

**Univerzita Karlova**  
Přírodovědecká fakulta  
Katedra organické chemie



**Mgr. Michal Urban**

**Využití organokatalýzy založené na tvorbě H-vazeb  
v organické syntéze**

**Application of H-Bonding Catalysis in Organic Synthesis**

Disertační práce

Školitel: doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2020

Tato disertační práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného projektu Grantové agentury České republiky č. 18-20645S a projektu Grantové agentury Univerzity Karlovy č. 392315.

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně pod vedením školitele doc. RNDr. Jana Veselého, Ph.D. a řádně citoval všechny použité prameny. Dále prohlašuji, že jsem tuto práci ani její část nepředložil k získání stejného nebo jiného akademického titulu.

V Praze dne 20.4. 2020

Michal Urban

## Poděkování

V první řadě bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za velkou ochotu, trpělivost a podporu nejen při vypracování této disertační práce. Dále mu děkuji za nespočet konzultací, cenných rad a zkušeností, které mi během studia poskytl.

Dále bych rád poděkoval Mgr. *et* Mgr. Martinu Kamlarovi, Ph.D. za podporu, pomoc při řešení syntetických problémů, korekturu mé disertační práce a vytváření dobré nálady v laboratoři. Děkuji Mgr. Bedřichu Formánkovi, Mgr. Michaelu Francovi a Mgr. Vojtěchu Dočekalovi za jejich pomoc při řešení nejen syntetických problémů a vytváření příjemného pracovního prostředí. Dále děkuji Bc. Martinu Nigrínimu za spolupráci na našem posledním projektu. Velký dík patří současným i bývalým členům kolektivu laboratoře za ochotu se mnou sdílet pracovní prostor v laboratoři.

Poděkování patří také Mgr. Bohunce Šperlichové za změření specifické optické otáčivosti. Děkuji RNDr. Simoně Petržalové, Ph.D. za zaučení na NMR spektrometrech a změření korelačních spekter. Dále děkuji RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za změření některých hmotnostních spekter. Mgr. Martinu Poprovi a Ing. Adamu Málkovi za změření IČ spekter.

V neposlední řadě děkuji své přítelkyni a rodině, kteří mě během celého studia neustále podporují a dodávají sílu.

## Abstrakt

Posledních 20 let zažívá asymetrická syntéza značný pokrok především v oblasti katalýzy. Vedle enzymové katalýzy a katalýzy přechodnými kovy hraje též důležitou roli v rámci asymetrické syntézy organokatalýza, katalýza pomocí malých organických molekul. Chirální organokatalyzátory umožňují přípravu strukturně zajímavých a opticky čistých molekul prostřednictvím různých aktivačních modů.

Tato práce je zaměřena na využití organokatalýzy založené na tvorbě vodíkových vazeb v organické syntéze. Naše studium jsme věnovali enantioselektivním organokatalytickým reakcím ketiminů vedoucí k tvorbě chirálních vicinálních center.

První část práce se zabývá organokatalytickou enantioselektivní adiční reakcí  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanů na ketiminy odvozených od isatinu. Reakce využívá katalýzy komerčně dostupného chinolinového alkaloidu cinchoninu. Byla připravena řada enantiomerně čistých sloučenin obsahující dvě sousedící chirální centra v dobrých výtěžcích až 97 %, s diastereoselektivitou až 6:1 *dr* a s enantiomerními přebytky 70-98% *ee*. Ve většině případů byly získány čisté diastereomery.

V druhé části práce byla vyvinuta metoda enantioselektivní organokatalytické syntézy bis-spirosloučenin obsahující dva sousedící chirální spiroatomy. Transformace zahrnuje organokatalytickou Mannichovu reakci mezi ketiminy odvozenými od isatinu a propargylovanými pyrazolony s následnou hydroaminační reakcí. Mannichova reakce byla úspěšně katalyzována prostřednictvím chirálního bifunkčního Rawalova amidu odvozeného od *epi*-chininu. Syntetizované opticky aktivní adukty s vicinálními stereocentry byly připraveny v dobrých výtěžcích 63-97%, s diastereoselektivitou >20:1 *dr* a enantiomerními přebytky 97-99% *ee*. Hydroaminační reakce připravených aduktů byla katalyzována karbenovým zlatným katalyzátorem v přítomnosti stříbrné soli AgNTf<sub>2</sub>. Požadované bis-spirosloučeniny byly získány v dobrých výtěžcích až 51 % a s vysokými enantiomerními přebytky až 99 % *ee*.

## **Klíčová slova**

Organokatalýza, asymetrická syntéza, ketiminy, spirosloučeniny, enantioselektivní adiční reakce, hydroaminace, heterocyklické sloučeniny.

## Abstract

Over the last 20 years, asymmetric synthesis has seen considerable progress, particularly in the field of catalysis. In addition to enzyme catalysis and transition metal catalysis, organocatalysis, catalysis using small organic molecules also plays an important role in the asymmetric synthesis. Chiral organocatalysts allow the preparation of structurally interesting and optically pure molecules via various activation modes.

This work is focused on the use of organocatalysis based on the formation of hydrogen bonds in organic synthesis. Our study was devoted to the enantioselective organocatalytic reactions of ketimines leading to the formation of chiral vicinal centers.

The first part deals with the organocatalytic enantioselective addition reaction of  $\alpha$ -fluoro(phenylsulfonyl)methanes to ketimines derived from isatin. The reaction utilizes catalysis of a commercially available quinoline alkaloid cinchonine. A series of enantiomerically pure compounds were prepared containing two neighboring stereocenters in good yields of up to 97%, with diastereoselectivity up to 6: 1 *dr* and with enantiomeric excesses of 70-98% *ee*. In most cases pure diastereomers were obtained.

In the second part of the work a method of enantioselective organocatalytic synthesis of bis-spirocompounds containing two neighboring chiral spiroatoms was developed. The transformation involves an organocatalytic Mannich reaction between isatin-derived ketimines and propargylated pyrazolones followed by a hydroamination reaction. The Mannich reaction was successfully catalyzed by the *epi*-quinine-derived chiral bifunctional Rawal's amide. The synthesized optically active adducts with vicinal stereocenters were prepared in good yields of 63-97 %, with diastereoselectivity >20:1 *dr* and enantiomeric excesses of 97-99 % *ee*. The hydroamination reaction of the prepared adducts was catalyzed by a carbene gold catalyst in the presence of AgNTf<sub>2</sub> as silver salt. The desired bis-spiro compounds were obtained in good yields of up to 51 % and with high enantiomeric excesses of up to 99 % *ee*.

## **Key words**

Organocatalysis, asymmetric synthesis, ketimines, spirocyclic compounds, enantioselective addition reactions, hydroamination, heterocycles compounds.

## Části disertační práce se staly podkladem těchto publikací:

1. **Urban, M.**; Franc, M.; Hoffmanová, M.; Císařová, I.; Veselý, J. „The enantioselective addition of 1-fluoro-1-nitro(phenylsulfonyl)methane to isatin-derived ketimines“, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 9071.
2. Franc M.; **Urban M.**; Císařová, I.; Veselý J. „Highly enantioselective addition of sulfur-containing heterocycles to isatin-derived ketimines“, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 7309.
3. **Urban, M.**; Nigrini, M.; Císařová, I.; Veselý J. „Asymmetric synthesis bis-spirocyclic compounds via Mannich/hydroamination reaction“ (manuskript v přípravě).

# Obsah

<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>11</b>
<b>1 Úvod</b> .....	<b>13</b>
1.1 Asymetrická syntéza .....	13
1.2 Enantioselektivní organokatalýza .....	14
<b>2 Nekovalentní organokatalýza</b> .....	<b>17</b>
2.1 Aktivace substrátu pomocí vodíkových vazeb a její využití v organokatalýze .....	17
2.2 Organokatalýza pomocí aktivace aniontu vodíkovými vazbami .....	21
2.3 Organokatalýza využívající Brønstedovy kyseliny .....	23
2.4 Organokatalýza pomocí bifunkčních katalyzátorů.....	25
2.5 Iminy vlastnosti a reaktivita .....	30
2.6 Enantioselektivní reakce ketiminů za využití organokatalýzy .....	31
2.6.1 Enantioselektivní adiční reakce nukleofilů na ketiminy .....	32
2.6.2 Enantioselektivní adiční reakce heterocyklů na ketiminy .....	38
2.6.3 Enantioselektivní cyklizační reakce využívající ketiminy .....	43
<b>3 Cíle práce</b> .....	<b>48</b>
<b>4 Výsledky a diskuze</b> .....	<b>49</b>
4.1 Příprava výchozích látek.....	50
4.1.1 Syntéza ketiminů využitých v organokatalytických reakcích. ....	50
4.1.2 Příprava výchozích látek pro organokatalytické reakce s ketiminy. ....	56
4.2 Enantioselektivní organokatalytická adice sirných a kyslíkatých nukleofilů na ketimin odvozený od isatinu .....	57
4.3 Enantioselektivní adice 1-fluor-1-nitro(fenylsulfonyl)methanu na ketimin odvozený od isatinu.....	58
4.3.1 Optimalizace reakčních podmínek .....	59
4.3.2 Vymezení rozsahu použití reakce u různých ketiminů a sulfonů.....	65
4.4 Enantioselektivní adice sirných heterocyklů na ketimin odvozený od isatinu.....	71
4.5 Enantioselektivní syntéza bis-spirosloučenin odvozených od oxindolu a pyrazolonu	73
4.5.1 Hledání optimálních reakčních podmínek.....	73
4.5.2 Vymezení rozsahu použití Mannichovy reakce .....	87
4.5.3 Vymezení rozsahu použití hydroaminační reakce.....	90
<b>5 Závěr</b> .....	<b>95</b>
<b>6 Experimentální část</b> .....	<b>97</b>
6.1 Obecné poznámky k experimentální části.....	97

6.2	Příprava výchozích látek .....	98
6.2.1	Sandmayerova syntéza isatinů – obecný postup .....	98
6.2.2	Příprava <i>N</i> -substituovaných isatinů.....	102
6.2.3	Příprava <i>aza</i> -Wittigových činidel.....	110
6.2.4	Obecný postup pro přípravu ketiminů.....	114
6.2.5	Příprava ketiminu odvozeného od sultamu a pyrazolonu .....	120
6.2.6	Obecný postup syntézy $\alpha$ -substituovaných ((Fluor(methyl)sulfonyl)benzenů .	122
6.2.7	Příprava derivátu benzothiofenonu .....	125
6.3	Obecný postup organokatalytické enantioselektivní adice 1-fluor-1-nitro(fenylsulfonyl)methanu na ketiminy odvozené od isatinu.....	127
6.4	Postup pro odstranění fenylsulfonylové skupiny .....	145
6.5	Postup pro odstranění Boc skupiny.....	147
6.6	Příprava chirálních aduktů ketiminů se sirnými heterocykly .....	148
6.7	Obecný postup organokatalytické enantioselektivní Mannichovy reakce mezi pyrazolonem a ketiminem odvozeným od isatinu.....	150
6.8	Obecný postup hydroaminační reakce aduktů 235 .....	160
<b>7</b>	<b>Literatura.....</b>	<b>172</b>

## Seznam zkratek

Å	Ångström
Ac	acetyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
Bu	butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Cy	cyklohexyl
<i>dr</i>	diastereomerní poměr (diastereomeric ratio)
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0.]undec-7-en
DCM	dichlormethan
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
E	elektrofil
<i>ee</i>	enantiomerní přebytek (enantiomeric excess)
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizace typu elektronsprej
Et	ethyl
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
MBH	Morita Baylis Hillman
Me	methyl
MTBE	<i>tert</i> -butyl(methyl)ether
NFSI	<i>N</i> -fluorbenzensulfonimid
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
Ph	fenyl
Pr	propyl
<i>i</i> -PrOH	isopropanol
<i>p</i> -TSA	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina

py	pyridin
RVO	rotační vakuová odparka
t.t.	teplota tání
Tf	trifluormethansulfonyl
TFA	trifluoroctová kyselina
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstvá chromatografie
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -toluensulfonyl

# 1 Úvod

## 1.1 Asymetrická syntéza

*„Vesmír je nesymetrický, neboť pokud by subjekty tvořící sluneční soustavu byly umístěny před sklo pohybující se s jejich individuálním pohybem, pak jejich obraz ve skle by nemohl být překryt (ztotožněn) s realitou.*

*Životu dominují nesymetrické akce (reakce). Mohu předvídat, že všechny živé druhy jsou existenčně ve své struktuře a ve svých vnějších formách funkcí kosmické nesymetričnosti.“*

Tato slova napsal před více než 100 lety Louis Pasteur a je patrné, že měla a mají velký vliv na vývoj stereochemie. V organické chemii se pro popis nesouměrnosti používá pojem chiralita (z řeckého *cheir*, dlaň). Chiralita je základní vlastností mnoha trojrozměrných objektů. Látka je chirální, pokud její zrcadlový obraz nelze ztotožnit s realitou. Chirální látka existuje tedy ve dvou formách, které jsou označovány jako enantiomery. Dva enantiomery (prostorové isomery) příslušné chirální sloučeniny jsou zrcadlovými obrazy, které nelze vzájemně překrýt podobně jako pár rukou. Na základě toho, že chirální okolí dvou biologicky aktivních enantiomerů se chová rozdílně, je příprava chirálních sloučenin, neboli enantioselektivní syntéza, důležitou oblastí organické syntézy a zažívá značný rozmach.<sup>1,2</sup>

V organické syntéze se celkem často můžeme setkat s reakcemi, které probíhají stereoselektivně. Tím se obecně myslí, že při těchto organických reakcích vzniká chirální látka, buď pouze jako jediný stereoisomer, nebo vzniká v přebytku z většího počtu možných stereoisomerů. Pojmem enantioselektivní reakce lze označit stereoselektivní organickou reakci, při které dochází k nárůstu chiralitativního systému, a to díky působení chirálních vlivů. Jde tedy o reakce, kdy je v reakční směsi přítomna chirální látka nejčastěji v podobě chirálního substrátu, činidla, rozpouštědla nebo katalyzátoru. Velkou skupinou enantioselektivních reakcí jsou též enzymatické reakce probíhající v živých organismech. Vlastní příprava enantiomerně čistých látek byla jedním z nejstarších úskalí organické syntézy. Jednou z možností, jak získat opticky čisté látky, jsou dnes už dlouho známé klasické metody dělení racemátu, separace enantiomerních krystalů a dělení pomocí diastereoisomerů. Bohužel tyto metody dokáží poskytnout čistou chirální látku jen v 50% výtěžku příslušného jednoho enantiomeru. Z těchto důvodů se zdá být asymetrická syntéza jednou z nejučinnějších metod pro přípravu opticky aktivních sloučenin z achirálních organických látek. Zde může být

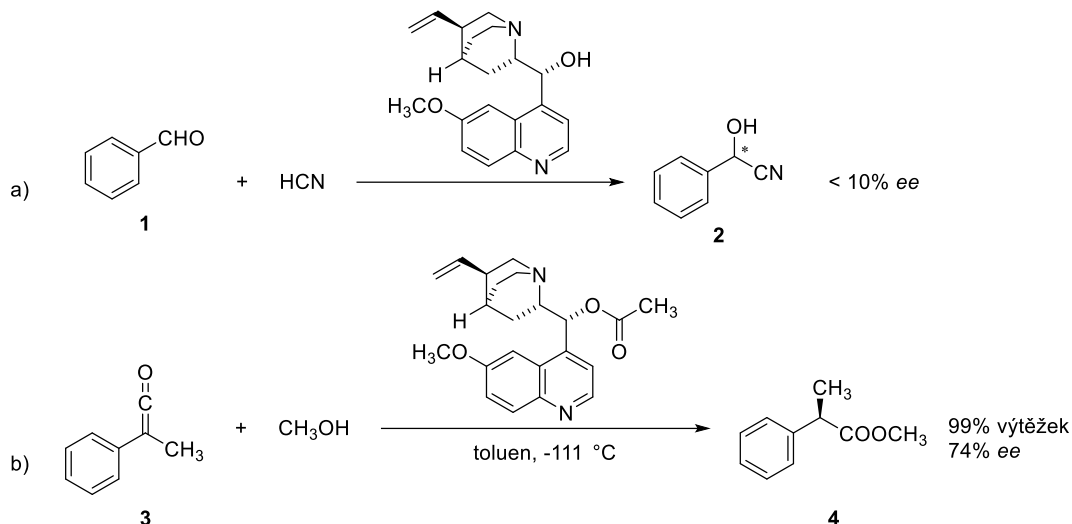
příslušný enantiomer připraven nejen ve vysokých enantiomerních přebytcích, ale i ve vysokých výtěžcích. Enantioselektivní syntéza umožňuje připravovat enantiomerně čisté látky z achirálních substrátů několika základními metodami. Obecně je možné tyto metody rozdělit na přístupy nekatalytické a přístup využívající katalyzátor.<sup>2,3</sup>

## 1.2 Enantioselektivní organokatalýza

Na počátku 21. století David W. C. MacMillan zavedl termín organokatalýza, a tím definoval odvětví organické syntézy, kde se jako katalyzátory pro organické reakce využívají malé organické molekuly.<sup>4</sup> Pokud se použije organokatalyzátor, který je zároveň chirální látkou, potom mluvíme o asymetrické organokatalýze. Kromě organokatalýzy se v oblasti asymetrické katalýzy uplatňují ještě dva další přístupy, a to katalýza pomocí komplexů přechodných kovů a enzymová katalýza. Od roku 2000 se enantioselektivní organokatalýza velmi rychle rozvíjí, a oproti například kovové katalýze nabízí řadu výhod. Katalýza využívající komplexy přechodných kovů není příliš šetrná k životnímu prostředí a také čištění připravených chirálních látek od zbytků kovu je často nákladné třeba ve farmaceutickém průmyslu. Naproti tomu některé chirální organokatalyzátory se dají snadno připravit, a navíc řada z nich je stabilní vůči kyslíku a vzdušné vlhkosti, což umožňuje provádět reakci bez použití inertních podmínek.<sup>5</sup> Pro přehlednost a lepší orientaci v dané problematice lze organokatalytické enantioselektivní reakce rozdělit podle způsobu aktivace substrátu katalyzátorem. V tomto smyslu se jedná o aktivaci substrátu tvorbou kovalentní vazby či nekovalentní interakci. Dále je možné třídit organokatalytické reakce podle chemické povahy chirálních organokatalyzátorů na Lewisovy/Brønstedovy kyseliny nebo báze.<sup>2</sup>

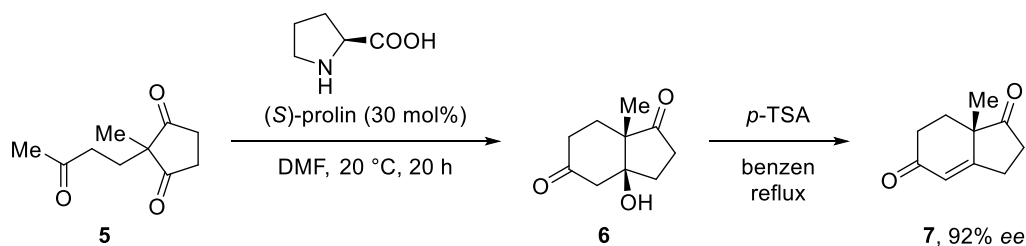
Z historického pohledu se s enantioselektivní organokatalýzou setkáváme už na počátku 20. století. V této době ale nebyly dostatečně prostudovány jednotlivé katalytické procesy a mechanismy reakcí, proto se na enantioselektivní reakce katalyzované chirálními molekulami pohlíželo jako na náhodné případy a ne jako na novou oblast organické syntézy. Do tohoto pionýrského období spadají práce z roku 1910 od H. D. Dakina o katalytické aktivitě aminokyselin a práce o dvacet let mladší od autorů R. Kuhna a M. Hofferera pojednávající o aldolové reakci aldehydů, která byla katalyzovaná sekundárním aminem.<sup>6</sup> V roce 1913 G. Bredig popsal katalytickou přípravu kyanhydrinu reakcí benzaldehydu **1** s HCN, kde jako katalyzátor byl použit chinolinový alkaloid (Schéma 1a). Příslušný kyanhydrin **2** byl ovšem získán ve velmi nízkém enantiomerním přebytku (<10% *ee*).<sup>7</sup> Následně v 60. letech 20. století

na Bredigovu práci navázal H. Pracejus, který uskutečnil asymetrickou organokatalytickou reakci, kde dosáhl enantioselektivity reakce 74% *ee*. Jednalo se o enantioselektivní adici MeOH na fenyl(methyl)keten **3** katalyzovanou *O*-acetylovaným chininem (Schéma 1b).<sup>8</sup>



**Schéma 1:** a) Adice HCN na benzaldehyd katalyzovaná chininem; b) Pracejusova enantioselektivní adice methanolu na derivát ketenu.

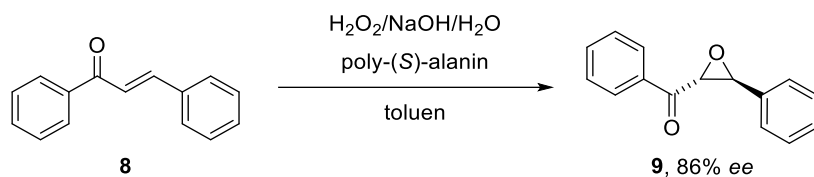
Poté následovala řada dalších prací, z nichž velmi podstatná pro rozvoj organokatalýzy byla práce G. Storka v oblasti chemie enaminů, která se stala základem pro rozvoj enaminové katalýzy.<sup>9</sup> V první polovině 70. let 20. století byla publikována první asymetrická aldolová kondenzace katalyzovaná sekundárním aminem v podobě aminokyseliny (*S*)-prolin. Chirální produkt **7** byl připraven v 92% enantiomerním přebytku a reakce je dnes známá jako Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce (Schéma 2).<sup>10</sup>



**Schéma 2:** Enantioselektivní Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechertova reakce.

V následujících letech (80. a 90. léta) bylo publikováno velké množství enantioselektivních reakcí, kde bylo využito aminokatalýzy.<sup>11</sup> V osmdesátých letech byla objevena první asymetrická reakce, ve které bylo využito katalýzy pomocí vodíkové vazby (hydrogen-bonding catalysis). Julia a Colonna publikovali epoxidaci

enonů **8** působením H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> s enantiomerním přebytkem 86 %. Reakce byla katalyzovaná poly-(*S*)-alaninem (Schéma 3).<sup>12</sup>



**Schéma 3:** Enantioselektivní epoxidace enonů.

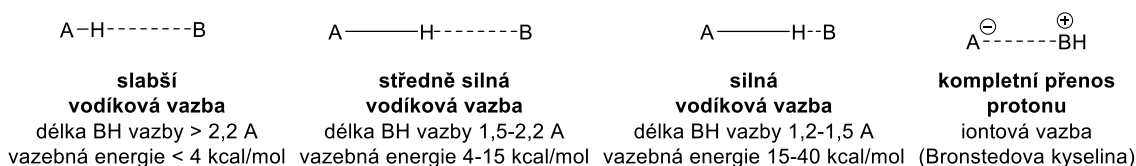
V roce 2000 došlo k velkému posunu v oblasti enantioselektivní organokatalýzy, neboť byly uveřejněny práce z oblasti enaminové katalýzy a iminové katalýzy. B. List, M. M. Lerner a C. F. Barbas III se zabývali organokatalytickou asymetrickou aldolovou reakcí karbonylových sloučenin, kde byl jako katalyzátor použit (*S*)-prolin.<sup>13</sup> Příslušný aldol byl získán ve výtěžku až 97 % s enantiomerním přebytkem až 96 %. V oblasti iminiové katalýzy se prosadil D. W. C. MacMillan s první enantioselektivní Diels-Alderovou reakcí katalyzovanou derivátem imidazolidinonu.<sup>14</sup> Poté následoval prudký rozvoj enantioselektivní organokatalýzy. V oblasti katalýzy pomocí vodíkových vazeb lze za stěžejní práci uvést Takemotovu přípravu nových bifunkčních thiomocovinových organokatalyzátorů z roku 2003.<sup>15</sup> Dále pak Akiyama a Terada v roce 2004 využili pro katalýzu derivátů BINOL-fosforečných kyselin jako chirální Brønstedovy kyseliny.<sup>16</sup> V roce 2006 se B. List zasloužil o vývoj asymetrické aniontem kontrolované katalýzy (ACDC).<sup>17</sup> Následuje práce Rawala o využití chirálních amidů kyseliny čtverečné jako organokatalyzátorů z roku 2008.<sup>18</sup> Z uvedeného seznamu vybraných prací je zřejmé, že enantioselektivní organokatalýza má velký vliv na vývoj organické syntézy, kterou obohatila o řadu reakcí.

Vzhledem k tomu, že tato práce se zabývá využitím vodíkových vazeb organokatalyzátoru v organické syntéze, bude dále diskutována pouze nekovalentní aktivace substrátu prostřednictvím organokatalyzátoru.

## 2 Nekovalentní organokatalýza

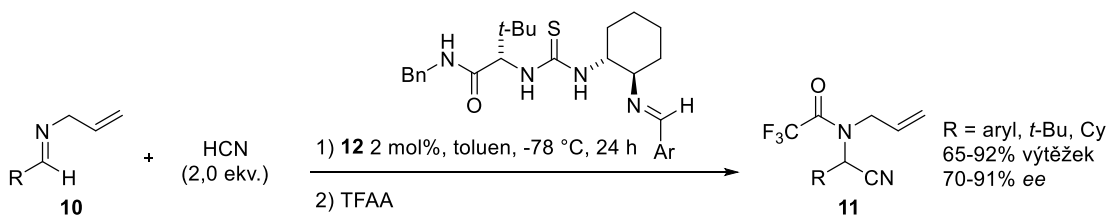
### 2.1 Aktivace substrátu pomocí vodíkových vazeb a její využití v organokatalýze

Jedním z typů chirálních katalyzátorů, které nevytváří se substrátem klasickou kovalentní vazbu, ale pouze nekovalentní interakci jsou katalyzátory aktivující substrát prostřednictvím kyselých vodíků. Interakcí atomů vodíků chirálního organokatalyzátoru s bazickými funkčními skupinami je možné katalyzovat široké spektrum organických reakcí.<sup>19</sup> V zásadě existují dva případy vodíkové aktivace, které lze rozlišit podle stupně přenosu protonu v tranzitním stavu. První případ nastává, pokud je proton stále kovalentně vázán na organokatalyzátor, pak se jedná o katalýzu pomocí vodíkové vazby (Obr. 1). Navíc vodíková vazba vzniká během rychlost určujícího kroku, čímž stabilizuje tranzitní stav. Druhý typ vodíkové aktivace je znám jako katalýza pomocí Brønstedovy kyseliny, neboť zde dochází k přenosu protonu z katalyzátoru na substrát ještě před vlastním atakem nukleofilu (Obr. 1).<sup>20, 21a</sup>



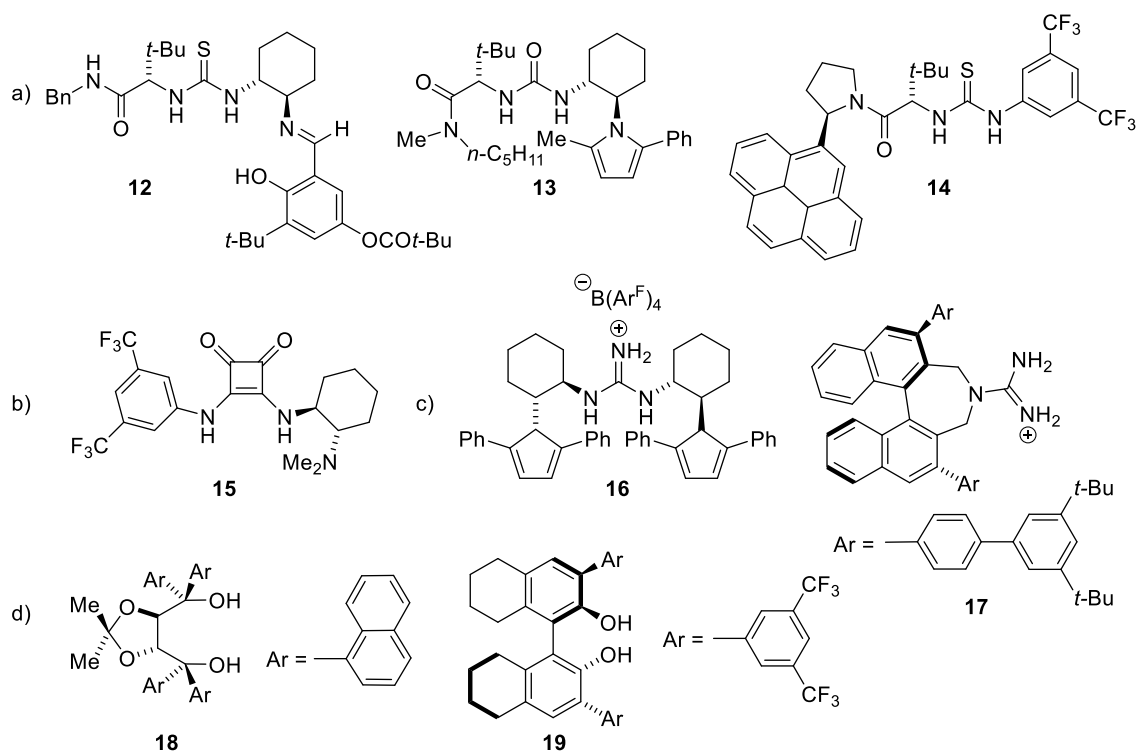
**Obrázek 1:** Vodíková vazba s přechodem k iontové vazbě.

Organokatalýza pomocí vodíkových vazeb je způsobena tím, že dojde ke snížení energie LUMO orbitalu v substrátu. Tento jev nastává v důsledku sdílení atomu vodíku mezi substrátem a katalyzátorem, kdy katalyzátor poskytuje právě tento kyselý vodík a substrát ho přijme prostřednictvím vodíkové vazby. Wassermann v roce 1942 ve své práci o katalýze Diels-Alderových reakcích poprvé popsal, že fenoly a karboxylové kyseliny urychlují tyto reakce právě díky vodíkovým vazbám.<sup>21</sup> V oblasti asymetrické syntézy se vodíková katalýza plně uplatnila až v roce 1998, kdy Jacobsen a Sigman publikovali využití thiomocoviny **12** jako chirálního organokatalyzátoru v enantioselektivní Streckerově reakci (Schéma 4).<sup>22</sup>



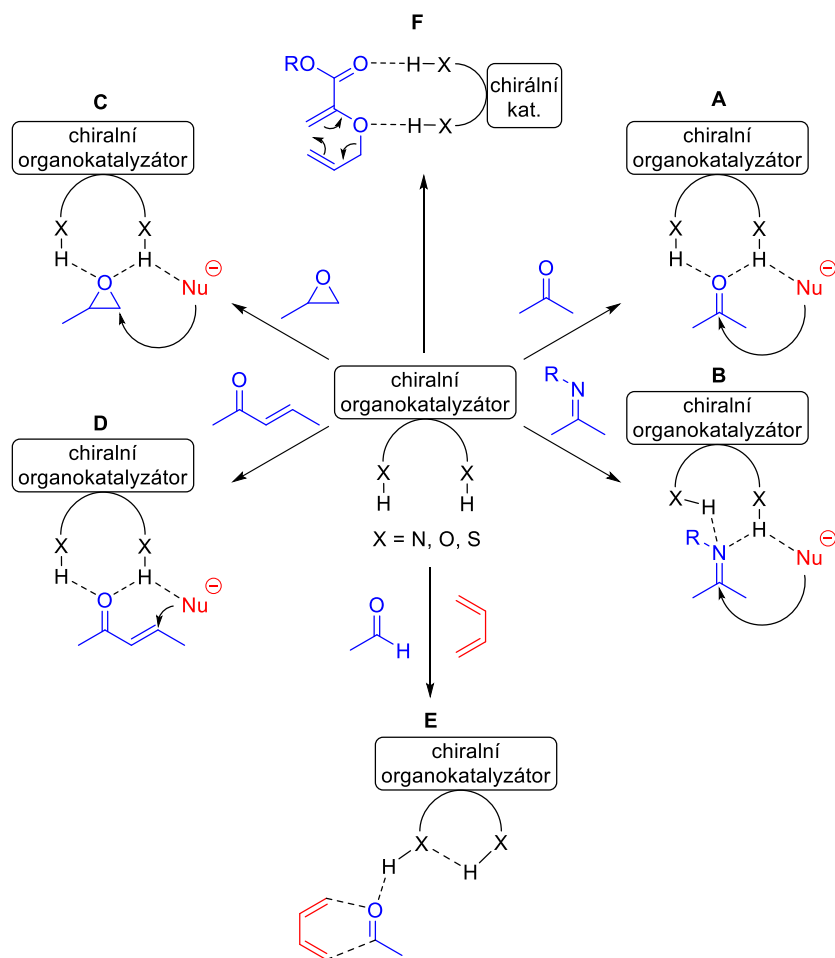
**Schéma 4:** Enantioselektivní Streckerova reakce.

Do dnešní doby byla syntetizována široká paleta organokatalyzátorů využívající funkční skupiny schopné aktivovat substrát pomocí vodíkové interakce. Jedná se o chirální močoviny a thiomčoviny **12**, **13**, **14** (Obr. 2a), chirální amidy odvozené od kyseliny čtverečné **15** (Obr. 2b), chirální amidiniové nebo guanidiniové ionty **16**, **17** (Obr. 2c) a také chirální dioly odvozené od TADDOLu **18** či binaftolových derivátů **19** (Obr. 2d).<sup>23</sup> Velmi široce používané jsou močovinnové či thiomčovinnové organokatalyzátory. Obecně lze říci, že organokatalyzátory na bázi thiomčoviny mají před organokatalyzátorem nesoucím močovinnovou jednotku řadu výhod. V první řadě jsou thiomčoviny více kyselé než močoviny, dále pak nejsou tak náchylné k dimerizaci a to díky nižší elektronegativitě sírného atomu.<sup>24,25</sup> Další nespornou výhodou je fakt, že thiomčoviny jsou mnohem více rozpustné v organických rozpouštědlech.<sup>26</sup>



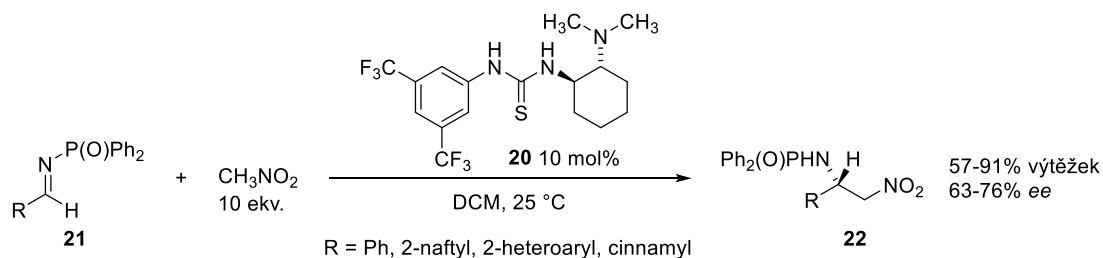
**Obrázek 2:** Příklady chirálních organokatalyzátorů využívající aktivaci vodíkovými vazbami.

Organokatalýza využívající aktivaci vodíkovými vazbami našla uplatnění v celé řadě organických reakcí, jako jsou adiční reakce nukleofilů na karbonylové sloučeniny (A), iminy (B) a epoxidy (C).<sup>27</sup> Dále se tento druh organokatalýzy uplatňuje při stabilizaci tranzitních stavů u hetero-Diels-Alderově reakci (E) a 1,3-dipolární cykloadici, Michaelově reakci (D), *aza*-Henryho reakci a Claisenově přesmyku (F) (Schéma 5).<sup>28</sup>



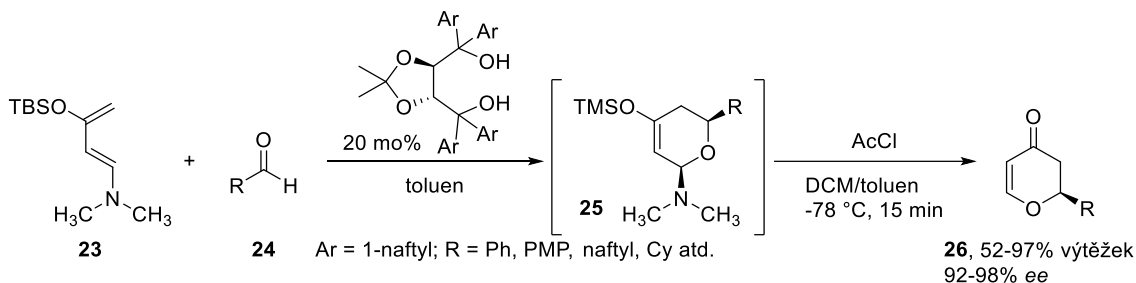
**Schéma 5:** Příklady vybraných asymetrických organických reakcí využívající aktivaci prostřednictvím vodíkových vazeb: a) nukleofilní adice na karbonylové sloučeniny, b) nukleofilní adice na iminy, c) nukleofilní otevírání epoxidů, d) Michaelova adice, e) hetero-Diels-Alderova cykloadice, f) Claisenův přesmyk.

Příkladem nukleofilní adice na karbonylovou funkční skupinu je *aza*-Henryho reakce katalyzovaná thiomocovinovým bifunkčním organokatalyzátorem **20** publikovaná Takemotem (Schéma 6). Získané adukty **22** byly izolovány ve výtěžcích 57-91 % s enantiomerními přebytky 63-76 % *ee*.<sup>28a</sup>



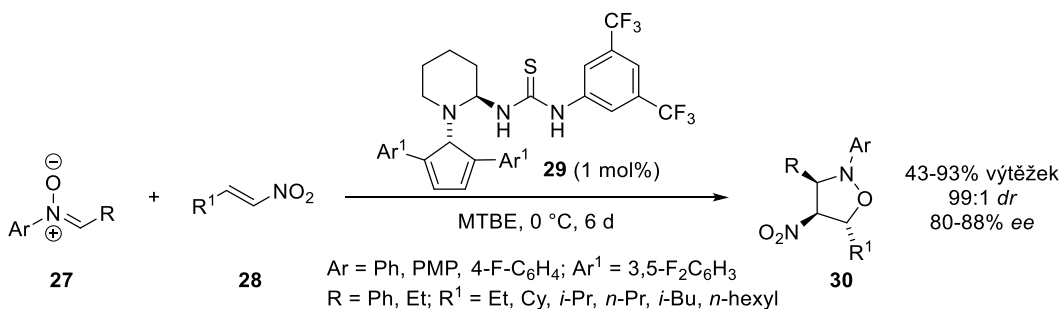
**Schéma 6:** Organokatalytická asymetrická *aza*-Henryho reakce.

V roce 2003 Rawal uskutečnil hetero-Diels-Alderovu reakci mezi aldehydy **24** a substituovanými dieny **23** v přítomnosti chirálního alkoholu TADDOLu **18** jako organokatalyzátoru (Schéma 7). Příslušné cykloadukty **26** byly získány ve výtěžku 52-97 % s enantiomerními přebytky 92-98 % *ee*.<sup>28b</sup>



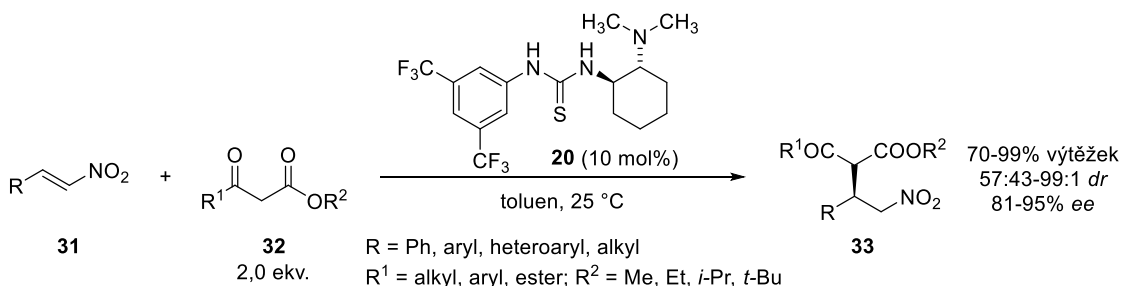
**Schéma 7:** Organokatalytická asymetrická hetero-Diels-Alderova cykloadice.

Asymetrickou organokatalytickou 1,3-dipolární cykloadicí nitronů **27** s nitroalkeny **28** úspěšně provedl Chen v roce 2008 (Schéma 8). Transformace byla katalyzovaná chirální bifunkční thiomocovinou **29** a poskytla heterocyklické sloučeniny **30** ve výtěžku 43-93 % v optické čistotě 80-88 % *ee*.<sup>28c</sup>



**Schéma 8:** Organokatalytická asymetrická 1,3-dipolární cykloadice.

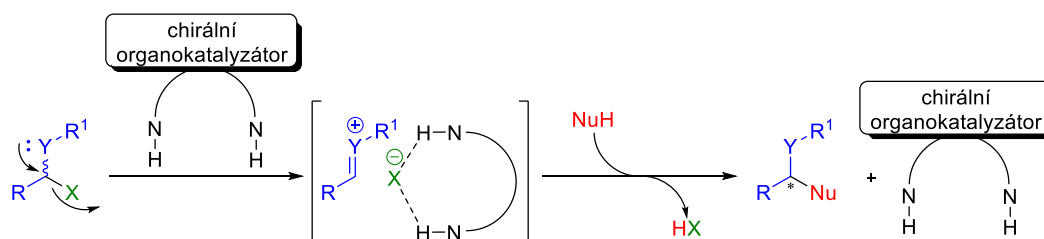
V neposlední řadě stojí též za zmínku enantioselektivní opět Takemotem publikovaná Michaelova adice malonátů **32** na nitroolefiny **31** využívající chirální thiomocovinu **20** jako organokatalyzátor (Schéma 9). Aduktů byly syntetizovány až v 99% výtěžcích a s enantiomerními přebytky až 95 % *ee*.<sup>28d</sup>



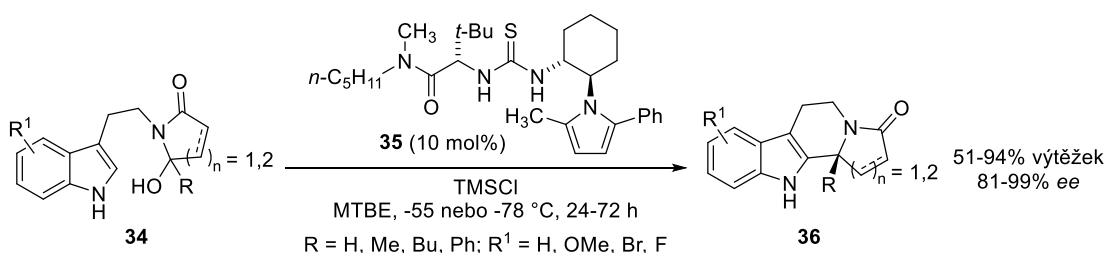
**Schéma 9:** Organokatalytická asymetrická Michaelova adice.

## 2.2 Organokatalýza pomocí aktivace aniontu vodíkovými vazbami

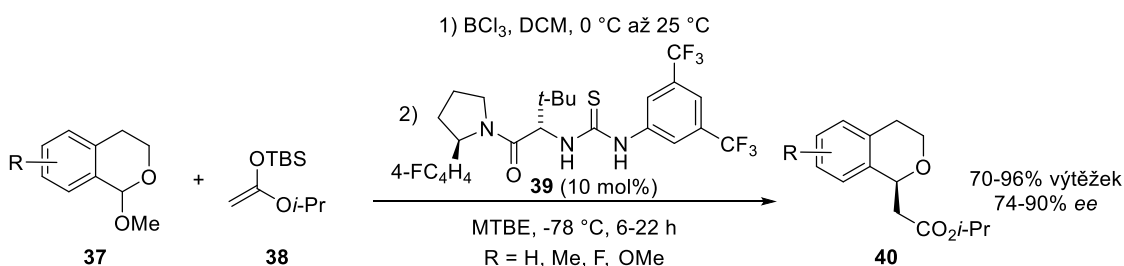
Organokatalyzátory s vodíkovými vazbami jako jsou thiomocoviny či mocoviny na sebe velmi dobře a selektivně vážou anionty. Těmito anionty mohou být halogeny, sulfonáty, karboxyláty nebo též fosfáty.<sup>25e</sup> Díky vlastnosti mocovin a thiomocovin Jacobsen v roce 2007 popsal nový organokatalytický koncept aktivace substrátu přes vodíkové vazby s vázáním aniontu. Z hlediska mechanismu se předpokládá, že dochází k abstrakci aniontu (halogenu) ze substrátu, kdy je anion zachycen vodíkovými vazbami chirálního organokatalyzátoru. Dochází ke vzniku komplexu, kde je negativně nabitá část organokatalyzátoru v blízkosti s kladně nabitým, například iminiovým uspořádáním. Tyto dvě částice tvoří uzavřený iontový pár, a tím řídí stereoselektivitu v následujícím kroku, kdy se nukleofil stereoselektivně aduje na iminiový kationt (Schéma 10). Jacobsen tento proces popsal na vysoce enantioselektivní nukleofilní adici na *N*-acyl iminiových iontech (Schéma 11), a poté i na oxokarbeniových iontech (Schéma 12).<sup>29</sup>



**Schéma 10:** Katalýza pomocí vodíkových vazeb s vázáním aniontu – navržený mechanismus.

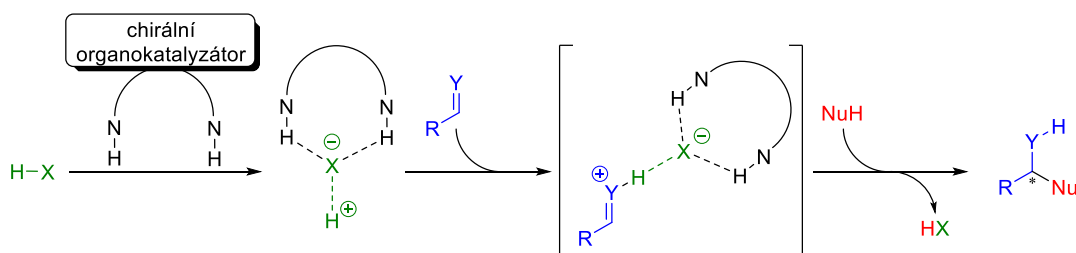


**Schéma 11:** Enantioselektivní Pictet-Spenglerova cyklizační reakce hydroxylaktamů.



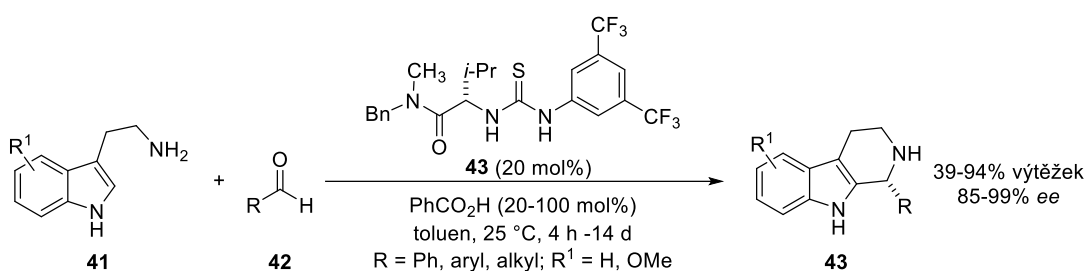
**Schéma 12:** Organokatalytická enantioselektivní adice na oxokarbeniové ionty.

Další možnou aktivací substrátů pomocí vodíkových vazeb zahrnuje kombinaci thiomocoviny a Brønstedovy kyseliny. Díky vázání aniontu mohou thiomocoviny zvýšit kyselý charakter slabé Brønstedovy kyseliny. Zároveň toto uspořádání umožňuje snadnější protonaci bazického substrátu např. iminů za vzniku iminiových iontů s chirálním protiontem organokatalyzátoru. Takto vzniklé uspořádání je stereoselektivně atakováno nukleofilem za vzniku chirálního produktu (Schéma 13).<sup>30</sup>



**Schéma 13:** Katalýza pomocí vodíkových vazeb s vázáním aniontu – vázání slabé Brønstedovy kyseliny chirálním katalyzátorem s následnou protonací substrátu.

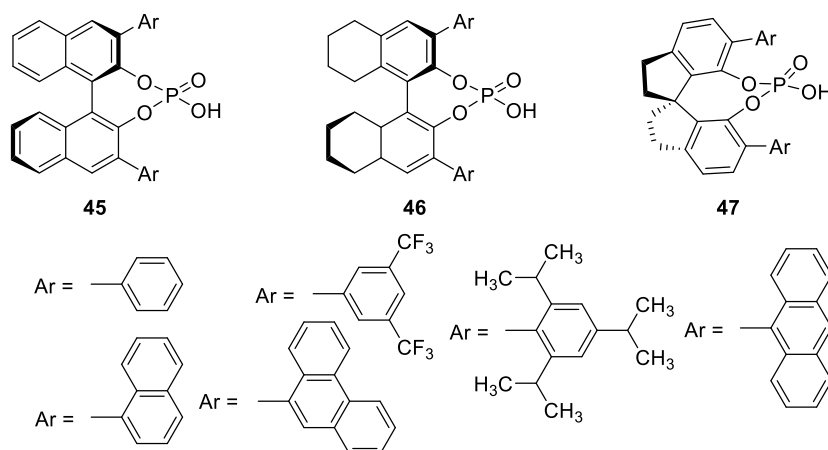
Zmíněná aktivace byla představena v roce 2009 Klausenem a Jacobsenem, kteří ji využili v enantioselektivní Pictet-Spenglerově cyklizaci a intramolekulární Povarovově reakci. (Schéma 14).<sup>31</sup>



**Schéma 14:** Enantioselektivní Pictet-Spenglerova reakce využívající katalýzu vodíkových vazeb s kombinací slabé Brønstedovy kyseliny.

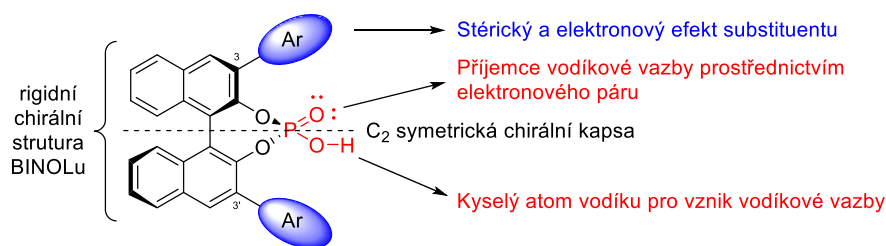
## 2.3 Organokatalýza využívající Brønstedovy kyseliny

Kromě chirálních močovín, thiomčovín či amidů kyseliny čtverečné se vyvinuly pro nekovalentní aktivaci substrátů další typy kyselejších chirálních organokatalyzátorů. Do této skupiny organokatalyzátorů patří chirálních fosforečné kyseliny odvozené od BINOLu (Obr. 3).<sup>32</sup> Dalšími typy Brønstedových kyselin využitelných jako organokatalyzátory jsou chirální binaftylové deriváty disulfonové kyseliny, sulfonamidy, fosfoimidy a fosforečné kyseliny odvozené od SPINOLu.<sup>33</sup>



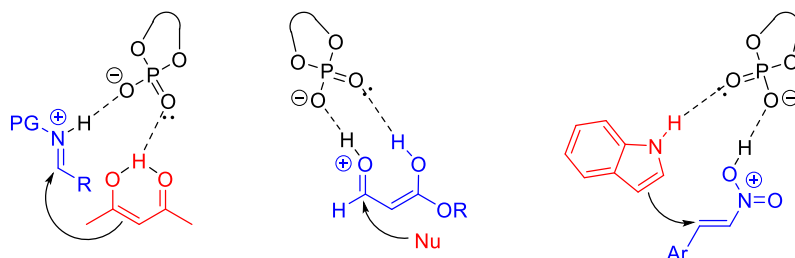
**Obrázek 3:** Příklady fosforečných kyselin odvozených od BINOLu.

Deriváty fosforečných kyselin odvozených od BINOLu jsou jako katalyzátory účinné z důvodu vysoké kyselosti vodíku hydroxy skupiny vázané na fosforu, tento vodík zároveň slouží k aktivaci substrátu.<sup>34</sup> Navíc další atom kyslíku (P=O) nese dva volné elektronové páry a je tedy akceptor vodíkové vazby. Proto jsou tyto typy organokatalyzátorů označovány jako bifunkční. V neposlední řadě se projevuje faktor, který je spojený se stereoselektivním průběhem dané reakce. Chirální fosforečné kyseliny BINOLového typu vykazují poměrně nízkou konformační mobilitu, což je způsobeno rigidnějším uspořádáním BINOLového skeletu s chirální kapsou tvořenou objemnými substituenty v pozicích 3,3' na BINOLové struktuře (Schéma. 15).

