

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Příprava nových derivátů 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-
dioxidu, jako potenciálních biologicky aktivních sloučenin

Bakalářská práce

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Iveta Kulhánková**
Osobní číslo: **C19183**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Příprava nových derivátů 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazol-1,1-dioxidu, jako potenciálních biologicky aktivních sloučenin**
Téma práce anglicky: **Preparation Of Novel 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazol-1,1-dioxide Derivatives As Potentially Biologically Active Compounds**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se palladiem katalyzovaných enantioselektivních adičních reakcí arylboronových kyselin na ketiminy z nedávné literatury.
2. Připravte 3 nové 3,3-disubstituované deriváty 2,3-dihydrobenzo[d]isothiazol-1,1-dioxidu.
3. Všechny látky charakterizujte.
4. Výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Příprava nových derivátů 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxidu, jako potenciálních biologicky aktivních sloučenin jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 28. 6. 2022

Iveta Kulhánková v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bych ráda poděkovala Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za cenné rady, odborné vedení a pomoc při psaní této práce a Ing. Martinovi Kocúrikovi za trpělivost, ochotu a pomoc při experimentálním zpracování. Dále bych chtěla poděkovat Ing. Jaroslavovi Pochobradskému za pomoc v laboratoři a doc. Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D. za měření HPLC.

ANOTACE

Byla provedena literární rešerše týkající se přípravy nových derivátů 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxidu. Experimentálně byly připraveny a následně charakterizovány tři nové deriváty. Nejprve byl připraven ligand reakcí (*S*)-*tert*-leucinolu s 5-(trifluormethyl)pyridin-2-karbonitrilem. Takto připravený ligand byl použit pro adici arylboronových kyselin na cyklické *N*-sulfonyl ketiminy katalyzované palladiem. U všech připravených produktů probíhala reakce s úplnou konverzí. U substrátu s methyl a butyl skupinou bylo dosaženo vysokého výtěžku i enantioselektivit. Substrát nesoucí isopropyl skupiny vykazoval vysokou enantioselektivitu, ale nižší výtěžek. Byla také otestována biologická aktivita připravených racemických látek, ty se však ukázaly jako neúčinné.

KLÍČOVÁ SLOVA

Sulfonamidy, ketiminy, katalýza palladiem, arylboronové kyseliny

TITLE

Preparation of novel 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxide derivatives as potentially biologically active compounds

ANNOTATION

A literature search was carried out regarding the preparation of new derivatives of 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazole-1,1-dioxide. Three new derivatives were experimentally prepared and subsequently characterized. First, a ligand was prepared by the reaction of (*L*)-*tert*-leucinol with 5-(trifluoromethyl)pyridine-2-carbonitrile. The ligand prepared this way was used for palladium-catalyzed addition of arylboronic acids to cyclic *N*-sulfonyl ketimines. For all the prepared products, the reaction proceeded with complete conversion. High yields and enantioselectivities were achieved for the substrate with methyl and butyl groups. The substrate bearing isopropyl groups showed high enantioselectivity but lower yields. The biological activity of the prepared racemics was also tested, but these proved to be ineffective.

KEYWORDS

Sulfonamides, ketimines, palladium catalysis, arylboronic acids

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	8
ÚVOD	9
1. TEORETICKÁ ČÁST	12
2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	21
2.1 Nukleární magnetická rezonance (NMR)	21
2.2 Infračervená spektroskopie (FT-IR).....	21
2.3 Hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení (HRMS).....	21
2.4 Chirální HPLC	21
2.5 Příprava sloučenin.....	21
2.5.1 (S)- <i>Terc</i> -leucinol.....	22
2.5.2 (S)-4-(<i>Terc</i> -butyl)-2-(5-trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol	23
2.5.3 Všeobecný postup pro palladiem katalyzovanou adici arylboronových kyselin na cyklické ketiminy	24
3. VÝSLEDKY A DISKUSE	27
3.1 Syntéza ligandu	28
3.2 Katalytické experimenty	28
3.3 Testování biologické aktivity připravených látek	29
ZÁVĚR	30
POUŽITÁ LITERATURA	31

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

AHHMD	dihydropteroát
ATR	zeslabená úplná reflektance (z angl. <i>attenuated total reflectance</i>)
DBH	kyselina 2,5-dihydroxybenzoová
DCM	dichlormethan
DCE	1,2-dichlorethan
DFT	teorém hustotního funkcionálu (z angl. <i>density functional theory</i>)
DHPS	dihydropteroátsyntheáza
ELSD	odpařovací detektor rozptylu světla (z angl. <i>evaporative light scattering detector</i>)
FT-IR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (z angl. <i>Fourier-transform infrared spectroscopy</i>)
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií (z angl. <i>gas chromatography-mass spectrometry</i>)
HPLC	vysokoúčinná kapalná chromatografie (z angl. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
HRMS	hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení (z angl. <i>high-resolution mass spectrometry</i>)
MALDI	matricí asistovaná laserová desorpce/ionizace
NMR	nukleární magnetická rezonance (z angl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
PABA	4-aminobenzoová kyselina
TEA	triethylamin
TFA	kyselina trifluoroctová (z angl. <i>trifluoroacetic acid</i>)
TFE	2,2,2-trifluorethanol
UV	ultrafialové záření
UV-VIS	Spektroskopie v ultrafialové a viditelné oblasti

ÚVOD

Sulfonamidy tvoří důležitou třídu léčiv, které mají antibakteriální, diuretický, hypoglykemický a anti-karboanhydrázový účinek [1]. Bylo také popsáno, že deriváty sulfonamidů vykazují podstatnou protinádorovou aktivitu *in vitro* a *in vivo* a mají celou řadu mechanismů působení, jako např. inhibice karboanhydrázy či poruchu buněčného cyklu ve fázi G1 a další. Jsou také účinné jako inhibitory růstu nádorových buněk nebo pro léčbu rakoviny. Dále vykazují také antivirovou aktivitu. Mnoho derivátů sulfonamidů bylo také použito jako antiprotozoální činidla, herbicidy a antimykotika [1,2]. Vývoj všech těchto typů farmakologických činidel s širokou škálou biologických účinků umožnila vedoucí molekula sulfanilamid (Schéma 1) [3].

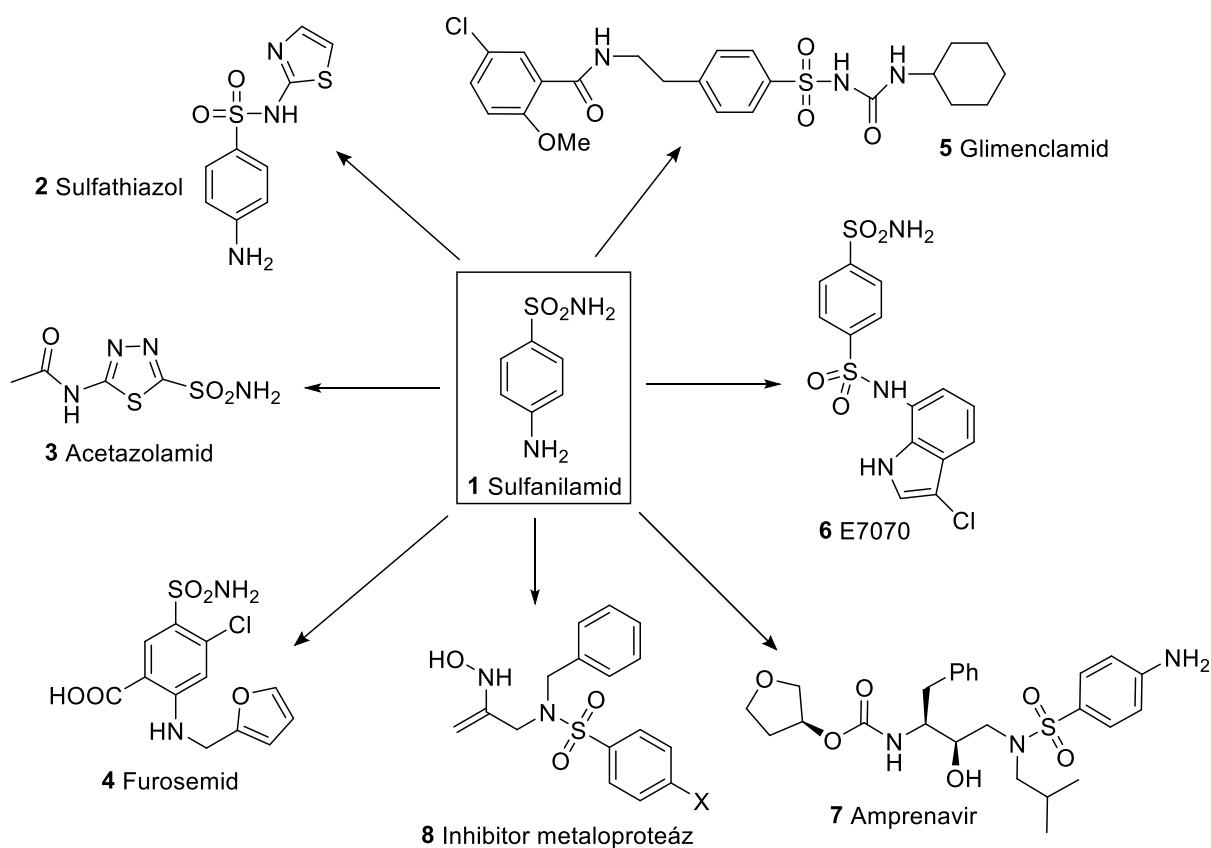


Schéma 1: Hlavní třídy farmakologických činidel vyvinutých ze sulfanilamidu jako hlavní molekuly: antibakteriální látky (sulfathiazol **2**); inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid **3**); diuretika (furosemid **4**); hypoglykemická činidla (glibenclamid **5**); protirakovinná činidla (E7070 **6**); antiAIDS látky (inhibitor HIV proteázy amprenavir **7**) a také inhibitory matrix metaloproteázy typu **8** [3].

Pro léčbu rakoviny jsou v současné době hlavními problémy vznik lékové rezistence a nežádoucích účinků [4]. Sulfonamidové deriváty jsou slibnými sloučeninami s různou biologickou aktivitou. V nedávné době byly zaznamenány pokroky ve vývoji sulfonamidových derivátů jako potencionálních protirakovinných látek, mezi které patří inhibitory aromatázy, karboanhydrázy, proteinů antiapoptického B-buněčného lymfomu-2 a topoisomerázy [4].

Antibakteriální sulfonamidy působí jako kompetitivní inhibitory enzymu dihydropteroátsynthéazy (DHPS), který katalyzuje konverzi PABA na dihydropteroát (AHHMD), prekursor syntézy folátu [2]. Také inhibují permeabilitu bakteriální buněčné stěny pro kyselinu glutamovou, která je nezbytnou součástí syntézy kyseliny listové. Vyšší eukaryotické buňky mohou využívat foláty absorpcí transportním systémem, který většina prokaryot a některá nižší eukaryota postrádají. Ty tak musí syntetizovat foláty *de novo* z malých molekul, včetně tvorby kyseliny dihydropteroové katalyzované DHPS. To je základem selektivního účinku sulfonamidů na bakterie a jejich širokého spektra antibakteriální aktivity. [2,5].

Foláty jsou velmi důležité ve stravě lidí a zvířat jako základní kofaktory pro reakce přenosu jednoho uhlíku [6]. Nedostatečná konzumace folátů způsobuje různá onemocnění. Hlavním zdrojem folátů jsou rostliny. U bakterií sulfonamidy zabraňují biosyntéze folátu kompetitivní inhibicí bakteriálního DHPS, zatímco u rostlin působí jako molekulární inhibitor DHPS v dráze biosyntézy folátu [6].

Sulfonamidy byly prvními léky selektivně působící na bakterie, které bylo možné použít systémově [5]. Jsou široce používány kvůli svým širokospektrálním antibakteriálním vlastnostem, které se využívají k prevenci růstu a množení bakterií inhibicí bakteriální syntézy kyseliny listové. Jsou aktivní proti širokému spektru gram pozitivních a gram negativních bakterií, např. rody *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Neisseria*, *Shigella*, *Salmonella*, *Chlamydia* a *Clostridium*. V současnosti jsou sulfonamidy široce používány. Výsledkem je evoluce a šíření antibiotické rezistence genů, která vyplývá z vývoje rezistence na antibiotika. Kromě toho se používají proti prvokům, parazitům a houbám [2,5,7].

Dále jsou sulfonamidy schopny tvořit komplexy s biologicky důležitými kovovými ionty, které lze využít při vývoji nových léčiv [8]. Taková koordinační spojení mohou vykazovat modifikovanou nebo zvýšenou biologickou aktivitu [8].

U mnoha indikací byly sulfonamidy nahrazeny bezpečnějšími a účinnějšími antibiotiky, ale i přes velký výskyt nežádoucích účinků se sulfonamidy stále používají k léčbě některých infekčních onemocnění jako pneumonie nebo cystitidy [9]. Mohou způsobit alergické reakce nejčastěji ve formě vyrážky, 1,5–3 % u imunokompetentních pacientů a až 30 % u pacientů s HIV [9]. Nejvážnější reakce na sulfonamidy jsou hypersenzitivní reakce, což jsou reakce charakterizované horečkou, vyrážkami a častým postižením jater, plic, srdce a kostní dřeně [10].

Sulfonamidy jsou klasifikovány jako foto- a tepelně stabilní látky s poločasem rozpadu (DT50) >1 rok [2]. Dále mohou také podléhat alkalické hydrolyze, kopulačním reakcím s fenoly a aminy a snadno reagovat s hydroxylovým radikálem HO•. Molekuly sulfonamidů v krystalu se podílejí na tvorbě rozvětvených sítí vodíkových vazeb kvůli přítomnosti donorových a akceptorových atomů. Díky tomu jsou příslušné sloučeniny schopny tvořit různé komplexy a kokrystaly [2,11].

Sulfonamidy se využívají jak ve zdravotnictví, tak i ve veterinární medicíně [2]. Léčení jedinci vylučují zlomek podané látky jako nezměněnou mateřskou sloučeninu nebo acetylovaný metabolit. Sulfonamidy se tak dostávají do životního prostředí likvidací domácího a nemocničního odpadu nebo z polí ošetřených zvířecím hnojem [12]. Tímto představují problém, neboť se tak vyskytují v biosféře, čímž mohou způsobit změny v populaci mikrobů, které by mohly představovat potenciální nebezpečí pro lidské zdraví. Důležitou cestou pro jejich odstraňování je biodegradace [2,13].

1. TEORETICKÁ ČÁST

Jednou z významných metod přípravy sulfonamidů je enantioselektivní adice boronových kyselin na *N*-sulfonylketiminy, katalyzovaná přechodnými kovy (Ni, Co) [14–19], velmi často palladiem, které je předmětem zájmu této práce [19].

Poprvé uvedli palladiem katalyzovanou katalytickou enantioselektivní reakci arylboronových kyselin s ketiminy za použití chirálního opticky čistého ligandu a trifluoroctanu palladnatého Yang a Zhang v roce 2013 [20]. Ve své práci adují na substrát různě substituované arylboronové kyseliny. U většiny reakcí bylo dosaženo vynikajících výtěžků i enantioselektivity (Tabulka 1) [20].

