem bylo naváženo 17 mg palladia na aktivním uhlí (5 mol % = 0,16 mmol). Reakční směs byla míchána ve vodíkové atmosféře za laboratorní teploty po dobu 1 dne. Po ukončení reakce bylo palladium na aktivním uhlí odfiltrováno a rozpouštědlo bylo odpařeno. Bylo izolováno 80 mg methyl 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoátu, který byl rozpuštěn ve 4 ml toluenu. Poté bylo přidáno 65 μ l anhydridu kyseliny trifluorctové (0,36 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 1 h. Po skončení reakce byla reakční směs naředěna 16 ml toluenu a extrahována 3x 10 ml 5% NaHCO₃ a 2x 10 ml vody. Organická fáze byla odpařena na RVO. Bylo izolováno 93 mg tmavě hnědé látky, což odpovídá výtěžku 90 %.

¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 10,93 (s; 1 H); 8,89 (s; 1 H); 7,75 - 7,71 (m; 1 H); 7,49 - 7,45 (m; 2 H); 7,42 - 7,38 (m; 1 H); 7,24 (d; *J* = 7,6 Hz; 2 H); 7,12 (d; *J* = 8,2 Hz; 2 H); 6,74 (s; 1 H); 6,63 - 6,57 (m; 1 H); 6,15 (d; *J* = 8,5 Hz; 1 H); 3,79 (s; 3 H); 2,25 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 167,8; 147,7; 140,5; 136,6; 135,4; 133,9; 132,4; 132,3; 130,7; 128,8; 128,3; 128,0 (q; J = 116 Hz, 1 C); 127,7; 126,8; 123,4; 116,5; 113,0; 110,5; 51,7; 20,6 ppm.

MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 427, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.

5. 1. 19. 2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzoová kyselina



Postup č. 1: 500 mg 2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzonitrilu bylo rozpuštěno ve 40 ml vody a 40 ml 37% HCl. Reakční směs byla míchána při 100 °C 2 dny. Potom byla reakce ukončena a produkt byl vyextrahován 5× 70 ml ethylacetátu. Organická fáze byla vysušena MgSO_4 a odpařena na RVO. V surové směsi se vyskytovala spolu s produktem výchozí látka, která byla separována od cílového produktu na sloupcové chromatografii s mobilní fází ethylacetát:heptan (4:1). Bylo izolováno 208 mg hnědé krystalické látky s výtěžkem 39 %.

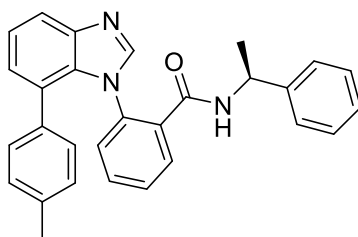
Postup č. 2: 206 mg 2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzonitrilu (0,67 mmol) bylo rozpuštěno v 8 ml acetonu a 2 ml vody. Poté bylo přidáno 1 ml H_2O_2 a 402 mg NaOH (10,2 mmol) a reakce byla míchána za laboratorní teploty do druhého dne. Po doreagování na 2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzamid byl z reakční směsi odpařen aceton na RVO a odparek byl naředěn 13 ml vody a 15 ml 37% HCl. Reakční směs byla míchána při 100 °C po dobu 2 dnů. Po ukončení reakce byl produkt vyextrahován 5× 30 ml ethylacetátu, organická fáze byla vysušena MgSO_4 a odpařena na RVO. Bylo izolováno 186 mg hnědé látky s výtěžkem 85 %.

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 11,96 (s; 1 H); 9,33 (br. s.; 1 H); 7,91 (d; J = 8,2 Hz; 1 H); 7,77 (d; J = 7,3 Hz; 1 H); 7,56 (t; J = 7,8 Hz; 1 H); 7,49 - 7,39 (m; 2 H); 7,35 - 7,28 (m; 2 H); 6,82 - 6,75 (m; 3 H); 2,16 (s; 3 H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ = 172,0; 165,2; 144,0; 136,3; 134,7; 132,5; 132,4; 132,4; 130,8; 129,6; 128,6; 128,5; 128,0; 127,9; 126,8; 124,8; 115,7; 21,1 ppm.

MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 327.

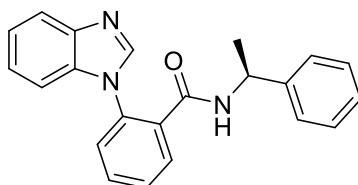
5. 1. 20. (S)-N-(1-fenylethyl)-2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzamid



55 mg 2-(7-(*p*-tolyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzoové kyseliny (0,17 mmol) bylo rozpuštěno v 1 ml bezvodého DMF. Poté bylo přidáno 25 μ l (*R*)-(+)-1-fenylethylaminu (0,2 mmol), 46 mg HOBt (0,34 mmol) a 64 mg EDCI (0,34 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 1 h. Izolace produktu proběhla nakapáním reakční směsi do 10 ml vody, kdy se vytvořila sraženina, která byla následně zfiltrována. Bylo izolováno 50 mg hnědé krystalické látky, což odpovídá výtěžku 69 %.

^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ = 8,88 (d; J = 8,2 Hz; 1 H); 8,79 (d; J = 7,8 Hz; 1 H); 8,49 (s; 1 H); 8,18 (s; 1 H); 7,82 (d; J = 7,8 Hz; 1 H); 7,75 (d; J = 8,2 Hz; 1 H); 7,70 (d; J = 7,8 Hz; 1 H); 7,66 - 7,60 (m; 1 H); 7,59 - 7,53 (m; 2 H); 7,43 - 7,21 (m; 16 H); 7,14 - 7,09 (m; 2 H); 7,03 (d; J = 7,3 Hz; 4 H); 6,89 - 6,77 (m; 4 H); 4,93 (quin; J = 7,2 Hz; 2 H); 2,17 (s; 3 H); 2,14 (s; 3 H); 1,42 (d; J = 7,3 Hz; 3 H); 1,36 (d; J = 6,9 Hz; 3 H) ppm. MS m/z [M-H] $^-$ 430, [M+H] $^+$ 432.

5. 1. 21. (S)-2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-*N*-(1-fenylethyl)benzamid



97 mg methyl 2-((2-aminofenyl)amino)benzoátu (0,4 mmol) bylo rozpuštěno v 3 ml dioxanu. Poté bylo přidáno 424 μ l trimethyl-orthoformiátu (4 mmol) a 8 mg *p*-toluensulfonové kyseliny (0,04 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 22 h. Po skončení reakce byl dioxan odpařen na RVO, odparek rozpuštěn v 15 ml chloroformu a extrahován 3 \times 10 ml 5% NaHCO₃, 2 \times 10 ml vody. Organická fáze byla vysušena a odpařena na RVO. Bylo získáno 85 mg methyl 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzoátu, což odpovídá výtěžku 86 %.

50 mg methyl 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)benzoátu (0,2 mmol) a 10 mg LiOH (0,4 mmol) bylo rozpuštěno v 1,5 ml dioxanu a 3 ml vody. Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 1 den. Po ukončení reakce byla reakční směs okyselena 10% HCl na pH 1 a odpařena na RVO. Suchý odparek byl rozpuštěn ve 2 ml bezvodého DMF. DMF. Poté bylo přidáno 29 μ l (*R*)-(+)-1-fenylethylaminu (0,24 mmol), 55 mg

HOBt (0,4 mmol) a 64 mg EDCI (0,4 mmol). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 1 h. Po skončení reakce byla reakční směs zředěna 10 ml vody a vyextrahována 3× 15 ml ethylacetátu. Organická fáze byla vysušena MgSO₄ a odpařena na RVO. Bylo nutné přečištění na sloupcové chromatografii s mobilní fází DCM:MeOH (4:1). Výsledkem bylo 40 mg žluté krystalické látky, což odpovídá výtěžku 56 %.

¹H NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 8,76 (d; *J* = 8,0 Hz; 1 H); 8,25 (s; 1 H); 7,74 (dd; *J* = 1,4; 7,2 Hz; 1 H); 7,72 - 7,67 (m; 2 H); 7,66 - 7,61 (m; 1 H); 7,59 - 7,56 (m; 1 H); 7,30 - 7,15 (m; 6 H); 7,08 (dd; *J* = 1,4; 7,8 Hz; 2 H); 4,76 (quin; *J* = 7,3 Hz; 1 H); 1,08 (d; *J* = 6,9 Hz; 3 H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz; DMSO-*d*₆) δ = 165,4; 162,3; 144,0; 143,8; 143,1; 134,8; 134,5; 132,9; 130,9; 129,1; 128,7; 128,1; 127,6; 126,5; 125,7; 122,9; 122,0; 119,5; 110,5; 48,1; 21,7 ppm.

MS *m/z* [M-H]⁻ 340, [M+H]⁺ 342.

6. Závěr

Diplomová práce se zabývá syntézou axiálně chirálních benzimidazolů substituovaných v poloze 7 *p*-tolylem. Teoretická část se věnuje obecnému představení problematiky axiální chiralit. Kapitola o chirálních benzimidazolech je zpracována jako rešerše vědeckých článků, zabývajících se využitím těchto látek v praxi. Ve výsledcích a diskuzi je popsána vlastní syntetická cesta vedoucí k cílovým derivátům včetně neúspěchů a optimalizace podmínek.

Byly připraveny celkem 4 cílové axiálně chirální benzimidazoly ve vysokých výtěžcích (67-85 %), lišící se v substituci R³. Tyto cílové látky i jejich prekurzory byly charakterizovány pomocí ¹H a ¹³C NMR, HRMS a teploty tání. Derivát se substitucí vodíkem jako R³ byl vybrán jako modelová látka pro reakci s chirálním aminem, vedoucí k diastereomerním amidům, které byly rozlišitelné pomocí NMR. Bylo tedy zjištěno, že k zamezení rotace kolem C-N vazby v benzimidazolech s *p*-tolylem v poloze 7 postačuje vodík jako substituent R³. Dále bylo zjišťováno, při jaké teplotě dojde k protočení C-N vazby a tím ke změně poměru mezi vzniklými diastereomery. Poměr mezi diastereomery však zůstal stejný i při teplotě 90 °C po dobu 1 hodiny.

K prokázání tvrzení, že cílový benzimidazolový derivát se substitucí vodíkem jako R³ vykazuje atropoizomerii z důvodu přítomnosti *p*-tolylu v poloze 7, byla syntetizována a podrobena NMR měření stejná látka bez této substituce. Bylo zjištěno, že tato látka atropoizomerii nevykazuje.

Cílem práce bylo také jednotlivé enantiomery převedením na diastereomery rozdělit. Jelikož se ale vzniklé diastereomery nerozdělovaly na HPLC ani na TLC, nebylo možné jejich rozdělení provést chromatograficky. V blízké budoucnosti budou zkoumány další možnosti separace atropoizomerů.

7. Seznam literatury

1. Janikova, K.; Jedinak, L.; Volna, T.; et al. *Tetrahedron* **2018**, *74* (5), 606-617.
2. Sabri, S. S.; El-Abadelah, M. M.; Yasin, H. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24* (1), 165-169.
3. Karnik, A. V.; Kamath, S. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (19), 7435-7438.
4. Christie, G. H.; Kenner, J. *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121* (0), 614-620.
5. Moss, P. G. Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996). *Pure and Applied Chemistry* **2009**, *68* (12), 2193-2222.
6. Wolf, C. *Dynamic Stereochemistry of Chiral Compounds : Principles and Applications*; 2008.
7. Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P. K. P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angewandte Chemie - International Edition* **2005**, pp, 5384-5427.
8. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; New York, 1994.pp. 1147.
9. Hall, D. M.; Harris, M. *J. Chem. Soc.* **1960**, *0*, 490-494.
10. Meca, L.; Řeha, D.; Havlas, Z. *J. Org. Chem* **2003**, *68* (14), 5677-5680.
11. Gribble, G. W. *J. Am. Chem. Soc* **2002**, *124* (41), 12390-12391.
12. Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503-517.
13. Shah, R. R.; Midgley, J. M.; Branch, S. K. *Adv. Drug React. Toxicol. Rev.* **1998**, *17* (145).
14. Reist, M.; Carrupt, P. A.; Francotte, E.; Testa, B. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*(1521).
15. Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *10*, 753.
16. Clayden, J.; LaPlante, S. R.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398-6401.
17. Yoshida, K. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (18), 7289-7301.
18. Gustafson, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (40), 11754-11759.
19. Wang, J.; Zeng, W. *ACS Med Chem Lett.* **2017**, *8* (3), 299-303.
20. Elleraas, J.; et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, *55*, 3590-3595.

21. Buechi, G.; et al. *J. Org. Chem* **1971**, 36 (8), 1143-1147.
22. Bringmann, G.; et al. *J. Org. Chem* **1998**, 63 (4), 1090-1097.
23. McCormick, M. H.; McGuire, J. M.; Pittenger, G. E. *Antibiot. Annu.* **1955**, 3, 606-611.
24. Sprogoe, K. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 516-519.
25. Isaka, M.; Tanticharoen, M.; Kongsaree, P.; Thebtaranonth, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4803-4808.
26. Fu, X.; Hossain, M. B.; Schmitz, F. J.; van der Helm, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3810-3819.
27. Sun, H. H.; Barrow, C. J.; Cooper, R. *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 1575-1580.
28. Alkorta, I.; et al. *Advances in Heterocyclic Chemistry* **2012**, (105), 1-188.
29. Cozzi, P. G.; Emer, E.; Gualandi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (17), 3847-3849.
30. Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Ohkuma, T.; Noyori, R. *Org. Synth.* **1998**, 9, 589.
31. Noyori, R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (19), 5856-5858.
32. Hori, Y.; Iwata, T.; Okeda, Y. US6774269B2, **2002**.
33. Shimizu, H. N. I. M. K. S. N. S. T. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (12), 1385-1393.
34. Hayashi, T.; Kumada, M. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15 (12), 395-401.
35. Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, 50 (15), 4493-4506.
36. Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2 (7), 601-612.
37. Doucet, H.; Fernandez, E.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5 (4), 1320-1330.
38. Chan, P. C. M.; Chong, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5584-5586.
39. Bougauchi, M.; Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (9), 2329-2330.
40. Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (10), 3949-3954.
41. Van der Meer, F. T.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6695-6696.