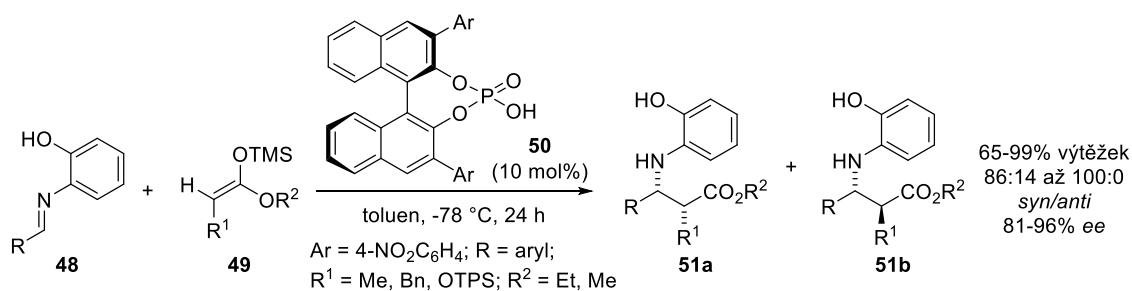


**Schéma 15:** Popis struktury organokatalyzátoru odvozeného od BINOLu.

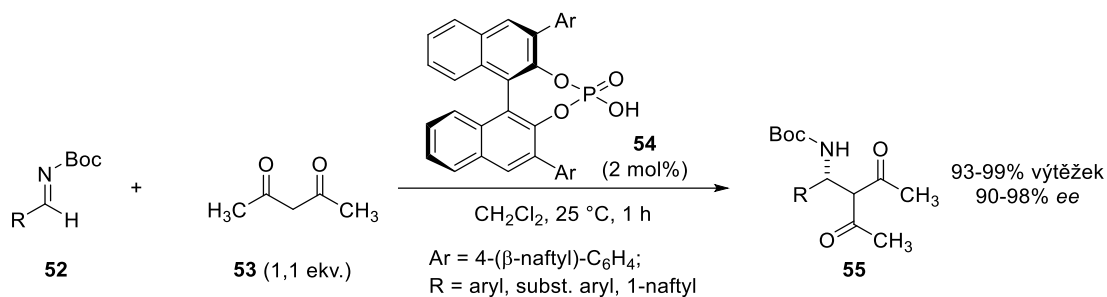
Organokatalyzátory typu Brønstedových kyselin byly využity v řadě enantioselektivních transformací, jako například při aktivaci iminů, 1,3-dikarbonylových sloučenin nebo nitrostyrenů (Schéma 16).<sup>35</sup> Akiyama jako první uveřejnil práci o enantioselektivní Mannichově reakci mezi aldiminy **48** a silylenolethery **49**, kde použil chirální Brønstedovy kyseliny **50** obsahující BINOLový skelet (Schéma 17).<sup>36</sup> Terada a Uruguchi publikovali Mannichovu reakci iminů **52** a acetoacetátu **53** za katalýzy chirální fosforečné kyseliny **54** (Schéma 18).<sup>37</sup>



**Schéma 16:** Příklady aktivačních modů chirálních fosforečných kyselin.

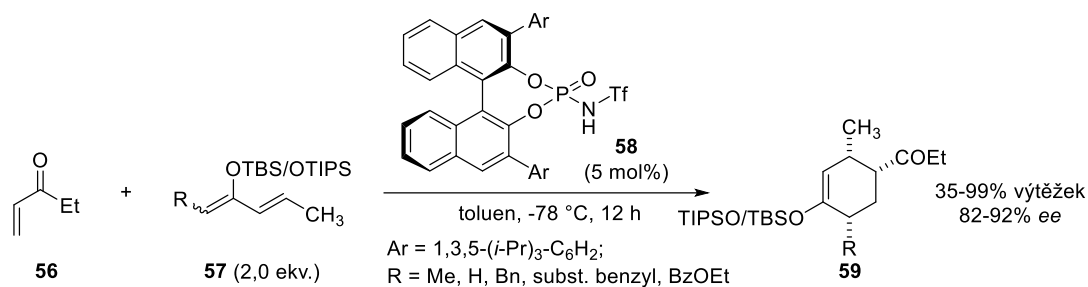


**Schéma 17:** Stereoselektivní Mannichova reakce.



**Schéma 18:** Mannichova reakce katalyzovaná chirální fosforečnou kyselinou.

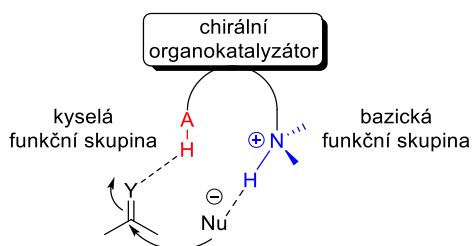
Chirální fosforečné kyseliny odvozené od BINOLu nejsou příliš vhodné pro aktivaci karbonylových sloučenin, jako jsou alifatické, aromatické či  $\alpha,\beta$ -nenasycené aldehydy nebo ketony. To přivedlo roku 2006 Yamamota a Nakashimu k vyvinutí kyselějších *N*-triflyl fosforamidátových derivátů odvozených od BINOLu **58** vykazujících přibližně až osmkrát větší kyselost než deriváty fosforečných kyselin.<sup>34</sup> Použití těchto organokatalyzátorů bylo velmi efektivní při enantioselektivní Diels-Alderově reakci, kde byly získány produkty s 92% *ee* (Schéma 19).<sup>38</sup>



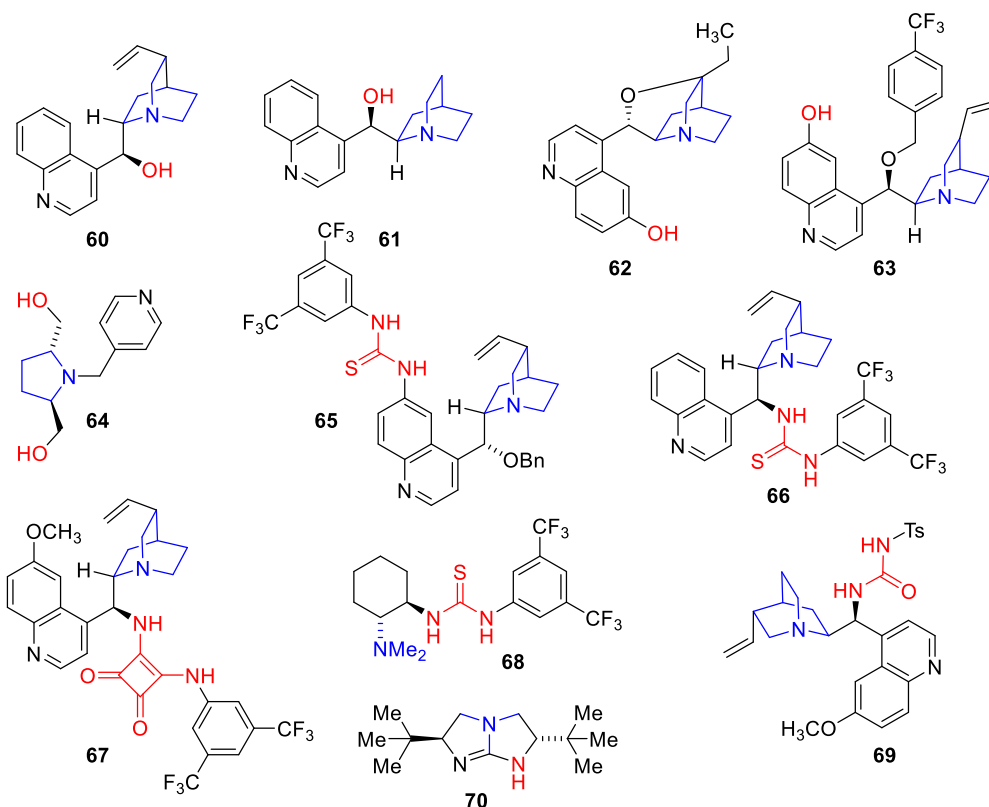
**Schéma 19:** Asymetrická Diels-Alderova reakce s použitím derivátu fosforamidátu odvozeného od BINOLu.

## 2.4 Organokatalýza pomocí bifunkčních katalyzátorů

Během posledních let se organokatalýza soustředí na rozvoj konceptu multifunkční enantioselektivní katalýzy, která se zaměřuje na současnou aktivaci reaktantů bazickými i kyselými funkčními skupinami ve struktuře organokatalyzátoru. Tento koncept je postaven na aktivaci elektrofilu prostřednictvím kyselých vodíkových vazeb a zároveň na aktivaci nukleofilu vhodnou bazickou funkční skupinou prostřednictvím jednoho katalyzátoru (Schéma 20). Duální aktivace výrazně napomáhá tvorbě nové vazby v rámci organické reakce, a navíc též napomáhá vzniku rigidnějšího uspořádání v tranzitním stavu, což vede k větší stereoselektivitě reakce.<sup>39</sup> Příkladem duální aktivace je použití bifunkčního organokatalyzátoru s kombinací aktivace pomocí kyselých vodíkových vazeb a Brønstedovy či Lewisovy báze. Zdrojem vodíkových vazeb bývá nejčastěji thiomocovina či mocovina nebo též hydroxylová funkční skupina. Bazická funkční skupina je v organokatalyzátoru přítomna ve formě chinuklidinu, terciárního aminu či fosfinu. Nejběžnější bifunkční organokatalyzátory tohoto typu jsou chinolinové alkaloidy **60**, **61** a jejich deriváty **63**, β-isokupreidin **63**, aminoalkoholy **64**, deriváty thiomocovin **65-69**, amidy kyseliny čtverečné **67** a guanidinové organokatalyzátory **70** (Obr. 4).<sup>40</sup>

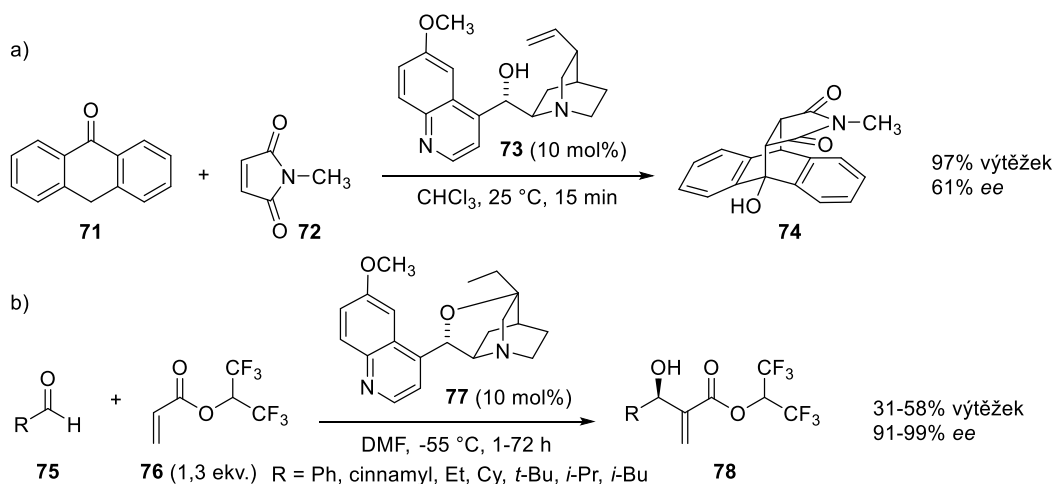


**Schéma 20:** Duální aktivace reaktantů pomocí chirálního bifunkčního organokatalyzátoru s kombinací vodíkové vazby a Brønstedovy báze.



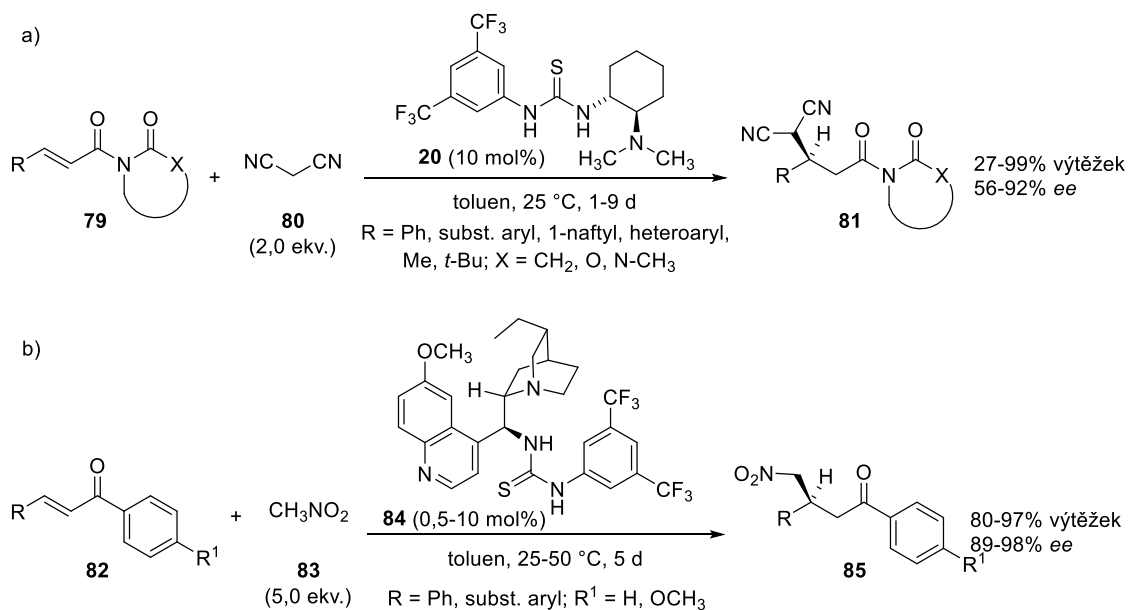
**Obrázek 4:** Příklady chirálních organokatalyzátorů využívající bifunkční aktivaci vodíkovými vazbami a terciárním aminem.

Za pionýrské práce v oblasti asymetrické bifunkční organokatalýzy lze považovat chinidinem **73** katalyzovanou Diels-Alderovu reakci anthronů **71** s *N*-methyl maleinamidy **72** od Kagana z roku 1989 (Schéma 21a).<sup>41</sup> Cykloadiční produkt byl však získán jen s 61% enantiomerním přebytkem. O deset let později Hatakeyama publikoval derivátem chinidinu **77** katalyzovanou enantioselektivní Morita-Baylis-Hillmanovu reakci, kde bylo dosaženo enantiomerních přebytků až 99 % u vznikajících MBH-alkoholů **78** (Schéma 21b).<sup>42</sup>

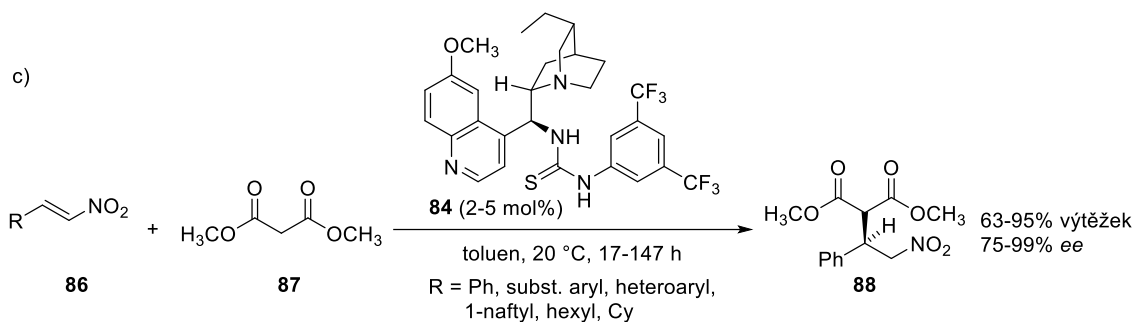


**Schéma 21:** a) Diels-Alderova reakce katalyzovaná chinidinem. b) MBH reakce.

Poté Takemoto a jeho tým vyvinuli obecnou a spolehlivou strategii při použití bifunkční organokatalýzy, zpočátku aplikovanou na *aza*-Henryho reakce<sup>28a</sup> a především na Michaelovy reakce. V roce 2005 Takemoto provedl organokatalytickou Michaelovu adici malononitrilu **80** na  $\alpha,\beta$ -nenasycené imidy **79** za využití bifunkčního organokatalyzátoru, který je dnes označován jako chirální Takemotova thiomocovina **20** (Schéma 22a).<sup>43</sup> V témže roce došlo k významnému rozšíření typů bifunkčních thiomocovinových organokatalyzátorů, které byly odvozené od chinolinových alkaloidů. Tyto chirální deriváty chinolinových alkaloidů byly publikovány Tiborem Soósem a následně využity v enantioselektivní Michaelově adici nitromethanu **83** na chalkony **82** (Schéma 22b). Množství chirálního organokatalyzátoru bylo sníženo na 0,5 mol% a i přesto byl získán produkt s 82% výtěžkem a 94% enantiomerním přebytkem.<sup>44</sup> Nezávisle na sobě pak Dixon a Connon provedli enantioselektivní Michaelovu adici malonátů **87** na nitroalkeny **86** katalyzovanou chirální bifunkční thiomocovinou **84** (Schéma 22c).<sup>45</sup> Organokatalytickou enantioselektivní Michaelovu adici malonátů na enony představil Wang. Adukty byly získány ve vysokých výtěžcích a enantiomerních přebytcích.<sup>46</sup>

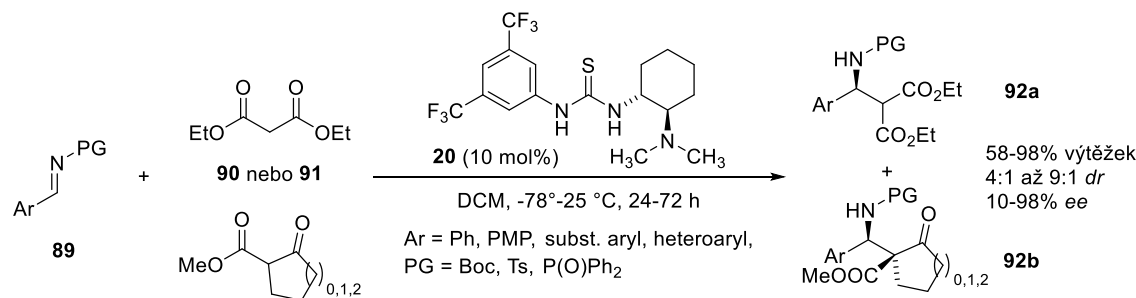


**Schéma 22a, 22b:** Příklady organokatalytických enantioselektivních Michaelových reakcí s použitím bifunkčních thiomocovin.



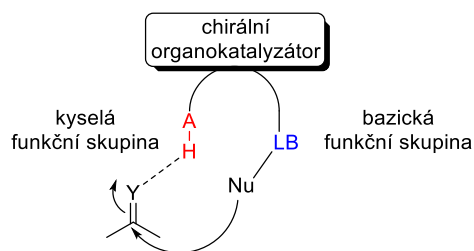
**Schéma 22c:** Příklad organokatalytické enantioselektivní Michaelovy reakce s použitím bifunkční thiomocoviny.

Bifunkční organokatalyzátory se též osvědčily v enantioselektivní Mannichově reakci aldiminů **89** s malonáty **90** či 1,3-oxoestery **91**. Takemoto pro tuto reakci využil chirální thiomocovinu **20** s terciárním aminem a získal opticky aktivní produkty **92** ve vysokých výtěžcích a s enantiomerními přebytky až 98 % ee (Schéma 23).<sup>47</sup>

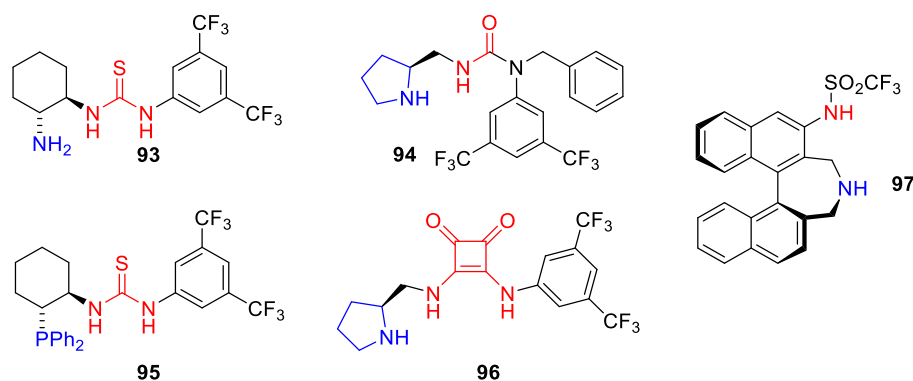


**Schéma 23:** Enantioselektivní Mannichova reakce katalyzovaná bifunkčním Takemotovým katalyzátorem.

V rámci bifunkční organokatalýzy existuje další typ duální aktivace substrátů, a to kombinace Brønstedovy kyseliny s Lewisovou bází. Tento druh organokatalyzátoru aktivuje elektrofil zkrze vodíkové vazby (Brønstedova kyselina) a nukleofil pomocí Lewisovy báze. Používané Lewisovy báze jsou primární nebo sekundární amin či terciární fosfin (Schéma 24). Mezi nejčastější zástupce této skupiny chirálních bifunkčních organokatalyzátorů patří chirální deriváty thiomocoviny a amidů kyseliny čtverečné nesoucí Lewisovu bázi ve své struktuře. Zatímco aktivace nukleofilu probíhá přes tvorbu kovalentní vazby, elektrofilní substrát je aktivován prostřednictvím nekovalentní interakce, kyselou Brønstedovou funkční skupinou. (Obr. 5).<sup>48</sup>

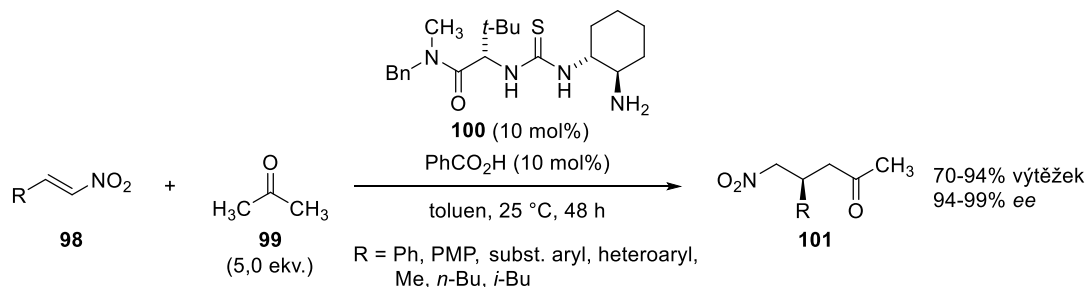


**Schéma 24:** Duální aktivace reaktantů pomocí chirálního bifunkčního organokatalyzátoru s kombinací vodíkové vazby (Brønstedova kyselina) a Lewisovy báze.

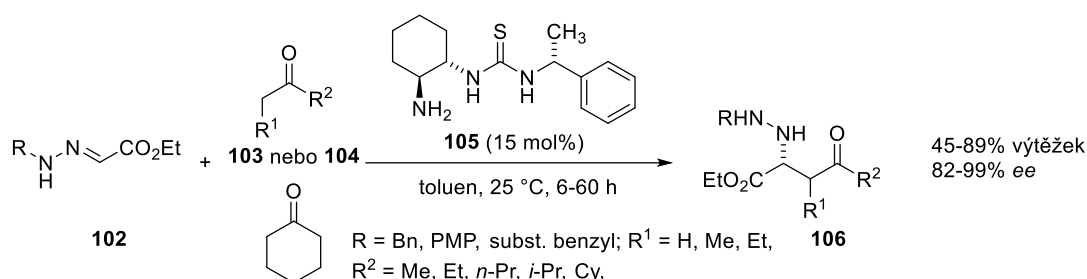


**Obrázek 5:** Příklady chirálních organokatalyzátorů využívající bifunkční aktivaci vodíkovými vazbami a primárním, sekundárním aminem či terciárním fosfinem (Brønstedova kyselina/Lewisova báze).

V roce 2006 Jacobsen publikoval vysoce enantioselektivní konjugovanou adici acetonu **99** na nitroalkeny **98**, kterou katalyzoval bifunkční chirální thiomocovinou v kombinaci s primárním aminem **100** (Schéma 25).<sup>49</sup> O rok později Tsogoeva provedla obdobnou vysoce enantioselektivní Michaelovu adici<sup>50</sup> a také enantioselektivní typ Mannichovy reakce s využitím hydrazonu **102**, jako elektrofilu. Nukleofilní atak ketonů **103**, **104** byl řízen chirálním bifunkčním organokatalyzátorem nesoucím primární amin **105** (Lewisova báze) (Schéma 26).<sup>51</sup>



**Schéma 25:** Využití chirální bifunkční thiomocoviny s primárním aminem v konjugované adici acetonu na nitroalken.



**Schéma 26:** Organokatalytický enantioselektivní typ Mannichovy reakce.

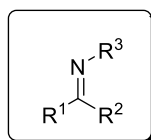
Další metodou nekovalentní interakce substrátu je enantioselektivní katalýza řízená protiiontem (ACDC). Enantioselektivní metoda je založena na vzniku kationtového meziproductu, který v iontovém páru s chirálním aniontem organokatalyzátoru indukuje stereoselektivní průběh reakce.<sup>52</sup> Organokatalýza řízená protiiontem (ACDC) a využití organokatalyzátorů fázového přenosu, jako dalších metod nekovalentní interakce a aktivace substrátu, nejsou dále diskutovány v této práci z důvodu jejího zaměření. Dále bude práce zaměřena na enantioselektivní reakce iminů.

## 2.5 Iminy vlastnosti a reaktivita

Dusíkaté sloučeniny jsou velmi rozšířené v přírodě a jsou také nezbytné pro život, neboť jsou součástí metabolismu všech živých buněk. V dnešní době obsahuje aminovou funkční skupinu okolo 75 % léčiv.<sup>53</sup> Syntéza dusíkatých sloučenin se často provádí ze snadno dostupných iminů (Obrázek 6).

### Aldimin

$\text{R}^1 = \text{alkyl, aryl}$   
 $\text{R}^2 = \text{H}$   
 $\text{R}^3 = \text{H, chránicí sk.}$



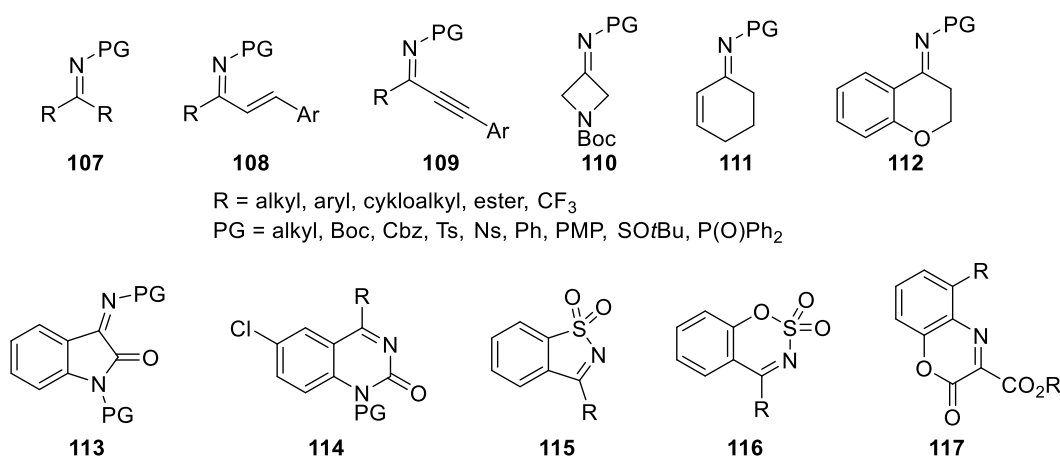
### Ketimin

$\text{R}^1 = \text{alkyl, aryl}$   
 $\text{R}^2 = \text{alkyl, aryl}$   
 $\text{R}^3 = \text{H, chránicí sk.}$

**Obrázek 6:** Rozdělení iminů.

Transformace na iminové skupině nejsou tak běžné jako v případě karbonylových sloučenin. Ačkoliv jsou si dvojná vazba v karbonylu a iminu na první pohled podobné, je v jejich reaktivitě výrazný rozdíl: 1) iminy zejména odvozené od ketonů (ketiminy) se připravují obtížněji než aldiminy, 2) u alifatických iminů pokud je přítomen  $\alpha$ -vodík, často dochází k transformaci na enamín,<sup>54</sup> 3) iminy mají geometrické izomery narozdíl od aldehydů či ketonů. Obecně je *trans*-isomer obvykle preferován. 4) Díky rozdílu elektronegativity mezi kyslíkem a dusíkem platí, že karbonyl je reaktivnější než imin. Iminy snadno podléhají hydrolýze, proto byly vyvinuty metody na jejich generování přímo v reakční směsi. Příkladem tvorby iminů *in situ* v reakční směsi je

organokatalytická enantioselectivní reakce  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů s *N*-acyliminy<sup>55</sup>. Existuje řada syntetických metod využívající iminy.<sup>56</sup> V současnosti je pozornost soustředěna na enantioselectivní nukleofilní adice na iminy, avšak většina těchto prací se až donedávna soustředila na aldiminy, neboť ve srovnání s ketiminy jsou reaktivnější.<sup>57</sup> Na druhou stranu využití ketiminů v adičních a cyklizačních reakcích nabízí možnost tvorby kvarterního uhlíkového centra nesoucí aminovou funkční skupinu. V literatuře je popsáno mnoho strukturních typů ketiminů. Nalezneme zde alifatické i cyklické ketiminy s velkou řadou modifikací vzhledem k funkčním skupinám. V poslední době jsou hodně studované a využívané heterocyklické ketiminy, například ketiminy odvozené od isatinu. (Obr. 7).<sup>58</sup>



**Obrázek 7:** Příklady z literatury známých ketiminů.

V následujícím textu se práce soustředí na enantioselectivní transformace ketiminů za využití organokatalýzy, a to především na reakce ketiminů odvozených od isatinu.

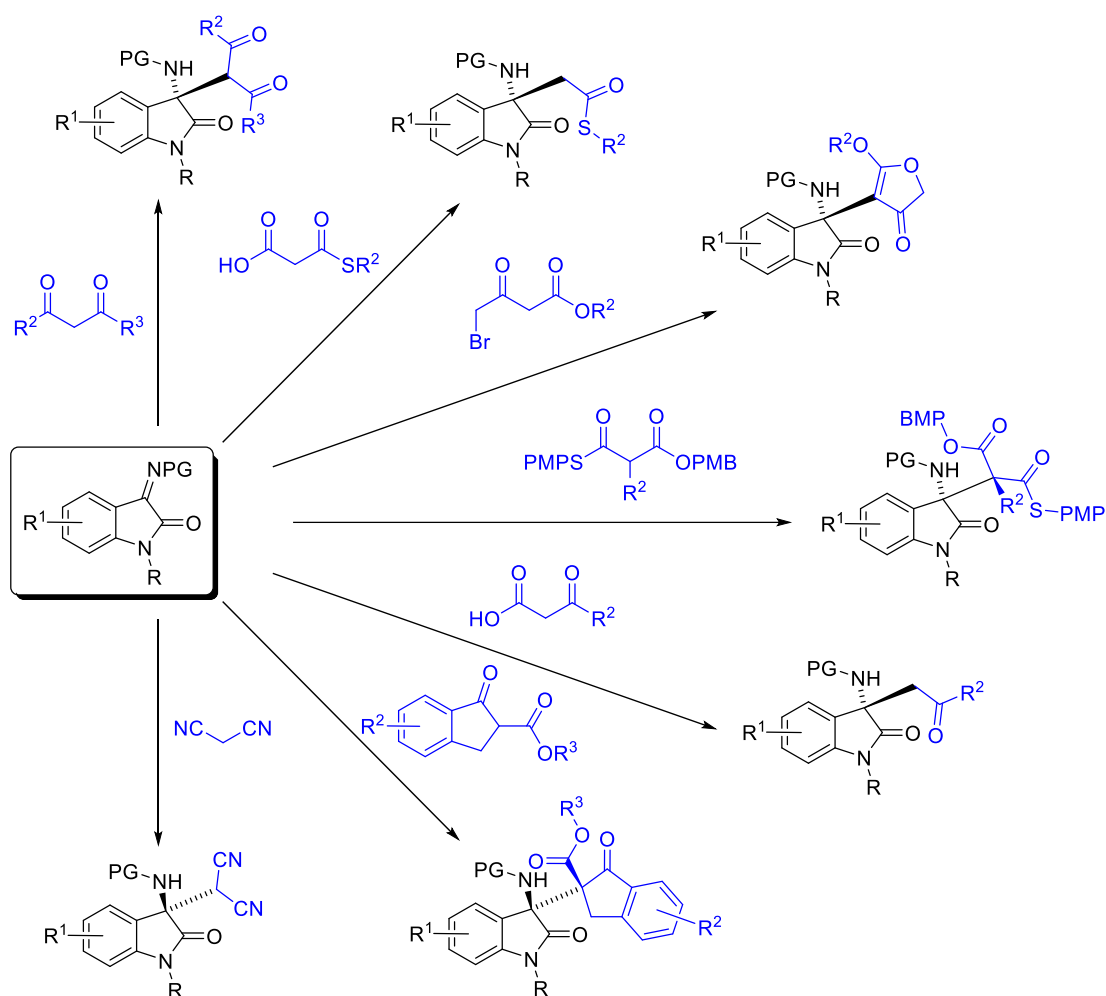
## 2.6 Enantioselectivní reakce ketiminů za využití organokatalýzy

Podle současných poznatků můžeme enantioselectivní reakce na iminech rozdělit podle způsobu katalýzy na dva přístupy. Prvním přístupem je katalýza komplexy přechodných kovů na bázi Pd, Rh a Ni.<sup>59</sup> Druhý přístup pak využívá organokatalýzy bez použití tranzitního kovu, kde významnou oblastí je nekovalentní katalýza. V této oblasti se využívá chirálních organokatalyzátorů odvozených od močoviny, thiomčoviny či amidu kyseliny čtverečné nebo derivátů fosforečných kyselin jako chirální Brønstedovy kyseliny. Vzhledem k zaměření práce se následující

část práce soustředí na enantioselektivní transformace ketiminů za využití organokatalýzy prostřednictvím nekovalentních interakcí.

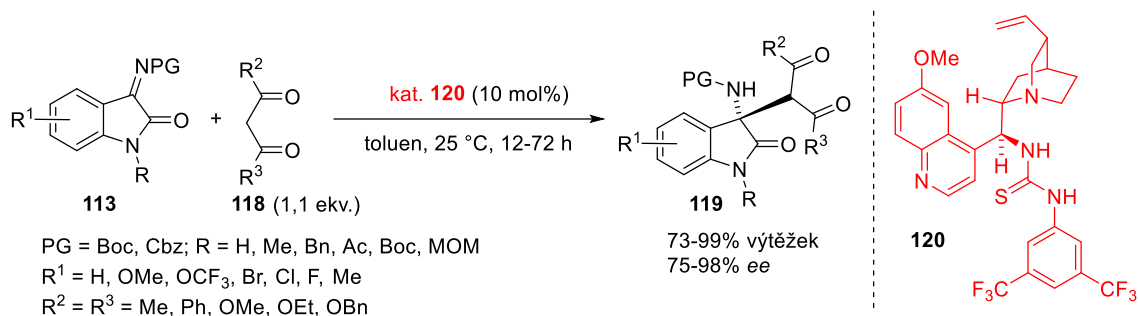
### 2.6.1 Enantioselektivní adiční reakce nukleofilů na ketiminy

První práce z oblasti enantioselektivních transformací ketiminů se soustřeďují na Mannichovy reakce. Do dnešních dnů byla testována celá řada enantioselektivních adičních reakcí C-nukleofilů na ketiminy za využití různých typů organokatalyzátorů. Úvodem se zaměříme na práce, kde bylo jako uhlíkatých nukleofilů využito 1,3-dikarbonylových sloučenin či malononitrilu. (Schéma 27).



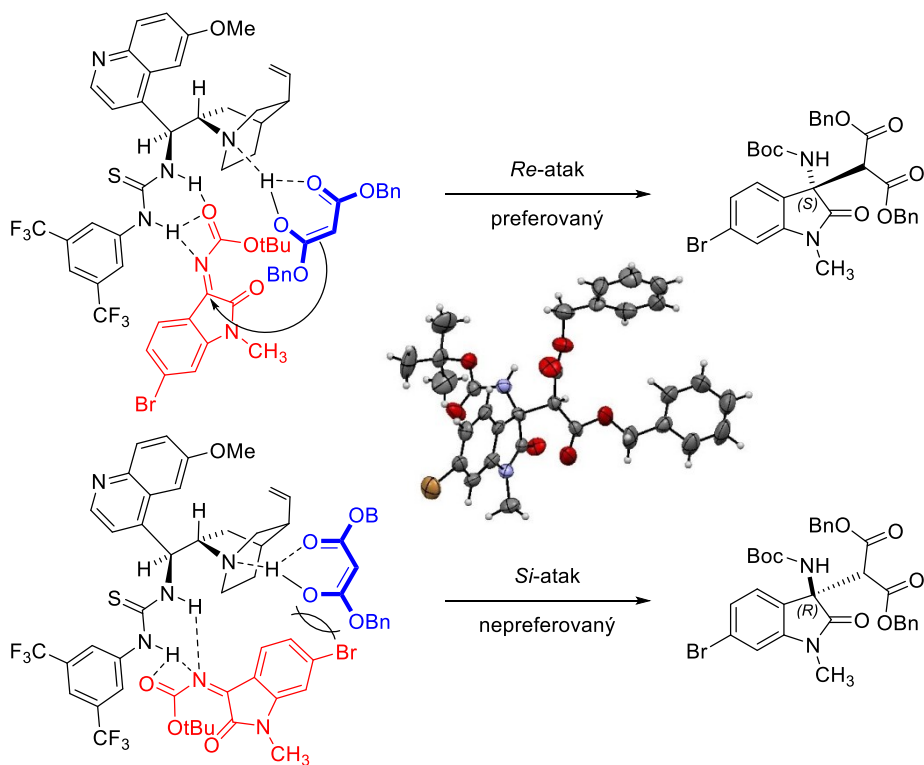
**Schéma 27:** Přehled enantioselektivních adičních reakcí 1,3-dikarbonylových sloučenin na ketiminy odvozené od isatinu.

V roce 2012 Wang publikoval enantioselektivní adici 1,3-dikarbonylových sloučenin **118** na ketiminy **113** odvozené od isatinu. Vlastní organokatalytickou reakci katalyzoval chirální bifunkční thiomocovinou **120** a připravil příslušné 3-aminooxindoly **119** ve výtěžku 73-99 % s enantiomerními přebytky až 98 % (Schéma 28).<sup>60</sup>



**Schéma 28:** Enantioselectivní adice 1,3-dikarbonylových sloučenin na ketiminy.

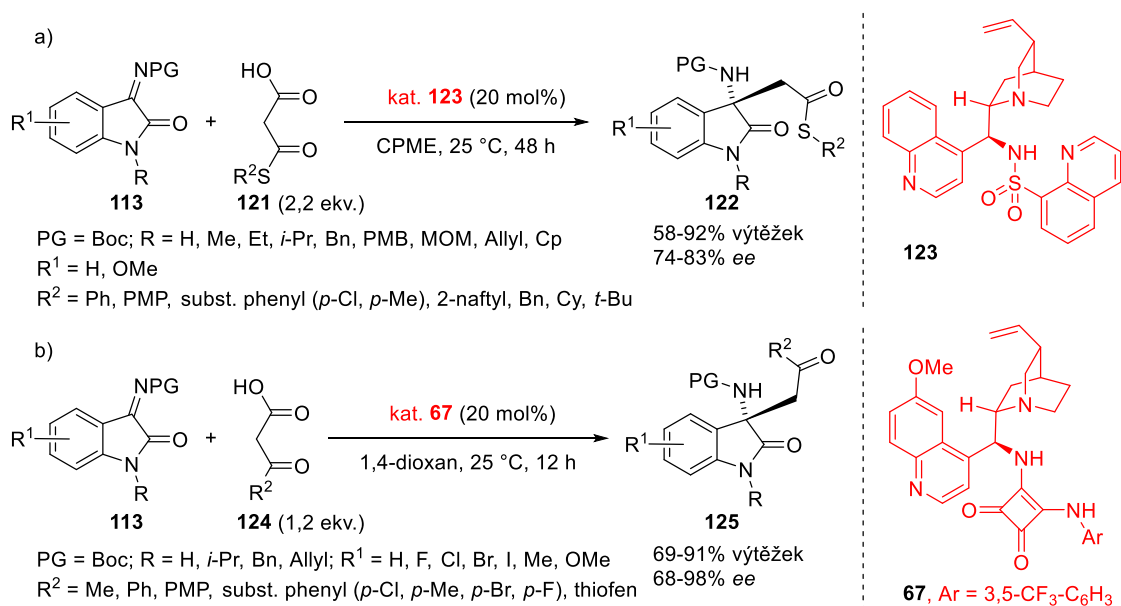
Na základě zjištění absoluntní konfigurace na kvarterním centru produktu (*S*-izomer), byl navržen tranzitní stav. V něm je předpokládán přednostní *Re*-atak oproti ataku z *Si*-strany, kde je možné sterické bránění aromatického jádra nesoucí atom bromu (Schéma 29). Navržený tranzitní stav vychází z modelu tranzitního stavu publikovaným Takemotem.<sup>61</sup>



**Schéma 29:** Předpokládaný tranzitní stav enantioselectivní adice 1,3-dikarbonylových sloučenin na ketimin.

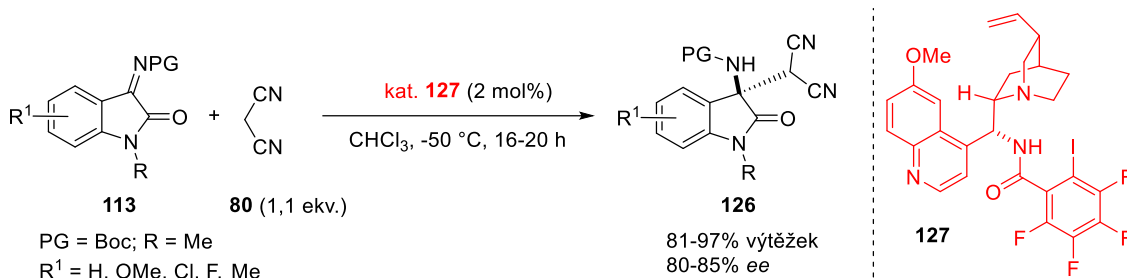
Ve stejném roce Shibata publikoval organokatalytickou enantioselectivní dekarboxylativní adici monothioesteru malonové kyseliny **121** na ketimin **113** za využití katalyzátoru na bázi *N*-heteroarylsulfonylamidů odvozených od chinolinových alkaloidů **123**. Požadované adukty **122** byly připraveny ve výtěžcích až 92 % a s 74-83% enantiomerními přebytky (Schéma 30a).<sup>62</sup> Příslušný adukt **122** reakce byl následně transformován na opticky aktivní látku AG-041R, která je antagonist

receptoru gastrinu/cholecystokinin B a efektivní látka pro opravu defektů chrupavky. Na jeho práci navázal Chimni v roce 2017 a představil také enantioselektivní dekarboxylativní adici  $\beta$ -ketokyselin **124** na iminy **113**. V jeho případě se jako velmi účinný organokatalyzátor ukázal derivát amidu kyseliny čtverečné **67**, který poskytl chirální 3-aminooxindoly **125** ve vysokých výtěžcích (až 91 %) a s excelentní enantioselektivitou (až 98 %) (Schéma 30b).<sup>63</sup> Enders provedl o dva roky dříve enantioselektivní adici  $\alpha$ -nitroesterů kyseliny octové na ketimin **113** v přítomnosti derivátu dihydrochininu. V rámci reakce v druhém kroku radikálově odstranil nitroskupinu působením AIBN a  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  v toluenu a připravil tak obdobné deriváty jako Chimni ve výtěžcích 51-91 % s enantiomerními přebytky 92-99 %.<sup>64</sup>

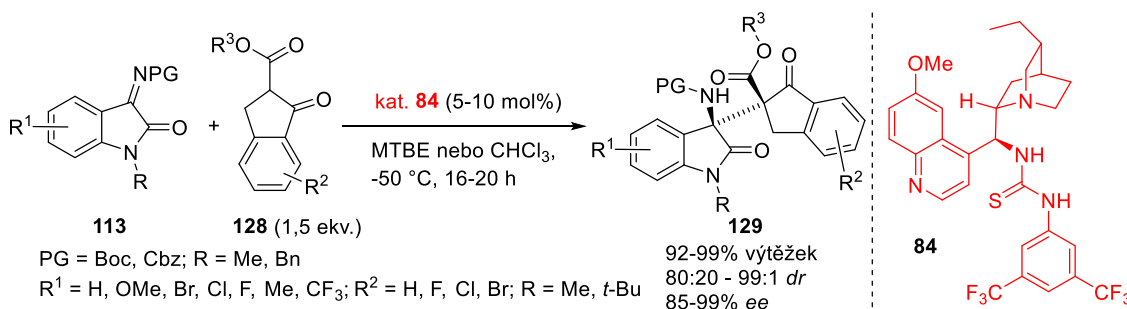


**Schéma 30:** Enantioselektivní dekarboxylativní adice (thio) esterů malonové kyseliny na ketimin.

Organokatalytickou enantioselektivní adici malononitrilu **80** na imin **113** publikoval v roce 2018 Arai. Využil chirálního amidu odvozeného od cinchoninu jako katalyzátoru k získání produktů Mannichovy reakce **126** ve výtěžku až 97 % a též s vysokou enantioselektivitou (Schéma 31).<sup>65</sup> Duan navrhl enantioselektivní a diastereoselektivní Mannichovu reakci ketiminů **113** a oxoindankarboxylátů **128** katalyzovanou chirální bifunkční thiomocovinou **84**. V tomto případě byly adukty **129** připraveny s vysokými výtěžky (až 99 %) a výbornou stereoselektivitou ( $dr > 99:1$ ; až 99% ee) (Schéma 32).<sup>66</sup>

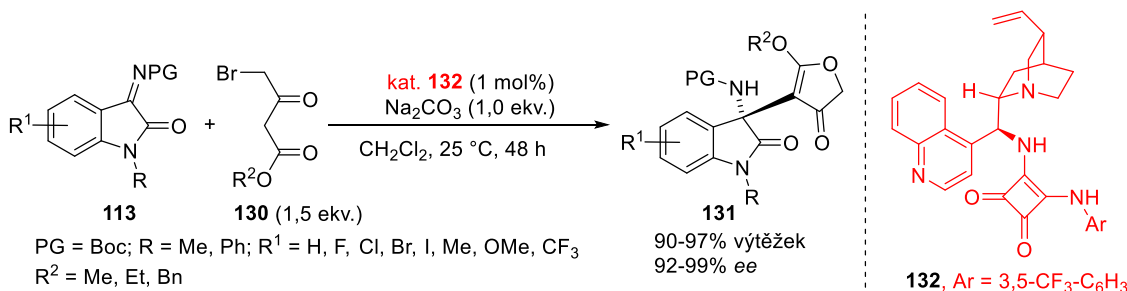


**Schéma 31:** *Enantioselectivní adice malononitrilů na ketimin.*



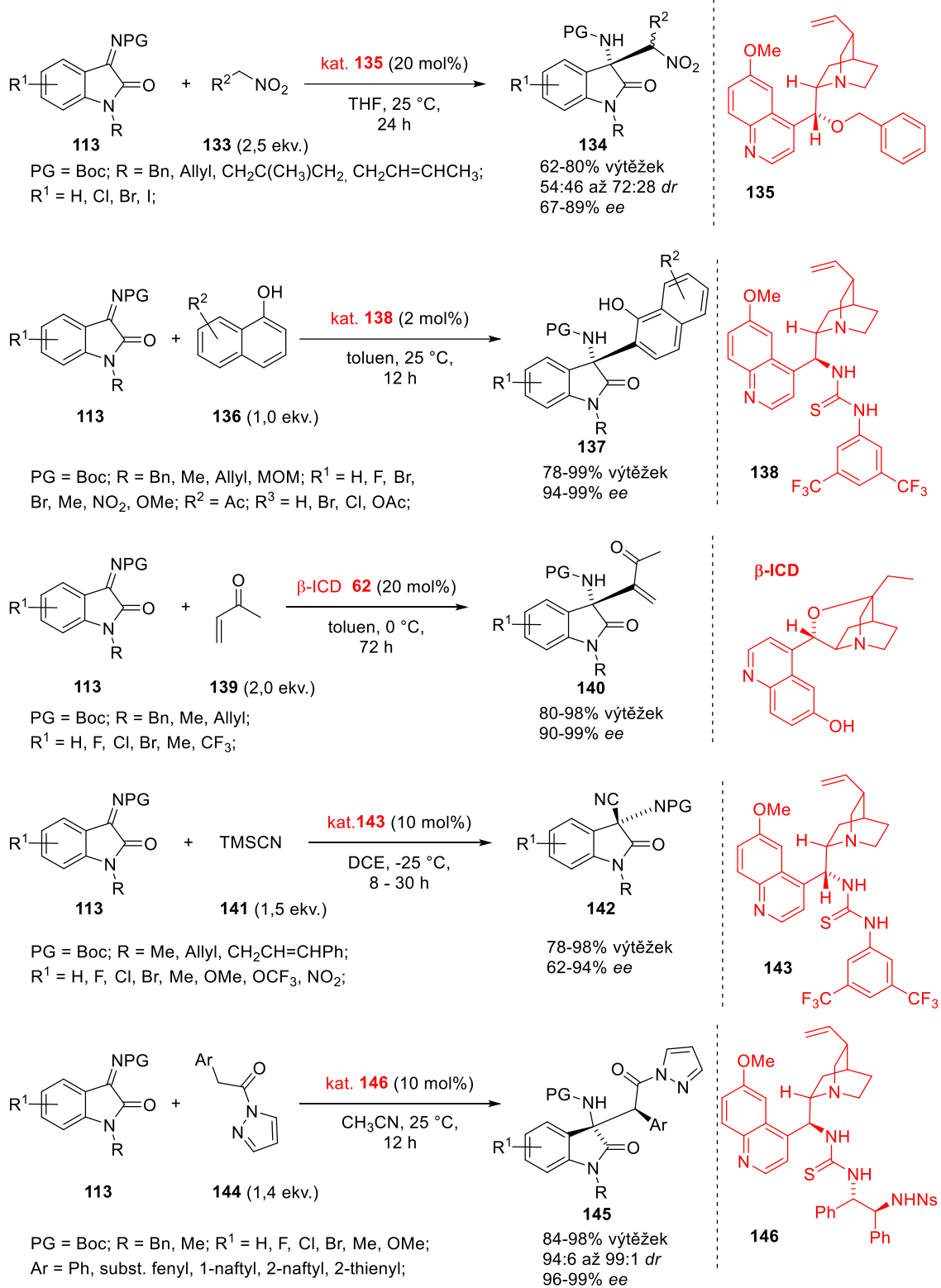
**Schéma 32:** *Enantioselectivní a diastereoselectivní adice oxindankarboxylátů na ketimin.*

Wu a jeho skupina se zaměřili na domino reakci bromacetoacetátů s ketiminy odvozenými od isatinu. Úspěšně provedli enantioselectivní Mannichovu reakci s následnou cyklizací katalyzovanou opět chirálním amidem kyseliny čtverečné. Výhodou této reakce bylo, že na efektivní získání opticky aktivních produktů (90-97%, 92-99% ee) bylo dostačující pouze 1 mol% organokatalyzátoru (Schéma 33).<sup>67</sup>



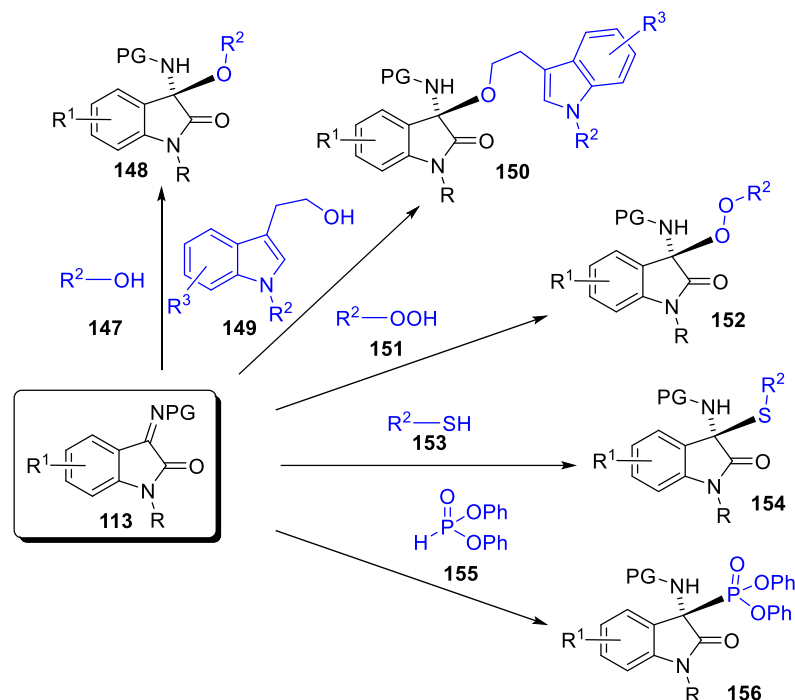
**Schéma 33:** *Enantioselectivní domino Mannichova/cyklizační reakce.*

Během posledních šesti let byla popsána řada dalších enantioselectivních adičních reakcí rozdílných typů C-nukleofilů, zahrnující enantioselectivní *aza*-Henryho reakci<sup>68</sup>, *aza*-Friedel-Craftsovu alkylaci<sup>69</sup>, *aza*-Morita-Baylis-Hillmanovu reakci<sup>70</sup>, Streckerovu reakci<sup>71</sup> a další variace Mannichovy reakce<sup>72</sup> (Schéma 34).



**Schéma 34:** Příklady organokatalytických enantioselektivních jmenných reakcí s ketiminy.

Kromě uhlikatých nukleofilů byly k organokatalytickým enantioselektivním adičním reakcím využity O-, S- či P- nukleofily (Schéma 35).



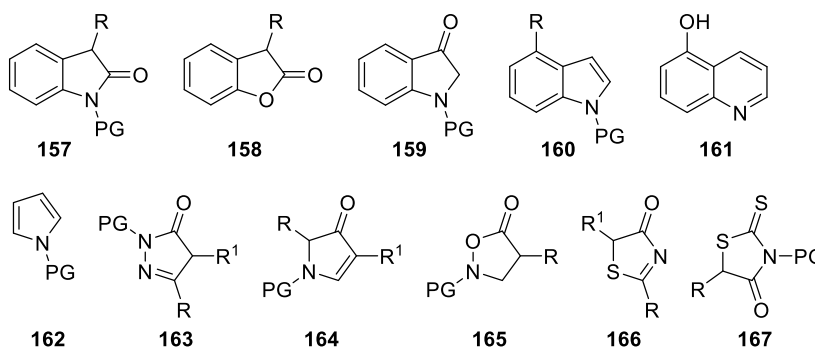
**Schéma 35:** Příklady nukleofilních adic na ketiminy s použitím kyslíkatých, sirných a fosforových nukleofilů.

Kyslík obsahující funkční skupina se zavádí na ketiminy prostřednictvím nukleofilní adice alkoholů. Wu publikoval v roce 2013, a poté i Zhou v roce 2015 organokatalytickou enantioselektivní adici alkoholů **147** na ketimin **113** odvozený od isatinu s využitím chirální thiomocoviny. Požadované *N,O*-aminaly **148** byly připraveny s dobrými výtěžky (až 98 %), ale nižšími enantiomerními přebytky (až 78% *ee*).<sup>73</sup> Také více stericky bráněné alkoholy jako jsou tryptofoly **149** byly využity v organokatalytické enantioselektivní adici na ketiminy **113**. Shi využil chirálního amidu kyseliny čtverečné k přípravě aduktů s alkoholy ve výtěžku 50-94 % s enantiomerními přebytky 92-98% *ee*.<sup>74</sup> V roce 2015 Nakamura vyvinul enantioselektivní adici peroxidů **151** a adici thiolů **153** na ketiminy **113** odvozené od isatinu. Pro obě reakce použil chirální bifunkční sulfonamid odvozený od chinolinových alkaloidů, což umožnilo získat adukty **152**, **154** ve vysokých enantiomerních přebytcích (97% a 99% *ee*).<sup>75,76</sup> Dále také tyto reakce podrobil *one-pot* syntéze zahrnující *aza*-Wittigovu reakci isatinu s následnou organokatalytickou adicí buď peroxidu nebo thiolu na *in-situ* připravený ketimin **113**.

V neposlední řadě také fosfor může být využit jako nukleofil pro adiční reakce. V asymetrických adičních reakcích byl použit difenyl fosfonát **155**, jako nukleofilní částice. Reddy použil pro tuto enantioselektivní adici amid kyseliny čtverečné odvozeného od chininu jako katalyzátor. Příslušné 3-amino-2-oxoindolyl-3-yl-fosfonáty **156** byly připraveny ve výborných výtěžcích (až 96 %) a s vysokou enantioselektivitou (až 98% *ee*).<sup>77</sup>

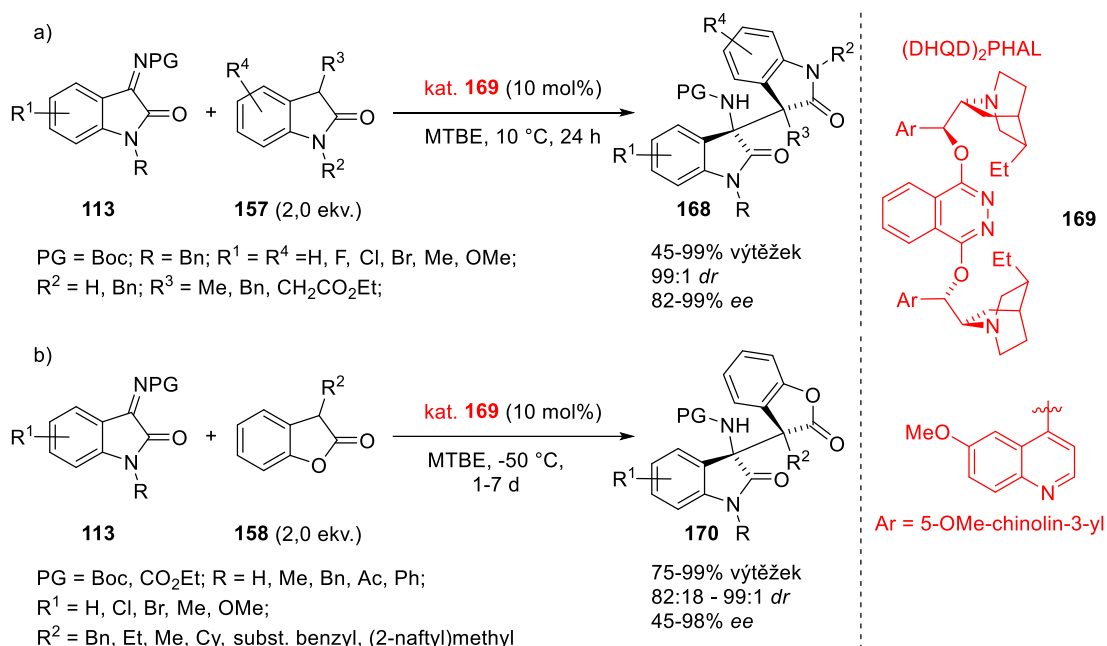
## 2.6.2 Enantioselektivní adiční reakce heterocyklů na ketiminy

Jako další typy C-nukleofilů pro organokatalytické adiční reakce na ketiminy lze využít heterocyklických molekul, které obsahují kyselý atom vodíku. Pokud se tento vodík deprotonuje na terciárním atomu uhlíku, pak lze v rámci enantioselektivní reakce vytvářet dvě nová stereogenní vicinální kvarterní centra. V rámci těchto reakcí se můžeme setkat s různými druhy heterocyklických sloučenin, jako jsou indoly **160** či oxindoly **157**, **159**, pyrazolony **163**, benzofuranony **158**, rhodaniny **167**, chinoliny **161**, pyrrolidiny **162**, isoxazolidinony **165**, či thiazoly **166** (Obr. 8).