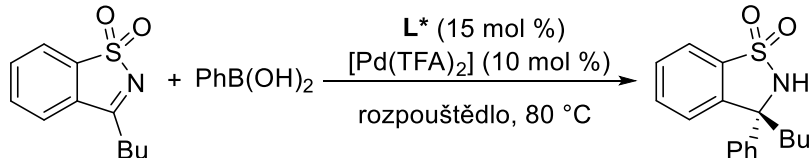
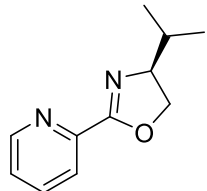
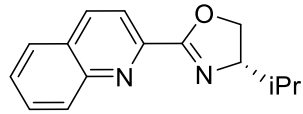
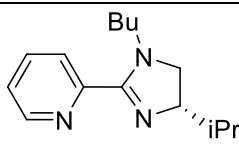
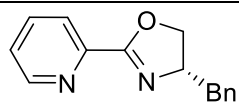
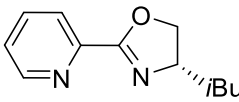
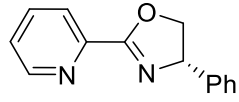
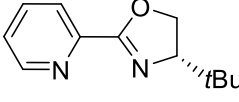
Tabulka 1: Rovnice použité syntézy se seznamem produktů s jejich výtěžky a ee, teplotou a reakční dobou [20].

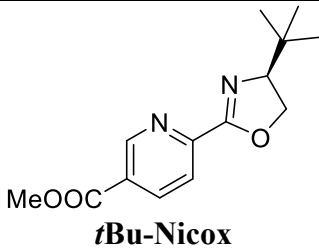
#	ARY	T [°C]	t [h]	Výtěžek [%]	ee [%]
1	Ph	40	24	99	95
2	4-MeC ₆ H ₄	40	24	99	90
3 ^a	4-MeOC ₆ H ₄	40	12	98	90
4	4-PhC ₆ H ₄	40	24	95	95
5	4-ClC ₆ H ₄	60	26	99	94
6	4-FC ₆ H ₄	60	16	99	94
7	4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	60	24	59 (78) ^b	94
8 ^{b,c}	4-CF ₃ C ₆ H ₄	80	48	95	93
9	3-MeC ₆ H ₄	40	12	99	95
10	3-MeOC ₆ H ₄	40	18	99	95
11 ^b	3-ClC ₆ H ₄	60	48	87	92
12	3-MeO ₂ CC ₆ H ₄	60	24	69 (84) ^b	95
13 ^{b,c,d}	2-FC ₆ H ₄	80	48	47	87
14 ^{c,d}	2-MeOC ₆ H ₄	80	48	ca. 15 ^e	–
15	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	40	12	99	95
16	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	40	12	99	93
17	2-naftyl	40	24	74 (87) ^b	96
18 ^b	3-thienyl	80	24	89	90

^aReakce s 1,8 eq ArB(OH)₂, ^bReakce provedena v uzavřené zkumavce napuštěné vzduchem, ^cPoužit 10 mol % Pd(TFA)₂ a 15 mol % ligand, ^dReakce s 2,0 ekv. ArB(OH)₂, ^eUrčeno podle ¹H NMR spektroskopie

Ve svém dalším postupu uvedli adici fenyloboronové kyseliny s *n*-butyl substituovaným ketiminem, za katalýzy palladiem [20]. Nejslibnější výsledky z rozpouštědel poskytovala katalýza v methanolu, z použitých ligandů pyridin-oxazolinového typu poskytoval nejlepší výsledky **iPr-Pyrox**. Nejvyšších hodnot enantioselektivity však bylo dosaženo po připojení *t*Bu substituentu, reakce ale poskytovala nízké výtěžky (Tabulka 2) [20].

Tabulka 2: Rovnice použité syntézy se seznamem rozpouštědel, ligandů a hodnotami výtěžků a ee [20].

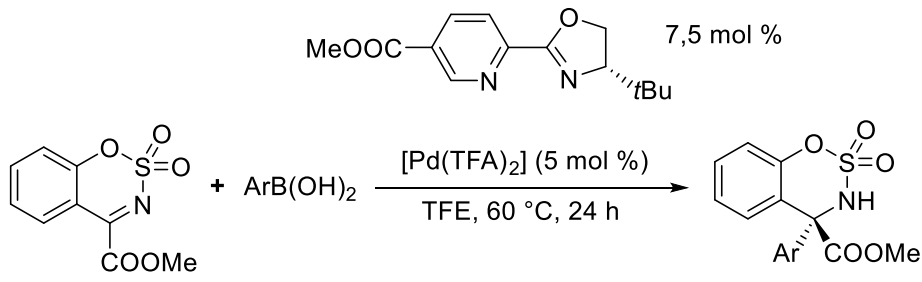
					
#	Rozpouštědlo	L*	t [h]	Výtěžek [%]	ee [%]
1	MeOH	 iPr-Pyrox	48	96	70
2	MeOH	 iPr-Quinox	48	47	-9
3	MeOH	 iPr-Pyrim	48	56	69
4	MeOH	 Bn-Pyrox	48	94	70
5	MeOH	 iBu-Pyrox	48	95	73
6	MeOH	 Ph-Pyrox	48	89	76
7 ^a	MeOH	 tBu-Pyrox	48	26	92
8 ^b	TFE		24	78	89

#	Rozpouštědlo	L*	t [h]	Výtěžek [%]	ee [%]
9 ^a	MeOH	 tBu-Nicox	48	35	94
10 ^{a,b}	MeOH		48	67	94
11 ^b	TFE		1	99	92
12 ^{b,c}	TFE		24	99	96
13 ^{c,d}	TFE		24	99	95

^aVznikla palladiová čern' Pd⁰, ^bReakční směs nasycena kyslíkem, ^cPoužito 5 mol% Pd(TFA)₂, 7,5 mol% L* a 1,5 eq PhB(OH)₂ při 40 °C, ^dReakce provedena v otevřené zkumavce

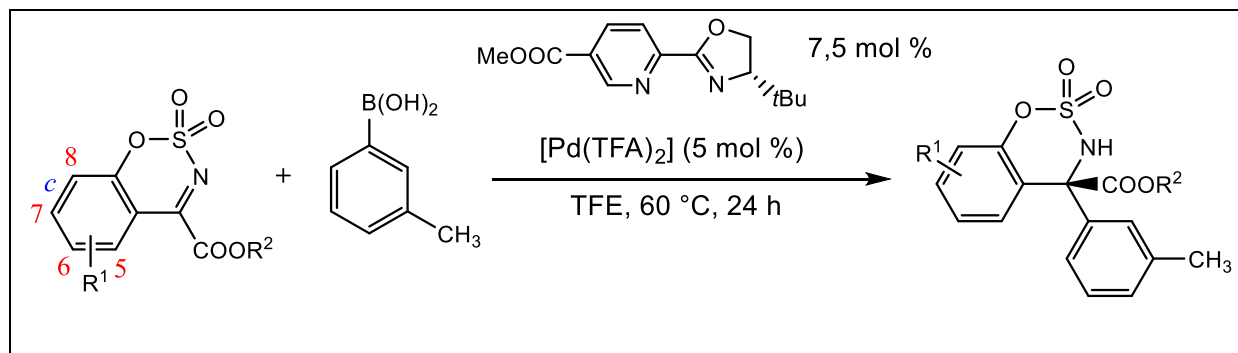
Navazující práci publikovali roku 2015 Zhang, Xie a kol., kteří ve své práci navrhli asymetrickou arylaci cyklických esterů *N*-sulfonyl ketiminů s arylboronovými kyselinami katalyzovanou palladiem [21]. Z výsledků vyplývá, že arylboronové kyseliny nesoucí elektronodorní substituenty či skupiny na benzenovém jádru poskytovaly vynikající výtěžky i enantiosektivity (#1–5). V případě arylboronové kyseliny nesoucí v poloze 4- skupinu COOMe bylo pozorováno snížení reakční rychlosti (#9). Pouze průměrné výtěžky poskytovaly také reakce s thiofen-3-boronovou kyselinou a naftalen-2-boronovou kyselinou (#10–11) (Tabulka 3) [21].

Tabulka 3: Rovnice použité syntézy se seznamem produktů s jejich výtěžky a ee [21].

			
#	Ar	Výtěžek [%]	ee [%]
1	C ₆ H ₅	99	98
2	3-MeC ₆ H ₄	99	99
3	4-MeC ₆ H ₄	99	98
4	4-OMeC ₆ H ₄	99	99
5	4-PhC ₆ H ₄	92	99
6	4-FC ₆ H ₄	90	98
7	4-ClC ₆ H ₄	94	98
8	4-BrC ₆ H ₄	92	98
9	4-COOMeC ₆ H ₄	52	97
10	naftalen-2-yl	74	99
11	thiofen-3-yl	67	96

Dále ve své práci zkoumali rozsah substrátů, které mohou být v dané katalytické reakci použity [21]. U všech reakcí bylo dosaženo vynikajících výtěžků i enantioselektivity. Prodloužit reakční dobu bylo nutné při výměně arylové skupiny za naftyl (#9). Naopak k prudkému snížení došlo u substrátů nesoucích esterové skupiny COOEt a COOⁿPr (#10–11) a k dosažení uspokojivých výtěžků a enantioselektivit bylo nezbytné použít tlakovou ampuli naplněnou kyslíkem (Tabulka 4) [21].

Tabulka 4: Rovnice popsané reakce se seznamem produktů s jejich výtěžky a ee [21].



#	R ¹	R ²	Výtěžek [%]	ee [%]
1	H	Me	99	99
2	8-Me		99	95
3	7-Me		99	97
4	6-Me		99	96
5	6-Et		99	96
6	7-OMe		99	96
7	6-OMe		99	98
8	7-Cl		97	96
9	benzo[<i>c</i>]		96	98
10	H	Et	99	92
11	H	ⁿ Pr	98	96

V této práci byl také navržen mechanismus reakce, založený na teoretických DFT kalkulacích (Schéma 2) [21]. Reakce začíná na kationtovém alkoxy-palladiu, které podléhá transmetalaci fenyloboronové kyseliny za vzniku arylpalladiového species. To je koordinováno atomem dusíku výchozího *N*-sulfonyl ketiminu. Následně dochází ke stereoselektivnímu přenosu arylu z palladia na koordinovaný *N*-sulfonyl ketimin (tzv. migrační inserce) za vzniku palladnatého komplexu produktu. Z tohoto komplexu je produkt uvolněn působením kyselého 2,2,2-trifluorethanolu za odštěpení produktu a regenerace kationtového alkoxy-palladiového species [21].

Další adici boronových kyselin na *N*-sulfonyl ketiminy popisuje ve své studii Zhou a kol. v roce 2017, ve které byl pro arylaci využit katalytický systém PdCl₂/AgBF₄ [22]. Vysoké výtěžky a enantioselektivitu vykazovaly produkty s fenylovou, esterovou a methylovou skupinou v poloze 3- heterocyklického jádra výchozího ketiminu (Tabulka 5) [22].

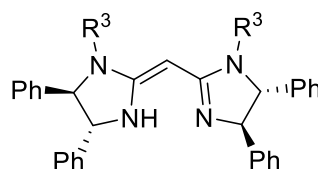
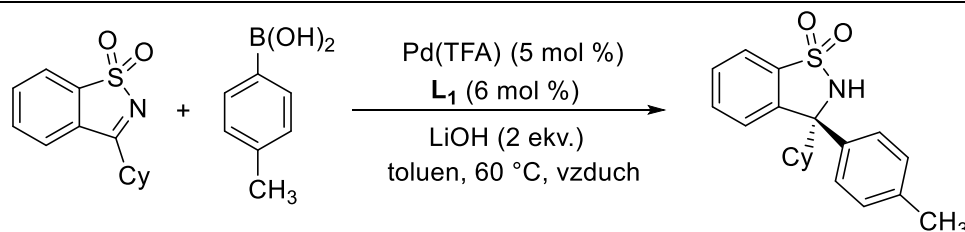
Tabulka 5: Rovnice uvedené reakce se seznamem produktů s jejich výtěžky a ee pro dva typy substrátů [22].

#	Typ substrátu	R ¹	R ²	Výtěžek [%]	ee [%]
1	A	COOEt	H	98	92
2		Me	H	99	91
3		Ph	4-CH ₃	99	96
4	B	COOMe	H	99	94
5			4-Br	90	96
6			4-OMe	93	95
7		COOEt	H	97	94
8		COOi-Pr	H	97	93
9		Me	H	46	93

V roce 2020 Li a kol. ve svém výzkumu navrhli syntézu cyklohexyl-substituovaného cyklického *N*-sulfonyl ketiminu a *p*-tolylboronové kyseliny za katalýzy Bim/Pd(II) komplexu [23]. Tato reakce probíhala velmi dobře v toluenu při 60 °C a poskytla vysoký výtěžek i enantioselektivitu. Snížení teploty či výměna ligandu nebo rozpouštědla nepřinesla uspokojivé výsledky (Tabulka 6) [23].

Tabulka 6: Optimalizace reakčních podmínek [23].

#	Podmínky	Výtěžek [%]	ee [%]
1	-	85	>99
2	při 50 °C	77	99
3	při 40 °C	69	99
4	L₂ místo L₁	79	95
5	L₃ místo L₁	63	94
6	Pd(OAc) ₂ místo Pd(TFA) ₂	73	98
7	<i>t</i> -BuOLi místo LiOH	68	97
8	LiOH (1,0 eq)	52	98
9	LiOH (3,0 eq)	70	98
10	DCE místo toluenu	stopy	–
11	DCM místo toluenu	64	97
12	TFE místo toluenu	79	93
13	pod argonem	56	99



L₁-L₃
(R,R,R,R)-Bim

L₁, R³ = *p*-tolylSO₂
L₂, R³ = 4-^tBuC₆H₄SO₂
L₃, R³ = 4-MeOC₆H₄SO₂

Dále ve své práci uvádějí katalytickou reakci cyklických ketiminů odvozených od sacharinu s arylboronovými kyselinami [23]. Jako vhodné substráty se ukázaly cyklické ketiminy nesoucí v poloze 3- lineární řetězce *n*-pentyl, *n*-hexyl a dodecyl, které vedly k vysoce opticky čistým produktům. Vykazovaly také vysoké výtěžky. U dalších produktů bylo také dosaženo vysoké enantioselektivity, výtěžky byly však nižší (Tabulka 7) [23].

Tabulka 7: Rovnice uvedené syntézy se seznamem produktů, jejich výtěžků a ee [23].

