

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie



Andrea Vopálenská

Využití alkylidenheterocyklů na přípravu spirocyklických látek

The use of alkylideneheterocycles for the synthesis of spirocyclic compounds

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D

Praha, 2020

Prohlášení:

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

V Praze, 15. 6. 2020

Podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za odbornost a trpělivost při vedení této bakalářské práce. Děkuji mu za velmi cenné rady, konzultace a vůbec za možnost být součástí jeho výzkumné skupiny.

Poděkování patří také celému kolektivu laboratoře, který mě přijal do vlastních řad a vždy mi se vším ochotně pomohl. Z tohoto kolektivu bych chtěla zejména poděkovat Mgr. Michalu Urbanovi, který mě provedl začátky mé experimentální činnosti a také změřil IČ spektra. Dále patří můj velký dík Mgr. Vojtěchu Dočekalovi za nepřetržitou pomoc, za trpělivý dohled na tuto práci a její následnou pečlivou korekturu. Děkuji také Bc. Martinu Nigrínimu za všechny poskytnuté rady a za uvolnění vždy alespoň poloviny místa v digestoři.

Děkuji RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za záuku na NMR spektrometru a RNDr. Zdeňku Tošnerovi, Ph.D. za měření některých NMR spekter. Dále děkuji RNDr. Ivaně Císařové, CSc. za změření rentgenostrukturní analýzy, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za změření hmotnostních spekter a Mgr. Bohunce Šperlichové za změření specifické optické otáčivosti a teplot tání.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a příteli za jejich neustálou podporu ve všech oblastech.

Abstrakt

Tato bakalářská práce se zabývá stereoselektivní Michael-alkylační reakcí alkyliidenheterocyklů s *N*-benzylbromethyloxindolem za využití katalýzy bifunkčními katalyzátory.

V rámci práce byly nejprve připraveny vhodné výchozí látky a následně byla provedena optimalizace organokatalytické reakce vedoucí k tvorbě spirocyklických sloučenin. Za optimalizovaných podmínek byla též provedena studie rozsahu použití metody na vybraných derivátech a stanovena optická čistota produktů.

Klíčová slova

Organokatalýza, asymetrická syntéza, kaskádová reakce, Michaelova reakce, bifunkční organokatalyzátor, spirocyklické sloučeniny.

Abstract

This bachelor thesis is focused on the stereoselective Michael-alkylation reaction of alkylidene heterocycles using bifunctional organocatalysis.

Within the thesis, suitable starting materials were first prepared and then the organocatalytic reaction leading to the formation of spirocyclic compounds was optimized. Under optimized conditions, a study of the scope of application of the method on selected derivatives was also performed and the optical purity of the products was determined.

Key words

Organocatalysis, asymmetric synthesis, cascade reaction, Michael reaction, bifunctional organocatalysts, spirocyclic compounds

Obsah

1. Úvod	8
1.1 Chirální látky	8
1.2 Asymetrická syntéza	9
1.2.1 Enzymová katalýza	10
1.2.2 Katalýza komplexy přechodných kovů	10
1.3 Organokatalýza	11
1.3.1 Kovalentní aktivace	12
1.3.2 Nekovalentní aktivace	14
1.3.2.1 Aktivace substrátu vodíkovými vazbami	14
1.3.2.2 Bifunkční katalyzátory	15
1.3.2.3 Využití bifunkčních organokatalyzátorů v cyklizačních reakcích	18
2. Cíle práce	21
3. Výsledky a diskuse	22
3.1 Příprava výchozích látek	23
3.1.1 Příprava <i>N</i> -benzyl-3-(2-bromethyl)oxindolu	23
3.1.2 Příprava alkylidenheterocyklů obsahující esterovou skupinu	23
3.1.3 Příprava benzylidenheterocyklů	25
3.2 Optimalizace reakčních podmínek organokatalytické cyklizace	27
3.3 Studium rozsahu organokatalytické spirocyklizační reakce	30
4. Experimentální část	33
4.1 Obecné poznatky k experimentální části	33
4.2 Příprava výchozích látek a katalyzátoru	34
4.3 Obecný postup I: Knoevenagelova kondenzace	40
4.4 Obecný postup II: Wittigova reakce	42
4.5 Obecný postup III: Organokatalytická reakce	46
5. Závěr	55
6. Seznam literatury	56

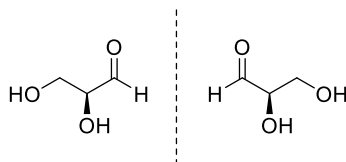
Seznam zkratek

Ac	acetyl	LUMO	nejnižší neobsazený molekulový orbital
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl		
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl	Me	methyl
DCM	dichlormethan	MS	hmotnostní spektrometrie
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin	NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid	n.d.	není definováno
DMSO	dimethylsulfoxid	NMR	nukleární magnetická rezonance
<i>dr</i>	diastereomerní poměr		
DRIFT	FTIR za použití difuzní reflektance	Nu	nukleofil
E	elektrofil	Ph	fenyl
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek	RVO	rotační vakuová odparka
ESI	elektrosprejová ionizace	TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Et	ethyl	THF	tetrahydrofuran
FTIR	infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací	TLC	tenkovrstevná kapalinová chromatografie
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie	<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením	<i>t_R</i>	retenční čas
IČ	infračervená spektroskopie	Ts	tosyl, 4-toluensulfonyl
		t.t.	teplota tání
		UV	ultrafialové záření

1. Úvod

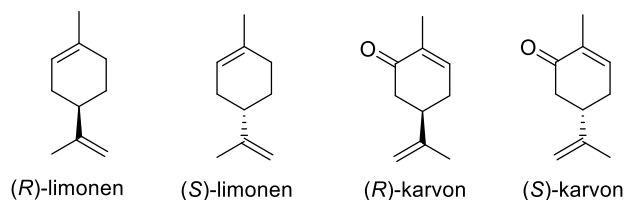
1.1 Chirální látky

Mnohé molekuly živé přírody (sacharidy, aminokyseliny, proteiny) se nacházejí v přírodě v opticky čisté formě.¹ Opticky aktivní molekuly, které jsou vzájemnými zrcadlovými obrazy, nazýváme enantiomery (Obrázek 1).²



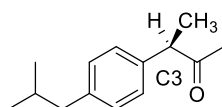
Obrázek 1: Enantiomery glyceraldehydu

Enantiomery mají shodné chování v achirálním prostředí (většina fyzikálních vlastností), avšak jejich interakce s chirálním prostředím je rozdílná (specifická otáčivost, biologické vlastnosti).³ Například cyklický terpen, limonen (nejčastější esenciální olej aromatických rostlin), existuje ve dvou enantiomerních formách lišících se vůní. (*R*)-Limonen má vůni typickou pro pomeranč, (*S*)-limonen voní po citrónu (Obrázek 2). Obdobné vlastnosti vykazují i enantiomerní formy karvonu. Enantiomer s konfigurací *S* na stereogenním centru voní po mátě peprné a (*R*)-karvon po kmínu (Obrázek 2).⁴



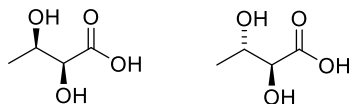
Obrázek 2: Enantiomery limonenu a karvonu

U opticky aktivních léčiv můžeme nalézt významnější příklady rozdílného chování enantiomerních forem účinné látky.⁵ Například u ibuprofenu (se stereogenním centrem na uhlíku C3) má protizánětlivé a analgetické účinky pouze *S*-enantiomer (Obrázek 3), *R*-enantiomer je neúčinný.⁶



Obrázek 3: (*S*)-Ibuprofen

Stereoizomery, které se liší absolutní konfigurací minimálně na jednom stereogenním centru a zároveň nejsou enantiomery, se nazývají diastereoizomery (Obrázek 4).² Diastereoizomery mají na rozdíl od enantiomerů rozdílné fyzikální vlastnosti i v achirálním prostředí, na základě toho je lze separovat pomocí běžných separačních technik.



Obrázek 4: Diastereoizomery 2,3-dihydroxybutanové kyseliny

1.2 Asymetrická syntéza

Přípravě enantiomerně obohacených látek z achirálních výchozích látek se věnuje asymetrická syntéza. Vývoj metodiky pro přípravu látek s přesně definovanou konfigurací stereogenních center je klíčovým procesem v moderní organické chemii, využitelným mimo jiné v totální syntéze biologicky aktivních, či přírodních látek.⁷

Metody asymetrické syntézy lze rozdělit do čtyř skupin na základě způsobu asymetrické indukce (Schéma 1).⁸

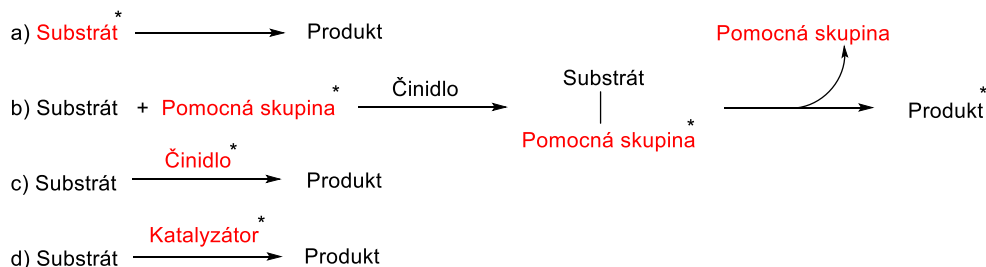


Schéma 1: Obecné metody přípravy chirálních látek

První skupinou je asymetrická syntéza řízená substrátem (první generace asymetrické syntézy). Tato metodika je založena na vzniku nového stereogenního centra reakcí opticky čistého substrátu s achirálním činidlem, asymetrická indukce je řízena opticky čistým substrátem.

Další skupinou je asymetrická syntéza řízená pomocnou skupinou. Zde je využito opticky čisté pomocné skupiny navázané na původní achirální substrát. Pomocná skupina řídí stereoselektivitu reakce a následně může být selektivně odstraněna.

Třetí skupinou je asymetrická syntéza řízená činidlem. Achirální substrát je přímo převeden intermolekulární reakcí pomocí chirálního činidla na opticky čistý produkt.

Asymetrická syntéza řízená katalyzátorem je čtvrtou a zároveň nejvýznamnější skupinou. K transformaci výchozích achirálních substrátů na enantiomerně obohacené látky se využívá opticky čistý katalyzátor, který zprostředkovává asymetrickou indukci vznikajícího stereogenního centra. Výhodou tohoto konceptu je použití relativně malého množství katalyzátoru. Asymetrickou syntézu řízenou katalyzátorem můžeme dále dělit dle typu katalyzátoru na enzymovou katalýzu, katalýzu komplexů přechodných kovů a na organokatalýzu.

1.2.1 Enzymová katalýza

Při použití enzymové katalýzy pro přípravu enantiomerně obohacených substrátů jsou využity enzymy jako katalyzátory asymetrické indukce. Enzymy vynikají vysokou substrátovou specifitou a katalytickou účinností.⁹ Dalšími výhodami jsou relativně mírné reakční podmínky, nízké provozní náklady, ale především vysoký stupeň regio- a stereoselektivity. Enzymová katalýza má nevýhody, jako například výše zmíněná substrátová specifita, dále nestabilita některých enzymů v izolovaném stavu, nutnost použití nestabilních či hůře dostupných koenzymů a sterilita reakčního vodného média.¹⁰

Enzymovou katalýzu v rezolucích chirálních alkoholů použili Juan Faraldos a kol.¹¹ V jejich práci byl studován enzym acylasa I (E. C. 3.5.1.14) jako vysoce účinný katalyzátor transesterifikace vinylesterů (Schéma 2).

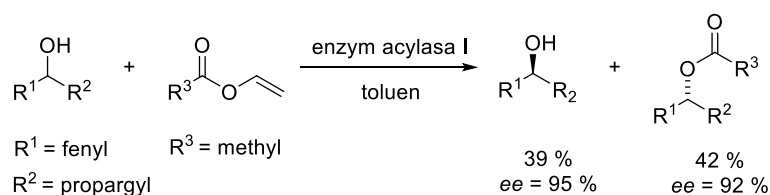


Schéma 2: Rezoluce achirálního alkoholu pomocí enzymové katalýzy

1.2.2 Katalýza komplexů přechodných kovů

Další odvětví asymetrické katalýzy používá jako katalyzátory zprostředkující asymetrickou indukci komplexy přechodných kovů s chirálními ligandy. Katalytické

metody této oblasti jsou výhodné především ve vysoké selektivitě reakce a aplikovatelnosti na různé substráty.¹²

Příklad využití chirálních komplexů v asymetrické syntéze je hydrogenace α,β -nenasycených karboxylových kyselin za použití komplexu ruthenia(II). Tato hydrogenace byla úspěšně použita pro enantioselektivní syntézu (*S*)-naproxenu (účinná protizánětlivá látka, Schéma 3).¹³

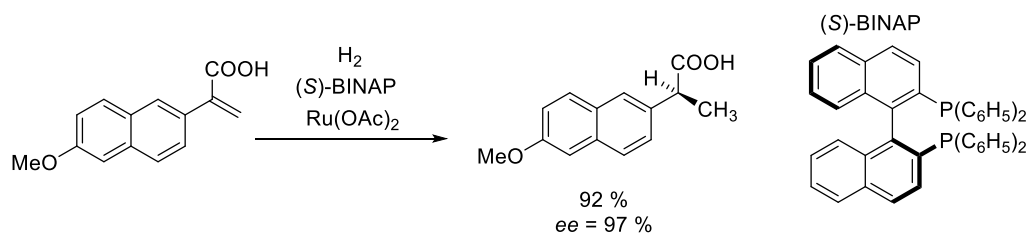


Schéma 3: Asymetrická hydrogenace katalyzovaná chirálním komplexem ruthenia

1.3 Organokatalýza

Organokatalýza využívá malých opticky čistých organických molekul k asymetrické indukci. Termín organokatalýzy zavedl David W. C. MacMillan na počátku 21. století.¹⁴

Výhodami oproti dříve zmíněným metodikám je snadná dostupnost organokatalyzátorů, které jsou často odvozeny od přírodních prekurzorů. Z tohoto důvodu jsou v porovnání s jinými katalyzátory velmi dobře cenově dostupné. Organokatalytické reakce nejsou ve většině případů citlivé na vzduch, vlhkost, či kontaminaci reakčního média okolním prostředím.¹⁵

První zmínka o využití organokatalýzy v asymetrické reakci se objevila v práci Brediga a Fiskeho z roku 1912 (Schéma 4).¹⁶ V této práci byly použity chinolinové alkaloidy (chinidin, chinin) jako katalyzátory pro přípravu enantiomerně obohacených kyanhydrinů.

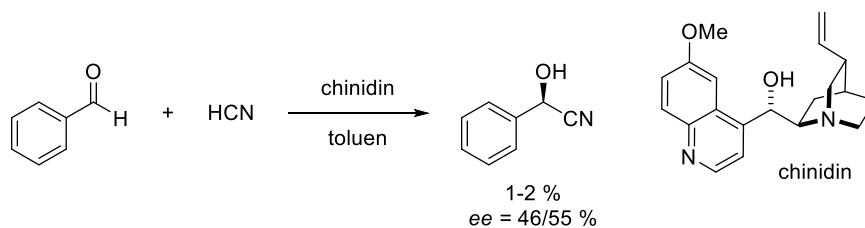


Schéma 4: Adiční reakce kyanovodíku na benzaldehyd

Průlomové práce byly zaznamenány v 70. a 80. letech minulého století. V roce 1971 byla popsána intramolekulární aldolová kondenzace katalyzovaná (*S*)-prolinem tzv. Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce (Schéma 5).¹⁷

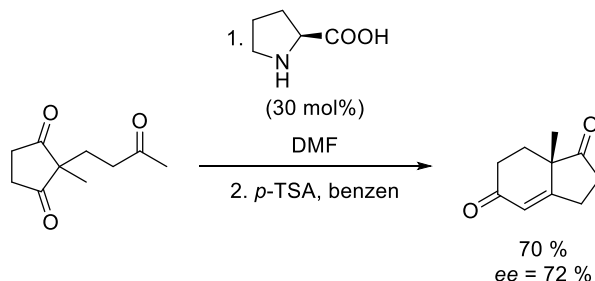


Schéma 5: Intramolekulární aldolová kondenzace

Katalytický potenciál prolinu v asymetrické organokatalýze nebyl v následujících 30 letech významněji zkoumán. Pozornosti se mu opět dostalo až začátkem 21. století, kdy v roce 2000 List a kol. (Schéma 6)^{18,19} publikovali průkopnické práce zabývající se vysoce enantioselektivní intermolekulární aldolovou reakcí katalyzovanou prolinem.