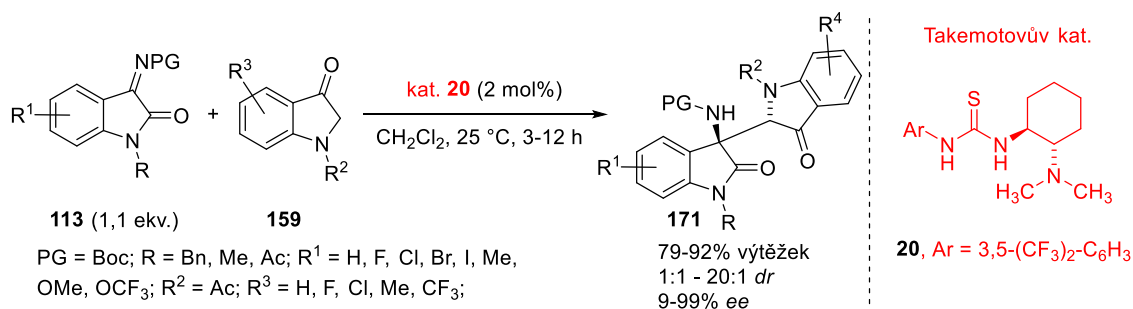
**Obrázek 8:** Příklady heterocyklů využitých v enantioselektivních reakcích s ketiminy.

Pokud se nejprve zaměříme na využití organokatalyzátorů založených na interakci pomocí vodíkových vazeb nebo terciárního aminu (Brønstedova báze), tak v roce 2014 Zhu popsal vysoce enantioselektivní syntézu 3,3' spojených bisoxindolů **168** katalyzovanou Sharplesovou bází **169** (Schéma 39a).<sup>78</sup> O rok později byla uveřejněna enantioselektivní adice 3-substituovaných benzofuran-2-onů **158** na ketimin **113** odvozený od isatinu. Opět zde bylo využito Sharplesovy báze (DHQD)<sub>2</sub>PHAL **169** jako organokatalyzátoru, která poskytla chirální produkty s vysokými výtěžky (až 99 %) a výbornou enantioselektivitou (až 98% *ee*) i diastereoselektivitou (95:1 *dr*) (Schéma 39b).<sup>79</sup>



**Schéma 39:** *Asymetrická syntéza bisoxindolů a 3-substituovaných benzofuranonů za využití Sharplessovy báze.*

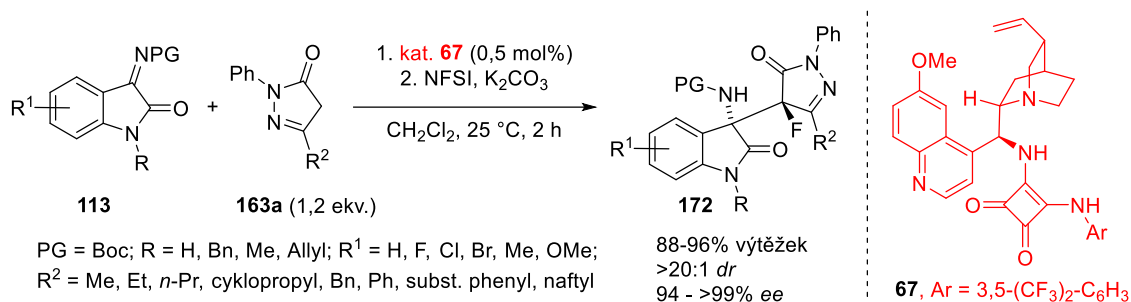
V návaznosti na práci Zhua Enders organokatalyticky připravil 2,3' spojené bisoxindoly **171**. V této asymetrické Mannichově reakci využil chirální Takemotovu thiomocovinu **20** pro získání aduktů ve vysokém výtěžku (až 92 %) a s vysokou stereoselektivitou (>20:1 *dr*, 99% *ee*) (Schéma 40).<sup>80</sup>



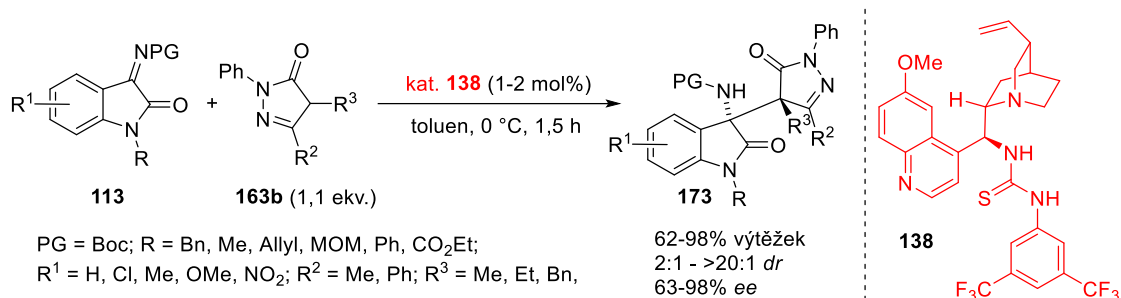
**Schéma 40:** *Asymetrická syntéza 2,3' spojených oxindolů katalyzovaná chirální thiomocovinou.*

Kromě oxindolů a benzofuranu byla provedena řada reakcí s pětičlennými heterocykly jako je pyrazolon **163**. Wang publikoval *one-pot* organokatalytickou enantioselektivní adici pyrazolonu **163a** na ketimin **113** s následnou fluorací připravených aduktů. Jako efektivní organokatalyzátor se zde ukázal chirální amid odvozený od kyseliny čtverečné **67**, který poskytl požadované chirální látky **172** ve výtěžcích až 96 %, s diastereoselektivitou >20:1 *dr* a enantiomerními přebytky až 99% *ee* (Schéma 41). Atom fluoru byl v tomto případě zaváděn pomocí *N*-fluorbenzensulfonimidu

v přítomnosti báze ( $K_2CO_3$ ).<sup>81</sup> Substituovaný derivát pyrazolonu **163b** naopak použil Pedro v organokatalytické asymetrické Mannichově reakci k přípravě oxindol-pyrazolonový aduktů **173**. V tomto případě se ukázal být nejvhodnějším organokatalyzátorem, s ohledem na výtěžek a stereoselektivitu reakce, derivát thiomocoviny **138** odvozený od chinolinových alkaloidů. Opticky aktivní konjugáty **173** oxindolu a pyrazolonu byly připraveny ve výtěžcích až 98 %, s diastereoselektivitou >20:1 a s 50-98% enantiomerními přebytky (Schéma 42).<sup>82</sup>

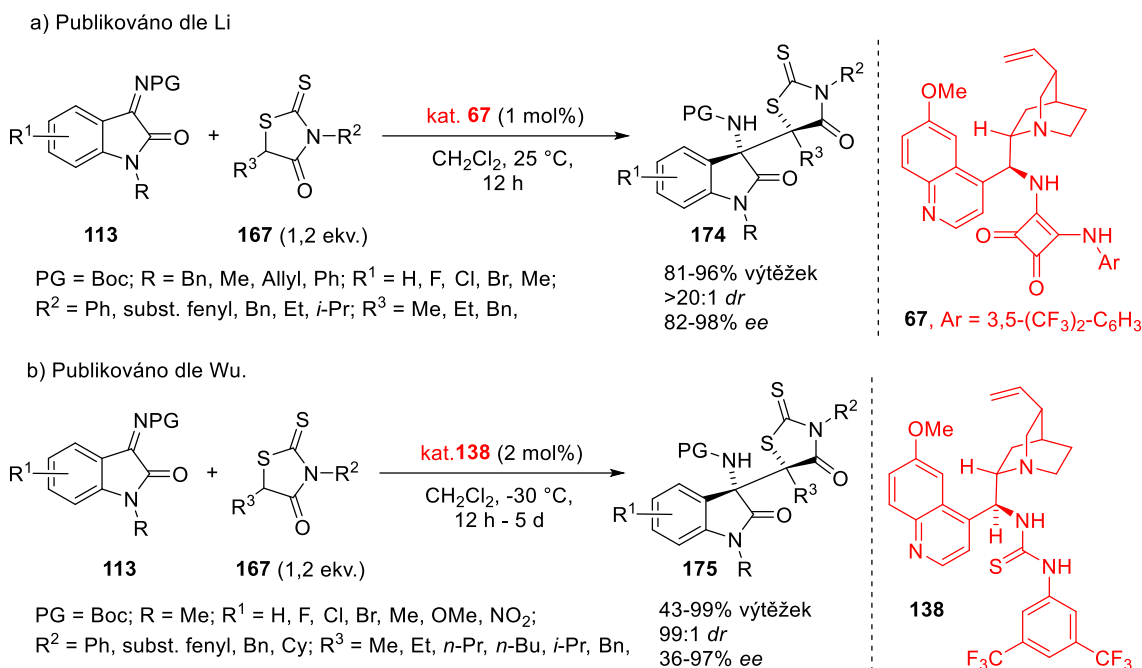


**Schéma 41:** *One-pot asymetrická adice pyrazolonu s následnou fluorací katalyzovaná skveramidovým organokatalyzátorem.*



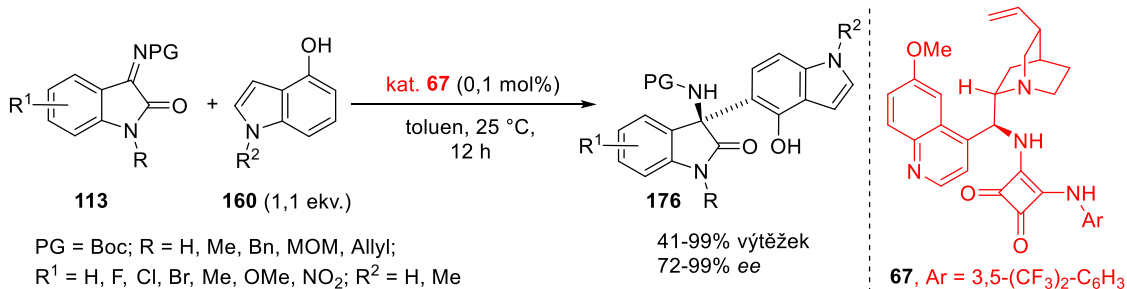
**Schéma 42:** *Enantioselektivní adice pyrazolonu na ketimin odvozený od isatinu.*

Dalšími heterocyklickými sloučeninami, které byly využity v organokatalytických enantioselektivních reakcích s ketiminy, byly například isoxazolidinon<sup>83</sup> nebo derivát pyrrolidinonu.<sup>84</sup> V neposlední řadě v roce 2018 byl použit sirný heterocyklus rhodanin, kdy nezávisle na sobě Li a Wu provedli enantioselektivní Mannichovu reakci mezi rhodaniny **167** a ketiminem **113** odvozeným od isatinu. Li využil jako organokatalyzátor chirální bifunkční thiomocovinu odvozenou **138** od chininu, ale Wu použil chirální amid **67** odvozený od kyseliny čtverečné. Tento fakt je zajímavý, neboť obě práce mají až na katalyzátor téměř shodné reakční podmínky (Schéma 43a,b).<sup>85,86</sup>



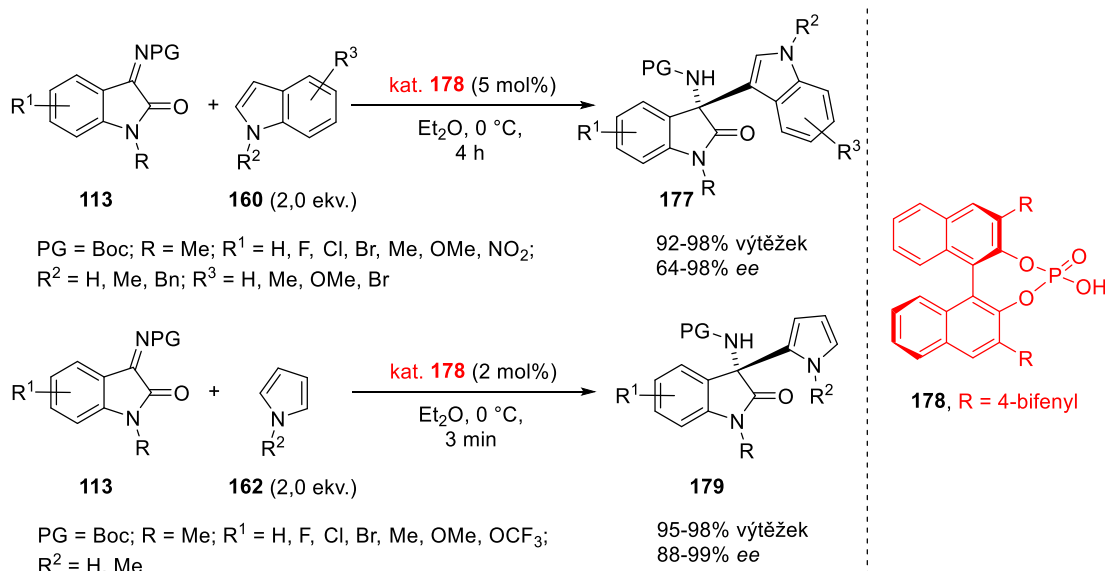
**Schéma 43a,b:** Enantioselektivní adice rhodaninu na ketimin odvozený od isatinu.

V letech 2016-2018 se Pedro a jeho skupina zaměřila na reaktivitu ketiminů v organokatalytické asymetrické *aza*-Friedel-Craftsově alkylationi indolů a následně i chinolinů<sup>87</sup> nesoucích hydroxylovou funkční skupinu. V případě indolů, které obsahovaly hydroxy skupinu na aromatickém kruhu, docházelo k regioselektivní *aza*-Friedel-Craftsovi alkylationi v poloze 5 a ne v poloze 3. Díky přítomnosti pouhých 0,1 mol% chirálního bifunkčního amidu **67** byly získány opticky aktivní adukty **176** s ketiminy ve výborných výtěžcích i enantiomerních přebytcích až 99 % (Schéma 44).<sup>88</sup> V závislosti na poloze hydroxylové funkční skupiny na aromatickém kruhu indolového skeletu je pak možné připravit různé chirální arylované produkty 3-amino-oxindolů.



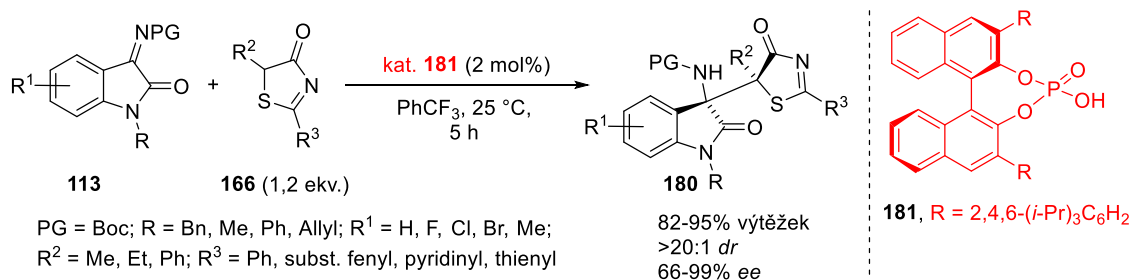
**Schéma 44:** Organokatalytická asymetrická *aza*-Friedel-Craftsova alkylation indolů.

Na druhou stranu Wang už v roce 2012 provedl analogii *aza*-Friedel-Craftsovy reakce indolů **160** a pyrrolů **162**, ale jako organokatalyzátor použil chirální fosforečnou kyselinu **178** odvozenou od BINOLu (Schéma 45).<sup>89</sup> V tomto případě byly syntetizovány alkylované produkty **177** v poloze 3 indolového skeletu též s vysokými výtěžky a enantiomerními přebytky.



**Schéma 45:** Organokatalytická asymetrická *aza*-Friedel-Craftsova alkylace indolů katalyzovaná chirální fosforečnou kyselinou.

Posledním uvedeným příkladem enantioselektivních adičních reakcí heterocyklů na ketiminy **113** může být adice thiazolonu **166** katalyzovaná rovněž chirální fosforečnou kyselinou **181** odvozenou od BINOLu (Schéma 46).<sup>90</sup> Připravené chirální 3-thiazolon-3-aminoxindoly **180** byly získány v až 95% výtěžku, s diastereoselektivitou >20:1 *dr* a enantiomerními přebytky až 99 % *ee*.



**Schéma 46:** Enantioselektivní adice thiazolonu na ketimin odvozený od isatinu s využitím katalýzy chirální fosforečné kyseliny.

### 2.6.3 Enantioselektivní cyklizační reakce využívající ketiminy

Cyklizační reakce ketiminů lze obecně klasifikovat podle toho, zda je příslušný ketimin cyklický či acyklický. V případě acyklického ketiminu může při cyklizačních reakcích docházet ke vzniku různých typů heterocyklických sloučenin. Pokud je pro cyklizační reakce využit ketimin cyklický, tak lze syntetizovat heterocyklické spirosloučeniny. Pro konstrukci těchto strukturně zajímavých látek je třeba využít vhodných nukleofilů, ideálně nukleofilů, které obsahují dobrou odstupující skupinu jako halogen či sulfonát. Kromě odstupující skupiny se může pro cyklizaci, která následuje po adičním kroku, využít též isothiokyanátů, isokyanátů či isokyanidů (NCS, NCO, NC). Tyto funkční skupiny díky elektrondeficitnímu charakteru atomu uhlíku poskytují skrze adiční reakce cyklické sloučeniny. V těchto případech pak vznikají heterocyklické sloučeniny nebo spirosloučeniny s větším počtem heretoatomů (Schéma 47).

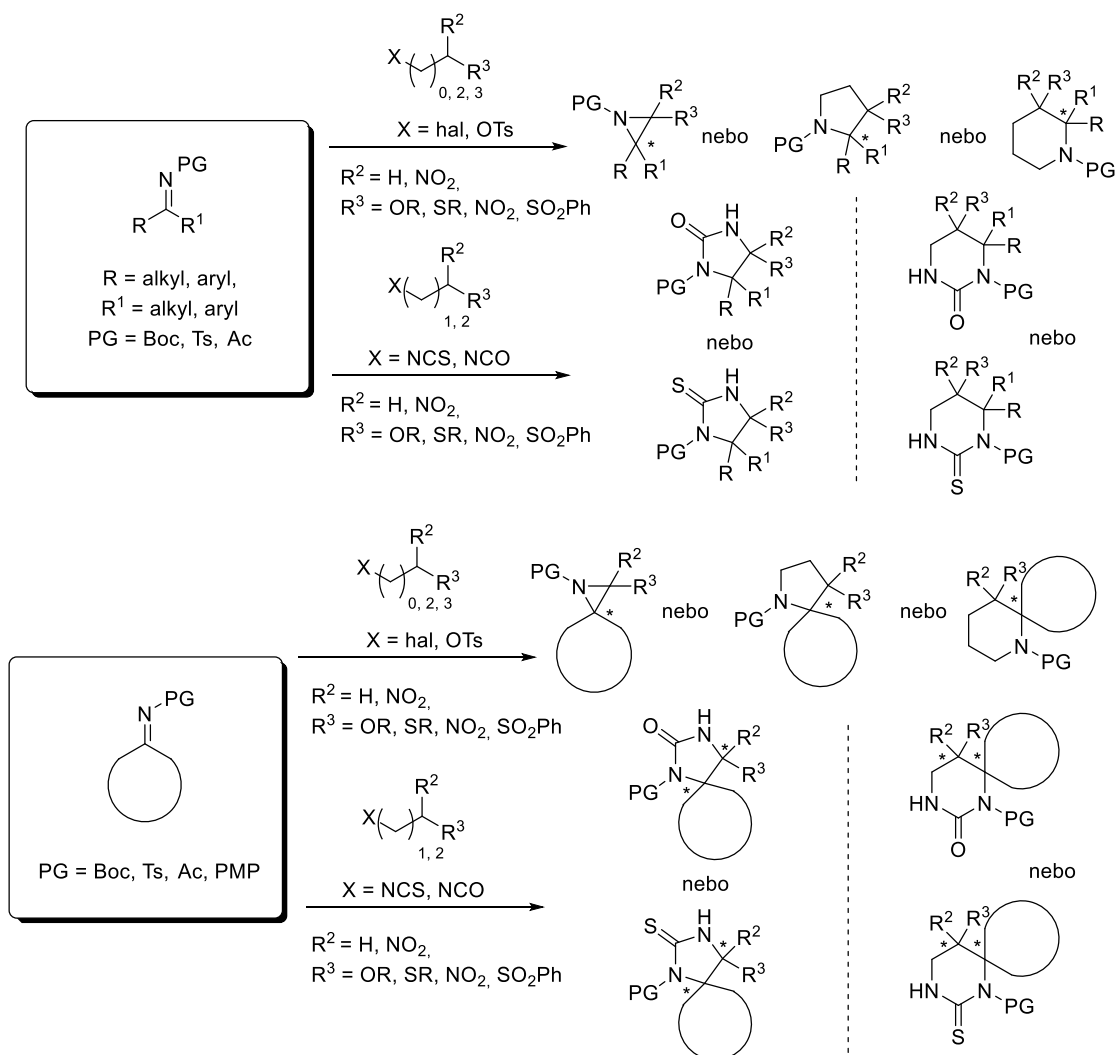
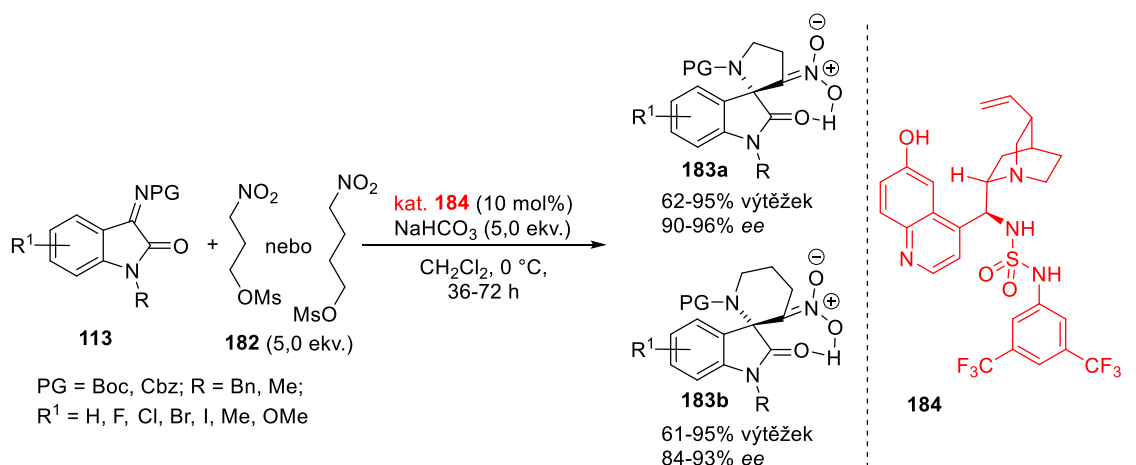
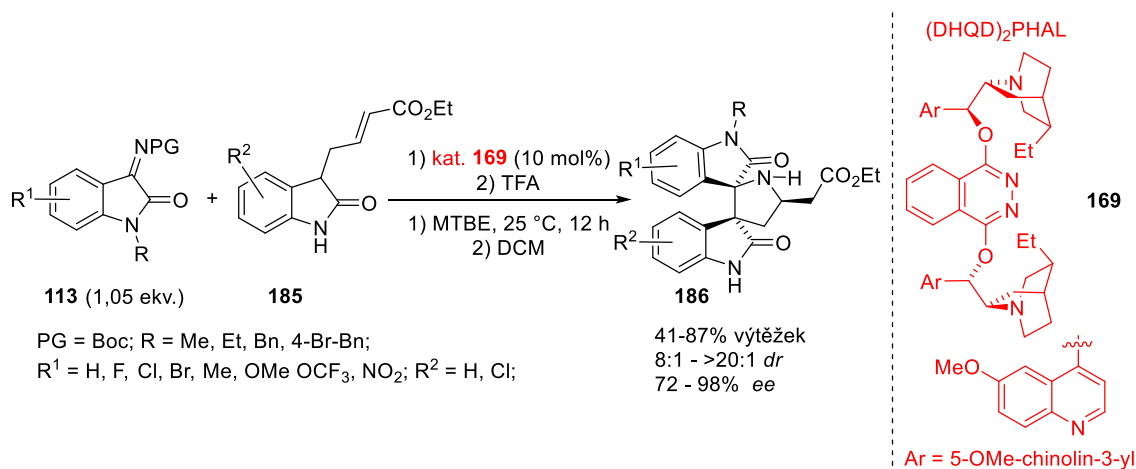


Schéma 47: Příklady cyklizačních reakcí ketiminů s vhodnými nukleofily.

Koncept organokatalytické enantioselektivní cyklizační reakce vedoucí k spirosloučeninám obsahující oxindolový skelet rozvinul v roce 2017 Hajra. Přestavil tandemovou *aza*-Henryho reakci s následnou cyklizací, kterou katalyzoval trifunkčním organokatalyzátorem **184** (Schéma 48). Jako nukleofil si vybral nitroalkan mesylát **182**, který v organokatalytické cyklizační reakci poskytuje spiropyrrolidiny **183a** nebo spiropiperidiny **183b** odvozené od oxindolu ve výtěžku až 95 % a s enantiomerními přebytky až 96 %.<sup>91</sup> K uzavření cyklu může dojít též adicí dusíkového atomu na polarizovanou dvojnou vazbu či na karbonylovou funkční skupinu. Enders v roce 2016 publikoval *one-pot* organokatalytickou Mannichovu reakci následným odstraněním Boc-skupiny a *aza*-Michalelovou adicí na dvojnou vazbu, která poskytla chirální 3,3'-pyrrolidin-dispirooxindoly **186** s dobrými výtěžky i stereoselektivitou (Schéma 49). Sharplessova báze (DHQD)<sub>2</sub>PHAL **169** se ukázala jako nejvhodnější pro katalýzu této sekvenční reakce.<sup>92</sup>

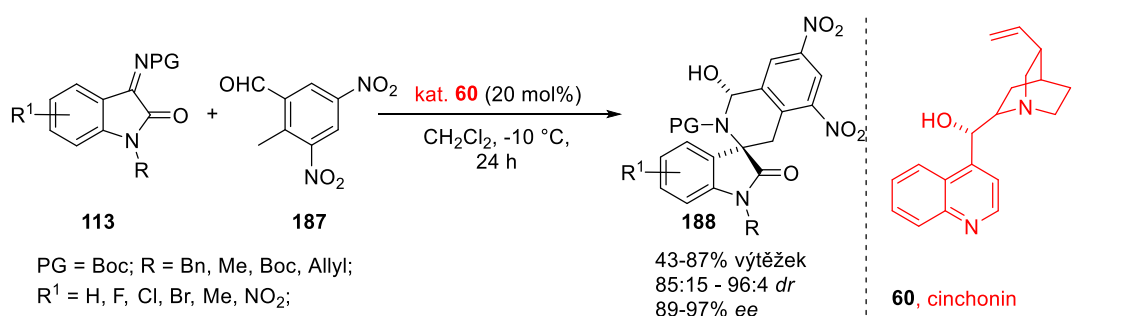


**Schéma 48:** Enantioselektivní tandemová *aza*-Henryho reakce s následnou cyklizací.

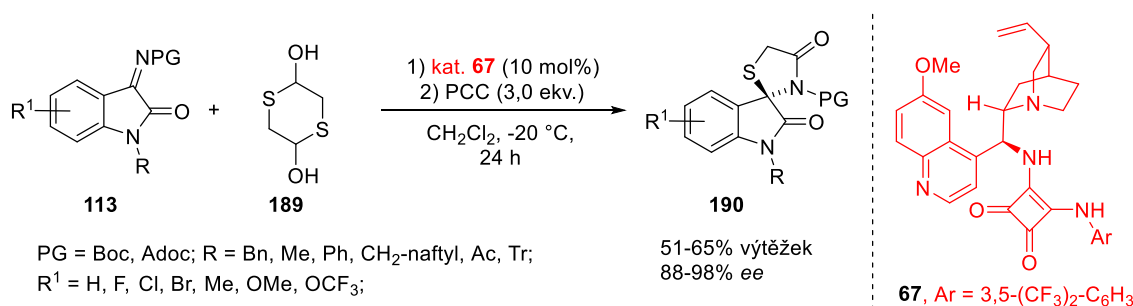


**Schéma 49:** Stereoselektivní syntéza derivátů 3,3'-pyrrolidinyl-bis-spirooxindolů.

Enantioselektivní syntéza spirocyklických tetrahydroisochinolinů **188** spojených přes spiro atom s oxindoly byla provedena organokatalytickou kaskádovou reakcí zahrnující Mannichovu reakci a hemiaminalizaci. V tomto případě byla cyklizační reakce mezi ketiminem **113** odvozeným od isatinu a 2-methyl-3,5-dinitrobenzaldehydem **187** efektivně katalyzovaná cinchoninem **60** (Schéma 50). Požadované chirální spirosloučeniny byly získány v dobrých výtěžcích (až 87 %) a s vynikající stereoselektivitou (až 96:4 *dr*, až 97% *ee*).<sup>93</sup> Za zmínku stojí též práce zabývající se enantioselektivní syntézou spirothiazolidinonů **190** založenou na [3+2] anulační reakci ketiminů **113** s 1,4-dithian-2,5-diolem **189** katalyzovanou amidem kyseliny čtverečné **67** (Schéma 51).<sup>94</sup>

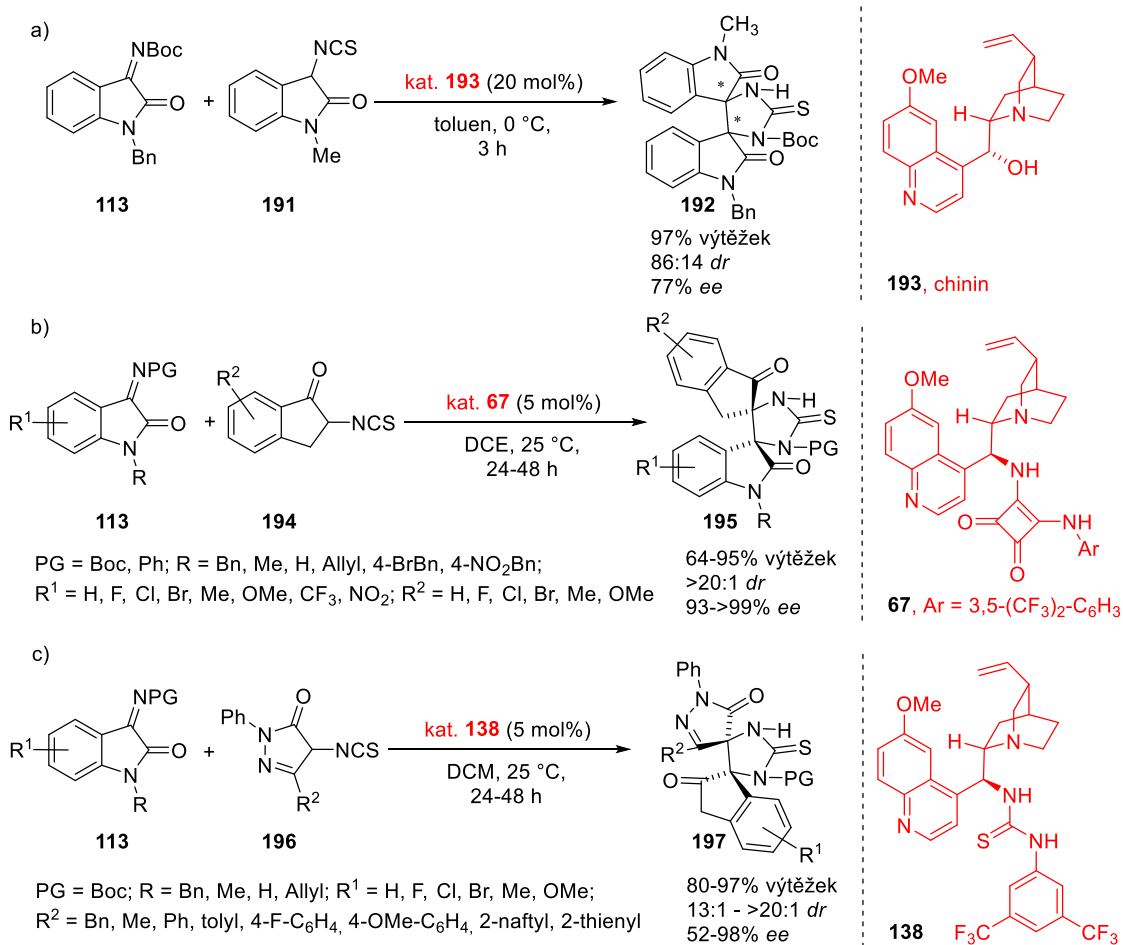


**Schéma 50:** Stereoselektivní syntéza derivátů spirocyklických tetrahydroisochinolinů.



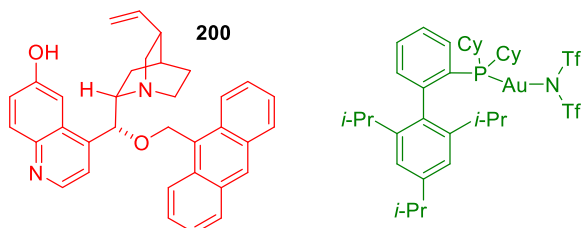
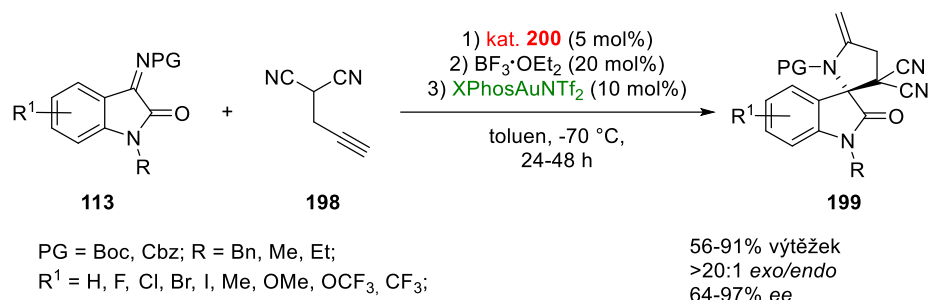
**Schéma 51:** Stereoselektivní syntéza derivátů spirothiazolidinonů.

Dalšími typy organokatalytických enantioselektivních cyklizačních reakcí ketiminů jsou cyklizace využívající nukleofily obsahující isothiokyanátovou či isokyanidovou skupinu. V roce 2015 byl použit jako nukleofil 3-isothiokyanatooxindol **191** v domino cyklizační reakci s ketiminem **113**. S využitím chininu **193** jako organokatalyzátoru byl připraven derivát bis-spirooxindolu **192** ve výtěžku 97 %, s diastereoselektivitou 86:14 *dr* a enantiomerním přebytkem 77 % *ee* (Schéma 52a).<sup>95</sup> Následovaly práce s podobným konceptem, kdy byly jako nukleofily použity 2-isothiokyanatoindanon **194** nebo 4-isothiokyanatopyrazolon **196** (Schéma 52b,c).<sup>96,97</sup> Tyto látky poskytly strukturně zajímavé bis-spirosloučeniny **195**, **197** s potenciální biologickou aktivitou.



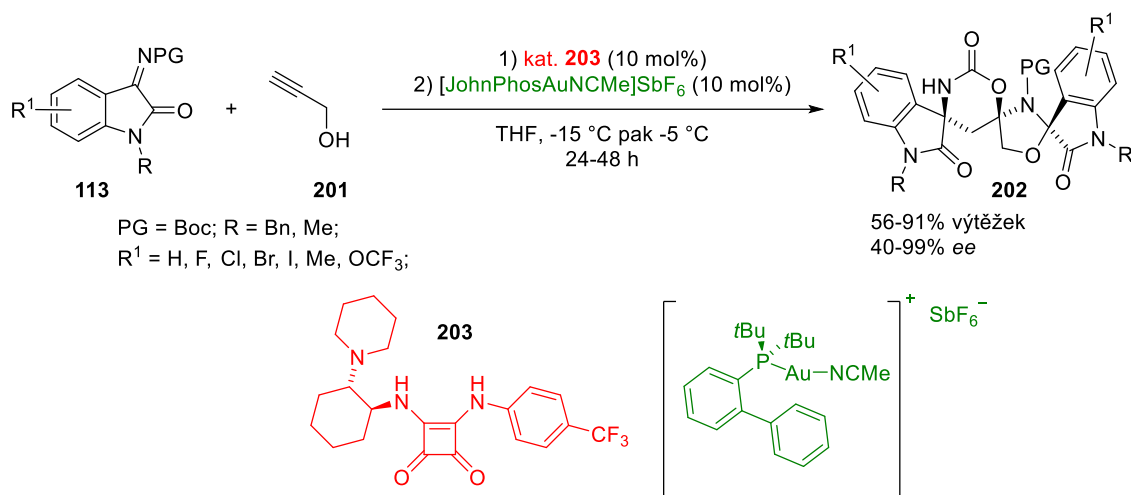
**Schéma 52:** Enantioselektivní organokatalytická syntéza bis-spirosloučenin.

Příprava spirocyklů odvozených od ketiminů **113** byla provedena též za využití kovového katalyzátoru. V roce 2013 Liu publikoval enantioselektivní *one-pot* sekvenční Mannichovu reakci s následnou hydroaminací. Organokatalytická Mannichova reakce představovala nukleofilní adici propargylovaného malononitrilu **198** na ketimin **113** odvozený od isatinu. Hydroaminační reakce byla poté katalyzována zlatným katalyzátorem XPhosAuNTf<sub>2</sub> za vzniku chirální spirosloučeniny **199** (Schéma 53).<sup>98</sup> Před přidáním zlatného katalyzátoru bylo nutné přidat aditivum ve formě diethyletherátu fluoridu boritého, a to z důvodu odstranění lewisovského charakteru organokatalyzátoru.



**Schéma 53:** *Asymetrická one-pot sekvenční Mannichova/hydroaminační reakce za účasti organokatalyzátoru a zlatného katalyzátoru.*

Zajímavá práce z oblasti spirocyklických sloučenin byla uveřejněna v roce 2018 skupinou prof. Li. Enantioselektivní syntéza tris-spirosloučenin odvozených od oxindolů založenou na nukleofilní adici propargylalkoholu na ketimin odvozený od isatinu či pyrazolonu za účasti chirálního amidu. Následujícím krokem byla hydroaminační reakce katalyzovaná zlatným katalyzátorem. Produkt hydroaminace poté v posledním kroku reakce reagoval s dalším ekvivalentem ketiminu prostřednictvím hetero-Diels-Alderovy reakce na příslušnou opticky čistou tris-spirosloučeninu (Schéma 54).<sup>99</sup>



**Schéma 54:** *Asymetrická one-pot sekvenční syntéza tris-spirocyklických sloučenin.*

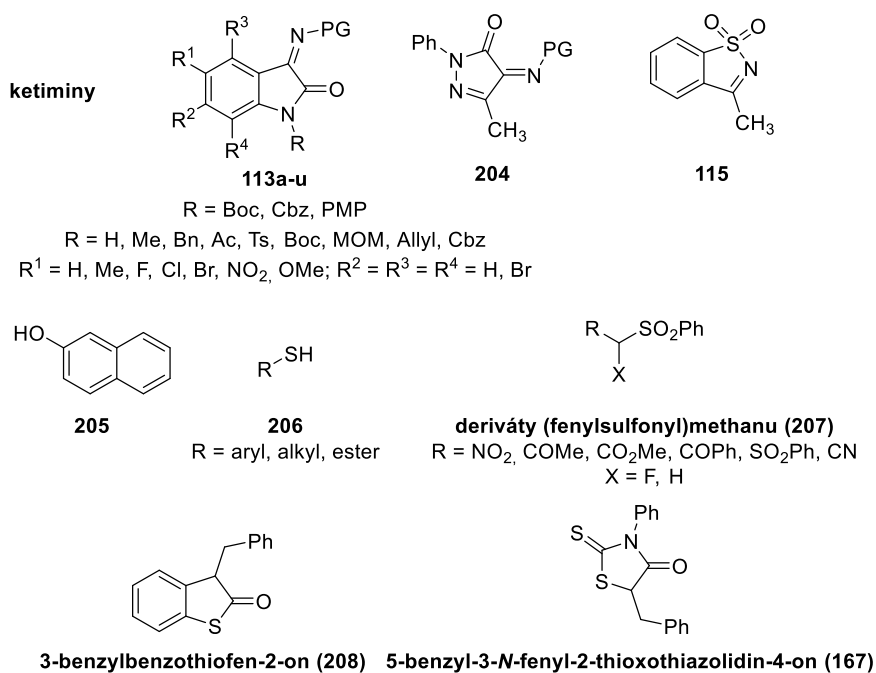
### 3 Cíle práce

Předložená disertační práce si dává za obecný cíl studium využití organokatalýzy založené na aktivaci pomocí vodíkové vazby v enantioselektivních transformacích iminů. Vzhledem k dosud známým poznatkům z literatury se disertační práce soustřeďuje na organokatalytické enantioselektivní reakce ketiminů za využití bifunkčních organokatalyzátorů založených na konceptu Brønstedova kyselina/Brønstedova báze. V rámci řešení disertační práce byly stanoveny následující dílčí cíle.

1. Prvním cílem bylo najít enantioselektivní adiční reakci C-nukleofilu na ketiminy za použití organokatalytického konceptu využívající vodíkové vazby. V rámci tohoto úkolu byla pozornost věnována studiu organokatalytické enantioselektivní adiční reakce stericky náročných terciárních C-nukleofilů na ketiminy za účelem stereoselektivní konstrukce nové C-C vazby. Cílem bylo získat sloučeniny obsahující vicinální kvarterní stereocentra s vysokou stereoselektivitou, z nichž jedno nese dusík obsahující funkční skupinu.
2. Následujícím cílem této disertační práce bylo vyvinout enantioselektivní cyklizační reakce ketiminů za využití kombinace organokatalýzy a kovové katalýzy či jen organokatalýzy. V rámci tohoto cíle se práce soustřeďuje na přípravu chirálních spirosloučenin či bis-spirosloučenin obsahující dusík jako heteroatom.

## 4 Výsledky a diskuze

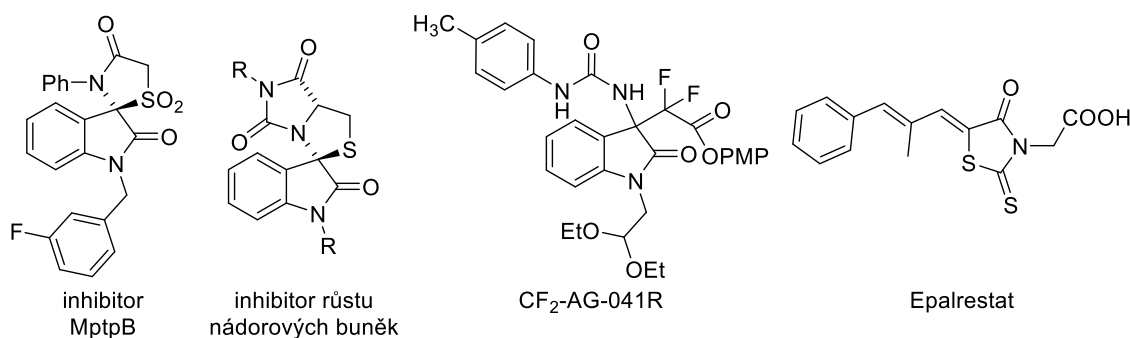
Hlavním cílem této práce byl vývoj enantioselektivních transformací vedoucí k tvorbě nových stereogenních kvanterních center obsahující C-N vazbu za využití nekovalentní organokatalýzy. V souladu s poznatky popsány v literatuře (viz kapitola 2) bylo naším úkolem nalézt organokatalytickou enantioselektivní adiční reakci nukleofilu na ketimin, a to z důvodu přípravy zajímavých strukturních typů sloučenin. Naše pozornost byla zaměřena na různé typy ketiminů (Obr. 9). Ketimin **113** odvozený od oxindolu v adiční reakci nukleofilu, poskytuje 3-substituované-3-aminooxindoly, které se často vyskytují ve strukturách biologicky aktivních molekul.<sup>100</sup> Ketimin **204** odvozený od pyrazolonu v organokatalytické reakci může také přinést celou řadu zajímavých sloučenin, neboť deriváty pyrazolonu jsou široce rozšířeny například jako antipyretika a antibakteriální činidla.<sup>101</sup> Podobně je to i v případě ketiminu **115** odvozeného od sultamu, jenž byl využit na přípravu inhibitorů HIV-1 reverzní transkriptázy.<sup>102</sup> Díky těmto skutečnostem je studium reaktivity ketiminů a vývoj enantioselektivních metod jejich transformace na cyklické a spirocyklické sloučeniny důležitým úkolem s ohledem na jejich potenciální využití v medicíně.



**Obrázek 9:** Vybrané substráty ketiminů a nukleofilů pro v enantioselektivní reakce.

Při studiu reaktivity ketiminů jsme se zaměřili na uhlíkaté nukleofily obsahující ve své struktuře atom fluoru či síry nebo kyslíku. V případě kyslíkatých či sirných sloučenin bylo naším záměrem použít naftoly a thioly. Například sirných nukleofilů lze využít při syntéze inhibitoru proteinu MptpB zodpovědného za fosforylaci tyrosinu u

*Mycobacterium tuberculosis* (Obr. 10).<sup>76,103</sup> Dále inhibitor růstu lidských nádorových buněk odvozený od spiro(oxindol-3,3'-thiazolidinu, MI-319) lze rovněž připravit adicí thiolu na ketimin odvozený od oxindolu.<sup>76,104</sup> V rámci uhlíkatých nukleofilů byl vybrán  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methan **207** z důvodu přípravy opticky aktivních sloučenin obsahující atom fluoru. S ohledem na medicínský výzkum a chemickou biologii je vývoj účinných metod pro selektivní zavedení skupin obsahujících fluor do bioaktivních molekul předmětem vysokého zájmu.<sup>105</sup> Například fluorovaný analog látky AG-041R je antagonistu receptoru gastrinu/CCK-B s chondrogeními a protizánětlivými účinky.<sup>106</sup> Dalšími vhodnými uhlíkatými nukleofily mohou být heterocyklické sloučeniny. Naše studium bylo zaměřeno na sírné heterocykly jako je benzothiofen-2-on **208** nebo rhodanin. Epalrestat je derivátem rhodaninu **167**, který se využívá k léčbě diabetické neuropatie, proto kombinace rhodaninového skeletu s oxindolovým by mohla přinést nové biologicky aktivní sloučeniny.

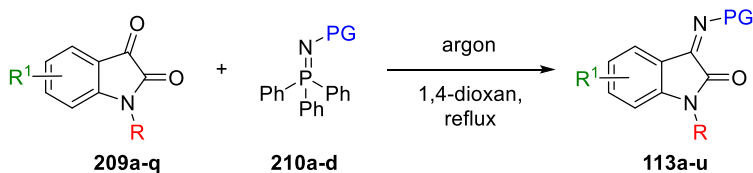


**Obrázek 10:** Biologicky aktivní látky obsahující oxindolový skelet.

## 4.1 Příprava výchozích látek

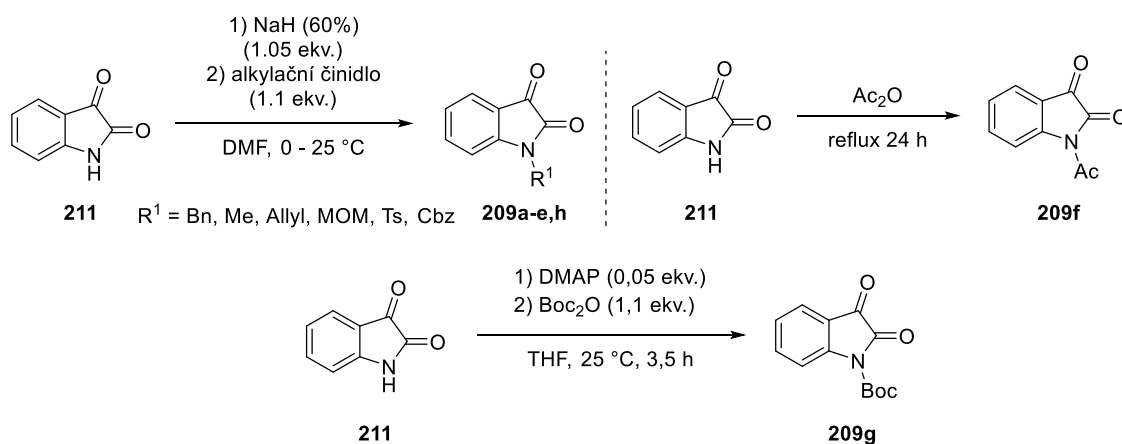
### 4.1.1 Syntéza ketiminů využitých v organokatalytických reakcích.

Než bylo přistoupeno k enantioselektivním reakcím ketiminů, bylo nejprve nutné připravit výchozí substráty. Prvními připravenými sloučeninami byly ketiminy **113a-u**, jejichž syntéza spočívala v *aza*-Wittigově reakci *N*-chráněných isatinů **209a-q** s příslušnými *aza*-Wittigovými činidly **210a-d** (Schéma 55).



**Schéma 55:** *Aza*-Wittigova reakce derivátů isatinu.

*N*-Substituované isatiny **209a-h** byly připraveny dle postupů publikovaných v literatuře.<sup>60</sup> Na amidový dusík isatinu **211** byla zavedena benzylová, methylová, acetylová, allylová, tosylová, methoxymethylová a Cbz či Boc skupina. Tyto funkční skupiny byly navrženy za účelem zjištění jejich vlivu na stereoselektivitu organokatalytické reakce. Vedle objemných skupin (Boc, Cbz skupina) byly testovány též stericky méně náročné substituenty (acetyl, methyl, allyl). Deriváty *N*-chráněných isatinů **209a-e** (Tabulka 1, Reakce 1-5) byly připraveny reakcí s alkylačním činidlem v přítomnosti báze NaH (60%) v dobrých výtěžcích 66-88 % (Schéma 56). Zahříváním k refluxu isatinu **211** s acetanhydridem byl připraven isatin **209f** obsahující acetylovou skupinu ve výtěžku 69 % (Tabulka 1, Reakce 6). Isatiny nesoucí *N*-Boc či *N*-Cbz skupinu **209g,h** byly syntetizovány ve výtěžcích 68 % a 69 % (Schéma 56) (Tabulka 1, Reakce 7, 8).



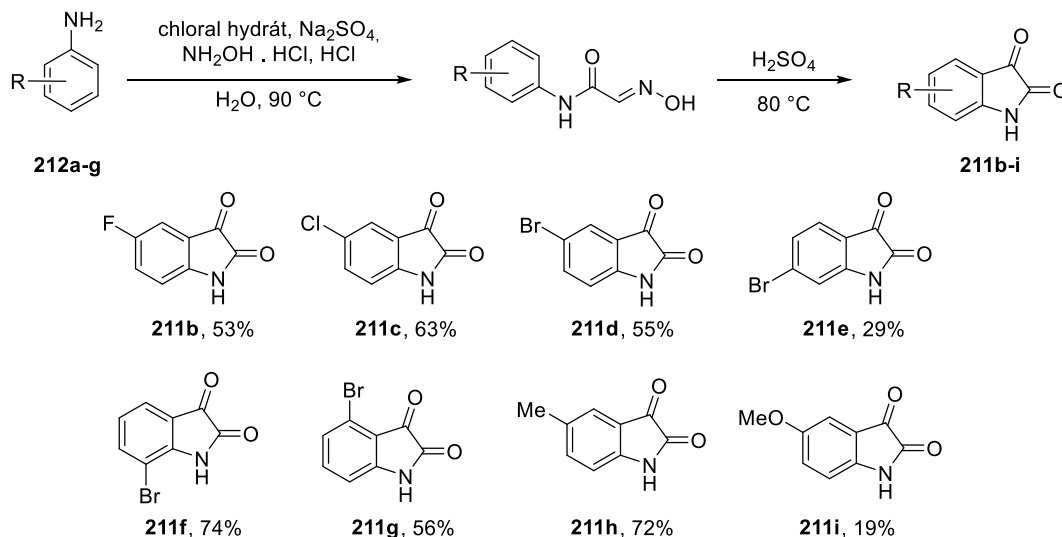
**Schéma 56:** Syntéza *N*-chráněných isatinů **209a-h**.

**Tabulka 1:** Příprava *N*-chráněných isatinů **209a-h**.

Reakce	Produkt	R <sup>1</sup>	Čas [h]	Výtěžek [%] <sup>a</sup>
1	<b>209a</b>	Bn	1	88
2	<b>209b</b>	Me	4	66
3	<b>209c</b>	Allyl	18	76
4	<b>209d</b>	MOM	24	75
5	<b>209e</b>	Ts	4	86
6	<b>209f</b>	Ac	3	69
7	<b>209g</b>	Boc	6	68
8	<b>209h</b>	Cbz	6	69

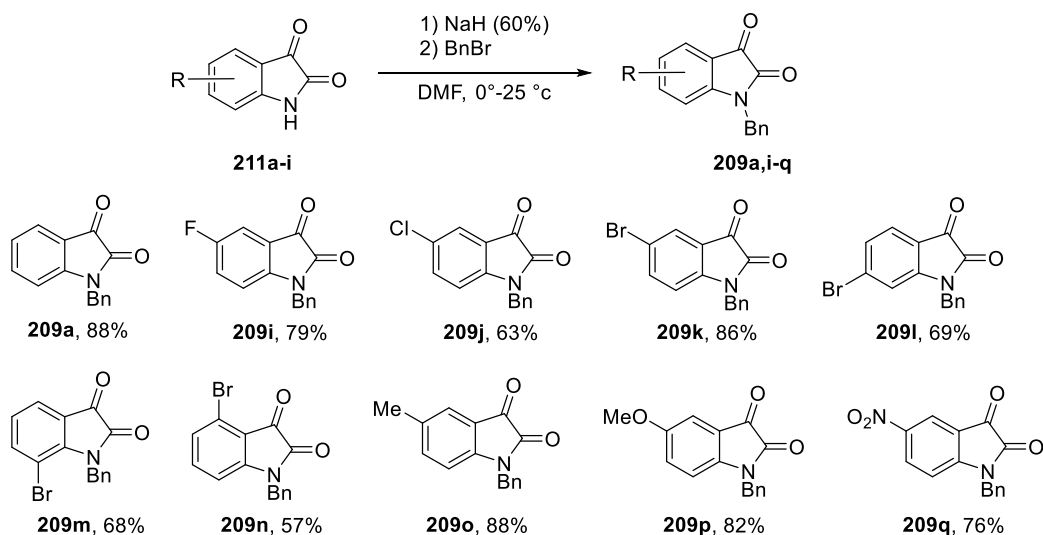
<sup>a</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

Následně byla využita Sandmeyerova syntéza pro přípravu derivátů isatinů **211b-i** s rozdílnou substitucí na aromatickém kruhu isatinu **211** (Schéma 57). Příslušné isatiny substituované na aromatickém kruhu ve všech polohách byly připraveny v izolovaných výtěžcích v rozsahu 19-74 %. Byly připraveny isatiny nesoucí jak elektrondonující skupiny (Me, OMe), tak elektronakceptorní skupiny (halogen) z důvodu zjištění vlivu na následné enantiosektivní reakce. Isatin **211h**, nesoucí elektrondonující methylovou skupinu v poloze 5, byl připraven v dobrém výtěžku 72 %. Na druhou stranu isatin **211i** obsahující elektrondonující methoxy skupinu byl syntetizován ve výtěžku pouhých 19 %. Důvodem sníženého výtěžku látky **211h** byla problematická separace produktu z reakční směsi, která obsahovala po přidání koncentrované kyseliny sírové značné množství dalších produktů. Deriváty isatinů **211b-g** nesoucí elektronakceptorní atomy halogenů v polohách 4, 5 a 7 na aromatickém jádře byly připraveny v dobrých výtěžcích 53-74 %. Avšak isatin **211e** nesoucí atom bromu v poloze 6 na aromatickém kruhu byl připraven ve sníženém výtěžku 29 %. Tento výsledek je způsoben faktem, že oximový intermediát připravený z *m*-anilinu, může při cyklizační reakci poskytovat produkty **211e** i **211g**. Isatin **211g** vzniká při Sandmeyerově syntéze přednostně, díky elektronickému efektu atomu bromu.