#	R ¹	ARY	Výtěžek [%]	ee [%]
1	Cy	<i>p</i> -tolyl	85	>99
2	cyklopentyl		61	>99
3	cyklopropyl		70	93
4	Et		76	98
5	<i>n</i> -Pr		80	98
6	<i>i</i> -Bu		91	97
7	pentyl		88	98
8	hexyl		92	>99
9	dodecyl		91	98
10	Ph		73	95
11	Cy	<i>o</i> -tolyl	79	94
12		3,5-diMe ₂ C ₆ H ₄	70	94
13		4-(<i>n</i> -Pr)C ₆ H ₄	81	>99
14		4-(<i>n</i> -Pr)C ₆ H ₄	65	97
15		4-FC ₆ H ₄	68	94
16		3-ClC ₆ H ₄	64	86
17		4-ClC ₆ H ₄	73	94
18		naftalen-1-yl	62	92
19		benzo[<i>b</i>]thiofen-2-yl	59	78
20	<i>n</i> -Pr	Ph	67	96
21		4- ^t BuC ₆ H ₄	69	94
22		4-MeOC ₆ H ₄	77	90
23	Me	<i>p</i> -tolyl	72	>99

Qiu a kol. uvádějí ve své studii z roku 2019 asymetrickou arylaci cyklického *N*-sulfonyl ketiminu s různě substituovanými arylboronovými kyselinami za katalýzy komplexu trifluoroctanu palladnatého se spirocyklickým fosfino-oxazolinem [24]. Reakce probíhala při 40 °C za přístupu vzduchu. U všech reakcí bylo dosaženo velmi vysokých výtěžků i enantioselektivit (Tabulka 8) [24].

Tabulka 8: Rovnice popsané reakce se seznamem produktů, jejich výtěžků a ee pro dva typy substrátu [24].

#	Typ substrátu	R ¹	R ²	Výtěžek [%]	ee [%]
1	A	Et	H	99	98
2			4-OMe	99	99
3			4-Cl	98	99
4			3-OMe	98	97
5		CH ₃	H	97	96
6			4-OMe	99	97
7			4-CH ₃	98	98
8			4-F	98	99
9			4-Cl	94	98
10			3-OMe	99	99
11		<i>n</i> -Bu	H	98	96
12			4-Cl	99	98
13			3-OMe	99	97
14		Ph	4-OMe	99	98
15			4-CH ₃	98	97
16			4-F	99	99
17			3,4-O ₂ CH ₂	99	98
18			3,5-CH ₃	97	96
19		COOEt	H	99	98
20			4-CH ₃	98	99
21			4-Cl	99	99
22		B	CH ₃	H	99
23	H			81	99

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1 Nukleární magnetická rezonance (NMR)

NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker Ascend™ při 500,13 MHz (¹H) a 125,12 MHz (¹³C) nebo Bruker AVANCE III 400 při 400,13 MHz (¹H) a 100,62 MHz (¹³C). ¹H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl₃ a v CD₃OD kalibrována na tetramethylsilan (δ 0,00 ppm). ¹³C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla (δ 77,16 ppm v CDCl₃, δ 49,00 ppm v CD₃OD) a byla měřena s protonovým dekapligem.

2.2 Infračervená spektroskopie (FT-IR)

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50 technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) s jednodrazovým diamantovým krystalem ve střední oblasti infračerveného spektra, v rozsahu vlnočtu 4000-400 cm⁻¹ a se spektrálním rozlišením 4 cm⁻¹.

2.3 Hmotnostní spektrometrie ve vysokém rozlišení (HRMS)

Hmotnostní spektra ve vysokém rozlišení byla měřena metodou „dried droplet“ hmotnostním spektrometrem s MALDI ionizací LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm, 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením 100 000 při m/z= 400, přičemž výsledné spektrum bylo tvořené průměrem ze všech měření. Jako matrice byla použita kyselina 2,5-dihydroxybenzoová (DBH).

2.4 Chirální HPLC

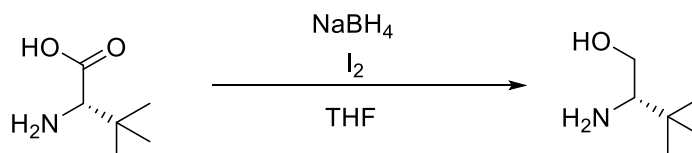
HPLC analýzy byly provedeny na přístroji HPLC s UV-VIS diodovým polem (200-800 nm) SYKAM 3240 a s chirální kolonou Chiralpak IA.

2.5 Příprava sloučenin

Chemikálie byly získané od společnosti Acros Organics, Fluorochem, TCI a Penta a byly používány bez dalšího čištění. Sloupcová chromatografie byla provedena na silikagelu (SiO₂ 60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) s použitím komerčně dostupných rozpouštědel. Preparativní chromatografie byla provedena na přístroji Buchi Reveleris® X2 Flash Chromatography vybavené ELSD a UV-VIS detektorem. Tenkovrstvá chromatografie byla provedena na hliníkových destičkách potažených silikagelem SiO₂ s vizualizací UV lampou

(254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny na přístroji Buchi B-540 v otevřených kapilárách.

2.5.1 (S)-*Terc*-leucinol



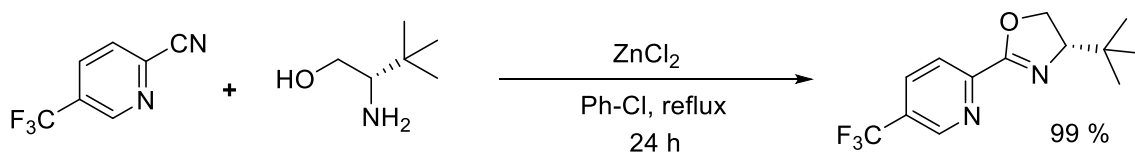
Dle literárního předpisu [25] byla 500 ml tříhrdlá baňka opatřena magnetickým míchadlem, příkapávací nálevkou, chladičem a Schlenkovým adaptérem byl přidán (*S*)-*tert*-leucin (5,0 g; 38,1 mmol) a tetrahydrofuran (100 ml) pod nátokem argonu. Směs byla ochlazena na 4 °C v ledové lázni a následně byl přidán NaBH₄ (3,46 g; 91,5 mmol). Dále byl do baňky přidáván roztok jódu (9,67 g; 38,1 mmol) v tetrahydrofuranu (25 ml) pomocí injekční stříkačky po dobu 30 minut. Poté byla odstraněna ledová lázeň a příkapávací nálevka, která byla nahrazena zátkou a reakční směs byla ponechána zahřívát na teplotu 80 °C v olejové lázni. Po 18 hodinách byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a bylo přidáno 50 ml methanolu. Roztok se ponechal míchat 30 minut a následně byl pomocí methanolu kvantitativně převeden do 500 ml baňky a zakoncentrován na rotační vakuové odparce. Surový produkt byl rozpuštěn ve 20% vodném KOH (75 ml) a byl ponechán míchat 5 hodin při laboratorní teplotě. Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (6 × 60 ml) a spojené organické fáze byly vysušeny pomocí Na₂SO₄. Následně byl roztok přefiltrován a odpařen na vakuové rotační odparce a přečištěn přes plug silikagelu (eluční fáze EA:H 4:1 následovaná EA:H 1:0) za zisku 3,479 g (78 %) bezbarvého olejovitého produktu.

NMR ve shodě s literaturou [25]:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,69 (dd, J₁=10,34 Hz, J₂=3,80 Hz, 1H), 3,20 (t, J=10,27 Hz, 1H), 2,50 (dd, J₁=10,16 Hz, J₂=3,80 Hz, 1H), 2,09 (bs, 3H), 0,88 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ ppm: 62,34, 61,88, 33,34, 26,37.

2.5.2 (S)-4-(*Terc*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol

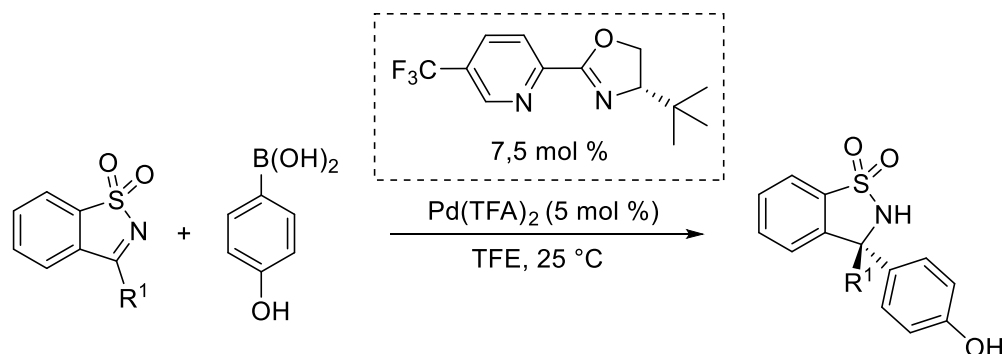


Do Schlenkovy baňky byl přidán ZnCl₂ (4,75 g; 34,86 mmol; 3 ekv.), který byl následně kvůli přítomné vlhkosti roztaven pod vakuem. Do srdcové baňky byl přidán *L-tert*-leucinol (2,04 g; 17,43 mmol; 1,5 ekv.), 5-(trifluormethyl)pyridin-2-karbonitril (2 g; 11,62 mmol; 1 ekv.) a chlorbenzen (20 ml) přesušený pomocí molekulových sít. Následně byla baňka uzavřena septem a 15 minut podrobena procesu odplynění argonem. Poté byla výchozí směs ze srdcové baňky převedena do Schlenkovy baňky (obsahující suchý ZnCl₂) pomocí nerezové kanyly. Reakční směs byla zahřívána k varu 24 h pod vzdušným chladičem typu Findenser s chlorkalciovým uzávěrem. Po 24 h byla směs převedena do dělicí nálevky, přičemž nerozpustný zbytek ve Schlenkově baňce byl převeden pomocí 50 ml 10% roztoku NaOH. Následně byla organická fáze oddělena a vodná fáze byla extrahována DCM (4 × 10 ml). Spojené organické fáze byly poté spojeny, extrahovány solankou a vysušeny MgSO₄. Po odpaření na vakuové rotační odparkou byl surový produkt přečištěn pomocí flash chromatografie s mobilní fází H:EA (1:4, + 5 % TEA) čím bylo získáno 3,12 g (99 %) bílého pevného produktu s b.t. 107–108 °C (lit. 106–107 °C [26]). NMR ve shodě s literaturou [26]:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,93 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,99 (dd, J₁=8,25 Hz, J₂=1,67 Hz, 1H), 4,46 (t, J=9,43 Hz, 1H), 4,32 (t, J=8,67 Hz, 1H), 4,13 (t, J=9,37 Hz, 1H), 0,95 (s, 9H).

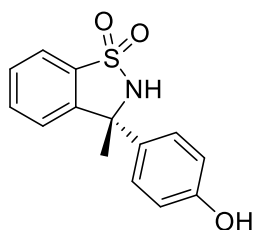
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 161,56, 150,13, 146,65 (q, J=4,12 Hz), 133,94 (q, J=3,62 Hz), 128,03 (q, J=32,96 Hz), 123,26 (q, J=272,45 Hz), 76,79, 69,71, 34,10, 26,00.

2.5.3 Všeobecný postup pro palladiem katalyzovanou adici arylboronových kyselin na cyklické ketiminy



Ve Schlenkově baňce byl komplexován CF₃PyO_x (5,5 mg; 0,0201 mmol) nebo Bipy (0,0201 mmol, v případě přípravy racemického produktu) s Pd(TFA)₂ (4,5 mg; 0,01343 mmol) v TFE (1,5 ml) po dobu 2 hodin při laboratorní teplotě. Následně byl přidán ketimin (0,2678 mmol; 1 ekv.) a 4-hydroxyfenylboronová kyselina (55,6 mg; 0,4031 mmol). Stěny baňky byly opláchnuty 1 ml TFE a směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě. Reakční směs byla po 24 h odpařena na vakuové rotační odparce, byla stanovena konverze pomocí ¹H NMR a produkt reakce byl izolován pomocí preparativní chromatografie (PE:EA; 2:1).

(*R*)-3-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxid



Příprava byla provedena podle postupu 2.5.3 s použitím 3-methylbenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxidu (49 mg). Po 24 h byla reakční směs odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie, čímž byla získána bílá pevná látka (80 mg, 93 %) s b.t. 200–202 °C.

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm: 7,73 (d, J=7,61 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,53 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,53 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 3H), 6,74 (d, J=8,73 Hz, 2H), 1,96 (s, 3H).

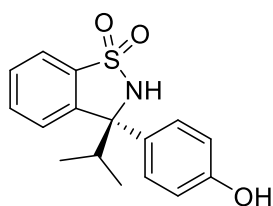
¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm: 158,15, 147,24, 135,66, 135,51, 134,48, 130,23, 128,62, 125,70, 121,58, 116,13, 66,00, 28,94.

FT-IR cm^{-1} : 3323, 3237, 2973, 2927, 1611, 1513, 1439, 1290, 1223, 1157, 1055, 945, 836, 748, 550

HRMS m/z : vypočteno $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298,05083; Nalezeno $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 298,051222; $\Delta = 1,31$ ppm.

Chirální HPLC: Podmínky separace byly zjištěny za použití racemické formy sloučeniny. Chiralpak IA, hexan:*i*PrOH 70:30, 1,0 ml/min; (*R*)-isomer $t_r=9,31$ min; (*S*)-isomer $t_r=7,08$ min; ee: 93 %.

(*R*)-3-(4-hydroxyfenyl)-3-isopropyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxid



Příprava byla provedena podle postupu 2.5.3 s použitím 3-isopropylbenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxidu (56 mg). Po 24 h byla reakční směs odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie, čímž byla získána bílá pevná látka (81 mg, 96 %) s b.t. 214–216 °C.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm: 7,65 (d, $J=7,71$ Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 7,49 (d, $J=7,85$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J=7,68$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,80$ Hz, 2H), 3,00 (sep, $J=6,74$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J=6,73$ Hz, 3H), 0,72 (d, $J=6,68$ Hz, 3H).

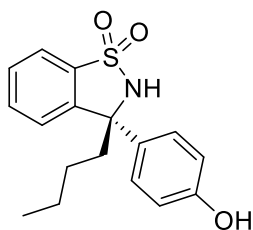
^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm: 157,85, 145,33, 135,00, 134,76, 134,43, 130,00, 128,31, 125,20, 121,65, 116,35, 73,81, 36,64, 18,04, 17,10.

FT-IR cm^{-1} : 3471, 3427, 3257, 2973, 2877, 1613, 1515, 1450, 1363, 1262, 1154, 1126, 1013, 835, 752, 579.

HRMS m/z : vypočteno $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326,08213; Nalezeno $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 326,082478; $\Delta = 1,07$ ppm.

Chirální HPLC: Podmínky separace byly zjištěny za použití racemické formy sloučeniny. Chiralpak IA, hexan:*i*PrOH 70:30, 1,0 ml/min; (*R*)-isomer $t_r=9,31$ min; (*S*)-isomer $t_r=7,08$ min; ee: 76 %.

(R)-3-butyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[d]isothiazol-1,1-dioxid



Příprava byla provedena podle postupu **2.5.3** s použitím 3-butylbenzo[d]isothiazol-1,1-dioxidu (60 mg). Po 24 h byla reakční směs odpařena a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie, čímž byla získána bílá pevná látka (82 mg, 96 %) b.t. 191–192 °C.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm: 7,71 (d, $J=7,82$, 1H), 7,61 (t, $J=7,64$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J=7,67$ Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 3H), 6,74 (d, $J=8,65$ Hz, 2H), 2,32 (td, $J_1=10,15$ Hz, $J_2=4,55$ Hz, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,87 (t, $J=7,35$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm: 158,02, 145,63, 135,65, 135,49, 134,40, 130,17, 128,49, 125,59, 121,65, 116,22, 69,64, 41,16, 27,35, 23,75, 14,33.