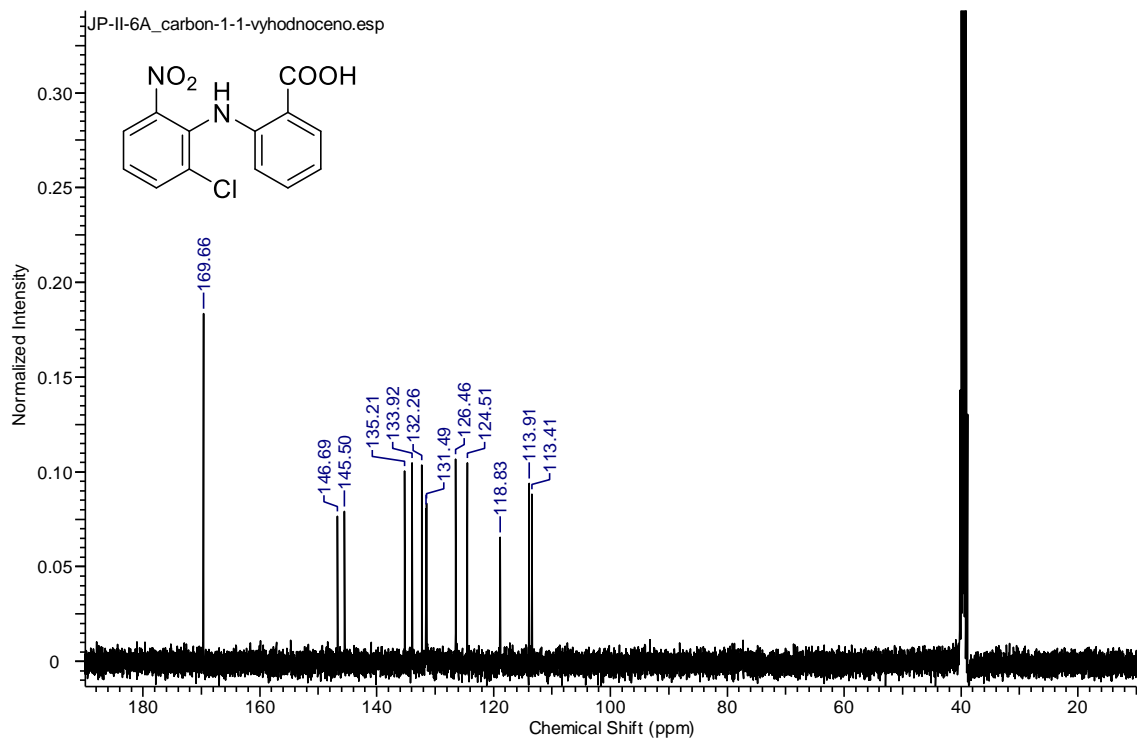
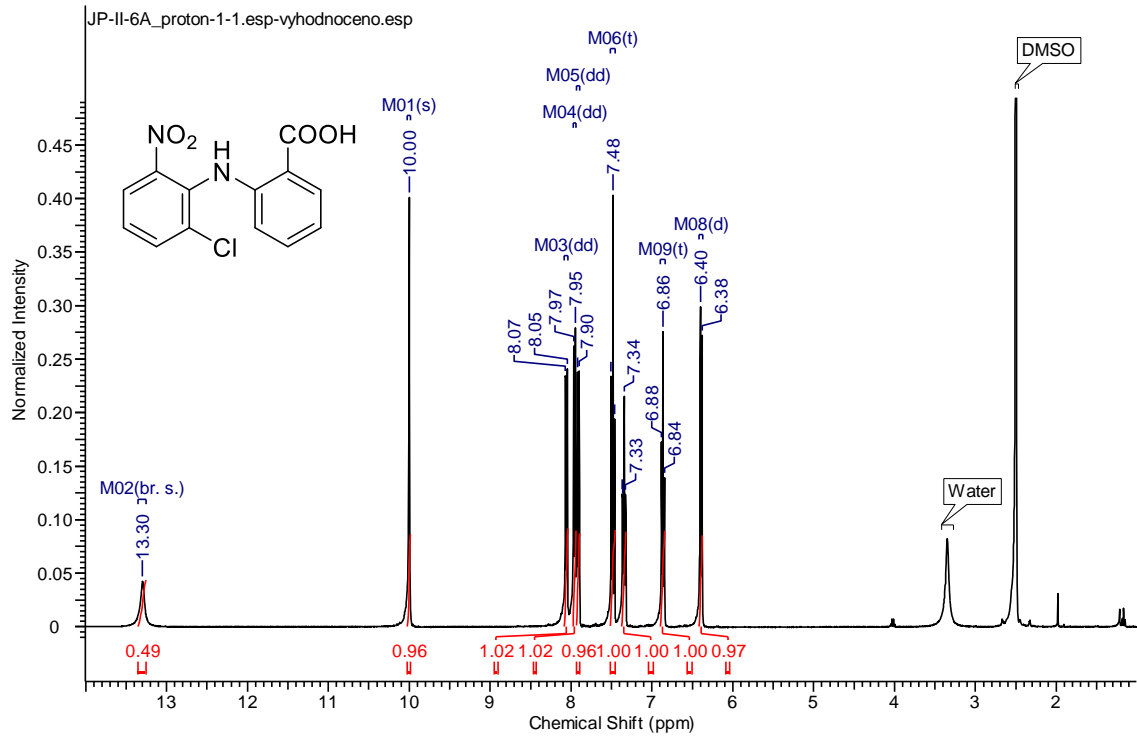
42. Mukaiyama, T.; Inubushi, A.; Suda, S.; Hara, R.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1015-1018.
43. Keck, G. E.; Geraci, L. S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7827-7828.
44. Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 935-938.
45. Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812-2820.
46. Ishii, A.; Soloshonok, V. A.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (5), 1597-1599.
47. Mori, M.; Imma, H.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6229.
48. Shimizu, S.; Ohori, K.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7547-7551.
49. Yamazaki, S.; Tanaka, M.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (12), 4046-4050.
50. Wright, J. B. *Chem. Rev.* **1951**, *48* (3), 397-541.
51. Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (21), 2611-2836.
52. Lacoste, E.; Landais, Y.; Schenk, K.; Verlhac, J.; Vincent, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (40), 8035-8038.
53. Reddy, K. R.; Krishna, G. G.; Rajasekhar, C. V. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4289-4299.
54. Fernandes, T.; Vizcaino-Milla, P.; Ravasco, J.; Ortega-Martinez, A.; Sansano, J.M.; Najera, C.; Costa, P.; Fiser, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 118-122.
55. Cheung, H. Y.; Yu, W.; Lam, F. L.; Au-Yeung, T.; Zhou, Z.; Chan, T. H.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4295-4298.
56. Chelucci, G.; Orru, G.; Pinna, G. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9471-9515.
57. Li, Y.; Ding, K.; Sandoval, C. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 907-910.
58. Zhang, C.; Yu, S.; Hu, X.; Wang, D.; Zheng, Z. *Org. Lett.* **2010**, *12* (23), 5542-5545.
59. Zhou, Y.; Gong, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *30*, 6092-6099.

60. Zhang, Z.; Dong, Z.; Li, J. *Chirality* **2010**, 22 (9), 820-826.
61. Kantchev, E.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (16), 2768-2813.
62. Zhang, T.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14 (12), 3759-3764.
63. Sakaguchi, S.; Yoo, K.; O'Neill, J.; Lee, J.; Stewart, T.; Jung, K. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9326-9329.
64. Li, Y.; Tang, J.; Gu, J.; Wang, Q.; Sun, P.; Zhang, D. *Organometallics* **2014**, 33 (4), 876-884.
65. Manabe, Y.; Shinohara, K.; Nakamura, H.; Teramoto, H.; Sakaguchi, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, 421, 138-145.
66. Skrobo, B.; Rolfes, J. D.; Deska, J. *Tetrahedron* **2016**, 72 (10), 1257-1275.
67. Liu, L.; Wang, F.; Shi, M. *Organometallics* **2009**, 28 (15), 4416-4420.
68. Yamada, A.; Nakata, K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (42), 4697-4701.
69. Sato, K.; Arai, S.; Yamagishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (28), 5219-5222.
70. Pandey, A. D.; Hasan, M.; Karnik, A. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, 24 (12), 706-712.
71. Zhao, S.; Ito, S.; Ohba, Y.; Katagiri, H. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55 (13), 2097-2100.
72. Khose, V. N.; et al. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28 (10), 1233-1289.
73. Heald, R.; et al. US2012202785A1, **2012**.
74. Ek, F.; et al.; Acadia Pharmaceuticals Inc. WO2005063254A2, **2005**.
75. Gorvin, J. H.; et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 0, 1331-1335.
76. Boiadjiev, S. E.; Lightner, D. A. *Chirality* **2000**, 12 (4), 204-215.
77. Clews, J.; et al. *Tetrahedron* **2000**, 56 (44), 8735-8746.
78. Zeng, Q.; et al. WO2003088967A1, **2003**.
79. Tandon, V. K.; Kumar, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (21), 4185-4187.
80. Yamashita, T.; et al. *Synthetic Communications* **2009**, 39 (16), 2982-2988.
81. Naemi, H.; Alishahi, N. *Organic Chemistry International* **2012**, 5 str.

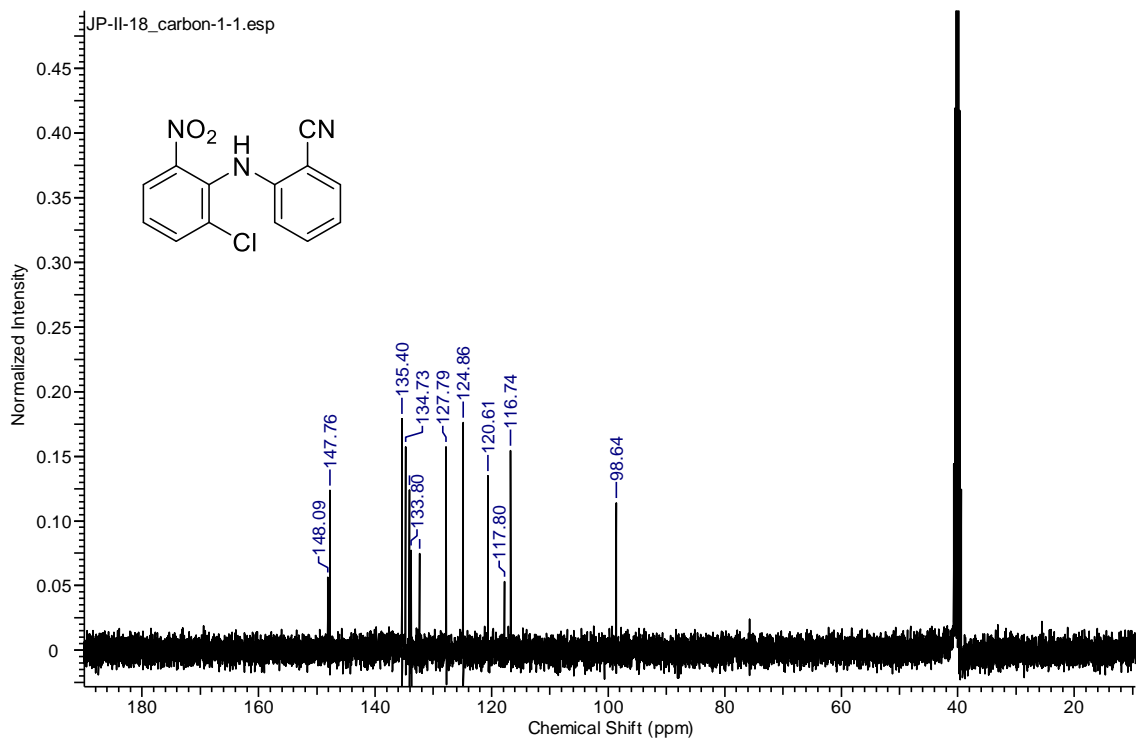
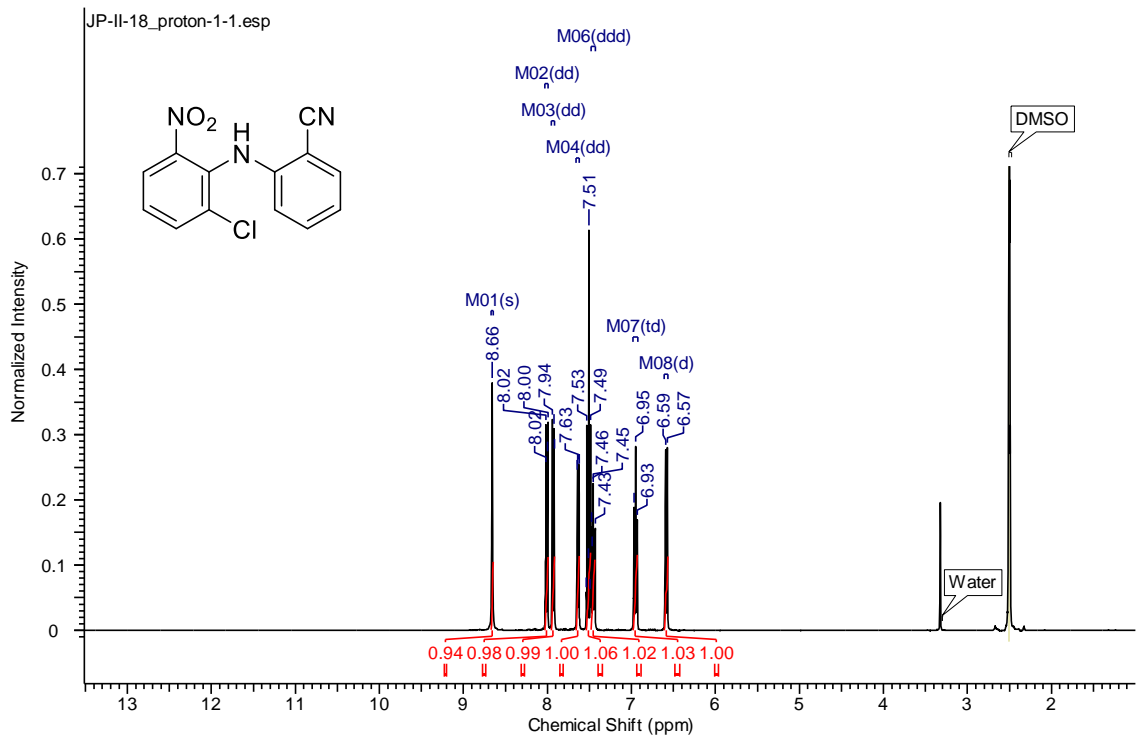
82. René, O.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (3), 201-204.
83. Cornejo, A.; et al. *Synlett* **2005**, 15, 2321-2324.
84. Yu, Y.; et al. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (15), 8148-8156.
85. Frutos, R. P.; et al. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (48), 8369-8372.
86. Voros, A.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (40), 8036-8047.