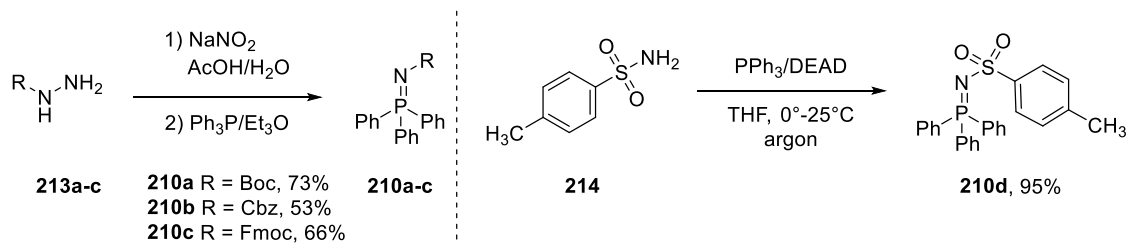
**Schéma 57:** Sandmeyerova příprava isatinů **211b-i**.

Poté byly substituované deriváty isatinů **211b-i** benzylovány na atomu dusíku isatinového skeletu (Schéma 58). Benzylace byla provedena v přítomnosti NaH (60%) v DMF s následným přidáním mírného přebytku benzyl bromidu. Byly získány deriváty *N*-benzylisatinů **209i-q** v dobrých izolovaných výtěžcích 57-88 %.



**Schéma 58:** *N*-benzylace isatinů **211a-i**.

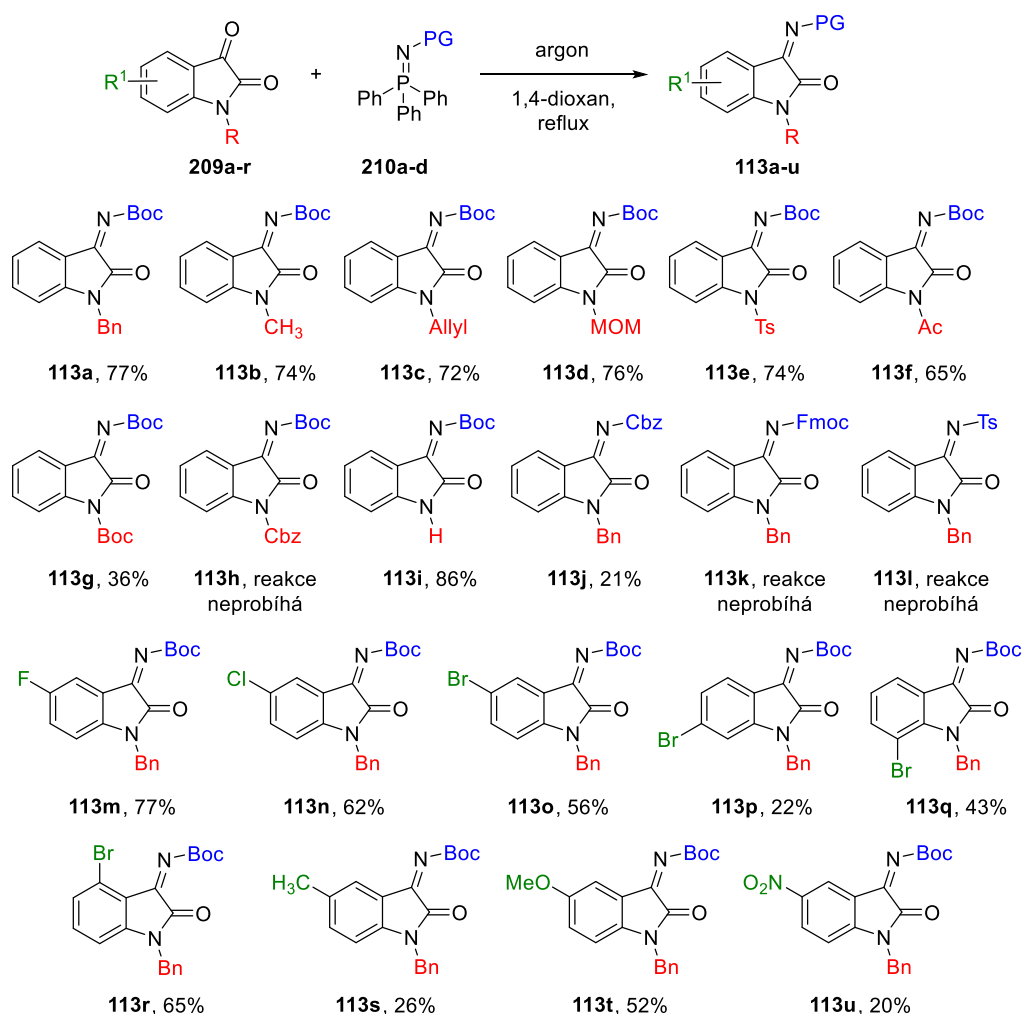
Dalšími sloučeninami nutnými pro přípravu derivátů ketiminů, byla *aza*-Wittigova činidla **210a-d**. Jejich příprava vychází z hydrazinkarboxylátů **213a-c**. Příslušná *aza*-Wittigova činidla **210a-c** byla získána v dobrých výtěžcích 53-76 % Staudingerovou reakcí (Schéma 59). *Aza*-Wittigovo činidlo **210d** bylo připraveno z tosylaminu **214** v přítomnosti trifenylofosfinu a diethyl-azodikarboxylátu s výtěžkem 95 % (Schéma 59).



**Schéma 59:** Příprava *aza*-Wittigových činidel **210a-d**.

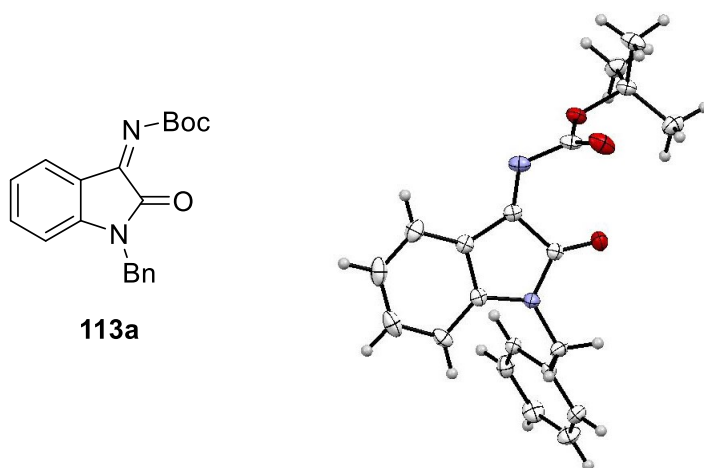
Poslední reakcí vedoucí k přípravě ketiminů **113a-u** odvozených od isatinu byla vlastní *aza*-Wittigova reakce *N*-chráněných isatinů **209a-q** s *aza*-Wittigovým činidlem **210a-d** v 1,4-dioxanu pod argonovou atmosférou (Schéma 60). Příslušné ketiminy **113a-u** byly izolovány sloupcovou chromatografií a získány ve výtěžcích 20-86 %. Ketiminy s různou substitucí na amidovém dusíku **113a-g** byly připraveny v dobrých výtěžcích 36-77 %. Ketimin **113i** obsahující nesubstituovaný isatinový skelet byl připraven s vynikajícím výtěžkem 86 %. Záměna Boc skupiny za Cbz v *aza*-Wittigově činidle však vedla k výraznému prodloužení reakční doby a připravený ketimin **113j** byl získán ve sníženém výtěžku 21 %. Důvodem sníženého výtěžku byla problematická separace na silikagelu doprovázená hydrolýzou ketiminu. Pokud byl jako chránicí skupina na iminu použit tosyl nebo Fmoc skupina, pak v reakcích s příslušným *aza*-Wittigovým

činnidlem **210c,d** nedocházelo ke konverzi výchozích látek na produkt **113k,l**. Ketiminy **113m-u** lišící se různou substitucí na aromatické kruhu oxindolového skeletu byly získány v uspokojivých výtěžcích 20-77 %, v závislosti na povaze substituentu.



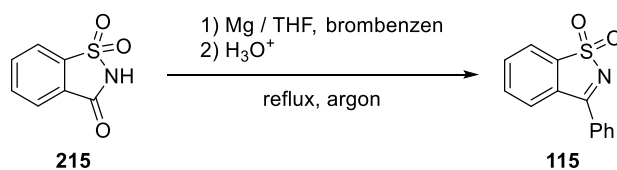
### Schéma 60: Příprava ketiminů **113**.

K určení konfigurace iminového uspořádání připravených ketiminů **113** bylo využito rentgenové difrakční analýzy látky **113a**. Tento produkt byl připraven reakcí *N*-benzylisatinu **211a** s *aza*-Wittigovým činidlem **210a** v 1,4-dioxanu při 101 °C. Relativní konfigurace na iminu byla určena jako (*Z*)-izomer nikoliv (*E*)-izomer, jak je často uváděno v literatuře (Obr. 11).<sup>60</sup>

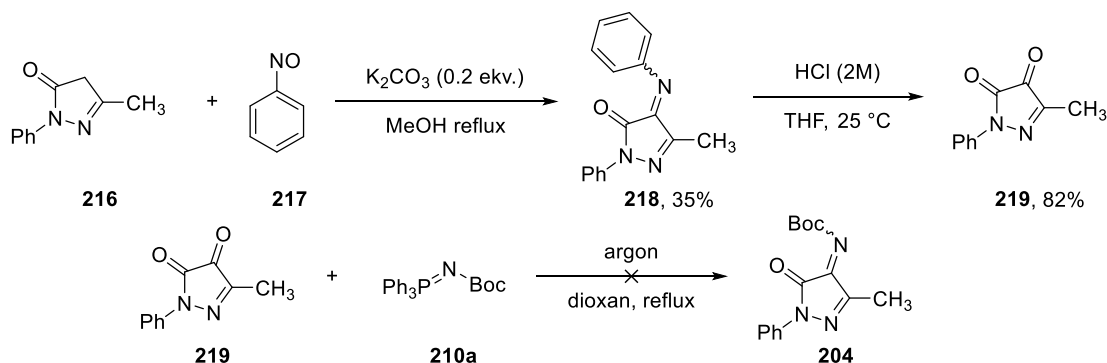


**Obrázek 11:** Rentgenostrukturní analýza ketiminu **113a**.

Dále byla věnována pozornost dalším typům ketiminů, které jsou odvozené od sultamu **115** či pyrazolonu **204**. Ketimin odvozený od sultamu **115** byl připraven adicí *in-situ* připraveného Grignardova činidla na sacharin **215** (Schéma 61). Výtěžek této metody dosahoval uspokojivých 46 %. Ketimin **204** odvozený od pyrazolonu byl publikován Endersem (Schéma 62).<sup>107</sup> Jeho syntéza vychází z komerčně dostupného derivátu pyrazolonu **216**, který poskytuje ketimin **218** v reakci s nitrosobenzenem **217** v přítomnosti báze  $K_2CO_3$  v methanolu. Produkt **218** byl získán jako směs *E/Z* isomerů (2:1) ve výtěžku 35 %. Následná hydrolyza na diketon **219** odvozený od pyrazolonu proběhla s 82% výtěžkem. Poté byl diketon **219** podroben *aza*-Wittigově reakci s činidlem **210a** za vzniku ketiminu **204**, který se však ukázal jako nestabilní. Během sloupcové chromatografie na silikagelu došlo k hydrolyze tohoto ketiminu **204**.



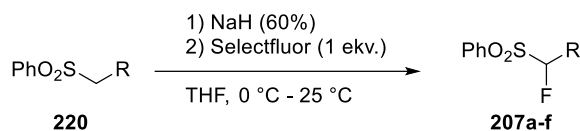
**Schéma 61:** Příprava ketiminu odvozeného od sultamu.



**Schéma 62:** Příprava ketiminu odvozeného od pyrazolonu.

#### 4.1.2 Příprava výchozích látek pro organokatalytické reakce s ketiminy.

V rámci přípravy vhodných nukleofilů pro organokatalytické adiční reakce na ketiminy byly připraveny  $\alpha$ -fluorované (fenylsulfonyl)methany **207a-f** (Schéma 63, Tabulka 2).<sup>108</sup> V reakci byly použity komerčně dostupné (fenylsulfonyl)methany, které byly deprotonovány v  $\alpha$ -poloze pomocí NaH, a poté fluorovány pomocí Selectfluoru. Připravené  $\alpha$ -fluorované (fenylsulfonyl)methany **207a-f** obsahovaly různé elektronakceptorní skupiny. Fluorované deriváty fenylsulfonů **207a,b,f** nesoucí silně elektronakceptorní nitro, kyano a sulfonovou skupinu byly připraveny v dobrých výtěžcích 45-52 %. Substituenty obsahující karbonylovou skupinu, pak poskytly požadované  $\alpha$ -fluorované (fenylsulfonyl)methany **207c-e** v ještě vyšších izolovaných výtěžcích 56-63 %.



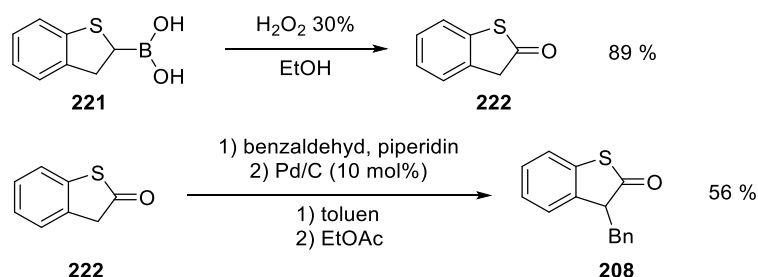
**Schéma 63:** Příprava  $\alpha$ -fluorovaných (fenylsulfonyl)methanů **207a-f**.

**Tabulka 2:** Fluorované (fenylsulfonyl)methany.

Reakce	Produkt	R	Čas [d]	Výtěžek [%] <sup>a</sup>
1	<b>207a</b>	NO <sub>2</sub>	1	57
2	<b>207b</b>	CN	4	45
3	<b>207c</b>	COPh	4	63
4	<b>207d</b>	COMe	3	61
5	<b>207e</b>	COOMe	5	56
6	<b>207f</b>	SO <sub>2</sub> Ph	4	52

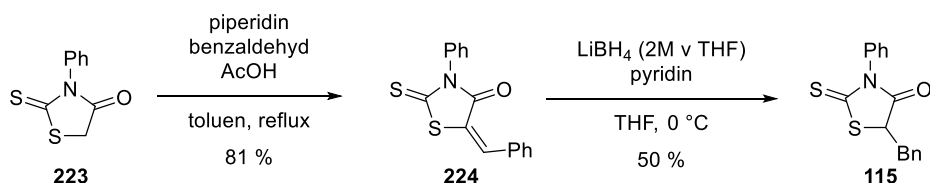
<sup>a</sup> Izolované výtěžky pomocí kolonové chromatografie.

Jako další nukleofily byly využity deriváty sirných heterocyklických sloučenin. 3-Benzylbenzothiofen-2-on (**208**) byl syntetizován podle následujícího postupu. Nejprve byl připraven benzothiofen-2-on **222** působením peroxidu vodíku v ethanolu na (2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-2-yl)boronovou kyselinu (**221**). Benzothiofen-2-on **222** byl připraven v dobrém 89% výtěžku. Poté byl benzothiofen-2-on podroben Knoevenagelově kondenzaci s benzaldehydem a následně *in situ* redukován na 3-benzylbenzothiofenon **208** s izolovaným výtěžkem 56 % (schéma 64).



**Schéma 64:** Příprava 3-benzylbenzothiofenon-2-onu **208**.

Obdobně byl připraven 5-benzyl-*N*-fenylyrhodanin **115**, který byl připraven Mgr. Michaelem Francem v rámci jeho diplomové práce. Příprava této látky zahrnovala Knoevenagelovu kondenzaci *N*-fenylyrhodaninu **223** s benzaldehydem. Alkylidenový derivát **224** byl následně redukován působením LiBH<sub>4</sub> na 5-benzyl-*N*-fenylyrhodanin **115** (Schéma 65).

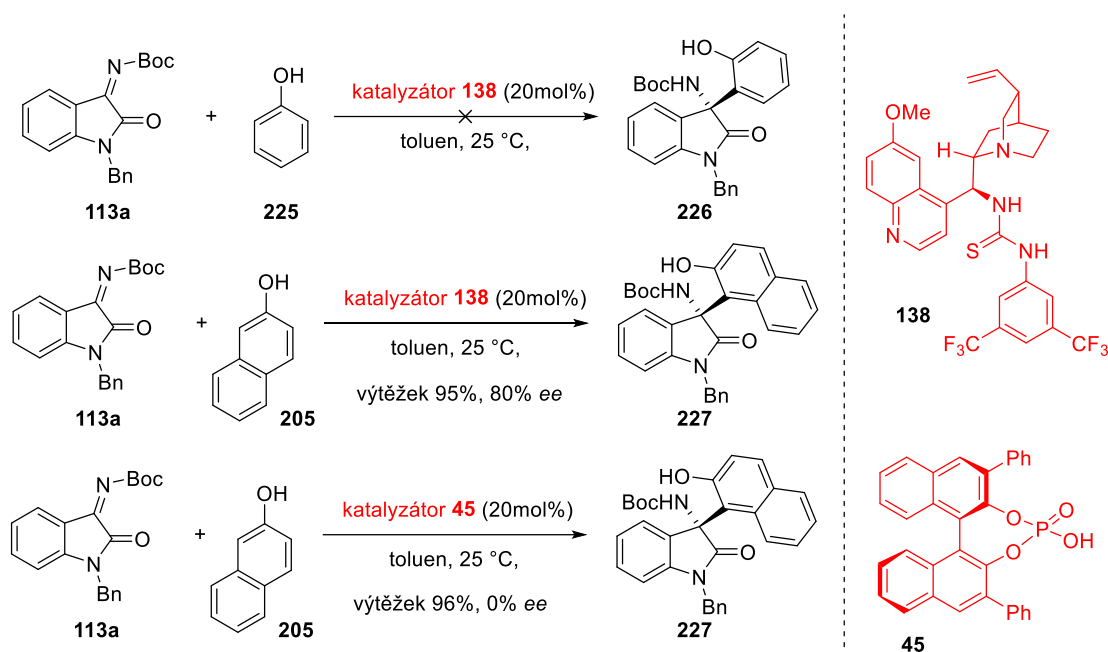


**Schéma 65:** Syntéza 5-benzyl-*N*-fenylyrhodaninu **115**.

## 4.2 Enantioselektivní organokatalytická adice sirných a kyslíkatých nukleofilů na ketiminy odvozený od isatinu

V rámci řešení této disertační práce bylo naším cílem studovat enantioselektivní organokatalytické adiční reakce nukleofilů na ketiminy odvozené od isatinu. Nejprve byly studovány sirné nukleofily. Ovšem už v listopadu 2014 skupina prof. Nakamury a v prosinci skupina prof. Enderse publikovali tuto problematiku.<sup>76,109</sup> Vzhledem k publikovaným výsledkům organokatalytických adičních reakcí sirných nukleofilů na ketiminy, jsme se zaměřili na studium reaktivity aromatických alkoholů, speciálně jsme se soustředili na fenoly a naftoly. Pro organokatalytickou adici fenolu **225** a β-naftolu **205** na ketimin **113a** odvozený od isatinu jsme využili katalýzy chirální bifunkční thiomocoviny odvozené od *epi*-chininu **138** (Schéma 66). V případě fenolu **225** reakce neposkytla žádný produkt **226**, dle <sup>1</sup>H NMR byly přítomny pouze výchozí látky. Naopak β-naftol **205** reagoval s **113a** v přítomnosti chirální bifunkční thiomocoviny **138**. Dle NMR analýzy však bylo zjištěno, že se nejedná o adici hydroxylové skupiny naftolu, ale o *aza*-Friedel-Craftsovu arylaci ketiminu **113a**. Produkt *aza*-Friedel-Craftsovy reakce **227** byl získán ve výtěžku 95 % s enantioselektivitou 80% *ee*. Pokud byla pro katalýzu využita chirální BINOL-

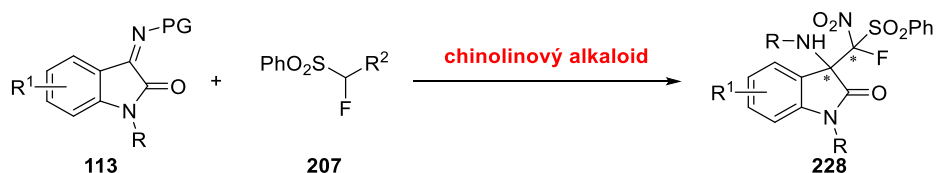
fosforečná kyselina **45**, docházelo ke vzniku racemického produktu **227** s výtěžkem 96 % Bohužel v dubnu 2015, během optimalizace reakčních podmínek, prof. Pedro a jeho skupina publikovali stejnou reakci za využití katalýzy chirálními thiomocovinami.<sup>69a</sup> Z těchto důvodů jsme se rozhodli plně se věnovat enantioselektivní adici uhlikatých nukleofilů obsahující elektronakceptorní atom fluoru na ketiminy.



**Schéma 66:** Enantioselektivní aza-Friedel-Craftsova alkylace naftalenu na ketimin **Xa**.

### 4.3 Enantioselektivní adice 1-fluor-1-nitro(fenylsulfonyl)methanu na ketimin odvozený od isatinu

V souvislosti s enantioselektivní tvorbou chirálních kvarterních center nesoucích C-N vazbu byla vyvinuta enantioselektivní organokatalytická Mannichova reakce  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu **207** na ketimin **113** odvozený od isatinu. Pro katalýzu této reakce byly využity chinolinové alkaloidy a jejich deriváty (Schéma 67). Příprava výchozích látek pro tuto transformaci je diskutována v kapitole 4.1.

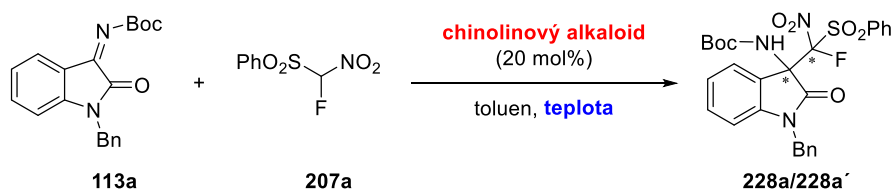


**Schéma 67:** Organokatalytická stereoselektivní nukleofilní adiční reakce  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu na ketimin.

### 4.3.1 Optimalizace reakčních podmínek

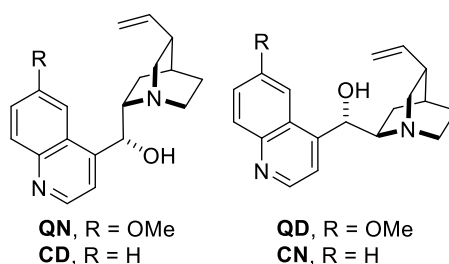
V rámci nalezení vhodných reakčních podmínek jsme studovali nukleofilní adici  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu **207** na *tert*-butyl(1-benzyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (**113**) v poměru 1,1:1 za katalýzy chininem (**QN**) v toluenu při teplotě 25 °C. Po 18 hodinách bylo dosaženo vynikajícího výtěžku 98 % pro oba izolované diastereoizomery (Tabulka 6, Reakce 1). Avšak diastereoselektivita reakce byla nízká (1,5:1 *dr*) a rovněž tak i enantiomerní čistota obou stereoisomerů (3/3% *ee*). Z tohoto důvodu jsme se rozhodli prozkoumat vliv dalších chinolinových alkaloidů (Obr. 12) na selektivitu reakce v toluenu při laboratorní teplotě (Tabulka 6, Reakce 2-4). Ukázalo se, že cinchonin (**CN**) při teplotě 25 °C katalyzoval reakci nejlépe ze všech chinolinových alkaloidů s ohledem na výtěžek a selektivitu reakce. Dva izolované diastereoizomery byly získány v souhrnném výtěžku 97 %, s diastereoselektivitou 2:1 *dr* a s enantiomerním přebytkem 77/82 % *ee* (Tabulka 6, Reakce 4).

**Tabulka 6:** Studium vlivu teploty na organokatalytickou reakci za katalýzy chinolinovými alkaloidy.



Reakce	Katalyzátor	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek [%] <sup>a</sup>	<i>Dr</i> <sup>b</sup>	<i>Ee</i> [%] <sup>c</sup>
1	QN	25	18	98	1.5:1	-3/-3
2	QD	25	4	94	1.2:1	19/62
3	CN	25	4	97	2:1	77/82
4	CD	25	4	93	1.6:1	-60/-70
5	CN	0	8	95	2.8:1	85/85
6	CN	-50	18	82	3.5:1	96/96
7	CN	-78	168	68	4:1	97/96

<sup>a</sup>Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii. <sup>b</sup> Určeno pomocí <sup>19</sup>F NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Určeno pomocí HPLC analýzy pro oba izolované diastereoizomery.

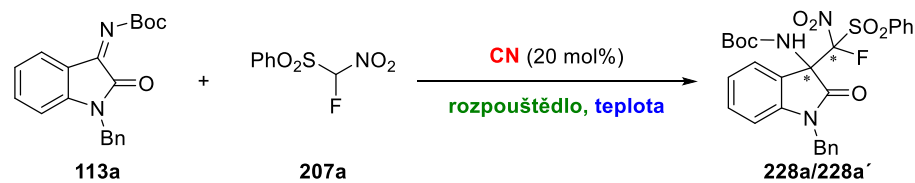


**Obrázek 12:** Příklady chirálních chinolinových alkaloidů.

Vzhledem k nižším enantiomerním přebytkům získaných produktů **228a/228a'** byl při hledání optimálních reakčních podmínek studován vliv teploty na výtěžek a selektivitu reakce (Tabulka 6, Reakce 5-7). Snížení teploty mělo pozitivní vliv na selektivitu reakce, ovšem byl pozorován pokles výtěžků reakce (97-68 %). Při teplotě -50 °C byla diastereoselektivita reakce zvýšena na 3,5:1 *dr* a rovněž byla navýšena enantioselektivita reakce na 96/96% *ee* pro oba diastereoisomery. Další pokles teploty na -78 °C však vedl k většímu poklesu výtěžku Mannichovy reakce na 68 % (Tabulka 6, Reakce 7), proto byla zvolena teplota – 50 °C za optimální.

Následně byla pozornost věnována vlivu rozpouštědla na organokatalytickou adiční reakci  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu **207a** na ketimin **113a**. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce 7. Reakce katalyzovaná cinchoninem při -50 °C byla testována v různých rozpouštědlech. Kromě toluenu (Tabulka 7, Reakce 1) tato organokatalytická nukleofilní adice probíhala v chlorovaných (Tabulka 7, Reakce 3, 10), nepolárních a etherických rozpouštědlech (Tabulka 1, Reakce 4, 5, 6, 16). V heptanu reakce neposkytla požadovaný adukt z důvodu špatné rozpustnosti příslušného ketiminu **113a**. Tvorba produktů **228a/228a'** v mírně polárnějších rozpouštědlech jako je aceton a ethyl-acetát vede k nižším výtěžkům i stereoselektivitě (Tabulka 7, Reakce 7, 9). Na druhou stranu protická a dipolárně aprotická rozpouštědla se ukázala jako nevhodná pro tuto reakci. V případě protických rozpouštědel (methanol) byla pozorována hydrolyza ketiminu a též adice methanolu na ketimin za vzniku *N,O*-aminalu odvozeného od oxindolu.<sup>73</sup> V dipolární aprotických rozpouštědlech (DMSO, DMF) nebyl pozorován vznik produktů **228a/228a'**, byla potvrzena pouze přítomnost výchozích látek (Tabulka 7, Reakce 11, 17). Ve všech případech, kde reakce poskytovala produkty **228a/228a'**, však nebylo dosaženo lepších výsledků než v toluenu, proto bylo toto rozpouštědlo vybráno pro další studium organokatalytické reakce.

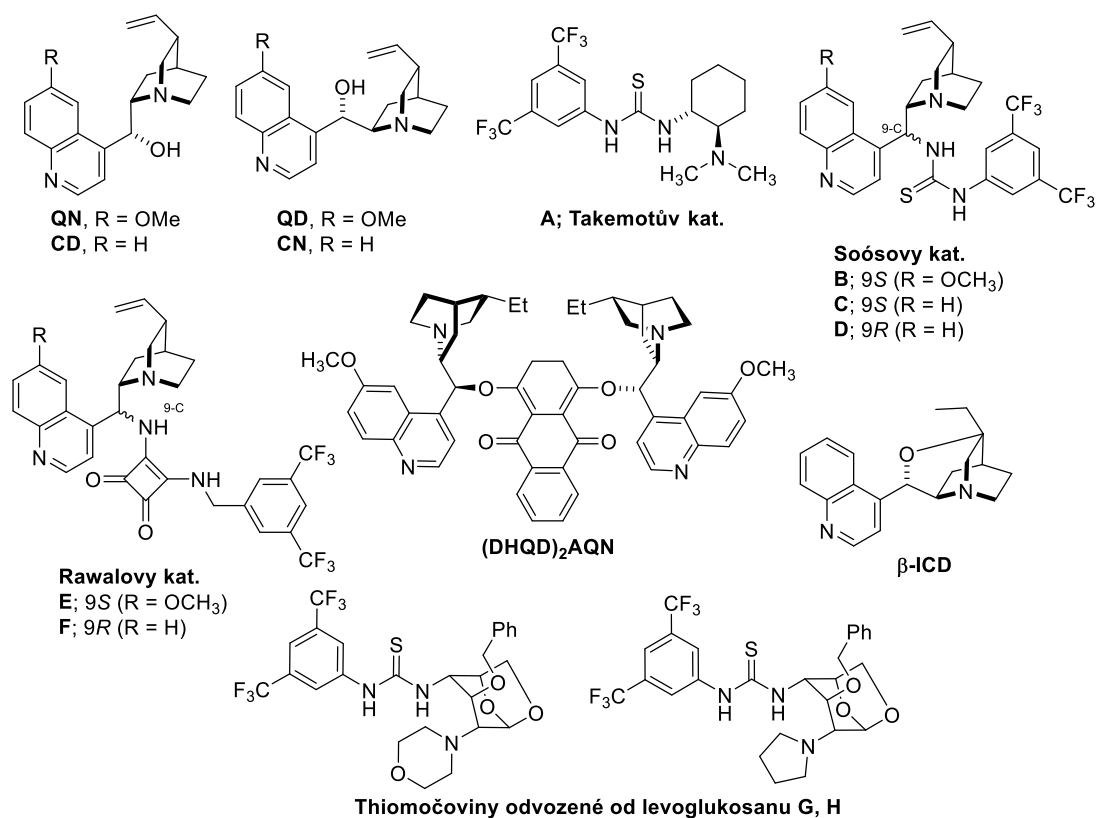
**Tabulka 7:** Studium vlivu rozpouštědla na organokatalytickou reakci.



Reakce	Rozpouštědlo	Tepl. [°C]	Čas [h]	Výtěžek [%] <sup>a</sup>	<i>D<sub>r</sub></i> <sup>b</sup>	<i>E<sub>e</sub></i> [%] <sup>c</sup>
1	toluen	-50	19 h	82	3.5:1	96/96
2	heptan	-50	96 h	-	-	-
3	DCM	-50	19 h	57	2:1	79/86
4	Et <sub>2</sub> O	-50	96 h	60	1:1	10/12
5	THF	-50	96 h	65	1.9:1	22/35
6	MTBE	-50	96 h	75	3:1	65/63
7	aceton	-50	96 h	26	1.5:1	12/18
8	MeOH	-50	96 h	-	-	-
9	EtOAc	-50	96 h	18	2.8:1	61/63
10	CHCl <sub>3</sub>	-50	19 h	84	3:1	88/89
11	DMF	-50	96 h	-	-	-
-----						
12	toluen	0	8 h	95	2.8:1	85/85
13	<i>o</i> -xylen	0	8 h	83	2.9:1	86/85
-----						
14	toluen	+25	4 h	97	2:1	77/82
15	benzen	+25	4 h	99	1.4:1	74/83
16	1,4-dioxan	+25	24 h	92	1:1	12/39
17	DMSO	+25	96 h	-	-	-

<sup>a</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii. <sup>b</sup> Určeno pomocí <sup>19</sup>F NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Určeno pomocí HPLC analýzy pro oba izolované diastereoismery.

Dalším optimalizačním krokem studované reakce bylo nalezení vhodného organokatalyzátoru. Jako chirální organokatalyzátory byly použity různé typy bifunkčních katalyzátorů fungujících na konceptu Brønstedova kyselina/Brønstedova báze (Obr. 13). Tyto katalyzátory byly vybrány z důvodu přítomnosti kyselých atomů vodíků, které mohou efektivně aktivovat ketimin **113** v tranzitním stavu pomocí vodíkových vazeb a ovlivnit tak stereoselektivitu nukleofilního ataku.



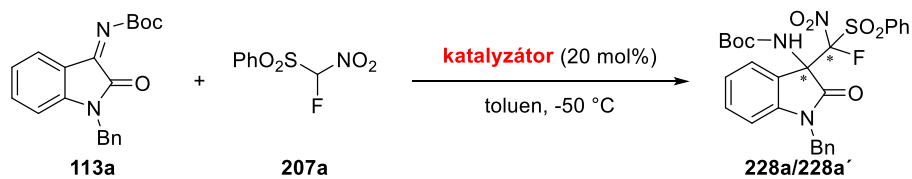
**Obrázek 13:** Příklady chirálních organokatalyzátorů použitých v nukleofilní adiční reakci  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu na ketimin.

Nejprve byly provedeny reakce v přítomnosti chinolinových alkaloidů. Následně byla reakce katalyzovaná různými typy bifunkčních organokatalyzátorů jako jsou chirální Takemotova thiomocovina nebo Soósovy thiomocoviny (**A**, **B**, **C**, **D**), dále pak chirálními amidy odvozenými od kyseliny čtverečné, které jsou známé jako Rawalovy katalyzátory (**E**, **F**). Organokatalytická reakce byla testována i za použití  $\beta$ -isocupreidinu ( **$\beta$ -ICD**) či Sharplesovy báze (**(DHQD)<sub>2</sub>AQN**). Další bifunkční organokatalyzátory byly thiomocoviny (**G**, **H**) odvozené od levoglukosanu nesoucí morfolinový a pyrrolidinový skelet (Obr. 13).

Z výsledků uvedených v tabulce Tabulce 8 vyplývá, že pro katalýzu enantioselektivní adice  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu **207a** na ketimin **113a** při  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  v toluenu byl nalezen cinchonin (CN) jako nejefektivnější organokatalyzátor. Požadované produkty v podobě dvou diastereoisomerů **228a/228a'** byly získány po 18 h ve výtěžku 82 %, s diastereoselektivitou 3,5:1 *dr* a s enantiomerními přebytky 96/96% *ee* pro oba diastereoisomery (Tabulka 8, Reakce 3). Ostatní chinolinové alkaloidy poskytly produkt pouze s uspokojivými výsledky (Tabulka 8, Reakce 1, 2, 4). Při použití chirálních bifunkčních thiomocovin **A**, **B**, **C**, **D** reakce poskytla produkt se stejnou či vyšší

diastereoselektivitou (až 5,9:1 *dr*), ale byla pozorována snížená enantioselektivita reakce (Tabulka 8, Reakce 5-8). Rawalův katalyzátor **E** odvozený od *epi*-chininu neposkytl žádnou reakci ketiminu **113a** s  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanem **207a** (Tabulka 8, Reakce 11). Druhý typ Rawalova katalyzátoru **F** (odvozený od *epi*-cinchoninu) poskytl produkty v podobě opačných enantiomerů se sníženým enantiomerním přebytkem 75/16 % a navíc byla pozorována snížená reaktivita. Modelová reakce poskytla plnou konverzi výchozích látek až po 7 dnech (Tabulka 8, Reakce 12). Také Sharplessova báze **(DHQD)<sub>2</sub>AQN** a  $\beta$ -isocupreidin neposkytly produkt **228** s vysokou stereoselektivitou (Tabulka 8, Reakce 9, 10). Chirální bifunkční thiomocoviny odvozené od levoglukosanu **G**, **H**, připravené v naší laboratoři, se ukázaly jako nevhodné pro studovanou enantioselektivní reakci, neboť v jejich přítomnosti nebyla pozorována jakákoliv konverze výchozích látek na produkt **228** (Tabulka 8, Reakce 13, 14). Nutno dodat, že v průběhu optimalizace reakčních podmínek byly též provedeny reakce se sníženým množstvím katalyzátoru (Tabulka 8, Reakce 15-17). Z důvodu dosažení plné konverze výchozích látek bylo potřeba prodloužit reakční dobu, což vedlo ke snížení výtěžku reakce, avšak stereoselektivita reakce byla zachována. V případě provedení reakce bez účasti chirálního organokatalyzátoru, reakce neposkytuje produkt. V reakční směsi byly pozorovány pouze výchozí látky. Racemické produkty **228a/228a'** byly získány ve výtěžku 62 % a s diastereoselektivitou 3:1 za použití katalyzátoru DABCO.

**Tabulka 8:** Studium vlivu katalyzátoru na organokatalytickou reakci.

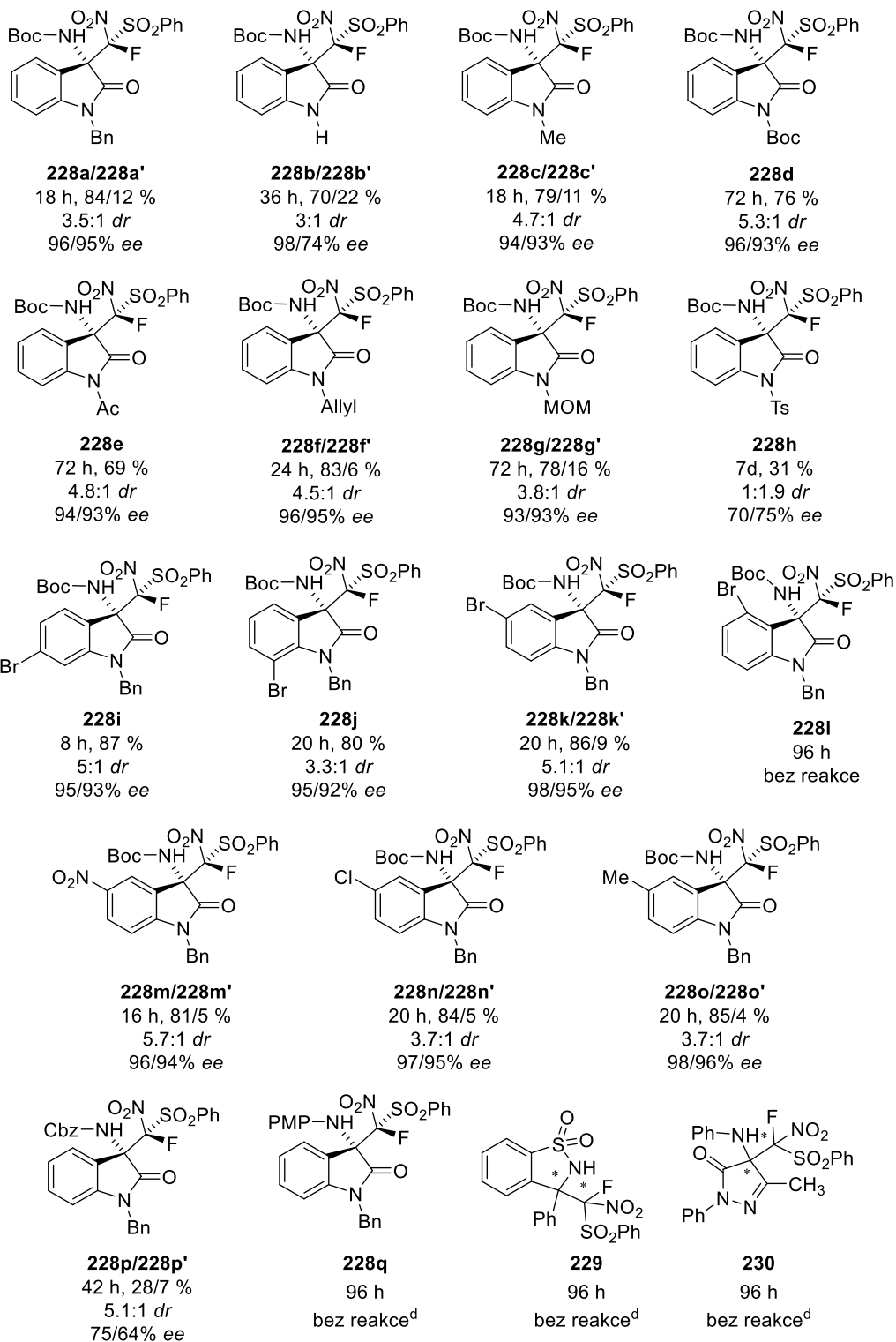
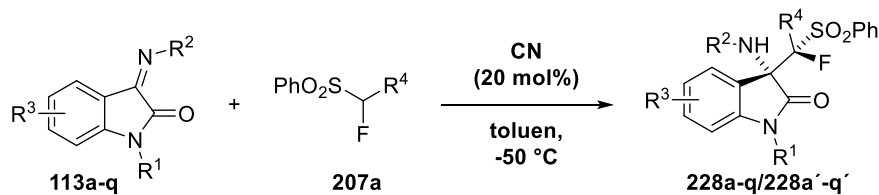


Reakce	Katalyzátor	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek [%] <sup>a</sup>	d.r. <sup>b</sup>	e.e. [%] <sup>c</sup>
1	QN	-50	17 h	64	3.4:1	-51/-47
2	QD	-50	17 h	71	3:1	77/83
3	CN	-50	18 h	82	3.5:1	96/96
4	CD	-50	24 h	97	3.5:1	-33/-31
5	Takemoto <b>A</b>	-50	18 h	96	3.3:1	-27/-25
6	Soós <i>epi</i> -QN <b>B</b>	-50	18 h	96	3.7:1	64/56
7	Soós <i>epi</i> -CN <b>C</b>	-50	20 h	91	5.1:1	-71/-67
8	Soós <i>epi</i> -CD <b>D</b>	-50	20 h	96	5.9:1	70/62
9	β-ICP	-50	24 h	94	5.3:1	-33/+56
10	(DHQ) <sub>2</sub> AQN	-50	24 h	90	4:1	35/28
11	Rawal <i>epi</i> -QN <b>E</b>	-50	5 d	-	-	-
12	Rawal <i>epi</i> -CN <b>F</b>	-50	7 d	76	4.5:1	-75/-16
13	thiomočovina <b>G</b>	-50	5 d	-	-	-
14	thiomočovina <b>H</b>	-50	5 d	-	-	-
15	CN (10 mol%)	-50	24 h	80	3.5:1	97/95
16	CN (5 mol%)	-50	24 h	24	3.7:1	97/96
17	CN (2.5 mol%)	-50	24 h	24	3.6:1	97/95
18	bez katalyzátoru	+25	7 d	-	-	-
19	DABCO	+25	24 h	62	3:1	racemát

<sup>a</sup> Izolovaný výtěžek směsi diastereoisomerů po kolonové chromatografii. <sup>b</sup> Určeno pomocí <sup>19</sup>F NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Určeno pomocí HPLC analýzy pro oba izolované diastereoisomery.

### 4.3.2 Vymezení rozsahu použití reakce u různých ketiminů a sulfonů

Po optimalizaci reakčních podmínek enantioselektivní adice  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu **207a** na ketimin **113a** byla naše pozornost zaměřena na studium rozsahu použití této organokatalytické reakce. Nejprve byly testovány ketiminy **113a-u** (Schéma 68) s různou substitucí na atomu dusíku v heterocyklickém skeletu oxindolu a dále pak s různou substitucí na aromatickém skeletu v poloze 4, 5, 6 a 7. Poslední modifikací námi studovaného ketiminu **113a** byla záměna Boc chránicí skupiny na iminovém uspořádání za Cbz či PMP skupinu. Při použití rozdílných chránicích skupin na atomu dusíku v oxindolovém skeletu byly získány produkty ve formě dvou izolovaných diastereoisomerů **228a/228a'**-**228g/228g'** v dobrých výtěžcích a s vysokou enantioselektivitou 93-99% *ee* pro majoritní diastereoisomer a 93-95% *ee* pro minoritní diastereoisomer. Diastereoselektivita reakce dosahovala u těchto derivátů středních hodnot od 3:1 do 5,3:1 *dr*. Na druhou stranu reakce mezi sulfonem **207a** a ketiminem **113h**, který obsahoval tosyl jako chránicí skupinu, poskytla nízkou diastereoselektivitu (1:1,9 *dr*) i enantioselektivitu (70/75% *ee*). Navíc adukt **228h** byl získán ve sníženém výtěžku 31 % a jako směs diastereoisomerů. Další deriváty ketiminů, se kterými bylo pracováno, mají rozdílnou substituci na aromatickém kruhu. Za substituenty v poloze 5 na aromatickém kruhu příslušných ketiminů byly vybrány elektronodtahující nitroskupina či halogen a elektrondonující methyl. Tyto ketiminy **113i-o** v rámci enantioselektivní nukleofilní adice sulfonu **207a** poskytly produkty **228i-228o** ve vysokém výtěžku (81-95 %) s excelentními enantiomerními přebytky pro oba izolované diastereoisomery. Majoritní diastereoisomery byly získány s enantiomerními přebytky 96-98% *ee* a minoritní diastereoisomery dosahovaly enantiomerních přebytků 94-96% *ee*. Diastereoselektivita těchto reakcí dosahovala středních hodnot od 3,7:1 do 5,7:1 *dr*. V případě ketiminu **113l**, který obsahuje brom v poloze 4 na aromatickém kruhu, nedošlo k reakci s fluorovaným  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanem **207a**. Pravděpodobným důvodem, proč nevznikl produkt **228l**, je sterická náročnost atomu bromu v poloze 4 bránící přístupu nukleofilu na ketimin **113l**. Záměnou chránicí Boc skupiny za Cbz skupinu na iminovém uspořádání ketiminu **113p** došlo ke vzniku produktu **229p** ve výtěžku 88 % a s výbornou diastereoselektivitou (5.1:1) avšak nižší enantioselektivitou (75%/64% *ee*). V případě nahrazení Boc skupiny za PMP skupinu jako chránicí skupiny iminu nedošlo ke vzniku produktu **228q**. Také použití jiných typů ketiminů dvozených od sultamu **115** a pyrazolonu **218** nevedlo k získání požadovaného adičního produktu **229r** a **230s**.

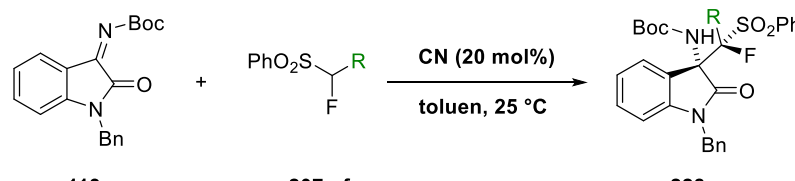


<sup>a</sup>Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii. <sup>b</sup> Určeno pomocí <sup>19</sup>F NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Určeno pomocí HPLC chromatografie pro oba diastereoizomery. <sup>d</sup> Reakce při 25 °C.

**Schéma 68:** Vymezení rozsahu použití ketiminů odvozených od isatinu.

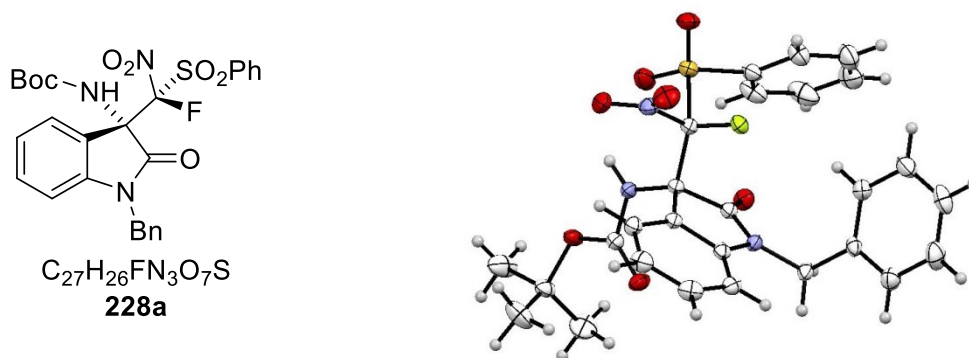
Následně jsme se zaměřili na rozdílné typy fluorovaných (fenylsulfonyl)methanů **207b-207e**. Nitro skupina byla nahrazena různými funkčními skupinami zahrnující ester, nitril, acetyl, benzoyl a fenylsulfon. Nejprve byly reakce prováděny dle optimalizovaných podmínek při  $-50^{\circ}\text{C}$ , ale v důsledku snížené reaktivity příslušných derivátů **207b-e**, bylo přikročeno k provedení reakce při  $25^{\circ}\text{C}$  (Tabulka 9). Nižší reaktivita byla způsobena špatnou rozpustností příslušných sulfonů za nízké teploty. Reakce ve většině případů neposkytovaly plnou konverzi výchozích látek na příslušný produkt **228r-v** ani při teplotě  $25^{\circ}\text{C}$ . Pouze derivát obsahující nitrilovou skupinu **207b** poskytl v enantioselektivní adici s ketiminem **113a** požadovaný produkt **228r** s plnou konverzí výchozích látek. Látka **228r** byla připravena ve vysokém výtěžku 94%, ale s nízkou diastereoselektivitou (2.3:1 *dr*) a též s neuspokojivou enantioselektivitou (3/32% *ee*). Proto jsme se rozhodli tento derivát **228r** připravit při  $-50^{\circ}\text{C}$  v toluenu. Bohužel snížení teploty nepřineslo významný nárůst selektivity reakce (2,9:1 *dr*, 30/59% *ee*).

**Tabulka 9:** Studium rozsahu použití příslušných fluorovaných (fenylsulfonyl)methanů na organokatalytickou reakci.



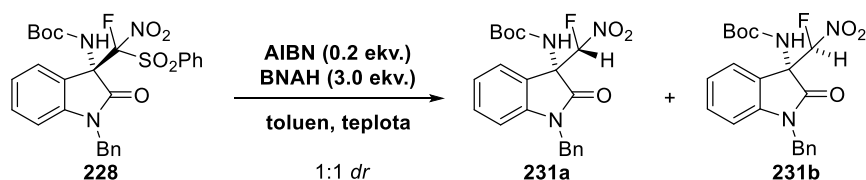
Reakce	R	Čas [h]	Výtěžek [%]	<i>Dr</i>	<i>Ee</i> [%]	Konverze [%]
1	NO <sub>2</sub>	4 h	97	2:1	77/82	100% conv.
2	PhSO <sub>2</sub>	7 d	stopy	-	-	10% conv.
3	CN	16 h	94	2.3:1	3/32	100% conv.
4	COCH <sub>3</sub>	7 d	72	1.2:1	39/39	83% conv.
5	COPh	7 d	15	1.8:1	35/17	38% conv.
6	COOCH <sub>3</sub>	7 d	5	2:1	51/43	27% conv.

K určení absolutní konfigurace připravených alkylovaných produktů **228** bylo využito rentgenové difrakční analýzy látky **228a**, připravené reakcí ketiminu **113a** s  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanem **207a** za katalýzy cinchoninem v toluenu při  $-50^{\circ}\text{C}$ . Absolutní konfigurace na stereogenních centrech byla určena jako (*S*) na C3 a (*R*) na C1' (Obr 14).



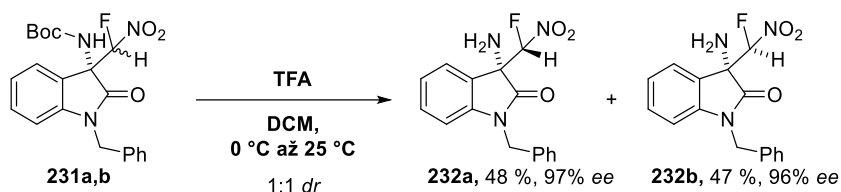
**Obrázek 14:** Rentgenostrukturní analýza produktu **228a**.

Následujícím úkolem tohoto projektu bylo prozkoumání následných transformací aduktů **228** a prozkoumání možnosti jejich aplikace na přípravu strukturně zajímavých stavebních jednotek využitelných v organické syntéze. Nejprve bylo třeba připravit příslušný adukt **228a** ve větším měřítku. Byl připraven majoritní diastereoisomer ve výtěžku 83 % (0,459 g) s diastereoselektivitou 4,5:1 a enantiomerním přebytkem 97 %. V rámci následných transformací jsme nejprve chtěli látku **228a** transformovat na derivát oxindolu s volnou aminovou skupinou, ale odstranění Boc skupiny pomocí trifluoroctové kyseliny nebylo úspěšné. Dle  $^1\text{H}$  NMR spekter bylo pozorováno odstoupení  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu s následnou hydrolyzou ketiminu na derivát isatinu. Z důvodu neúspěšného odstranění Boc skupiny jsme se zaměřili na selektivní odstranění fenylsulfonylové skupiny. Metoda použití aktivovaného hořčíku v methanolu nebyla úspěšná, neboť docházelo k nukleofilní substituci  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu za methoxy skupinu.<sup>73</sup> Naopak vhodnou metodou pro desulfonaci látky **228a** bylo využití AIBN, jako radikálového činidla a BNAH (*N*-benzylnikotinamid), jako zdroje vodíku.<sup>110</sup>  $\alpha$ -Fluornitroalkan **231** byl připraven ve výtěžku 96 % jako směs neseparovatelných diastereoisomerů (1:1 *dr*), ale se zachováním enantiomerních přebytků 95/96% *ee*. Desulfonované produkty **231a,b** byly následně převedeny na deriváty 3-aminoxindolů **232**. Volné aminy **232a,b** byly získány ochráněním Boc skupiny pomocí trifluoroctové kyseliny s izolovanými výtěžky 48/47 % a enantiomerními přebytky (97/96% *ee*) pro oba izolované diastereoisomery (Schéma 69).



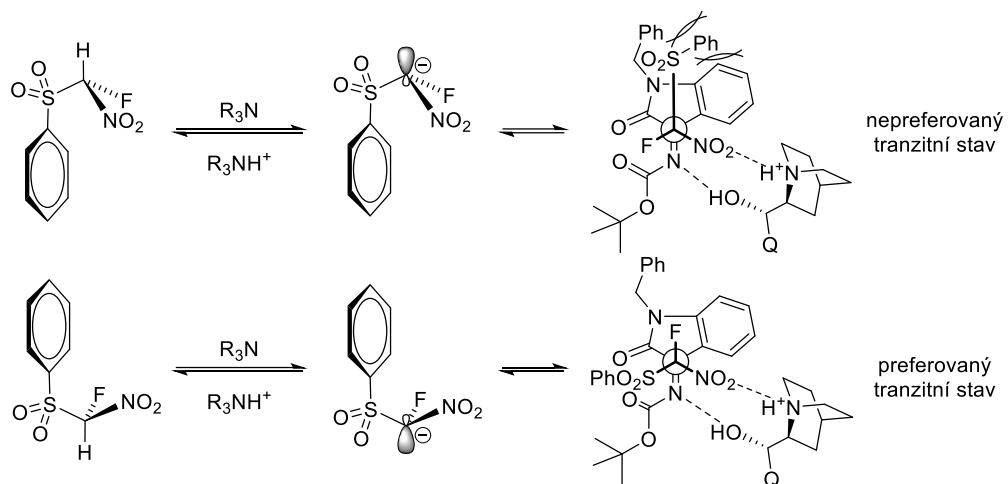
Reakce	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek [%] <sup>b</sup>	Ee [%] <sup>c</sup>
1 <sup>a</sup>	60	1	84	95/94
2	reflux	1	62	95/96
3	40	3	96	95/96

<sup>a</sup> Reakce byla provedena pod mikrovlném záření. <sup>b</sup> Izolované výtěžky po kolonové chromatografii. <sup>c</sup> Určeno pomocí HPLC analýzy přečištěných produktů.