FT-IR cm^{-1} : 3328, 2956, 2868, 1613, 1513, 1452, 1362, 1272, 1158, 1054, 939, 834, 755, 525.

HRMS m/z : vypočteno $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340,097779; Nalezeno $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 340,098364; $\Delta = 1,72$ ppm.

Chirální HPLC: Podmínky separace byly zjištěny za použití racemické formy sloučeniny. Chiralpak IA, hexan: i PrOH 70:30, 1,0 ml/min; (*R*)-isomer $t_r=13,30$ min; (*S*)-isomer $t_r=7,22$ min; ee: 94 %.

3. VÝSLEDKY A DISKUSE

V teoretické části této práce byla zmíněna možnost využití komplexu trifluoroctanu palladnatého v kombinaci s *t*Bu-Nicox ligandem, jako katalytického systému pro adici arylboronových kyselin na cyklické ketiminy odvozené od sacharinu (Schéma 3; viz str. 12) [20].

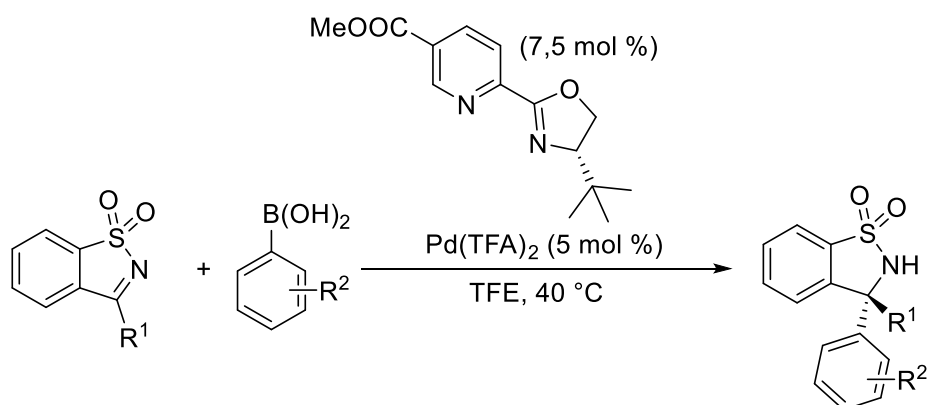


Schéma 3: Adice arylboronové kyseliny na cyklický ketimin [20].

V rámci výzkumu v naší skupině, bylo zjištěno, že stejně nebo více katalyticky aktivní je v kombinaci s trifluoroctanem palladnatým ligand (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazol (**CF₃Pyox**) [27]. Zajímavým zjištěním bylo, že při adici 4-methoxyfenylboronové kyseliny bylo možné provádět reakci při 25 °C (Schéma 4) [27].

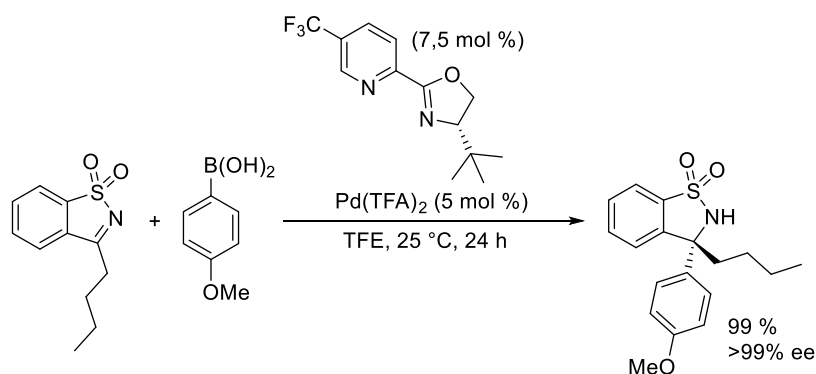


Schéma 4: Adice 4-methoxyfenylboronové kyseliny na ketimin za použití **CF₃Pyox** jako ligandu [27].

V rámci této práce bylo cílem rozšířit paletu substrátů, které je možné podrobit této reakci, a to konkrétně o dosud nepopsanou adici 4-hydroxyfenylboronové kyseliny. U té je vzhledem k elektrondonornímu charakteru předpoklad podobně rychlého průběhu reakce jako u 4-methoxyfenylboronové kyseliny.

3.1 Syntéza ligandu

Nejprve byla provedena syntéza (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu a to dvoustupňovou reakcí (Schéma 5). V souladu s literaturou [25] byl nejprve komerčně dostupný (*L*)-*tert*-leucin podroben redukcí *in situ* generovaným boranem. Surový produkt byl v souladu s literaturou podroben čištění pomocí extrakcí, avšak produkt nebyl získán v dostatečné čistotě. Surový *tert*-leucinol byl tak dále podroben flash chromatografií, která již poskytla produkt v dostatečné čistotě, avšak za cenu nižšího výtěžku ve srovnání s literaturou (78 % vs. 99 % [25]).

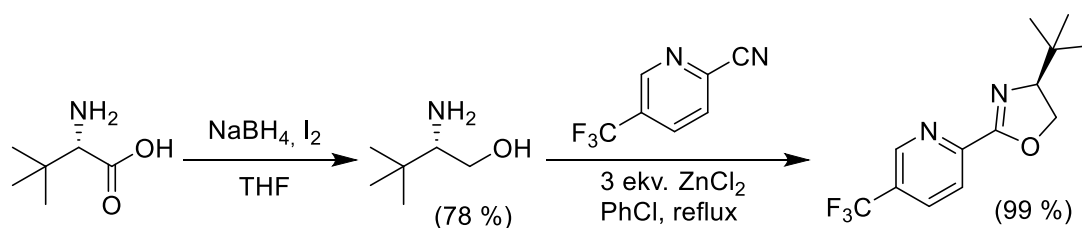


Schéma 5: Syntéza ligandu dvoustupňovou reakcí [25].

Na základě adaptace přepisu [28,29] dříve využívaného v naší laboratoři byl *tert*-leucinol následně podroben kondenzací s 5-trifluormethylpyridin-2-karbonitrilem za přítomnosti nadstechiometrického množství chloridu zinečnatého a po chromatografické separaci byl získán požadovaný ligand v excelentním výtěžku 99 % (Schéma 5). V literatuře je známá syntéza (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu analogickou cyklizací katalyzovanou triflátem zinečnatým ve výtěžku 71 % (Schéma 6) [30].

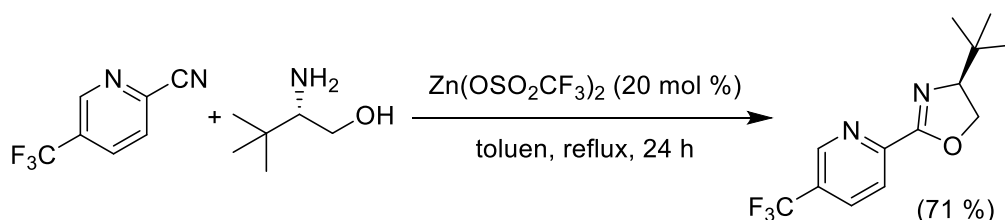


Schéma 6: Syntéza (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu [30].

Je tedy patrné že využití nadbytku chloridu zinečnatého v porovnání s 20 mol % triflátu zinečnatého umožňuje získat produkt ve výrazně vyšším výtěžku.

3.2 Katalytické experimenty

Jako substráty pro vlastní katalytické experimenty byly využity tři cyklické *N*-sulfonyl ketiminy, lišící se substitucí v poloze 3-, dostupné v naší laboratoři a komerčně dostupná 4-hydroxyfenylboronová kyselina. Nejprve byly připraveny racemické produkty, a to reakcí katalyzovanou komplexem 2,2'-bipyridinem s Pd(TFA)₂. Opticky obohacené produkty byly

připraveny s využitím připraveného opticky čistého ligandu **CF₃Pyox**. Reakce byla prováděna v 2,2,2-trifluoethanolu (TFE) při laboratorní teplotě (~25 °C) po dobu 24 h. Po uvedeném čase byla reakční směs odpařena k suchu a pomocí ¹H NMR stanovena konverze. Surové produkty byly přečištěny pomocí flash chromatografie a enantiomerní přebytek produktů byl stanoven pomocí HPLC s chirální stacionární fází.

Získané výsledky jsou sumarizovány v tabulce 9. Je patrné, že ve všech případech reakce probíhala s úplnou konverzí. Z pohledu enantioselektivity bylo nejlepšího výsledků dosaženo pro substrát nesoucí v poloze 3- butyl (94 % ee) nebo methyl (93 %) skupiny. Překvapivě nízkou enantioselektivitu vykazala reakce se substrátem nesoucím isopropyl skupinu (76 %), která pravděpodobně nepříznivým způsobem ovlivňuje geometrii tranzitního stavu a preference vzniku žádaného stereoisomeru je nižší než v ostatních případech. Absolutní konfigurace všech produktů byla přiřazena na základě analogie s původní literaturou jako (*R*)- [20].

Tabulka 9: Shrnutí provedených katalytických experimentů a jejich výsledků.

R	Konverze (%)	Výtěžek (%)	ee (%)
Me	>99	93	93
iPr	>99	96	76
<i>n</i> -Bu	>99	96	94

3.3 Testování biologické aktivity připravených látek

Připravené produkty v racemické podobě byly odeslány na spolupracující pracoviště k prověření jejich možné antibakteriální aktivity na vybraných kmenech. Získané výsledky však ukazují, že žádná z testovaných látek nevykazovala prakticky žádnou antibakteriální aktivitu (viz Přílohy str. 43).

ZÁVĚR

Byla provedena rešerše týkající se přípravy derivátů 3-alkyl-3-aryl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxidu.

V experimentální části byla prověřena možnost enantioselektivní adice 4-hydroxyfenylboronové kyseliny na cyklické *N*-sulfonyl ketiminy katalyzovaná komplexem trifluoroctanu palladnatého a (*S*)-4-(*tert*-butyl)-2-(5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu při teplotě 25 °C. V případě všech připravených produktů probíhala reakce s úplnou konverzí. Byly připraveny (*R*)-3-(4-hydroxyfenyl)-3-methyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxid s enantioselektivitou 93 % ee, (*R*)-3-(4-hydroxyfenyl)-3-isopropyl-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxid s 76% ee a (*R*)-3-butyl-3-(4-hydroxyfenyl)-2,3-dihydrobenzo[*d*]isothiazol-1,1-dioxid s 94% ee. Byl tak dle očekávání potvrzen velmi rychlý průběh reakcí a adice 4-hydroxyfenylboronové kyseliny se tak dále dostává do popředí zájmů dalšího výzkumu.

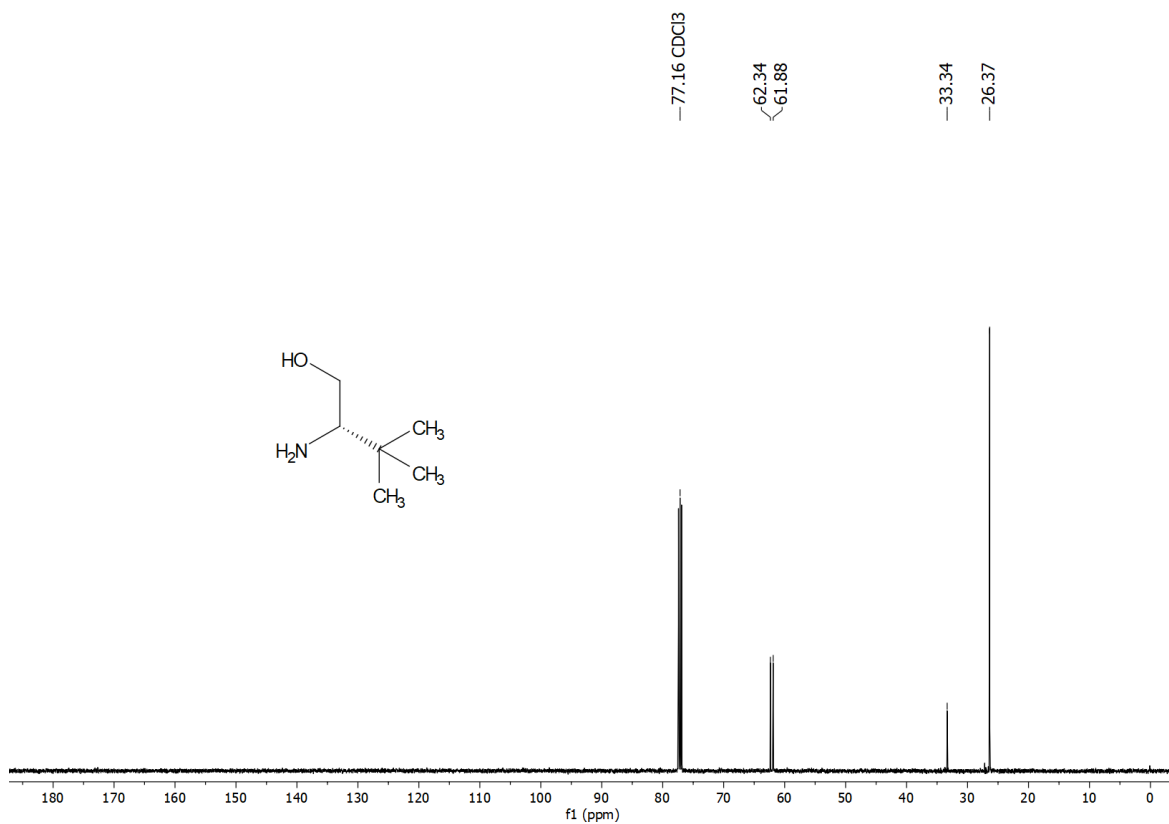
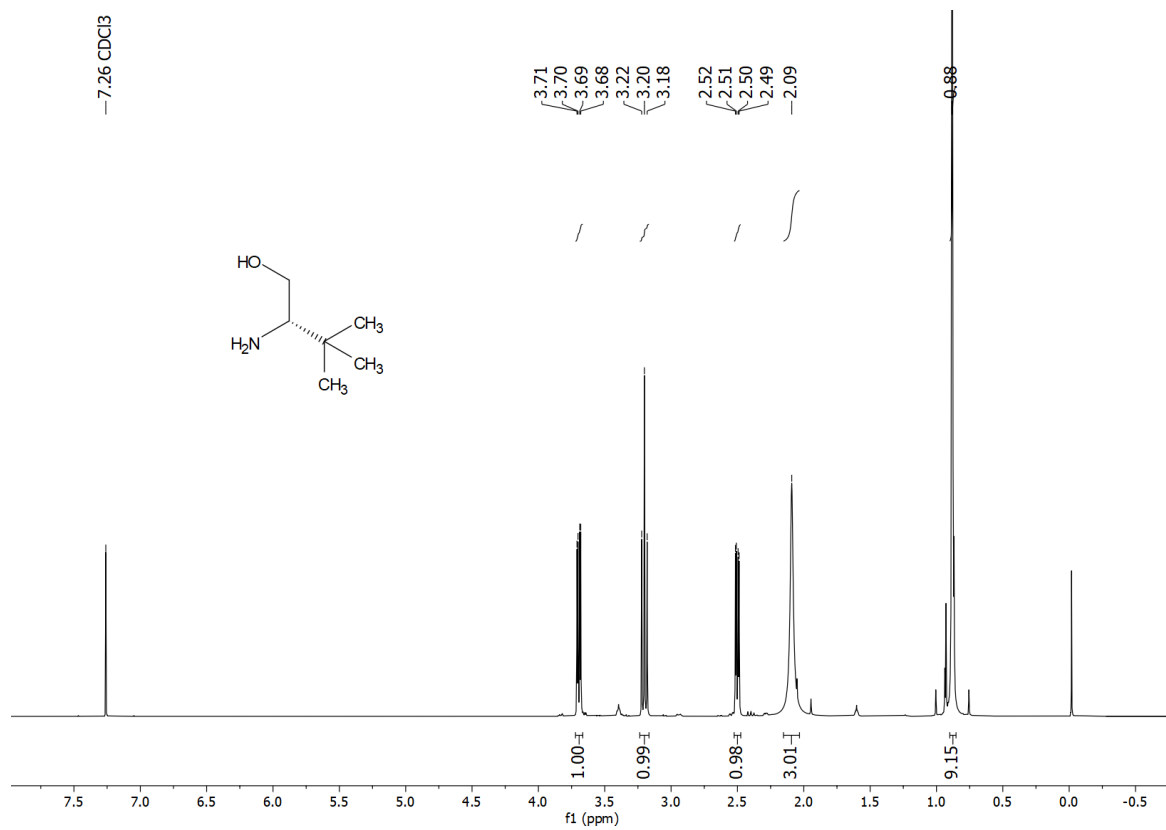
Byly otestovány biologické aktivity připravených racemických látek vůči gram-pozitivním i gram-negativním bakteriím, kde se však ukázaly jako zcela neúčinné. Další studium biologické aktivity těchto látek bude zaměřeno na jejich možnou antifungální aktivitu.