Příloha I: NMR spektra

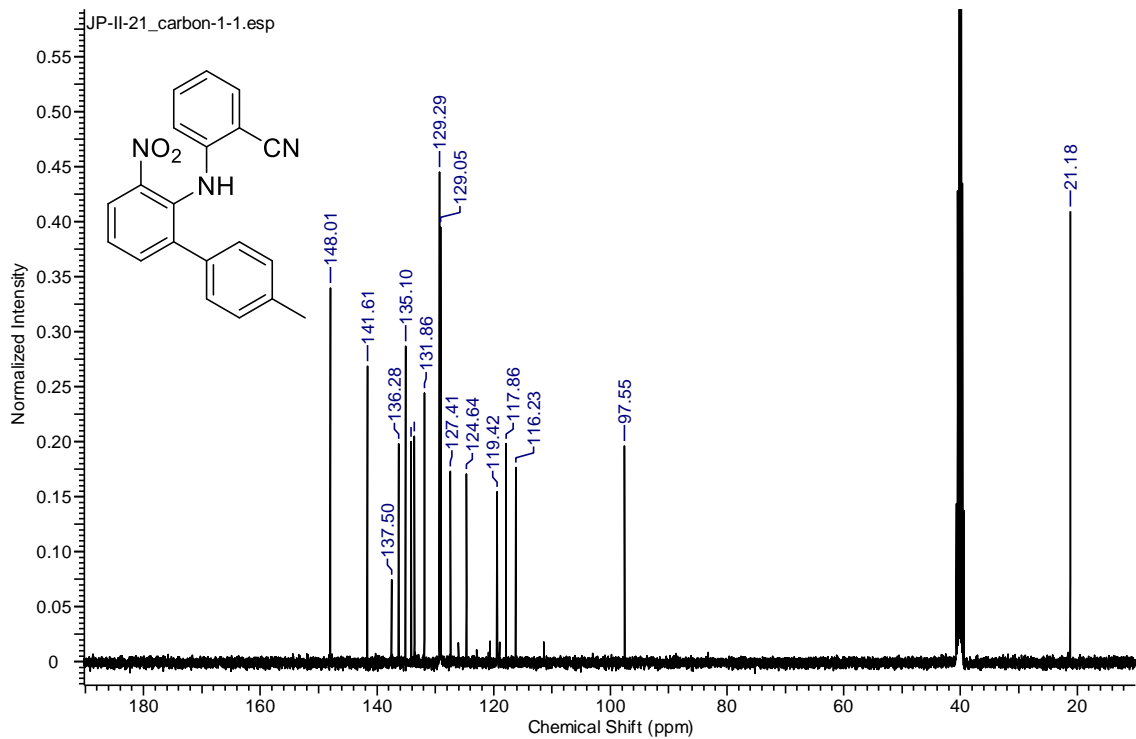
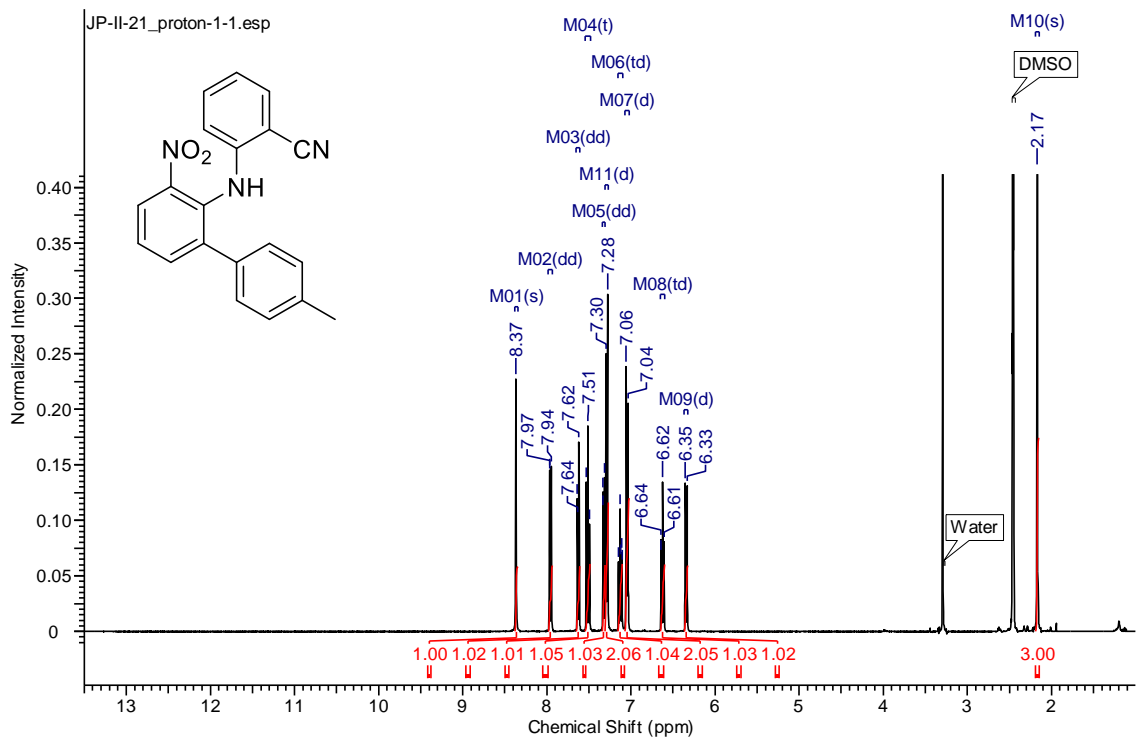
^1H a ^{13}C NMR spektra (d_6 -DMSO) 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzoové kyseliny



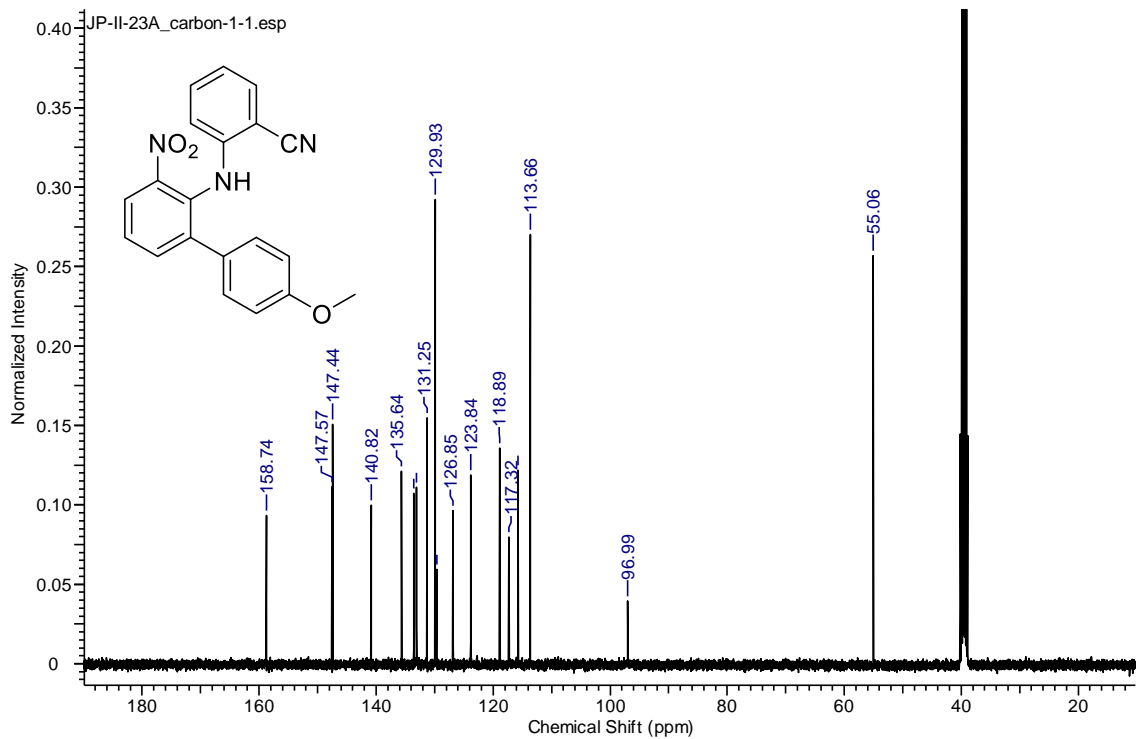
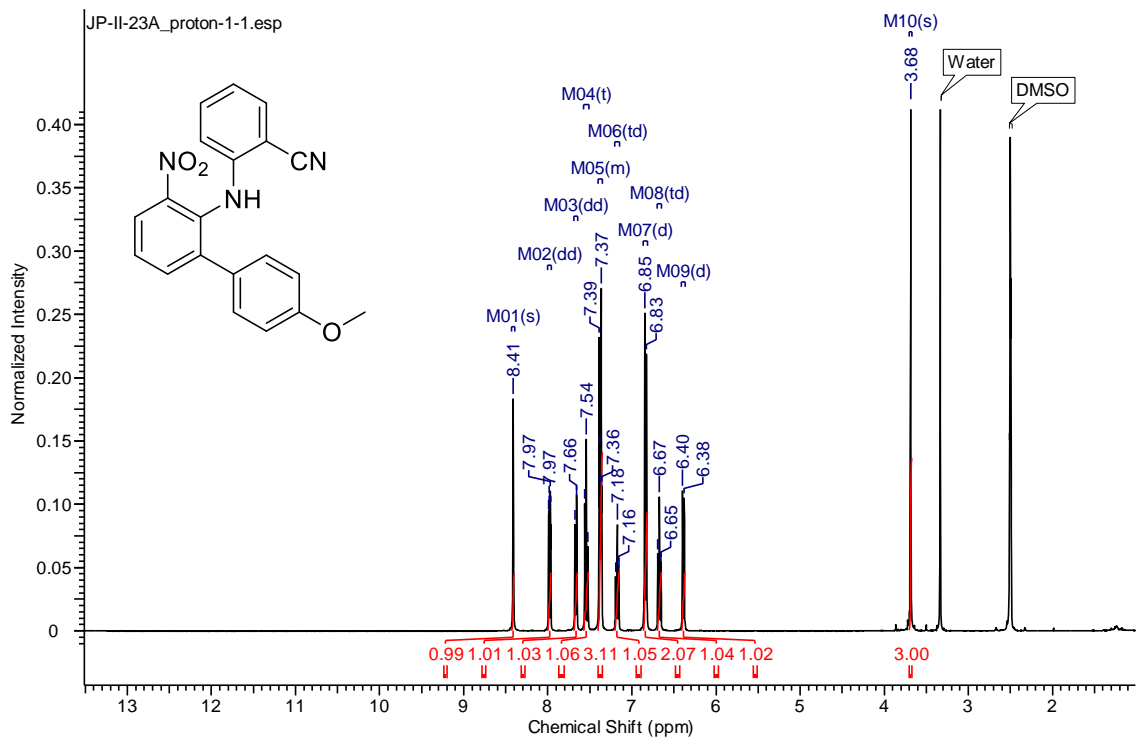
^1H a ^{13}C NMR spektra (d_6 -DMSO) 2-((2-chlor-6-nitrofenyl)amino)benzonitrilu



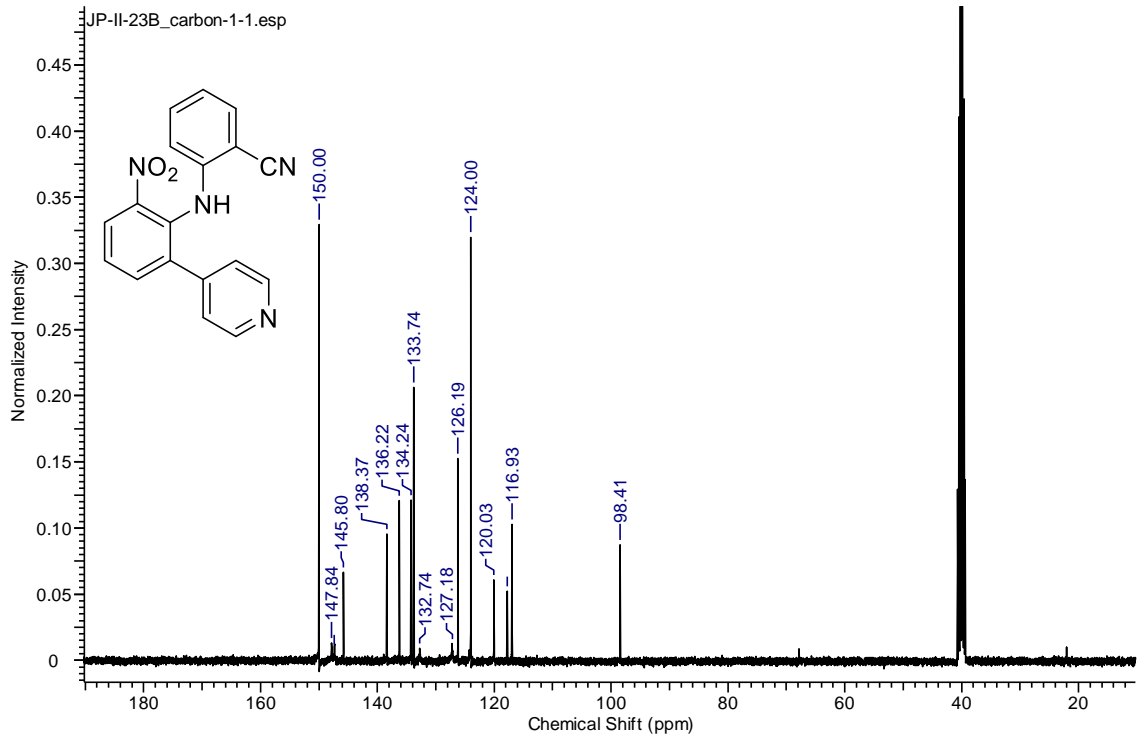
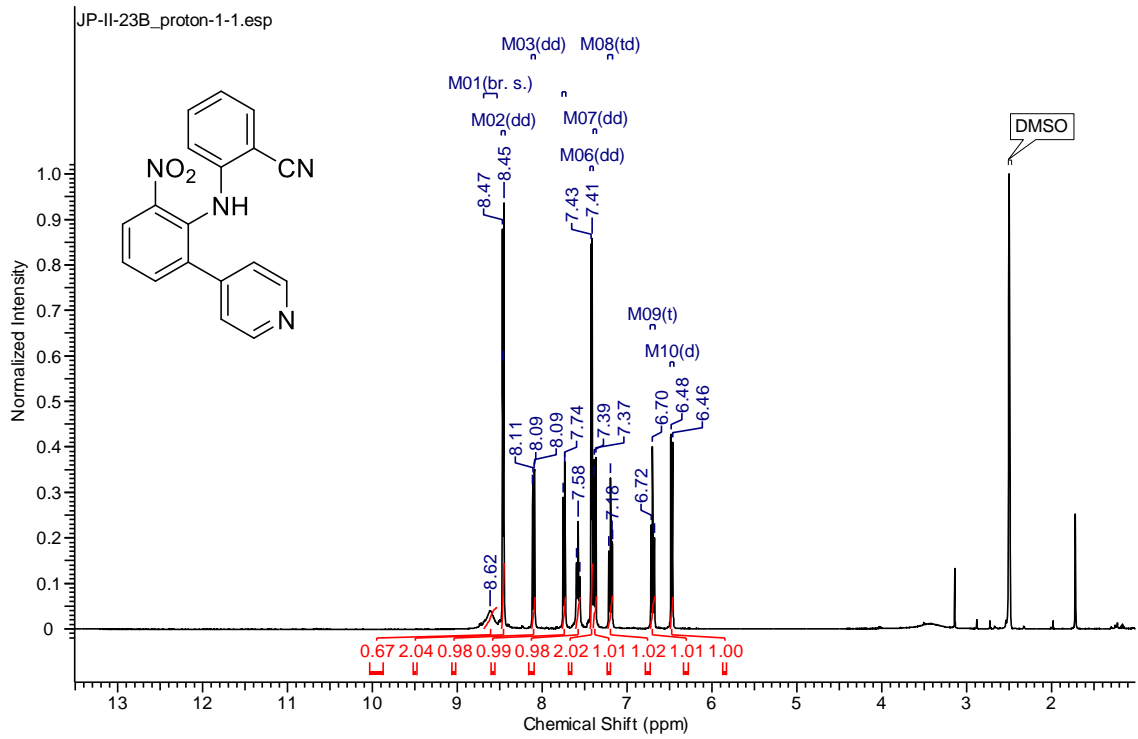
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu



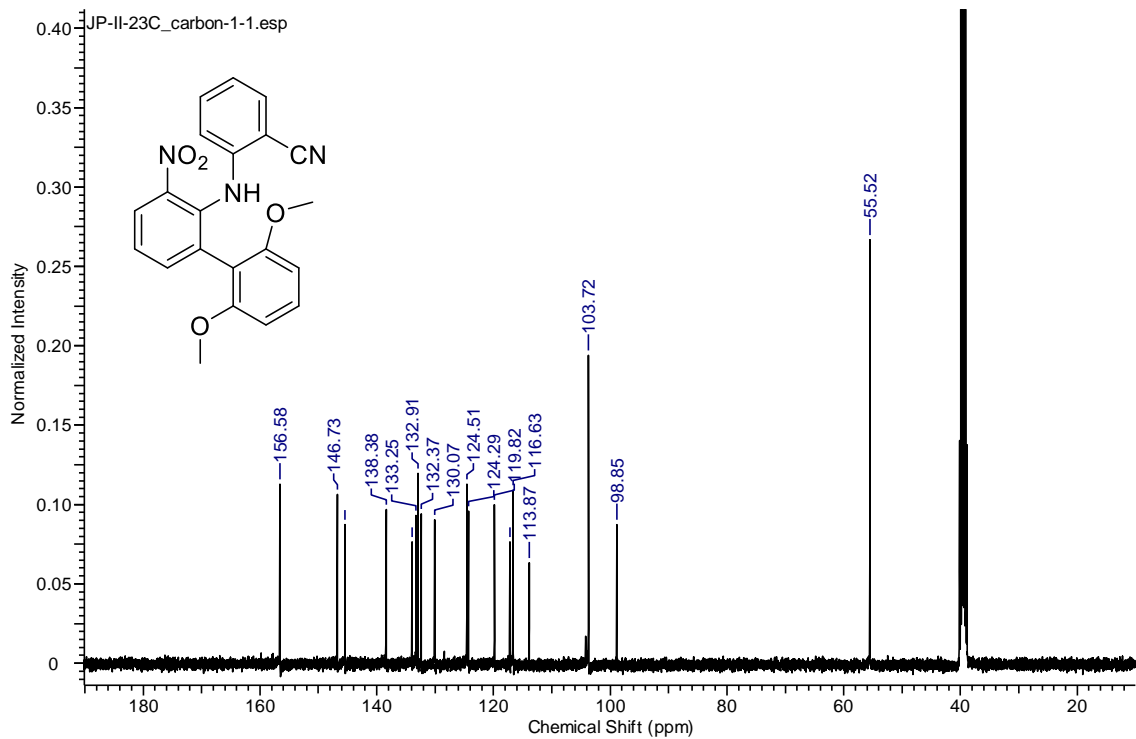
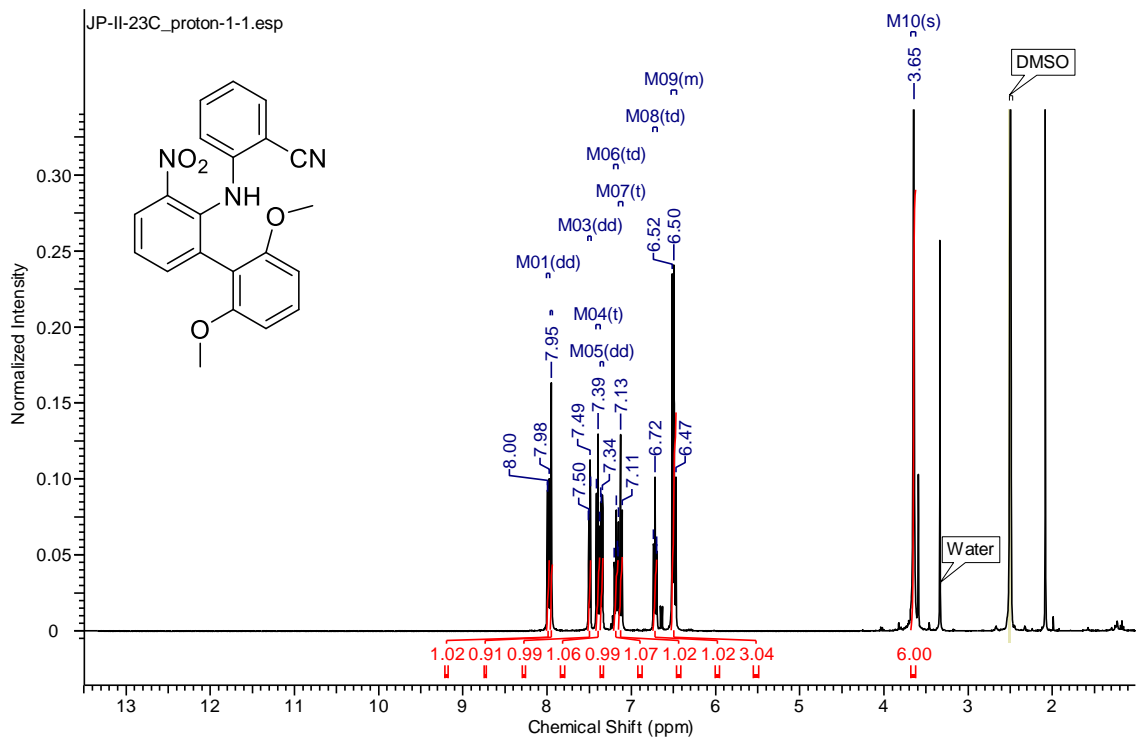
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((4'-methoxy-3-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)amino)benzonitrilu



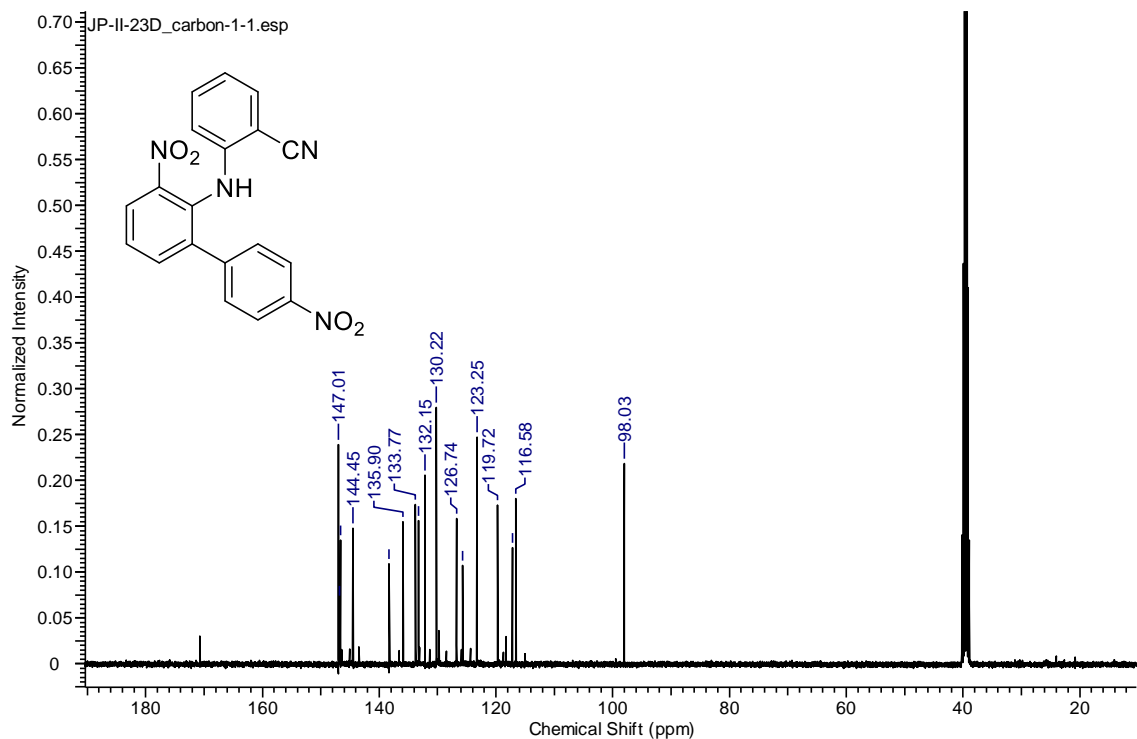
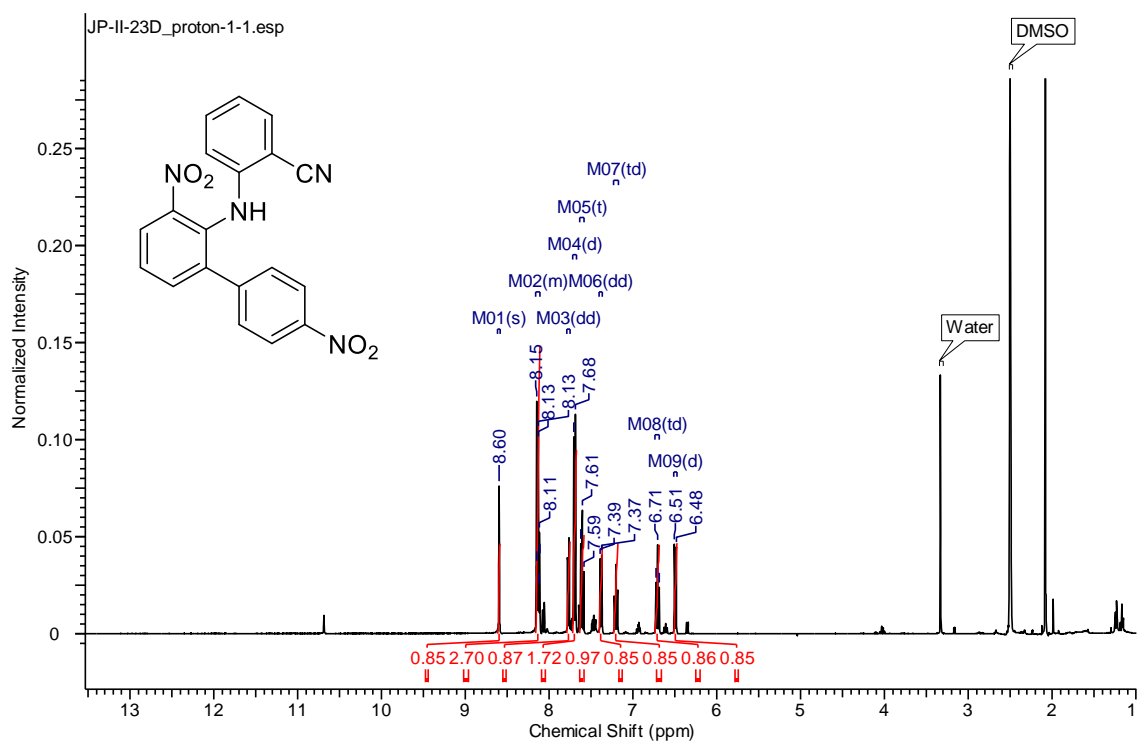
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((2-nitro-6-(pyridin-4-yl)fenyl)amino)benzonitrilu



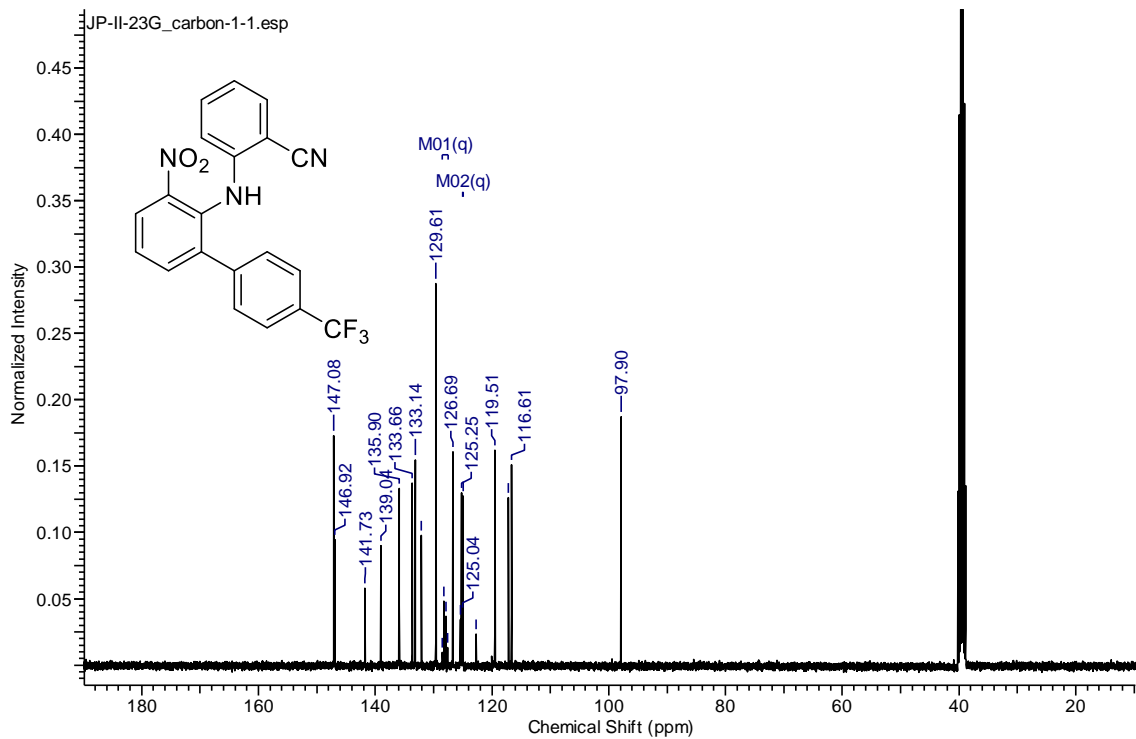
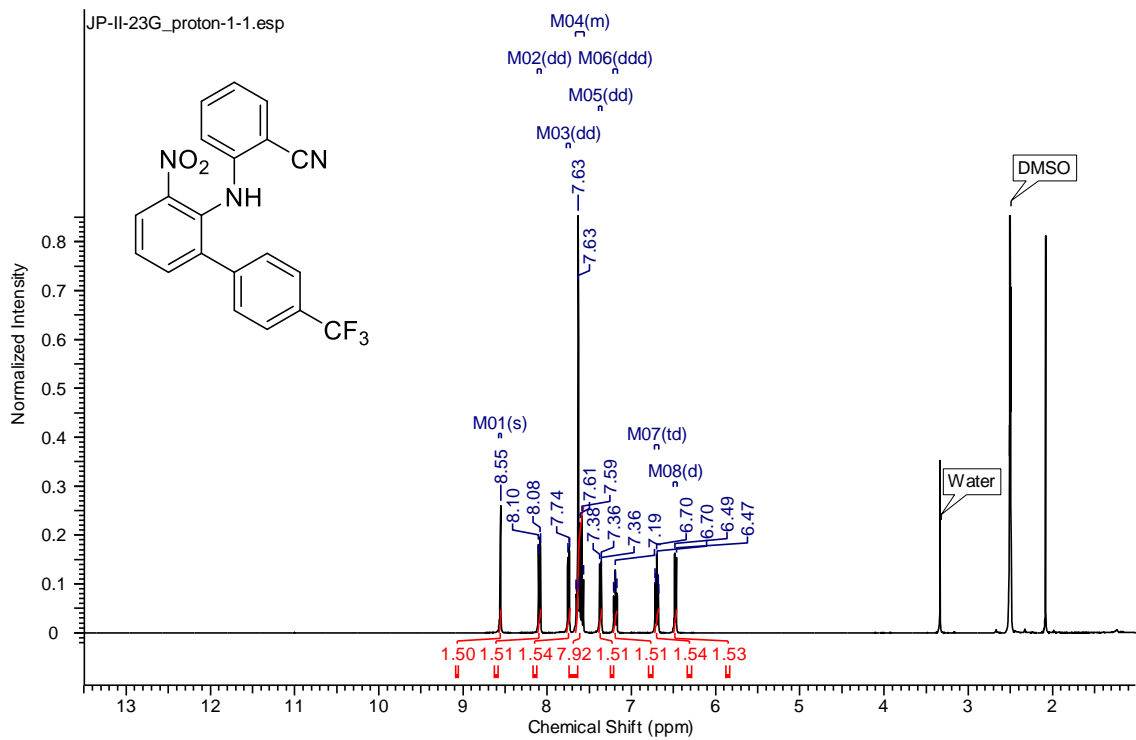
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((2',6'-dimethoxy-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu