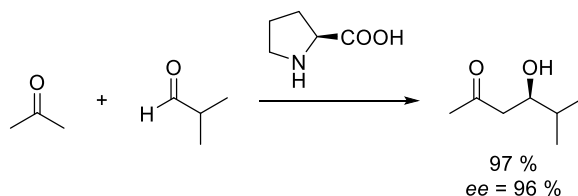


Schéma 6: Intermolekulární aldolizační reakce katalyzovaná (*S*)-prolinem

V následujících podkapitolách bude věnována pozornost rozdělení organokatalýzy. Tu lze rozdělit na základě typu interakce mezi katalyzátorem a achirálním substrátem na kovalentní a nekovalentní typ aktivace. Při kovalentní aktivaci v katalytickém cyklu vzniká mezi katalyzátorem a substrátem kovalentní vazba. Nekovalentní aktivace je zprostředkována nekovalentními interakcemi, například vodíkovými vazbami, či iontovými páry.²⁰

1.3.1 Kovalentní aktivace

Vzniká-li v katalytickém cyklu mezi katalyzátorem a substrátem kovalentní vazba, dochází ke kovalentní aktivaci.

Velmi často se pro kovalentní aktivaci využívá chirálních katalyzátorů odvozených od opticky čistých aminů, pokud je dusík aminu zapojen do vzniku reakčního intermediátu, můžeme tento typ katalýzy nazvat jako aminokatalýza.

Nejčastěji používaná aminokatalýza probíhá prostřednictvím iminiových, či enaminových intermediátů.

Iminiovou aktivaci využili Jørgensen a kol.²¹ při epoxidaci α,β -nenasyceného aldehydu za katalýzy chirálním sekundárním aminem odvozeným od prolinu (Schéma 7).

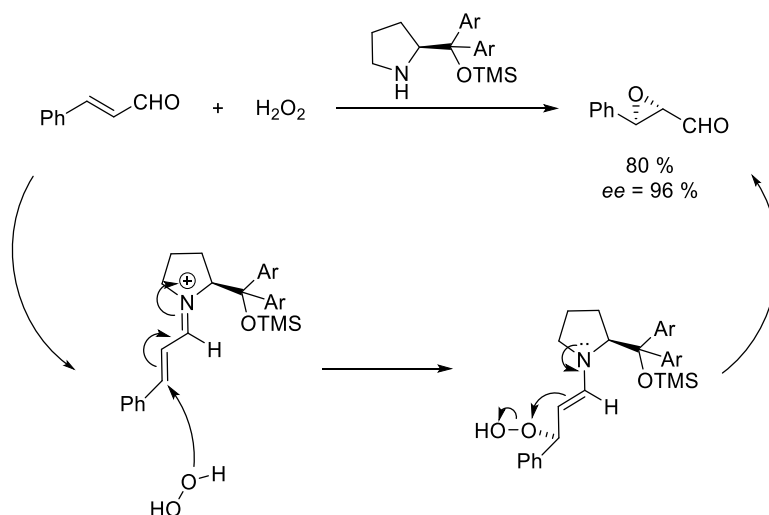


Schéma 7: Asymetrická epoxidace

Barbas a kol. využili enaminovou aktivaci v Diels-Alderově reakci α,β -nenasycených ketonů s nitroalkeny za použití prolinu jako organokatalyzátoru (Schéma 8).²²

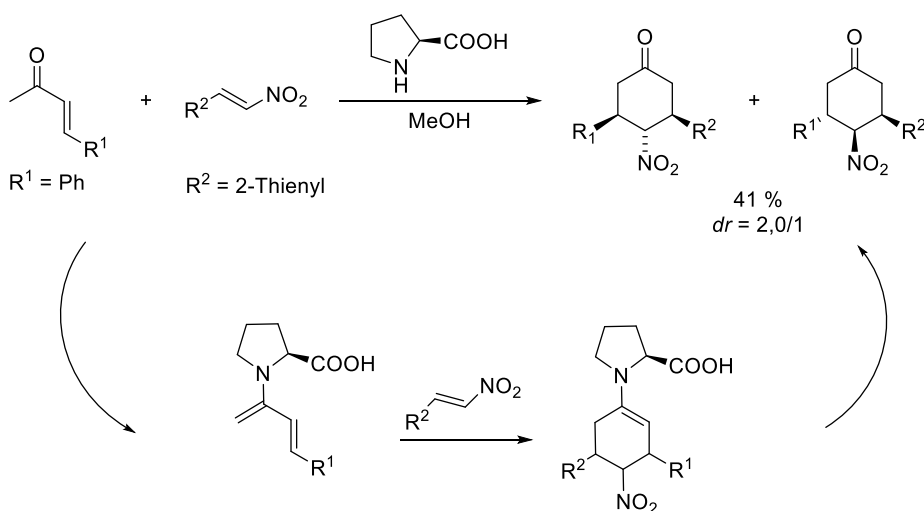


Schéma 8: Diels-Alderova reakce katalyzovaná prolinem

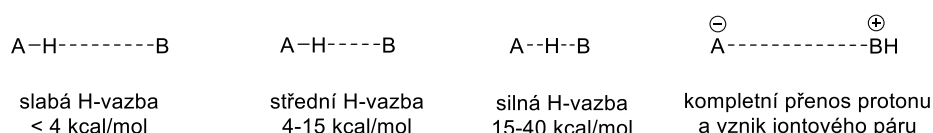
Další používané typy kovalentních aktivací, např. SOMO aktivace,²³ či aktivace karbeny,²⁴ jsou sice neméně významné, avšak z důvodu zaměření této práce jim není věnována pozornost.

1.3.2 Nekovalentní aktivace

Při nekovalentní aktivaci dochází v katalytickém cyklu ke vzniku nekovalentní interakce mezi katalyzátorem a substrátem, tato interakce aktivuje substrát pro následnou asymetrickou transformaci.

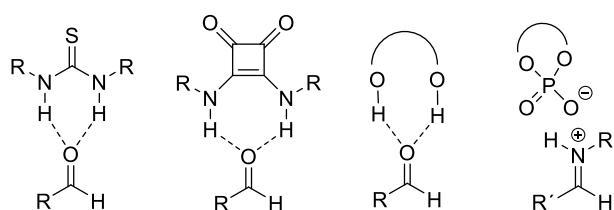
1.3.2.1 Aktivace substrátu vodíkovými vazbami

Při použití různých typů donorů vodíkové vazby (chirální katalyzátor) může docházet k různému stupni přenosu protonu katalyzátoru na achirální substrát. Při použití silné Brønstedovy kyseliny jako katalyzátoru dochází k úplnému přenosu protonu na achirální substrát, možných je však i několik dalších přechodných situací. Na druhou stranu proton katalyzátoru může jen velmi slabě interagovat s achirálním substrátem bez jeho přenosu, a přesto tato interakce aktivuje substrát pro následující transformaci (Obrázek 5).¹⁵



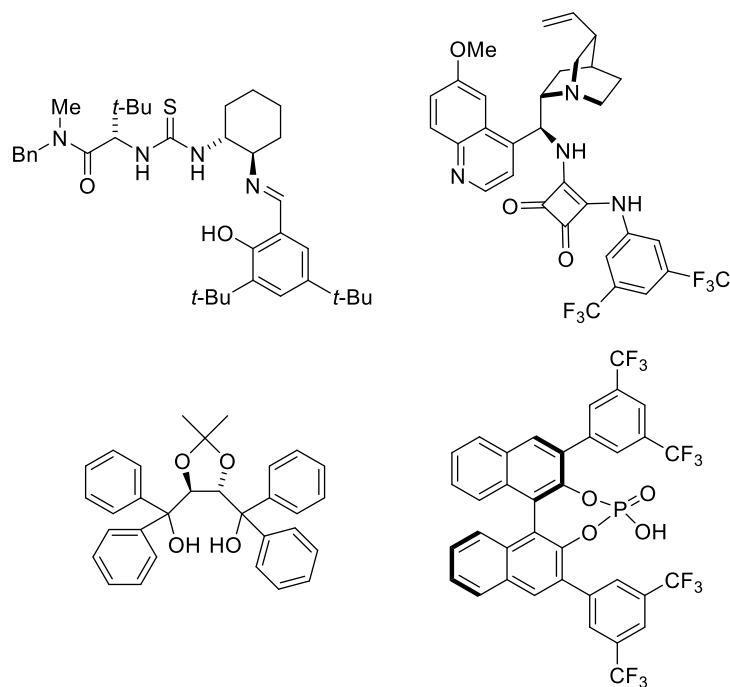
Obrázek 5: Přechod vodíkových vazeb na iontovou vazbu

Při aktivaci substrátu pomocí vodíkových vazeb dochází ke snížení energie LUMO orbitalu substrátu jeho interakcí s protonem.²⁵ Tento způsob aktivace se běžně využívá pro aktivaci elektrofilů, jako karbonylů,²⁶ či iminů (Obrázek 6).²⁷



Obrázek 6: Interakce katalyzátoru na bázi thiomocoviny, amidu kyseliny
čtverečné a diolu a kyseliny fosforečné s aldehydem a iminem

Nejběžněji používanými katalyzátory pro aktivaci substrátu vodíkovými vazbami jsou chirální močoviny či thiomocoviny, amidiniové nebo guanidinové ionty, či amidy kyseliny čtverečné a dioly, velmi často jsou používány i deriváty odvozené od chirálních fosforečných kyselin (Obrázek 7).¹⁵



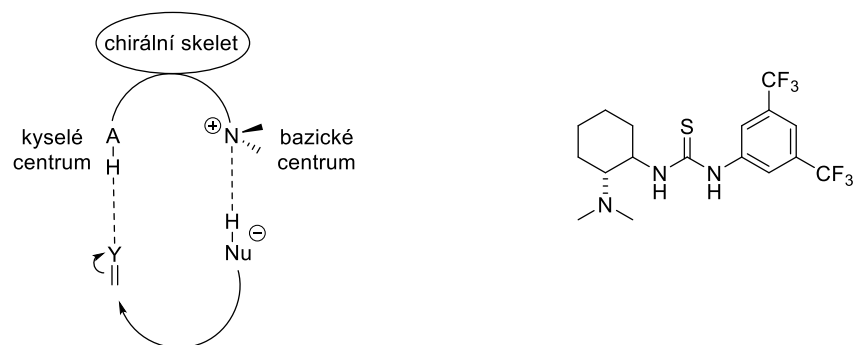
Obrázek 7: Příklady katalyzátorů

Monofunkční močoviny a thiomčoviny byly dosud úspěšně používány pro různé diastereo- a enantioselektivní reakce. Nicméně aplikace těchto katalyzátorů na enantioselektivní reakce je poněkud omezená, jelikož močoviny jsou slabší kyseliny než anorganické kyseliny. Z tohoto důvodu byly vyvinuty a připraveny bifunkční katalyzátory.²⁸

1.3.2.2 Bifunkční katalyzátory

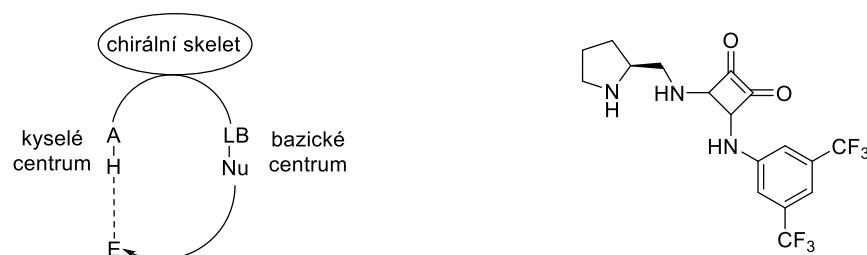
Bifunkčními katalyzátory rozumíme katalyzátory obsahující dvě katalytická centra. Tyto katalyzátory mají schopnost aktivovat elektrofilní i nukleofilní reakční centra substrátu a kontrolovat stereoselektivitu reakce přístupem reaktantů.²⁹

Bifunkční katalyzátory můžeme rozdělit dle obsažených aktivních center. První významnou skupinu tvoří bifunkční organokatalyzátory, které obsahují Brønstedovu bázi a Brønstedovu kyselinu (Obrázek 8). Donor vodíkové vazby (Brønstedova kyselina) může být hydroxylová skupina nebo (thio)močovina. Brønstedova báze je nejčastěji terciární amin.¹⁵



Obrázek 8: Duální aktivace elektrofilu a nukleofilu bifunkčním organokatalyzátorem obsahujícím Brønstedovu kyselinu a Brønstedovu bázi, příklad bifunkčního organokatalyzátoru

Další skupinou jsou bifunkční organokatalyzátory obsahující Brønstedovu kyselinu a Lewisovu bázi (Obrázek 9). Jako donor vodíkové vazby lze využít hydroxylovou skupinu nebo (thio)močovinu. Lewisova báze je zastoupena primární nebo sekundární aminoskupinou, či terciárním fosfinem.¹⁵



Obrázek 9: Duální aktivace elektrofilu a nukleofilu bifunkčním katalyzátorem obsahujícím Brønstedovu kyselinu a Lewisovu bázi, příklad bifunkčního organokatalyzátoru

V roce 2003 Takemoto a kol.³⁰ vyvinuli bifunkční katalyzátor obsahující Brønstedovu kyselinu–thiomočovinu a Brønstedovu bázi–terciární amin. Tento organokatalyzátor našel mnohé využití v nukleofilních adicích. Takemotův katalyzátor byl použit například v Michaelově adici malonátů na nitroalkeny (Schéma 9). Organokatalytickou reakcí byly získány vysoce enantiomerně obohacené produkty (81-93 % *ee*) ve vynikajícím výtěžku (74-95 %). Navržený tranzitní stav ukazuje, jak bifunkční katalyzátor aktivuje elektrofil i nukleofil a tím řídí stereoselektivitu reakce.

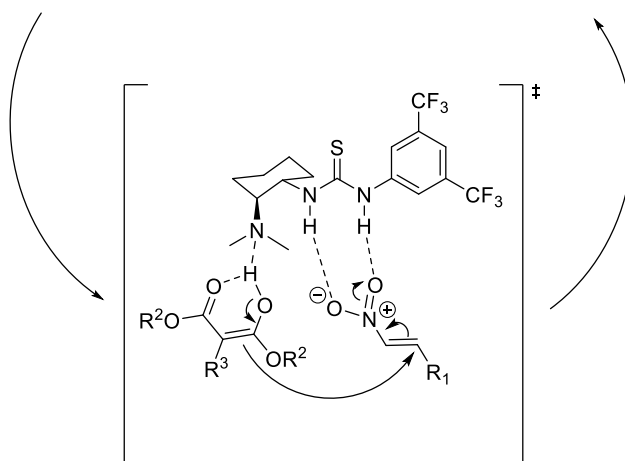
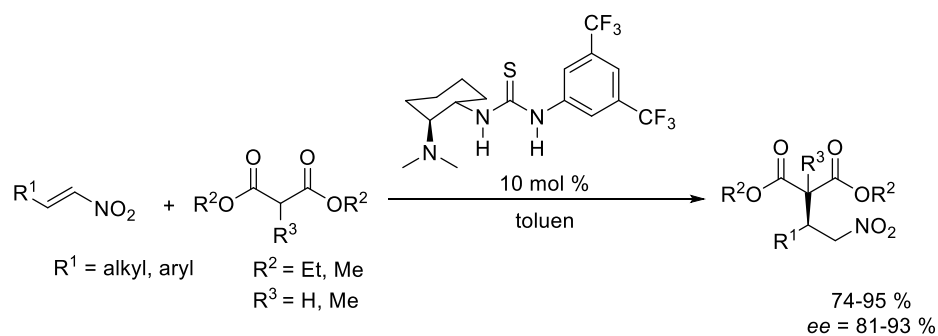


Schéma 9: Michaelova reakce

Takemotův bifunkční katalyzátor byl použit v Mannichově reakci *N*-Boc-iminu s diethyl-malonátem. Při použití tohoto bifunkčního katalyzátoru byl získán produkt ve vysokém výtěžku (77 %) a vysoké optické čistotě (88 % *ee*, Schéma 10).³¹

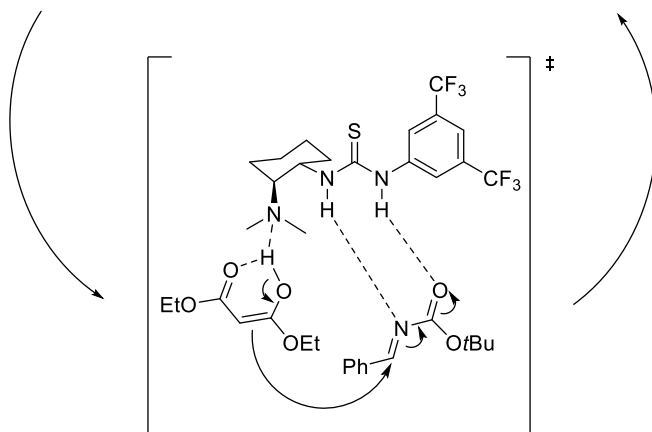
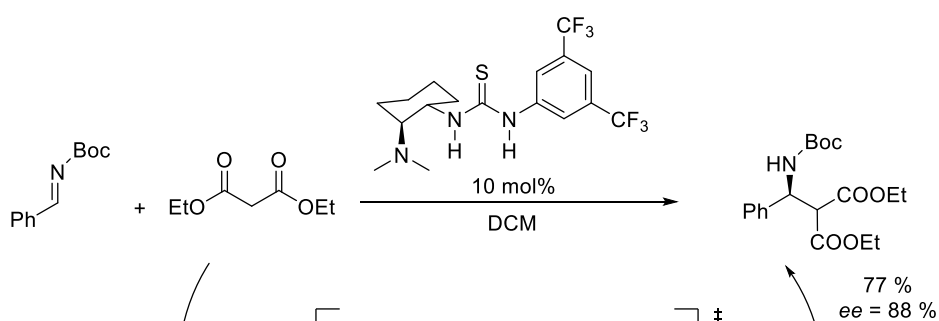


Schéma 10: Mannichova reakce

1.3.2.3 Využití bifunkčních organokatalyzátorů v cyklizačních reakcích

Bifunkční organokatalyzátory jsou často použity v cyklizačních kaskádových reakcích. Příklady použití těchto katalyzátorů budou shrnuty v následujícím oddílu.³²

Wei a Gong použili bifunkční katalyzátor odvozený od thiomocoviny ke spirocyklizaci indolinonu s Nazarovým činidlem (Schéma 11).³³ Reakce probíhala jako kaskádová Michael-Michaelova reakce, která poskytovala příslušné spirocyklické produkty ve vysokém výtěžku (86 %) a stereoselektivitě (95 % *ee*, 96/4 *dr*).