**Schéma 69:** *Následné transformace připraveného produktu 228a, desulfonace, ochráníení Boc skupiny.*

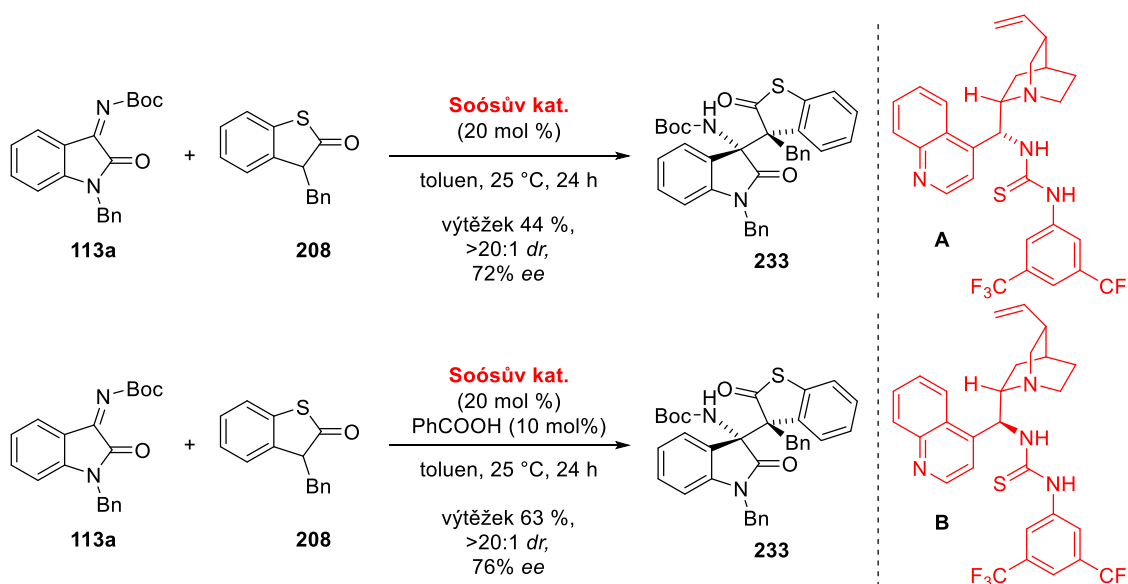
S ohledem na výsledky získané z krystalografické analýzy produktu **228a** a též výchozího ketiminu **113a** byl navržen předpokládaný tranzitní stav nukleofilního přístupu  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu **207a** ke ketiminu **113a** (Schéma 70). Chinolinové alkaloidy patří mezi chirální bifunkční organokatalyzátory, a tedy mohou aktivovat substráty prostřednictvím vodíkových vazeb. Terciární amin, který je obsažen v chinuklidinovém skeletu, deprotonuje příslušný nukleofil. Z obrázku navrženého tranzitního stavu je patrné, že  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methan **207a** je deprotonován terciárním aminem cinchoninu za vzniku příslušného nukleofilního aniontu. Deprotonovaný nukleofil následně atakuje ketimin **113a** přednostně z *Re*-strany díky přítomnosti vodíkové vazby mezi ketiminem a hydroxylovou funkční skupinou cinchoninu.



**Schéma 70:** Navržený tranzitní stav organokatalytické stereoselektivní nukleofilní adiční reakce  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanů na ketimin.

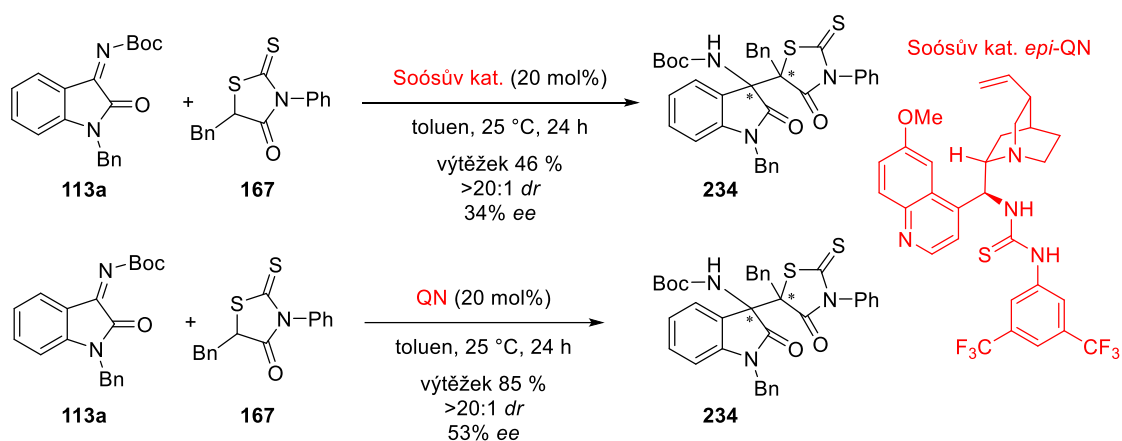
## 4.4 Enantioselektivní adice sirných heterocyklů na ketimin odvozený od isatinu

V rámci studia organokatalytických enantioselektivních nukleofilních adičních reakcí na ketiminy jsme též věnovali pozornost adičním reakcím heterocyklických sloučenin. V naší výzkumné skupině je hojně pracováno na spirocyklizačních reakcích s využitím sirných heterocyklů jako je benzothiofenon **208** nebo *N*-fenylrhodanin **167**. Vzhledem k tomu, že tyto heterocykly mají nukleofilní charakter, zaměřili jsme se též na studium jejich adice na ketiminy **113**. Pro katalýzu organokatalytické enantioselektivní adice benzothiofenonu **208** na ketimin **113a** byla nejprve zvolena chirální bifunkční Soósova thiomocovina odvozená od *epi*-cinchoninu a *epi*-cinchonidinu (Schéma 71). Reakce byla provedena v toluenu při laboratorní teplotě s reaktanty v poměru 1:1. Po 24 h byl získán adukt ve výtěžku 44 % s diastereoselektivitou >20:1 *dr* a enantiomerním přebytkem 72 % *ee*. V případě Soósovy thiomocoviny odvozené od *epi*-cinchonidinu s kyselinou bezoovou jako kokatalyzátorem byl chirální adukt získán s enantiomerním přebytkem 76 % *ee*. Tuto problematiku dále studoval Mgr. Michael Franc, DiS., kde optimalizace reakčních podmínek a studium rozsahu použití této reakce bylo předmětem studia jeho diplomové práce. Závěry a výsledky byly publikovány v odborném časopise.<sup>111</sup>



**Schéma 71:** Enantioselektivní adice benzothiofenonu **208** na ketimin **113a** za využití chirální bifunkční thiomocoviny.

V rámci tohoto projektu byl využit derivát *N*-fenylnhodaninu **167**, jako další sírný heterocyklus. V enantioselektivní adici derivátu rhodaninu **167** na ketimin **113a** v poměru 1:1 byla jako chirální organokatalyzátor použita opět thiomocovina **138** v toluenu při 25 °C (Schéma 72). Chirální adukt byl připraven s výtěžkem 46 %, dobrou diastereoselektivitou >20:1 *dr*, ale s nízkým enantiomerním přebytkem 34 % *ee*. V případě použití chirálního chinolonového alkaloidu chininu byl získán produkt s vyšším enantiomerním přebytkem (53% *ee*) a rovněž došlo k zvýšení výtěžku izolovaného diastereoisomeru na 85%.



**Schéma 72:** Enantioselektivní adice *N*-fenylnhodaninu **167** na ketimin **113a** za využití chirální bifunkční thiomocoviny.

Současně s naší skupinou na této organokatalytické enantioselektivní reakci pracovaly další dvě zahraniční výzkumné skupiny, které své výsledky publikovali v průběhu roku 2018 – viz kap. 2.6.2.<sup>85,86</sup> Z tohoto důvodu jsme se této problematice dále nevěnovali.

## 4.5 Enantioselektivní syntéza bis-spirosloučenin odvozených od oxindolu a pyrazolonu

Poznatky získané během studia enantioselektivních adičních reakcí  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanů **207** a benzothiofenonu **208** na ketiminy **113**, jsme následně využili pro syntézu spirocyklických sloučenin obsahující oxindolový skelet. Pro přípravu chirálních heterocyklických bis-spirosloučenin odvozených od oxindolu a pyrazolonu **163** byl navržen koncept zahrnující organokatalytickou Mannichovu reakci s následnou hydroaminační reakcí (Schéma 73). Tento koncept efektivně spojuje organokatalýzu s katalýzou pomocí komplexů tranzitních kovů, což se v dnešní době ukazuje, jako zajímavá alternativa pro budoucí směřování asymetrické syntézy. Enantioselektivní adice derivátů pyrazolonu za využití bifunkčních organokatalyzátorů byla popsána už dříve skupinou Wang a Pedra (kap. 2.6.2). Naším záměrem bylo využít derivát alkynylovaného pyrazolonu **163** v enantioselektivní organokatalytické adiční reakci na ketimin **113a** odvozený od isatinu. Poté příslušný adukt transformovat pomocí hydroaminace na bis-spirocyklickou sloučeninu za využití kovového katalyzátoru (Schéma 73).

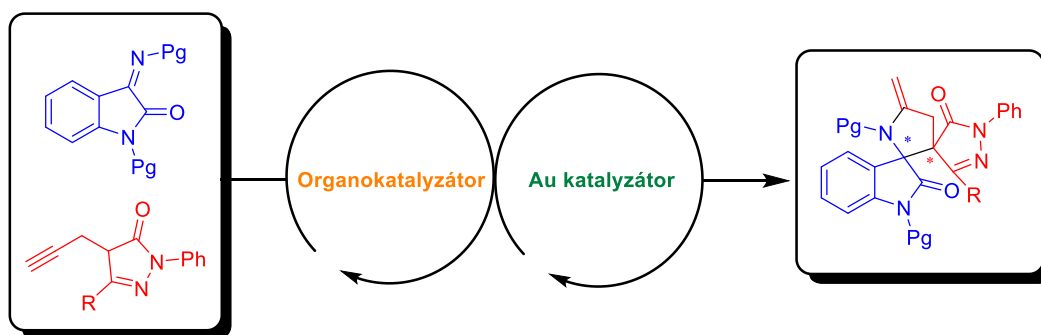
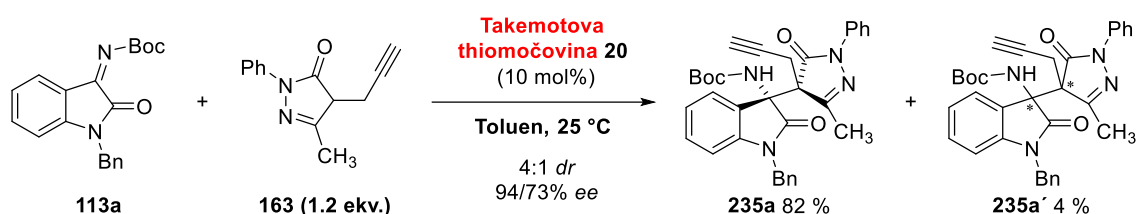


Schéma 73: Koncept navržený pro přípravu chirálních bis-spirosloučenin.

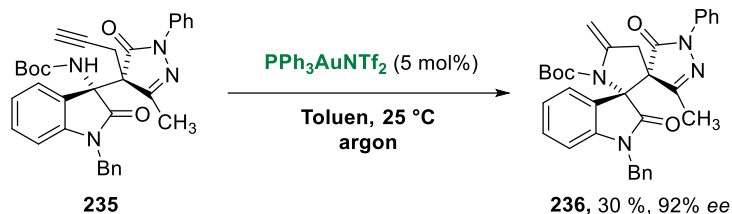
### 4.5.1 Hledání optimálních reakčních podmínek

Pro navrženou enantioselektivní reakci byly nejprve syntetizovány výchozí látky. Příslušné ketiminy **113a-r** byly připraveny podle postupů popsanych v kap. 4.1.1 a alkynylovaný pyrazolon **163** byl připraven dle publikované metody Bc. Martinem Nigrínim.<sup>112</sup> Modelová reakce byla provedena s derivátem ketiminu **113a** odvozeným od isatinu a alkynylovaným pyrazolonem **163** v toluenu v poměru 1:1,2 za katalýzy bifunkčním Takemotovým katalyzátorem **20**. Reakce proskytla adiční produkty **235a/235a'** ve výtěžcích 82/4%, s diastereoselektivitou 4:1 *dr* a enantioselektivitou 94/73% *ee* (Schéma 74). Následná hydroaminace majoritního diastereoisomeru aduktu **235a** byla provedena v toluenu při 25 °C za katalýzy  $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ , který byl čerstvě

připraven z  $\text{PPh}_3\text{AuCl}$  a  $\text{AgNTf}_2$ . Výběr katalytického systému byl proveden s ohledem na poznatky známé z literatury.<sup>104</sup> Reakce byla ukončena po 18 h po dosažení plné konverze aduktu **235a** na produkty. Reakční směs byla poměrně náročná na separaci s velkým množstvím produktů. Byl izolován majoritní produkt hydroaminace s *exo*-cyklickou dvojnou vazbou **236** ve výtěžku 30 % s enantiomerním přebytkem 92 % *ee* (Schéma 75).



**Schéma 74:** Enantioselektivní adice pyrazolonu **163** na ketimin **113a** za katalýzy.

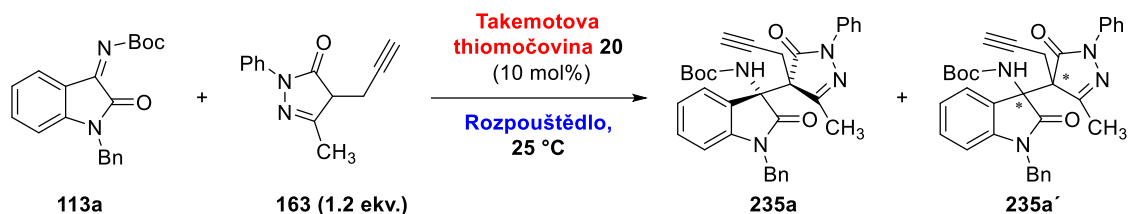


**Schéma 75:** Hydroaminace aduktu **235a** na bis-spirosloučeninu **236**.

Díky pozitivnímu výsledku počáteční Mannichovy a hydroaminační reakce, byla naše pozornost věnována nalezení optimálních reakčních podmínek pro každou část sekvenční reakce zvlášť. Nejprve jsme se zaměřili na vliv rozpouštědla v adiční reakci pyrazolonu **163** na ketimin **113a** v přítomnosti různého rozpouštědla za použití bifunkční Takemotovy thiomocoviny **20** (Tabulka 10). V chlorovaném rozpouštědle (DCM) byly získány izolované diastereoizomery v poměru 2,9:1 a ve výtěžcích 73/20 % s enantiomerními přebytky 70/69% *ee* (Tabulka 10, Reakce 3). Za použití různých etherických rozpouštědel (Tabulka 10, Reakce 4-6), bylo dosaženo uspokojivých výtěžků látek **235a** a **235a'** (76-81 %/10-14 %). V THF bylo dosaženo lepší diastereoselektivity reakce než při použití toluenu, ale enantioselektivita reakce byla značně snížena. V nepolárním heptanu (Tabulka 10, Reakce 2) reakce neposkytla požadovaný produkt a to z důvodu špatné rozpustnosti ketiminu **113a**. Polární protické rozpouštědlo MeOH (Tabulka 10, Reakce 8) poskytlo adukt **235a/235a'** ve výtěžku 51/20 % a s nižší selektivitou. V tomto rozpouštědle docházelo též ke konkurenční adici methoxidového aniontu na ketimin **113a**. Dle  $^1\text{H}$  NMR reakční směsi tato látka vznikala z 25 %. V případě dipolárních aprotických rozpouštědel DMF a  $\text{CH}_3\text{CN}$  (Tabulka 10, Reakce 9, 10) byly rovněž získány produkty **235a/235a'** v dobrých výtěžcích 58-64 %/33-36 %, ale se sníženou diastereoselektivitou reakce 1,8:1 *dr* i enantiomerními

přebytky 45-67%/3-33% *ee*. Ze všech testovaných rozpouštědel se ukázal jako nejvhodnější toluen, ve kterém bylo dosaženo nejlepších výsledků s ohledem na výtěžek a enantioselektivitu reakce (Tabulka 10, Reakce 1).

**Tabulka 10:** Studium vlivu rozpouštědla na adiční reakci pyrazolonu na ketimin .

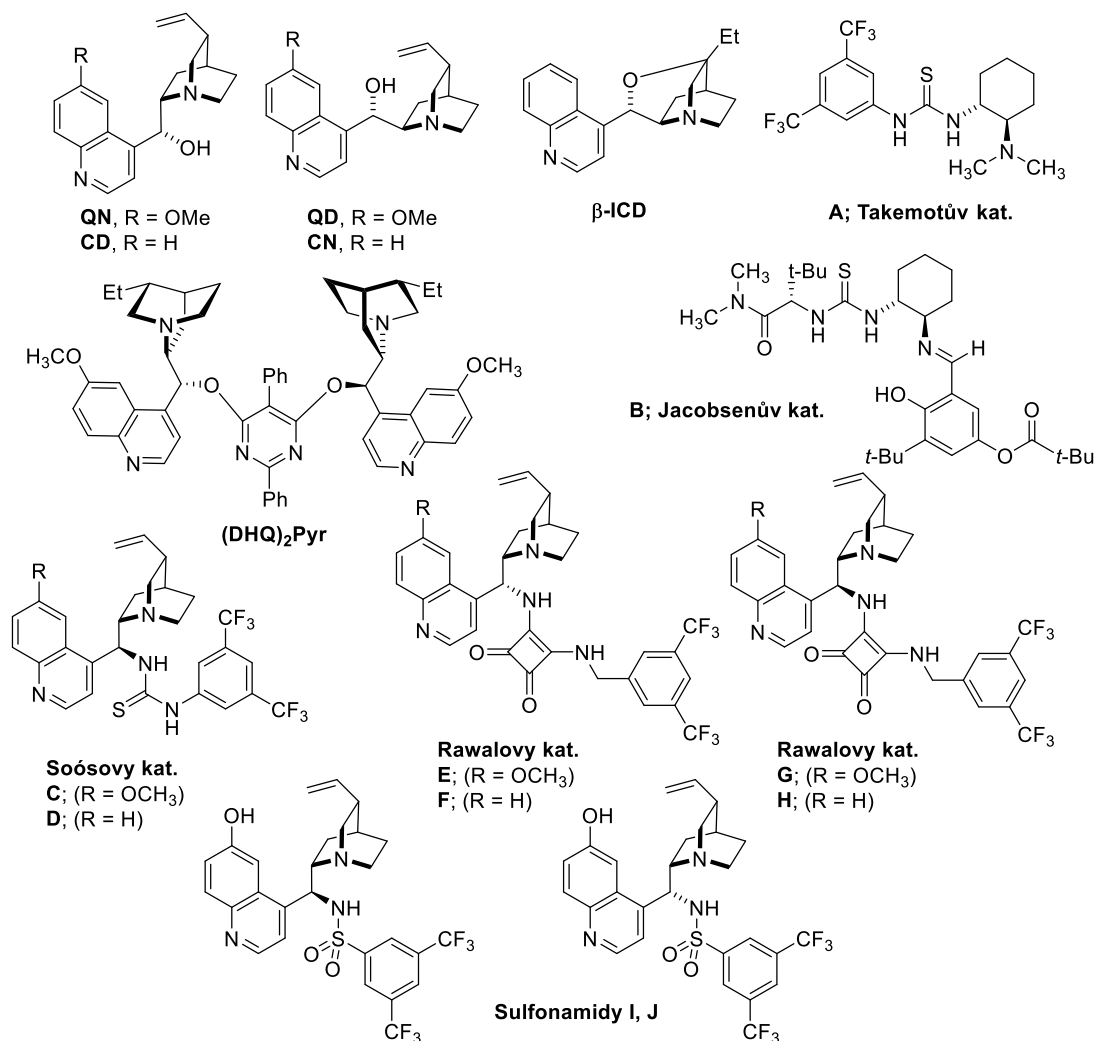


Reakce	Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek 235a/235a' [%] <sup>c</sup>	<i>Dr</i> <sup>b</sup>	<i>Ee</i> 235a/a' [%] <sup>a</sup>
1	toluen	1.5 h	82/4	4:1	94/73
2	heptan	6 d	-	n.d.	-
3	DCM	1.5 h	73/20	2.9:1	70/69
4	THF	2 h	81/13	5:1	69/65
5	Et <sub>2</sub> O	2 h	76/14	3.5:1	91/75
6	MTBE	2 h	80/10	4.2:1	86/74
7	EtOAc	2 h	76/14	3.3:1	72/70
8	MeOH	2 h	51/20	3:1	26/13
9	CH <sub>3</sub> CN	2 h	64/33	1.8:1	67/33
10	DMF	24 h	58/38	1.8:1	45/3

<sup>a)</sup> IA kolona (heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b)</sup> Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c)</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

Následně byl hledán optimální organokatalyzátor s ohledem na výtěžek a selektivitu Mannichovy reakce. Nejrozličnější typy organokatalyzátorů od základních chinolinových alkaloidů přes jejich deriváty na bázi thiomocovin či amidů a sulfonamidů byly testovány. Rovněž byla použita Sharplesova báze (Obr. 15). Před testováním různých typů bifunkčních organokatalyzátorů byla provedena reakce bez použití organokatalyzátoru. Plné konverze výchozích látek bylo dosaženo až po 24 h (Tabulka 11, Reakce 1). Diastereoisomery **235a**, **235a'** byly izolovány po sloupcové chromatografii ve výtěžku 46/49 % v poměru 1:1 *dr*. Opticky inaktivní katalyzátor DABCO též poskytl diastereoisomerní produkty ovšem se zvýšenou diastereoselektivitou reakce na 7:1 *dr* (Tabulka 11, Reakce 2). Chirální β-isocupreidin se neukázal jako příliš vhodným organokatalyzátorem (Tabulka 11, Reakce 3). Produkty **235a**, **235a'** byly získány sice v dobrých výtěžcích (60/37 %), ale s velmi nízkým diastereoisomerním poměrem (1,6:1 *dr*) a též s nízkými enantiomerními

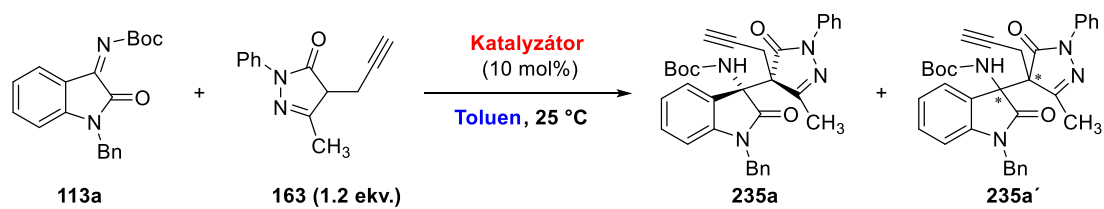
přebytky (6/60% *ee*). Nepříliš dobré výsledky adiční reakce pyrazolonu **163** na ketimin **113a** přineslo použití Sharplesovy báze **(DHQ)<sub>2</sub>Pyr** (Tabulka 11, Reakce 4). Poté byly provedeny reakce za katalýzy chinolinovými alkaloidy (Tabulka 11, Reakce 5-8).



**Obrázek 15:** Testované organokatalyzátory v enantioselektivní reakci ketiminu s propargylovaným pyrazolonem.

Zde byl pozorován vzestupný trend diastereoselektivity reakce až na 5,5:1 v případě použití chinidinu. Avšak u chinolinových alkaloidů enantioselektivita reakce nedosahovala vysokých hodnot (13-49%/1-11% *ee*) v porovnání s Takemotovou thimočovinou **A** (Tabulka 11, Reakce 9). Z tohoto důvodu jsme se zaměřili na další typy chirálních thimočovín, a poté i na chirální amidy či sulfonamidy. Jacobsenova thimočovina **B** se ukázala jako zcela neefektivní pro katalýzu reakce s ohledem na její selektivitu (Tabulka 11, Reakce 10). Proto další typy Jacobsenových thimočovín nebyly testovány. V případě katalýzy Soósovou thimočovinou **C**, **D** odvozenou od chinolinových alkaloidů byl pozorován velký nárůst selektivity reakce (14:1 *dr*, až 96/65 % *ee*) (Tabulka 11, Reakce 11-12).

**Tabulka 11:** Studium vlivu katalyzátoru na adiční reakci pyrazolonu na ketimin .



Reakce	Katalyzátor	Čas [h]	Výtěžek 235a/235a' [%] <sup>c</sup>	<i>Dr</i> <sup>b</sup>	<i>Ee</i> 235a/a' [%] <sup>a</sup>
1	bez katalyzátoru	24 h	46/49	1:1	rac
2	DABCO	2 h	81/13	7:1	rac
3	$\beta$ -isocupreidin	1.5 h	60/37	1.6:1	6/60
4	(DHQ) <sub>2</sub> Pyr	20 h	71/25	2.4:1	-47/21
5	QN	1.5 h	77/12	4.5:1	-49/-7
6	QD	1.5 h	82/14	5.5:1	36/10
7	CN	2 h	79/18	4:1	13/-1
8	CD	1 h	76/15	3.5:1	-26/11
9	Takemotova thiomocovina <b>A</b>	1.5 h	82/4	4:1	94/73
10	Jacobsenova thiomocovina <b>B</b>	24 h	55/41	1.1:1	-1/1
11	Soósova thiomocovina <i>epi</i> -QN <b>C</b>	1 h	90/5	14:1	96/65
12	Soósova thiomocovina <i>epi</i> -CD <b>D</b>	1 h	89/6	14:1	96/57
13	Rawalův amid <i>epi</i> -QN <b>E</b>	1 h	94/stopy	>20:1	97/n.d.
14	Rawalův amid <i>epi</i> -QD <b>G</b>	2 h	91/5	20:1	-97/66
15	Rawalův amid <i>epi</i> -CN <b>H</b>	3 h	84/7	10:1	-92/34
16	Rawalův amid <i>epi</i> -CD <b>F</b>	4 h	85/8	7:1	83/24
17	Sulfonamid <i>epi</i> -QN <b>I</b>	3 h	85/3	15:1	91/21
18	Sulfonamid <i>epi</i> -QD <b>J</b>	6 h	80/12	6:1	-56/-11

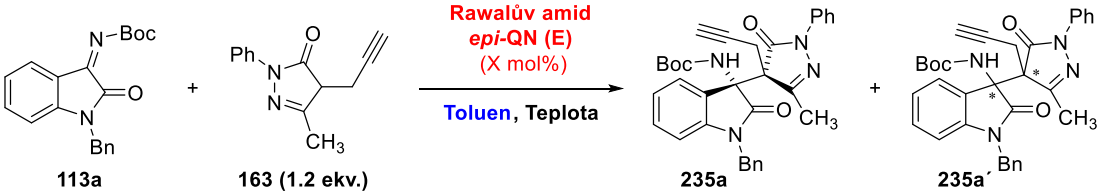
<sup>a)</sup> IA kolona (heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b)</sup> Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c)</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

Rawalovy amidy **E**, **F**, **G**, **H** odvozené od chinolinových alkaloidů poskytly produkty s výtěžkem 84-94 % pro majoritní diastereisomer a 5-8 % pro minoritní diastereoisomer (Tabulka 11, Reakce 13-16). Opět byl pozorován trend vzrůstající diastereoselektivity i enantioselektivity reakce v závislosti na konfiguraci chinolinového alkaloidu ve struktuře Rawalova organokatalyzátoru. Největší selektivitu Mannichovy reakce poskytl chirální bifunkční Rawalův katalyzátor odvozený od *epi*-chininu **E** (Tabulka 11, Reakce 13). Za jeho použití byl získán pouze majoritní diastereoisomer ve výtěžku 94 % s enantiomerním přebytkem 97 % *ee*. Diastereoselektivita reakce byla >20:1 *dr*. Posledními testovanými organokatalyzátory byly chirální sulfonamidy **I**, **J** odvozené od

chinolinových alkaloidů (Tabulka 11, Reakce 17-18). Při jejich použití však nebylo dosaženo tak vysoké selektivity reakce jako u Rawalových amidů.

Po nalezení vhodného katalyzátoru pro enantioselektivní adici alkynylovaného derivátu pyrazolonu **163** na ketimin odvozený od isatinu **113a**, bylo přikročeno ke studiu vlivu množství Rawalova organokatalyzátoru (Tabulka 12). Reakce byla provedena s rozdílným množstvím organokatalyzátoru v rozsahu od 20 mol% do 1 mol% (Tabulka 12, Reakce 1-5). Ve všech případech bylo dosaženo plné konverze ketiminu **113a** na adukt **235a** po 1 hodině se zachováním diastereoselektivity 20:1 *dr*. Adukty **235a** byly získány v excelentních výtěžcích 94-95 % pouze s minimálním vlivem na enantioselektivitu reakce (96-94% *ee*). Z výsledku vyplývá, že reakce poskytuje adiční produkt i za použití pouhého 1 mol% Rawalova amidu odvozeného od *epi*-chininu. Poté byly provedeny reakce, za zvýšené teploty a snížené teploty (Tabulka 12, Reakce 6-7). Adiční reakce pyrazolonu na ketimin při 50 °C umožnila vznik produktu **235a** v kratším čase (30 min), ale byl pozorován pokles diastereoselektivity reakce na 14:1 *dr*. Izolace pomocí sloupcové chromatografie poskytla oba příslušné diastereoisomery ve výtěžku 92/5 % s enantiomerními přebytky 94/5% *ee*. Při 0 °C Mannichova organokatalytická reakce proběhla s výtěžkem 94 %, kdy druhý diastereoisomer nebyl izolován. Enantioselektivita a diastereoselektivita reakce dosahovala vysokých hodnot (>20:1 *dr*, 99% *ee*).

**Tabulka 12:** Studium vlivu množství katalyzátoru a reakční teploty na adiční reakci pyrazolonu na ketimin.

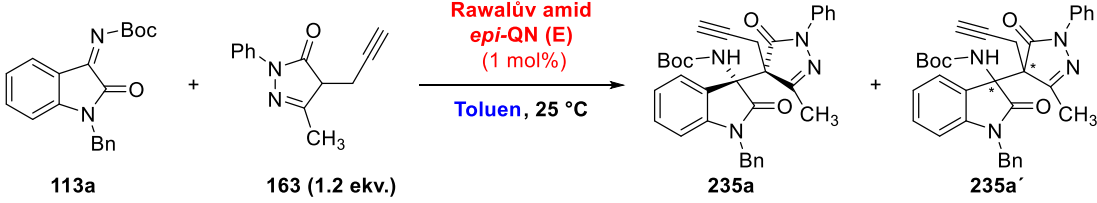


Reakce	Množství katalyzátoru	Teplota [°C]	Čas [h]	Výtěžek 235a/a' [%] <sup>c</sup>	<i>Dr</i> <sup>b</sup>	<i>Ee</i> [%] <sup>a</sup>
1	20 mol%	25	1 h	94/stopy	20:1	96/n.d.
2	10 mol%	25	1 h	94/stopy	>20:1	97/n.d.
3	5 mol%	25	1 h	95/stopy	>20:1	96/n.d.
4	2.5 mol%	25	1 h	95/stopy	>20:1	95/n.d.
5	1.0 mol%	25	1 h	95/stopy	>20:1	94/n.d.
6	1.0 mol%	50	0.5 h	92/5	14:1	94/35
7	1.0 mol%	0	8 h	94/n.d.	>20:1	99/n.d.

<sup>a)</sup> IA kolona (heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b)</sup> Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c)</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

Po vyřešení otázky ohledně typu a množství organokatalyzátoru, byl studován vliv koncentrace, kdy byla koncentrace vztažena na ketimin **113a** (Tabulka 13). Tyto reakce byly provedeny při laboratorní teplotě. Při zvyšování koncentrace reakční směsi od (0,1 do 0,4 M) byl pozorován pouze mírný pokles výtěžku reakce (Tabulka 13, Reakce 1-3). Při opačném trendu, tedy snížení koncentrace byl pozorován opět snížený výtěžek (90 %) při koncentraci 0,02 M (Tabulka 13, Reakce 5). Ohledně selektivity organokatalytické adiční reakce lze konstatovat, že koncentrace reakční směsi má jen minimální vliv na selektivitu reakce. Ve všech případech byl produkt **235** získán s výbornou diastereoselektivitou >20:1 *dr* i enantiomerními přebytky 94-96% *ee*.

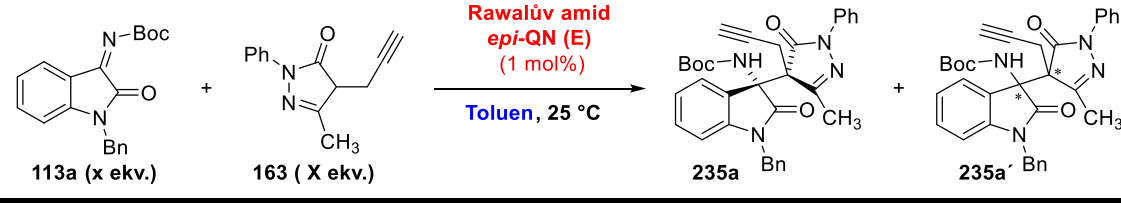
**Tabulka 13:** Studium vlivu množství rozpouštědla na adiční reakci pyrazolonu na ketimin.



Reakce	Koncentrace[M]	Objem [ml]	Čas [h]	Výtěžek 235a/235a' [%] <sup>c</sup>	<i>Dr</i> <sup>b</sup>	<i>Ee</i> [%] <sup>a</sup>
1	0.1	1	1 h	95/stopy	>20:1	94/n.d.
2	0.2	0.5	0.5 h	92/stopy	>20:1	95/n.d.
3	0.4	0.25	0.5 h	91/stopy	>20:1	94/n.d.
4	0.05	2.0	1 h	94/stopy	>20:1	95/n.d.
5	0.02	5.0	2 h	90/stopy	>20:1	96/n.d.

<sup>a</sup>) IA kolona (heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b</sup>) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup>) Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

**Tabulka 14:** Studium vlivu poměru reaktantů na adiční reakci pyrazolonu na ketimin.



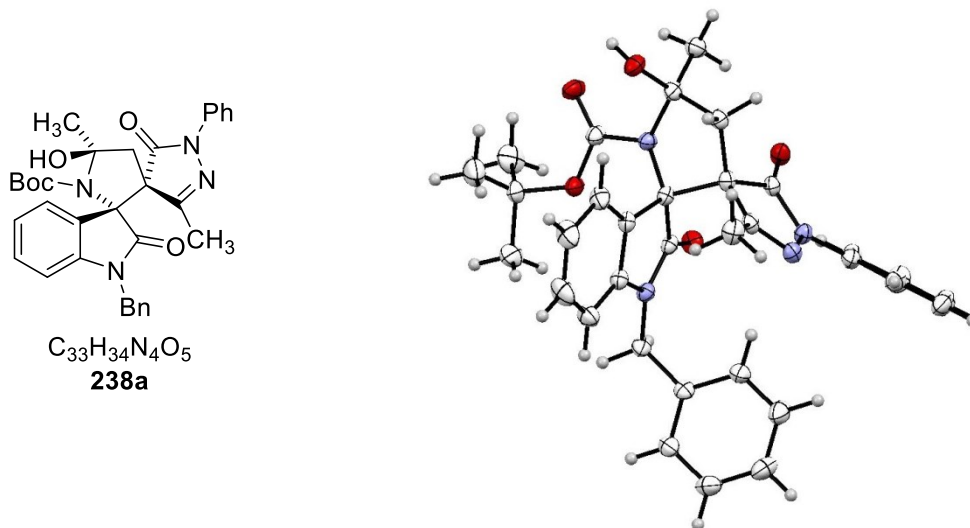
Reakce	113a	163	Konverze 113a [%] <sup>b</sup>	Čas [h]	Výtěžek 235a/235a' [%] <sup>c</sup>	<i>Dr</i> <sup>b</sup>	<i>Ee</i> 235a/a' [%] <sup>a</sup>
1	1.0	1.2	100	1 h	94/stopy	>20:1	97/n.d.
2	1.0	1.0	94	2 h	90/stopy	20:1	94/n.d.
3	1.2	1.0	100 of 2	2 h	94/stopy	>20:1	94/n.d.

<sup>a</sup>) IA kolona (heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b</sup>) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup>) Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

Poslední optimalizací prvního adičního kroku byla studie vlivu poměru reaktantů na výtěžek a selektivitu v enantioselektivní Mannichově reakci pyrazolonu **163** na ketimin **113a** (Tabulka 14). Z výsledků bylo potvrzeno, že je nutné použít mírný přebytek pyrazolonu **163**, neboť reakce provedená v poměru 1:1 výchozích látek neposkytla plnou konverzi ketiminu **113a** na produkt **235a** (Tabulka 14, Reakce 2). Při nedosažení plné konverze lze pak pozorovat nižší výtěžek, a to z důvodu obtížnější separace produktu **235a** od nezreagovaného ketiminu **113a**.

V momentě, kdy byly nalezeny optimální reakční podmínky pro Mannichovu organokatalytickou reakci, byla naše pozornost soustředěna na optimalizaci hydroaminační reakce. Nejprve byla testována hydroaminační reakce v přítomnosti různých kovových katalyzátorů (Tabulka 15). Z výsledků uvedených v tabulce 15 je patrné, že pouze AuCl poskytl hydroaminační produkt **236a** s *exo*-cyklickou násobnou vazbou. Dále byl pozorován vznik produktu s *endo*-cyklickou dvojnou vazbou **237a**. Avšak kromě těchto dvou bis-spirosloučenin byl dle <sup>1</sup>H NMR reakční směsi pozorován vznik dalšího neznámého produktu **238a**. Látka **238a** byla izolována ve výtěžku 11 %, ale ani za použití korelovaných 2D MNR spekter nebylo možné přesně zjistit, o jakou látku se jedná. Obě struktury oxindolu i pyrazolonu byly v NMR spektrech přítomny, ale zda došlo u této látky **238a** též k uzavření pyrrolidinového kruhu na příslušnou bis-spirosloučeninu, nebylo jasné. Jediné údaje, které korelační 2D NMR spektra poskytly, byly, že struktura neobsahuje *exo*-cyklickou násobnou vazbu. Na druhou stranu byla ve spektrech objevena nová methylová skupina a volný atom vodíku, který musel být přítomen na heteroatomu. Tímto heteroatomem mohl být pravděpodobně dusík. To by ale znamenalo, že u produktu **238a** nedošlo k uzavření na bis-spirosloučeninu, neboť Boc skupina byla stále přítomna. Pro ověření tohoto předpokladu bylo naměřeno hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením látky **238a**. Výsledky z něj získané nepotvrzovaly tvorbu látky s otevřeným pyrrolidinovým cyklem. Potvrzení konečné struktury neznámého produktu **238a** bylo provedeno pomocí rentgenostrukturní analýzy (Obr. 16). Bylo zjištěno, že neznámá izolovaná sloučenina **238a** je rovněž bis-spirosloučenina **238a**, u které došlo k adiční reakci vody na *exo*-cyklickou násobnou vazbu. Naměřené hmotnostní spektrum odpovídalo této struktuře. Příslušné bis-spirosloučeniny **236a**, **237a**, **238a** byly získány ve výtěžku 51/11/11 % s enantiomerními přebytky 98% *ee* pro bis-spirosloučeniny **236a**, **237a**. Bis-spirosloučenina **2328a**, obsahující nové stereogenní centrum, vznikala též ve vysoké optické čistotě s diastereoselektivitou 20:1 *dr* a enantiomerním přebytkem 98% *ee*. Díky

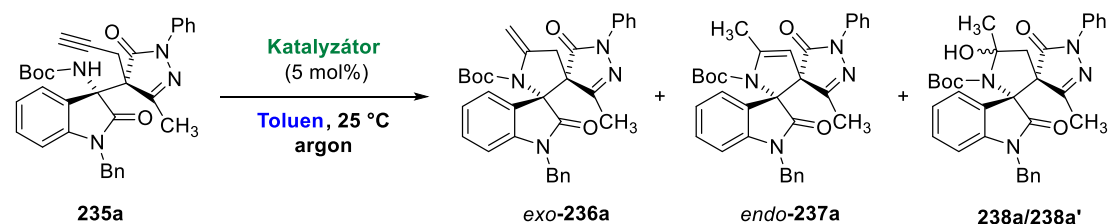
tomuto zjištění byl proveden kontrolní experiment, zda hydratační reakce probíhá bez katalýzy či pouze v přítomnosti zlatného katalyzátoru. Tvorba produktu **238a** však nebyla pozorována v případě reakce izolované spirosloučeniny **236a** v přítomnosti vody.



**Obrázek 16:** Rentgenostrukturní analýza produktu **238a**.

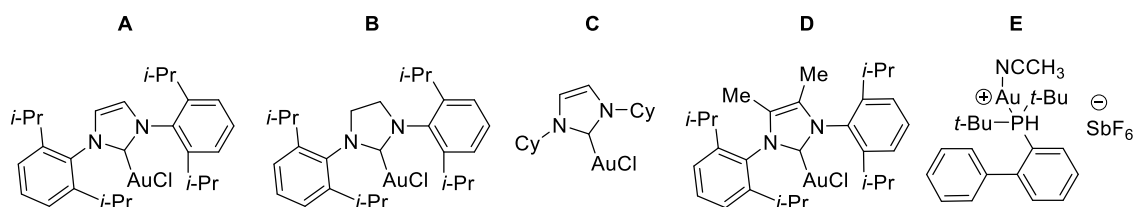
Vzhledem k tomu, že se zlatné ionty ukázaly jako vhodné pro katalýzu hydroaminační reakce, tak byly testovány další komplexy přechodných kovů obsahující zlato v oxidačním stupni +I. Pozornost byla věnována především karbenovým katalyzátorům (**A-E**) obsahujícím Au (Obr.: 17) (Tabulka 15, Reakce 7-11). Echavarrenův katalyzátor (**E**) (Tabulka 15, Reakce 11) poskytl produkty hydroaminace **236a**, **237a**, **238a** ve výtěžku 59/7/10 %. Poměr produktů *exo/endo* dosahoval hodnoty 6:1 a produkt **238a** byl opět získán s diastereoselektivitou 20:1 *dr*. Hydroaminační reakce katalyzované ostatními zlatnými katalyzátory (**B**, **C**, **D**) neposkytovaly požadované produkty, kdy v reakční směsi byl přítomen pouze adukt **236a**. Důvodem snížené reaktivity těchto katalyzátorů byla jejich malá rozpustnost v toluenu. Z tohoto důvodu byl chloridový anion v zlatných komplexech nahrazen protiontem zvyšující rozpustnost v toluenu. Pokud byl smíchán  $AgNTf_2$  s  $PPh_3AuCl$  v toluenu, došlo k vysrážení  $AgCl$  a vzniku komplexu  $PPh_3AuNTf_2$ . Tímto způsobem *in-situ* připravený zlatný katalyzátor byl otestován v hydroaminační reakci aduktu **235a** (Tabulka 16, Reakce 1). Katalyzátor  $PPh_3AuNTf_2$  poskytl požadované bis-spirosloučeniny s výtěžkem 56/9/7 %, se selektivitou reakce *exo/endo* 5.7:1 a s diastereoselektivitou 20:1 *dr* a s 97% enantiomerním přebytkem produktu **238a**.

**Tabulka 15:** Hledání optimálního komplexu přechodného kovu pro katalýzu hydroaminace.



Reakce	Katalyzátor	Konverze Xa [%]	Čas [h]	Výtěžek 236/237/238 [%] <sup>c</sup>	exo/endo <sup>b</sup>	Dr 238a <sup>b</sup>	Ee 238a [%] <sup>a</sup>
1	(PPh <sub>3</sub> )AuCl	0	5 d	-	-	-	-
2	AuCl	100	2 h	51/11/11	2.2:1	20:1	98
3	InOTf <sub>3</sub>	0	5 d	-	-	-	-
4	AgNTf <sub>2</sub>	0	5 d	-	-	-	-
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	0	5 d	-	-	-	-
6	CuOTf <sub>2</sub>	0	5 d	-	-	-	-
7	IprAuCl <b>A</b>	0	5 d	-	-	-	-
8	<b>B</b>	0	5 d	-	-	-	-
9	<b>C</b>	0	5 d	-	-	-	-
10	<b>D</b>	0	5 d	-	-	-	-
11	Echavarren <b>E</b>	100	2 h	59/7/10	6:1	20:1	97

<sup>a</sup>) IA kolona (Heptan/*iso*-Propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b</sup>) Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup>) Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.



**Obrázek 17:** Testované zlatné komplexy jako katalyzátory.

Vzhledem k pozitivnímu výsledku byly následně provedeny reakce za účasti katalyzátorů připravených *in-situ* z PPh<sub>3</sub>AuCl a různých druhů stříbrných solí (AgSbF<sub>6</sub>, AgOTf a AgOAc) (Tabulka 16, Reakce 2-4). AgNTf<sub>2</sub> se ukázala jako nejvhodnější stříbrná sůl pro přípravu zlatných komplexů s ohledem na výtěžek a selektivitu reakce. Z tohoto důvodu byla tato sůl použita i v reakcích se zlatnými karbenovými katalyzátory a chloridem zlatným (Tabulka 16, Reakce 5-10). Zlatný katalyzátor IprAuCl (**A**) v kombinaci s AgNTf<sub>2</sub> poskytl produkty hydroaminační reakce s výtěžky 62/9 %. Poměr *exo/endo* dosáhl hodnoty 6,2:1 a enantiomerní přebytek **236a**, **237a** byly zachovány (98/98% *ee*), neboť stereoselektivita reakce je určena během Mannichovy reakce. Diastereomerně čistý produkt **238a** s následnou adicí vody byl připraven

ve výtěžku 12 % a s diastereoselektivitou 20:1 *dr*. Výsledky získané při použití těchto katalytických podmínek byly shlednány jako nejlepší pro následující studium rozsahu reakce. Nutno dodat, že byly též provedeny reakce se shodným katalytickým systémem, ale při použití většího či menšího množství katalyzátoru (Tabulka 16, Reakce 11, 12). Při navážce 10 mol% IPrAuCl s 10 mol% AgNTf<sub>2</sub> reakce poskytla bis-spirosloučeniny **236a**, **237a**, **238a**, ale s nižším výtěžkem i poměrem *exo/endo* cyklické dvojné vazby. V případě použití pouhých 2,5 mol% katalyzátoru byla pozorována snížená reaktivita, kdy reakce neproběhla s plnou konverzí na příslušné produkty ani po 5 dnech. V neposlední řadě byl testován námi zvolený katalytický systém při různé reakční teplotě (Tabulka 16, Reakce 13, 14). Při teplotě 50 °C hydroaminace dává požadované bis-spiro sloučeniny, ovšem ve snížených výtěžcích 21/11/21% a též s nižším poměrem *exo/endo* produktů. Hydroaminace provedená při 0 °C neposkytovala žádný produkt. Dle <sup>1</sup>H NMR analýzy byl přítomen pouze adukt **235a**.

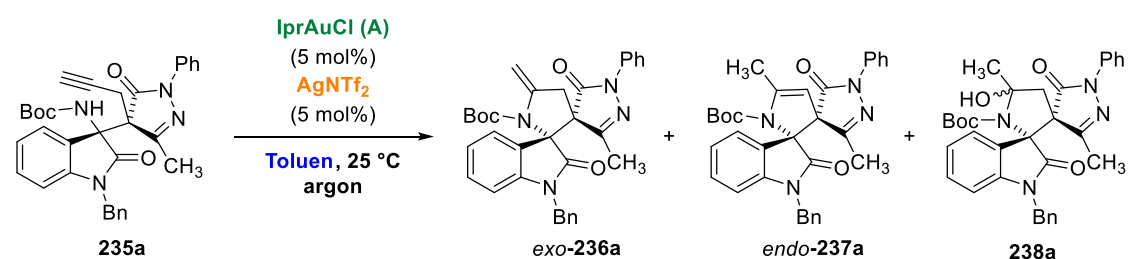
**Tabulka 16:** Hledání optimálního zlatného komplexu přechodného kovu pro katalýzu hydroaminace.

Reakce	Katalyzátor	Additivum	Konv. 235a [%]	Čas [h]	Výtěž. 236-238 [%] <sup>c</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>b</sup>	<i>Dr</i> 238a <sup>b</sup>
1	(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgNTf <sub>2</sub>	100	4 h	56/9/7	5.7:1	20:1
2	(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgSbF <sub>6</sub>	100	3 h	41/7/14	5.7:1	20:1
3	(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgOTf	20	5 d	5/stopy/11	2.5:1	20:1
4	(PPh <sub>3</sub> )AuCl	AgOAc	0	5 d	-	-	-
5	AuCl	AgNTf <sub>2</sub>	100	5 d	0/0/18	n.d.	20:1
6	lprAuCl <b>A</b>	AgNTf <sub>2</sub>	100	20 h	62/9/12	7:1	20:1
7	<b>B</b>	AgNTf <sub>2</sub>	100	3 h	60/12/6	5.9:1	20:1
8	<b>C</b>	AgNTf <sub>2</sub>	43	5 d	0/0/30	n.d.	20:1
9	<b>D</b>	AgNTf <sub>2</sub>	100	20 h	44/8/18	6:1	20:1
10	Echavarren <b>E</b>	AgNTf <sub>2</sub>	100	6 h	36/9/15	5:1	20:1
11	lprAuCl <b>A</b> (10 mol%)	AgNTf <sub>2</sub> (10 mol%)	100	20 h	55/12/10	5.5:1	20:1
12	lprAuCl <b>A</b> (2.5 mol%)	AgNTf <sub>2</sub> (2.5 mol%)	40	5 d	9/stopy/25	4.6:1	20:1
13 <sup>d</sup>	lprAuCl <b>A</b> (5 mol%)	AgNTf <sub>2</sub>	95	5 d	21/11/21	4.3:1	20:1
14 <sup>e</sup>	lprAuCl <b>A</b> (5 mol%)	AgNTf <sub>2</sub>	0	5 d	-	-	-

<sup>a)</sup> IA kolona (Heptan/iso-Propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b)</sup> Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c)</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii. <sup>d)</sup> Reakce při 50 °C. <sup>e)</sup> Reakce při 0 °C.

Po nalezení vhodného katalytického systému pro hydroaminační reakci, byla provedena série reakcí v různých rozpouštědlech (Tabulka 17). Kromě toluenu byly produkty **236a**, **237a**, **238a** získány například v dichlormethanu ve výtěžku 49/21/9 %, ale s nižším poměrem *exo/endo* (2,7:1). Produkt **238a** byl získán s diastereoselektivitou 20:1 *dr* a enantiomerním přebytkem 98 % (Tabulka 17, Reakce 3). Další testovaná rozpouštědla (etherická nebo ethyl-acetát) vykazovaly nižší reaktivitu a též výsledky nedosahovaly vysokých hodnot v porovnání s toluenem (Tabulka 17, Reakce 4-7). Nepolární heptan či polární MeOH nebo i dipolárně aprotický DMF neposkytovaly žádný produkt (Tabulka 17, Reakce 2, 8, 10). V neposlední řadě bylo provedeno testování vlivu koncentrace na reakci (Tabulka 17, Reakce 11, 12). Bylo pozorováno, že vyšší koncentrace reakční směsi vede k poklesu výtěžků i poměru *exo/endo* produktů. Při provedení reakce s nižší koncentrací reakční směsi nebyl pozorován výrazný vliv na reaktivitu i selektivitu reakce.

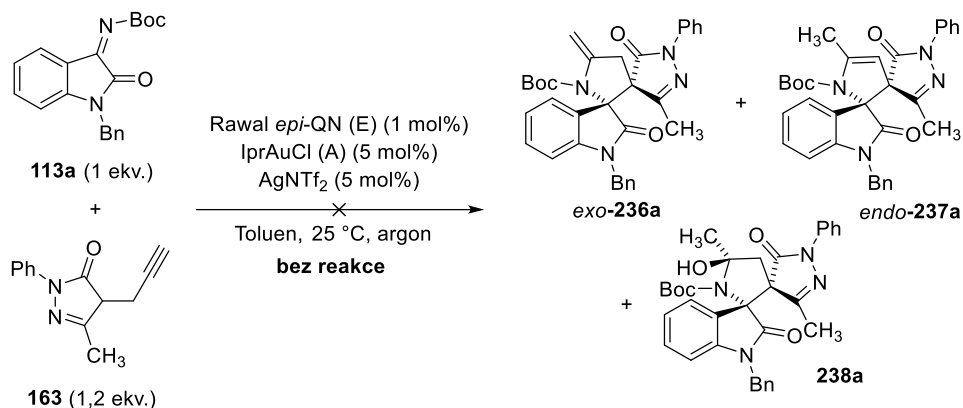
**Tabulka 17:** Hledání optimálního rozpouštědla pro hydroaminační reakci.



Reakce	Rozpouštědlo	Konv. 235a [%]	Čas [h]	Výtěžek 236/237/238 [%] <sup>c</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>b</sup>	<i>Dr</i> 238a <sup>b</sup>
1	Toluen	100	20 h	62/9/12	7:1	20:1
2	Heptan	0	4 d	-	-	-
3	DCM	100	2 h	49/21/9	2.7:1	20:1
4	THF	40	4 d	10/2/25	6:1	20:1
5	Et <sub>2</sub> O	25	4 d	n.d./n.d./20	-	20:1
6	MTBE	52	48 h	n.d./n.d./46	-	20:1
7	EtOAc	45	4 d	10/2/32	4.3:1	20:1
8	MeOH	<5	4 d	-	-	-
9	CH <sub>3</sub> CN	95	4 d	23/5/67	4.6:1	20:1
10	DMF	0	4 d	-	-	-
11	Toluen; 0,5 ml, 0,2M	70	4 d	24/10/15	3.6:1	20:1
12	Toluen; 2,0 ml, 0,05M	100	24 h	44/10/11	5.7:1	20:1

<sup>a)</sup> IA kolona (Heptan/*iso*-Propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b)</sup> Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c)</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

Po nalezení optimálních reakčních podmínek jak Mannichovy, tak hydroaminační reakce bylo naším cílem provést reakci jako *one-pot* sekvenční reakci (Schéma 76). Sekvenční reakce byla provedena v toluenu při 25°C s poměrem 1:1,2 příslušného ketiminu **113a** a propargylovaného pyrazolonu **163**. Po dosažení plné konverze ketiminu na adukt **235a** za 1 h, byla reakční směs přikapána k *in-situ* připravenému zlatnému katalyzátoru v toluenu. Reakce byla sledována dle TLC a <sup>1</sup>H NMR.

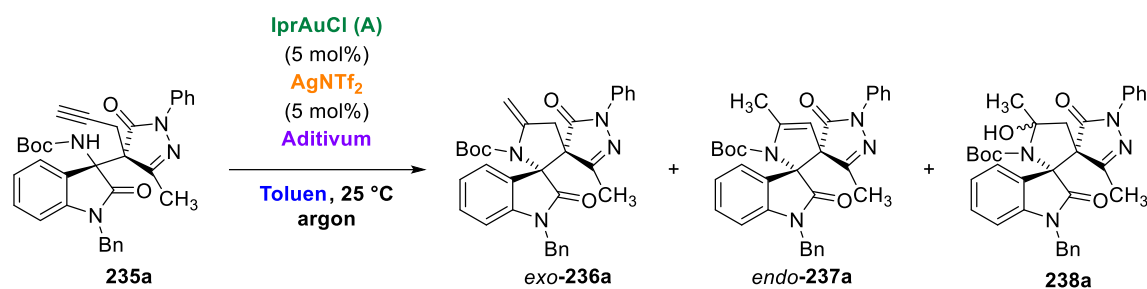


**Schéma 76:** Enantioselektivní *one-pot* Mannichova/hydroaminační reakce.

Bohužel tato *one-pot* reakce neposkytla žádný produkt hydroaminační reakce ani po 5 dnech. V reakční směsi byl stále přítomen pouze adukt **235a**. Z tohoto důvodu byly provedeny hydroaminační reakce příslušného aduktu **235a** v přítomnosti různých aditiv, které mohly být přítomny v reakční směsi *one-pot* reakce (Tabulka 18). Účelem těchto hydroaminací bylo určit, které aditivum by mohlo mít nežádoucí vliv na průběh studované *one-pot* reakce. Přítomnost 1 mol% Rawalova organokatalyzátoru v hydroaminační reakci jednak výrazně prodloužila reakční dobu hydroaminace, a jednak vedla ke snížení tvorby spirosloučeniny s *endo*-cyklickou násobnou vazbou **237a** (Tabulka 18, Reakce 1). Přídavek isatinu **209a** (20 mol%), který se může v reakční směsi objevit v důsledku nechtěné hydrolyzy ketiminu **113a**, má také vliv na hydroaminaci (Tabulka 18, Reakce 2). Dle TLC byl pozorován vznik bis-spirosloučenin **236a-238a**, kde bis-spirosloučenina **238a** byla ve výrazném nadbytku. Látka **238a** byla připravena s výtěžkem 65 %. Pokud bylo do reakční směsi hydroaminační reakce přidáno 20 mol% propargylovaného pyrazolonu **163**, tak nedocházelo ke konverzi aduktu **235a** na spirosloučeniny dle <sup>1</sup>H NMR spektra reakční směsi (Tabulka 18, Reakce 3). Pravděpodobným důvodem, proč tato reakce neposkytla produkty **236a-238a**, byla možná konkurenční koordinace zlatného katalyzátoru k trojně vazbě propargylovaného pyrazolonu a ne k trojně vazbě aduktu

**235a.** Posledním studovaným aditivem v hydroaminační reakci byl ketimin **113a** (20 mol%) (Tabulka 18, Reakce 4). Po 24 hodinách bylo dosaženo plné konverze pyrazolonu na bis-spirosloučeniny **236a-238a**, které byly následně izolovány pomocí sloupcové chromatografie ve výtěžcích 39/12/11 %. Poměr produktů s *exo/endo*-cyklickou dvojnou vazbou byl 5,3:1. Všechny látky byly získány ve vysoké optické čistotě. Z uvedených reakcí vyplývá, že nežádoucí látkou pro následnou hydroaminaci je pouze přebytek propargylovaného pyrazolonu **163**, neboť v ostatních případech použitých aditiv lze očekávat vznik spirosloučenin. Na druhou stranu provedení *one-pot* reakce v poměru reaktantů 1:1 také nevedlo k získání požadovaných spirosloučenin **236a-238a**. Studium této reakce ve *one-pot* provedení bude dále testováno. Zejména se zaměříme na eliminaci vlivu lewisovskými bazickými charakteru chirálního organokatalyzátoru. Tato problematika bude studována Bc. Martinem Nigrínim v jeho diplomové práci spolu s rozahem použití derivátů propargylovaných pyrazolonů.