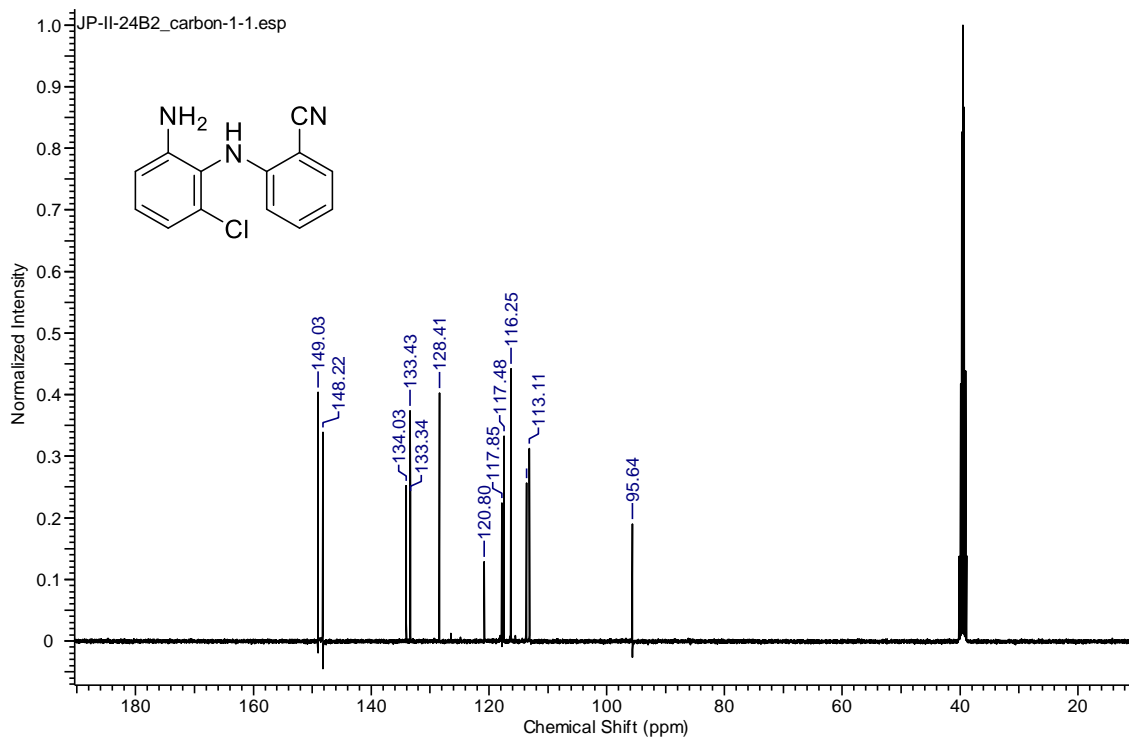
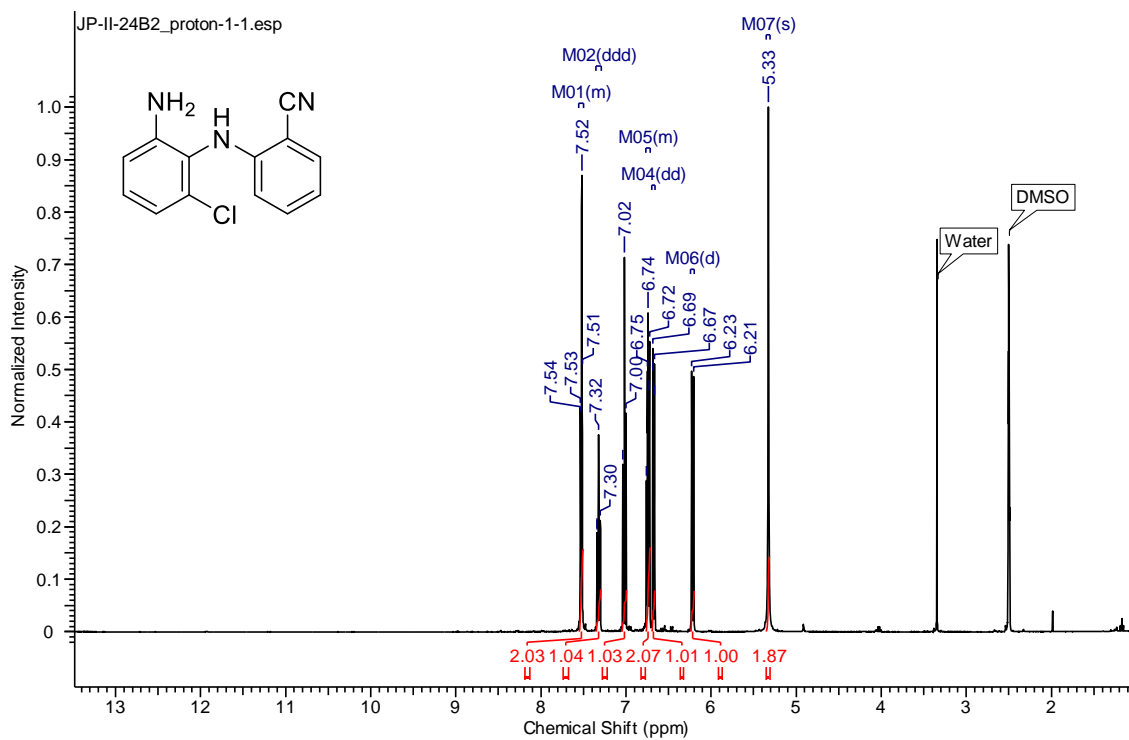
¹H a ¹³C NMR spektra (d₆-DMSO) 2-((3,4'-dinitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu



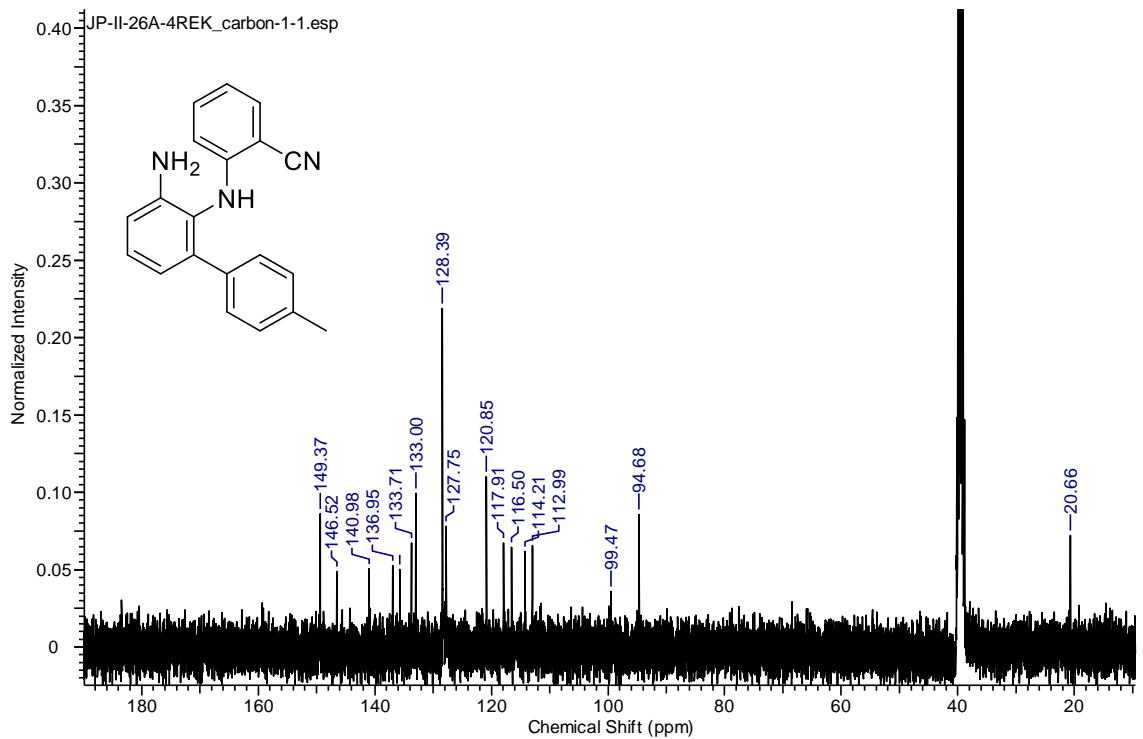
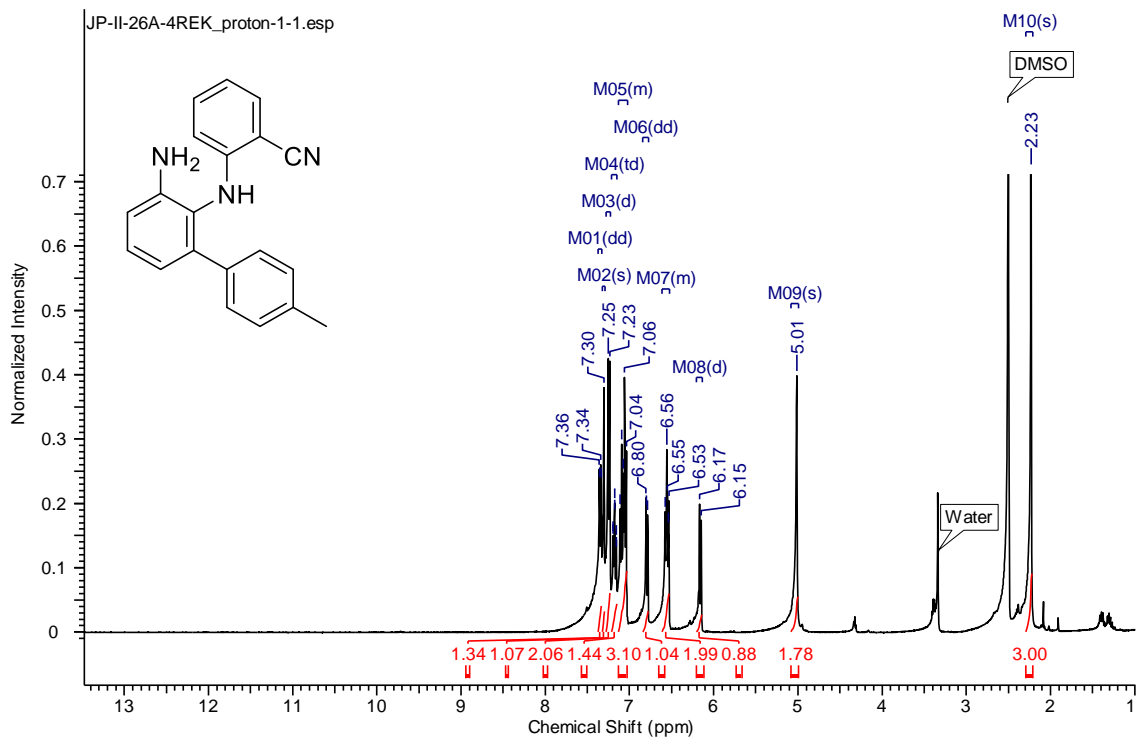
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((3-nitro-4'-(trifluormethyl)-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzonitrilu



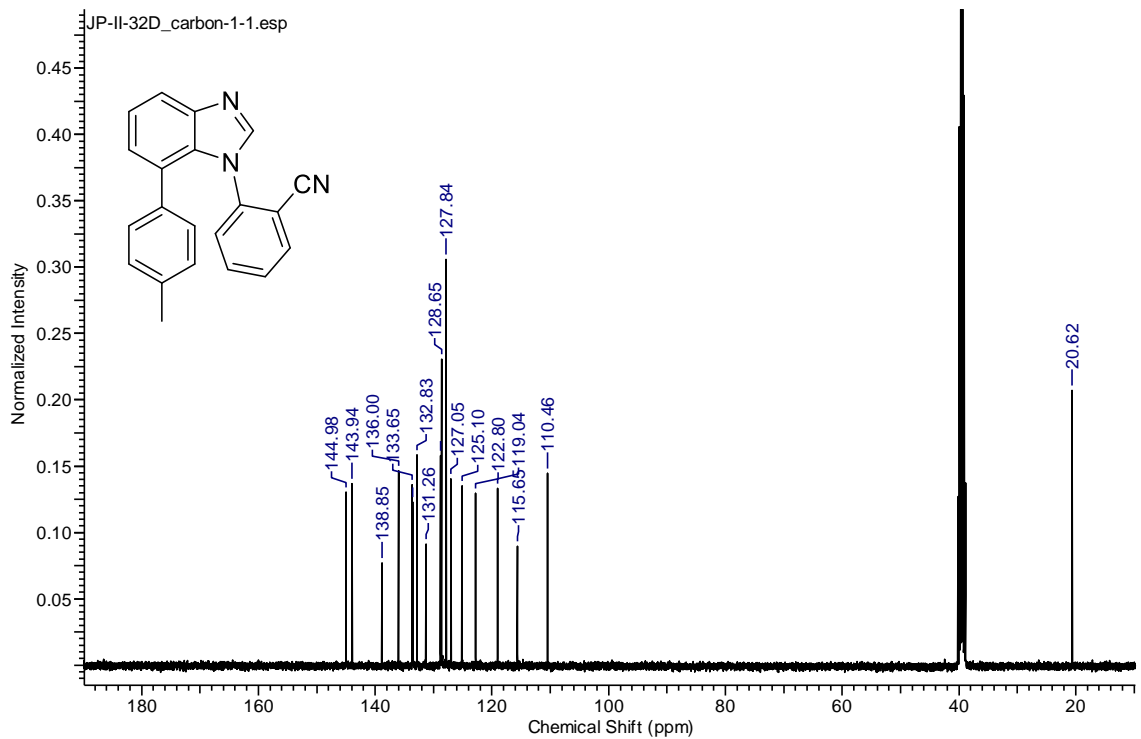
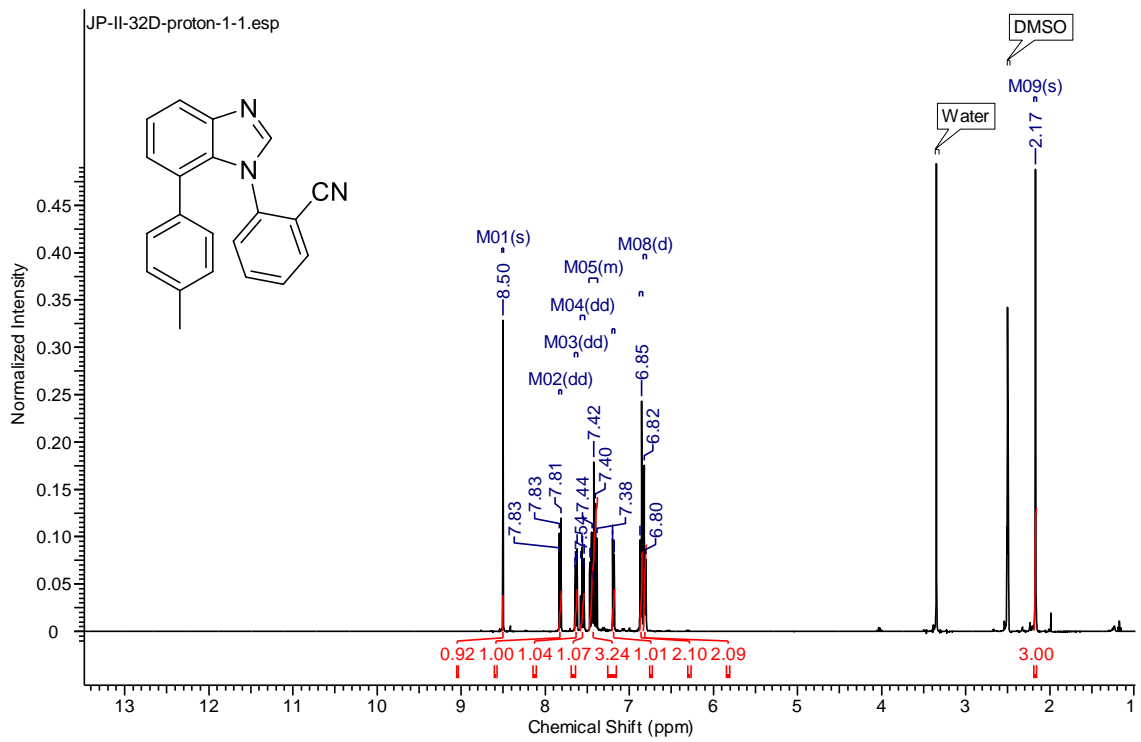
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((2-amino-6-chlorfenyl)amino)benzonitril