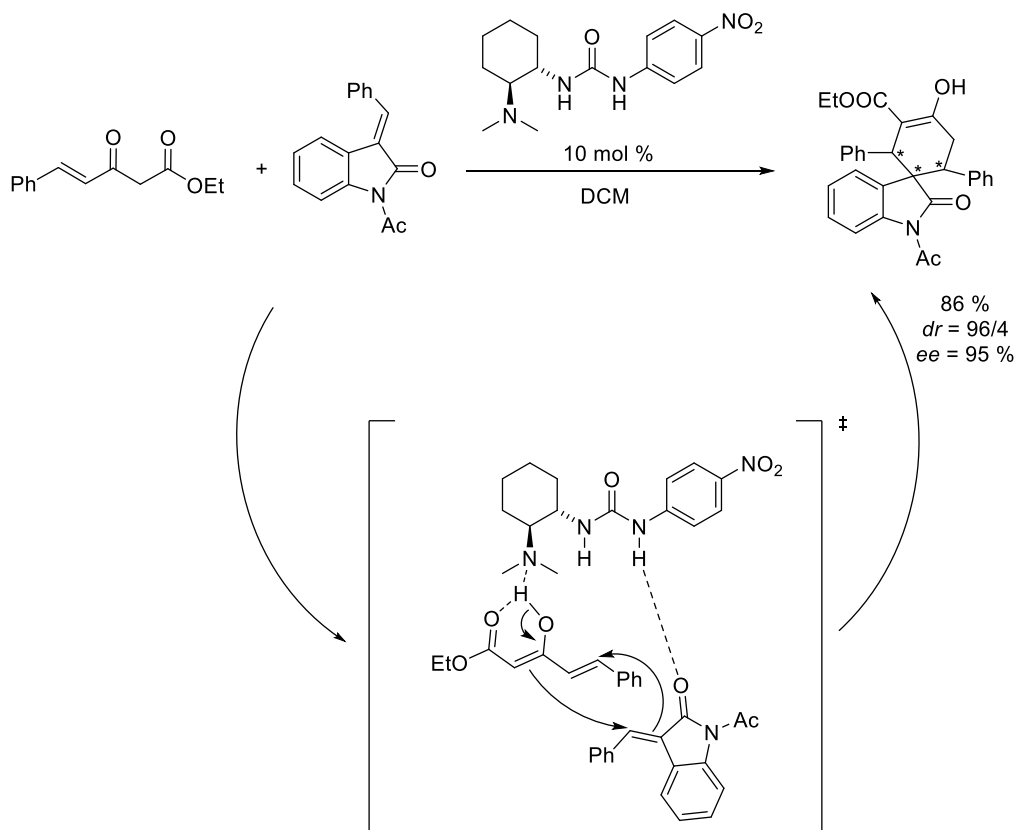


Schéma 11: Michael-Michaelova reakce

Chirální cinchoninový alkaloid byl použit Barbasem a kol. jako bifunkční katalyzátor při Michael-aldolové reakci 3-substituovaného oxindolu s alkylidenheterocyklem (Schéma 12). Kaskádová reakce poskytovala vysoce enantiomerně obohacené (97/3 % *ee*) *bis*-spirocyklické produkty ve vysokém izolovaném výtěžku (84 %) s výbornou diastereoselektivitou (96/4 *dr*).³⁴

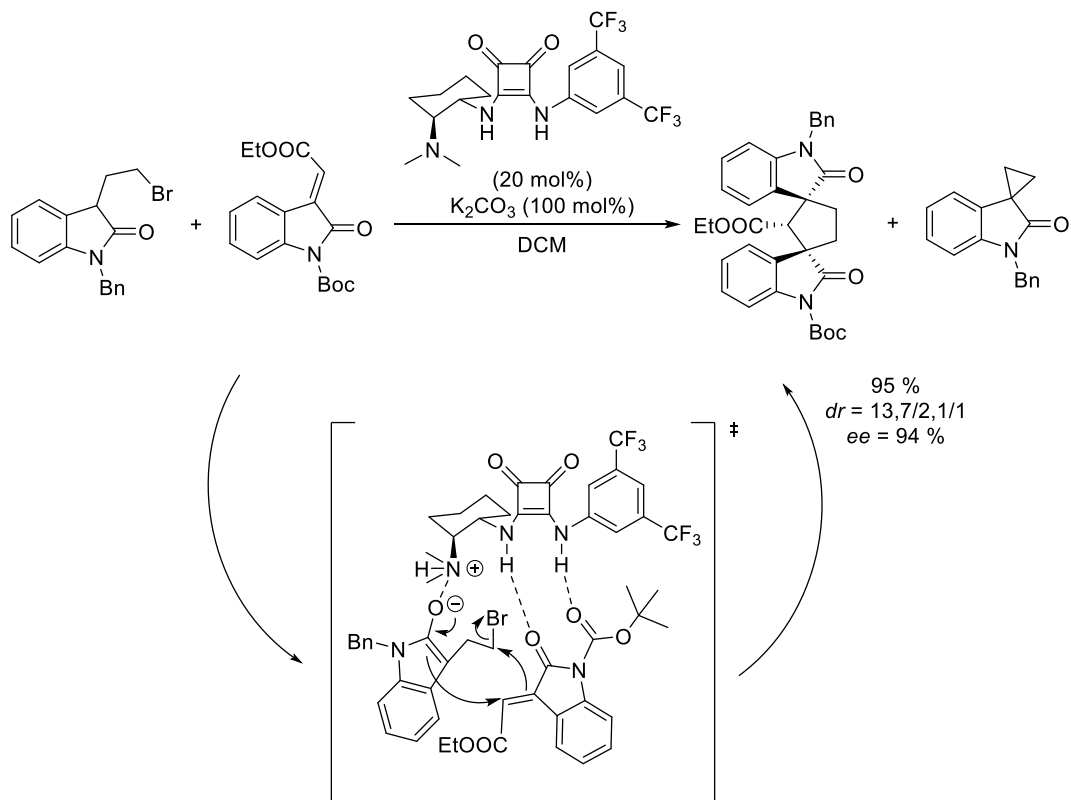


Schéma 13: Stereoselektivní kaskádová Michael-alkylační reakce

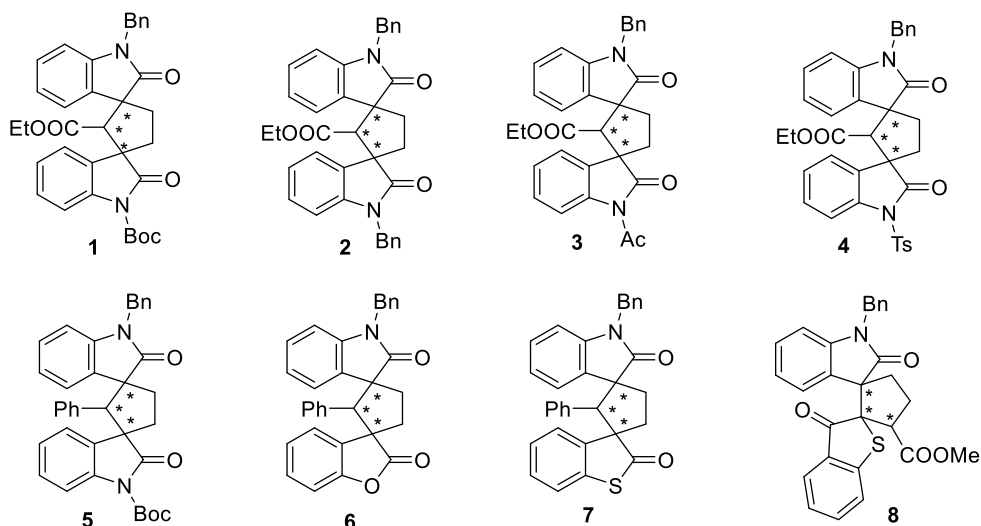
2. Cíle práce

Cílem této bakalářské práce byla stereoselektivní příprava *bis*-spirocyklických sloučenin za využití organokatalytického přístupu. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

1. Příprava alkylidenheterocyklů odvozených od oxindolu, benzothiofenonu a benzofuranonu, příprava dalších výchozích látek a achirálního bifunkčního katalyzátoru.
2. Optimalizace reakčních podmínek enantioselektivní kaskádové Michael-alkylační reakce pro přípravu *bis*-spirocyklických sloučenin.
3. Studium rozsahu použití této enantioselektivní kaskádové reakce na vybraných heterocyklických alkylidenderivátech.

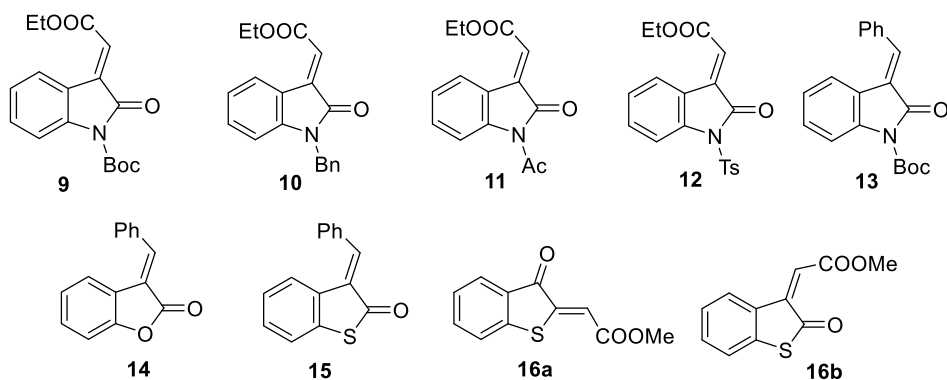
3. Výsledky a diskuse

Tato bakalářská práce je zaměřena na enantioselektivní syntézu *bis*-spirocyklických oxindolů **1-8**. Na obrázku 7 jsou navrženy *bis*-spirocyklické produkty připravené z alkyldenheterocyklů, které jsou různě *N*-substituované a alkyldenheterocyklů obsahujících kyslík a síru.



Obrázek 7: Navržené *bis*-spirocyklické sloučeniny

Bis-spirocyklické sloučeniny odvozené pouze od oxindolu (**1-5**) lze připravit pomocí kaskádové organokatalytické reakce (Michael/alkylační reakce) 1-benzyl-3-(2-bromoethyl)indolin-2-onu **21** s příslušným alkyldenheterocyklem **9** (viz Úvod, Schéma 13).³⁵ V této bakalářské práci byl rozsah původní známé metodiky rozšířen pro další benzyliden- a alkyldenheterocyklické deriváty (Obrázek 8).



Obrázek 8: Navržené benzyliden- a alkyldenheterocyklické deriváty

3.1 Příprava výchozích látek

3.1.1 Příprava *N*-benzyl-3-(2-bromethyl)oxindolu

Prvním krokem syntézy navrženého bromovaného derivátu oxindolu **21** bylo chránění kyslíku tryptofolu **17** pomocí *tert*-butyldimethylsilylové chránicí skupiny.³⁶ Reakce výchozího alkoholu **17** s *tert*-butyldimethylsilylchloridem v přítomnosti imidazolu poskytovala *O*-chráněný alkohol **18** ve výtěžku 88 % (Schéma 14). Následně byl chráněn amidový dusík benzylovou skupinou za použití hydridu sodného a benzylbromidu. Příslušný *O,N*-chráněný derivát **19** byl získán ve výtěžku 43 %. Nižšího výtěžku bylo dosaženo díky ztrátám během sloupcové chromatografie. Benzylovaný derivát **19** byl následně oxidován v prostředí dimethylsulfoxidu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Za těchto podmínek docházelo zároveň k odstranění *O*-silylové chránicí skupiny a příslušný alkohol **20** byl získán ve výtěžku 77 %. Hydroxylová skupina byla v následujícím kroku převedena na cílový bromid **21** pomocí modifikované Appelovy reakce za použití *N*-bromsukcinimidu jako zdroje bromu. Reakce poskytovala *N*-benzyl-3-(2-bromethyl)oxindol **21** ve výtěžku 55 %.

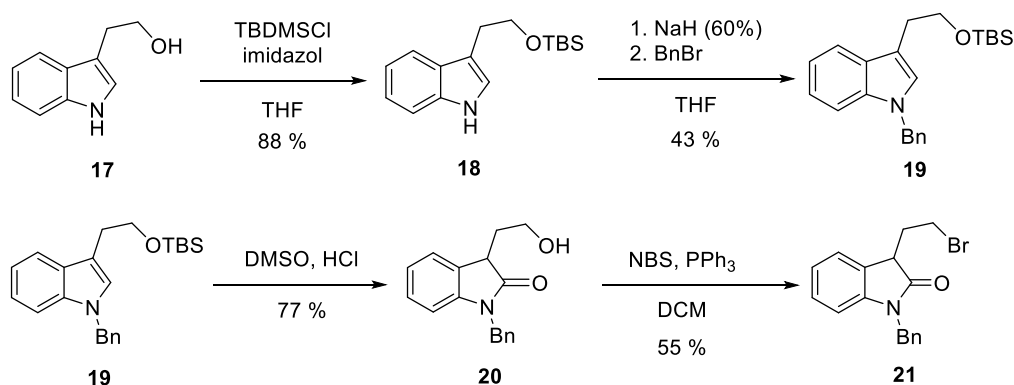


Schéma 14: Syntéza *N*-benzyl-3-(2-bromethyl)oxindolu

3.1.2 Příprava alkyldenheterocyklů obsahující esterovou skupinu

Navržené alkyldenheterocykly obsahující esterovou skupinu na dvojně vazbě (**9-12**, **16a-b**) byly připraveny pomocí Wittigovy reakce z příslušných *N*-chráněných isatinů **23a-d**, či thioisatinu **24**.

N-Boc chráněný isatin **23a** byl připraven reakcí isatinu **22** s di-*tert*-butyldikarbonátem v přítomnosti 4-(dimethylamino)pyridinu (Schéma 15) ve výtěžku 65 %.³⁷ Příprava *N*-benzyl isatinu **23b** probíhala jako substituční reakce benzylbromidu s deprotonovaným isatinem (pomocí NaH), příslušný *N*-benzylovaný isatin **23b** byl

získán ve výtěžku 71 %.³⁸ *N*-Acetyl isatin **23c** byl připraven acylací isatinu **22** acetanhydridem ve výtěžku 69 %.³⁹ Při přípravě *N*-tosyl isatinu **23d** byly použity analogické reakční podmínky, jako při přípravě *N*-benzyl isatinu **23b**, za použití tosylchloridu jako elektrofilu.³⁸ Příslušný *N*-tosyl isatin **23d** byl získán ve výtěžku 45 % (Schéma 15).

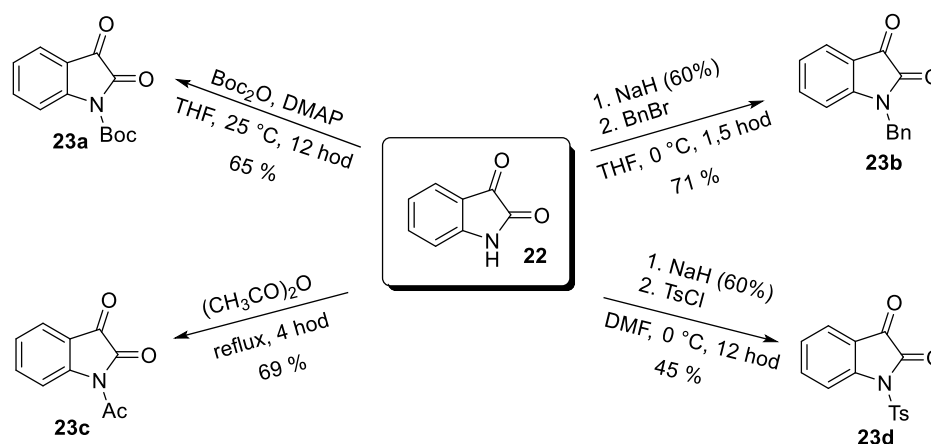


Schéma 15: Příprava *N*-substituovaných isatinů

Substituované isatiny **23a-d** a benzo[*b*]thiofen-2,3-dion **24** byly následně Wittigovou reakcí převedeny na příslušné alkylidenderocykly **9-12**, **16a-b**.⁴⁰

Pro substituované isatiny **23a-d** bylo použito Wittigovo činidlo ethyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25a**, pro thioisatin **24** byl použit methyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25b** z důvodu předchozího použití tohoto substrátu v naší výzkumné skupině. Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo reakcí *N*-benzylindolin-2,3-dionu **23b**, který činil 92 %. Ostatní *N*-substituované alkylidenderiváty **9**, **11**, **12** byly připraveny ve výtěžcích 70-72 % (Tabulka 1). Reakcí Wittigova činidla s výchozím thioisatinem **24** vznikla separovatelná směs regioizomerů **16a** a **16b**. 2-Alkylidenderivát **16a** byl získán ve výtěžku 48 % a 3-alkylidenderivát **16b** ve výtěžku 16 %. *N*-substituované alkylidenderocykly **9-12** byly získány jako *E* izomery, zatímco sírné alkylidenderocykly **16a-b** jako *Z* izomery. Relativní konfigurace alkylidenderocyklů byly potvrzeny na základě porovnání naměřených ¹H NMR spekter s literaturou (viz Experimentální část).