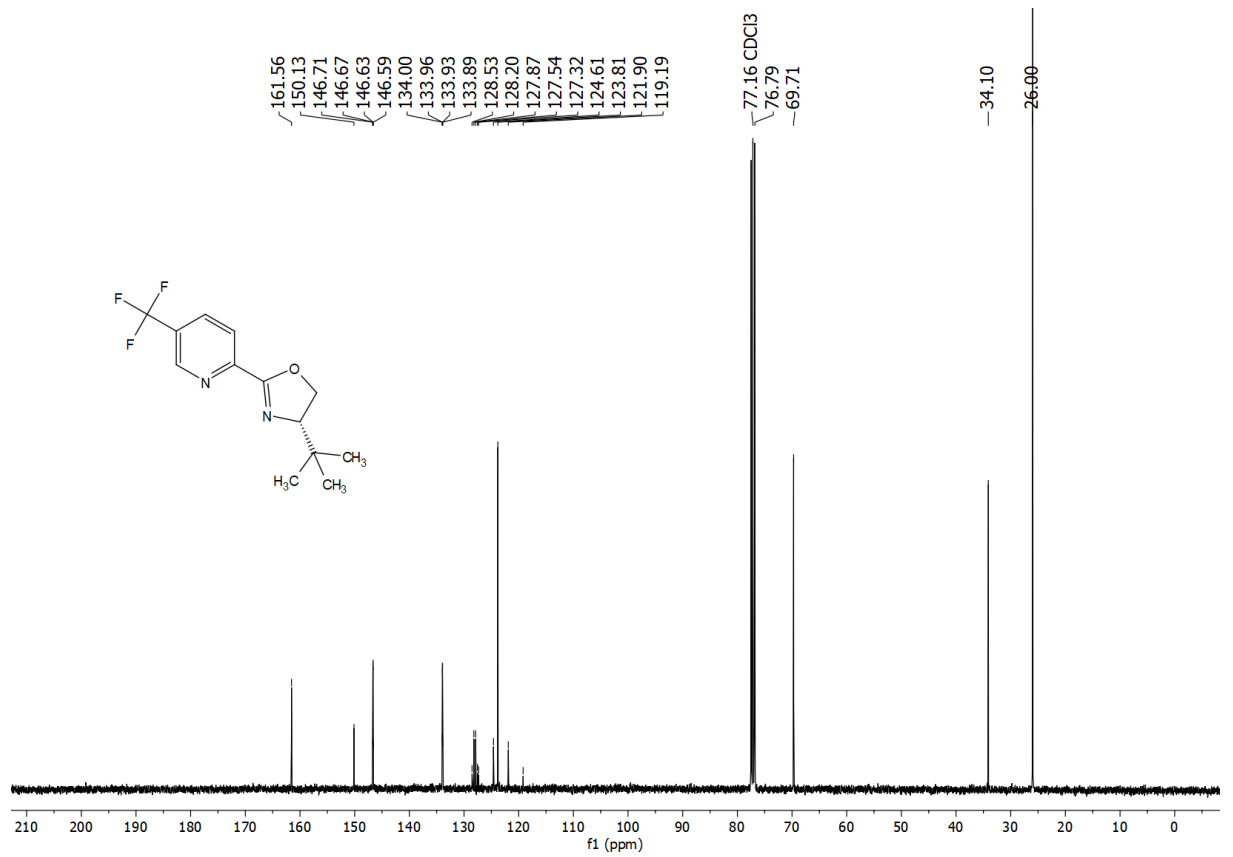
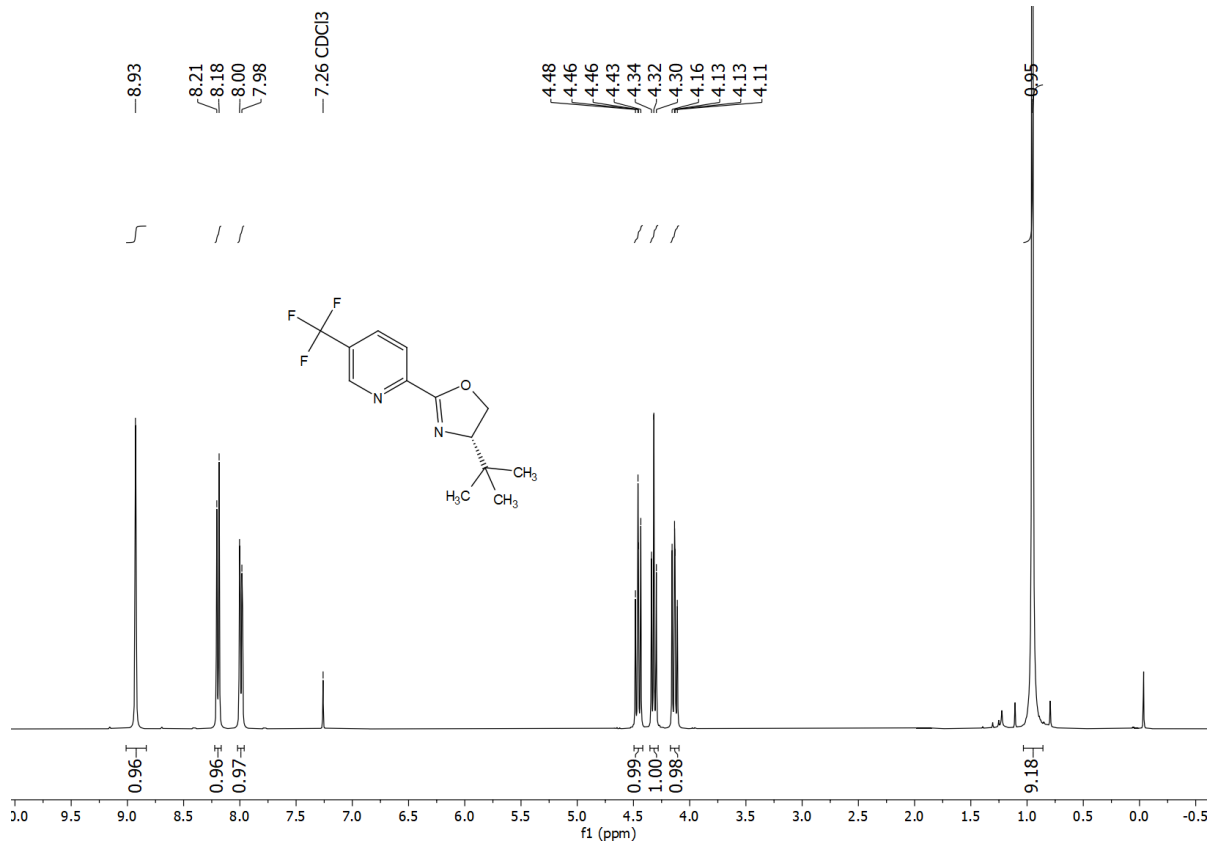
POUŽITÁ LITERATURA

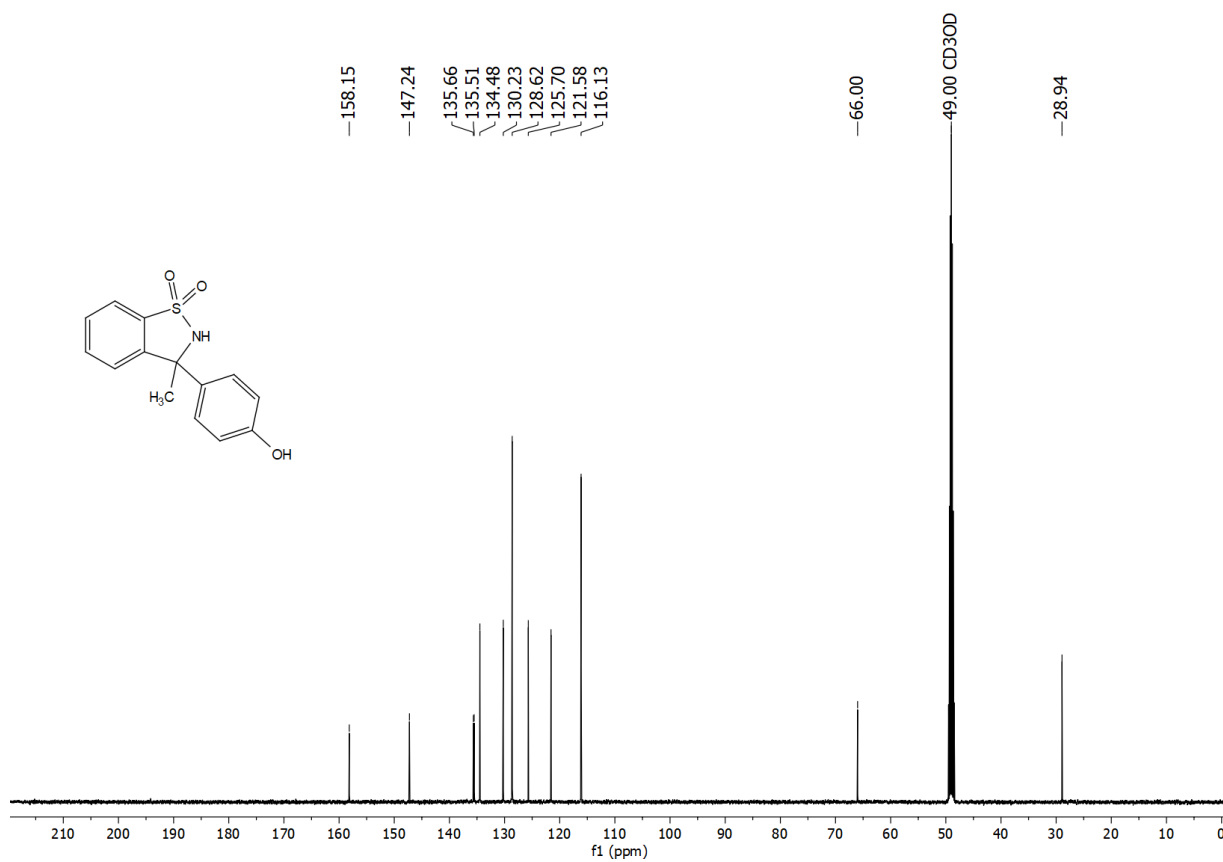
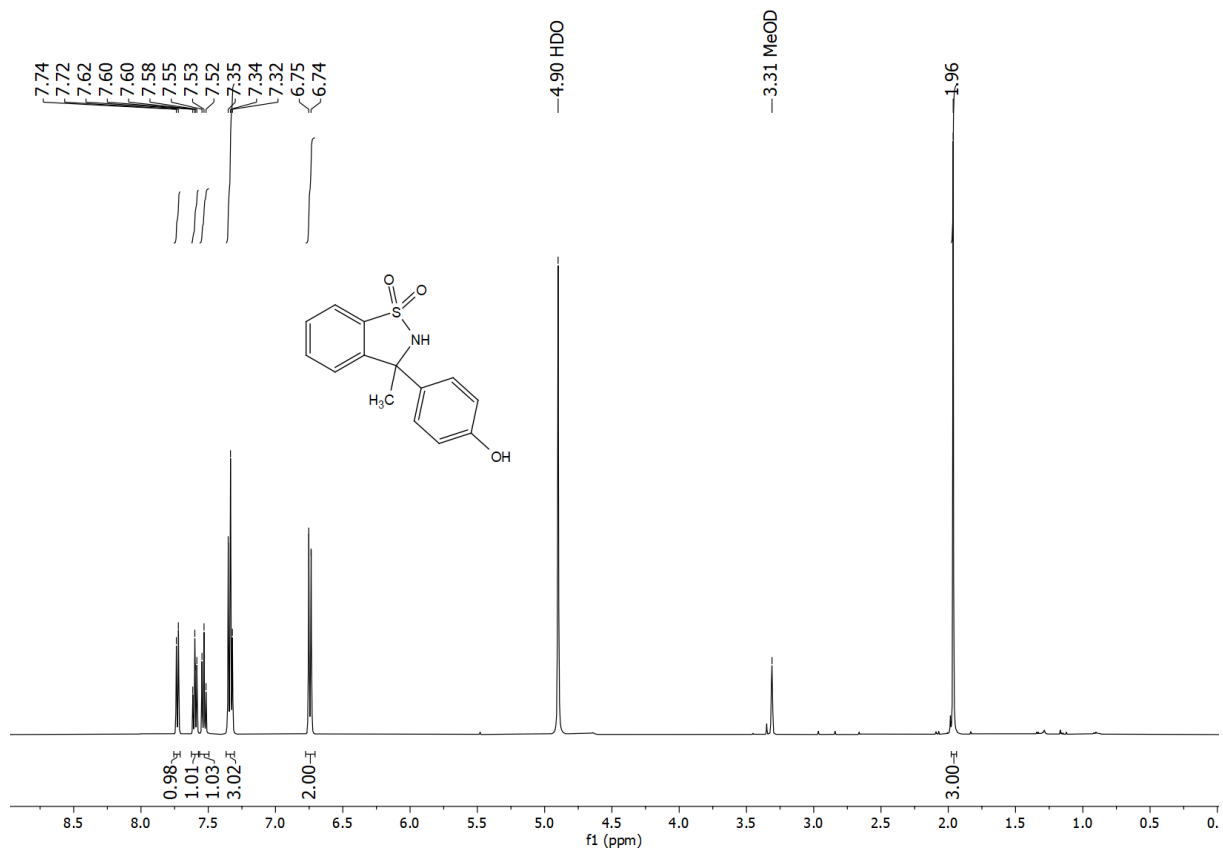
- [1] A. Scozzafava, T. Owa, A. Mastrolorenzo, C.T. Supuran, Anticancer and antiviral sulfonamides, *Curr. Med. Chem.* 10 (2003) 925–953. <https://doi.org/10.2174/0929867033457647>.
- [2] W. Baran, E. Adamek, J. Ziemiańska, A. Sobczak, Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health, *J. Hazard. Mater.* 196 (2011) 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.082>.
- [3] C.T. Supuran, A. Casini, A. Scozzafava, Protease inhibitors of the sulfonamide type: Anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents, *Med. Res. Rev.* 23 (2003) 535–558. <https://doi.org/10.1002/med.10047>.
- [4] Y. Wan, G. Fang, H. Chen, X. Deng, Z. Tang, Sulfonamide derivatives as potential anti-cancer agents and their SARs elucidation, *Eur. J. Med. Chem.* 226 (2021) 113837. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113837>.
- [5] O. Sköld, Sulfonamide resistance: mechanisms and trends, *Drug Resist. Updat. Rev. Comment. Antimicrob. Anticancer Chemother.* 3 (2000) 155–160. <https://doi.org/10.1054/drup.2000.0146>.
- [6] G. Feng, W. Zou, Y. Zhong, Sulfonamides repress cell division in the root apical meristem by inhibiting folates synthesis, *J. Hazard. Mater. Adv.* 5 (2022) 100045. <https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100045>.
- [7] F. Zhu, J. Pan, Q. Zou, M. Wu, H. Wang, G. Xu, Electron beam irradiation of typical sulfonamide antibiotics in the aquatic environment: Kinetics, removal mechanisms, degradation products and toxicity assessment, *Chemosphere.* 274 (2021) 129713. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129713>.
- [8] A. Ciesielska, M. Gawrońska, M. Makowski, S. Ramotowska, Sulfonamides differing in the alkylamino substituent length – Synthesis, electrochemical characteristic, acid-base profile and complexation properties, *Polyhedron.* 221 (2022) 115868. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115868>.
- [9] A. Giles, J. Foushee, E. Lantz, G. Gumina, Sulfonamide Allergies, *Pharmacy.* 7 (2019) 132. <https://doi.org/10.3390/pharmacy7030132>.
- [10] M.J. Rieder, R. Krause, I.A. Bird, Time-course of toxicity of reactive sulfonamide metabolites, *Toxicology.* 95 (1995) 141–146. [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(94\)02900-F](https://doi.org/10.1016/0300-483X(94)02900-F).
- [11] G.L. Perlovich, A.M. Ryzhakov, V.V. Tkachev, L.Kr. Hansen, O.A. Raevsky, Sulfonamide Molecular Crystals: Structure, Sublimation Thermodynamic Characteristics, Molecular Packing, Hydrogen Bonds Networks, *Cryst. Growth Des.* 13 (2013) 4002–4016. <https://doi.org/10.1021/cg400666v>.
- [12] J. Gao, J.A. Pedersen, Adsorption of Sulfonamide Antimicrobial Agents to Clay Minerals, *Environ. Sci. Technol.* 39 (2005) 9509–9516. <https://doi.org/10.1021/es050644c>.
- [13] J. Chen, Y. Yang, Y. Ke, X. Chen, X. Jiang, C. Chen, S. Xie, Sulfonamide-metabolizing microorganisms and mechanisms in antibiotic-contaminated wetland sediments revealed by stable isotope probing and metagenomics, *Environ. Int.* 165 (2022) 107332. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107332>.
- [14] L. Wu, Q. Shao, G. Yang, W. Zhang, Cobalt-Catalyzed Asymmetric Allylation of Cyclic Ketimines, *Chem. – Eur. J.* 24 (2018) 1241–1245. <https://doi.org/10.1002/chem.201704760>.