**Tabulka 18:** Teatování vlivu aditiv na *one-pot* sekvenční reakci.



Reakce	Aditivum	Konv. 235a [%]	Čas [h]	Výtěžek 236/237/238 [%]	<i>exo/endo</i>	<i>Dr</i> 238a
1	Rawalův amid - <i>epi</i> QN (1 mol%)	86	10 d	49/stopy/3	>20:1	20:1
2	isatin <b>209a</b> (20 mol%)	73	5 d	0/0/65	n.d.	20:1
3	pyrazolon <b>163</b> (20 mol%)	0	5 d	-	-	-
4	ketimin <b>113a</b> (20 mol%)	100	24 h	39/12/11	5.3:1	20:1

<sup>a)</sup> IA kolona (Heptan/*iso*-Propanol, 80:20, 1ml/min). <sup>b)</sup> Určeno pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c)</sup> Izolovaný výtěžek po kolonové chromatografii.

## 4.5.2 Vymezení rozsahu použití Mannichovy reakce

Z důvodů prozatím neuspěšné *one-pot* sekvenční reakce, jsme se rozhodli provést studium rozsahu reakce pro obě reakce zvlášť. První reakce tedy enantioselektivní adice propargylovaného pyrazolonu **163** na ketiminy **113a-r** odvozené od isatinu či pyrazolonu **218** (Schéma 77) byla katalyzována chirálním Rawalovým amidem odvozeným od *epi*-chininu v toluenu při 0°C. Studovaná reakce byla testována u derivátů ketiminů **113a-g** s různou substitucí na atomu dusíku oxindolu. V těchto případech byly enantioselektivní Mannichovou reakcí připraveny adukty **235a-g** v dobrých výtěžcích 52-97%, s diastereoselektivitou 3:1 - >20:1 *dr* a s enantiomerními přebytky 98-99% *ee*. Při použití ketiminů obsahující Boc, Ac a Ts skupinu **113e,f,g** došlo ke vzniku racemických produktů **235e-g**. Pravděpodobným důvodem vzniku racemátů je rozdílná nebo minimální koordinace ketiminu **113e-g** k chirálnímu Rawalovu organokatalyzátoru v tranzitním stavu. Ketimin **113i** bez substituce na atomu dusíku oxindolu poskytl produkty **235h** a **235h'** ve výtěžku 63 % a 11 %, a bylo dosaženo nižší selektivity reakce (9,2:1 *dr*, 88/27% *ee*). Při použití ketiminu **113v**, který obsahuje na iminu PMP skupinu, nebyl pozorován vznik aduktu **235i**. Následně byla studována reaktivita ketiminů **113m-u** s různou substitucí na aromatickém skeletu oxindolu. Enantioselektivní Mannichova reakce byla testována s ketiminy obsahující elektronodtahujícími či elektrondonujícími skupinami v polohách 4, 5 a 7 na aromatickém kruhu. Elektronakceptorní nitroskupina na ketiminu **113u** poskytla produkt **235j** s dobrým výtěžkem 94 %, a pouze s mírným poklesem diastereoselektivity (18:1 *dr*) i enantiomerního přebytku (97% *ee*). Elektrondonující skupiny (methyl, methoxy) v poloze 5 na ketiminu **113s,t** neměly negativní vliv na reaktivitu a selektivitu reakce. Požadované produkty **235k**, **235l** byly připraveny v dobrých výtěžcích 92 % a 95 % a ve výborné optické čistotě (>20:1 *dr*, 99% *ee*). Při použití halogenových ketiminů **113m,o,q** poskytovala Mannichova reakce adukty **235m-o** v dobrých výtěžcích 95-97 %, s výbornou diastereoselektivitou (>20:1 *dr*) a vynikajícími enantiomerními přebytky (98-99% *ee*). Naopak ketimin **113r**, obsahující atom bromu v poloze 4 na aromatickém jádře, se ukázal jako nereaktivní v enantioselektivní Mannichově reakci. Sterická náročnost způsobená přítomností atomu bromu v blízkosti reakčního centra je pravděpodobným vysvětlením, proč nevzniká produkt **235r**. Posledním studovaným ketiminem ve studiu rozsahu použití byl ketimin odvozený

od pyrazolonu **218**. Bohužel adukt **237** nebyl připraven. Dle  $^1\text{H}$  NMR spektra reakční směsi byly po 5 dnech přítomny pouze výchozí sloučeniny **113a** a **163**.

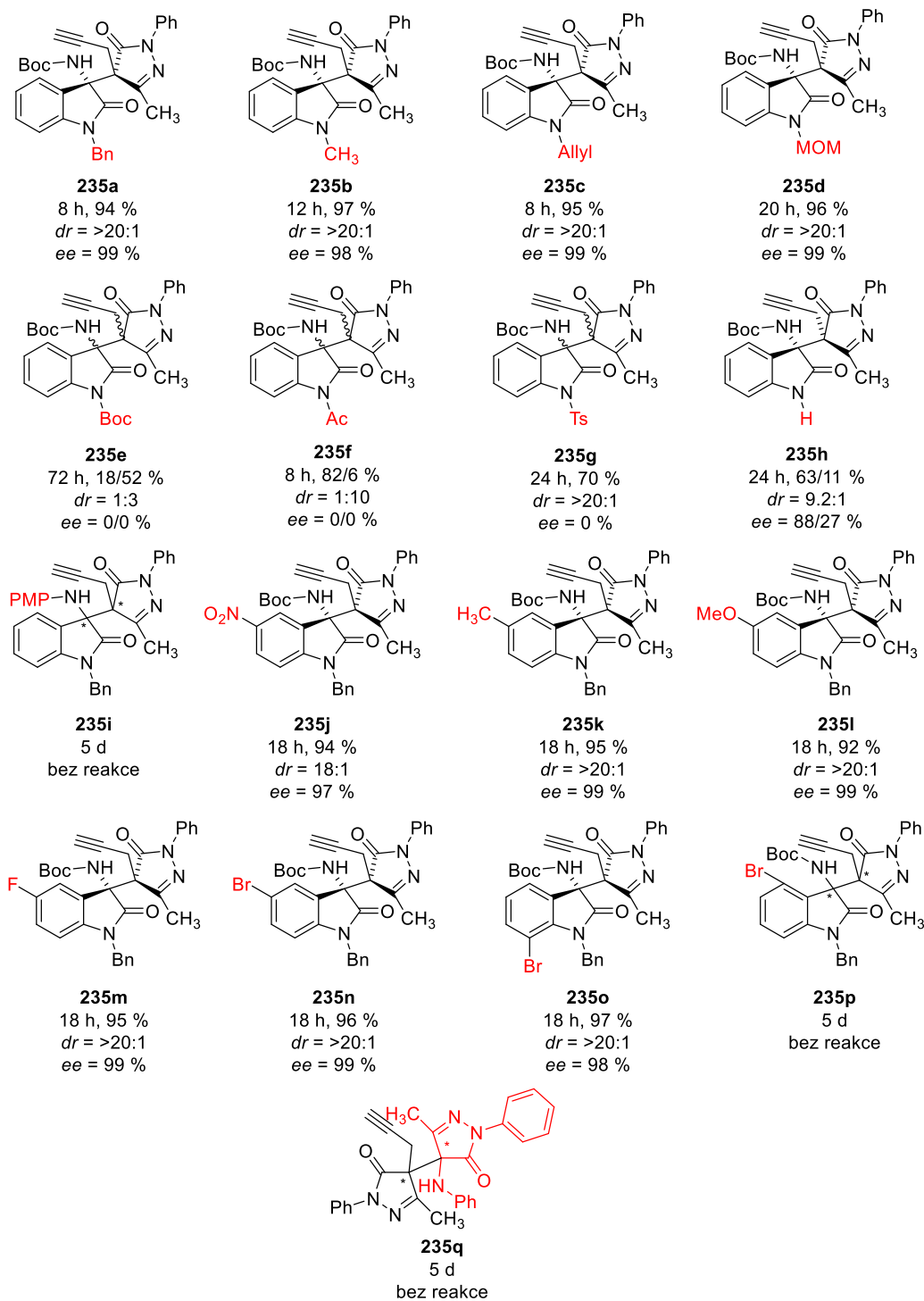
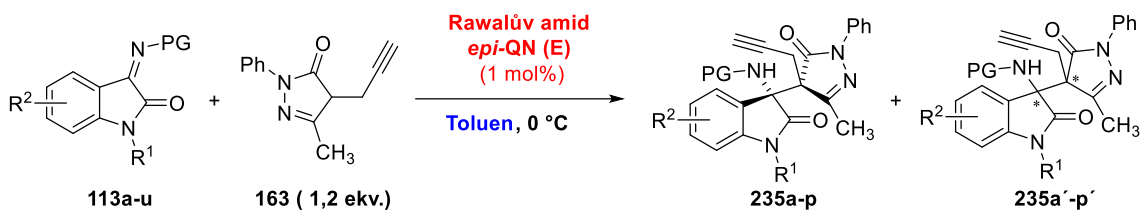
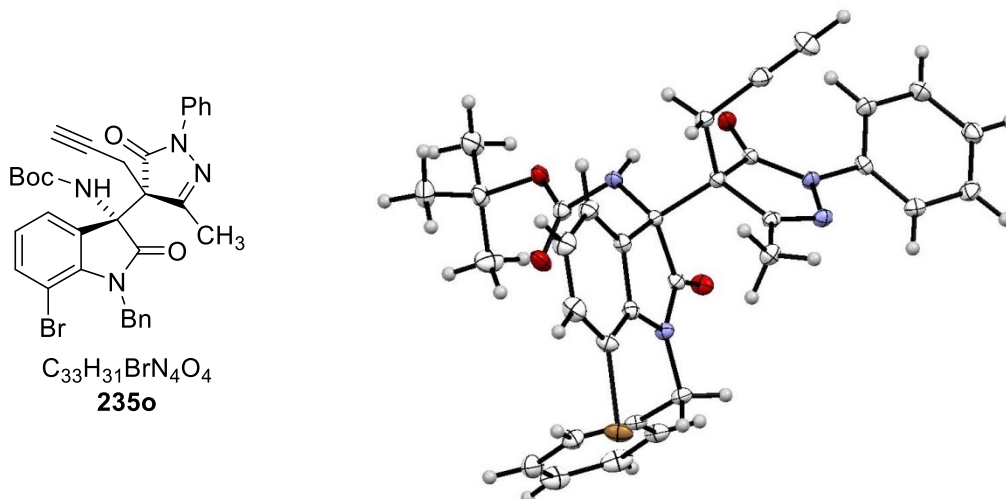


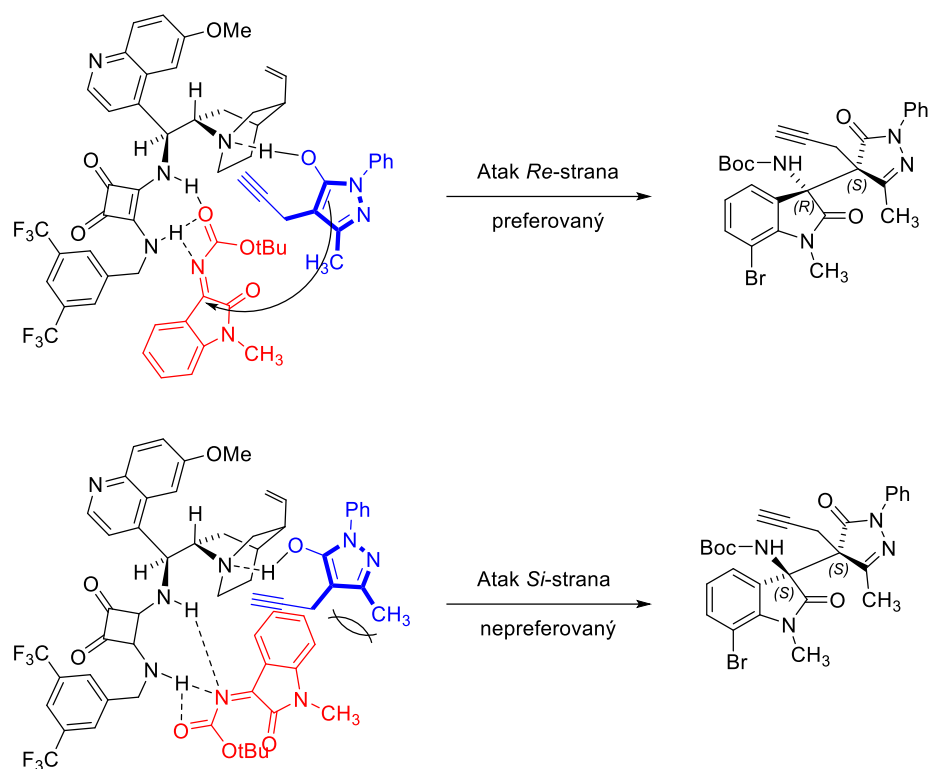
Schéma 77: Vymezení rozsahu použití ketiminů odvozených od isatinu.

Pro určení absolutní konfigurace produktů **235** Mannichovy reakce byla použita rentgenová difrakční analýza aduktu **235o**. Příslušná látka **235o** byla připravena reakcí propargylovaného pyrazolonu **163** s ketiminem **113q** za katalýzy Rawalovým amidem odvozeným od *epi*-chininu v toluenu při 0°C. Získaná absolutní konfigurace na stereogenních centrech byla určena jako (*R*) na C3 a (*S*) na C4' (Obr. 18).



**Obrázek 18:** Rentgenostrukturní analýza produktu **235o**.

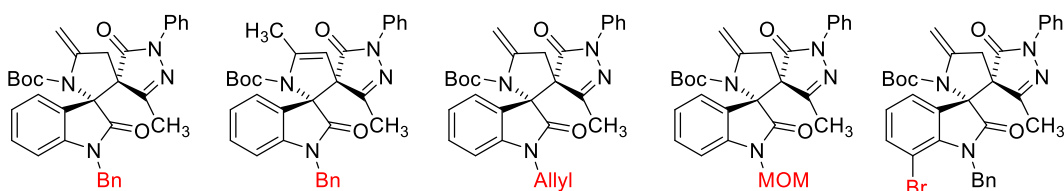
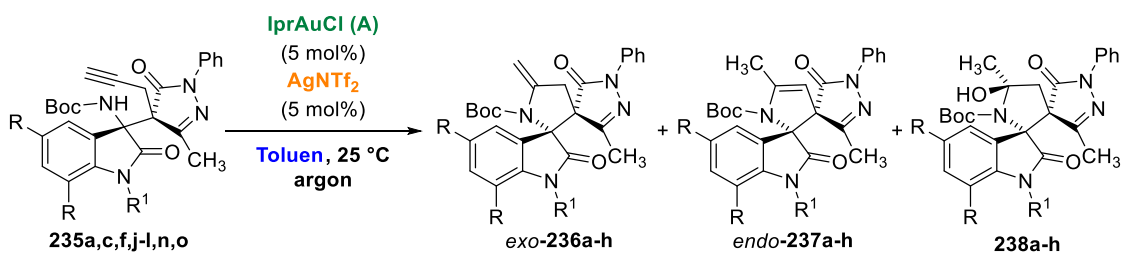
Na základě výsledků obdržených z krystalografické analýzy látky **235o** byl navržen předpokládaný tranzitní stav nukleofilního ataku propargylovaného pyrazolonu na ketimin (Obr. 19). Navržený tranzitní stav Mannichovy reakce naznačuje stabilizaci propargylovaného pyrazolonu **163** terciárním aminem katalyzátoru s následnou koordinací *enol*-formy pyrazolonu. Ketimin **113a** se koordinuje k chirálnímu katalyzátoru prostřednictvím jeho vodíkových vazeb. Následně *enol*-forma pyrazolonu atakuje iminové uspořádání ketiminu z *Re*-strany díky vodíkovým vazbám mezi ketiminem a Rawalovým katalyzátorem.



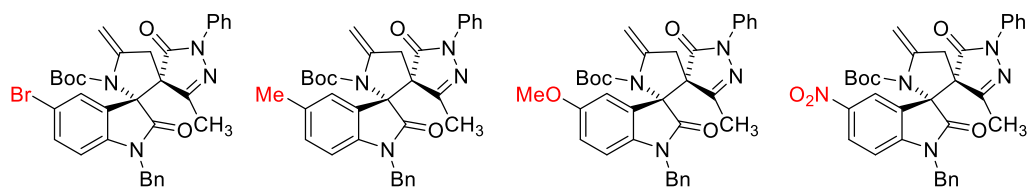
**Obrázek 19:** Předpokádaný tranzitní stav organokatalytické Mannichovi reakce ketiminu s propargylovaným pyrazolonem.

### 4.5.3 Vymezení rozsahu použití hydroaminační reakce

Po provedení organokatalytické Mannichovy reakce byla naše pozornost upřena na hydroaminační cyklizační reakci aduktů **235** vedoucí k bis-spirosloučeninám **236** (Schéma 78). Rozsah hydroaminační reakce byl studován na vybraných substrátech **235a,c,d,j-l,n,o** v optimalizovaných reakčních podmínkách. Výběr zahrnoval deriváty obsahující adukty s různou substitucí atomu dusíku oxindolového skeletu a adukty s rozdílnou funkcionalizací aromatického kruhu. Byly provedeny hydroaminační reakce aduktů **235a,c,d,j-l,n,o** za katalýzy IprAuCl v přítomnosti AgNTf<sub>2</sub> v toluenu při 25 °C. Během reakce docházelo ke vzniku bis-spirosloučenin s *exo*-cyklickou **236a-h** a *endo*-cyklickou **237a-h** násobou vazbou v poměru 3,9:1 – 20:1 (*exo/endo*). Navíc byl opět pozorován vznik bis-spirosloučenin obsahující hydroxylovou skupinu **238a-h**. Bis-spirocyclické sloučeniny *exo*-cyklickou dvojnou vazbou **236a-h** byly připraveny v uspokojivých výtěžcích 32-51 % jako majoritní produkt se zachovalou a vysokou optickou čistotou 98-99% *ee*. Produkty **237a-h** obsahující *endo*-cyklickou dvojnou vazbu byly připraveny ve výtěžcích 7-13 %. Bohužel se však tyto sloučeniny nepodařilo plně charakterizovat z důvodu jejich nestability. Látka **237a** byla charakterizována.



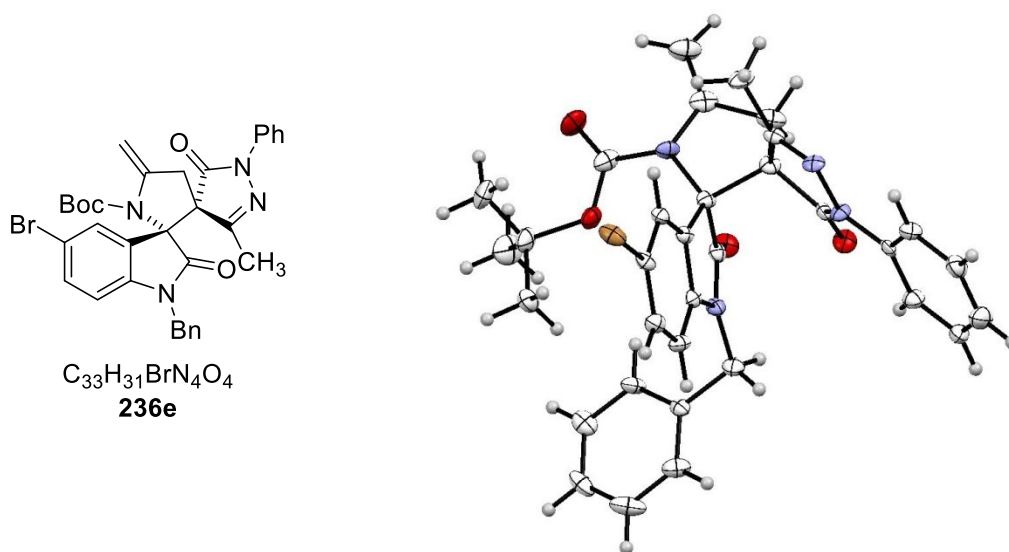
<b>236a</b>	<b>237a</b>	<b>236b</b>	<b>236c</b>	<b>236d</b>
24 h, 51 %	24 h, 12 %	24 h, 58 %	24 h, 47 %	72 h, 32 %
<i>exo/endo</i> = 6.2:1	<i>exo/endo</i> = 6.2:1	<i>exo/endo</i> = 5.5:1	<i>exo/endo</i> = 6:1	<i>exo/endo</i> = 3.7:1
<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 98 %



<b>236e</b>	<b>236f</b>	<b>236g</b>	<b>236h</b>
72 h, 34 %	24 h, 48 %	48 h, 48 %	72 h, 48 %
<i>exo/endo</i> = 3.9:1	<i>exo/endo</i> = 5.2:1	<i>exo/endo</i> = 5.5:1	<i>exo/endo</i> = 20:1
<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 99 %	<i>ee</i> = 98 %

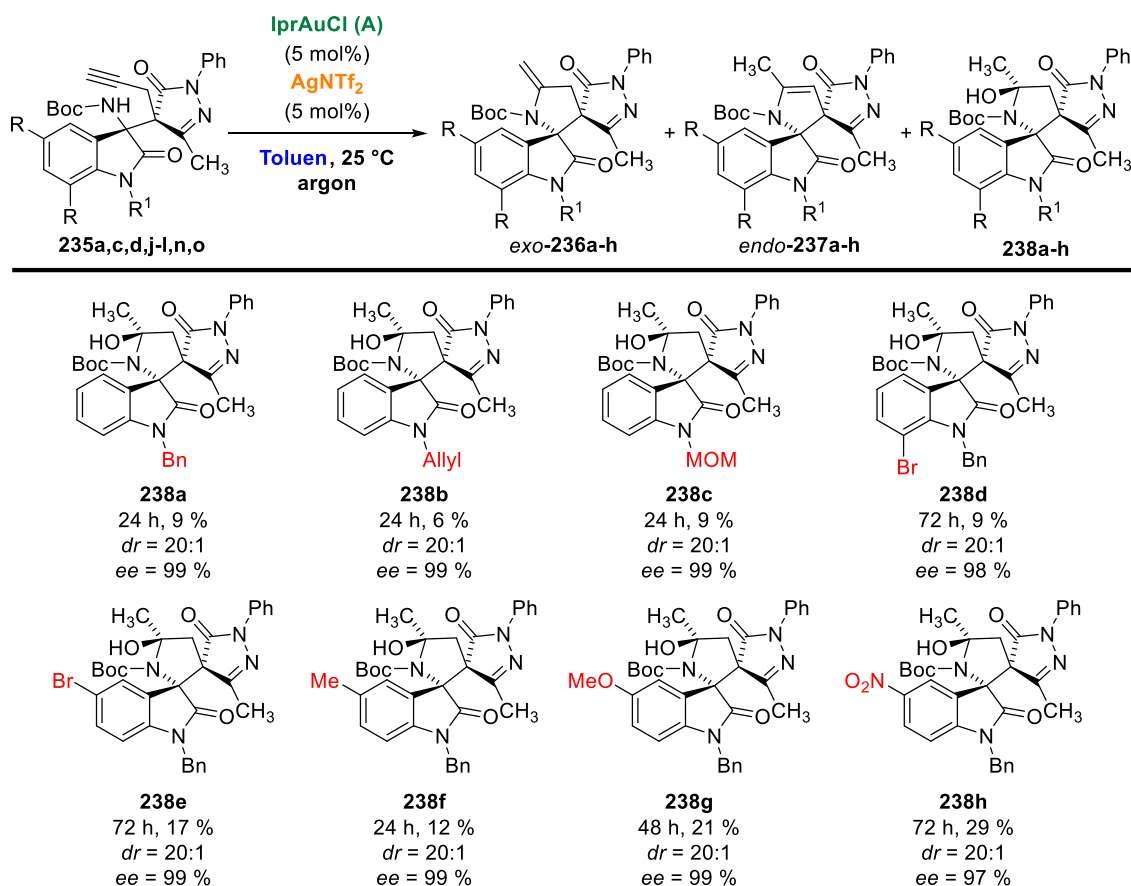
**Schéma 78:** Vymezení rozsahu použití hydroaminační reakce vedoucí k bis-spirosloučeninám.

Deriváty bis-spirosloučenin **236a-c** obsahující substituci na dusíku oxindolového skeletu byly získány v dobrém poměru *exo/endo*-produkt 5,5-6,2:1. Naopak substituce na aromatickém jádře oxindolu v derivátech **236d-h** ukázala pokles poměru *exo/endo*-produkt na 3,9:1 v případě substituce atomem bromu v poloze 5 oxindolového skeletu. V případě výskytu atomu bromu v poloze 7 na aromatickém jádře produktu **236e** byl pozorován další pokles poměru *exo/endo*-produktu (3,7:1). Na druhou stranu hydroaminační produkt **236h** se silně elektronakceptorní nitro skupinou v poloze 5 aromatického kruhu oxindolu byl připraven pouze jako *exo*-produkt. Elektrodonorní methoxy skupina či methylová skupina v poloze 5, poskytly produkty **236f,g** s dobrým výtěžkem 48% a s dobrou regioselektivitou násobné vazby až 5,5:1 *exo/endo*-produkt. Pro potvrzení absolutní konfigurace byl připraven bromovaný derivát **236e**, který byl připraven hydroaminací produktu **235n** za katalýzy IprAuCl v přítomnosti AgNTf<sub>2</sub>. Na základě výsledků z rentgenostrukturní analýzy byla na stereogenních centrech určena absolutní konfigurace jako (*R*) na C3 a (*S*) na C4', což odpovídá konfiguraci aduktu **235** připraveného v Mannichově reakci.



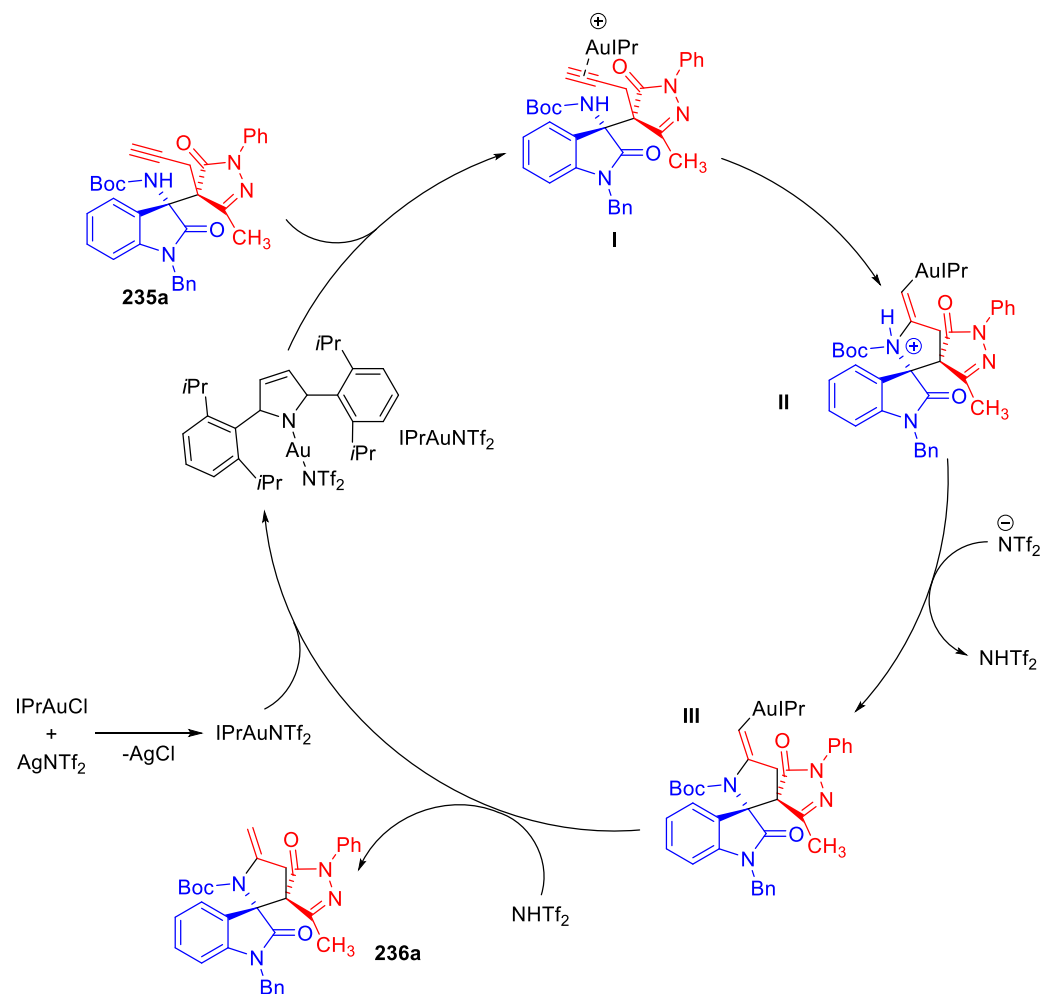
**Obrázek 20:** Rentgenostrukturní analýza produktu **236e**.

Vedlejším produktem, který vzniká během hydroaminační reakce, je produkt adice vody na *exo*-cyklickou násobnou vazbu bis-spirosloučenin **236a-h** (Schéma 79). Během této následné adice vody dochází ke vzniku nového stereogenního centra a hydratované spirosloučeniny **238a-h** vznikají s vysokou distereoselektivitou a ve vysoké optické čistotě (20:1 *dr*, 98-99% *ee*). Připravené bis-spirosloučeniny **238a-h** byly připraveny ve výtěžku 6-29%. Vyšší výtěžek bis-spirosloučenin **238e,g,h** je pravděpodobně způsoben hygroskopickým charakterem stříbrné soli  $AgNTf_2$ . Nebo též možným nedostatečným dosušením aduktů **235** před hydroaminační reakcí. Nutno dodat, že během sepisování této disertační práce, byla hydroaminační reakce dále optimalizována ve spolupráci s Bc. Martinem Nigrínim. Z důvodu eliminace vzniku vedlejší spirosloučeniny **238** jsme se rozhodli připravit přímo zlatý karbenový katalyzátor  $IprAuNTf_2$ , který obsahoval ligand  $NTf_2$ . Od tohoto okamžiku nebylo nutné připravovat tento katalyzátor *in-situ*. Díky tomu byla výrazně omezena přítomnost vody v reakční směsi, a tím i omezen vznik bis-spirosloučeniny **238**. Předem připravený zlatý katalyzátor  $IprAuNTf_2$  nám umožnil připravit spirosloučeninu **236** ve větším výtěžku a s vyšším poměrem *exo/endo* bis-spirosloučenin **236** a **237**. Tyto výsledky budou součástí diplomové práce Bc. Martina Nigríniho. Rovněž i u bis-spirosloučeniny s přítomností hydroxyskupiny **238** byla určena absolutní konfigurace u nově vzniklého chirálního centra pomocí rentgenostrukturní analýzy (Obr. 16). Na stereogenním centru uhlíku C5' byla určena jako (*S*).



**Schéma 79:** Vymezení rozsahu použití hydroaminační reakce vedoucí k bis-spirosloučeninám obsahující hydroxyskupinu.

Na základě získaných poznatků byl navržen pravděpodobný mechanismus hydroaminační reakce vedoucí k bis-spirosloučeninám **236**. Katalytický cyklus je zahájen karbenovým katalyzátorem IprAuNTf<sub>2</sub>, připraveným *in situ* z IprAuCl a AgNTf<sub>2</sub>. Zlatný katalyzátor se v prvním kroku koordinuje k trojně vazbě za vzniku elektrondeficitního intermediátu **I**. Intermediát s koordinovaným zlatným katalyzátorem podléhá nukleofilní adici atomu dusíku karbamátu na trojnou vazbu za tvorby kationtu **II**. Anion (bistriflát)imidu deprotonuje kation **II** na intermediát **III**, který podléhá protodeauraci pomocí HNTf<sub>2</sub> za vzniku produktu **236a** a regeneraci zlatného katalyzátoru.



**Schéma 80:** Navržený mechanismus hydroaminační reakce.

Ač v této práci nebyly nalezeny optimální reakční podmínky na *one-pot* provedení reakce námi studované reakce, tak se podařilo nalézt a optimalizovat oba reakční kroky jednotlivě a připravit tak bis-spirosloučeniny **236** a **238** v souhrných výtěžcích 21-56 % a 4-28 %. Přípravené bis-spirosloučeniny budou též testovány na biologickou aktivitu, neboť se v posledních letech ukazuje, že spirosloučeniny odvozené od oxindolu patří do třídy sloučenin s potenciálem v oblasti léčby malárie.<sup>113</sup> Studium biologické aktivity však nebylo předmětem této doktorské práce.

## 5 Závěr

V rámci této disertační práce bylo studováno využití organokatalytického konceptu aktivace substrátu pomocí vodíkových vazeb pro tvorbu vicinálních kvarterních sterogenních center v enantioselektivní Mannichově reakci ketiminů odvozených od isatinu s C-nukleofily.

V úvodní části práce byly syntetizovány výchozí sloučeniny vhodné pro organokatalytické enantioselektivní adiční reakce na iminových sloučeninách. Byly připraveny ketiminy odvozené od isatinu, pyrazolonu a sultamu. Dále pak  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methany a alkylované sírné heterocykly odvozené od benzothiofen-2-onu či *N*-fenylrhodaninu.

Nejprve byla vyvinuta enantioselektivní organokatalytická adiční reakce  $\alpha$ -fluor(fenylsulfonyl)methanu na ketimin odvozený od isatinu. Během optimalizace reakčních podmínek bylo zjištěno, že nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití komerčně dostupného chinolinového alkaloidu cinchoninu jako katalyzátoru při  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  v toluenu. Příslušné produkty byly připraveny v rámci studia rozsahu použití reakce v dobrých výtěžcích 28-95 % s diastereoselektivitou až 5,7:1 *dr* a enantiomerními přebytky 70-98 % *ee*. Připravené adukty byly desulfonovány s následným odstaněním Boc skupiny na příslušné 3-substituované-3-amino-oxindoly. Touto reakcí byly připraveny chirální deriváty 3-substituované-3-amino-oxindoly obsahující dvě vicinální kvarterní sterogenní centra, z nichž jedno obsahuje atom fluoru.

Dále byla vypracována organokatalytická enantioselektivní metoda na přípravu chirálních 3-amino-oxindolů obsahujících benzothiofenon či *N*-fenylrhodanin za využití bifunkční katalýzy chirální thiomocovinou odvozenou od *epi*-cinchonidinu. Produkty byly získány v přítomnosti kyseliny benzoové v toluenu při laboratorní teplotě ve výtěžku 63 %, s diastereoselektivitou  $>20:1$  *dr* a enantiomerním přebytkem 76 % *ee*.

Následně byla vyvinuta enantioselektivní syntéza spirocyklických sloučenin z ketiminů využívající organokatalýzy ve spojení katalýzou na bázi komplexů přechodných kovů. K tomuto účelu byla využita organokatalytická Mannichova reakce ketiminů s C-nukleofily s následnou hydroaminační reakcí. Byly nalezeny reakční podmínky enantioselektivní organokatalytické Mannichovy reakce mezi ketiminem odvozeným od oxindolu s propargylovaným pyrazolonem. Příslušné Mannichovy adukty byly následně transformovány pomocí zlatem katalyzované hydroaminační

reakce na příslušné bis-spirosloučeniny obsahující oxindolový, pyrazolonový a pyrrolidinový skelet. Organokatalyzátor, Rawalův amid odvozený od epi-chininu, poskytuje Mannichovy adukty v toluenu při 0°C. Látka byla získána jako jediný diastereoisomer s téměř kvantitativním výtěžkem (97%) a v optické čistotě 99% *ee*. Nespornou výhodou této transformace je použití pouhého 1 mol% chirálního organokatalyzátoru pro efektivní katalýzu enantioselektivní reakce. Rozsah použití Mannichovy reakce vedl k přípravě aduktů ve výtěžku (52-97%) a s vysokými hodnotami enantiomerních přebytků (88-99%). Při optimalizaci reakčních podmínek hydroaminace byly připraveny tři deriváty bis-spirosloučenin v toluenu při 25 °C za využití *in-situ* připraveného zlatného katalyzátoru IprAuNTf<sub>2</sub>. Příslušné bis-spirosloučeniny, připravené z různých derivátů ketiminů, obsahovaly ve struktuře *exo/endo*-cyklickou násobnou vazbu v poměru 3,7-6,2:1. Hydroaminační reakce poskytla produkty v dobrých výtěžcích 34-51%, s vysokou diastereoselektivitou 20:1 a s retencí enantiomerních přebytků. Během optimalizace reakčních podmínek byla připravena bis-spirosloučenina vzniklá adicí vody na *exo*-cyklickou násobnou vazbu ve výtěžku 9% s vysokou stereoselektivitou (20:1 *dr*, 99% *ee*). Mannichova reakce ketiminů s propargylovaným pyrazolonem s následnou hydroaminací vede k přípravě opticky čistých a strukturně zajímavých bis-spirosloučenin a rozšiřuje tak možnost syntézy těchto struktur obsahující heterocykly. Přínosem této metody přípravy bis-spirosloučenin je využití organokatalýzy na bázi nekovalentní vodíkové interakce a stává se tak komplementární metodou vedle dnes už známých příprav bis-spirosloučenin pomocí organokatalýzy využívající kovalentní vazby k aktivaci substrátů.

V rámci jednotlivých projektů byly též určeny absolutní konfigurace na stereogenních centrech příslušných produktů Mannichových reakcí a též hydroamice pomocí rentgenostrukturní difrakční analýzy.

## 6 Experimentální část

### 6.1 Obecné poznámky k experimentální části

Při řešení této disertační práce byly všechny výchozí chemikálie použité do reakcí zakoupeny u komerčních firem (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Strem Chemicals, Penta, Acros a Fluorochem). Tyto chemikálie byly nakoupeny v p.a. čistotě a použity do chemických transformací bez dalšího čištění, pokud není uvedeno jinak. Bezvodý tetrahydrofuran, diethylether a toluen byly vysušeny pomocí směsi sodíku a benzofenonu a následně přečištěny destilací pod argonovou atmosférou.

Příslušné chemické reakce a čistota produktů byly sledovány pomocí TLC na hliníkových destičkách Kiesegel s průměrem pórů 60 Å a s fluorescentním indikátorem 254 nm F<sub>254</sub> (Merck nebo Sigma-Aldrich). K detekci sloučenin na TLC destičkách bylo využito UV záření (UV-lampa model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm). Poté byly TLC destičky vyvolány v různých roztocích detekčních činidel AMC, manganistan draselný, ninhydrin, vanilin nebo 5 % roztok H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahřáty horkovzdušnou pistolí. Detekční činidlo AMC bylo připraveno z kyseliny fosfomolybdenové (25 g), hydrátu síranu ceričitého (10 g), kyseliny sírové (1 l, 1,2 M roztok). Bazický roztok KMnO<sub>4</sub> byl připraven z manganistanu draselného (0,6 g), uhličitanu draselného (4 g), vody (60 ml) a hydroxidu sodného (5,0 ml, 10% roztok). Činidlo ninhydrin bylo připraveno z ninhydrinu (0,2 g), kyseliny octové (0,5 ml), vody (4,5 ml) a *n*-butanolu (100 ml). Detekční činidlo vanilin bylo namícháno z vanilinu (15 g) v ethanolu (250 ml) a koncentrované kyseliny sírové (2,5 ml).

Sloupcová chromatografie byla provedena na silikagelu Kiesegel 60 (60-230 μm) od firmy Merck nebo Silicagel (40-63 μm) od firmy Fluorochem. Pro přípravu mobilních fází k sloupcové chromatografii byly použity rozpouštědla, která byla předem přečištěna destilací. Pro odpaření rozpouštědel byly použity rotační vakuové odparky (RVO) Buchi Rotavapor R-200 a Heidolph Rotavapor Hei-VAP Value digital. Isolované produkty byly dosušeny na olejové pumpě při nízké tlaku.

V experimentální části je použita desetinná tečka místo čárky, především kvůli lepší orientaci v NMR spektrech.

Spektra nukleární magnetické rezonance byla naměřena na spektrometru Varian UNITY INOVA 300, Bruker AVANCE III 400 a Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian UNITY INOVA 300 byla <sup>1</sup>H spektra měřena při 299,95 MHz, <sup>13</sup>C spektra

při 75,43 MHz a  $^{19}\text{F}$  spektra při 282,05 MHz. Stroj Bruker AVANCE III 400 byl použit pro změření  $^1\text{H}$  spekter při 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  spekter při 101 MHz a  $^{19}\text{F}$  spekter při 376 MHz. Přístroj Bruker AVANCE III 600 byl použit pro změření spekter  $^1\text{H}$  při 600,17 MHz a  $^{13}\text{C}$  při 150,91 MHz. Připravené látky byly pro NMR analýzu rozpuštěny v deuterovaných rozpouštědlech  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_6\text{-DMSO}$  ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  a  $\text{CD}_3\text{OD}$ . Reference byla provedena na residuální pík použitého deuterovaného rozpouštědla. Spektra  $^{19}\text{F}$  NMR byla změřena s externím standardem, kterým byla trifluoroctová kyselina. Hodnoty chemických posunů  $\delta$  jsou určeny v jednotkách ppm a hodnoty interakčních konstant  $J$  v Hz.

Specifická optická otáčivost připravených chirálních látek je uváděna v jednotkách [ $10^{-1}\text{Deg cm}^2 \text{g}^{-1}$ ]. Měření specifické optické otáčivosti byly změřeny na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey). Jednotlivé vzorky byly měřeny v chloroformu a příslušné koncentrace  $c$  jsou uváděny v jednotkách [g/100ml].

Spektra hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením (HRMS) byla měřena na přístroji LCQ Fleet nebo na přístroji Q-TOP Compact Bruker. Hmotnostní spektra s nízkým rozlišením (MS) byla měřena na stroji LCMS 2020 Shimadzu. Látky byly rozpuštěny v chloroformu nebo methanolu a zavedeny do hmotnostního spektrometru. Pro ionizaci látek byla použita technika ESI.

Spektra infračervené spektroskopie byla získána na přístroji Nicolet Avatar 370 FTIR. K měření byla použita metoda difúzní reflektance (DRIFT) v KBr. Vlnočty  $\nu$  jsou uvedeny v jednotkách [ $\text{cm}^{-1}$ ].

Enantiomerní přebytky byly určeny pomocí kapalinové chromatografie na přístroji Shimadzu, který byl vybavený spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A a chirální stacionární fází kolon Daicel Chiralpak IA, IB, IC, IE, IG, AD-H ODH.

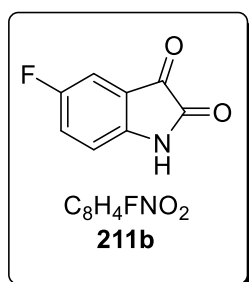
## 6.2 Příprava výchozích látek

### 6.2.1 Sandmayerova syntéza isatinů – obecný postup

Isatiny **211b-i** byly připraveny dle Sandmayerovy syntézy isatinu.<sup>114</sup> Do suché baňky byl odvážen chloral hydrát (2.0 g, 12.1 mmol) a síran sodný  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (13.9 g, 98.2 mmol). Směs byla rozpuštěna v  $\text{H}_2\text{O}$  (36 ml). Následně byl přidán nebo přikapán derivát anilinu **212a-g** (11.0 mmol) a přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková

(1.2 ml, 39.0 mmol). Směs byla zahřáta na teplotu 35 °C a míchána po dobu 30 min. Následně byl k reakční směsi přikapán roztok hydrochloridu hydroxylaminu (2.44 g, 35.2 mmol) v H<sub>2</sub>O (11 ml). Poté byla reakční směs zahřívána na teplotu 90°C po dobu 2 h. Během reakce vznikala pevná látka, která byla po ukončení reakce zfiltrována za laboratorní teploty a důkladně promyta vodou. Pevný produkt byl následně sušen za sníženého tlaku. Suchý produkt byl rozpuštěn v zahřáté (60 °C) koncentrované kyselině sírové (10 ekv.). Přídavek byl proveden po částech během 30 min. Po dalších 30 minutách byla reakční směs nalita na ledovou tříšť a intenzivně míchána, čímž se podpořilo vysrážení pevného isatinu **211b-i**. Pevná látka byla odfiltrována a sušena za sníženého tlaku. Isatiny **211b-i** byly přečištěny pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (1:1).

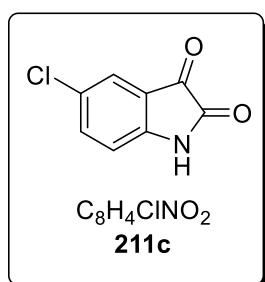
#### 5-Fluorindol-2,3-dion (**211b**)



Látka **211b** (465 mg) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 51 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>115</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 11.03 (s, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 9.5, *J'* = 8.6, *J''* = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.2, *J'* = 2.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.6, *J'* = 3.9 Hz, 1H) ppm. <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = -120.74 (ddd, *J* = 9.4, *J'* = 7.2, *J''* = 4.0 Hz) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>FNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 188.0124, nalezeno: 188.0.

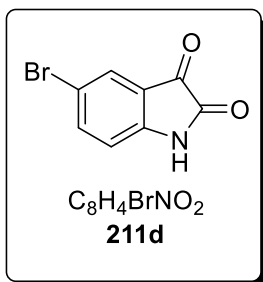
#### 5-Chlorindol-2,3-dione (**211c**)



Látka **211c** (572 mg) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 63 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>116</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 11.12 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, *J'* = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 203.9828, nalezeno: 204.0.

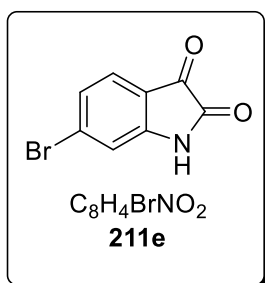
### 5-Bromindol-2,3-dion (211d)



Látka **211d** (510 mg) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 55 %. Produkt byl získán jako pevná hnědlá látka. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>117</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  = 11.12 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$  = 8.4,  $J'$  = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 6.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNO}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 247.9323$ , nalezeno: 248.0.

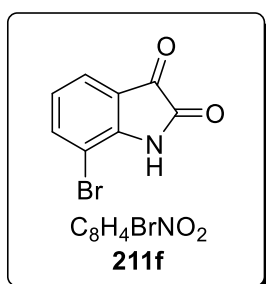
### 6-Bromindol-2,3-dion (211e)



Látka **211e** (608 mg) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 29 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Směs produktů látky **211e/g** byla rozpuštěna ve vodném roztoku NaOH (10%; 4 ml) při teplotě 60 °C. Následně byla směs okyselena kyselinou octovou (1.2 ml). Poté byla směs ochlazena na teplotu 35 °C. Vznikl precipitát produktu **211e**, který byl odfiltrován, promyt vodou a sušen za sníženého tlaku. Filtrát byl okyselen přidáním koncentrované HCl a ponechán stát při teplotě 5°C po dobu 2 h. Vznikl precipitát produktu **211e**, který byl odfiltrován, byl následně promyt vodou a dosušen za sníženého tlaku. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>117</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  = 11.16 (s, 1H), 7.44 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J$  = 8.0,  $J'$  = 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNO}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 247.9323$ , nalezeno: 248.0.

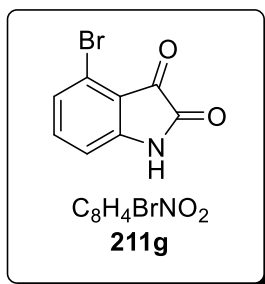
### 7-Bromindol-2,3-dion (211f)



Látka **211f** (1.52 g) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 74 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>118</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  = 11.31 (s, 1H), 7.79 (dd,  $J$  = 8.1,  $J'$  = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.4,  $J'$  = 1.1 Hz, 1H), 7.02 (dt,  $J$  = 8.1,  $J'$  = 0.7 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrNO}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 247.9323$ , nalezeno: 248.0.

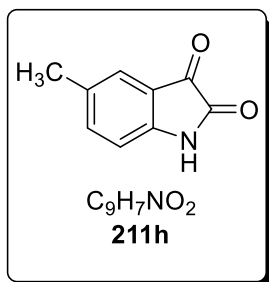
#### 4-Bromindol-2,3-dion (211g)



Látka **211g** (1.17 g) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 56 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Směs produktů látky **211e/g** byla rozpuštěna ve vodném roztoku NaOH (10%; 4 ml) při teplotě 60 °C. Následně byla směs okyselena kyselinou octovou (1.2 ml). Poté byla směs ochlazená na teplotu 35 °C. Vznikl precipitát produktu **211g**, který byl odfiltrován, promyt vodou a sušen za sníženého tlaku. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá údajům uvedenému v literatuře.<sup>119</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 11.15 (brs, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.1, *J'* = 0.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 7.9, *J'* = 0.7 Hz, 1H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 247.9323, nalezeno: 248.0.

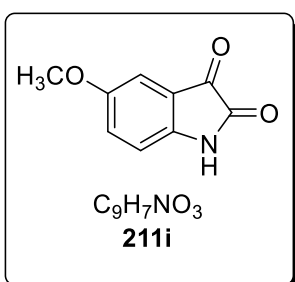
#### 5-Methylindol-2,3-dion (211h)



Látka **211h** (654 mg) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 72 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>117</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 10.88 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.9, *J'* = 0.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 184.0374, nalezeno: 184.0.

#### 5-Methoxyindol-2,3-dion (211i)

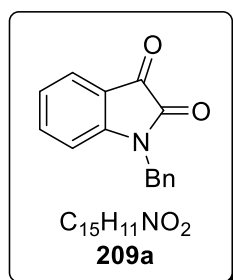


Látka **211i** (140 mg) byla připravena dle obecné Sandmayerovy syntézy isatinů ve výtěžku 19 %. Produkt byl získán jako pevná nahnědlá látka. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>115</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ = 10.83 (s, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.5, *J'* = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 200.0324, nalezeno: 200.0.

## 6.2.2 Příprava *N*-substituovaných isatinů

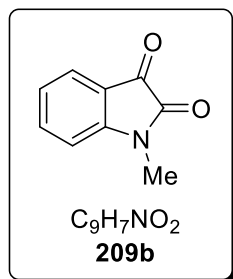
### *N*-Benzylindolin-2,3-dion (209a)



Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.32 g, 9.0 mmol) a rozpuštěn v DMF (45 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (0.38 g, 9.6 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (1.18 ml, 9.9 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209a** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 1.89 g (88%). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>125</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 5H), 7.09 (td, *J* = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 260.0687, nalezeno: 260.0.

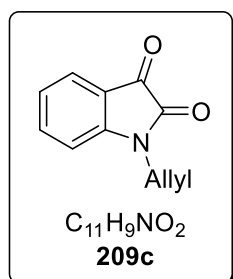
### *N*-Methylindolin-2,3-dion (209b)



Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.32 g, 9.0 mmol) a rozpuštěn v DMF (45 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (0.38 g, 9.6 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán CH<sub>3</sub>I (0.62 ml, 9.9 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (45 ml). Reakční směs byla následně extrahována s EtOAc (4 × 50 ml) a poté byla organická fáze promyta H<sub>2</sub>O (50 ml) a nasyceným roztokem NaCl (50 ml). Organická fáze byla dosušena nad MgSO<sub>4</sub>, zlitrována a odpařena na RVO. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209b** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 1.39 g (96%). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>120</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.64 - 7.56$  (m, 1H), 7.52 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.13 (td,  $J = 7.5$ ,  $J' = 0.8$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.3$ ,  $J' = 0.8$  Hz, 1H), 3.25 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 184.0374$ , nalezeno: 184.0.

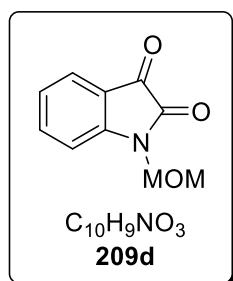
#### ***N*-Allylindolin-2,3-dion (209c)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.32 g, 9.0 mmol) a rozpuštěn v DMF (45ml). Směs byla ochlazena na teplotu  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a následně byl přidán 60% NaH (0.38 g, 9.6 mmol) při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Směs byla míchána při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 15 min. Poté byl přikapán allylchlorid (0.81 ml, 9.9 mmol) při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakční směs byla míchána při teplotě  $25\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 24 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (60 ml). Reakční směs byla následně extrahována s EtOAc ( $3 \times 100$  ml). Organická fáze byla dosušena nad  $\text{MgSO}_4$ , zlitrována a odpařena na RVO. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209c** byl rekrystalován z ethanolu a získán jako červené pevné kystaly ve výtěžku 1.92 g (76 %). Naměřené  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>121</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.62$  (ddd,  $J = 7.5$ ,  $J' = 1.4$ ,  $J'' = 0.6$  Hz, 1H), 7.57 (td,  $J = 7.8$ ,  $J' = 1.4$  Hz, 1H), 7.12 (td,  $J = 7.6$ ,  $J' = 0.8$  Hz, 1H), 6.89 (dt,  $J = 7.9$ ,  $J' = 0.7$  Hz, 1H), 5.85 (ddt,  $J = 17.2$ ,  $J' = 10.5$ ,  $J'' = 5.4$  Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 2H), 4.37 (dt,  $J = 5.4$ , 1.7 Hz, 2H) ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 210.0531$ , nalezeno: 210.0.

#### ***N*-(methoxymethyl)indolin-2,3-dion (209d)**



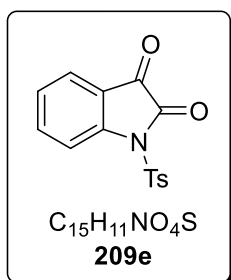
Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.32 g, 9.0 mmol) a rozpuštěn v DMF (45 ml). Směs byla ochlazena na teplotu  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a následně byl přidán 60% NaH (0.38 g, 9.6 mmol) při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Směs byla míchána při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 15 min. Poté byl přikapán methoxymethyl chlorid (0.75 ml, 9.9 mmol) při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakční směs byla míchána při teplotě  $25\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 24 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (60 ml). Reakční směs byla následně extrahována s EtOAc ( $3 \times 100$  ml). Organická fáze byla dosušena nad  $\text{MgSO}_4$ , zlitrována a odpařena na RVO. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt

**206d** byl získán jako oranžová pevná látka ve výtěžku 1.95 g (75 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>122</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.68 - 7.65$  (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.19 (td,  $J = 7.6$ ,  $J' = 0.9$  Hz, 1H), 7.13 (dt,  $J = 8.0$ ,  $J' = 0.8$  Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.38 (s, 3H) ppm.

MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 214.0480$ , nalezeno: 214.0.

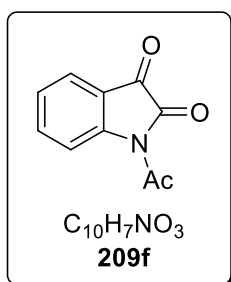
#### ***N*-Tosylindolin-2,3-dion (209e)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.32 g, 9.0 mmol) a rozpuštěn v DMF (45 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (0.38 g, 9.6 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přidán tosyl chlorid (1.89 g, 9.9 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 3 h a následně zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 70 °C po dobu 8 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou a ethanol. Látka byla dosušena za sníženého tlaku. Produkt **209e** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 2.34 g (86 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>123</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.08$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.29 (td,  $J = 7.5$  Hz,  $J' = 0.8$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 324.0306$ , nalezeno: 324.0.