Tabulka 1: Wittigova reakce pro přípravu alkylidenheterocyklů

C1=CC=C(C=C1)C(=O)C(=O)X (1,0 ekv.) **23a-d, 24** + Ph3P=C(COOR)C (1,0 ekv.) **25a-b** $\xrightarrow{\text{THF}}$ C1=CC=C(C=C1)C(=O)C=C(COOR)X **9-12, 16a-b**

Reakce	X	Produkt	Teplota [°C]	Čas [hod]	Výtěžek [%]
1	N-Boc	 9	0	3	71
2	N-Bn	 10	0	1,5	92
3	N-Ac	 11	0	3	72
4	N-Ts	 12	0	3	70
5	S	 16a			48
		 16b	24	4	16

3.1.3 Příprava benzyldenheterocyklů

Benzyldenheterocykly byly připraveny pomocí Knoevenagelovy kondenzace benzofuran-2(3*H*)-onu **27**, benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-onu **29** či oxindolu **30**.⁴¹

2-Kumaranon **27** byl připraven intramolekulární esterifikací 2-hydroxyfenyloctové kyseliny v přítomnosti *p*-toluensulfonové kyseliny (Schéma 16). K odstraňování vznikající vody bylo použito Dean-Starkovy aparatury a 2-kumaranon **27** byl získán ve výtěžku 88 %.⁴²

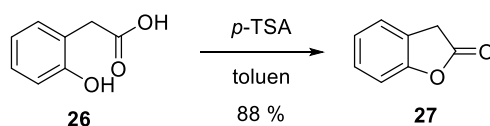


Schéma 16: Příprava 2-kumaranonu

Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on **29** byl připraven oxidací benzo[*b*]thiofen-2-yl-2-boronové kyseliny **28** peroxidem vodíku s výtěžkem 67 % (Schéma 4).⁴³ Ke snížení výtěžku oproti publikovanému (97 %) pravděpodobně došlo během čištění produktu **29** pomocí sloupcové chromatografie.

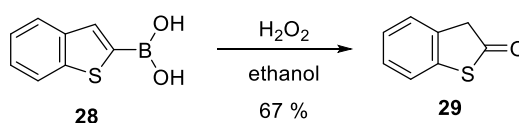
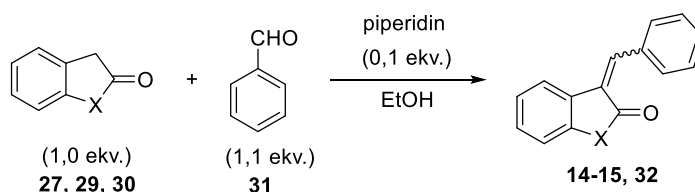


Schéma 10: Příprava benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-onu

Výše připravené heterocyklické sloučeniny **27**, **29** a oxindol **30** byly následně použity v Knoevenagelově kondenzaci s benzaldehydem **31** (Tabulka 2) za použití katalytického množství piperidinu.⁴¹ Nejvyššího výtěžku (75 %) bylo dosaženo u kondenzace sirného heterocyklu **29** (Reakce 2), zatímco nejnižší výtěžek (51 %) poskytla reakce 2-kumaranonu **27** s benzaldehydem **31** (Reakce 1). Ke ztrátám výtěžku produktu výtěžku mohlo dojít při čištění produktu sloupcovou chromatografií.

Tabulka 2: Knoevenagelovy kondenzace pro přípravu benzyldenheterocyklů



Reakce	X	Produkt	Teplota [°C]	Čas [hod]	E/Z	Výtěžek [%]
1	O	14	24	12	1/3,8	51
2	S	15	24	12	1/4,5	75
3	NH	32	80	1,5	20/1	60

V rámci studia organokatalytické cyklizace byla též věnována pozornost *N*-Boc chráněnému benzyldenoxindolu **13**. Tento derivát **13** byl připraven reakcí **32** s di-*tert*-butyldikarbonátem v přítomnosti katalytického množství 4-(dimethylamino)pyridinu ve výtěžku 94 % (Schéma 14).⁴⁴

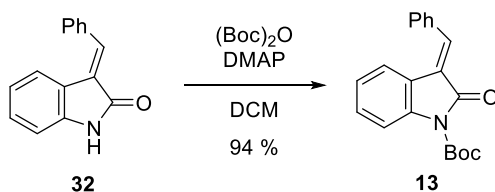


Schéma 14: Příprava *tert*-butyl (*E*)-3-benzyliden-2-oxoindolin-1-karboxylátu

3.2 Optimalizace reakčních podmínek organokatalytické cyklizace

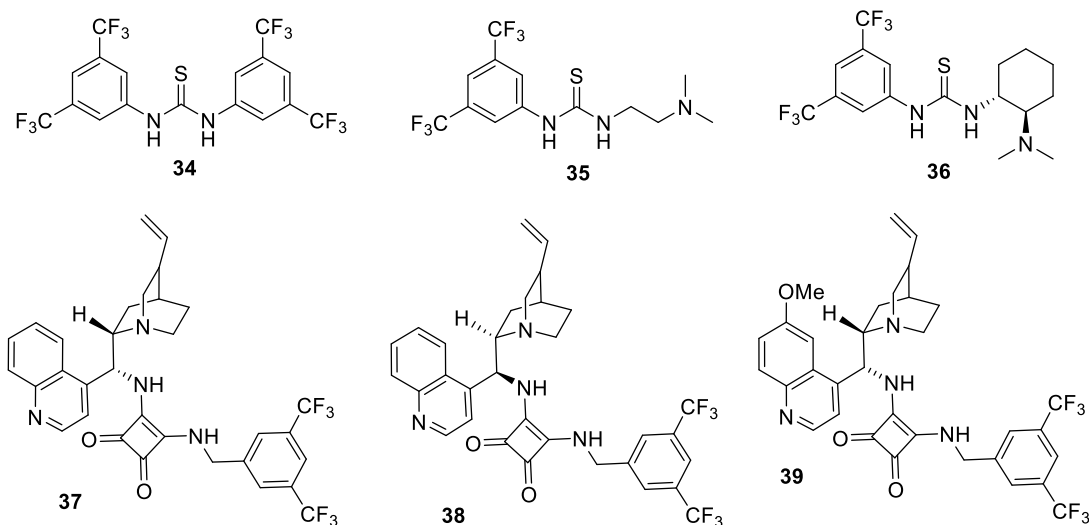
Pro přípravu navržených *bis*-spirocyklických sloučenin Michael-alkylační organokatalytickou reakcí bylo nezbytné ověřit a porovnat data se známou literaturou, případně optimalizovat reakční podmínky volbou katalyzátoru a báze. Pro volbu reakčních podmínek byla použita modelová reakce *tert*-butyl-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylátu **9** s 1-benzyl-3-(2-bromoethyl)indolin-2-onem **21**.³⁵

Autoři uveřejněné práce uvádějí jako vhodný organokatalyzátor derivát kyseliny čtverečné, či komerčně dostupný Takemotův katalyzátor **36**. Díky jeho dostupnosti byla organokatalytická metoda ověřena za použití Takemotova katalyzátoru **36**. V literatuře je uveden diastereoizomerní poměr 5,2/1/1, výtěžek 95 % a enantiomerní přebytek 89 % *ee* pro majoritní diastereomer. Námí zjištěný diastereoizomerní poměr modelové reakce katalyzované Takemotovým katalyzátorem **36** byl 8,1/2,6/1/0, výtěžek 71 % dvou izolovatelných majoritních diastereomerů (**1a-b**) a nedefinovaný výtěžek nedělitelné směsi minoritního diastereomeru **1c** s produktem intramolekulární cyklopropanace bromderivátu **33** (Tabulka 3, reakce 3).

Tabulka 3: Optimalizace reakčních podmínek

Reakce	Katalyzátor	Báze	Čas [hod]	Konverze ^a [%]	<i>d_r</i> ^a	1/33 ^a	Výtežek 1 [%] (1a/1b/1c/1d)	ee ^b [%]
1	34	K ₂ CO ₃	41	80	1/2,5/3,5/3,1	2,6/1	n.d./11/n.d./14	-
2	35	K ₂ CO ₃	24	100	6/1,9/4/1	10,1/1	38/10/24/5	-
3	36	K ₂ CO ₃	36	100	8,1/2,6/1/0	7,8/1	54/17/n.d./-	90/98/58/-
4	37	K ₂ CO ₃	41	100	1/1,2/1,7/0	1,2/1	13/14/n.d./-	77/90/53/-
5	38	K ₂ CO ₃	24	100	3,4/2,7/8,4/1	1,7/1	n.d./6/n.d./4	n.d./-88/8/27
6	39	K ₂ CO ₃	24	100	4,7/1,5/1/0	2,1/1	1/7/n.d./-	72/97/64/-
7	36	NaHCO ₃	19	93	12,2/5,2/5,9/1	9,9/1	44/17/n.d./5	86/66/68/29

^a určeno na základě ¹H NMR reakční směsi, ^b určen na základě HPLC analýzy produktu (s použití kolon s chirální stacionární fází)



Pro určení enantiomerního přebytku jednotlivých diastereomerů **1a-c** byla provedena racemická reakce za použití Schreinerovy thioamocoviny **34** jako achirálního katalyzátoru (Tabulka 3, reakce 1). Jak je patrné z tabulky, při použití Takemotova katalyzátoru **36** docházelo ke tvorbě diastereoizomeru **1a**, který se nepodařil izolovat v racemické reakci katalyzované Schreinerovou thioamocovinou. Pro určení enantioselektivity tohoto diastereoizomeru **1a** bylo nezbytné připravit jiný racemický katalyzátor poskytující též tento diastereoizomer **1a**. Z tohoto důvodu byl připraven

achirální katalyzátor **35** reakcí příslušného aminu **41** s 3,5-bis(trifluormethyl)fenylisothiokyanátem **40** ve výtěžku 59 % (Schéma 15).⁴⁵

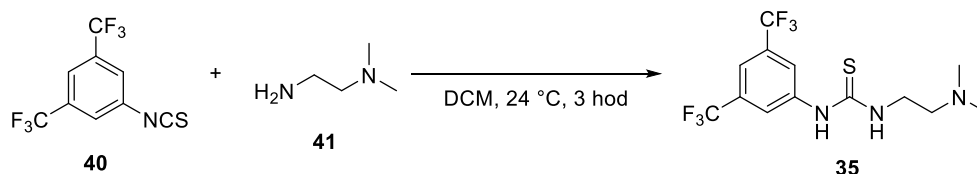


Schéma 15: Příprava katalyzátoru

Modelová reakce v přítomnosti námi připraveného katalyzátoru **35** (Tabulka 3, reakce 2) poskytovala též diastereomer **1a** získaný reakcí s Takemotovým katalyzátorem **36**, a proto mohla být určena enantioselektivita tohoto diastereomeru **1a** získaného v reakci 3 katalyzovaným Takemotovým katalyzátorem **36**. Enantiomerní přebytek jednotlivých distereomerů **1a-c** byl určen pomocí HPLC za použití kolon s chirální stacionární fází jako 90/98/58 % *ee*.

Autoři publikace nezmiňují použití bifunkčních katalyzátorů odvozených od chinolinových alkaloidů **37-39** (Rawalovy katalyzátory), přestože tyto katalyzátory byly úspěšně použity v jiných cyklizačních reakcích.⁴⁶ Proto jsme je též testovali pro uvedenou transformaci (Tabulka 3, reakce 4-6). Jejich použití nám však nepřineslo lepší výsledky ve smyslu výtěžku ani stereoselektivity modelové reakce v porovnání s Takemotovým katalyzátorem **36**. Naopak docházelo ke zvýšení tvorby cyklopropanu **33**, produktu intramolekulární cyklizace. Úhrnné výtěžky diastereomerních produktů **1** se nacházely v rozmezí 1-14 %.

Za účelem minimalizovat tvorbu cyklopropanu **33** byl studován efekt báze na průběh modelové reakce v přítomnosti Takemotova katalyzátoru **36**. Použitím slabší anorganické báze bylo docíleno většího poměru *bis*-spirocyklizačních produktů **1** oproti cyklopropanu **33**. Na druhou stranu stereoselektivita modelové reakce (dia- a enantio-) byla nižší než v případě použití uhličitanu draselného jako báze. (Tabulka 3, reakce 7).

Na základě našeho pozorování modelové reakce byly stanoveny jako optimální podmínky: použití Takemotovy chirální thiomocoviny **36** jako katalyzátoru a uhličitanu draselného jako báze (podmínky shodné s literaturou). Za těchto podmínek byly získány dva izolovatelné diastereoizomerní produkty ve výtěžku 54 % (**1a**) resp. 17 % (**1b**). Třetí diastereoizomer **1c** byl izolován jako směs s produktem intramolekulární cyklopropanace **33**. Poměr vzniku hlavního produktu **1** a vedlejšího produktu **33** reakce činil 7,8/1. Diastereoselektivní poměr modelové reakce byl 8,1/2,6/1/0 a optická čistota

jednotlivých diastereomerů byla 90/98/58 % *ee*. Optimalizované reakční podmínky byly použity pro studium rozsahu této reakce u dalších připravených alkyldenheterocyklických derivátů.

3.3 Studium rozsahu organokatalytické spirocyklizační reakce

Kaskádovou Michael-alkylační reakcí byly připraveny *bis*-spirocyklické sloučeniny **1-4**, **8** (Schéma 16). Na základě získaných výsledků lze pozorovat významný vliv substituentu dvojně vazby alkyldenheterocyklu na průběh spirocyklizační reakce.

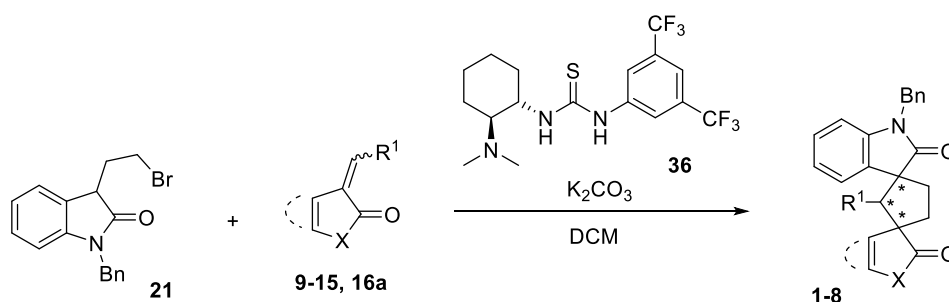
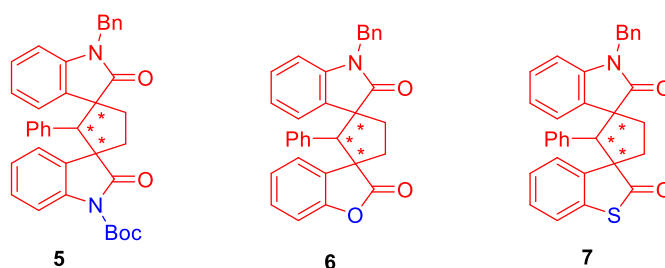


Schéma 16: Kaskádová Michael-alkylační reakce

V případě výchozích ester-alkyldenheterocyklů **9-12**, **16a** způsobuje přítomnost esterové skupiny vyšší polarizaci dvojně vazby. Z toho důvodu je dvojná vazba lepším Michaelovým akceptorem v prvním kroku kaskádové reakce. Naopak malá míra polarizace dvojně vazby je možným důvodem pro neúspěšné použití benzyldenheterocyklů **13-15** pro spirocyklizační reakci. Organokatalytické spirocyklizační reakce těchto benzyldenheterocyklů poskytly ve všech případech pouze produkt intramolekulární cyklopropanace výchozího bromderivátu **21** (Obrázek 7).