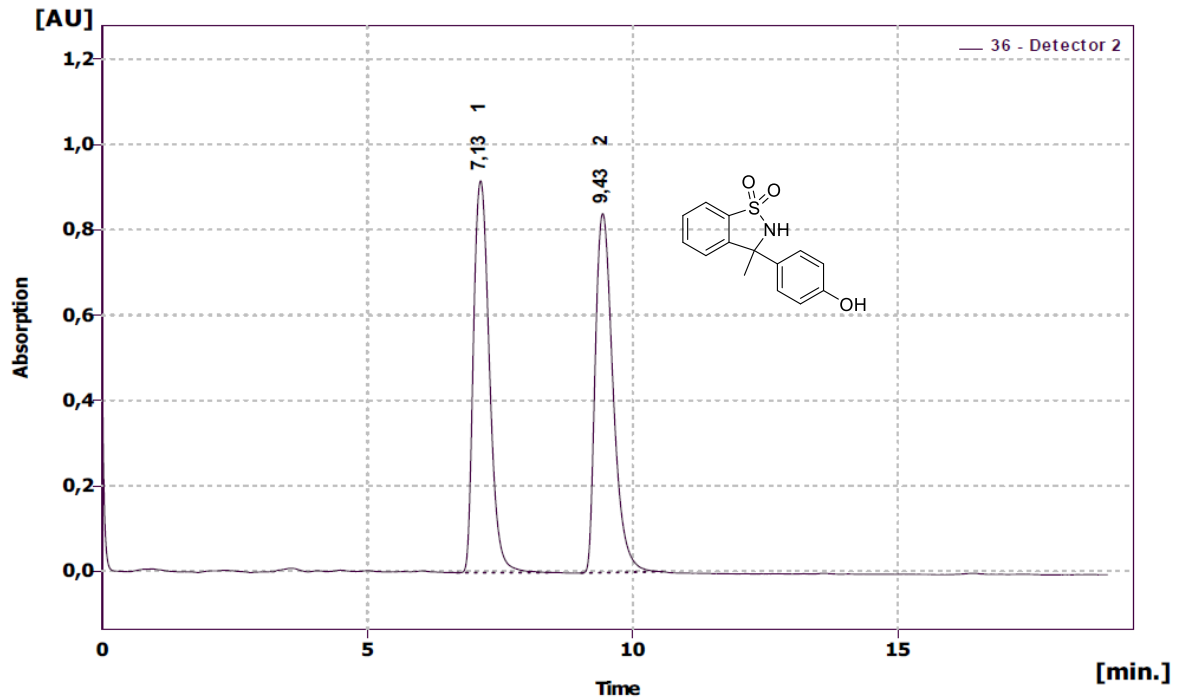
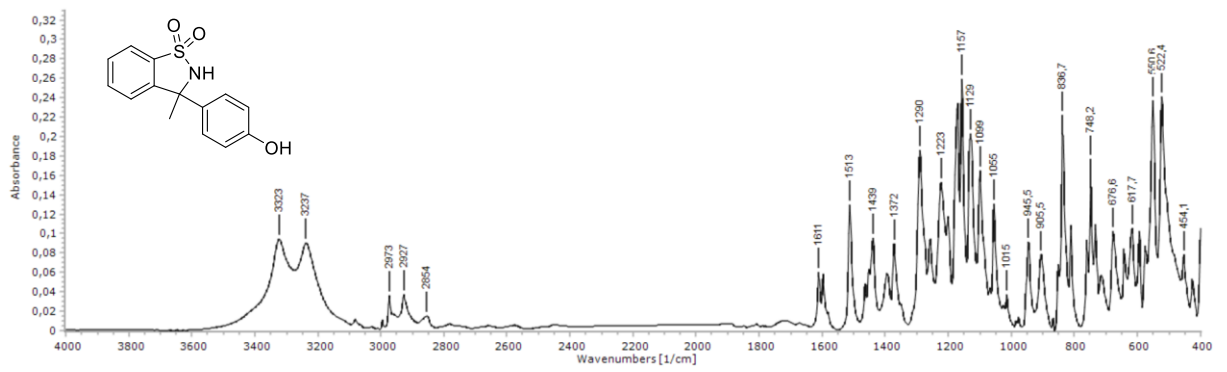
- [15] Y. Huang, R.-Z. Huang, Y. Zhao, Cobalt-Catalyzed Enantioselective Vinylation of Activated Ketones and Imines, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 6571–6576. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b02372>.
- [16] M. Quan, X. Wang, L. Wu, I.D. Gridnev, G. Yang, W. Zhang, Ni(II)-catalyzed asymmetric alkenylations of ketimines, *Nat. Commun.* 9 (2018) 2258. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04645-3>.
- [17] W. Sun, H. Gu, X. Lin, Synthesis and Application of Hexamethyl-1,1'-spirobiindane-Based Phosphine-Oxazoline Ligands in Ni-Catalyzed Asymmetric Arylation of Cyclic Aldimines, *J. Org. Chem.* 83 (2018) 4034–4043. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00422>.
- [18] M. Quan, L. Tang, J. Shen, G. Yang, W. Zhang, Ni(II)-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to cyclic imines, *Chem. Commun.* 53 (2017) 609–612. <https://doi.org/10.1039/C6CC08759K>.
- [19] M. Quan, L. Wu, G. Yang, W. Zhang, Pd(II), Ni(II) and Co(II)-catalyzed enantioselective additions of organoboron reagents to ketimines, *Chem. Commun.* 54 (2018) 10394–10404. <https://doi.org/10.1039/C8CC04932G>.
- [20] G. Yang, W. Zhang, A Palladium-Catalyzed Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to Cyclic Ketimines, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 7540–7544. <https://doi.org/10.1002/anie.201302861>.
- [21] M. Quan, G. Yang, F. Xie, I.D. Gridnev, W. Zhang, Pd(II)-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to cyclic N-sulfonyl ketimine esters and a DFT study of its mechanism, *Org. Chem. Front.* 2 (2015) 398–402. <https://doi.org/10.1039/C4QO00347K>.
- [22] B. Zhou, K. Li, C. Jiang, Y. Lu, T. Hayashi, Modified Amino Acid-Derived Phosphine-Imine Ligands for Palladium-Catalyzed Asymmetric Arylation of Cyclic N-Sulfonyl Imines, *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 1969–1975. <https://doi.org/10.1002/adsc.201700003>.
- [23] M.-F. Li, A.-Q. Miao, H.-Y. Zhu, R. Wang, W.-J. Hao, S.-J. Tu, B. Jiang, Palladium/*N,N'*-Disulfonyl Bisimidazoline-Catalyzed Enantioselective Addition of Arylboronic Acids to Cyclic N-Sulfonyl Ketimines, *J. Org. Chem.* 85 (2020) 13602–13609. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01722>.
- [24] Z. Qiu, Y. Li, Z. Zhang, D. Teng, Spiro indane-based phosphine–oxazoline ligands for palladium-catalyzed asymmetric arylation of cyclic N-sulfonyl imines, *Transit. Met. Chem.* 44 (2019) 649–654. <https://doi.org/10.1007/s11243-019-00329-z>.
- [25] PREPARATION OF (S)-tert-ButylPHOX, *Org. Synth.* 86 (2009) 181. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.086.0181>.
- [26] C. Pezzetta, D. Bonifazi, R.W.M. Davidson, Enantioselective Synthesis of N-Benzylic Heterocycles: A Nickel and Photoredox Dual Catalysis Approach, *Org. Lett.* 21 (2019) 8957–8961. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03338>.
- [27] M. Kocúrik, J. Bartáček, M. Sedlák, Nepublikované výsledky, (2022).
- [28] M. Kocúrik, Využití palladnatých komplexů (S)-4-(terc-butyl)-2-(pyridin-2-yl)-4,5-dihydrooxazolu jako katalyzátorů pro přípravu meziproduktů v syntézách biologicky aktivních sloučenin, Diplomová práce, Univerzita Pardubice, 2020.
- [29] J. Bartáček, J. Váňa, P. Drabina, J. Svoboda, M. Kocúrik, M. Sedlák, Recoverable polystyrene-supported palladium catalyst for construction of all-carbon quaternary stereocenters via asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to cyclic enones, *React. Funct. Polym.* (2020) 104615. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104615>.
- [30] C. Pezzetta, D. Bonifazi, R.W.M. Davidson, Enantioselective Synthesis of N-Benzylic Heterocycles: A Nickel and Photoredox Dual Catalysis Approach, *Org. Lett.* 21 (2019) 8957–8961. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03338>.