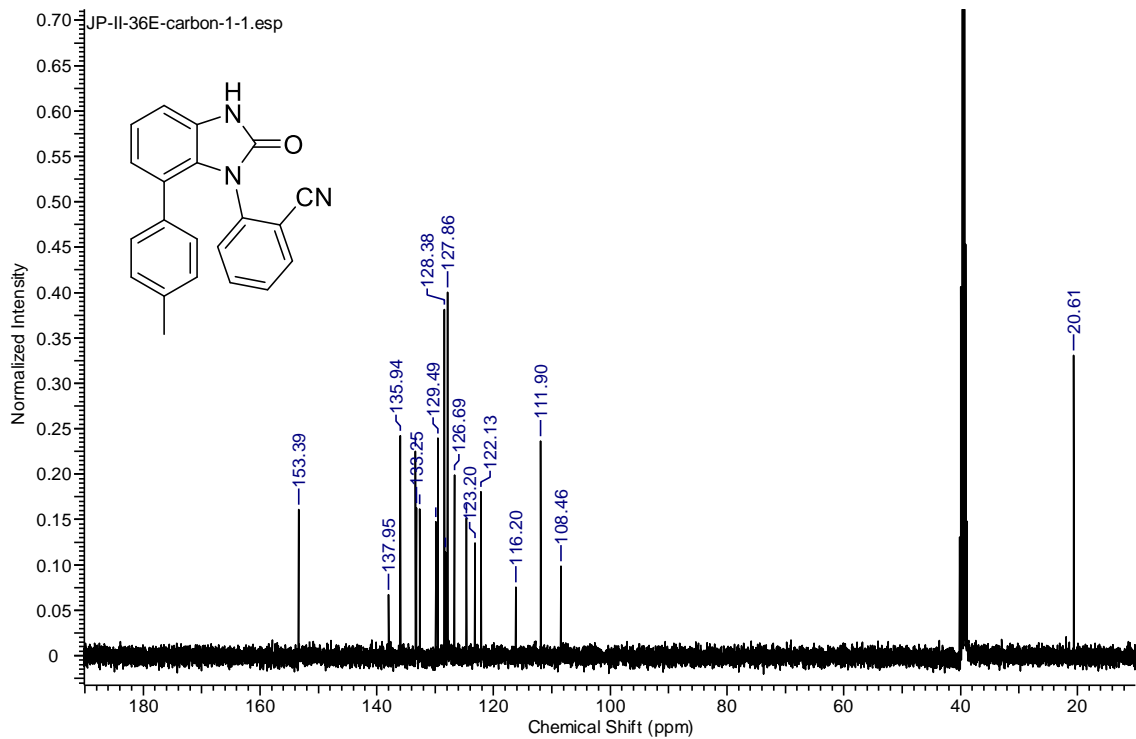
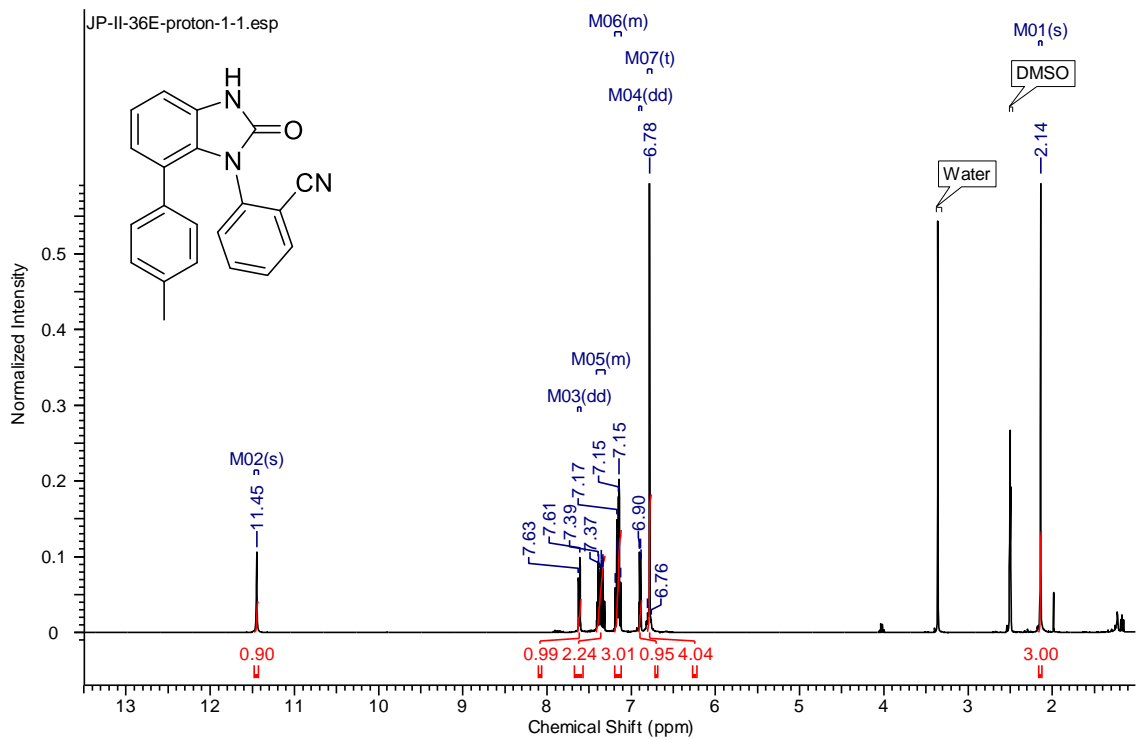
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((3-amino-4'-methyl-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzonitrilu



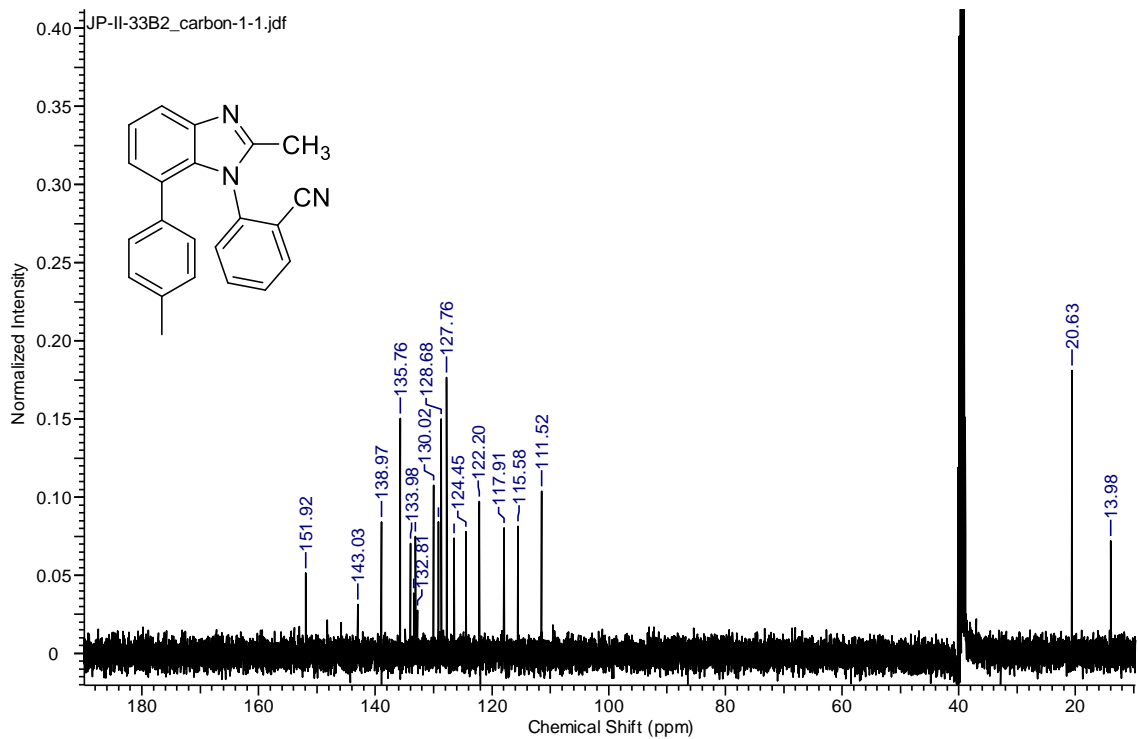
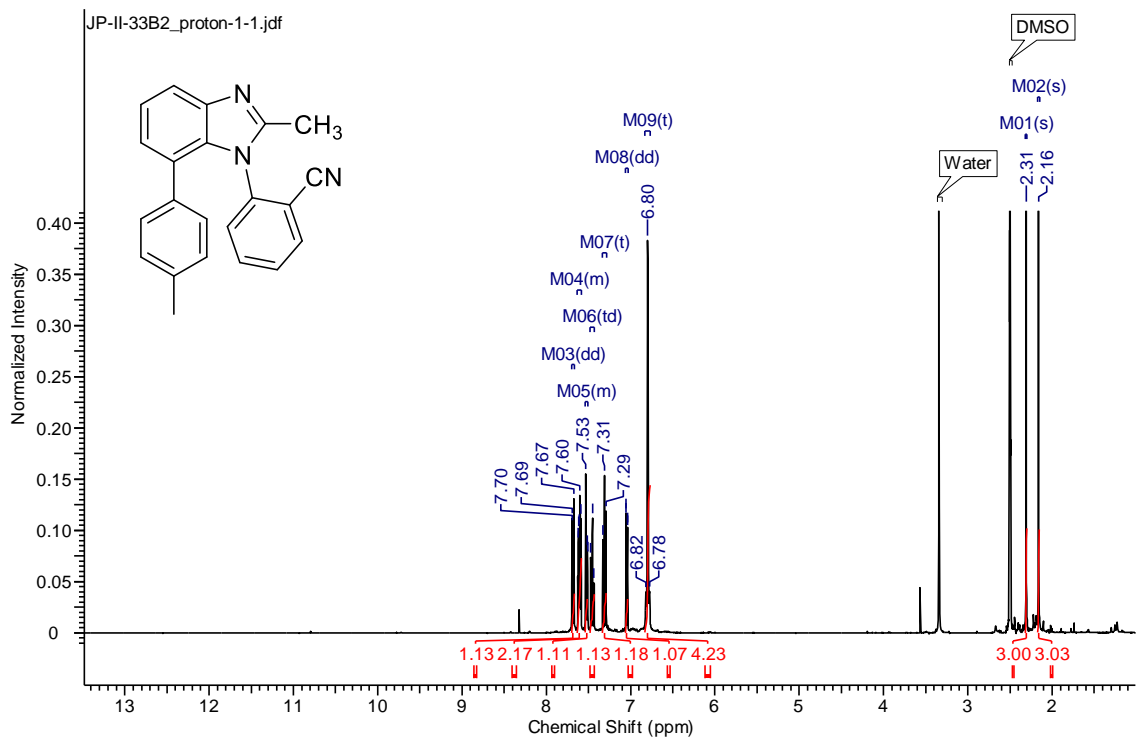
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-(7-(p-tyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benzonitrilu



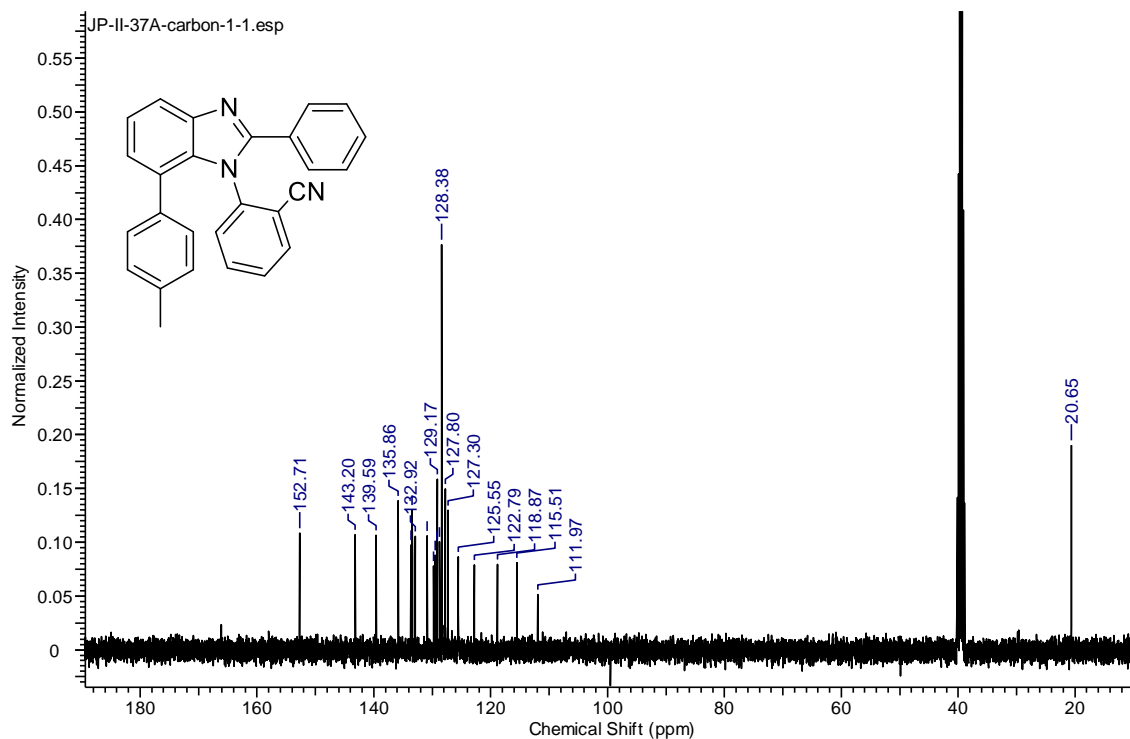
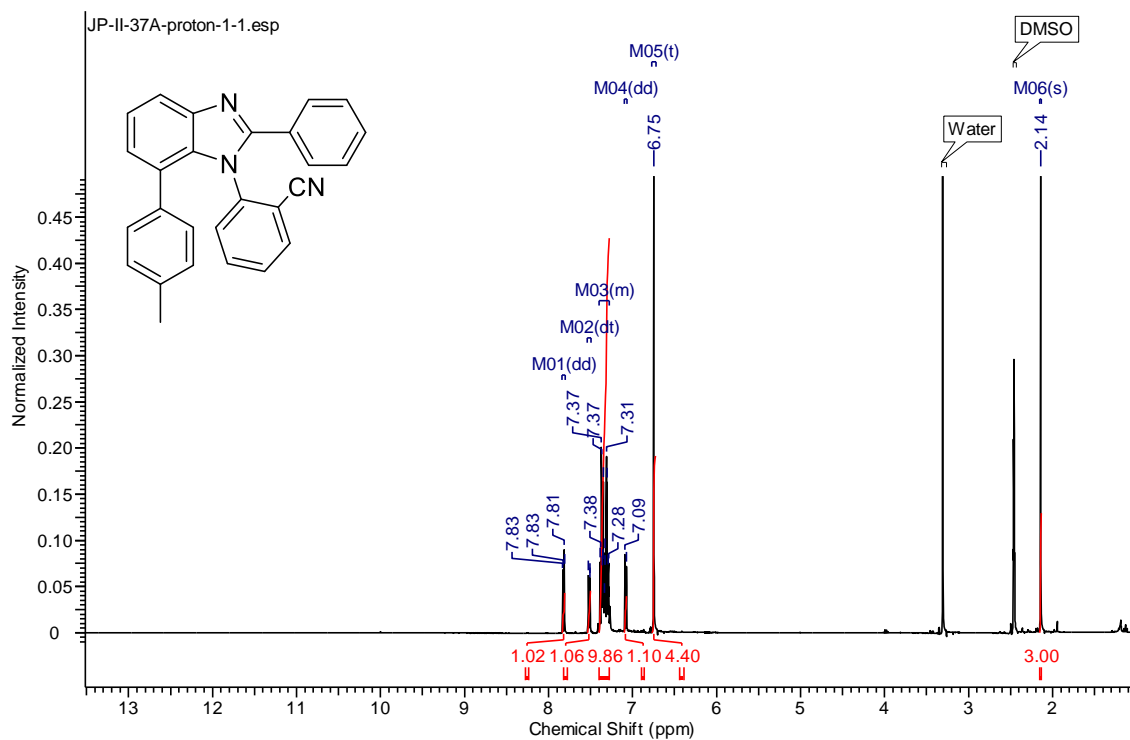
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-(2-oxo-7-(p-tolyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benzonitrilu