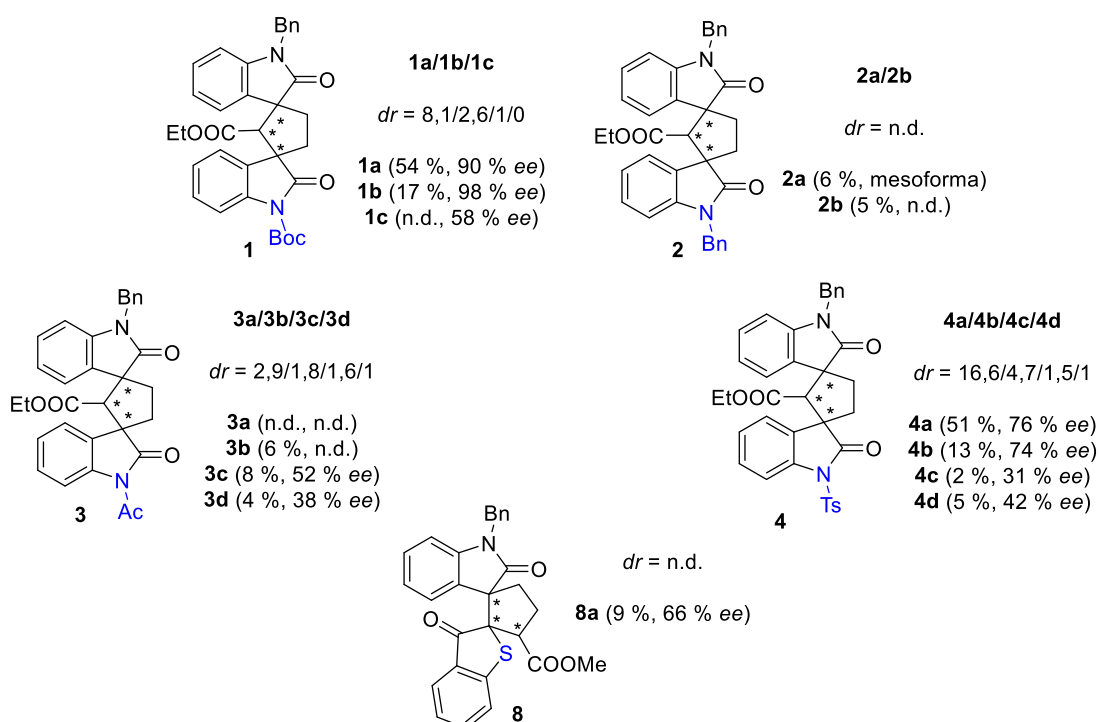


Obrázek 3: Nepřipravené *bis*-spirocyklické sloučeniny

Dále byl pozorován vliv *N*-chránících skupin alkyldenheterocyklů na diastereoselektivitu a enantioselektivitu reakce. V případě *N-tert*-butoxykarbonylu **9**, *N*-acetylu **11** a *N*-tosylu **12** docházelo ke vzniku *bis*-spirocyklů **1**, **3**, **4** s vyšší výtěžkem, než-li v případě *N*-benzylu **10**. Rozdíl ve výtěžcích může být způsoben absencí

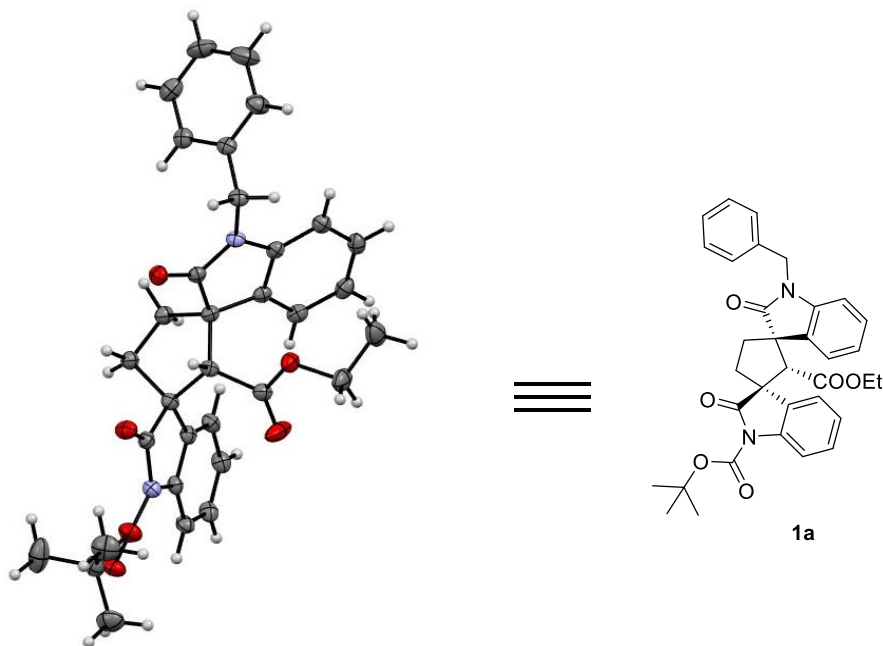
nekovalentní interakce mezi chránicí skupinou, mající charakter akceptoru vodíkových vazeb, a katalyzátorem v tranzitním stavu.

N-Benzylovaný *bis*-spirocyklický produkt **2** vznikal jako směs tří diastereoizomerů, kde dva čisté diastereoizomery byly izolovány s výtěžkem 6 (**2a**) a 5 % (**2b**). Diastereizomer **2a** představoval mesoformu, a u diastereomeru **2b** se nepodařilo najít vhodné podmínky pro separaci pomocí HPLC za použití kolon s chirální stacionární fází. Organokatalytická reakce *N*-acetylindolin-2,3-dionu **15c** poskytla příslušné *bis*-spirocyklické sloučeniny **3** v diastereoizomerním poměru **3a/3b/3c/3d** = 2,9/1,8/1,6/1. Diastereomer **3a** byl izolován v nedělitelné směsi s cyklopropanem **33**, ostatní diastereomery **3b-d** byly získány ve výtěžku 6 (**3b**), 8 (**3c**), 4 % (**3d**). Optická čistota diastereomerů **3c** a **3d** byla určena jako 52 a 38 %, u diastereomerů **3a** a **3b** nebyly nalezeny vhodné podmínky pro separaci pomocí HPLC za použití kolon s chirální stacionární fází. Použitím alkyliidenheterocyklu obsahujícího *N*-tosyl **12**, jakožto vhodného akceptoru vodíkových vazeb bylo dosaženo nejlepší diastereoselektivity (**4a/4b/4c/4d** = 16,6/4,7/1,5/1), avšak nižších enantiomerních přebytků (*ee* = 76/74/31/42 %). Výtěžky jednotlivých diastereomerů činily 51/13/2/5 %. Při použití sírného alkyliidenderivátu **16a** vznikala neidentifikovatelná směs diastereoizomerů a necyklických produktů. Na druhou stranu byl úspěšně separován jeden čistý diastereoizomer **8a** ve výtěžku 9 % a enantiomerním přebytkem 66 % (Obrázek 8).



Obrázek 8: Připravené *bis*-spirocyklické sloučeniny

Rentgenostrukturní analýzou byla stanovena relativní konfigurace majoritního diastereoizomeru **1a** z racemického vzorku. Absolutní konfigurace byla určena na základě porovnání optické otáčivosti enantiomerně obohaceného diastereoizomeru **1a** s hodnotami uvedenými v literatuře.³⁵ Optická otáčivost diastereoizomeru **1a** byla podle literatury $[\alpha]_D^{25} = +34$ ($c = 1,00$, CHCl_3) a enantiomerní přebytek činil 94 %. Experimentálně naměřená optická otáčivost byla pro diastereoizomer **1a** $[\alpha]_D^{20^\circ\text{C}} = +14,9$ ($c = 1,54$, CHCl_3) a enantiomerní přebytek byl 90 %.



Obrázek 4: Rentgenostrukturní analýza

Z provedeného rozsahu použití této organokatalytické cyklizační reakce byl potvrzen výrazný vliv substituentů na dvojně vazbě alkyliidenheterocyklů a taktéž vliv jejich *N*-substituentů na efektivitu, enantioselektivitu a diastereoselektivitu reakce. Přítomnost elektrondeficitní esterové skupiny na násobné vazbě heterocyklického alkylidenu se ukázala být nezbytná pro úspěšné provedení spirocyklizační reakce. Vedle toho substituenty na amidovém dusíku (Boc, Ac, Ts) alkylidenu, které umožnily vodíkovou interakci s katalyzátorem, poskytovaly spirocyklické produkty s vyšší enantio- a diastereomerní čistotou.

4. Experimentální část

4.1 Obecné poznatky k experimentální části

Průběh reakcí a čistota látek byla sledována pomocí TLC desek Kieselgel 60 F 254 (Merck). Detekce TLC desek byla provedena pomocí UV lampy, model NU – 6KL o vlnové délce 254 nm. Následně byly TLC desky vyvolány pomocí detekčního činidla–AMC, které bylo připraveno rozpuštěním kyseliny fosfomolybdenové (25 g) a dihydrátu síranu ceričitého (10 g) ve vodného roztoku kyseliny sírové (1 l; 1,2 M).

Sloupcová kapalinová chromatografie byla prováděna za použití silikagelu Fluka 60 (40-63 μm) jako stacionární fáze.

Pro odpaření volatilních rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200.

Pro charakterizaci produktů technikou nukleární magnetické rezonance (NMR) byly použity přístroje Bruker AVANCE III HD 400. Spektra ^1H byla měřena při frekvenci 400,13 MHz a ^{13}C při 100,61 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena ^1H spektra při frekvenci 600,17 MHz a ^{13}C spektra při 150,91 MHz. Připravené látky byly pro NMR analýzu rozpuštěny v deuterovaném chloroformu, jehož chemický posun (δ) pro ^1H spektra je $\delta_{\text{H}} = 7,26$ ppm a pro ^{13}C spektra je $\delta_{\text{C}} = 77,00$ ppm a v deuterovaném DMSO, jehož chemický posun (δ) pro ^1H spektra je $\delta_{\text{H}} = 2,50$ ppm a pro ^{13}C spektra je $\delta_{\text{C}} = 39,52$ ppm. V NMR výpisech spekter je z důvodu lepší orientace používána desetinná tečka místo čárky.

Pro stanovení molekulové hmotnosti technikou hmotnostní spektrometrie s nízkým rozlišením byl použit přístroj amaZon SL, vzorek byl rozpuštěn v methanolu. Pro stanovení molekulové hmotnosti s vysokým rozlišením byl použit přístroj Agilent 6530 Q-TOF LC/MS a vzorek rozpuštěn v acetonitrilu. Použitá ionizační metoda vzorku je uvedena u každého produktu.

Spektra infračervené spektroskopie byla měřena na přístroji Nicolet Avatar 370 FTIR. Měřeno bylo metodou difuzní reflektance (DRIFT) v bromidu draselném.

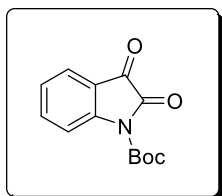
Specifické otáčivosti byly měřeny přístrojem AUTOMATIC POLARIMETR Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Hodnoty specifické otáčivosti jsou uváděny v $10^{-1} \cdot \text{Deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$.

Ke stanovení enantiomerního přebytku látek byl použit HPLC chromatograf SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Separace enantiomerů

byla provedena s pomocí kolony s chirální stacionární fází Daicel Chiralpak® (IA, IB, IC, IG, OD-H, AD-H).

4.2 Příprava výchozích látek a katalyzátoru

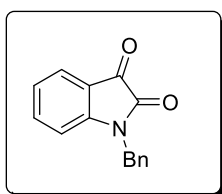
tert-Butyl 2,3-dioxindolin-*N*-1-karboxylát (**23a**)



Látka **23a** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁷ K roztoku 4-(dimethylamino)pyridinu (0,420 g; 0,340 mmol; 0,05 ekv.) v THF (34 ml) byl přidán isatin **22** (1,00 g; 6,79 mmol; 1,0 ekv.). K míchanému roztoku byl přidán po částech Boc₂O (1,63 g; 7,46 mmol; 1,1 ekv.) za laboratorní teploty. Konverze výchozího isatinu **22** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 1:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Po vymizení výchozí látky **22** byla reakce ukončena přidáním vody (75 ml). Vzniklá suspenze byla zfiltrována (frita S4), filtrační koláč byl promyt destilovanou vodou (3×10 ml) a sušen za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **23a** (1,08 g; 65 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁴⁷

t.t. = 125,6 °C (dle lit.⁴⁸ t.t. = 125-126 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8.08 (dt, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₃H₁₃NO₄ [M+H]⁺: 248,09; nalezeno: 248,08

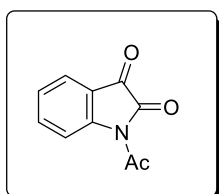
N-Benzylindolin-2,3-dion (**23b**)



Látka **23b** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁸ K roztoku isatinu **22** (1,32 g; 9,00 mmol; 1,0 ekv.) v DMF (45 ml) při 0 °C byl po částech přidán hydrid sodný (60% olejová suspenze, 0,380 g; 9,45 mmol; 1,05 ekv.). Vzniklá suspenze byla míchána při této teplotě po dobu 15 min. K tomuto roztoku byl po kapkách přidán benzylbromid (1,20 ml; 9,90 mmol; 1,1 ekv.). Konverze výchozího isatinu **22** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 1:1). Reakční směs míchána po dobu 15 min při 0 °C. Po vymizení výchozí látky byla reakce ukončena opatrným přidáním vody (150 ml). Vzniklá suspenze byla zfiltrována (frita S4), filtrační koláč byl promyt ethanolom (3×10 ml) a produkt dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **23b** (1,52 g; 71 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁴⁹

t.t. = 127,8 °C (dle lit.⁵⁰ t.t. = 126-127 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7.61 (ddd, *J* = 7.5, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz; 1H), 6.78 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₁₁NNaO₂ [M+Na]⁺: 260,07; nalezeno: 260,16.

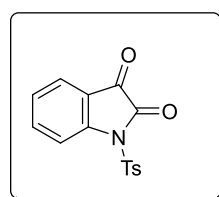
N-Acetylundolin-2,3-dion (23c)



Látka **23c** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře³⁹ Roztok isatinu (1,00 g; 6,79 mmol; 1,0 ekv.) v acetanhydridu (2,30 ml; 24,4 mmol; 3,6 ekv.) byl zahříván pod zpětným chladičem na teplotu 140 °C (teplota olejové lázně). Konverze výchozího isatinu **22** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 1:1). Při této teplotě byla reakční směs míchána po dobu 4 hodin. Po vymizení výchozí látky **22** byla reakční směs ochlazená na teplotu laboratoře, což vedlo k vysrážení produktu. Ten byl zfiltrován (frita S4), filtrační koláč byl promyt diethyletherem (3×25 ml) a dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutooranžová krystalická látka **23c** (0,880 g; 69 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.^{51,39}

t.t. = 145,3 °C (dle lit.⁵² t.t. = 146-147 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 8.44 (dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.80 (ddd, *J* = 7.6, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.73 (ddd, *J* = 8.3, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₀H₇NNaO₃ [M+Na]⁺: 212.03, nalezeno: 212.04.

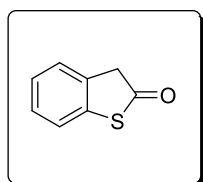
N-Tosylundolin-2,3-dion (23d)



Látka **23d** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁹ K roztoku isatinu (1,00 g; 6,79 mmol; 1,0 ekv.) v DMF (33 ml) byl po částech přidán NaH (60% olejová suspenze; 0,170 g; 7,12 mmol; 1,05 ekv.) při 0 °C. Vzniklá suspenze byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut. K tomuto roztoku byl přidán *p*-toluensulfonyl chlorid (1,42 g, 7,46 mmol; 1,1 ekv.) Konverze výchozího isatinu **22** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 1:1). Reakční směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc. Reakce byla ukončena opatrným přidáním vody (150 ml). Vzniklá suspenze byla zfiltrována (frita S4), filtrační koláč byl promyt vodou (3×10 ml) a dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutooranžová krystalická látka **23d** (0,910 g; 45 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁵³

t.t. = 203,0 °C (dle lit.⁵⁴ t.t. = 206 °C); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ_{H} = 8.08 (dt, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.29 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm; MS (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₅H₁₁NO₂S [M]⁺: 301,04; nalezeno: 301,23

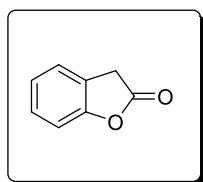
Benzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (29)



Látka **29** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁴³ K roztoku boronové kyseliny **28** (1,00 g; 5,61 mmol; 1,0 ekv.) v ethanolu (10 ml) byl přikapán roztok peroxidu vodíku (30% vodný roztok, 1,84 ml; 6,73 mmol; 1,2 ekv.) za laboratorní teploty. Konverze výchozí boronové kyseliny **28** na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 5:1). Reakční směs byla ponechána míchat při teplotě laboratoře po dobu 24 hodin. Po vymizení výchozí látky **28** byla reakční směs zahuštěna na RVO (pouze pro odstranění přebytečného ethanolu), vzniklá vodná suspenze produktu byla zředěna vodou (20 ml). Vodná fáze byla extrahována chloroformem (3×20 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí bezvodého MgSO₄, po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Získaný surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 19:1). Tímto postupem byla připravena bílá pevná amorfnní látka **29** (0,560 g; 67 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁵⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 7.36 – 7.21 (m, 4H), 3.97 (s, 2H) ppm; MS (ESI–) m/z : vypočteno pro C₈H₆OS [M-H][–]: 149,06, nalezeno: 149,07.