PŘÍLOHY

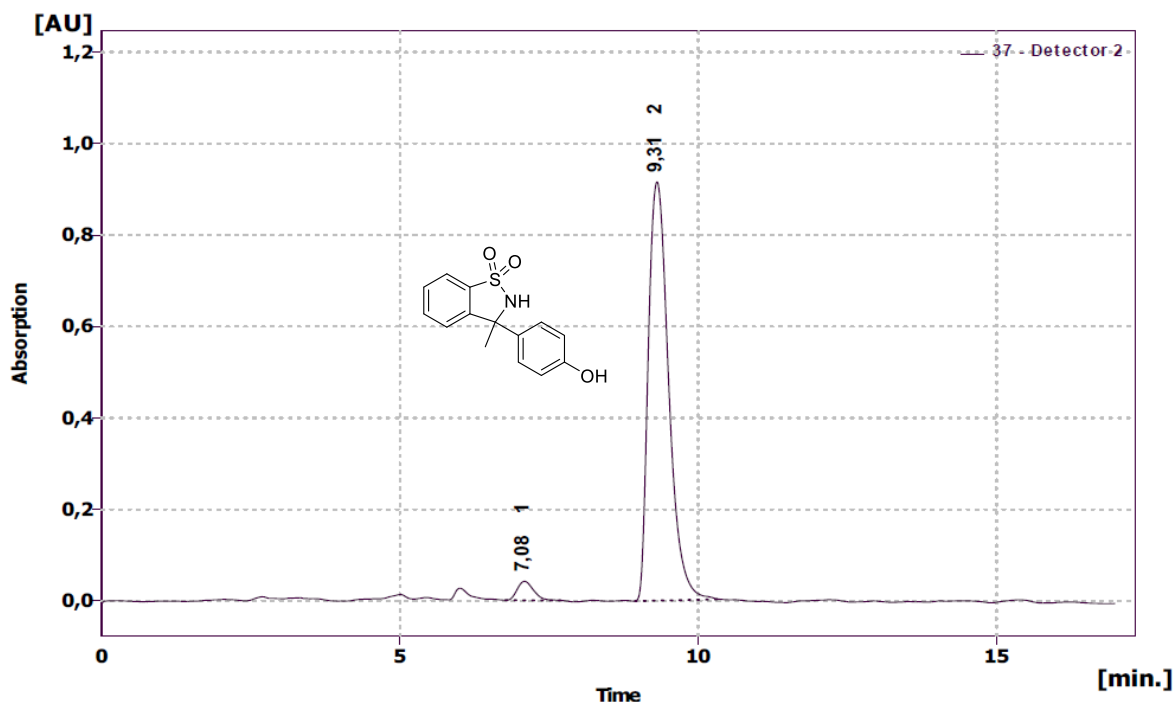




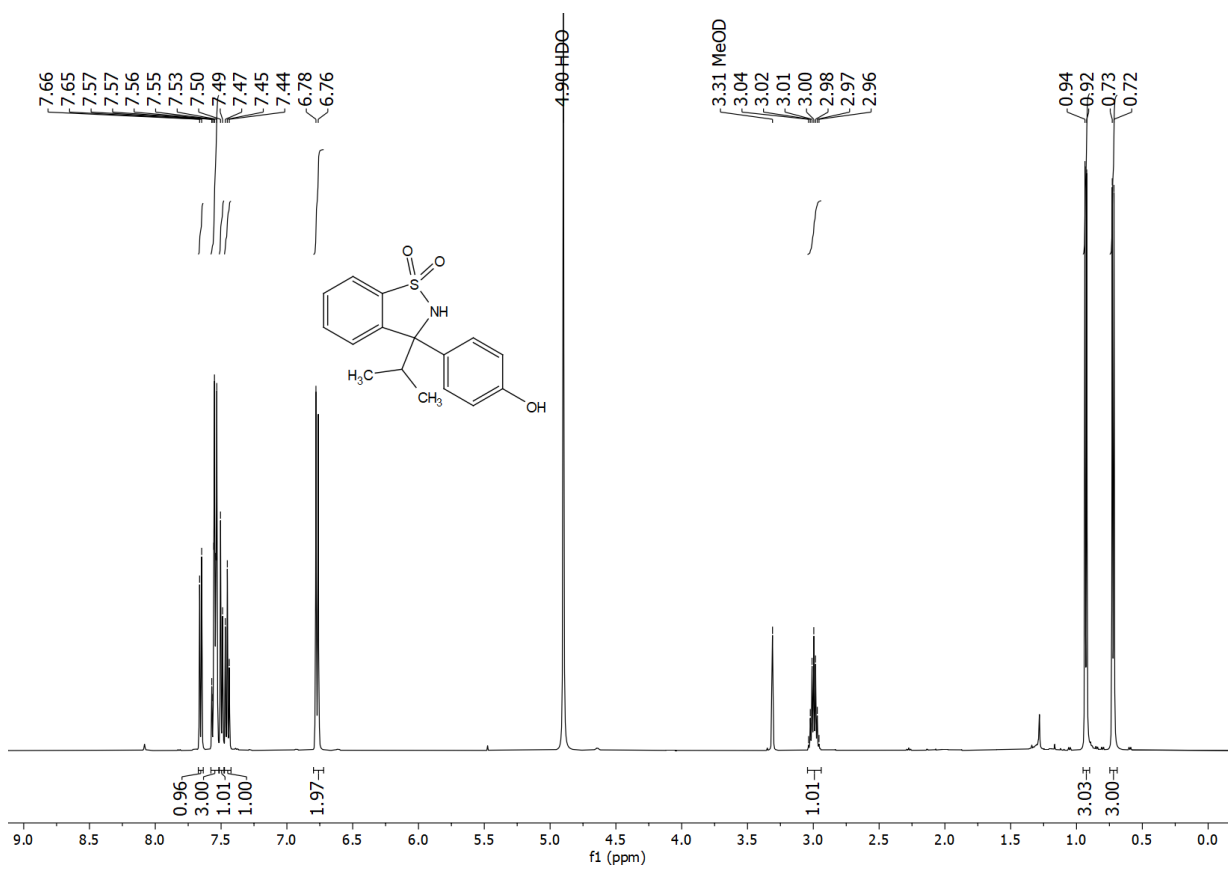


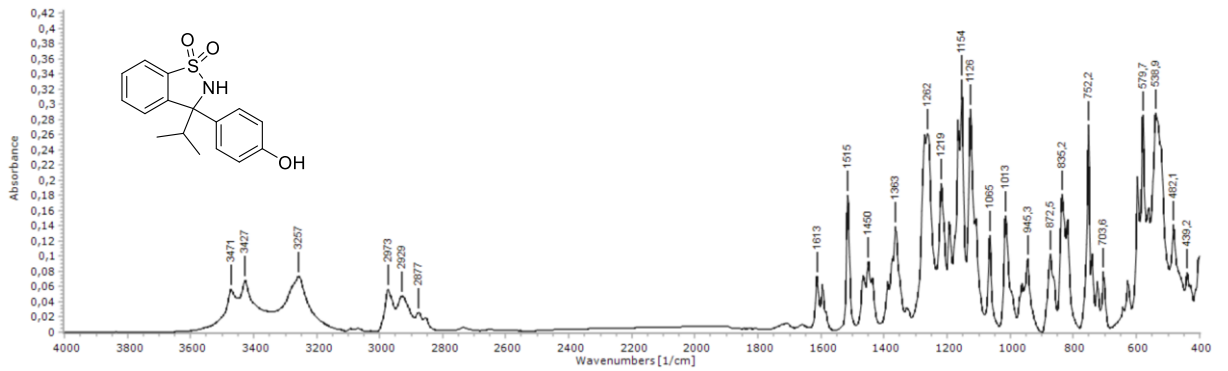
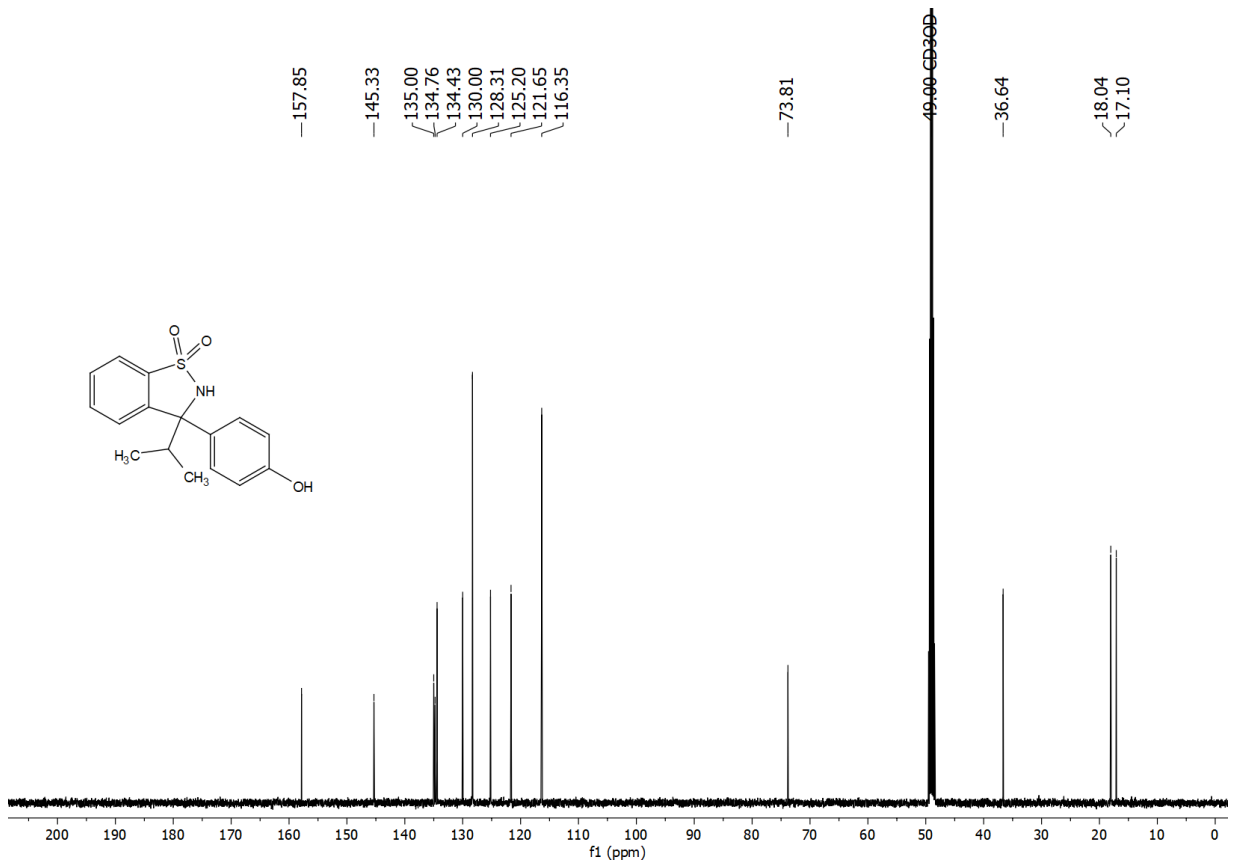


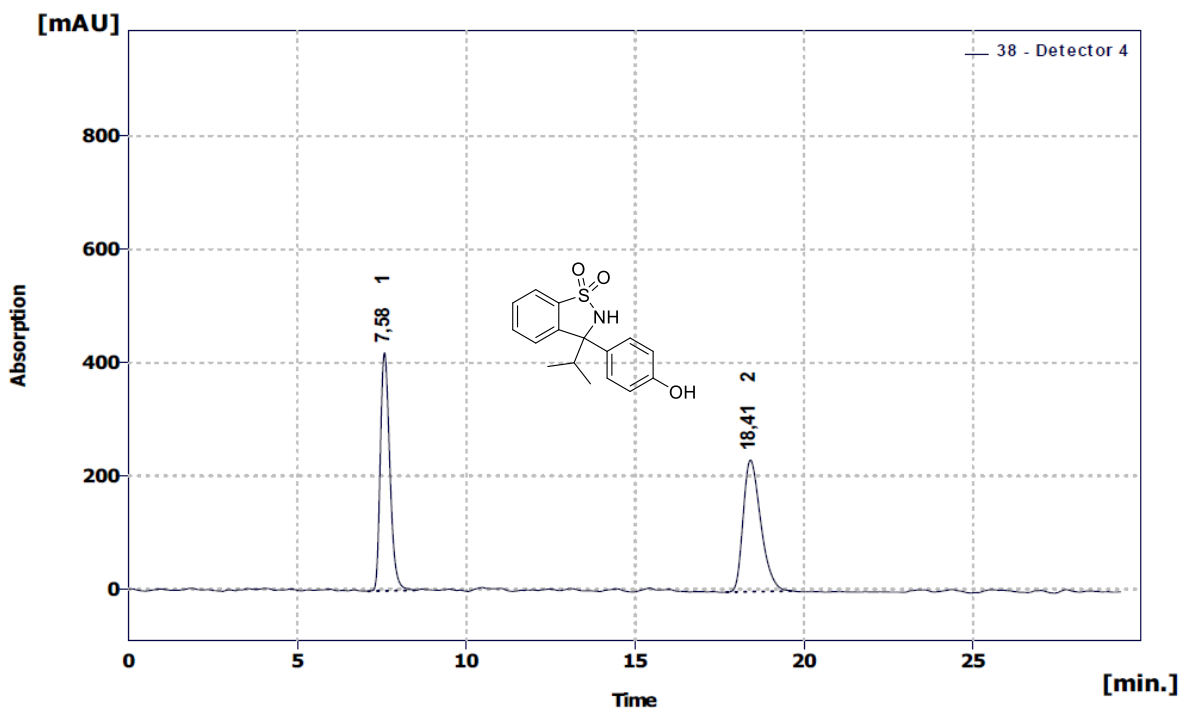
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	7,133	19156,740	918,652	49,4	52,2	0,33	691
2	9,433	19589,790	841,616	50,6	47,8	0,37	773
Total		38746,531	1760,269	100,0	100,0		



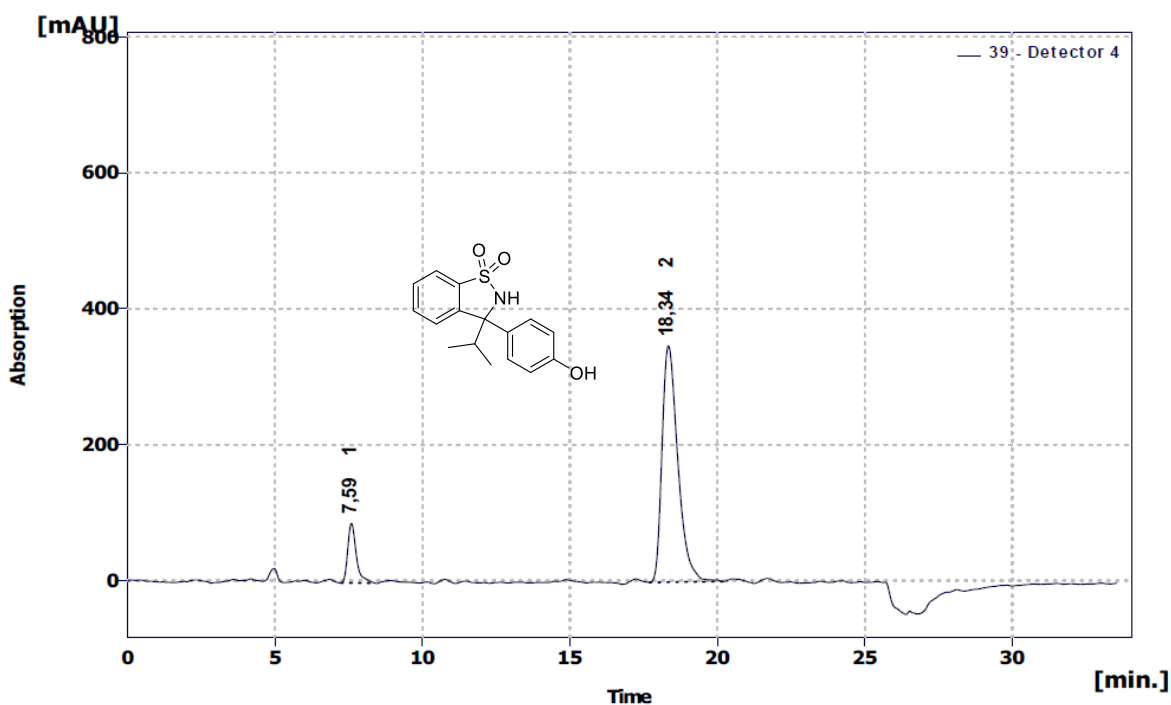
	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	7,083	793,789	41,581	3,5	4,3	0,30	920
2	9,308	21661,958	915,456	96,5	95,7	0,38	892
Total		22455,747	957,037	100,0	100,0		