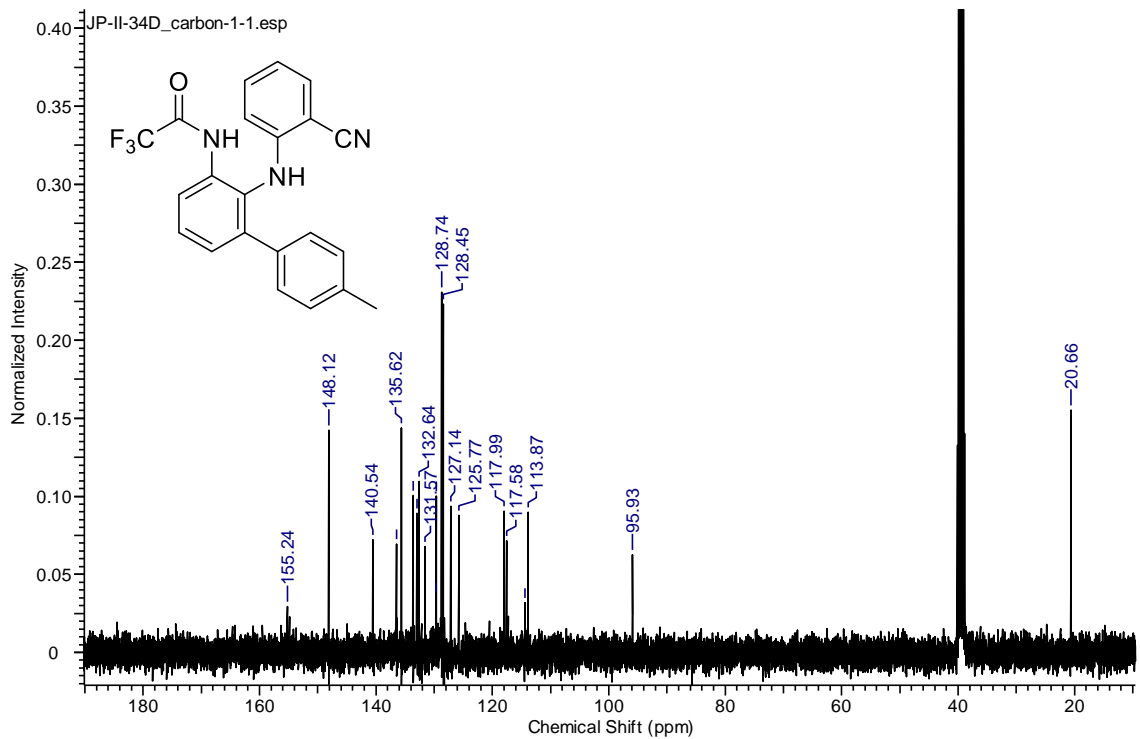
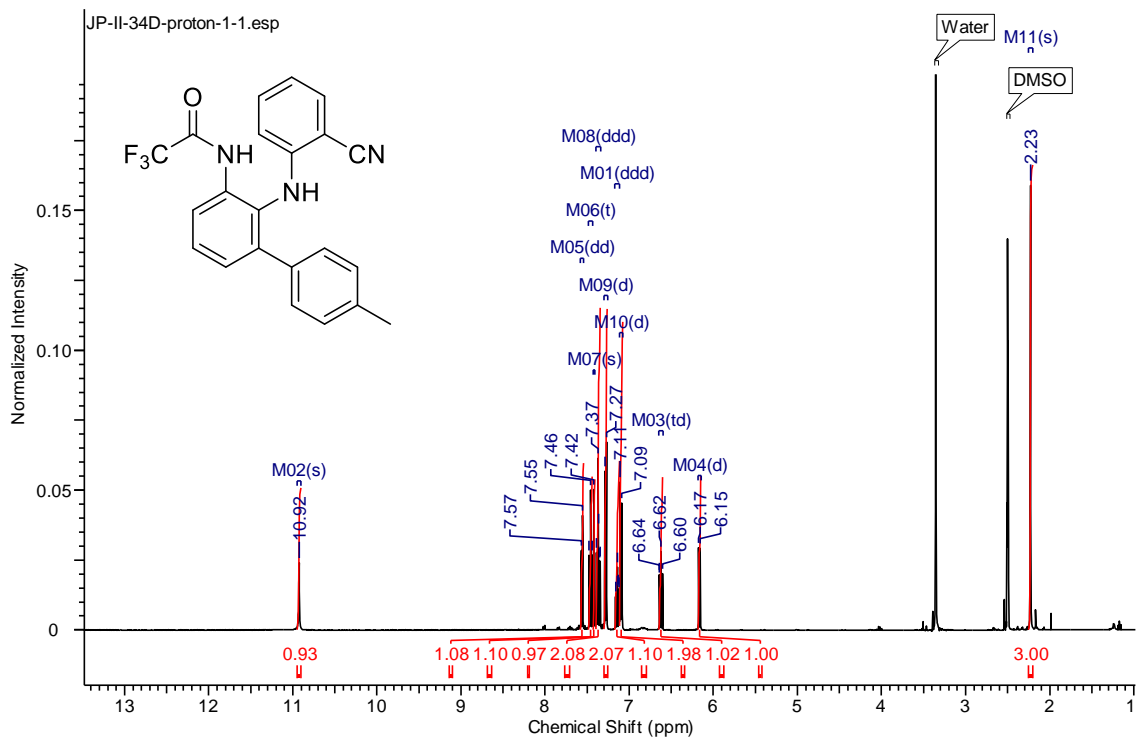
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-(2-methyl-7-(p-tyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benzonitrilu



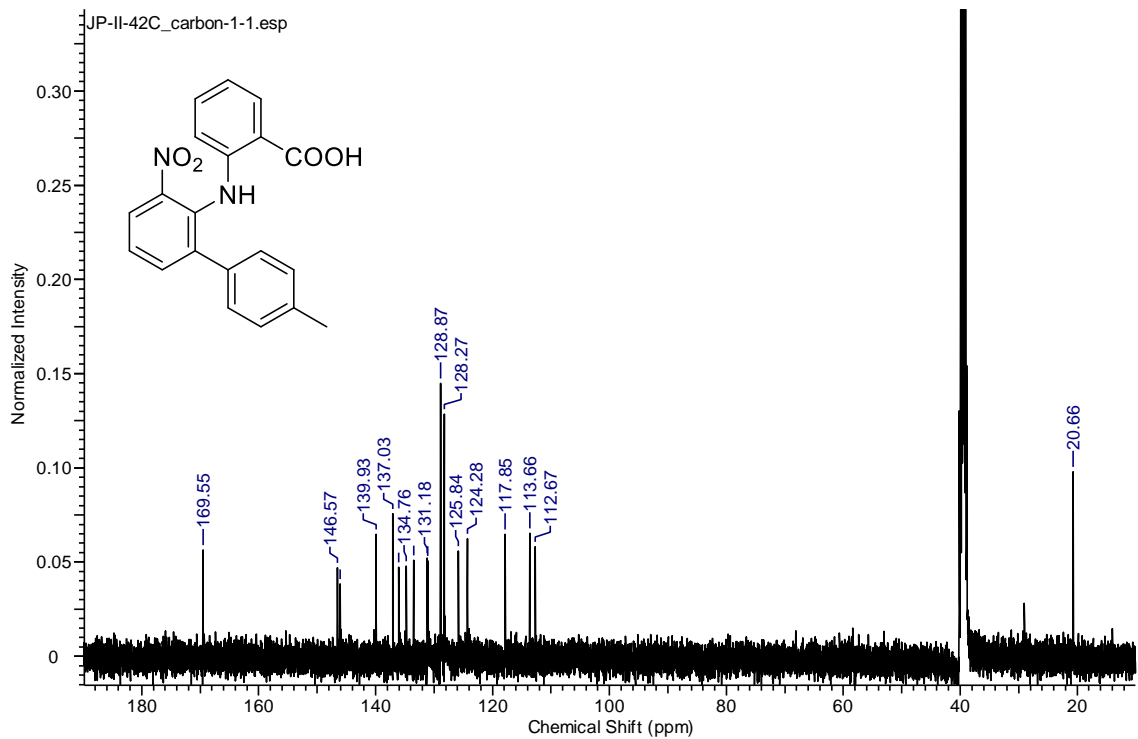
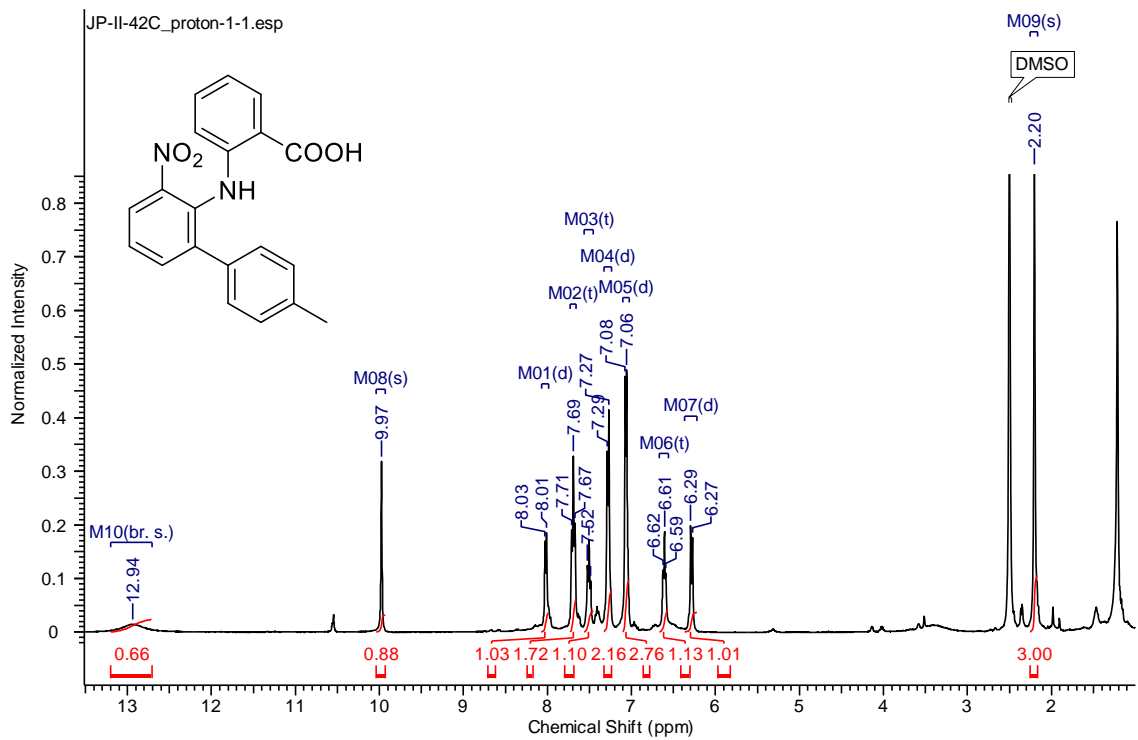
¹H a ¹³C NMR spektra (d₆-DMSO) 2-(2-fenyl-7-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benzonitrilu



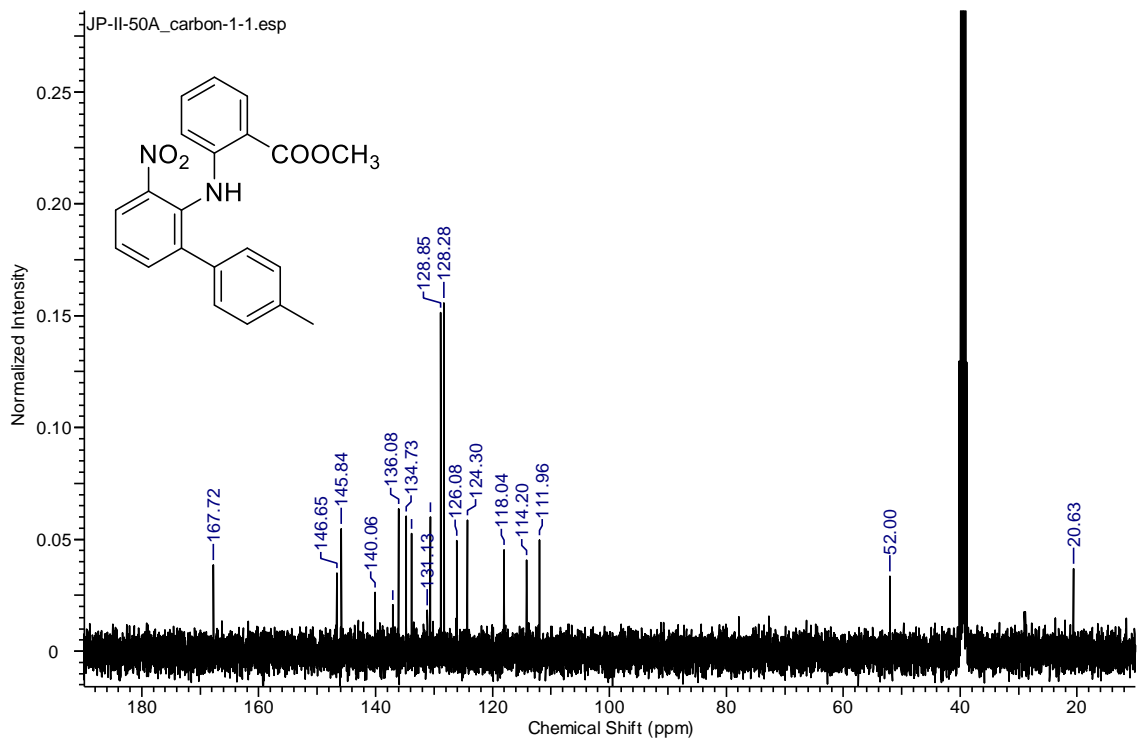
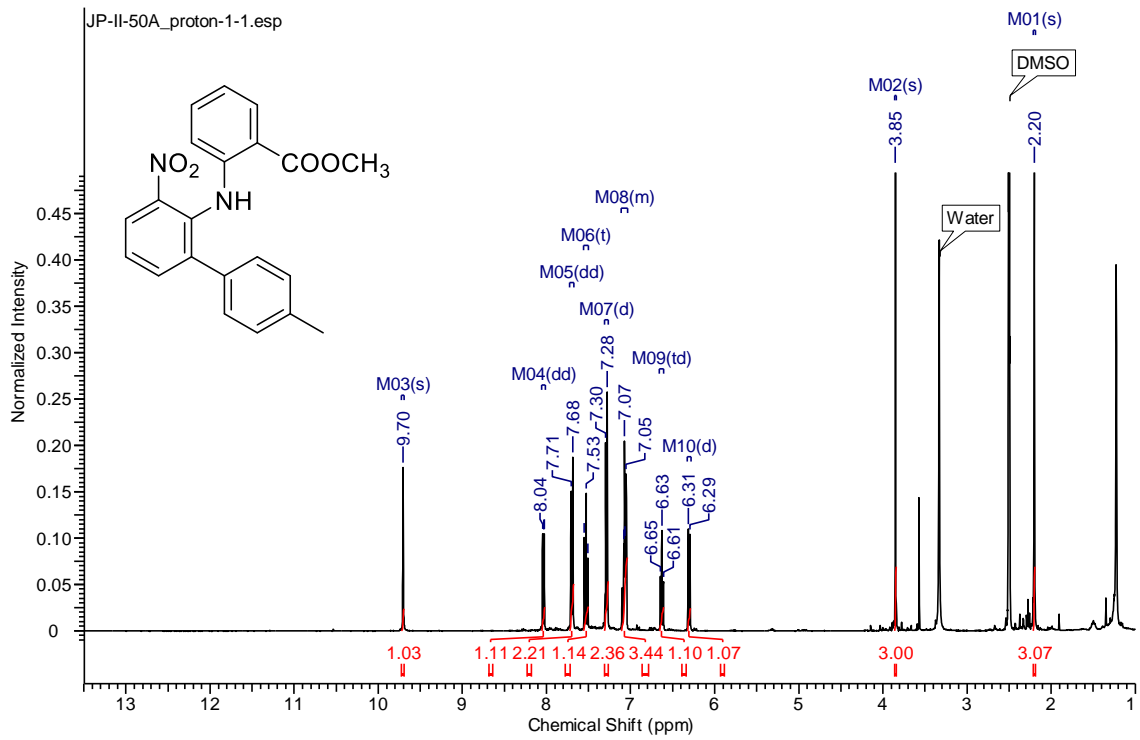
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) N-((2-kyanofenyl)amino)-4'-methyl-[1,1'-bifenyl]-3-yl)-2,2,2-trifluoracetamidu