Benzofuran-2(3*H*)-on (27)

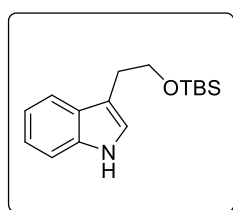


Látka **27** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁴² K roztoku 2-hydroxyfenoctové kyseliny **26** (2,00 g; 13,2 mmol; 1,0 ekv.) v toluenu (28 ml) byla přidána *p*-toluensulfonová kyselina (0,250 g; 1,32 mmol; 0,1 ekv.). Reakční směs byla míchána při teplotě 110 °C za použití Dien-Starkovy aparatury pro kontinuální zachytávání vznikající vody. Konverze výchozí 2-hydroxyfenoctové kyseliny **26** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána při teplotě 110 °C po dobu 2,5 hod, po vymizení výchozí látky **26** byla reakční směs ochlazena na teplotu laboratoře. Organická fáze byla promyta nasyceným roztokem NaHCO₃ (3×30 ml) a nasyceným roztokem NaCl (1×30

ml). Vodná fáze byla extrahována ethyl-acetátem (2×10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí bezvodého MgSO₄, po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Surový produkt byl dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena bílá pevná amorfnní látka **27** (1,55 g; 88 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁵⁶

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ_H = 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 3.73 (s, 2H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₁₀NaO₂ [M+Na]⁺: 245,06, nalezeno: 245,08.

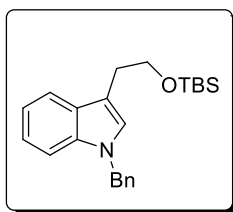
3-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-1*H*-indol (**18**)



Látka **18** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁶ K roztoku tryptofolu **17** (0,100 g; 6,20 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém THF (13 ml) byl pod argonovou atmosférou přidán po částech imidazol (0,510 g; 7,44 mmol; 1,2 ekv.) při 0 °C. K tomuto roztoku byl po částech přidán *tert*-butyldimethylsilyl chlorid (1,12 g; 7,44 mmol; 1,2 ekv.). Konverze výchozího tryptofolu **17** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Po 12 hod byl k reakční směsi přidán imidazol (0,211 g; 3,10 mmol; 0,5 ekv.) a *tert*-butyldimethylsilyl chlorid (0,467 g; 3,10 mmol; 0,5 ekv.). Po 1 hod byl k reakční směsi přidán imidazol (0,211 g; 3,10 mmol; 0,5 ekv.) a *tert*-butyldimethylsilyl chlorid (0,467 g; 3,10 mmol; 0,5 ekv.). Reakční směs byla míchána přes noc. Po vymizení výchozího **17** byla reakce ukončena přidáním vody (30 ml). Vodná fáze byla promyta ethyl-acetátem (3×25 ml). Spojené organické fáze byly promyty solankou (2×20 ml) a následně sušeny pomocí bezvodého MgSO₄. Po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Tímto postupem byla připravena bílá pevná amorfnní látka **18** (1,51 g; 88 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁵⁷

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.95 (s, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.36 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 7.7, 7.1 Hz, 2H), 3.00 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 0.8 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₆H₂₅NNaOSi [M+Na]⁺: 298,16, nalezeno: 298,17.

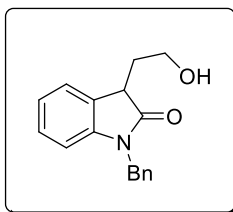
***N*-Benzyl-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-1*H*-indol (19)**



Látka **19** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁶ K roztoku indolu **18** (1,30 g; 4,70 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém THF (16 ml) byl při 0 °C po částech přidán NaH (60% olejová suspenze; 0,23 g; 5,64 mmol; 1,2 ekv.) pod argonovou atmosférou. Vzniklá suspenze byla míchána při 0 °C po dobu 10 min. K tomuto roztoku byl po kapkách přidán benzylbromid (0,670 ml; 5,64 mmol; 1,2 ekv.). Konverze výchozího indolu **18** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 10:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Po vymizení výchozí látky **18** byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (25 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla promyta ethyl-acetátem (4×25 ml). Spojené organické fáze byly promyty solankou (1×50 ml) a následně byly vysušeny pomocí bezvodého Na₂SO₄. Po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze Hex:EtOAc = gradient polarity mobilní fáze 20:1 až 15:1) a dosušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byl připraven bezbarvý olej **19** (0,770 g; 43 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁵⁸

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.61 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 7.16 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.96 (s, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (td, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.02 (s, 6H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₂₃H₃₁NNaOSi [M+Na]⁺: 388,20, nalezeno: 388,25.

***N*-Benzyl-3-(2-hydroxyethyl)indolin-2-on (20)**

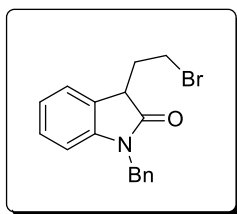


Látka **20** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁶ K roztoku indolu **19** (0,500 g; 1,30 mmol; 1,0 ekv.) v dimethylsulfoxidu (2,5 ml) byla při laboratorní teplotě po kapkách přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3,50 ml). Vzniklá směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 hodiny. Konverze výchozího indolu **19** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Po vymizení výchozí látky **19** byla reakce ukončena nalitím reakční směsi na ledovou tříšť (30 ml). Za stálého míchání byl přidáván nasycený roztok NaHCO₃ (30 ml), dokud nebylo pozorováno neutrální pH směsi. Následně byla vodná fáze promyta pomocí EtOAc (2×50 ml). Spojené organické fáze byly promyty

nasyceným roztokem chloridu sodného (3×50 ml) a následně vysušeny pomocí bezvodého Na₂SO₄. Po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: CH₂Cl₂:MeOH = 3:1). Tímto postupem byla připravena bílá pevná amorfnní látka **20** (0,270 g; 77 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁵⁹

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.30 (s, 6H), 7.18 (tt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 4.99 – 4.86 (m, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 9.0, 6.8, 5.2 Hz, 1H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₇H₁₇NNaO₂ [M+Na]⁺: 290,12, nalezeno: 290,15.

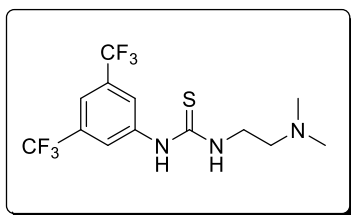
N-Benzyl-3-(2-bromethyl)indolin-2-on (**21**)



Látka **21** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.³⁶ K roztoku indolinonu **20** (0,500 g; 1,90 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém dichlormethanu (5 ml) byl při 0 °C přidán trifenyfosfin (0,550 g; 2,10 mmol; 1,1 ekv.) a *N*-brosukcinimid (0,370 g; 2,10 mmol; 1,1 ekv.). Konverze výchozího indolinonu **20** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 1:1). Suspenze byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 hod a 15 min. Po vymizení výchozí látky **20** byla reakce ukončena přidáním vody (10 ml). Organická fáze byla oddělena a vodná fáze byla promyta dichlormethanem (3×30 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (1×55 ml) a následně sušeny pomocí bezvodého Na₂SO₄. Po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 7:1). Tímto postupem byla připravena bílá pevná amorfnní látka **21** (0,350 g; 55 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶⁰

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.36 – 7.22 (m, 6H), 7.19 (td, 1H), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 3.61 (ddd, *J* = 10.1, 7.5, 6.5 Hz, 1H), 2.58 – 2.36 (m, 2H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₈NaO₃S [M+Na]⁺: 352,03, nalezeno: 352,08.

1-(3,5-Bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(2-(dimethylamino)ethyl)thiomočovina (**35**)



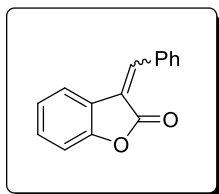
Látka **35** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁴⁵ K roztoku isothiokyanátu **40** (0,350 ml; 1,80 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl za laboratorní teploty pod argonovou atmosférou přidán *N,N*-dimethylethylendiamin **41** (0,160 g; 1,80 mmol; 1,0 ekv.). Konverze výchozího isothiokyanátu **40** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: CH₂Cl₂:MeOH = 10:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Po vymizení výchozí látky **40** byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze CH₂Cl₂:MeOH = 10:1). Tímto postupem byla připravena bílá krystalická látka **35** (0,380 g; 59 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶¹

t.t. = 151,6 °C (dle lit.⁶² t.t. = 151-153 °C); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ_H = 10.37 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.28 (s, 6H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₃H₁₆F₆N₃S [M+H]⁺: 360,09, nalezeno: 360,10.

4.3 Obecný postup I: Knoevenagelova kondenzace

Knoevenagelovy kondenzace byly provedeny dle postupu uvedeného v literatuře.⁴⁴ K roztoku výchozí heterocyklické látky **27**, **29**, či **30** (1,92 mmol, 1,0 ekv.) v ethanolu (3,5 ml odpovídá 1,92 mmol heterocyklické látky) byl přidán benzaldehyd **31** (1,05 ekv.) a piperidin (0,1 ekv.). Konverze výchozích heterocyklických sloučenin byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze je uvedena u každého substrátu). Reakční směs byla míchána po dobu uvedenou v popisu jednotlivých substrátů při laboratorní teplotě, po vymizení výchozí látky byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (použité mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých substrátů).

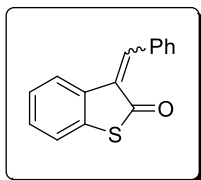
(*E/Z*)-3-Benzylidenbenzofuran-2(3*H*)-on (**14**)



Pro přípravu látky **14** byl použit obecný postup I. Konverze výchozího benzofuranonu **27** (0,500 g; 3,72 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla ponechána míchat při teplotě laboratoře přes noc. Po vymizení výchozí látky **27** byla reakční směs zahuštěna na RVO, a poté byla dělena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 10:1). Surový produkt byl poté rozpuštěn v chloroformu (30 ml), extrahován nasyceným roztokem NaHSO₃ (3×10 ml) a na závěr solankou (1×15 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí bezvodého MgSO₄, po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Jelikož tímto postupem nebyl odstraněn veškerý benzaldehyd byla k roztoku produktu v diethyletheru (20 ml) přidán NaHSO₃ (1,00 g). Tato směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc. Suspenze byla zfiltrována (frita S4), filtrační koláč byl promyt diethyletherem (3×10 ml). Filtrát byl odpařen na RVO a surový produkt byl následně sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena směs *E/Z* izomerů (*E/Z* = 1/3,8) jako žlutá krystalická látka **14** (0,420 g; 51 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶³

t.t. = 100,6 °C (dle lit.⁶⁴ t.t. = 105-106 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): [izomer *E* – H'; izomer *Z* – H] δ_{H} = 8.21 – 8.16 (m, 2H'), 7.88 (s, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.64 (s, 1H'), 7.56 (s, 1H'), 7.55 – 7.45 (m, 3H+3H'), 7.34 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H+1H'), 7.18 (td, 1H'), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H'), 7.04 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₁₀NaO₂ [M+Na]⁺: 245,06, nalezeno: 245,07

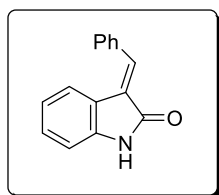
(*E/Z*)-3-Benzylidenebenzo[*b*]thiofen-2(3*H*)-on (**15**)



Pro přípravu látky **15** byl použit obecný postup I. Konverze výchozího benzothiofenonu **29** (0,300 g; 2,00 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána při teplotě laboratoře přes noc. Po vymizení výchozí látky **29** byla reakční směs dělena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 10:1). Surový produkt byl rozpuštěn v chloroformu (30 ml) a extrahován nasyceným roztokem NaHSO₃ (3×10 ml), a poté sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena směs *E/Z* izomerů (*E/Z* = 1/4,5) jako oranžová pevná amorfni látka **15** (0,330 g; 70 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): [izomer *E* – H'; izomer *Z* – H] δ_H = 7.98 – 7.93 (m, 2H), 7.82 (s, 1H'), 7.61 – 7.54 (m, 3H'+2H, překryto), 7.50 – 7.41 (m, 3H'+3H, překryto), 7.38 – 7.33 (m, 1H'), 7.33 (dd, *J* = 3.2, 1.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H'+1H, překryto), 7.00 (ddd, *J* = 8.0, 7.4, 1.3 Hz, 1H') ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₁₀NaOS [M+Na]⁺: 261,04, nalezeno: 261,06.

(*E*)-3-Benzylidenindolin-2-on (**32**)



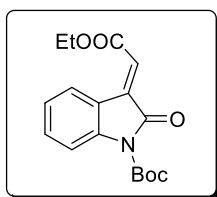
Pro přípravu látky **32** byl použit obecný postup I. Konverze výchozího 2-oxindolu **30** (1,00 g; 7,50 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny při teplotě 80 °C, po vymizení výchozí látky **30** byla zahuštěna na RVO. Vysrážená pevná látka byla zfiltrována (frita S4), promyta ethanolem (3×15 ml) a sušena za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **32** (1,00 g; 60 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶⁶

E/Z = 20/1; t.t. = 175,1 °C (dle lit.⁶⁷ t.t. = 174-175 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7,84 (s, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,5 Hz, 3H), 7,51 – 7,40 (m, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H) ppm; MS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₅H₁₂NO [M+H]⁺: 222,09, nalezeno: 222,09.

4.4 Obecný postup II: Wittigova reakce

Wittigovy reakce byly provedeny dle postupu uvedeného v literatuře.⁷⁰ K roztoku výchozí heterocyklické látky **23a-d** či **24** (1,0 ekv.) v THF (5 ml odpovídá 5,00 mmol) bylo při teplotě 0 °C přidáno příslušné Wittigovo činidlo **25a-b** (1,0 ekv.). Konverze výchozích heterocyklických sloučenin **23a-d**, **24** na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze je uvedena u každé látky). Reakční směs byla míchána po dobu uvedenou v popisu jednotlivých substrátů při laboratorní teplotě. Po vymizení výchozí látky **23a-d**, **24** byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (použití mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých substrátů) a sušen za sníženého tlaku.

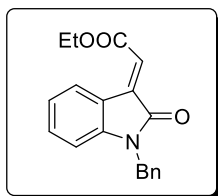
***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9)**



Pro přípravu látky **9** byl použit obecný postup II. Jako Wittigovo činidlo byl použit ethyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25a**. Konverze výchozího substituovaného isatinu **23a** (0,500 g; 2,00 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 4:1). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hod. Bylo přidáno Wittigovo činidlo (0,2 ekv.) a reakční směs byla míchána dalších 45 min. Po vymizení výchozí látky **23a** byla reakční směs zahuštěna na RVO a dělena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 8:1). Surový produkt byl sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **9** (0,453 g; 71 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶⁸

t.t. = 77,9 °C (dle lit.⁶⁹ t.t. = 71-73 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 8.71 – 8.65 (dd, 1H), 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.19 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₇H₁₉NNaO₅ [M+Na]⁺: 340,12, nalezeno: 340,16.

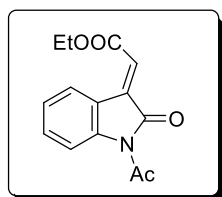
Ethyl-(*E*)-2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidene)acetát (10)



Pro přípravu látky **10** byl použit obecný postup II. Jako Wittigovo činidlo byl použit ethyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25a**. Konverze výchozího substituovaného isatinu **23b** (1,19 g; 5,00 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 4:1). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1,5 hod. Po vymizení výchozí látky **23b** byla reakční směs čištěna pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 4:1). Tímto postupem byla připravena oranžová krystalická látka **10** (1,35 g; 92 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁷⁰

t.t. = 79,3 °C (dle lit.⁷¹ t.t. = 79-80 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ_{H} = 8.61 – 8.53 (m, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 6H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₉H₁₉NNaO₂ [M+Na]⁺: 330,13, nalezeno: 330,16.

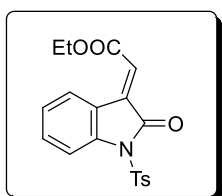
Ethyl-(*E*)-2-(1-acetyl-2-oxoindolin-3-yliden)acetát (**11**)



Pro přípravu látky **11** byl použit obecný postup II. Jako Wittigovo činidlo byl použit ethyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25a**. Konverze výchozího substituovaného isatinu **23c** (0,600 g; 3,17 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 3 hod. Po vymizení výchozí látky **23c** byla reakční směs zahuštěna na RVO a dělena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Surový produkt byl sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **11** (0,591 g; 72 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶⁸

t.t. = 93,0 °C (dle lit.⁷² **t.t.** = 88,5-89 °C); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 8.70 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.25 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₅H₁₇NO₅ [M+MeOH]⁺: 291,12, nalezeno: 291,11.

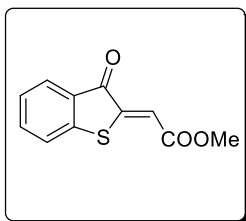
Ethyl-(*E*)-2-(2-oxo-1-tosylindolin-3-yliden)acetát (**12**)



Pro přípravu látky **12** byl použit obecný postup II. Jako Wittigovo činidlo byl použit ethyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25a**. Konverze výchozího substituovaného isatinu **23d** (0,600 g; 1,99 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 3 hod. Po vymizení výchozí látky **23d** byla reakční směs zahuštěna na RVO a dělena sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 3:1). Produkt byl sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **12** (0,522 g; 70 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁷³

t.t. = 199,5 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ_{H} = 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.80 (td, J = 8.3, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro C₁₉H₁₇NNaO₅S [M+Na]⁺: 394,07, nalezeno: 394,09.