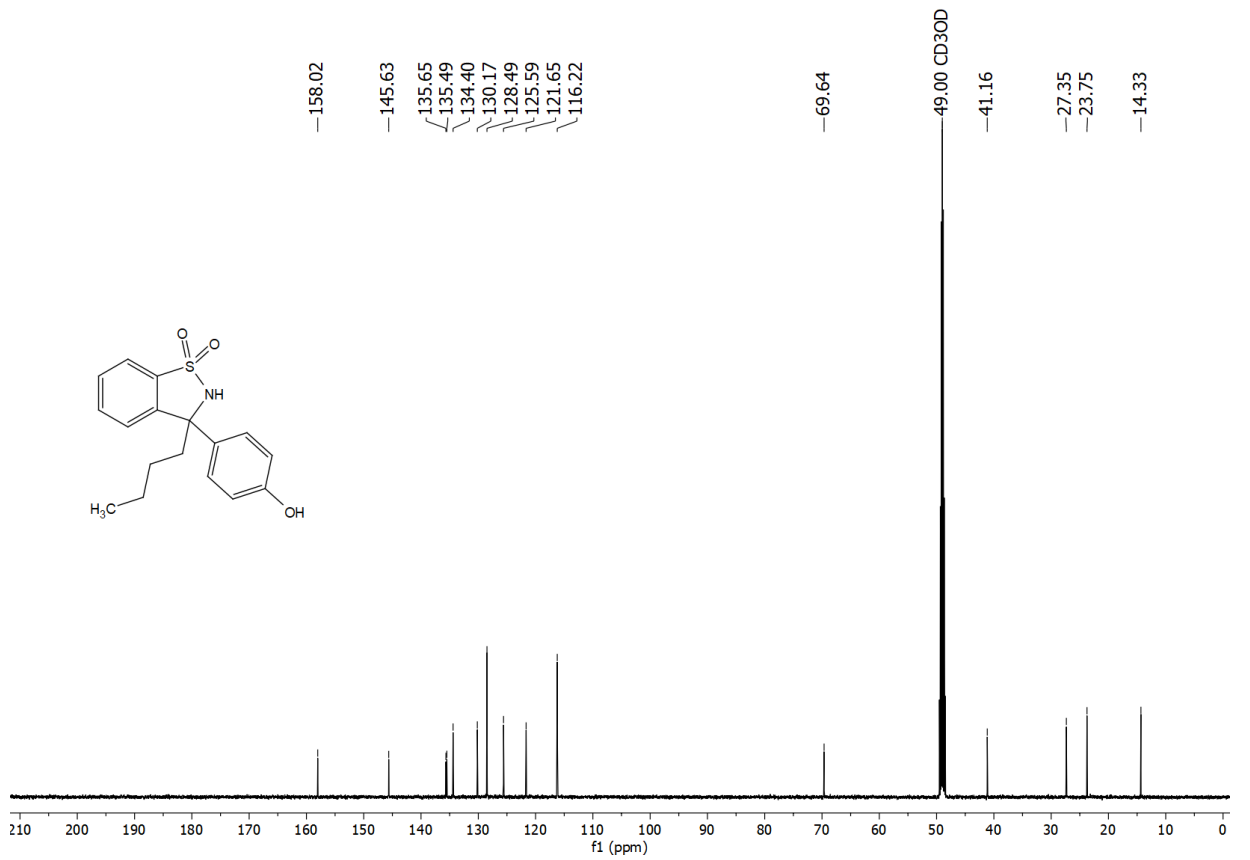
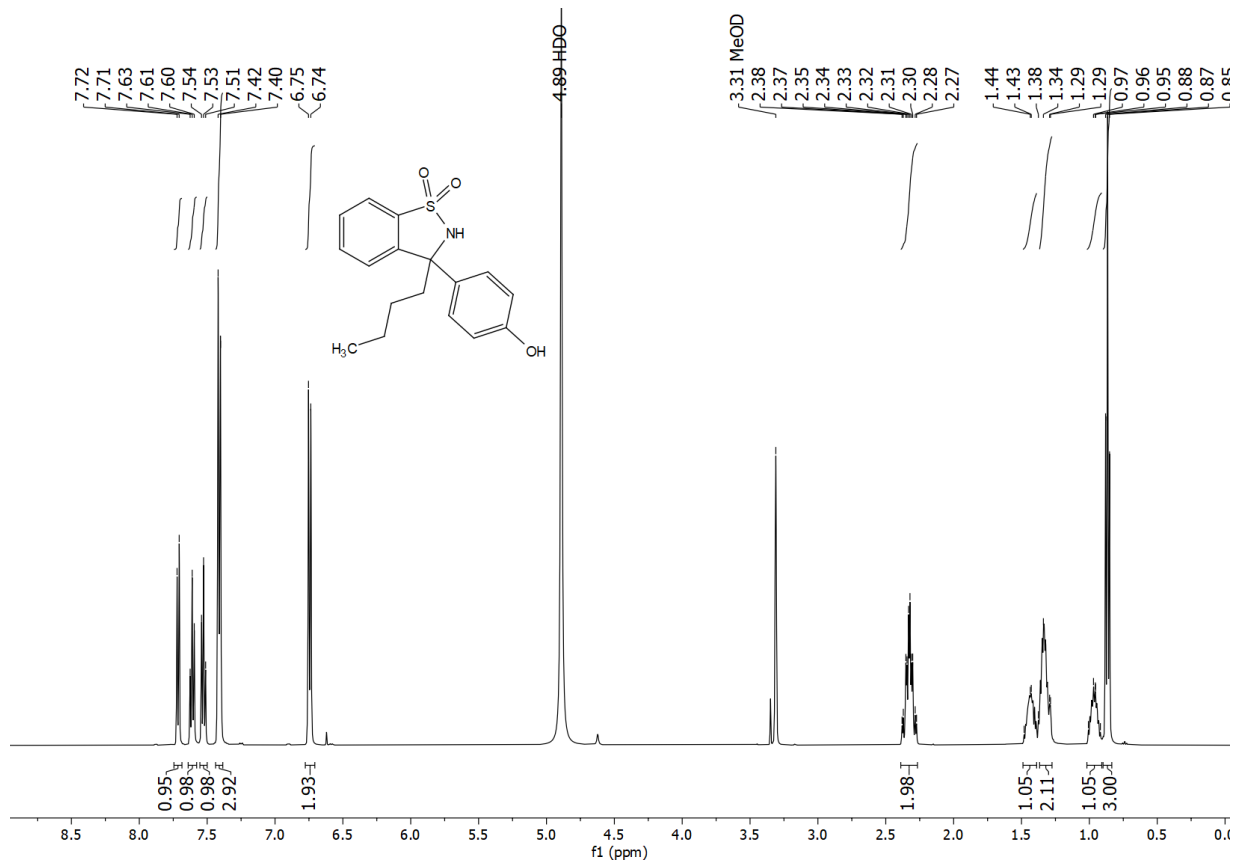


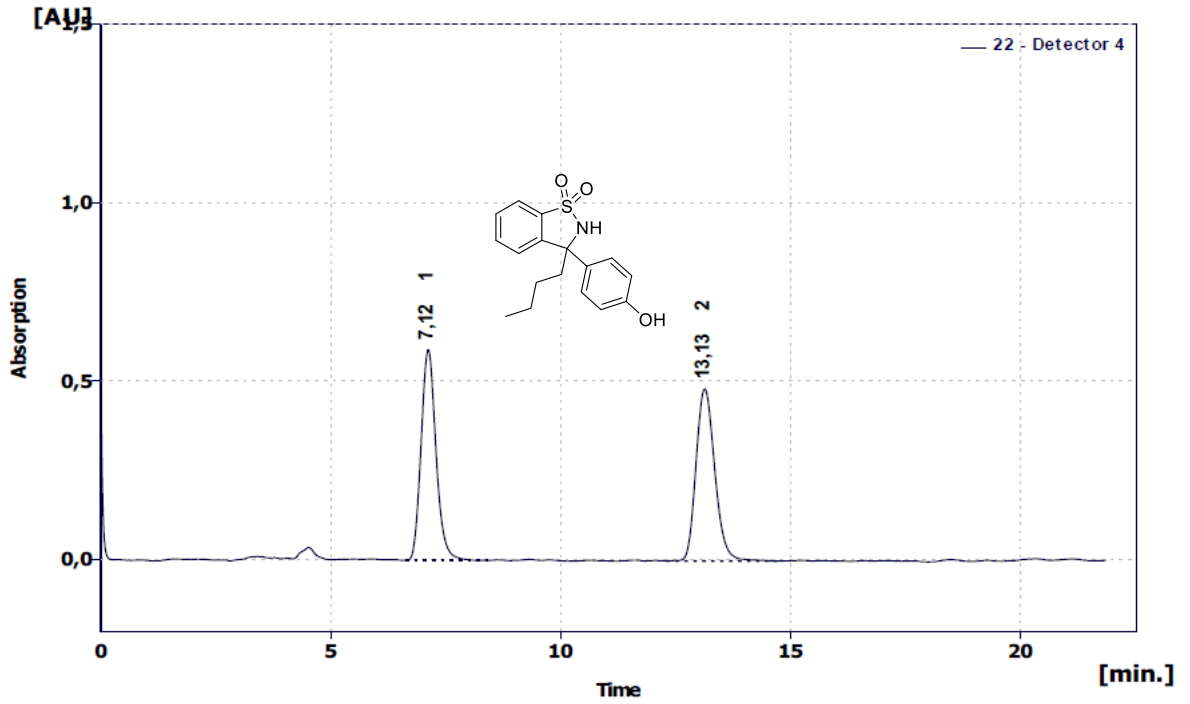
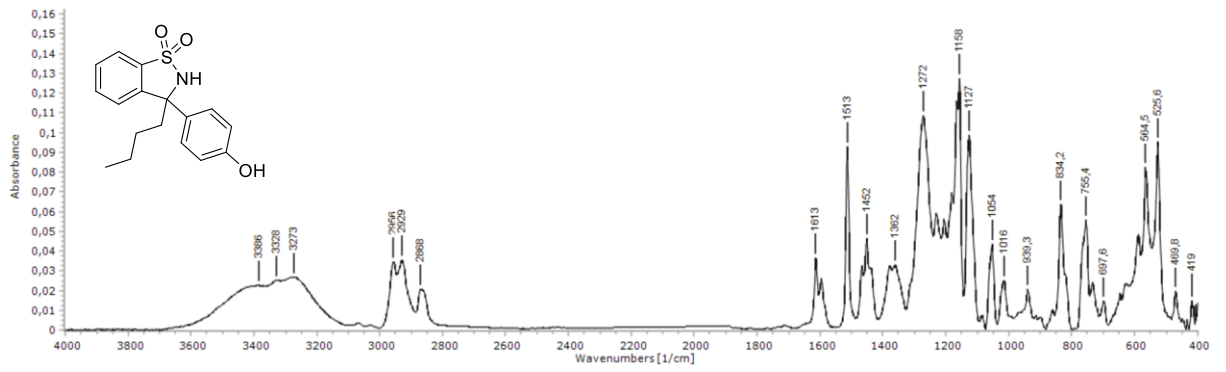


	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	7,575	8231,725	420,304	49,4	64,4	0,31	749
2	18,408	8441,758	232,296	50,6	35,6	0,57	793
	Total	16673,483	652,600	100,0	100,0		

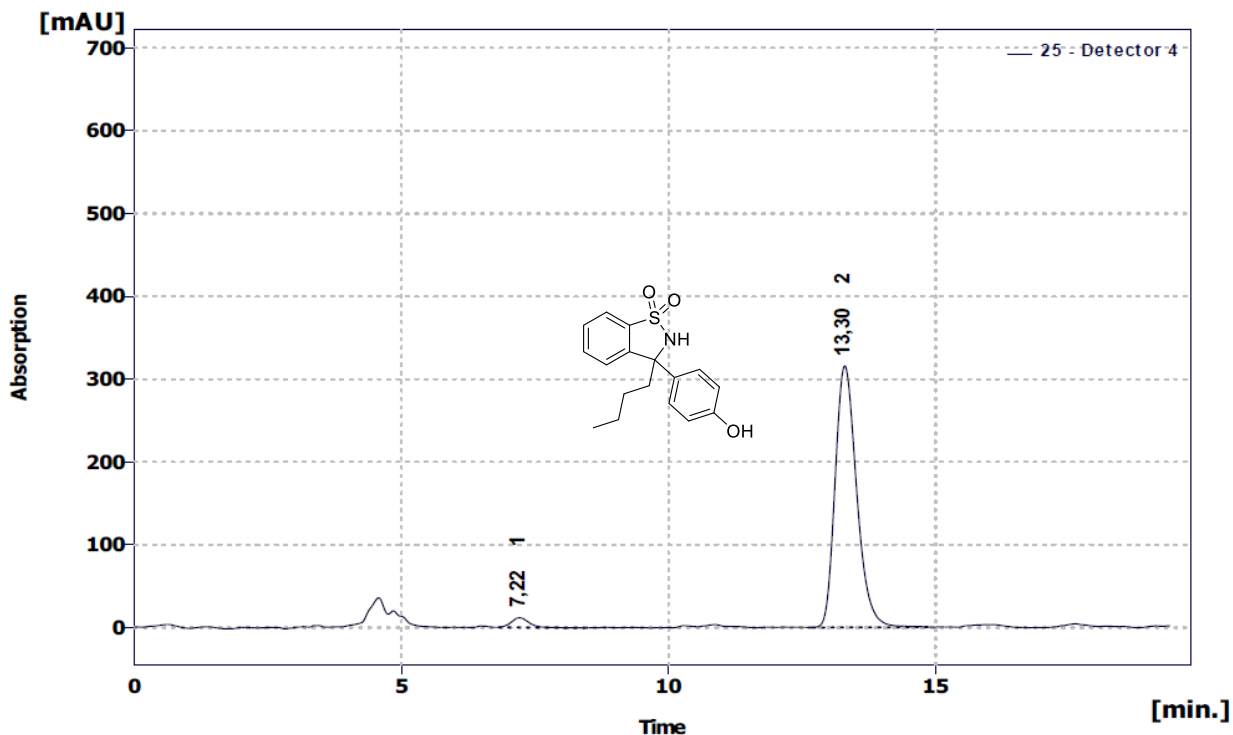


	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	7,592	1785,607	87,860	12,1	20,2	0,30	780
2	18,342	13023,760	347,486	87,9	79,8	0,57	854
	Total	14809,367	435,346	100,0	100,0		

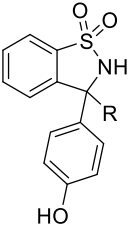




	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	7,117	13363,945	590,925	49,4	55,1	0,35	685
2	13,133	13693,387	482,421	50,6	44,9	0,44	619
	Total	27057,332	1073,346	100,0	100,0		



	Reten. Time [min]	Area [mAU.s]	Height [mAU]	Area [%]	Height [%]	W05 [min]	Peak Purity [-]
1	7,217	275,220	11,731	3,0	3,6	0,36	614
2	13,300	8866,037	315,955	97,0	96,4	0,43	871
	Total	9141,257	327,686	100,0	100,0		

	 R:	MIC (μmol/L); 24h inkubace MIC (μmol/L); 48h inkubace MBC (μmol/L); 48h inkubace				
		n-Bu	Me	iPr	Cetylpyridinium	Benzalkonium C12
G +	<i>Staphylococcus aureus</i>	>500	>500	>500	0.65	2.93
		>500	>500	>500	1.30	2.93
		>500	>500	>500	1.95	4.88
	Methicilin rezist. <i>Staphylococcus aureus</i>	>500	>500	>500	13.02	15.63
		>500	>500	>500	36.46	15.63
		>500	>500	>500	46.88	15.63
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>500	>500	>500	2.60	15.63
		>500	>500	>500	2.60	15.63
		>500	>500	>500	3.26	31.25
	Vankomycin rezist. <i>Enterococcus faecium</i>	>500	>500	>500	3.26	31.25
		>500	>500	>500	5.21	31.25
		>500	>500	>500	5.21	62.50
G -	<i>Escherichia coli</i>	>500	>500	>500	10.42	31.25
		>500	>500	>500	10.42	31.25
		>500	>500	>500	10.42	31.25
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL –	>500	>500	>500	15.63	46.88
		>500	>500	>500	15.63	46.88
		>500	>500	>500	20.84	46.88
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> -ESBL +	>500	>500	>500	15.63	31.25
		>500	>500	>500	15.63	31.25
		>500	>500	>500	15.63	31.25
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Multirezistent.	>500	>500	>500	>250	156.25
		>500	>500	>500	>250	156.25
		>500	>500	>500	>250	156.25

MIC – minimální inhibiční koncentrace

MBC – minimální baktericidní koncentrace