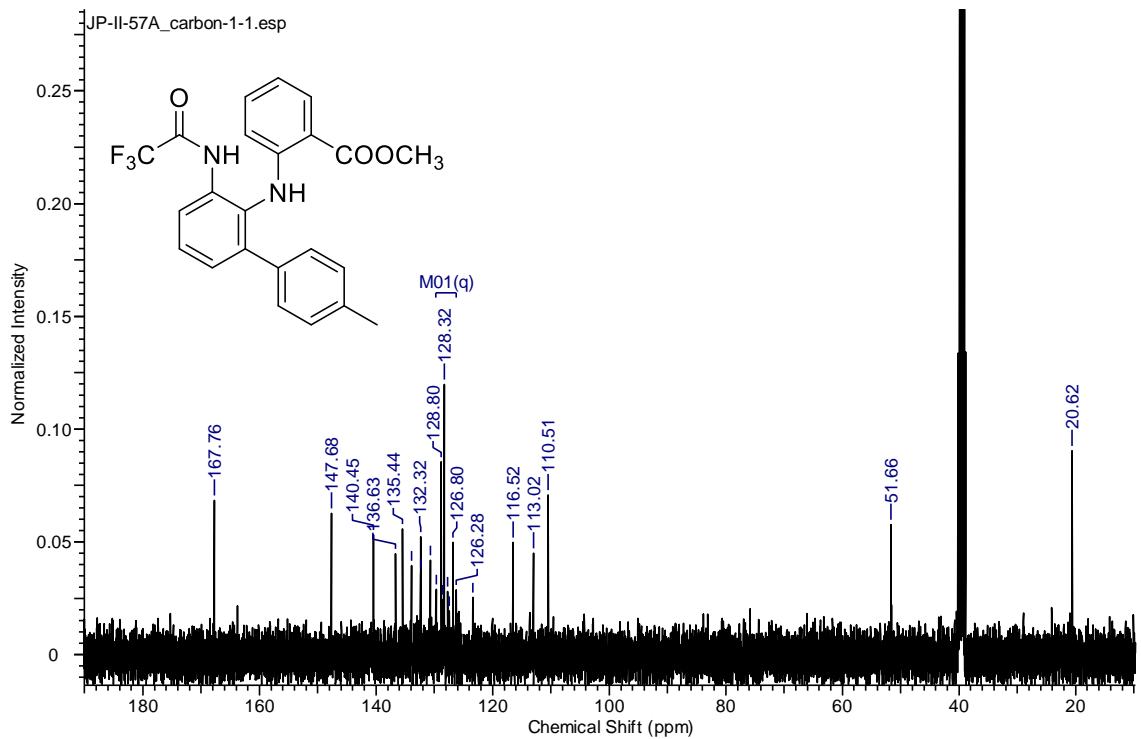
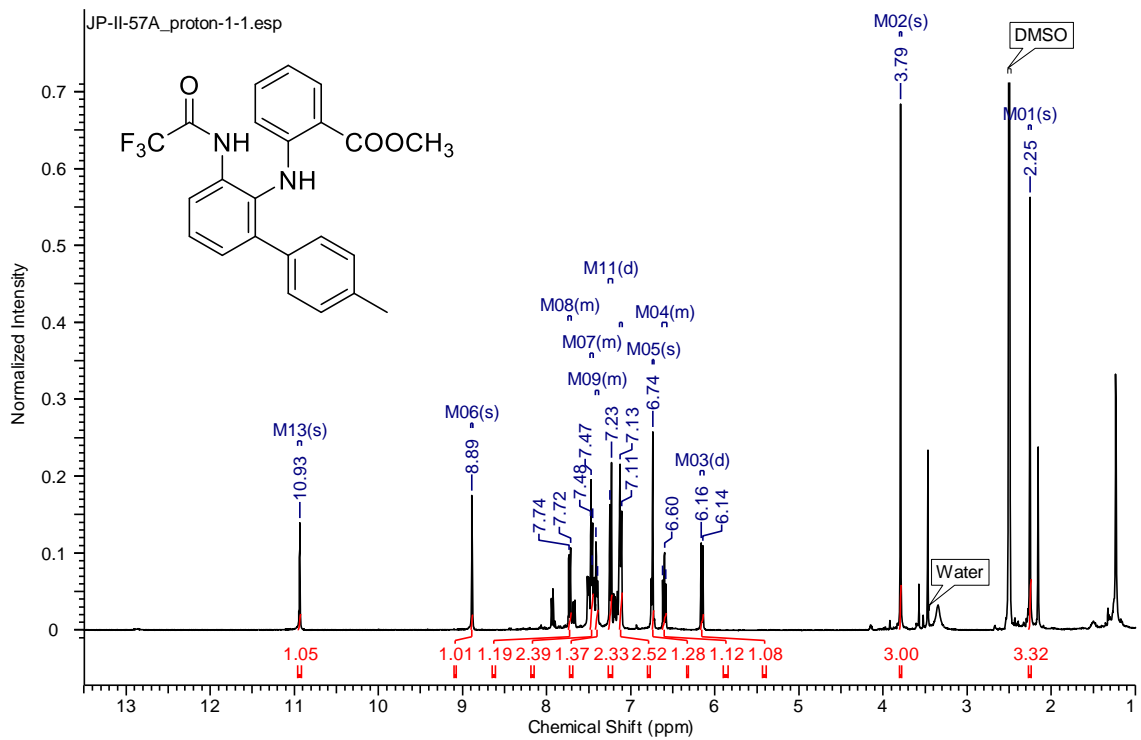
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoové kyseliny



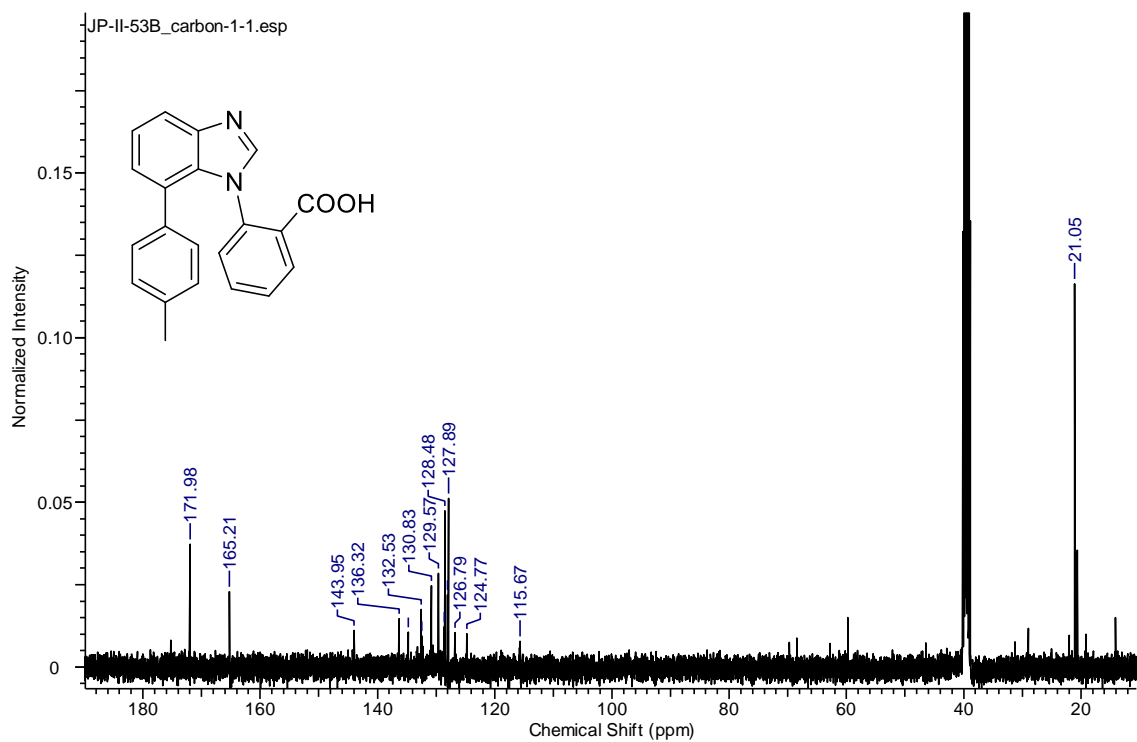
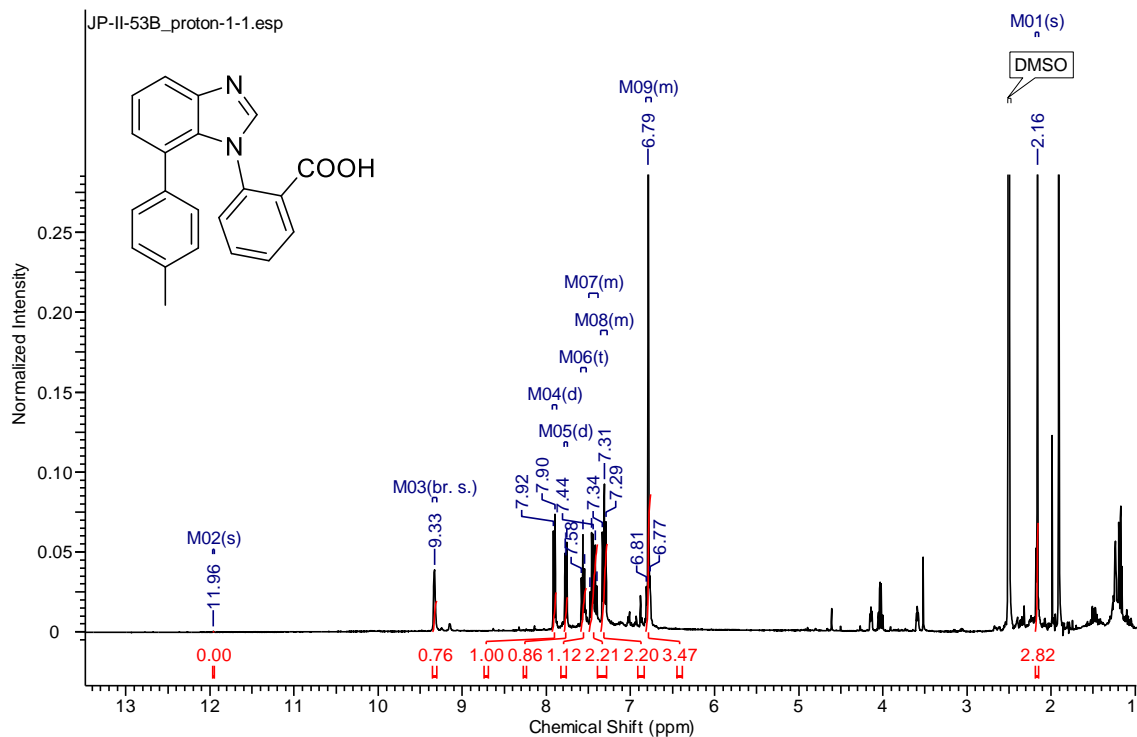
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) methyl 2-((4'-methyl-3-nitro-[1,1'-bifeny]-2-yl)amino)benzoátu



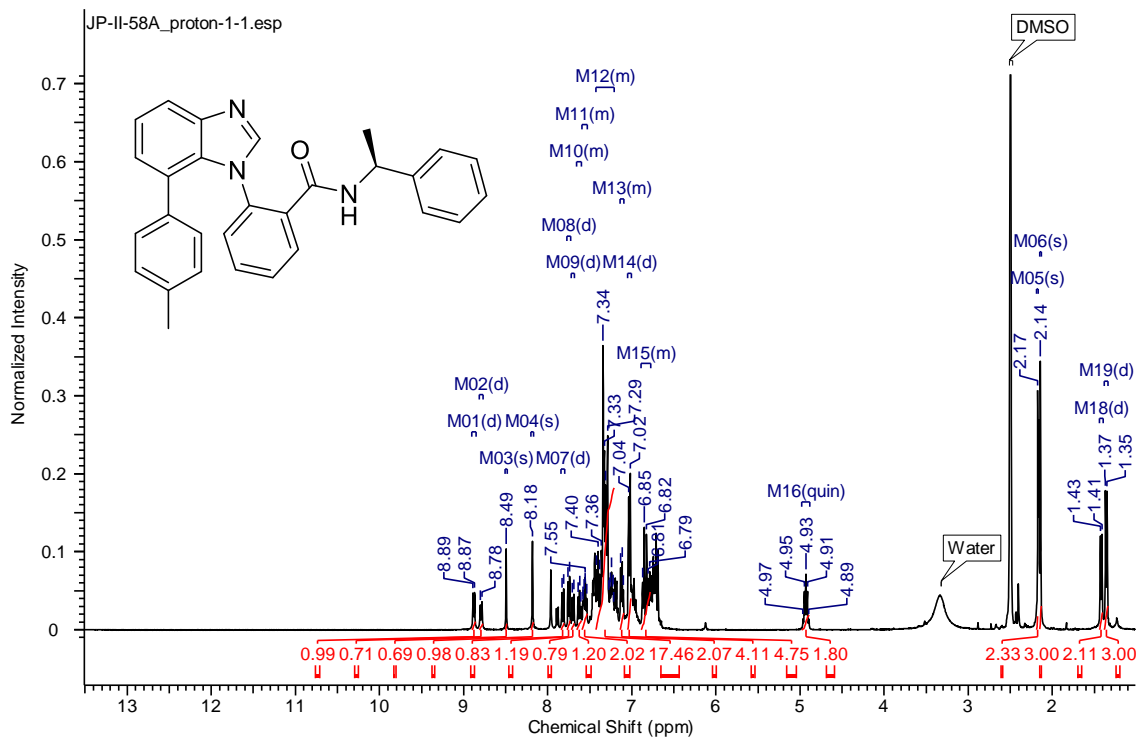
¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) methyl 2-((4'-methyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)-[1,1'-bifenyl]-2-yl)amino)benzoátu



¹H a ¹³C NMR spektra (d6-DMSO) 2-(7-(p-tolyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benzoové kyseliny



¹H spektrum (d₆-DMSO) (S)-N-(1-fenylethyl)-2-(7-(p-tyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benzamidu



¹H a ¹³C spektra (d₆-DMSO) (S)-2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-N-(1-fenylethyl)benzamidu