Methyl-(Z)-2-(3-oxobenzo[b]thiofen-2(3H)-yliden)acetát (16a)



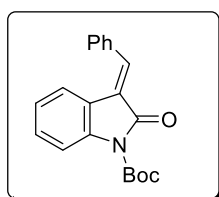
Pro přípravu látky **16a** byl použit obecný postup II. Jako Wittigovo činidlo byl použit methyl(trifenylfosforanyliden)acetát **25b**. Konverze výchozího benzo[b]thiofene-2,3-dionu **24** (0,150 g; 0,92 mmol) na produkt byla sledována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 10:1). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 4 hod, po vymizení výchozí látky **24** byla reakční směs čištěna pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hex:EtOAc - gradient polarity mobilní fáze 15:1 až 10:1). Vedle majoritního 2-yliden derivátu **16a** byl izolován i jeho 3-yliden regioizomer **16b**. Tímto postupem byl získán žlutý krystalický majoritní 2-yliden **16a** (0,110 g; 48 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁷⁴

t.t. = 157,5 °C (dle lit.⁷⁴ t.t. = 125-126 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.87 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm; MS (ESI⁺) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₈NaO₃S [M+Na]⁺: 243,02, nalezeno: 243,01.

Tímto postupem byl získán i žlutý pevný minoritní 3-yliden regioizomer **16b** (30,0 mg; 16 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.89 (s, 3H) ppm; MS (ESI⁺) *m/z*: vypočteno pro C₁₁H₈NaO₃S [M+Na]⁺: 243,02, nalezeno: 243,08.

terc-Butyl-(E)-3-benzyliden-2-oxoindolin-1-karboxylát (13)



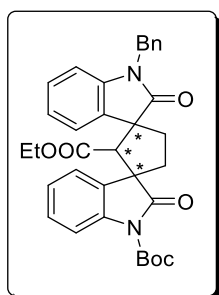
Látka **13** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.⁴⁴ K roztoku (*E*)-3-benzylidenindolin-2-onu **32** (0,700 g; 3,16 mmol; 1,0 ekv.) v dichlormethanu (9,5 ml) byl přidán 4-(dimethylamino)pyridin (0,02 g; 0,16 mmol; 0,05 ekv.). Následně byl přidán po částech Boc₂O (0,830 g; 3,79 mmol; 1,2 ekv.) při teplotě laboratoře. Konverze výchozího indolinu **32** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 1:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 1 hod, po vymizení výchozí látky **32** byla reakce ukončena přidáním vody (8 ml). Vodná fáze byla promyta dichlormethanem (2×10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny pomocí bezvodého MgSO₄, po filtraci zbytkového sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO. Tímto postupem byla připravena žlutá krystalická látka **13** (0,951 g; 94 %). Naměřená analytická data odpovídají literatuře.⁶⁶

t.t. = 104,0 °C (dle lit.⁶⁶ **t.t.** = 107-108 °C); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H) ppm; **MS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C₁₀H₁₉NNaO₃ [M+Na]⁺: 344,12, nalezeno: 344,11.

4.5 Obecný postup III: Organokatalytická reakce

K roztoku alkylidenheterocyklu **9-15**, **16a** (0,12 mmol; 1,2 ekv.) v bezvodém dichlormethanu (1,0 ml) byl při laboratorní teplotě přidán Takemotův katalyzátor **36** (0,02 mmol; 0,2 ekv.). Následně byl přidán bromderivát **21** (0,10 mmol; 1,0 ekv.) a K₂CO₃ (0,10 mmol; 1,0 ekv.). Konverze tohoto derivátu **21** na produkt byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 7:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů. Po vymizení výchozí látky **21** byla směs zahuštěna na RVO. Surový produkt byl dělen pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hex:EtOAc - gradient polaritý mobilní fáze 7:1 až 1:1).

1-(*tert*-Butyl)-2'-ethyl-1''-benzyl-2,2''-dioxodispiro[indolin-3,1'-cyklopentan-3',3''-indolin]-1,2'-dikarboxylát (**1**)



Spirosloučenina **1** byla připravena obecným postupem III (reakční doba 36 hod). Tímto postupem byl získán produkt **1** jako čistý diastereoizomer **1a**, čistý diastereoizomer **1b** a nedělitelná směs diastereoizomeru **1c** s vedlejším produktem cyklopropanem **33**. Diastereomerní poměr byl **1a/1b/1c** = 8,1/2,6/1 a úhrnný výtěžek **1a, 1b** = 71%.

Hlavní diastereoizomer (**1a**)

Izolovaný výtěžek = 54 %, bílá krystalická látka, **t.t.** = 180,3 °C; [α]_D²⁰ = +14,9 (*c* = 1,54, CHCl₃), 90 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, λ = 206 nm, *V* = 1.0 ml/min, *t* = 25 °C) *t*_R = 17,7 min (minor enan.), *t*_R = 25,1 min (major enan.); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.39 – 7.22 (m, 3H), 7.17 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.12 – 4.89 (m, 2H), 4.06 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.17 (ddd, *J* = 12.8, 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 12.0, 6.2 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.9, 9.5,

6.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $C_{34}H_{34}N_2NaO_6$ $[M+Na]^+$: 589,23, nalezeno: 589,27.

Diastereoizomer (1b)

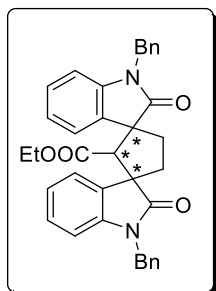
Izolovaný výtěžek = 17 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{20} = -5,3$ ($c = 0,47$, $CHCl_3$), 98 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 210$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_R = 7,6$ min (minor enan.), $t_R = 8,5$ min (major enan.); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H = 8.05$ (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.38 – 7.24 (m, 6H), 7.21 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.04 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.56 (dq, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.47 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.56 (td, $J = 12.5, 12.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.37 (dddd, $J = 12.7, 8.5, 6.9, 1.8$ Hz, 2H), 1.70 (s, 9H), 0.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) $\delta_C = \delta$ 181.8, 178.3, 168.4, 149.1, 142.5, 139.6, 135.8, 132.4, 130.2, 128.7 (2C), 128.6, 128.0, 127.6, 127.2 (2C), 125.8, 124.6, 123.4, 122.4, 115.1, 108.5, 84.3, 64.1, 60.7, 56.2, 55.8, 44.0, 39.1, 38.3, 28.2 (3C), 13.0 ppm; **IC** (KBr) $\nu = 3052, 2959, 2923, 2851, 1790, 1763, 1727, 1709, 1610, 1488, 1464, 1368, 1287, 1251, 1177, 1150, 1093, 1042, 1012, 1000, 943, 887, 842, 797, 752, 698, 611, 549$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $C_{34}H_{34}N_2NaO_6$ $[M+Na]^+$: 589,2315, nalezeno: 589,2332.

Diastereoizomer (1c)

Izolovaný ve směsi v cyklopropanem **33**, výtěžek není definován, bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{20} = +24,0$ ($c = 0,29$, $CHCl_3$), 58 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 208$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_R = 5,0$ min (minor enan.), $t_R = 5,3$ min (major enan.); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta_H = 8.22 – 8.17$ (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.43 (dt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 3H), 7.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 7.05 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.11 – 5.01 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.00 (td, $J = 12.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.58 (td, $J = 12.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 13.1, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 12.8, 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 1.70 (s, 9H), 0.54 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; **^{13}C -NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) $\delta_C = 180.9, 179.3, 168.2, 149.2, 142.8, 139.4, 136.1, 131.4, 131.0, 128.8$ (2C), 128.4,

128.2, 127.4, 127.2 (2C), 125.6, 125.2, 122.6, 122.2, 114.2, 109.2, 84.5, 63.3, 60.7, 56.6, 55.6, 43.9, 39.4, 38.5, 29.7, 28.2 (3C), 13.1 ppm.

Ethyl-1,1''-dibenzyl-2,2''-dioxodispiro[indolin-3,1'-cyklopentan-3',3''-indolin]-2'-karboxylát (2)



Spirosloučenina **2** byla připravena obecným postupem III (reakční doba 24 hod). Tímto postupem byl získán produkt **2** jako čistá mesoforma **2a** a čistý diastereoizomer **2b**. Diastereomerní poměr nebyl definován a úhrnný výtěžek **2a**, **2b** = 11%.

Diastereoizomer (2a)

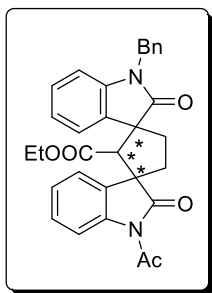
Izolovaný výtěžek = 6 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ ($c = 0,16$, CHCl_3); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.45 - 7.38$ (m, 7H), 7.35 – 7.28 (m, 5H), 7.19 (td, $J = 7.7$, 1.1 Hz, 2H), 7.07 (td, $J = 7.6$, 0.9 Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.09 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.87 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.96 (td, $J = 7.5$, 4.6 Hz, 2H), 2.25 (td, $J = 7.5$, 4.6 Hz, 2H), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 177.7$ (2C), 168.7, 142.9 (2C), 136.4 (2C), 134.3 (2C), 128.7 (4C), 128.3 (2C), 127.7 (4C), 127.4 (2C), 122.2 (2C), 121.3 (2C), 109.1 (2C), 63.9, 61.1, 55.5 (2C), 44.0 (2C), 39.2 (2C), 13.8 ppm; **IČ** (KBr) $\nu = 3060$, 3028, 2956, 2923, 2848, 1730, 1613, 1491, 1464, 1434, 1383, 1353, 1326, 1296, 1248, 1210, 1195, 1168, 1108, 1075, 1027, 982, 958, 919, 890, 851, 782, 752, 695, 671, 623, 606, 555, 498, 456 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579,2260, nalezeno: 579,2300.

Diastereoizomer (2b)

Izolovaný výtěžek = 5 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,0$ ($c = 0,13$, CHCl_3) *ee* se použitím chirálních kolon (IA, IB, IC, IG, OD-H, AD-H) nepodařilo určit; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.58$ (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.39 – 7.30 (m, 8H), 7.23 (d, $J = 1.1$ Hz, 4H), 7.09 (td, $J = 7.6$, 1.0 Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.19 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 4.89 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 0.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 179.5$ (2C), 168.3, 143.0 (2C), 135.8 (2C), 132.4 (2C), 128.7 (4C), 128.1 (2C), 127.5 (4C), 127.2 (2C), 123.4 (2C), 122.4 (2C), 109.3 (2C), 61,0, 60.1, 56.1 (2C), 44.1 (2C), 39.1

(2C), 13.0 ppm; **IC** (KBr) $\nu = 3060, 3034, 2962, 2923, 2848, 1736, 1724, 1610, 1553, 1494, 1461, 1422, 1365, 1296, 1260, 1210, 1180, 1099, 1033, 967, 809, 749, 695, 659, 626, 588, 552 \text{ cm}^{-1}$; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 579,2260, nalezeno: 579,2260.

Ethyl-1-acetyl-1''-benzyl-2,2''-dioxodispiro[indolin-3,1'-cyklopentan-3',3''-indolin]-2'-karboxylát (3)



Spirosloučenína **3** byla připravena obecným postupem III (reakční doba 24 hod, konverze bromderivátu **21** na produkt byla 89 %). Tímto postupem byl získán produkt **3** jako nedělitelná směs diastereoizomeru **3a** s vedlejším produktem cyklopropanem **33**, čistý diastereoizomer **3b**, čistý diastereoizomer **3c** a čistý diastereoizomer **3d**. Diastereomerní poměr byl **3a/3b/3c/3d** = 2,9/1,8/1,6/1 a úhrnný výtěžek **3b, 3c, 3d** = 18 %.

Hlavní diastereoizomer (3a)

Izolovaný ve směsi v cyklopropanem **33**, výtěžek není definován, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31,2$ ($c = 0,71, \text{CHCl}_3$), *ee* se použitím chirálních kolon (IA, IB, IC, IG, OD-H, AD-H) nepodařilo určit; **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.23$ (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 13.3, 7.5$ Hz, 3H), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.18 (dt, $J = 11.7, 7.8$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.11 – 5.01 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.04 (td, $J = 12.6, 6.6$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.34 (ddd, $J = 12.8, 6.7, 2.0$ Hz, 1H), 0.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 183.2, 179.1, 170.8, 167.9, 142.9, 139.8, 136.0, 131.5, 130.9, 128.8$ (2C), 128.5, 128.2, 127.7, 127.3 (2C), 126.0, 123.9, 122.6, 122.1, 115.7, 109.3, 63.4, 60.8, 56.7, 55.5, 43.7, 39.6, 38.5, 26.8, 13.1 ppm.

Diastereoizomer (3b)

Izolovaný výtěžek = 6 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24,1$ ($c = 0,15, \text{CHCl}_3$), *ee* se použitím chirálních kolon (IA, IB, IC, IG, OD-H, AD-H) nepodařilo určit; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.27$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 2H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 7H), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 2H), 6.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.57 – 3.36 (m, 2H), 2.95 (dt, $J = 12.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.43 (ddd, $J = 13.1, 7.3, 1.9$ Hz, 1H), 2.39 – 2.29

(m, 1H), 0.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 181.6, 180.5, 171.3, 168.7, 142.7, 140.0, 135.7, 132.2, 130.2, 128.9$ (2C), 128.7, 128.1, 127.7, 127.3 (2C), 125.3, 125.2, 123.3, 122.2, 116.5, 108.7, 64.9, 60.8, 56.1, 55.9, 44.0, 39.0, 38.6, 29.7, 13.0 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr) $\nu = 3055, 3022, 2956, 2923, 2851, 1739, 1712, 1607, 1562, 1488, 1464, 1374, 1347, 1305, 1272, 1233, 1183, 1162, 1092, 1081, 1036, 1015, 919, 887, 848, 797, 758, 698, 617, 594, 558, 492, 265$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 531,1896, nalezeno: 531,1916.

Diastereoizomer (3c)

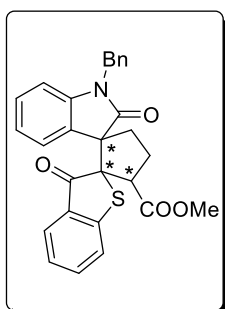
Izolovaný výtěžek = 8 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9,5$ ($c = 0,21$, CHCl_3), 52 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 205$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_{\text{R}} = 30,0$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 19,3$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.36$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 7H), 7.08 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 106.4, 15.8$ Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.70 (ddd, $J = 16.2, 6.8, 3.2$ Hz, 2H), 2.36 (td, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 2H), 0.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 180.6, 179.4, 171.0, 167.8, 143.0, 140.1, 135.7, 131.9, 131.3, 128.7$ (2C), 128.6, 128.3, 127.6, 127.2 (2C), 125.1, 123.5, 123.1, 122.5, 116.7, 109.5, 61.6, 60.4, 56.9, 56.1, 44.1, 40.4, 39.1, 26.9, 13.1 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr) $\nu = 3090, 3055, 3025, 2959, 2932, 2869, 2848, 2367, 1748, 1712, 1613, 1488, 1467, 1374, 1344, 1305, 1278, 1216, 1192, 1174, 1117, 1096, 1060, 1012, 911, 863, 800, 746, 698, 668, 588, 555, 471$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 531,1896, nalezeno: 531,1896.

Diastereoizomer (3d)

Izolovaný výtěžek = 4 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ ($c = 0,10$, CHCl_3), 38 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 205$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_{\text{R}} = 25,3$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 15,6$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.31$ (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.27 (m, 9H), 7.21 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 89.2, 15.6$ Hz, 2H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.84 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.04 – 2.86 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 178.7, 177.6, 171.4,$

168.5, 142.8, 139.8, 136.2, 133.9, 133.4, 128.8, 128.7 (2C), 128.5, 127.6 (2C), 127.6, 125.3, 122.5, 121.3, 121.1, 116.8, 109.2, 65.9, 61.5, 56.0, 55.6, 44.0, 39.8, 39.5, 26.8, 13.7 ppm; **IČ** (KBr) ν = 3058, 3028, 2959, 2935, 2935, 2857, 1763, 1736, 1709, 1610, 1488, 1464, 1440, 1371, 1347, 1326, 1302, 1275, 1260, 1219, 1204, 1159, 1099, 1081, 1030, 1018, 988, 911, 890, 857, 803, 752, 695, 671, 600 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 531,1896, nalezeno: 531,1895.

Methyl-1''-benzyl-2'',3-dioxo-3H-dispiro[benzo[b]thiofen-2,2'-cyklopentan-1',3''-indolin]-3'-karboxylát (8)

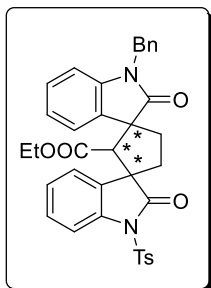


Spirosloučenina **8** byla připravena obecným postupem III (reakční doba 24 hod). Tímto postupem byl získán produkt **8** jako čistý diastereoizomer **8a** a nedělitelná směs diastereoizomerů. Diastereomerní poměr nebyl definován a úhrnný výtěžek = 9 %.