#### ***N*-Acetylidolin-2,3-dion (209f)**

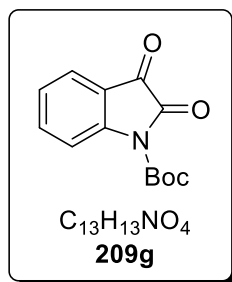


Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.47 g; 10.0 mmol) a následně byl rozpuštěn v acethanhydridu (3.4 ml; 35.8 mmol). Směs byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 140 °C po dobu 3 h. Poté byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a během chladnutí došlo k vysrážení precipitátu. Precipitát byl odfiltrován, promyt diethyletherem a dosušen za sníženého tlaku.

Produkt **209f** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 1.31 g (69 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>124</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta = 8.25$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm. MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 212.0324$ , nalezeno: 212.0.

### ***tert*-Butyl 2,3-dioxindolin-1-karboxylát (209g)**

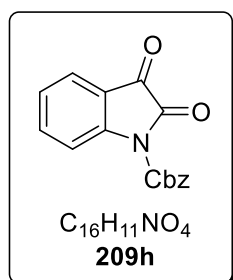


Do suché baňky byl odvážen DMAP (55 mg; 0.45 mmol) a rozpuštěn v THF (45 ml). Poté byl přidán isatin **211a** (1.32 g; 9.00 mmol) a (Boc)<sub>2</sub>O (2.16 g; 9.90 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 7 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (100 ml).

Došlo k vysrážení žlutého precipitátu z reakční směsi. Precipitát byl zfiltrován a promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (1:1). Produkt **209g** byl připraven jako světle žlutá pevná látka ve výtěžku 1.51 g (68 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.08 (dd, *J* = 8.3, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.3, *J'* = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 7.6, *J'* = 0.9 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 270.0742, nalezeno: 270.0.

### **1-benzoylindolin-2,3-dion (209h)**

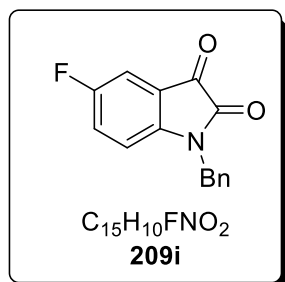


Do suché baňky byl odvážen isatin **211a** (1.32 g, 9.0 mmol) a rozpuštěn v DMF (45 ml). Směs byla ochlazená na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (0.38 g, 9.6 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán Z-chlorid (1.41 ml, 9.9 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu

byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209h** byl připraven jako organžová pevná látka ve výtěžku 1.56 g (69 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.13 (dt, *J* = 8.3, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 7.6, *J'* = 1.5, *J''* = 0.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3, *J'* = 7.5, *J''* = 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 3H), 7.31 (td, *J* = 7.5, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 304.0586, nalezeno: 304.0.

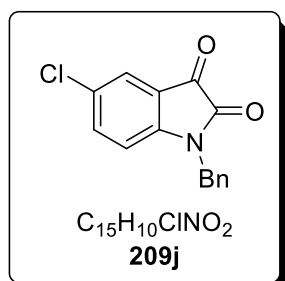
### ***N*-Benzyl-5-fluorindolin-2,3-dion (209i)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211b** (450 mg, 2.73 mmol) a rozpuštěn v DMF (14 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (114 mg, 2.86 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.36 ml, 3.0 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209i** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 549 mg (79 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>125</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.43-7.31 (m, 6H), 7.22 (td, *J* = 8.7, *J'* = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.7, *J'* = 3.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H) ppm. <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -117.94 (ddd, *J* = 8.7, *J'* = 6.5, *J''* = 3.6 Hz, 1F) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 278.0593, nalezeno: 278.0.

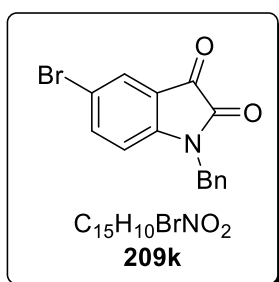
### ***N*-Benzyl-5-chlorindolin-2,3-dion (209j)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211c** (450 mg, 2.48 mmol) a rozpuštěn v DMF (13 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (104 mg, 2.60 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.34 ml, 2.86 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209j** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 424 mg 63 %. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedeným v literatuře.<sup>126</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, *J'* = 2.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 294.0298, nalezeno: 294.0.

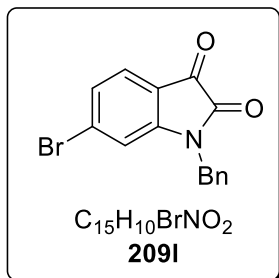
### ***N*-Benzyl-5-bromindolin-2,3-dion (209k)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211d** (500 mg, 2.21 mmol) a rozpuštěn v DMF (11 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (93 mg, 2.32 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.29 ml, 2.43 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209k** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 599 mg (86 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, *J'* = 2.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>Na [*M* + Na]<sup>+</sup> = 339.9793, nalezeno: 340.0.

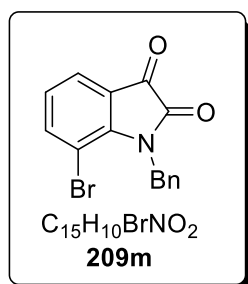
### ***N*-Benzyl-6-bromindolin-2,3-dion (209l)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211e** (608 mg, 2.69 mmol) a rozpuštěn v DMF (14 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (113 mg, 2.82 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.35 ml, 2.96 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (250 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209l** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 589 mg (69 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, *J'* = 1.5.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>Na [*M* + Na]<sup>+</sup> = 339.9793, nalezeno: 340.0.

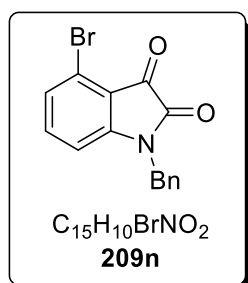
### ***N*-Benzyl-7-bromindolin-2,3-dion (209m)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211f** (1.52 g, 6.72 mmol) a rozpuštěn v DMF (35 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (282 mg, 7.05 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.88 ml, 7.39 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209m** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 1.44 g (68 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.66 (dd, *J* = 8.1, *J*' = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.3, *J*' = 1.3 Hz, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.01 (dt, *J* = 7.4, *J*' = 0.8 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 339.9793, nalezeno: 340.0.

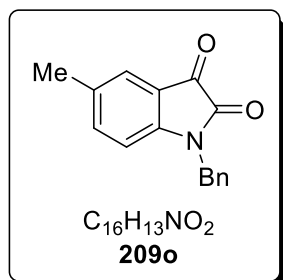
### ***N*-Benzyl-4-bromindolin-2,3-dion (209n)**



Do suché baňky byl odvážen isatin **211g** (1.0 g, 4.42 mmol) a rozpuštěn v DMF (22 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (186 mg, 4.65 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.58 ml, 4.87 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209n** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 791 mg (57 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.28 (m, 6H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, *J*' = 0.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.8, *J*' = 0.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub><sup>81</sup>BrNO<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 339.9793, nalezeno: 340.0.

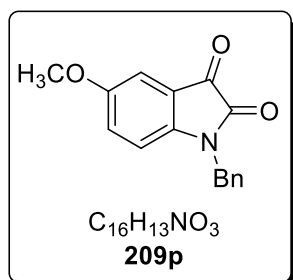
### *N*-Benzyl-5-methylindolin-2,3-dion (209o)



Do suché baňky byl odvážen isatin **211h** (650 mg, 4.03 mmol) a rozpuštěn v DMF (20 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (169 mg, 4.24 mmol) při 0 °C. Směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.53 ml, 4.44 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (200 ml). Vysrážený produkt byl odfiltrován a důkladně promyt vodou. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209o** byl připraven jako oranžová pevná látka ve výtěžku 892 mg (88 %). Naměřené  $^1H$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.39 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.23 (m, 5H), 6.66 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm. MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $C_{16}H_{13}NO_2Na$   $[M + Na]^+$  = 274.0841, nalezeno: 274.0.

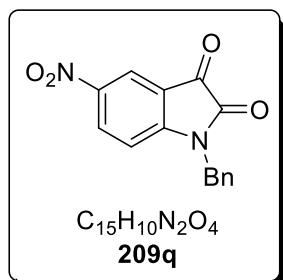
### *N*-Benzyl-5-methoxyindolin-2,3-dion (209p)



Do suché baňky byl odvážen isatin **211i** (165 mg, 0.93 mmol) a rozpuštěn v DMF (5 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (39 mg, 0.98 mmol) při 0 °C. Směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.12 ml, 1.02 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (100 ml). Následně byla provedena extrakce s ethyl-acetátem (3 × 25 ml). Organická fáze byla sušena nad  $MgSO_4$ , zfiltrována a odpařena na RVO. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209p** byl připraven jako červená pevná látka ve výtěžku 204 mg (82 %). Naměřené  $^1H$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.38 – 7.26 (m, 5H), 7.15 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 8.7,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm. MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $C_{16}H_{13}NO_3Na$   $[M + Na]^+$  = 290.0793, nalezeno: 290.0.

### ***N*-Benzyl-5-nitroindolin-2,3-dion (209q)**

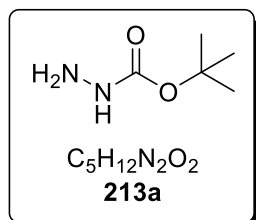


Do suché baňky byl odvážen isatin **211j** (1.0 g, 5.21 mmol) a rozpuštěn v DMF (26 ml). Směs byla ochlazena na teplotu 0 °C a následně byl přidán 60% NaH (219 mg, 5.47 mmol) při 0°C. Směs byla míchána při 0°C po dobu 15 min. Poté byl přikapán BnBr (0.68 ml, 5.73 mmol) při 0°C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Po dosažení plné konverze isatinu byla reakce ukončena přidáním destilované vody (150 ml). Následně byla provedena extrakce s ethyl-acetátem (3 × 50 ml). Organická fáze byla sušena nad MgSO<sub>4</sub>, zfiltrována a odpařena na RVO. Látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (3:1). Produkt **209q** byl připraven jako žlutá pevná látka ve výtěžku 1.11 g (76 %). Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>127</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.7, *J'* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 305.0538, nalezeno: 305.0.

### **6.2.3 Příprava *aza*-Wittigových činidel**

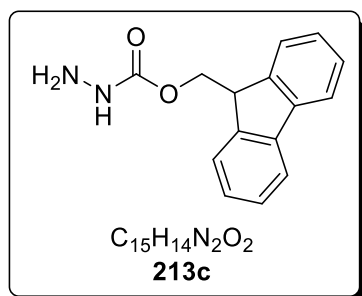
#### ***tert*-Butyl-hydrazinkarboxylát (213a)**



K roztoku hydrazin monohydrátu (80%, 3.25 g, 52.0 mmol) v propan-2-olu (5 ml) byl po kapkách přidán roztok Boc<sub>2</sub>O (5.0 g, 23.0 mmol) v propan-2-olu (25 ml). Po přidání roztoku došlo k zakalení reakční směsi, která byla míchána při laboratorní teplotě do plné konverze výchozí látky. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno na RVO a odparek byl rozpuštěn v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a sušen nad and MgSO<sub>4</sub>. Poté byla provedena filtrace, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> odpařen a produkt **213a** byl získán jako bílý olej ve výtěžku 2.73 g (90 %). Produkt **213a** byl použit do dalšího kroku bez dalšího čištění. Naměřené <sup>1</sup>H NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>128</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6.06 (bs, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm. MS (ESI) *m/z* vypočítáno pro C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 155.0796, nalezeno: 155.1

### (9H-Fluoren-9-yl)methyl-hydrazinkarboxylát (213c)

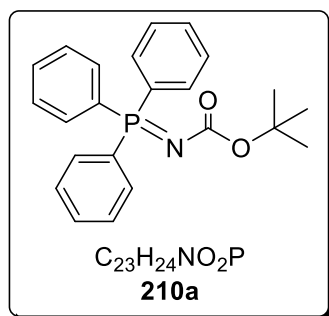


K roztoku hydrazin monohydrátu (80%, 1.9 g, 38.6 mmol) v  $CH_3CN/H_2O$  (1:1, 15 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán roztok FmocCl (1.00 g, 3.87 mmol) v acetonitrilu (60 ml). Po přidání roztoku došlo k zakalení reakční směsi, která byla míchána při laboratorní teplotě do plné konverze výchozí látky.

Následně byla směs zahuštěna na RVO na objem 15 ml. Došlo k vysrážení bílého precipitátu, který byl zfiltrován a důkladně promyt vodou a hexanem. Látka byla dosušena za sníženého tlaku. Produkt **213c** byl získán jako bílá pevná látka ve výtěžku 875 mg (89 %). Produkt **213c** byl použit do dalšího kroku bez dalšího čištění. Naměřené  $^1H$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>129</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $(CD_3)_2SO$ )  $\delta$  = 8.34 (bs, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), (td,  $J$  = 7.4,  $J'$  = 1.2 Hz, 2H), 7.33 (td,  $J$  = 7.4,  $J'$  = 1.2 Hz, 2H), 4.28 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2 H), 4.22 (m, 1H), 4.07 (bs, 2H) ppm. MS (ESI) m/z vypočítáno pro  $C_{15}H_{14}N_2O_2Na$   $[M + Na]^+ = 277.0953$ , nalezeno: 277.1

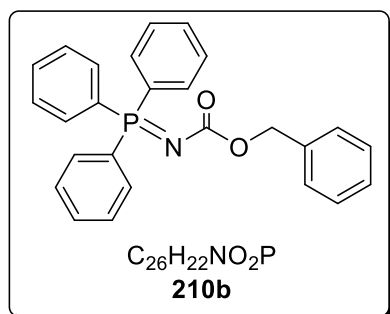
### tert-Butyl (trifenyl- $\lambda^5$ -fosfanyliden)karbamát (210a)



K roztoku *tert*-butyl hydrazinkarboxylátu **213a** (1.0 g, 7.57 mmol) v  $CH_3COOH$  (3 ml) s  $H_2O$  (6 ml) ochlazeným na 0 °C byl přidán  $NaNO_2$  (574.0 mg, 8.32 mmol) Reakce byla míchána po dobu 45 min při 0 °C. Po obdržení plné konverze výchozí látky na produkt, reakční směs byla extrahována s  $Et_2O$  (2 × 25 ml). Následně byly spojené organické podíly promyty  $H_2O$  (20 ml), nasyceným vodným roztokem  $NaHCO_3$  (20 ml) a nasyceným vodným roztokem  $NaCl$  (20 ml). Organická fáze byla dosušena nad  $Na_2SO_4$ . Roztok azidu v  $Et_2O$  byl použit do dalšího kroku. Etherický roztok azidu byl ochlazen na 0 °C, a pak byl přidán  $Ph_3P$  (1.99 g, 7.57 mmol) po malých porcích. Byl pozorován vývoj plynného dusíku během přidávání  $Ph_3P$ . Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při 0 °C a poté další 1 h při 25 °C. Došlo k vysrážení produktu z reakční směsi a jeho následná filtrace a promytí ledově vychlazeným  $Et_2O$ . Poté byl produkt dosušen za sníženého tlaku. Produkt **210a** byl obdržen jako bílá krystalická látka ve výtěžku 2.09 g (73 %). Naměřené  $^1H$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>130</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.77\text{-}7.69$  (m, 6H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 6H) 1.37 (s, 9H) ppm.  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.45$  ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{PNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 400.1442$ , nalezeno: 400.2.

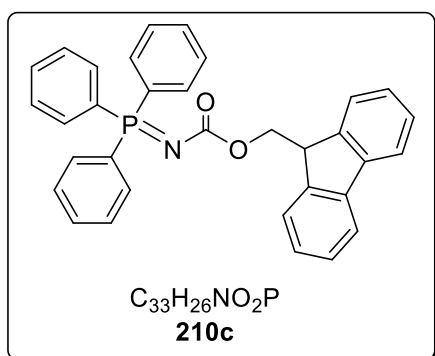
### Benzyl (trifenyl- $\lambda^5$ -fosfanyliden)karbamát (**210b**)



Benzyl (trifenyl- $\lambda^5$ -fosfanyliden)karbamát (**210b**) byl připraven podle postupu jako látka **210a**. K roztoku benzyl hydrazinkarboxylátu **213b** (10.0 g, 60.2 mmol) v  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (22.0 ml) s  $\text{H}_2\text{O}$  (45 ml) ochlazeným na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  byl přidán  $\text{NaNO}_2$  (4.57 g, 66.2 mmol) Reakce byla míchána po dobu 45 min při  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Po obdržení plné konverze výchozí látky na produkt, reakční směs byla extrahována s  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $2 \times 250$  ml). Následně byly spojené organické podíly promyty  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml), nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$  (200 ml) a nasyceným vodným roztokem  $\text{NaCl}$  (200 ml). Organická fáze byla dosušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Roztok azidu v  $\text{Et}_2\text{O}$  byl použit do dalšího kroku. Etherický roztok azidu byl ochlazen na  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , a pak byl přidán  $\text{Ph}_3\text{P}$  (15.8 g, 60.2 mmol) po malých porcích. Byl pozorován vývoj plynného dusíku během přidávání  $\text{Ph}_3\text{P}$ . Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a poté další 1 h při  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . Došlo k vysrážení produktu z reakční směsi a jeho následná filtrace a promytí ledově vychlazeným  $\text{Et}_2\text{O}$ . Poté byl produkt dosušen za sníženého tlaku. Produkt **210b** byl obdržen jako bílá krystalická látka ve výtěžku 13.1 g (53 %). Naměřené  $^1\text{H NMR}$  spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>130</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.77\text{-}7.69$  (m, 6H), 7.59-7.52 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 6H), 7.31-7.20 (m, 5H), 5.06 (s, 2H) ppm.  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.79$  ppm. **MS** (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{PNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 434.1286$ , nalezeno: 434.1.

### (9H-Fluoren-9-yl)methyl (trifenyl- $\lambda^5$ -fosfanyliden)karbamát (210c)

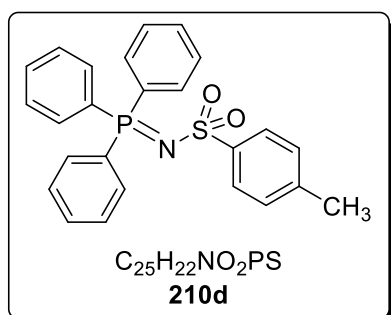


(9H-Fluoren-9-yl)methyl (trifenyl- $\lambda^5$ -fosfanyliden)karbamát (**210c**) byl připraven podle postupu jako látka **210a**. K roztoku (9H-Fluoren-9-yl)methyl-hydrazinkarboxylátu **213c** (250 mg, 0.98 mmol) v  $CH_3COOH$  (2.5 ml) s  $H_2O$  (5 ml) ochlazeným na 0 °C byl přidán  $NaNO_2$  (75 mg, 1.08 mmol) Reakce byla míchána po dobu 45 min

při 0 °C. Po obdržení plné konverze výchozí látky na produkt, reakční směs byla extrahována s  $Et_2O$  (2 × 10 ml). Následně byly spojené organické podíly promyty  $H_2O$  (5 ml), nasyceným vodným roztokem  $NaHCO_3$  (5 ml) a nasyceným vodným roztokem  $NaCl$  (5 ml). Organická fáze byla sušena nad  $Na_2SO_4$ . Roztok azidu v  $Et_2O$  byl použit do dalšího kroku. Etherický roztok azidu byl ochlazen na 0 °C, a pak byl přidán  $Ph_3P$  (258 mg, 0.98 mmol) po malých porcích. Byl pozorován vývoj plynného dusíku během přidávání  $Ph_3P$ . Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při 0 °C a poté další 1 h při 25 °C. Došlo k vysrážení produktu z reakční směsi a jeho následná filtrace a promytí ledově vychlazeným  $Et_2O$ . Poté byl produkt dosušen za sníženého tlaku. Produkt **210c** byl obdržen jako bílá krystalická látka ve výtěžku 323 mg (66 %). Naměřené  $^1H$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedeným v literatuře.<sup>130</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.81-7.71 (m, 8H), 7.64 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 6H), 7.36 (td,  $J$  = 7.5,  $J'$  = 1.1 Hz, 2H), 7.24 (td,  $J$  = 7.4,  $J'$  = 1.4 Hz, 3H), 4.36-4.22 (m, 3H) ppm.  $^{31}P$  NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 20.79 ppm. MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $C_{33}H_{26}NO_2PNa$   $[M + Na]^+$  = 522.1599, nalezeno: 522.2.

### 4-Methyl-N-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfanyliden)benzensulfonamid (210d)



K roztoku trifenylofosfinu (1.31 g, 5.0 mmol) v suchém THF (10 ml) pod argonovou atmosférou bylo přidáno *N*-tosylamidu **214** (856 mg, 5.0 mmol). Směs byla poté ochlazená na 0 °C a byl přikapán DEAD (0.91 ml, 5.0 mmol) rozpuštěný v 5 ml suchého THF. Reakční směs byla míchána po dobu 12 h pod argonovou atmosférou. Po dosažení plné konverze

výchozích látek na produkt došlo k zakalení reakční směsi a vysrážení bílé pevné látky. Látka byla zfiltrována a dosušena za sníženého tlaku. Produkt **210d** byl obdržen jako

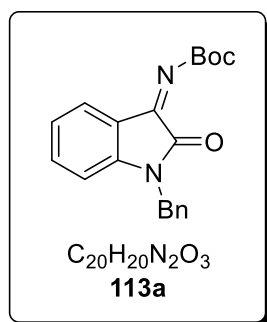
bílá krystalická látka ve výtěžku 2.05 g (95 %). Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>131</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.74-7.69 (m, 6H), 7.56 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 6H), 7.00 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm.  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 14.33 ppm. MS (ESI)  $m/z$  vypočítáno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{PSNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 454.1007$ , nalezeno: 454.1.

## 6.2.4 Obecný postup pro přípravu ketiminů

Ketiminy **113a-u** byly připraveny podle modifikovaného publikovaného postupu.<sup>60,70a</sup> Do suché baňky pod argonovou atmosférou byl odvážen derivát isatinu **211a-u** (2.5 mmol) a *aza*-Wittigovo činidlo **210a-d** (2.75 mmol). Poté byl přidán bezvodý 1,4-dioxan (5 ml) a reakční směs byla zahřívána k refluxu. Po dokončení reakce byla směs ochlazena na laboratorní teplotu a zahuštěna na RVO. Směs byla následně přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (silikagel, hexan/ethyl-acetát). Produkty byly následně filtrovány přes sloupec neutrální aluminy s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (2:1) z důvodu odstanění isatinu.

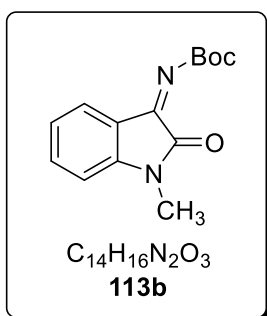
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (**113a**)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113a** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 648 mg (77 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65 (bs, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.05 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.65 (s, 9H) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ : 359.1372$ , nalezeno 359.0. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

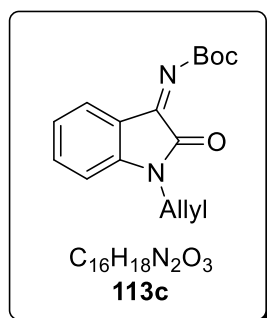
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (**113b**)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113b** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 482 mg (74 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.63 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J'$  = 4.0 Hz, 6H), 7.09 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 283.1059, nalezeno 283.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

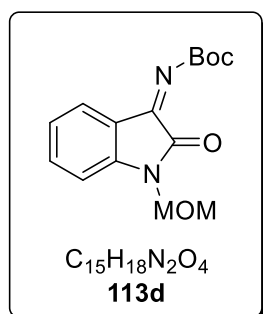
#### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-allyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (**113c**)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113c** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 515 mg (72 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.65 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (dt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J'$  = 4.0 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.08 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.77-5.86 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 309.1215, nalezeno 309.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

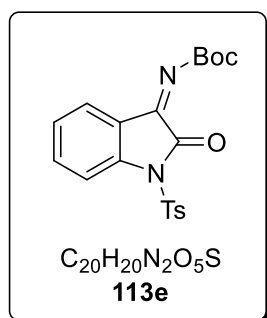
#### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (**113d**)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113d** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 552 mg (76 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.68 (bs, 1H), 7.50 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 313.1164, nalezeno 313. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

#### *tert*-Butyl (*Z*)-(2-oxo-1-tosylindolin-3-yliden)karbamát (**113e**)

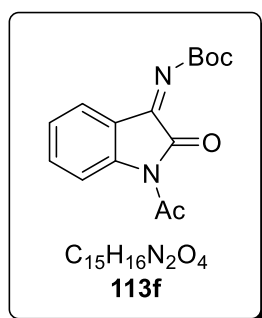


Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113e** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 741 mg (74 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.96 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 3H), 7.69 (bs, 1H), 7.59 (dt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J'$  = 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  =

8.0 Hz, 2H), 7.24 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.59 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{22}H_{22}N_2O_7Na$   $[M + 2MeOH + Na]^+$ : 487.1515, nalezeno 487. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

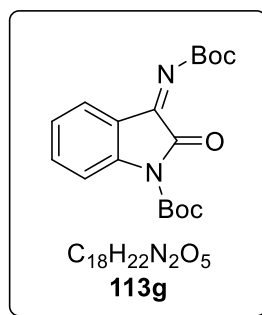
#### ***tert*-Butyl (*Z*)-(1-acetyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113f)**



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113f** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 466 mg (65 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 8.30$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.29 (7,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.63 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{15}H_{15}N_2O_4$   $[M - H]^+$ : 287.1032, nalezeno 287. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

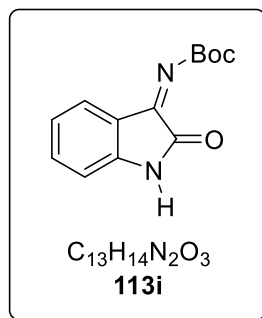
#### ***tert*-Butyl (*Z*)-3-((*tert*-butoxykarbonyl)imino)-2-oxoindolin-1-karboxylát (113g)**



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113g** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 312 mg (36 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.92$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{19}H_{23}N_2O_6Na$   $[M + MeOH + Na]^+$ : 401.1689, nalezeno 401. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

#### ***tert*-Butyl (*Z*)-(2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113i)**

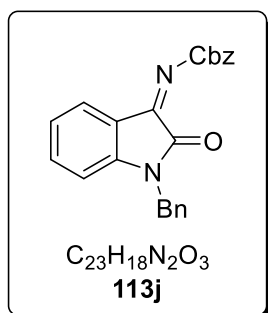


Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113i** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 529 mg (86 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 8.04$  (bs, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.86 (d,

$J = 8.0$  Hz, 1H), 1.62 (s, 9H) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $C_{13}H_{14}N_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 269.0902, nalezeno 269.0. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

### Benzyl (Z)-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113j)

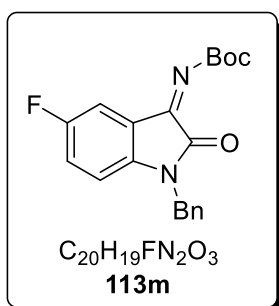


Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113j** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 194 mg (21 %).

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta = 7.59-7.45$  (m, 2H), 7.43-7.21 (m, 10H), 7.13-6.94 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.90 (s, 2H) ppm.

MS (ESI) vypočteno pro  $C_{23}H_{18}N_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 393.1215, nalezeno 393. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>60</sup>

### tert-Butyl (Z)-(1-benzyl-5-chlor-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113m)

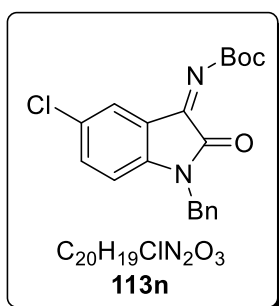


Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113m** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 682 mg (77 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.62$  (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 6H), 6.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm.

MS (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{19}ClN_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 393.0982, nalezeno 393. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

### tert-Butyl (Z)-(1-benzyl-5-chlor-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113n)

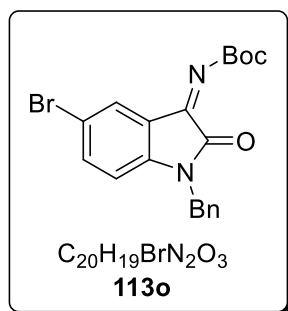


Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113n** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 389 mg (42 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7.62$  (bs, 1H), 7.26-7.36 (m, 6H), 6.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm.

MS (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{19}ClN_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 393.0982, nalezeno 393. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

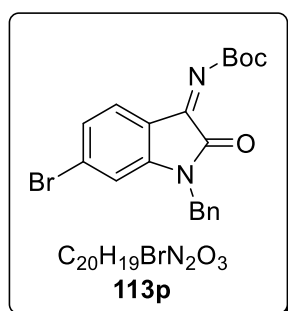
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-5-brom-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113o)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113o** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 581 mg (56 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.77 (bs, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 6.59 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{19}^{81}BrN_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 439.0633, nalezeno 439.0. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

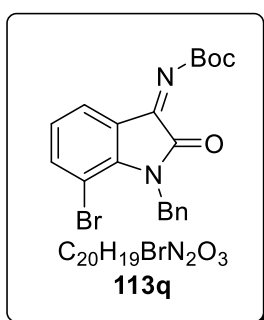
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-6-brom-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113p)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113p** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 228 mg (22 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.22 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{19}^{81}BrN_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 439.0633, nalezeno 439.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

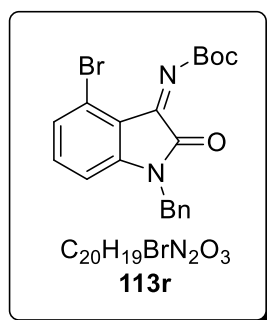
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-7-brom-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113q)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113q** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 446 mg (43 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 8.2,  $J'$  = 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.97 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 1.62 (s, 9H) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{19}^{81}BrN_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 439.0633, nalezeno 439.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

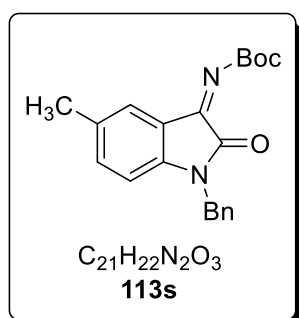
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-4-brom-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113r)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113r** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 675 mg (65 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.34-7.18 (m, 7H), 6.66 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.65 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{22}BrN_2O_3Na$   $[M + H_2 + Na]^+$ : 439.0633, nalezeno 439.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

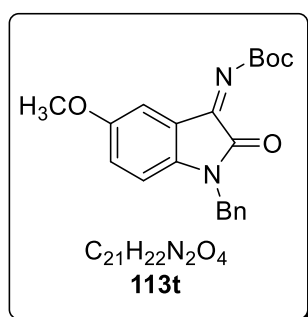
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-5-methyl-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113s)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113s** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 228 mg (26 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.47 (bs, 1H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.16 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.64 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{21}H_{22}N_2O_3Na$   $[M + Na]^+$ : 373.1528, nalezeno 373.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

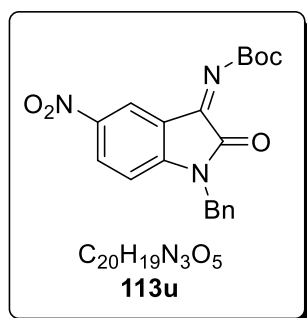
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (113t)



Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113t** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 476 mg (52 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.39-7.30 (m, 5H), 7.24 (bs, 1H), 6.93 (dd,  $J$  = 8.6 Hz,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.67 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{21}H_{22}N_2O_4Na$   $[M + Na]^+$ : 389.1477, nalezeno 389.1. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-5-nitro-2-oxoindolin-3-yliden)karbamát (**113u**)

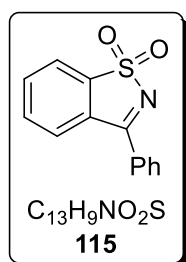


Látka byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s použitím mobilní fáze hexan/ethyl-acetát (7:1). Produkt **113u** byl získán jako žlutá pevná látka ve výtěžku 191 mg (20 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.30 (dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J'$  = 4.0 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 6.85 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.66 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{20}H_{19}N_3O_5Na$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 404.1222, nalezeno 404. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>70a</sup>

## 6.2.5 Příprava ketiminu odvozeného od sultamu a pyrazolonu

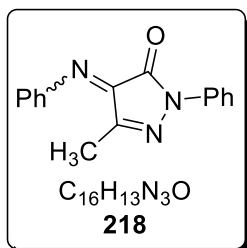
### 3-fenylbenzo[d]isothiazol 1,1-dioxid (**115**)



Látka **115** byla připravena dle modifikovaného publikovaného postupu. Do suché aparatury pod argonovou atmosférou byl odvážen Mg (972 mg, 40.0 mmol), který byl suspendován v suchém THF (60 ml). Následně byl přikapán brombenzen (4.2 ml, 40.0 mmol) a směs byla zahřívána k refluxu po dobu 2 h. Směs byla ochlazena na laboratorní teplotu. Poté byl přikapán sacharin (3.66 g, 20.0 mmol) v suchém THF (20 ml). Reakční směs byla refluxována do plné konverze sacharinu na produkt (24 h). Pak byla reakce ochlazena na 0 °C a ke směsi byl přidán  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (cca 1 g). Směs byla míchána po dobu 40 min. Následně byla reakční směs přefiltrována přes krátký sloupec  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Mobilní fáze byla EtOAc. Filtrát byl odpařen na RVO s produkt byl rekrystalován z EtOH a zfiltrován přes fritu S3. Ketimin **115** byl připraven jako pevná bílá látka ve výtěžku 2.25 g (46 %).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.04-8.01 (m, 2H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $C_{13}H_9NO_2Na$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 266.0252, nalezeno 266. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>132</sup>

### 3-methyl-1-fenyl-4-(fenylimino)-5,4-dihydro-1H-pyrazol-5-on (218)



K roztoku pyrazolonu **216** (1.05 g, 6.0 mmol) v MeOH (10 ml) byl přidán K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (166 mg, 1.2 mmol) při 25°C. Poté byl přidán nitrosobenzen (**217**) (643 mg, 6.0 mmol) při 25 °C. Reakční směs byla refluxována po dobu 3 h do plné konverze výchozího pyrazolonu na produkt. Reakce byla sledována pomocí TLC.

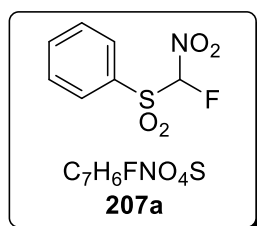
Následně byla reakční směs odpařena na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/diethylether (20:1). Ketimin **218** byl získán jako rudá pevná látka ve výtěžku 716 mg (45 %).<sup>107</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.88-7.86 (m, 2H), 7.47-7.31 (m, 7H), 7.23-7.18 (m, 1H), 2.35 (s, 3H) ppm. MS (ESI) vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>ONa [M + Na]<sup>+</sup>: 286.0956, nalezeno 286. Naměřená data odpovídají publikované literatuře.<sup>107</sup>

## 6.2.6 Obecný postup syntézy $\alpha$ -substituovaných ((Fluor(methyl)sulfonyl)benzenů

K roztoku NaH (60%, 1,0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán  $\alpha$ -substituovaný (fenylsulfonyl)methan **220a-f** při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (1,0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C a byla sledována pomocí TLC a  $^1\text{H}$  NMR. Reakce byla ukončena přidáním DCM (20 ml) a extrahována. Organická fáze byla promyta destilovanou vodou (2  $\times$  25 ml) a nasyceným roztokem NaCl (2  $\times$  25 ml). Poté byla organická fáze dosušena nad  $\text{MgSO}_4$ , zfiltrována a odpařena od DCM na RVO. Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Látky **207a-f** byly připraveny podle publikovaného postupu.<sup>133</sup>

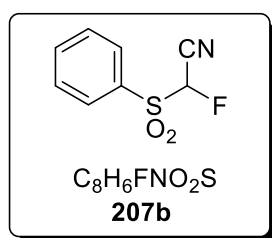
### ((Fluor(nitro)methyl)sulfonyl)benzen (**207a**)



Látka **207a** byla připravena obecným postupem. K roztoku NaH (2.49 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán nitro(fenylsulfonyl)methan **220a** (0.50 g; 2.49 mmol; 1.0 ekv.) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (0.88 g; 2.49 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 4 dnů, a sledována pomocí TLC a  $^1\text{H}$  NMR. Po zpracování reakční směsi byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (od 7:1 k 3:1). Fluorovaný produkt **207a** byl získán jako bílá pevná látka ve výtěžku 311 mg (57 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.96 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (tt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J'$  = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (tt,  $J$  = 8.0 Hz,  $J'$  = 4.0 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 48.6 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136.7, 131.4, 130.6 (2C), 129.9 (2C), 111.8 (d,  $J$  = 283.6 Hz, 1C) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -141.60 (d,  $J$  = 48.9 Hz, 1F) ppm. MS (ESI) vypočítáno pro  $\text{C}_7\text{H}_5\text{FNO}_4\text{S}$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ : 217.9923, nalezeno 218.

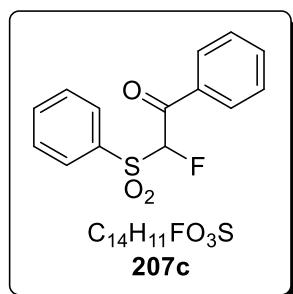
### 2-Fluor-2-(fenylsulfonyl)acetonitril (207b)



Látka **207b** byla připravena obecným postupem. K roztoku NaH (2.82 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán 2-(fenylsulfonyl)acetonitril **220b** (510 mg; 2.82 mmol; 1.0 ekv.) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (1.0 g; 2.82 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 4 dnů a sledována pomocí TLC a <sup>1</sup>H NMR. Po zpracování reakční směsi byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (od 7:1 k 3:1). Fluorovaný produkt **207b** byl získán jako bílá pevná látka ve výtěžku 253 mg (45 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J*' = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J*' = 4.0 Hz, 2H), 5.69 (d, *J* = 48.0 Hz, 1F) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 136.5, 132.2, 130.6 (2C), 129.9 (2C), 109.7, (d, *J* = 29 Hz, 1C), 88.0 (d, *J* = 230 Hz, 1C) ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -178.72 (d, *J* = 48.9 Hz, 1F) ppm. MS (ESI) vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>FNO<sub>2</sub>S [M - H]<sup>-</sup>: 198.0025, nalezeno 198.

### 2-Fluor-1-fenyl-2-(fenylsulfonyl)ethan-1-on (207c)

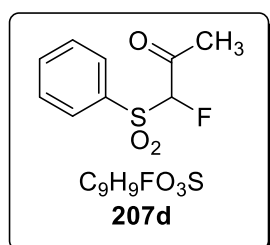


Látka **207c** byla připravena obecným postupem. K roztoku NaH (1.92 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán 1-fenyl-2-(fenylsulfonyl)ethan-1-on **220c** (0.50 g; 1.92 mmol; 1.0 ekv.) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (0.68 g; 1.92 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C přes noc a sledována pomocí TLC a <sup>1</sup>H NMR. Po zpracování reakční směsi byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (od 7:1 k 3:1). Fluorovaný produkt **207c** byl připraven jako bílá pevná látka ve výtěžku 337 mg (63 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.03 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J*' = 4.0 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J*' = 4.0 Hz, 2H), 7.74 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J*' = 4.0 Hz, 1H), 7.68 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J*' = 4.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 175.2, 135.3 (2C), 135.0 (2C), 129.9 (2C),

129.8, 129.8, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 100.3 (d,  $J = 231.0$  Hz, 1C) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -179.52$  (d,  $J = 48.9$  Hz, 1F) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FO}_3\text{S}$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ : 277.0335, nalezeno 277.

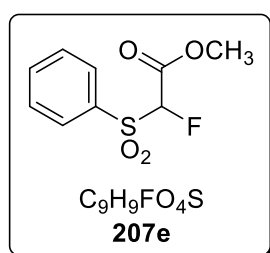
### 1-Fluor-1-(fenylsulfonyl)propan-2-on (207d)



Látka **207d** byla připravena obecným postupem. K roztoku NaH (2.52 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán 1-(fenylsulfonyl)propan-2-on **220d** (500 mg; 2.52 mmol; 1.0 ekv.) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (893 mg; 2.52 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C přes noc a sledována pomocí TLC a  $^1\text{H}$  NMR. Po zpracování reakční směsi byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (od 7:1 k 3:1). Fluorovaný produkt **207d** byl připraven jako bílá pevná látka ve výtěžku 332 mg (61 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.93$  (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 2H), 7.76 (tt,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 1H), 7.63 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.47 (d,  $J = 52.0$  Hz, 1H), 2.36 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 175.2$ , 135.4 (2C), 139.6 (2C), 129.5 (3C), 101.4 (d,  $J = 232.0$  Hz, 1C), 27.5 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -179.58$  (qd,  $J = 48.9$  Hz,  $J' = 3.8$  Hz, 1F) ppm. MS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_3\text{S}$  [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ : 215.0178, nalezeno 215.

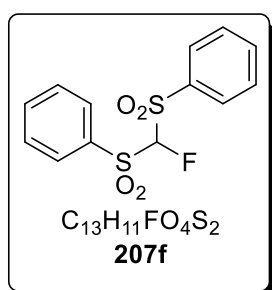
### Methyl 2-fluor-2-(fenylsulfonyl)acetát (207e)



Látka **207e** byla připravena obecným postupem. K roztoku NaH (2.33 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán methyl 2-(fenylsulfonyl)acetát **220e** (500 mg; 2.33 mmol; 1.0 ekv.) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (827 mg; 2.33 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C přes noc a sledována pomocí TLC a  $^1\text{H}$  NMR. Po zpracování reakční směsi byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (od 7:1 k 3:1). Fluorovaný produkt **207e** byl připraven jako bílá pevná látka ve výtěžku 303 mg (56 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.94$  (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 2 H), 7.76 (tt,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.59 (d,  $J = 48$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 161.3$ , 135.4, 134.5, 129.8 (2C), 129.4 (2C), 97.3 (d,  $J = 231.0$  Hz, 1C), 53.8 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -180.47$  (d,  $J = 48.9$  Hz, 1F) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_4\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 255.0103, nalezeno 255.

### Bis(fenylsulfonyl)fluormethan (207f)



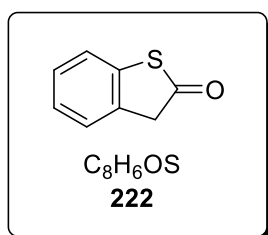
Látka **207f** byla připravena obecným postupem. K roztoku NaH (1.69 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) byl přidán bis(fenylsulfonyl)methan **220f** (500 mg; 1.69 mmol; 1.0 ekv.) při 0 °C pod argonovou atmosférou. Směs byla míchána po dobu 2 h při teplotě 0 °C, poté byl přikapán roztok Selectfluoru (598 mg; 1.69 mmol; 1.0 ekv.) v suchém THF (5 ml) při 0 °C.

Reakční směs byla míchána při 25 °C přes noc a sledována pomocí TLC a  $^1\text{H NMR}$ . Po zpracování reakční směsi byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (od 7:1 k 3:1). Fluorovaný produkt **207f** byl připraven jako bílá pevná látka ve výtěžku 276 mg (52 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.99$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 7.76 (tt,  $J = 8.0$  Hz,  $J' = 4.0$  Hz, 2H), 7.61 (t,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 5.73 (d,  $J = 44.0$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 135.7$  (2C), 135.3 (2C), 130.1 (4C), 129.5 (4C), 105.7 (d, 264.0 Hz, 1C) ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -168.20$  (d,  $J = 45.1$  Hz, 1F) ppm. **MS** (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FO}_4\text{S}_2$   $[\text{M} - \text{H}]^-$ : 313.0005, nalezeno 313.

## 6.2.7 Příprava derivátu benzothiofenonu

### Benzo[b]thiofen-2(3H)-on (222)



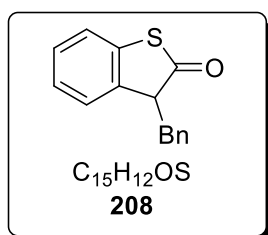
K roztoku boronové kyseliny **221** (1.0 g; 5.6 mmol) v ethanolu (10 ml) byl po kapkách přidán roztok  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%; 1.9 ml, 5.6 mmol). Reakční směs byla míchána při 25°C po dobu 18 h do plné konverze boronové kyseliny (TLC, hexan/ethyl-acetát 3:1).

Reakční směs byla zahuštěna na RVO. Poté byla přidána destilovaná voda (20 ml) a provedena extrakce s chloroformem (3 × 50 ml). Spojené organické fáze byly sušeny nad  $\text{MgSO}_4$ . Organická fáze byla zfiltrována a odpařena na RVO byl produkt dosušen za sníženého tlaku. Bylo připraveno 95 % světle hnědé

olejovité látky **222**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>134</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.40 - 7.27$  (m, 3H),  $7.25 - 7.18$  (m, 1H),  $3.98$  (s, 2H) ppm. MS (ESI) m/z vypočítáno pro  $\text{C}_8\text{H}_5\text{OS}$   $[\text{M}]^+ = 149.0$ , nalezeno: 149.1.

### 3-Benzylbenzo[b]thiofen-2(3H)-on (**208**)



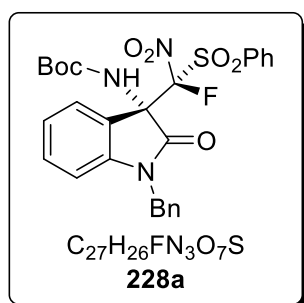
Benzothiofenon **221** (500 mg; 3.33 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (7 ml), následně byl přidán morfolin (29 mg; 0.33 mmol), kyselina octová (20 mg; 0.33 mmol) a benzaldehyd (287 mg; 6.66 mmol). Poté byla reakční směs míchána při  $100\text{ }^\circ\text{C}$  pod zpětným chladičem do plné konverze výchozích látek. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs přefiltrována přes krátký sloupec silikagelu s ethyl-acetátem jako mobilní fází. Po odpaření rozpouštědla na RVO byla rezidua rozpuštěna v ethyl-acetátu (5 ml). Reakční směs byla zchlazena na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a při této teplotě bylo přidáno Pd/C (10%; 350 mg). Poté byla baňka pomocí vakua naplněna vodíkem a ponechána míchat při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes křemelinu a po odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **208** přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; hexan/ethyl-acetát 15:1). Bylo připraveno 768 mg (96 %) nažloutlé olejovité látky **208**. Naměřené  $^1\text{H}$  NMR spektrum odpovídá spektru uvedenému v literatuře.<sup>135</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.62 - 6.86$  (m, 9H),  $4.08$  (dd,  $J = 7.8$ ,  $J' = 4.7$  Hz, 1H),  $3.30$  (ddd,  $J = 21.5$ ,  $J' = 13.8$ ,  $J'' = 6.3$  Hz, 2H) ppm. MS (ESI) m/z vypočítáno pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{OS}$   $[\text{M}]^+ = 239.1$ , nalezeno: 239.1.

### 6.3 Obecný postup organokatalytické enantioselektivní adice 1-fluor-1-nitro(fenylsulfonyl)methanu na ketiminy odvozené od isatinu

Do Schlenkovy baňky byl odvážen chirální organokatalyzátor (0.02 mmol, 20 mol%) a sulfon **207a-f** (0.11 mmol, 1.1 ekv.). Následně byl přidán toluen (0.5 ml) a reakce byla podchlazena na -50 °C. Následně byl přidán ketimin **113a-p** (0.10 mmol, 1.0 ekv.) v toluenu (1.0 ml) při -50 °C. Poté byla směs míchána do plné konverze ketiminu na produkt. Reakční směs byla sledována pomocí TLC a <sup>1</sup>H NMR. Směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (8:1).

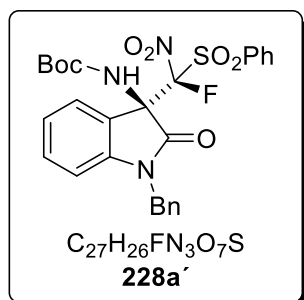
#### *tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (**228a**)



Látka **228a** byla připravena z ketiminu **113a** (34 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228a** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 46 mg (84 %).

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.06 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J*' = 6.0 Hz, 2H), 7.76 (dt, *J* = 12.0 Hz, *J*' = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (dt, *J* = 12 Hz, *J*' = 6.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.2, 152.8, 143.9, 136.4, 134.9, 133.2, 131.9 (2C), 131.3, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 127.7, 127.3 (2C), 123.9, 123.5, 122.5, 118.8 (d, *J* = 302.0 Hz, 1C), 109.7, 81.5, 65.6 (d, *J* = 25.8 Hz, 1C), 44.8, 28.1 (3C) ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 121.4 (s, 1F) ppm. [α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> = -9.3° (c = 0.76 v CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): ν = 3428, 2976, 2926, 2849, 1725, 1611, 1590, 1489, 1469, 1450, 1393, 1360, 1277, 1255, 1159, 1080, 1014, 784, 754, 721, 698 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 578.1368, nalezeno: 578.1369. Enantiomerní přebytek: *ee* (majoritní diastereoisomer) = 96 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 207 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 15.0 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 7.9 min).

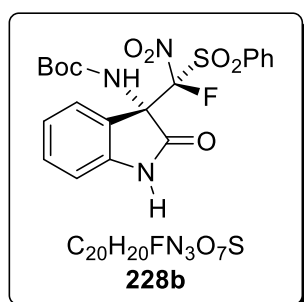
***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228a')**



Látka **228a'** byla připravena z ketiminu **113a** (34 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228a'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 7 mg (12 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.79 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.35 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.12 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.18 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 169.4, 152.7, 144.1, 136.8, 134.9, 131.8, 131.2, 131.1 (2C), 129.7 (2C), 128.8 (2C), 127.7, 127.3 (2C), 127.0, 122.8, 122.3, 118.1 (d,  $J$  = 285.4 Hz, 1C), 109.8, 81.5, 65.8 (d,  $J$  = 27.2 Hz, 1C), 44.9, 28.1 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.8 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +35.6^\circ$  ( $c$  = 0.75 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3410, 3065, 2980, 29296, 1728, 1610, 1591, 1488, 1470, 1450, 1352, 1276, 1255, 1157, 1080, 1014, 909, 879, 840, 795, 754, 724, 698  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{27}H_{26}FN_3O_7S$   $[M + Na]^+ = 578.1368$ , nalezeno: 578.1369. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 96 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 206 nm, retenční čas:  $t_{majoritní} = 36.0$  min,  $t_{minoritní} = 9.2$  min).

***tert*-Butyl ((*S*)-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228b)**

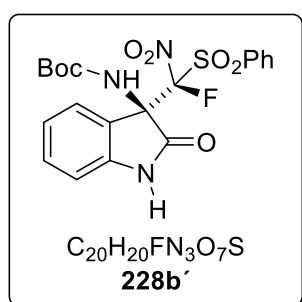


Látka **228b** byla připravena z ketiminu **113i** (25 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228b** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 33 mg (70 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.76 (tt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J'$  = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.27 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 169.9, 152.9, 141.8, 136.5, 133.1, 131.6, 131.4, 129.3 (2C), 129.0, 128.2, 124.3, 123.5, 122.8, 110.6, 81.9, 65.6 (d,  $J$  = 37.8 Hz, 1C), 28.0 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 122.0 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +17.9^\circ$  ( $c$  = 1.39 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3409,

3296, 2981, 2929, 1760, 1728, 1705, 1619, 1588, 1500, 1475, 1450, 1394, 1367, 1279, 1256, 1159, 1078, 1044, 1019, 912, 847, 795, 753, 717, 683  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 488.0898$ , nalezeno: 488.0898. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 98,4 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 226$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 14.5$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 12.2$  min).

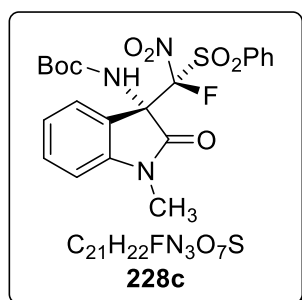
**tert-Butyl ((R)-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228b')**



Látka **228b'** byla připravena ketiminu **113i** z (25 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228b'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 10 mg (22 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.88$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.79 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.14 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 170.1$ , 152.9, 141.8, 136.8, 131.7, 131.3, 131.0 (2C), 129.7 (2C), 127.3, 122.9, 122.6, 117.9 (d,  $J = 285.4$  Hz, 1C), 112.2, 110.4, 81.8, 65.8 (d,  $J = 25.7$  Hz, 1C), 28.1 (3C) ppm.  **$^{19}\text{F}$  NMR** (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 122.1$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -32.8^\circ$  ( $c = 0.32$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3377$ , 3101, 3067, 2979, 2929, 1745, 1610, 1595, 1490, 1470, 1448, 1390, 1365, 1345, 1320, 1280, 1256, 1156, 1108, 1077, 1042, 1015, 987, 919, 891, 841, 796, 769, 725, 687  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 488.0898$ , nalezeno: 488.08946. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 73,8 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 206$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 14.9$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 17.9$  min).

**tert-Butyl ((S)-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228c)**

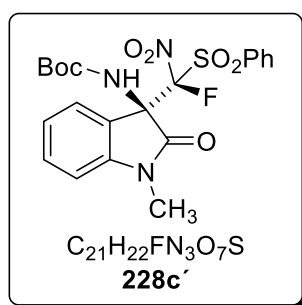


Látka **228c** byla připravena z ketiminu **113b** (26 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228c** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 38 mg (79 %).

**$^1\text{H}$  NMR** (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.95$  (dt,  $J = 12.0$  Hz,  $J' =$

6.0 Hz, 1H), 7.76 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.58 (tt,  $J = 12.0$  Hz,  $J' = 6.0$  Hz, 2H), 7.37 (td,  $J = 12.0$  Hz,  $J' = 6.0$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.7, 152.6, 144.8, 136.3, 133.1, 131.4$  (2C), 131.4, 129.3 (2C), 124.4, 123.4, 122.4, 118.8 (d,  $J = 288.4$  Hz, 1C), 108.7, 81.5, 65.2 (d,  $J = 25.8$  Hz, 1C), 27.9 (3C), 27.1 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 121.8$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = -11.4^\circ$  ( $c = 1.05$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3408, 3064, 2987, 2936, 1747, 1716, 1613, 1590, 1491, 1471, 1448, 1390, 1370, 1349, 1278, 1257, 1159, 1128, 1104, 1080, 1044, 895, 843, 795, 760, 724, 689$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 502.1055$ , nalezeno: 502.1056. **Enantiomerní přebytek** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 94 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda = 211$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 21.162$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 14.467$  min).

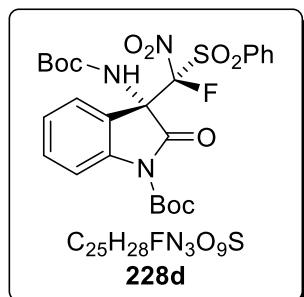
**terc-Butyl ((R)-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228c')**



Látka **228c'** byla připravena z ketiminu **113b** (26 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv). Produkt **228c'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 5 mg (11 %).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.87$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.59 (t,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 168.1, 151.6, 143.8, 135.7, 130.8, 130.3$  (2C), 128.6 (2C), 126.0, 121.8, 121.2, 117.1 (d,  $J = 285.4$  Hz, 1C), 107.6, 80.4, 64.6 (d,  $J = 25.8$  Hz, 1C), 27.0 (3C), 26.1 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 122.0$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = +54.5^\circ$  ( $c = 0.27$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3430, 3068, 2979, 2926, 1740, 1611, 1589, 1493, 1493, 1473, 1450, 1393, 1356, 1276, 1255, 1159, 1129, 1076, 1013, 975, 893, 834, 784, 754, 719$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 502.1162$ , nalezeno: 502.1157. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 93 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda = 208$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 25.3$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 15.9$  min).

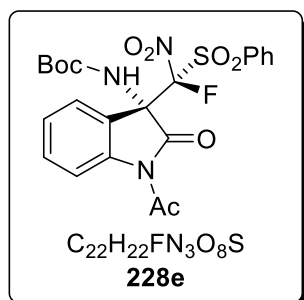
***tert*-Butyl (*S*)-3-((*tert*-butoxykarbonyl)amino)-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-1-karboxylát (228d)**



Látka **228d** byla připravena z ketiminu **113g** (35 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228d** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 43 mg (76 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.96 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.75 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.38 (dt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J'$  = 6.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.25 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 166.5, 152.6, 148.3, 140.9, 136.4, 132.9, 131.6 (2C), 131.6, 129.3 (2C), 125.2, 123.5, 121.6, 118.3 (d,  $J$  = 287.0 Hz, 1C), 117.4, 115.5, 84.9, 82.1, 65.6 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 27.9 (3C), 27.9 (3C). ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.2 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{rt}$  = -9.3° (c = 1.08 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 2981, 2933, 1810, 1727, 1714, 1590, 1499, 1479, 1450, 1395, 1371, 1355, 1313, 1281, 1250, 1151, 1074, 1008, 840, 794, 756, 716  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  c vypočteno pro  $C_{25}H_{28}FN_3O_9S$   $[M + Na]^+$  = 588.1423, nalezeno: 588.1425. **Enantiomerní přebytek** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 96 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 95:5, 0.5 ml/min,  $\lambda$  = 190 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 18.2 min,  $t_{minoritni}$  = 17.0 min).