Diastereoizomer (8a)

Izolovaný výtěžek = 9 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16,7$ ($c = 0,21$, CHCl_3), 66 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 237$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_{\text{R}} = 34,7$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 44,7$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 7.84$ (dd, $J = 7.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 8H), 7.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.20 (ddd, $J = 13.3, 8.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.79 (dt, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.16 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 6.3$ Hz, 1H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 200.9, 177.5, 168.7, 149.0, 142.8, 136.3, 135.5, 133.1, 130.5, 128.7$ (2C), 128.5, 127.7 (2C), 127.5, 127.1, 125.1, 123.5, 122.4, 121.5, 109.1, 66.7, 65.0, 55.2, 52.0, 44.0, 41.1, 39.3 ppm; **IČ** (KBr) ν = 3060, 3028, 3004, 2956, 2923, 2848, 1745, 1715, 1613, 1586, 1491, 1470, 1449, 1434, 1356, 1326, 1281, 1260, 1207, 1171, 1105, 1078, 1057, 1027, 970, 925, 890, 869, 797, 740, 695, 617, 582, 552 cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NNaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 492,1245, nalezeno: 492,1247.

Ethyl-1-benzyl-2,2''-dioxo-1''-tosyldispiro[indolin-3,1'-cyklopentan-3',3''-indolin]-2'-karboxylát (4)



Spirosloučenina **4** byla připravena obecným postupem III (reakční doba 24 hod, konverze bromderivátu **21** na produkt byla 86 %). Tímto postupem byl získán produkt **5** jako čistý diastereoizomer **4a**, čistý diastereoizomer **4b**, čistý diastereoizomer **4c** a čistý diastereoizomer **4d**. Diastereomerní poměr byl **4a/4b/4c/4d** = 16,6/4,7/1,5/1 a úhrnný výtěžek **4a, 4b, 4c, 4d** = 71 %.

Hlavní diastereoizomer (4a)

Izolovaný výtěžek = 51 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{20} = -0,9$ ($c = 1,58$, CHCl_3); 76 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 212$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_R = 103,8$ min (minor enan.), $t_R = 110,5$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) $\delta_H = 8.11 - 8.05$ (m, 2H), 8.01 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.35 – 7.20 (m, 7H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.07 – 4.85 (m, 2H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.66 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.74 (dt, $J = 12.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (dt, $J = 12.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 1H), 0.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3) $\delta_C = 177.4, 175.5, 168.1, 145.2, 142.9, 138.8, 136.3, 135.4, 133.6, 133.5, 129.5$ (2C), 129.0, 128.7 (2C), 128.5 (3C), 127.6 (2C), 127.5, 124.9, 122.3, 121.7, 121.2, 113.8, 109.2, 65.2, 61.6, 55.9, 55.2, 44.0, 39.7, 39.1, 21.7, 13.6 ppm; **IČ** (KBr) $\nu = 3060, 3028, 2962, 2923, 2860, 1766, 1715, 1610, 1494, 1467, 1365, 1296, 1239, 1219, 1174, 1093, 1078, 1033, 955, 890, 815, 755, 719, 692, 671, 659, 573, 540$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 643,1879, nalezeno: 643,1869.

Diastereoizomer (4b)

Izolovaný výtěžek = 13 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_D^{20} = -28,0$ ($c = 0,41$, CHCl_3); 74 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 207$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_R = 27,1$ min (minor enan.), $t_R = 34,4$ min (major enan.); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3) $\delta_H = 8.09 - 8.04$ (m, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.67

(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.43 (dq, $J = 10.7, 7.2$ Hz, 1H), 3.32 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 2.88 (td, $J = 12.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.49 (td, $J = 12.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (ddd, $J = 13.1, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 0.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 181.6, 177.6, 168.0, 145.2, 142.5, 139.0, 135.7, 135.3, 132.2, 130.1, 129.5$ (2C), 129.0, 128.7 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 127.6, 127.1 (2C), 125.6, 125.0, 123.4, 122.7, 113.6, 108.6, 64.0, 60.7, 56.4, 55.4, 43.9, 38.8, 38.2, 21.7, 13.0 ppm; $\text{I}^{\check{\text{C}}}$ (KBr) $\nu = 3063, 3031, 2962, 2923, 2851, 1754, 1736, 1709, 1610, 1488, 1467, 1374, 1329, 1296, 1272, 1239, 1224, 1174, 1141, 1084, 1036, 1006, 958, 887, 851, 812, 755, 710, 692, 671, 662, 620, 570, 537$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 643,1879, nalezeno: 643,1884.

Diastereoizomer (4c)

Izolovaný výtěžek = 2 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -25,8$ ($c = 0,16$, CHCl_3); 31 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 205$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_{\text{R}} = 30,3$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 52,1$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.06 - 7.97$ (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 7.4, 3.2$ Hz, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 6H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.26 (qd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 2H), 2.70 – 2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 0.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 178.5, 178.1, 167.5, 145.5, 142.9, 139.1, 135.6, 135.1, 131.8, 131.3, 129.7$ (2C), 128.8, 128.7 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.5, 127.1 (2C), 124.7, 123.6, 123.3, 122.4, 113.7, 109.5, 61.3, 60.1, 56.3, 55.9, 44.1, 40.0, 38.6, 29.7, 25.36 ppm; $\text{I}^{\check{\text{C}}}$ (KBr) $\nu = 3084, 3052, 3031, 2980, 2956, 2923, 2869, 1754, 1712, 1598, 1488, 1461, 1374, 1293, 1236, 1192, 1174, 1150, 1084, 1033, 1015, 952, 812, 752, 701, 692, 659, 570, 540$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 643,1879, nalezeno: 643,1877.

Diastereoizomer (4d)

Izolovaný výtěžek = 5 %, bezbarvý olej, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,0$ ($c = 0,1$, CHCl_3); 42 % *ee*, stanoveno pomocí HPLC kolonou (IA) s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan / propan-2-ol = 90/10, $\lambda = 208$ nm, $V = 1.0$ ml/min, $t = 25$ °C) $t_{\text{R}} = 13,0$ min (minor enan.), $t_{\text{R}} = 14,1$ min (major enan.); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{H}} = 8.20 -$

8.14 (m, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 8H), 7.24 – 7.10 (m, 3H), 7.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.01 (q, $J = 15.9$ Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 2.93 (td, $J = 12.7, 12.3, 6.4$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta_{\text{C}} = 180.6, 179.1, 167.7, 145.6, 142.8, 138.8, 136.0, 135.6, 131.5, 130.6, 129.8$ (2C), 128.8 (2C), 128.6, 128.5, 127.9 (2C), 127.5, 127.2 (2C), 126.1, 125.7, 122.6, 122.2, 112.8, 109.3, 62.9, 60.6, 56.5, 55.4, 43.9, 39.2, 38.3, 21.7, 13.0 ppm; $\text{I}\check{\text{C}}$ (KBr) $\nu = 3090, 3060, 3028, 2983, 2959, 2929, 2866, 1745, 1703, 1607, 1494, 1464, 1434, 1371, 1341, 1305, 1233, 1180, 1123, 1147, 1090, 1033, 994, 958, 908, 815, 755, 704, 662, 570, 540$ cm^{-1} ; **HRMS** (ESI+) m/z : vypočteno pro $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 621,2059, nalezeno: 621,2059.

5. Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá stereoselektivními Michael-alkylačními reakcemi alkylidenheterocyklů **9-12**, **16a** s *N*-benzylbromethyloxindolem **21** za vzniku *bis*-spirocyklických sloučenin **1-4**, **8**.

V první části práce byly připraveny výchozí látky. Bromovaný substituovaný derivát oxindolu **21** byl připraven čtyřkrokovou syntézou z tryptofolu **17** v úhrnném výtěžku 16 %. Isatiny **23a-d** nesoucí různé *N*-chránící skupiny byly připraveny dle známé literatury ve výtěžcích 45-71 %. Z takto připravených isatinů **23a-d** a thioisatinu **24** byly pomocí Wittigovy reakce připraveny alkylidenheterocykly s esterovou skupinou na násobné vazbě **9-12**, **16a-b** ve výtěžcích 16-92 %. Benzylidenheterocykly **13-15** byly připraveny Knoevenagelovou reakcí benzofuranonu **27**, benzothiofenonu **29** a oxindolu **30** o výtěžcích 51-75 %

V druhé části práce byla věnována pozornost optimalizaci reakčních podmínek stereoselektivní Michael-alkylační reakce *N*-Boc substituovaného oxindolu **9** s bromderivátem **21**. Optimalizací reakčních podmínek stereoselektivní reakce bylo dosaženo dobrých izolovaných výtěžků dvou majoritních diastereoizomerů (57 a 17 %), dobré diastereoselektivity (8,1/2,6/1/0 *dr*) a enantioselektivity jednotlivých diastereomerů (*ee* = 90/98/58/- %).

Nalezené optimální reakční podmínky organokatalytické modelové reakce byly použity při studiu rozsahu použití reakce s různými alkylidenheterocykly **10-15**, **16a**. Reakce bromderivátu **21** s ester-alkylidenheterocykly **10-12**, **16a** poskytla příslušné *bis*-spirosloučeniny **2-4**, **8**, zatímco s benzylidenheterocykly **13-15** byl pozorován pouze vznik produktu intramolekulární cyklopropanace **33**. Reakce s benzylidenheterocykly **13-15** neposkytovala *bis*-spirocyklické sloučeniny **5-7** z důvodu nedostatečné polarizace dvojnásobné vazby benzylidenheterocyklu. Dále reakcí s vhodným *N*-substituovaným **11**, **12**, **16a** ester-alkylidenheterocyklem vznikaly produkty o vyšším výtěžku (až 51 %) než-li s *N*-benzylem **10** (6 %).

6. Seznam literatury

- ¹ Finefield, J., M.; Sherman, D., H.; Kreitman, M.; Williams, R., M. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2012**, *51*, 4802.
- ² Červinka, O.; *Chem. Listy* **1999**, *93*, 294.
- ³ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed., **2012**, Oxford University Press, New York.
- ⁴ Erasto, P.; Viljoen, A.; *M. Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 1193.
- ⁵ Nguyen, L. A.; He, H.; Pham-Huy, C. *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85.
- ⁶ Evans, A. M. *Clin. Rheumatol.* **2001**, *20*, 9.
- ⁷ Ojima, I. *Catalytic asymmetric synthesis*, 2nd ed., **2000**, Wiley-VCH, New York.
- ⁸ Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, Wiley-Interscience, New York.
- ⁹ Kolektiv autorů *Biochemie-základní kurz.*, 2. vydání, **1995**, Karolinum, Praha.
- ¹⁰ Hudlicky, T.; Reed J., W. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3117.
- ¹¹ Faraldos, J.; Arroyo, E.; Herradón, B. *Synlett* **1997**, *4*, 367.
- ¹² Akutagawa, S. *App. Catal. A: Gen.* **1995**, *128*, 171.
- ¹³ Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
- ¹⁴ MacMillan, D.W. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- ¹⁵ Ramon, R. T. *Stereoselective Organocatalysis*, **2013**, Wiley, Weinheim.
- ¹⁶ Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, *7*.
- ¹⁷ Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- ¹⁸ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- ¹⁹ List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
- ²⁰ Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.
- ²¹ Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964.
- ²² Thayumanavan, R.; Dhevalapally, B.; Sakthivel, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817.
- ²³ Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
- ²⁴ Chen, X.; Wang, H.; Doitomi, K. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15598.
- ²⁵ Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.
- ²⁶ Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643.
- ²⁷ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- ²⁸ Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.
- ²⁹ Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499.
- ³⁰ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- ³¹ Takemoto, Y.; Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Yasui, Y. *Synthesis* **2007**, *16*, 2571.
- ³² Xu, P.-F.; Wang, W. *Catalytic cascade reactions* **2013**, Wiley-VCH, Weinheim.
- ³³ Wei, Q.; Gong, L.-Z.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1008.
- ³⁴ Tan, B.; Candeias, N.; Barbas, C. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 473.
- ³⁵ Sun, W.; Zhu, G.; Wu, C.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6737.

- ³⁶ Xu, J.; Shao, L.-D.; Li, D.; Deng, X.; Liu, Y.-C.; Zhao, Q.-S.; Xia, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17962.
- ³⁷ Hunziker, M. E.; Suehs, B. T.; Bettinger, T. L.; Crismon, M. L. *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 1126.
- ³⁸ Li, J.; Wang, N.; Li, C.; Jia, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9645.
- ³⁹ Xu, Z.; Zhang, S.; Gao, Ch.; Fan, J.; Zhao, F.; Lv, Z.-S.; Feng, L.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 159.
- ⁴⁰ Zhu, X.; Chiba, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2473.
- ⁴¹ Conley, R. A.; Heindel, N. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3743.
- ⁴² Ameen, D.; Snape, T. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1925.
- ⁴³ Cain, R.; Brem, J.; Zollman, D.; McDonough, M. A.; Johnson, R. M.; Spencer, J.; Makena, A.; Abboud, M. I.; Cahill, S.; Lee, S. Y.; McHugh, P. J.; Schofield, C. J.; Fishwick, C. W. G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1255.
- ⁴⁴ Guo, J.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2717.
- ⁴⁵ Yu, S. W.; Zhao, S. H.; Chen, H.; Xu, X. Y.; Yuan, W. C.; Zhang, X. M. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 4827.
- ⁴⁶ Kumar, A. S.; Reddy, T. P.; Madhavachary, R.; Ramachary, D. B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5494.
- ⁴⁷ Wille, G.; Steglich, W. *Synthesis* **2001**, *5*, 759.
- ⁴⁸ Greenhalgh, M. D.; Smith, S. M.; Walden, D. M.; Taylor, J. E.; Brice, Z.; Robinson, E. R. T.; Fallon, C.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Richardson, H. C.; Grove, M. A.; Cheong, P. H.-Y.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3200.
- ⁴⁹ Feng, S.; Tao, Z.-L.; Luo, S.-W.; Tu, S.-J.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6885.
- ⁵⁰ Ilangovan, A.; Satish, G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5726.
- ⁵¹ Khan, F. A.; Maalik, A.; Noor, T.; Zaidi, A.; Farooq, U.; Bukhari, S. M. *Trop. J. Pharm. Res.* **2015**, *14*, 1937.
- ⁵² El-Faham, A.; Marhoon, Z. A.; Abdel-Megeed, A.; Khattab, S. N.; Bekhit, A. A.; Albericio, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 70.
- ⁵³ Yu, T. T.; Nizalapur, S.; Ho, K. K. K.; Yee, E.; Berry, T.; Cranfield, C. G.; Willcox, M.; Black, D. S. C.; Kumar, N. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 3452.
- ⁵⁴ Bogdanov, A.V.; Il'in, A.V.; Musin, L.I.; Mironov, V. F. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1198.
- ⁵⁵ Yang, J.; Liu, S.; Zheng, J.-F.; Zhou, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *31*, 6248.
- ⁵⁶ Sahani, R. L.; Patil, M. D.; Wagh, S. B.; Liu, R.-S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 15094.
- ⁵⁷ Du, Y.; Huang, H.-Y.; Liu, H.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2011**, *4*, 565.
- ⁵⁸ Johansen, M. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4956.
- ⁵⁹ Xu, J.; Liang, L.; Zheng, H. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4754.
- ⁶⁰ Xu, J.; Shao, L.-D.; Li, D.; Deng, X.; Liu, Y.-C.; Zhao, Q.-S.; Xia, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17962.
- ⁶¹ Bertucci, M. A.; Leeb, S. J.; Gagné, M. R. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2055.

- ⁶² Dolan, N.; Gavin, D. P.; Eshwika, A.; Kavanagh, K.; McGinley, J.; Stephens, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 630.
- ⁶³ Cheng, X.-F.; Li, Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Wang, J.-Y.; Sheng, J.; Vora, H. U.; Wang, X.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1236.
- ⁶⁴ Xia, J.; Yang, G.; Zhuge, R.; Liu, Y.; Zhang, W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18354.
- ⁶⁵ Dočekal, V.; Formánek, B.; Císařová, I.; Veselý, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3259.
- ⁶⁶ Manoni, F.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2628.
- ⁶⁷ Patel, C.; Kumar, A.; Patil, P.; Sharma, A. *Lett. Org. Chem.* **2019**, *16*, 600.
- ⁶⁸ Tang, Q.-G.; Cai, S.-L.; Wang, C.-C.; Lin, G.-Q.; Sun, X.-W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3351.
- ⁶⁹ Shelke, A. M.; Suryavanshi, G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8669.
- ⁷⁰ Zhua, X.; Chiba, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2473.
- ⁷¹ Tacconi, G.; Invernizzi, A. G.; Desimoni, G. *J. Chem. Soc., Perkin trans. I* **1976**, 1872.
- ⁷² Long, D. R.; Richards, C. G.; Ross, M. S. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 633.
- ⁷³ Xu, W.-L.; Zhang, H.; Hu, Y.-L.; Yang, H.; Chen, J.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5774.
- ⁷⁴ Jiru, J.; Aimin, Y.; Shanshan, M.; Youquan, Z.; Ke, L.; Xiangtai, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6084.