***tert*-Butyl ((*S*)-1-acetyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228e)**

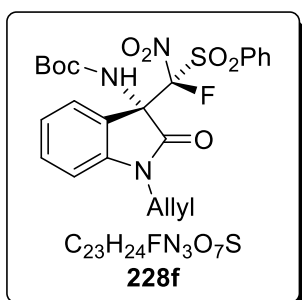


Látka **228e** byla připravena z ketiminu **113f** (29 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228e** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 35 mg (69 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.25 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.75 (dt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J'$  = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 170.0, 169.2 (d), 152.7, 141.3, 136.4, 132.7, 131.8, 131.3 (2C), 129.4 (2C), 125.9, 123.5, 121.7, 118.3 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 116.9, 82.4, 65.5 (d,  $J$  = 22.7 Hz, 1C), 27.9 (3C), 26.2 ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.1 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{rt}$  = -

50.9° (c = 0.85 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3434, 2985, 2938, 1789, 1714, 1590, 1490, 1475, 1446, 1370, 1334, 1310, 1275, 1171, 1158, 1103, 1080, 1039, 1015, 910, 845, 794, 777, 716 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 530.1004, nalezeno: 530.1005. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 94 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 95:5, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 220 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 13.8 min,  $t_{minoritni}$  = 12.3 min).

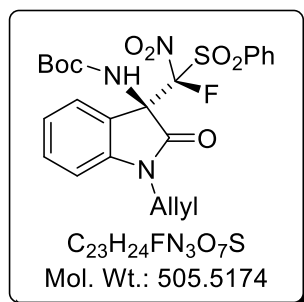
***tert*-butyl ((*S*)-1-allyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228f)**



Látka **228f** byla připravena z ketiminu **113c** (29 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228f** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 41 mg (83 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.97 (dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 2H), 7.75 (tt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.32 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.97 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 5.22 (dd,  $J$  = 54.0 Hz,  $J''$  = 18.0 Hz, 2H), 4.45 (dd,  $J$  = 18.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J$  = 18.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 168.6, 152.7, 144.0, 136.3, 133.2, 131.6 (2C), 131.3, 130.5, 129.2 (2C), 124.3, 123.3, 122.4, 118.8 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 117.9, 109.58, 81.5, 65.3 (d,  $J$  = 25.8 Hz, 1C), 43.2, 28.0 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 121.6 (s, 1F) ppm. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>rt</sup>** = +1.6° (c = 1.82 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3377, 3101, 3067, 2979, 2929, 1746, 1716, 1610, 1595, 1490, 1470, 1448, 1390, 1365, 1345, 1320, 1280, 1256, 1156, 1108, 1077, 1042, 1015, 987, 919, 891, 841, 796, 763, 725 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 528.1211, nalezeno: 528.1212. **Enantiomerní přebytek** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 96 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 95:5, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 215 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 24.1 min,  $t_{minoritni}$  = 13.1 min).

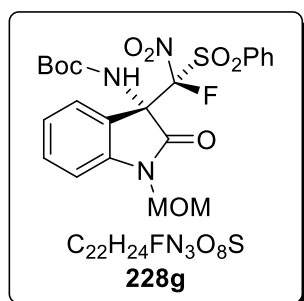
***tert*-Butyl ((*R*)-1-allyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228f')**



Látka **228f'** byla připravena ketiminu **113c** z (29 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228f'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 3 mg (6 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.88 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (dt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 2H), 7.38 (dt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 7.14 (dt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.86-5.80 (m, 1H), 5.28 (dd,  $J$  = 54.0 Hz,  $J''$  = 18.0 Hz, 2H), 4.53 (dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 4.16 (dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J''$  = 6.0 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 168.7, 152.4, 143.9, 136.5, 131.6, 130.9, 130.8 (2C), 130.4, 129.4 (2C), 126.8, 122.5, 121.8, 117.8 (d,  $J$  = 285.4 Hz, 1C), 117.7, 109.3, 81.2, 65.4 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 43.0, 27.8 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.9 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = -29.0° ( $c$  = 0.50 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3542, 3485, 3464, 3416, 2979, 2931, 1733, 1710, 1634, 1616, 1594, 1488, 1446, 1378, 1366, 1359, 1324, 1281, 1254, 1159, 1108, 1070, 1042, 987, 919, 892, 843, 797, 765, 722  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{23}H_{24}FN_3O_7S$   $[M + Na]^+$  = 528.1211, nalezeno: 528.1213. Enantiomerní přebytek *ee* (minoritní diastereoisomer) = 95 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 95:5, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 36.9 min,  $t_{minoritni}$  = 14.9 min).

***tert*-Butyl ((*S*)-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228g)**

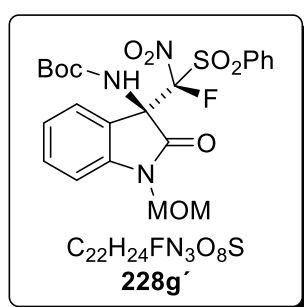


Látka **228g** byla připravena z ketiminu **113d** (29 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228g** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 40 mg (78 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.76 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.36 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 169.4, 152.7, 143.1, 136.3, 133.1, 131.6 (2C), 131.5, 129.2 (2C), 123.9, 123.8, 121.9, 118.5 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 110.1, 81.6, 72.3, 65.7 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 56.4, 27.9 (3C) ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 121.6$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.7^\circ$  ( $c = 1.34$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  
**IR** (KBr):  $\nu = 3389, 2978, 2932, 2847, 1748, 1720, 1612, 1596, 1489, 1471, 1449, 1392, 1347, 1256, 1235, 1194, 1157, 1124, 1106, 1077, 1026, 917, 839, 764, 724$   $\text{cm}^{-1}$ .  
**HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 532.1160$ , nalezeno: 532.1161. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (*majoritní diastereoisomer*) = 93 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda = 210$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 11.3$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 8.2$  min).

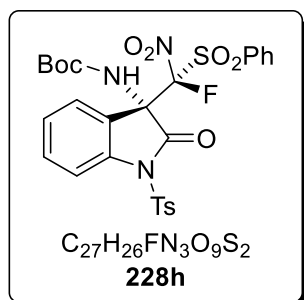
***tert*-Butyl ((*R*)-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228g')**



Látka **228g'** byla připravena z ketiminu **113d** (29 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228g'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 8 mg (16 %).

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.88$  (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.59 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.19 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.7, 152.7, 143.2, 136.8, 131.7, 131.4, 131.0$  (2C), 129.7 (2C), 126.9, 123.2, 121.7, 117.9 (d,  $J = 285.4$  Hz, 1C), 110.1, 81.6, 72.3, 66.1 (d,  $J = 27.2$  Hz, 1C), 56.7, 28.0 (3C) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 121.8$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.5^\circ$  ( $c = 0.60$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3429, 3067, 2979, 2933, 2849, 1747, 1724, 1611, 1590, 1489, 1470, 1450, 1394, 1358, 1277, 1255, 1190, 1160, 1121, 1100, 1079, 1026, 975, 913, 833, 785, 756, 721$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_8\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 532.1160$ , nalezeno: 532.1161. **Enantiomerní přebytek** *ee* (*minoritní diastereoisomer*) = 93 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda = 207$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 14.6$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 8.7$  min).

***tert*-Butyl ((*S/R*)-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxo-1-tosylindolin-3-yl)karbamát (**228h**)**



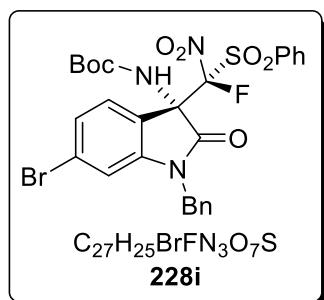
Látka **228h** byla připravena z ketiminu **113e** (40 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228h** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 19 mg (31%).

**$^1H$  NMR** majoritní diastereoisomer (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.92 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 4H), 7.82 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.79 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.10 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.14 (s, 9H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** majoritní diastereoisomer (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 167.4, 152.5, 145.6, 140.5, 136.7, 134.1, 132.5, 131.9, 131.5 (2C), 131.0, 129.7, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 125.5, 123.8, 122.0, 117.5 (d,  $J$  = 286.4 Hz, 1C), 113.8, 82.0, 65.9 (d,  $J$  = 27.2 Hz, 1C), 27.7 (3C), 21.6 ppm.  **$^{19}F$  NMR** majoritní diastereoisomer (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.3 (s, 1F) ppm.

**$^1H$  NMR** minoritní diastereoisomer (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.98 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 4H), 7.78 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 7.70 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.24 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.14 (s, 9H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** minoritní diastereoisomer (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 167.8, 152.6, 145.7, 140.8, 136.9, 134.2, 132.4, 131.8, 131.5 (2C), 130.9, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 128.5, 126.9, 124.8, 121.6, 117.4 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 113.6, 81.99, 65.7 (d,  $J$  = 27.2 Hz, 1C), 27.7 (3C), 21.7 ppm.  **$^{19}F$  NMR** minoritní diastereoisomer (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.7 (s, 1F) ppm.

$[\alpha]_D^{rt}$  = +18° pro směs diastereoisomerů ( $c$  = 0.83 v  $CHCl_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3557, 3482, 3416, 1640, 1619  $cm^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{27}H_{26}FN_3O_9S$   $[M + Na]^+$  = 642.0987, nalezeno: 642.0988. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 70 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 7.8 min,  $t_{minoritní}$  = 12.7 min). **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 75 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 205 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 9.3 min,  $t_{minoritní}$  = 15.3 min).

**tert-Butyl ((S/R)-1-benzyl-6-brom-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228i)**



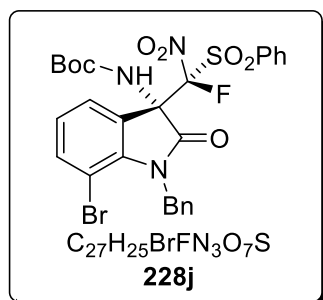
Látka **228i** byla připravena z ketiminu **113p** (42 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228i** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 55 mg (87 %).

**<sup>1</sup>H NMR** majoritní diastereoisomer (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** majoritní diastereoisomer (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.9, 152.8, 145.2, 136.5, 134.3, 131.7 (2C), 131.5, 129.3 (2C), 128.8 (2C), 127.2 (2C), 126.4, 125.8, 125.3, 125.1, 121.4, 118.4 (d, *J* = 286.9 Hz, 1C), 113.2, 81.8, 65.2 (d, *J* = 25.7 Hz, 1C), 44.9, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** majoritní diastereoisomer (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 121.4 (s, 1F) ppm.

**<sup>1</sup>H NMR** minoritní diastereoisomer (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.36-7.25 (m, 7H), 6.85 (s, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** minoritní diastereoisomer (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.3, 152.7, 145.32, 136.9, 134.3, 132.9 (2C), 131.0 (2C), 130.6, 129.7 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 127.9, 125.8, 125.3, 121.2, 117.7 (d, *J* = 286.9 Hz, 1C), 113.1, 81.8, 65.4 (d, *J* = 27.2 Hz, 1C), 44.5, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** minoritní diastereoisomer (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 122.1 (s, 1F) ppm.

**Data pro směs diastereoisomerů:** [α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> = +24.9° (c = 1.02 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν = 2980, 2926, 1745, 1718, 1604, 1598, 1488, 1449, 1359, 1341, 1278, 1257, 1156, 1078, 1009, 842, 755, 716, 701 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 656.0472, nalezeno: 656.0472. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 95 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min, λ = 242 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 13.1 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 7.4 min). **Enantiomerní přebytek** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 93 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min, λ = 242 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 19.9 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 8.2 min).

**tert-Butyl ((S/R)-1-benzyl-7-brom-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228j)**



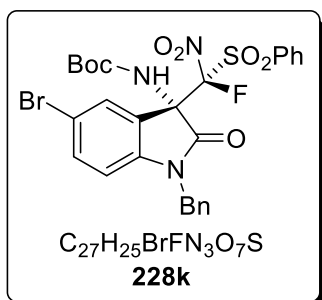
Látka **228j** byla připravena z ketiminu **113q** (42 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228j** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 51 mg (80 %).

$^1H$  NMR majoritní diastereoisomer (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.03 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.72 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR majoritní diastereoisomer (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 170.1, 152.9, 141.5, 137.3, 136.9, 136.5, 132.9, 131.9 (2C), 129.1 (2C), 128.3 (2C), 126.9, 126.4 (2C), 126.2, 124.5, 122.7, 118.4 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 102.9, 81.9, 65.0 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 45.7, 28.1 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR majoritní diastereoisomer (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.3 (s, 1F) ppm.

$^1H$  NMR minoritní diastereoisomer (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.88 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.79 (q,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.60 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.48 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.38 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR minoritní diastereoisomer (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 170.3, 152.6, 141.7, 137.2, 136.7, 136.6, 131.6, 131.0 (2C), 129.7 (2C), 128.4 (2C), 127.0, 126.4 (3C), 125.4, 123.8, 117.7 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 102.7, 81.8, 65.3 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 45.8, 28.0 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR minoritní diastereoisomer (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.8 (s, 1F) ppm.

**Data pro směs diastereoisomerů:**  $[\alpha]_D^{rt}$  = +34.4° ( $c$  = 2.09 v  $CHCl_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3440, 3064, 2980, 2932, 1748, 1718, 1589, 1449, 1356, 1281, 1257, 1159, 1120, 1075, 1015, 776, 752, 728, 725  $cm^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{27}H_{25}BrFN_3O_7S$   $[M + Na]^+$  = 656.0472, nalezeno: 656.0470. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 95 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 240 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 8.9 min,  $t_{minoritní}$  = 5.5 min). **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 92 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 240 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 16.9 min,  $t_{minoritní}$  = 6.3 min).

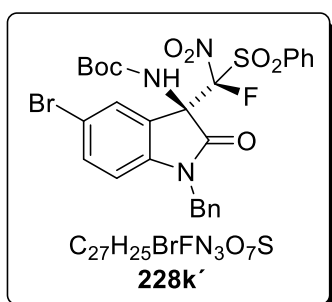
***tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-5-brom-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228k)**



Látka **228k** byla připravena z ketiminu **113o** (42 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228k** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 55 mg (86 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.94 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.75 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 168.5, 152.8, 143.0, 136.5, 134.4, 134.2, 132.9, 131.6 (2C), 129.2 (2C), 128.8 (2C), 127.8, 127.4, 127.3 (2C), 124.3, 118.5 (d,  $J$  = 288.4 Hz, 1C), 115.9, 111.2, 81.9, 65.0 (d,  $J$  = 24.2 Hz, 1C), 45.0, 28.1 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.2 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{rt}$  = +35.0° (c = 1.33 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3408, 2980, 2949, 1747, 1725, 1592, 1483, 1450, 1426, 1360, 1276, 1256, 1157, 1080, 1010, 878, 816, 755, 723  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{27}H_{25}BrFN_3O_7S$   $[M + Na]^+$  = 656.0473, nalezeno: 656.0474. Enantiomerní přebytek: *ee* (majoritní diastereoisomer) = 98 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 98:2, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 195 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 50.7 min,  $t_{minoritni}$  = 25.2 min).

***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-5-brom-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228k')**

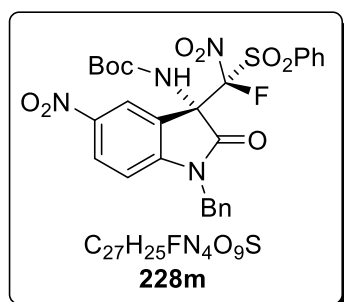


Látka **228k'** byla připravena z ketiminu **113o** (42 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228k'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 6 mg (9 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.08 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 3H), 7.80 (tt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J'$  = 6.0 Hz, 1H), 7.61 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.38 (dd,  $J$  = 6.0 Hz,  $J'$  = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.71 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 168.9, 152.7, 143.1, 136.9, 134.4, 133.9, 131.1 (2C), 130.1, 129.7 (2C), 129.7, 128.9 (2C), 127.8, 127.2 (2C), 124.1, 117.7 (d,  $J$  = 285.4 Hz, 1C), 115.5, 111.2, 81.9, 65.5 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 45.0, 28.1 (3C) ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 122.0 (s, 1F) ppm.

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = +17.5^\circ$  ( $c = 0.28$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3545, 3485, 3443, 3416, 3240, 1724, 1640, 1619, 1512, 1365, 1228, 1156, 629 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 634.06534$ , nalezeno: 634.06560. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  (*minoritní diastereoisomer*) = 95 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 98:2, 1.0 ml/min,  $\lambda = 226 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 65.8 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 28.3 \text{ min}$ ).

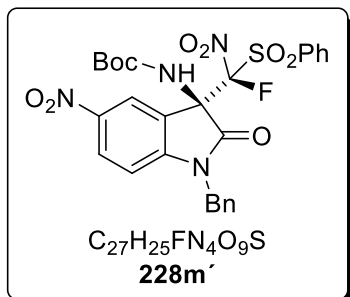
***tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-5-nitro-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228m)**



Látka **228m** byla připravena z ketiminu **113u** (38 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228m** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 47 mg (81 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 8.17$  (dd,  $J = 12.0 \text{ Hz}$ ,  $J' = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.78 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.75 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.73 (s, 1H), 5.04 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 4.85 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 1.37 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 169.2, 152.9, 149.5, 143.8, 136.7, 133.8, 132.6, 131.5$  (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.2, 127.9, 127.3 (2C), 123.6, 120.6, 118.2 (d,  $J = 288.4 \text{ Hz}$ , 1C), 109.5, 82.5, 64.7 (d,  $J = 24.2 \text{ Hz}$ , 1C), 45.5, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 121.6$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = +29.8^\circ$  ( $c = 0.60$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3411, 3070, 2980, 2929, 1756, 1724, 1605, 1592, 1525, 1490, 1449, 1387, 1339, 1278, 1256, 1157, 1080, 1011, 895, 880, 829, 753, 723 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_9\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 623.1219$ , nalezeno: 623.1220. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  (*majoritní diastereoisomer*) = 96 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 321 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 19.2 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 14.6 \text{ min}$ ).

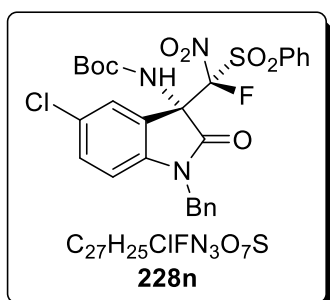
***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-5-nitro-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228m')**



Látka **228m'** byla připravena z ketiminu **113u** (38 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228m'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 3 mg (5 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J'* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.82 (tt, *J* = 12.0 Hz, *J'* = 6.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 24.0 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.7, 152.9, 149.4, 143.5, 137.2, 133.7, 131.2, 131.1 (2C), 129.8 (2C), 129.0 (2C), 128.2, 127.8, 127.3 (2C), 123.3, 122.9, 117.3 (d, *J* = 285.4 Hz, 1C), 109.6, 82.4, 65.2 (d, *J* = 27.2 Hz, 1C), 45.3, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -122.3 (s, 1F) ppm. **[α]<sub>D</sub><sup>rt</sup>** = +17.1° (c = 0.17 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν = 3422, 3067, 2926, 2854, 1751, 1723, 1605, 1592, 1526, 14889, 1449, 1385, 1359, 1338, 1279, 1257, 1183, 1159, 1102, 1080, 1043, 1018, 898, 876, 828, 752, 721 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 623.1218, nalezeno: 623.1220. **Enantiomerní přebytek** *ee* (*minoritní diastereoisomer*) = 94 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 318 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 17.9 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 22.9 min).

***tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-5-chlor-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228n)**

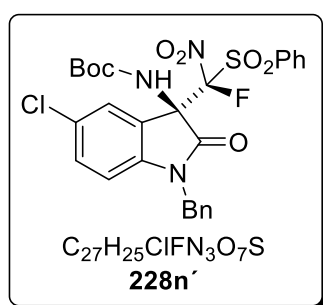


Látka **228n** byla připravena z ketiminu **113n** (37 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228n** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 50 mg (84 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.98 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J'* = 6.0 Hz, 2H), 7.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.21-7.19 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.67 (d, 12.0 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.7, 152.8, 142.5, 136.5, 134.4, 132.9, 131.6 (2C), 131.3, 129.3 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 127.9, 127.3 (2C), 124.7, 124.0, 118.5 (d, *J* = 288.4 Hz, 1C), 110.7, 81.9, 65.2 (d, *J* = 25.7 Hz, 1C), 45.0, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR**

(376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 121.3$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +31.5^\circ$  (c = 1.51 in CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu = 3411, 3068, 2980, 2932, 1747, 1726, 1608, 1591, 1486, 1450, 1431, 1356, 1277, 1256, 1158, 1108, 1080, 1043, 1011, 974, 877, 815, 755, 725$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 612.0978, nalezeno: 612.0980. **Enantiomerní přebytek ee** (majoritní diastereoisomer) = 97 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 217$  nm, retenční čas:  $t_{majoritní} = 9.7$  min,  $t_{minoritní} = 6.6$  min).

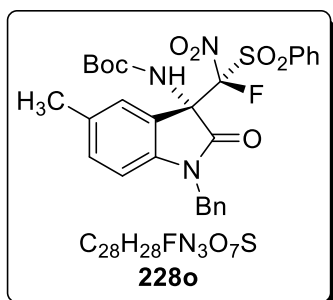
**tert-Butyl ((R)-1-benzyl-5-chlor-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228n')**



Látka **228n'** byla připravena z ketiminu **113n** (37 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228n'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 3 mg (5 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.89$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.80 (tt,  $J = 12.0$  Hz,  $J' = 6.0$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.62 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.24 (dd,  $J = 12.0$  Hz,  $J' = 6.0$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.60 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 18$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 18$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 169.0, 152.7, 142.6, 136.9, 134.4, 131.6, 131.1, 131.0$  (2C), 129.8 (2C), 128.9 (2C), 128.3, 127.9, 127.4, 127.3 (2C), 123.8, 117.7 (d,  $J = 286.9$  Hz, 1C), 110.7, 81.9, 65.7 (d,  $J = 25.7$  Hz, 1C), 45.0, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 122.0$  (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +6$  (c = 0.33 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu = 3554, 3467, 3414, 1751, 1721, 1634, 1616, 1592, 1491, 1449, 1431, 1356, 1275, 1257, 1159, 1114, 1078, 1042, 1027, 1006, 878, 818$  cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 612.0978, nalezeno: 612.0980. **Enantiomerní přebytek: ee** (minoritní diastereoisomer) = 95 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 217$  nm, retenční čas:  $t_{majoritní} = 10.9$  min,  $t_{minoritní} = 7.1$  min).

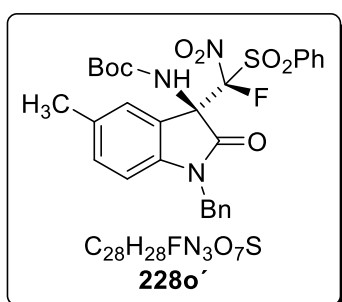
***tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228o)**



Látka **228o** byla připravena z ketiminu **113s** (35 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228o** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 49 mg (85 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.02 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.75 (dt,  $J$  = 12.0 Hz,  $J'$  = 6.0 Hz, 1H), 7.58 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.18 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.54 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 169.0, 152.8, 141.5, 136.2, 135.0, 133.3, 133.1, 131.8 (2C), 131.6, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.6, 127.3 (2C), 124.6, 122.3, 118.9 (d,  $J$  = 286.9 Hz, 1C), 109.4, 81.5, 65.5 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 44.8, 28.1 (3C), 21.0 ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 121.2 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{rt}$  = +45.6° (c = 1.13 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3416, 2979, 2928, 1728, 1592, 1498, 1449, 1362, 1275, 1254, 1157, 1080, 1012, 878, 814, 756, 726  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{28}H_{28}FN_3O_7S$   $[M + Na]^+$  = 592.1524, nalezeno: 592.1525. Enantiomerní přebytek: *ee* (majoritní diastereoisomer) = 98 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 190 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 15.2 min,  $t_{minoritni}$  = 8.5 min).

***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-3-((*R*)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228o')**

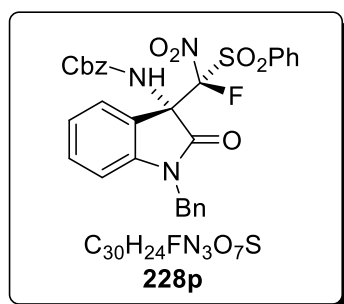


Látka **228o'** byla připravena z ketiminu **113s** (35 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228o'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 2 mg (4 %).

$^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.90 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 7.79 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 3H), 7.35 – 7.30 (m, 5H), 7.06 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J$  = 18.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 169.2, 152.7, 141.6, 136.7, 135.0, 132.4, 131.9, 131.5, 131.0 (2C), 129.7 (2C), 128.8 (2C), 127.7 (2C), 127.3 (2C), 122.1, 118.2 (d,  $J$  = 285.4 Hz, 1C), 109.5, 81.4, 65.9 (d,  $J$  = 25.7 Hz, 1C), 44.9, 28.1 (3C), 21.1 ppm.  $^{19}F$  NMR

(376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 122.8 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{rt}$  = -1.6° (c = 0.10 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3554, 3473, 3416, 3224, 2926, 1730, 1619, 1497, 13612, 1165 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 592.1524, nalezeno: 592.1525. **Enantiomerní přebytek** *ee* (*minoritní diastereoisomer*) = 96 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 210 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 23.9 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 10.4 min).

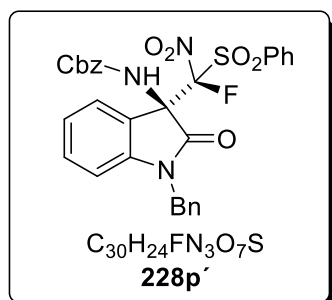
**Benzyl ((S)-1-benzyl-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228p)**



Latka **228p** byla připravena z ketiminu **113j** (37 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228p** byl získán jako nažloutlý olej ve výtěžku 17 mg (28 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.38-7.33 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 3H), 7.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H) 5.04-4.99 (m, 3H), 4.62 (bs, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 168.7, 153.6, 144.0, 136.5, 135.2, 134.8, 133.0, 131.8 (2C), 131.5, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 128.3, 127.7, 127.2 (2C), 124.0, 123.6, 121.9, 118.4 (d, *J* = 286.9 Hz, 1C), 109.9, 67.8, 66.9, 65.5 (d, *J* = 27.2 Hz, 1C), 44.8 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = -121.7 (s, 1F) ppm.  $[\alpha]_D^{rt}$  = +29.5° (c = 0.62 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3557, 3539, 3470, 3411, 3399, 2929, 1733, 1637, 1613, 1589, 1500, 1488, 1470, 1449, 1353, 1257, 1245, 1186, 1159, 1075, 752 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + Na]<sup>+</sup> = 612.1211, nalezeno: 612.1211. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (*majoritní diastereoisomer*) = 75 %, (Daicel Chiracel IB kolona, heptan/propan-2-ol, 90:10, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 207 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 16.529 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 15.101 min).

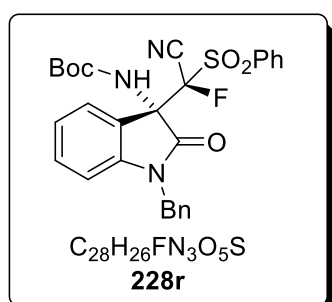
**Benzyl ((R)-1-benzyl-3-((R)-fluor(nitro)(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228p')**



Látka **228p'** byla připravena z ketiminu **113j** (37 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207a** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228p'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 4 mg (7 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.37-7.34 (m, 8H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 4.68 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.9, 153.5, 144.1, 136.9, 135.3, 134.7, 131.6 (2C), 131.4, 131.0 (2C), 129.7 (2C), 128.8 (2C), 128.5, 128.4, 128.4, 128.4, 127.8, 127.2 (2C), 122.9, 121.6, 117.9 (d, *J* = 285.4 Hz, 1C), 109.9, 67.8, 65.7 (d, *J* = 27.2 Hz, 1C), 62.9 (d, *J* = 13.6 Hz, 1C), 44.9 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -121.1 (s, 1F) ppm. [α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> = +6.1° (c = 0.25 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν = 3536, 3473, 3411, 3234, 2920, 2854, 1733, 1640, 1616, 1589, 1497, 1467, 1446, 1356, 1254, 1192, 1156, 1081, 755 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>30</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S [M + H]<sup>+</sup> = 590.1391, nalezeno: 590.1388. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 64 %, (Daicel Chiracel AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 203 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 12.5 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 10.6 min).

**terc-Butyl ((S/R)-1-benzyl-3-((R)-kyanofluor(fenylsulfonyl)methyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (228r)**



Látka **228r** byla připravena z ketiminu **113a** (37 mg, 0.10 mmol) a sulfonu **207b** (24 mg, 0.11 mmol, 1.1 ekv.). Produkt **228r** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 25 mg (46 %).

**<sup>1</sup>H NMR** majoritní diastereoisomer (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.81 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** majoritní diastereoisomer (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.7, 152.9, 143.8, 136.6, 134.7, 132.7, 131.3, 131.2 (2C), 129.5 (2C), 128.7 (2C), 127.6 (2C), 127.2, 127.1, 122.9, 110.5, 110.3, 109.9, 97.4 (d,

$J = 246.1$  Hz, 1C), 81.7, 64.8 (d,  $J = 19.6$  Hz, 1C), 45.1, 23.0 (3C) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR minoritní diastereoisomer (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -152.3$  (s, 1F) ppm.

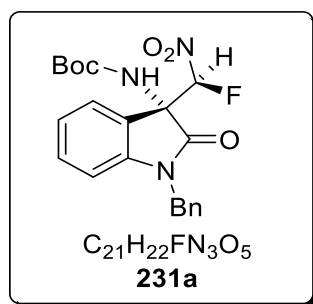
$^1\text{H}$  NMR minoritní diastereoisomer (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.03$  (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.84 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.73 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR minoritní diastereoisomer (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 169.7, 152.8, 144.0, 136.7, 134.8, 132.5, 131.3, 131.3$  (2C), 129.6 (2C), 128.7 (2C), 127.7 (2C), 127.3, 127.1, 122.7, 110.7, 110.5, 109.8, 97.7 (d,  $J = 240.1$  Hz, 1C), 81.8, 64.6 (d,  $J = 25.8$  Hz, 1C), 44.9, 28.0 (3C) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR minoritní diastereoisomer (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -152.4$  (d,  $J = 48.9$  Hz, 1F) ppm.

**Data pro směs diastereoisomerů:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.1^\circ$  ( $c = 0.66$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3416, 3402, 3378, 3058, 3031, 2989, 2977, 2929, 1721, 1613, 1583, 1491, 1470, 1449, 1356, 1314, 1275, 1186, 1165, 1081, 1063, 976, 926, 875, 755, 722$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+ = 536.1650$ , nalezeno: 536.1667. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  (majoritní diastereoisomer) = 62.9 %, (Daicel Chiracel IC kolona, heptan/propan-2-ol, 85:15, 1.0 ml/min,  $\lambda = 234$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 24.3$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 44.0$  min), **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  (minoritní diastereoisomer) = 31,1 %, (Daicel Chiracel IC kolona, heptan/propan-2-ol, 85:15, 1.0 ml/min,  $\lambda = 237$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 14.9$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 16.9$  min).

## 6.4 Postup pro odstranění fenylsulfonylové skupiny

### *tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-3-((*S*/*R*)-fluor(nitro)methyl)-2-oxindolin-3-yl)karbamát (231a, 231b)

K roztoku aduktu **228a** (40 mg, 0.072 mmol) v toluenu (2.0 ml) byl přidán *N*-benzylnikotinamid (46 mg, 0.216 mmol, 3.0 ekv.) a AIBN (2.4 mg, 0.014 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 60 °C po dobu 1 h v mikrovlnném reaktoru. Produkt **231a, 231b** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie na  $\text{SiO}_2$  (Hex/EtOAc 15:1 až 8:1) ve výtěžku 25 mg (84 %).<sup>108</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** majoritní diastereoisomer (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 48 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** majoritní diastereoisomer (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.6, 153.9, 143.8, 134.8, 131.1, 128.9, 128.8 (2C), 127.9, 127.3 (2C), 125.7, 123.6, 110.1, 107.6 (d, *J* = 246.1 Hz, 1C), 81.8, 62.2 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C), 44.7, 28.1 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** minoritní diastereoisomer (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -157.2 (d, *J* = 48.9 Hz, 1F) ppm.

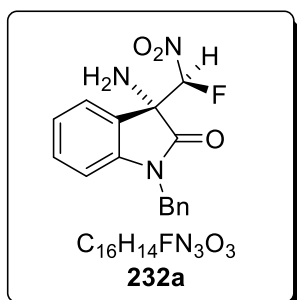
**<sup>1</sup>H NMR** minoritní diastereoisomer (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.37-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.17 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.78 (bs, 1H), 1.34 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** minoritní diastereoisomer (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.2, 152.9, 143.6, 134.6, 128.9, 128.8 (2C), 127.8, 127.2 (2C), 123.9, 123.5, 122.2, 110.1, 108.4 (d, *J* = 244.6 Hz, 1C), 81.7, 62.2 (d, *J* = 21.1 Hz, 1C), 44.7, 28.0 (3C) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** minoritní diastereoisomer (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -154.6 (d, *J* = 48.9 Hz, 1F) ppm.

**Data pro směs distereoisomerů:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -10.8° (c = 0.37 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν = 3497, 3422, 2980, 2962, 2935, 2854, 1709, 1655, 1616, 1586, 1512, 1500, 1488, 1467, 1455, 1437, 1371, 1314, 1278, 1251, 1198, 1156, 1042, 1027, 1009, 905, 881, 842, 764, 728 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 438.1435, nalezeno: 438.1430. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 94.5 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 207 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 22.5 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 8.7 min), *ee* (minoritní diastereoisomer) = 93.9 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 207 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 18.2 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 11.5 min).

## 6.5 Postup pro odstranění Boc skupiny

Ke směsi látky **231a**, **231b** (1.0 ekv.) v DCM (2.0 ml) byla přidána TFA (46 mg, 2.5 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 h. Produkt **232a** a **232b** byl izolován pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub> (Hex/EtOAc 10:1 to 3:1).<sup>69a</sup>

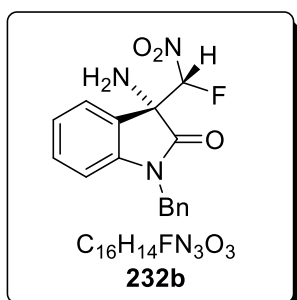
### (S)-3-Amino-1-benzyl-3-((S)-fluor(nitro)methyl)indolin-2-on (**232a**)



Amin **232a** byl připraven ze směsi látek **231a**, **231b** (29 mg, 0.069 mmol) v DCM (2.0 ml) a CF<sub>3</sub>COOH (190 μl, 2.5 mmol, 31.8 ekv.). Produkt **232a** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 11 mg (48 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.4 (d, *J* = 24.0 Hz, 1C), 143.1, 134.7, 130.9, 128.9 (2C), 127.9, 127.3 (2C), 124.4, 123.6, 111.0, 110.3, 109.4, 62.1 (d, *J* = 78.0 Hz, 1C), 44.4 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -150.5 (d, *J* = 45.1 Hz, 1F) ppm. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -37.9° (c = 0.58 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr): ν = 3548, 3485, 3458, 3431, 3414, 2926, 1637, 1610, 1571, 1491, 1467, 1455, 1437, 1388, 1278, 1180, 1144, 1081, 1003, 940, 908, 860, 791, 755, 698, 629 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> = 338.0911, nalezeno: 338.0911. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (majoritní diastereoisomer) = 97 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 98:2, 1.0 ml/min, λ = 206 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 128.5 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 120.4 min).

### (S)-3-Amino-1-benzyl-3-((R)-fluor(nitro)methyl)indolin-2-on (**232b**)



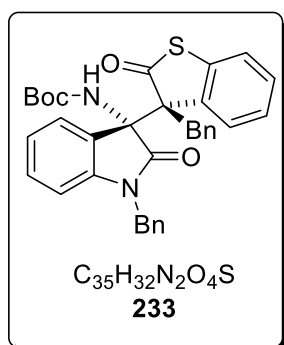
Amin **232b** byl připraven ze směsi látek **231a**, **231b** (29 mg, 0.069 mmol) v DCM (2.0 ml) a CF<sub>3</sub>COOH (190 μl, 2.5 mmol, 31.8 ekv.). Produkt **232b** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 10 mg (47 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35-7.32 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 48.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.76 (d,

$J = 18.0$  Hz, 1H), 2.20 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 173.8, 143.22, 134.5, 131.1, 128.9$  (2C), 127.9, 127.0 (2C), 124.5, 123.7, 111.8, 110.2, 110.2, 62.2 (d,  $J = 24.2$  Hz, 1C), 44.3 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -159.5$  (d,  $J = 48.9$  Hz, 1F) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.0^\circ$  ( $c = 0.52$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3548, 3431, 3402, 2923, 2851, 1640, 1610, 1568, 1494, 1470, 1452, 1452, 1434, 1368, 1350, 1180, 1141, 1126, 1087, 911, 889, 866, 812, 758, 740, 698$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 338.0911$ , nalezeno: 338.0911. **Enantiomerní přebytek:** *ee* (minoritní diastereoisomer) = 96 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 98:2, 1.0 ml/min,  $\lambda = 210$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 120.7$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 112.2$  min).

## 6.6 Příprava chirálních aduktů ketiminů se sirnými heterocykly

### *tert*-Butyl ((*R*)-*N*-1-benzyl-3-((*R*)-3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[*b*]thiofen-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (233)

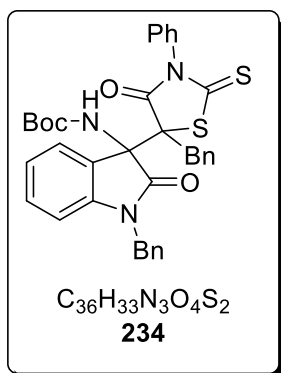


Do suché vialky byla odvážena chirální Soósova thiomocovina odvozená od *epi*-cinchonidinu (12 mg, 20 mol%), poté byl přidán při 25 °C benzothiofenon **208** (24 mg; 0.10 mmol) a směs byla rozpuštěna v toluenu (1.0 ml). Směs byla míchána při 25 °C 5 minut. Následně byl přidán ketimin **113a** (34 mg; 0.10 mmol). Reakční směs byla míchaná při 25°C. Byla získána látka **233** ve výtěžku 36 mg (63 %) jako lehce nažloutlá pevná pěnovitá látka.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.60$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.8, J' = 1.0$  Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 6H), 7.01 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.82 (td,  $J = 7.8, J' = 1.0$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 6.68 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.57 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 5.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.75 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.43 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 208.8, 174.7, 154.5, 144.7, 136.9, 135.2, 133.8, 133.2, 130.5$  (2C), 129.9, 129.4, 128.5 (2C), 127.8 (2C), 127.1, 126.9 (2C), 126.9, 126.2, 125.3, 124.6, 122.8, 122.4, 109.6, 80.5, 67.7, 64.4, 44.3, 40.0, 28.1, 28.1 (3C) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +121.6^\circ$  ( $c = 0.51$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3360, 3064, 3031, 2977, 2923, 2851, 1718, 1685, 1613, 1494, 1464, 1362, 1278, 1257, 1165, 1105, 1087, 1030, 1009, 949, 917, 881, 818, 755, 698$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 599.1975$ ,

nalezeno: 599.1984. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 76 \%$ , (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 mL/min,  $\lambda = 190 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{major} = 29.2 \text{ min}$ ,  $t_{minor} = 7.1 \text{ min}$ .

***tert*-Butyl (1-benzyl-3-(5-benzyl-4-oxo-3-fenyl-2-thioxothiazolidin-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (234)**



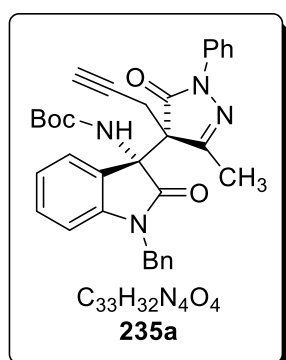
Do suché vialky byl odvážen chinin (6.5 mg, 20 mol%), poté byl přidán při 25 °C derivát *N*-fenylrhodaninu **115** (24 mg; 0.10 mmol) a směs byla rozpuštěna v toluenu (1.0 ml). Směs byla míchána při 25 °C 5 minut. Následně byl přidán ketimin **113a** (34 mg; 0.10 mmol). Reakční směs byla míchaná při 25°C. Byla získána látka **234** ve výtěžku 54 mg (85 %) jako lehce nažloutlá pevná pěnovitá látka. Naměřená data odpovídají literatuře.<sup>85, 86</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.50$  (d,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.46 – 7.39 (m, 6H), 7.39 – 7.23 (m, 11H), 7.14 (td,  $J = 7.6, 0.7 \text{ Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.13 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.80 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.09 (d,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.47 (d,  $J = 13.5 \text{ Hz}$ , 1H), 1.30 (s, 9H) ppm. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{36}H_{33}N_3O_4S_2$   $[M + Na]^+ = 658.1805$ , nalezeno: 658.1782.

## 6.7 Obecný postup organokatalytické enantioselektivní Mannichovy reakce mezi pyrazolonem a ketiminem odvozeným od isatinu

Do zábrusové zkumavky byl odvážen chirální Rawalův amid odvozený od *epi*-chininu (0.003 mmol, 1 mol%) a derivát pyrazolonu **163** (0.36 mmol, 1.1 ekv.). Následně byl přidán toluen (3.0 ml) a reakce byla ochlazená na 0 °C. Poté byl přidán ketimin **113a-p** (0.30 mmol, 1.0 ekv.) při 0 °C a směs byla míchána do plné konverze ketiminu na produkt. Reakční směs byla sledována pomocí TLC a <sup>1</sup>H NMR. Směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (7:1 nebo 5:1).

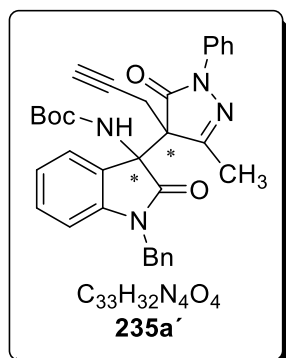
### *tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (**235a**)



Látka **235a** byla připravena z ketiminu **113a** (101 mg, 0.30 mmol) a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235a** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 154 mg (94 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.86 (dd, *J* = 8.6 *J'* = 1.3 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.6, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.9, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 16.3, *J'* = 2.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 16.4, *J'* = 2.7 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.21 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 174.0, 171.9, 156.6, 154.5, 143.7, 137.1, 135.3, 130.1, 128.9 (3C), 128.7 (2C), 128.0 (2C), 127.8, 125.9, 124.5, 122.7, 120.3 (2C), 109.3, 80.7, 75.9, 71.7, 63.9, 58.1, 44.5, 28.0 (3C), 19.8, 14.6 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> = +134.3° (c = 0.52 v CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): ν = 3306, 3294, 3064, 3031, 2977, 2932, 1721, 1694, 1613, 1598, 1491, 1467, 1437, 1404, 1371, 1323, 1281, 1251, 1165, 1129, 1105, 1078, 1060, 1030, 1006, 967, 934, 905, 875, 815, 758, 701 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 571.2316, nalezeno: 571.2306. Diastereoselektivita: *dr* = >20:1. Enantiomerní přebytek: *ee* = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 214 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 11.6 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 5.7 min).

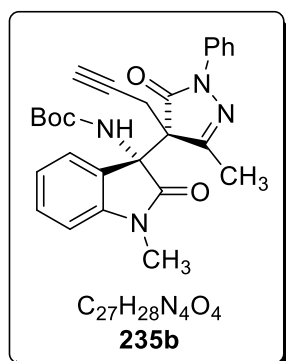
***tert*-Butyl (1-benzyl-3-(3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235a)**



Látka **235a'** byla připravena z ketiminu **113a** (34 mg, 0.10 mmol) a pyrazolonu **163** (26 mg, 0.12 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235a'** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 3 mg (5 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.76 – 7.67 (m, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 7.34 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 7.16 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J$  = 7.6,  $J'$  = 1.2 Hz, 1H), 6.80 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (bs, 1H), 5.20 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 4.75 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 3.70 (d,  $J$  = 17.7 Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J$  = 17.4,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.84 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 172.6, 172.1, 157.7, 153.8, 142.3, 136.6, 134.9, 130.1, 128.9 (3C), 128.7 (2C), 128.2, 127.8, 126.1, 123.0, 122.2, 119.8 (2C), 109.3, 80.5, 77.0, 71.0, 60.7, 60.2, 44.8, 28.2 (3C), 17.6, 14.2 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  =  $-45.3^\circ$  ( $c$  = 0.86 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3336, 3297, 3061, 3037, 2977, 2923, 2854, 1724, 1685, 1619, 1595, 1497, 1395, 1368, 1329, 1284, 1245, 1159, 1129, 1105, 1060, 1000, 967, 917, 881, 839, 758, 728, 689  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{33}H_{32}N_4O_4$   $[M + Na]^+$  = 571.2315, nalezeno: 571.2311. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 80 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 209 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 8.7 min,  $t_{minoritni}$  = 5.8 min).

***tert*-Butyl ((*R*)-1-methyl-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235b)**

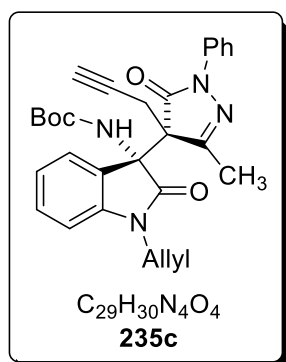


Látka **235b** byla připravena z ketiminu **113b** (78 mg, 0.30 mmol) pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235b** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 137 mg (97 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.79 (dd,  $J$  = 8.7,  $J'$  = 1.2 Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.32 (dd,  $J$  = 7.5,  $J'$  = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (td,  $J$  = 7.6,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (dd,  $J$  = 16.4,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.89 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (s, 9H) ppm.  $^{13}C$

**NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 173.9, 171.7, 156.4, 154.4, 144.6, 136.9, 130.3, 128.9 (2C), 126.0, 124.5, 122.7, 120.4 (2C), 108.5, 80.7, 76.0, 71.7, 64.0, 58.1, 28.0 (3C), 26.5, 19.8, 14.5 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +47.5° (c = 0.51 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3300, 3061, 2977, 2935, 1718, 1613, 1491, 1422, 1371, 1326, 1284, 1260, 1159, 1132, 1090, 1063, 1027, 940, 905, 881, 839, 755 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 495.2002, nalezeno: 495.1996. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 98 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 211$  nm, retenční čas:  $t_{majoritní} = 11.1$  min,  $t_{minoritní} = 6.7$  min).

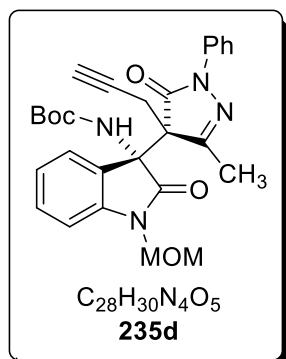
**tert-Butyl ((R)-1-allyl-3-((S)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235c)**



Látka **235c** byla připravena z ketiminu **113c** (86 mg, 0.30 mmol) a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235c** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 142 mg (95 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.81-7.78 (m, 2 H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.12 (td,  $J = 7.6, J' = 1.0$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.0, J' = 1.0$  Hz, 1H), 5.77 (dddd,  $J = 16.7, J' = 10.3, J'' = 6.3, J''' = 5.2$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 17.2, J' = 1.3$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = 10.3, J' = 1.2$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 15.9, J' = 5.2$  Hz, 1H), 4.14 (dd,  $J = 15.9, J' = 6.1$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J = 16.3, J' = 2.6$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 16.4, J' = 2.6$  Hz, 1H), 1.89 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 173.6, 171.7, 156.5, 154.5, 143.5, 136.9, 130.7, 130.1, 128.8 (3C), 125.9, 124.5, 122.6, 120.4 (2C), 118.7, 109.2, 80.6, 76.0, 71.7, 63.9, 58.1, 42.9, 28.0 (3C), 19.7, 14.6 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +78.0° (c = 0.50 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3300, 3067, 2980, 2932, 1721, 1697, 1613, 1598, 1491, 1434, 1398, 1368, 1320, 1281, 1251, 1165, 1102, 1060, 1003, 934, 872, 761 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 521.2159, nalezeno: 521.2151. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 208$  nm, retenční čas:  $t_{majoritní} = 8.6$  min,  $t_{minoritní} = 5.4$  min).

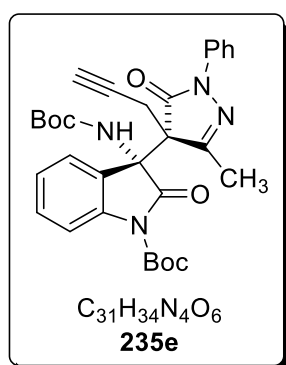
***tert*-Butyl ((*R*)-1-(methoxymethyl)-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235d)**



Látka **235d** byla připravena z ketiminu **113d** (87 mg, 0.30 mmol) a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235d** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 145 mg (96 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.34 (dd,  $J$  = 7.6,  $J'$  = 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (td,  $J$  = 7.6,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 7.9,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 5.10 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J$  = 16.4,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.90 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 174.6, 171.7, 156.6, 154.5, 143.0, 136.9, 130.4, 128.8 (3C), 125.9, 124.5, 123.2, 120.2 (2C), 110.0, 80.7, 75.8, 71.8, 71.7, 64.5, 58.1, 56.8, 28.1 (3C), 19.7, 14.5 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}}$  = +54.0° ( $c$  = 0.81 v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3303, 3261, 3061, 2977, 2938, 2830, 1739, 1700, 1610, 1595, 1491, 1395, 1368, 1347, 1320, 1284, 1251, 1162, 1123, 1096, 1072, 1024, 973, 917, 878, 767  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{28}H_{30}N_4O_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  = 525.2108, nalezeno: 525.2100. **Diastereoselektivita:**  $dr$  = >20:1. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 208 nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}}$  = 8.1 min,  $t_{\text{minoritní}}$  = 5.7 min).

***tert*-Butyl (*R*)-3-((*tert*-butoxykarbonyl)amino)-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-1-karboxylát (235e)**

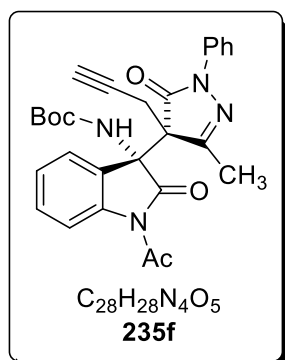


Látka **235e** byla připravena z 104 mg (0.30 mmol) ketiminu **113g** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235e** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 86 mg (52 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.81 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H), 7.03 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J$  = 17.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J$  = 17.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.85 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.29 (s, 6H), 1.08 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 172.2, 170.0, 157.1, 154.1, 148.6, 139.0, 136.5, 130.4, 128.9 (5C), 124.7, 121.9, 119.8 (2C), 115.2, 84.9, 80.9, 71.2, 61.1, 60.8, 28.1 (6C), 17.7, 14.0 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}}$  = 0° ( $c$  = 0.50 v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3357, 3336, 3270,

2980, 2935, 1805, 1778, 1700, 1598, 1479, 1392, 1368, 1347, 1326, 1284, 1245, 1147, 1096, 1060, 1009, 964, 872, 845, 755  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 581.2370$ , nalezeno: 581.2366. **Diastereoselektivita:**  $dr = 3:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 0\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 208$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 12.5$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 10.7$  min).

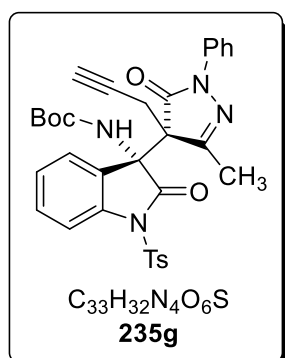
***tert*-Butyl ((*R*)-1-acetyl-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235f)**



Látka **235f** byla připravena z 87 mg (0.30 mmol) ketiminu **113f** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235f** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 123 mg (82 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.21$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (s,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 3.26 (dd,  $J = 17.3$ ,  $J' = 2.7$  Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.8$ , 172.2, 170.6, 156.8, 154.3, 139.3, 136.5, 130.6, 129.0 (4C), 126.3, 125.9, 125.5, 121.7, 119.8 (2C), 116.5, 81.2, 71.4, 61.0, 60.6, 28.1 (2C), 26.9, 17.9, 14.2 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 0^\circ$  ( $c = 0.47$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3339$ , 3294, 2977, 2935, 1766, 1700, 1598, 1485, 1419, 1398, 1374, 1388, 1308, 1269, 1254, 1207, 1171, 1060, 1039, 1015, 914, 872, 842, 758  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 523.1951$ , nalezeno: 523.1944. **Diastereoselektivita:**  $dr = 10:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 0\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 204$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 5.1$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 5.6$  min).

***tert*-Butyl ((*R*)-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxo-1-tosylindolin-3-yl)karbamát (235g)**

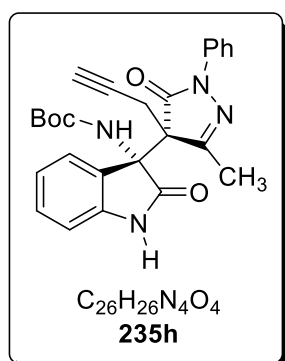


Látka **235g** byla připravena z 120 mg (0.30 mmol) ketiminu **113e** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235g** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 128 mg (70 %).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.95$  (dd,  $J = 8.2$ ,  $J' = 4.9$  Hz, 3H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.33 (t,  $J =$

8.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.94 (dtd,  $J = 15.0$ ,  $J' = 7.6$ ,  $J'' = 1.3$  Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J = 17.3$ ,  $J' = 2.7$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 17.2$ ,  $J' = 2.7$  Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.85 (t,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 1.08 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.1, 170.6, 157.6, 153.6, 145.5, 139.1, 136.6, 133.9, 130.8, 129.2, 128.9$  (4C),  $128.8$  (2C),  $126.2, 126.1, 125.0, 122.4, 119.8$  (2C),  $113.4, 80.7, 76.4, 71.3, 60.2, 27.7, 21.7$  (3C),  $17.8, 14.6$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 0^\circ$  ( $c = 0.47$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3396, 3297, 3279, 3061, 2974, 2929, 2872, 1763, 1718, 1694, 1598, 1485, 1458, 1377, 1317, 1272, 1257, 1240, 1183, 1165, 1141, 1090, 1057, 1018, 970, 946, 914, 896, 878, 827, 812, 758$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 635.1934$ , nalezeno: 635.1927. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 0\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 209$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 4.7$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 8.1$  min).

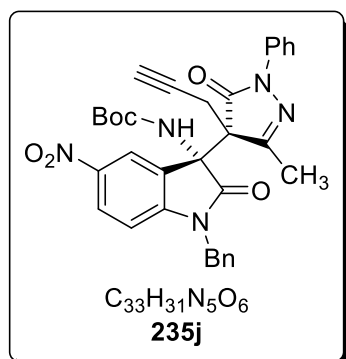
***tert*-Butyl ((*R*)-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235h)**



Látka **235h** byla připravena z 74 mg (0.30 mmol) ketiminu **113i** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235h** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 86 mg (63 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.14$  (s, 1H),  $7.84$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H),  $7.46 - 7.35$  (m, 3H),  $7.28 - 7.19$  (m, 2H),  $7.12$  (td,  $J = 7.7$ ,  $J' = 1.3$  Hz, 1H),  $7.04$  (td,  $J = 7.5$ ,  $J' = 1.1$  Hz, 1H),  $6.27$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H),  $3.28$  (dd,  $J = 16.3$ ,  $J' = 2.7$  Hz, 1H),  $2.95$  (dd,  $J = 16.4$ ,  $J' = 2.7$  Hz, 1H),  $1.88$  (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H),  $1.50$  (s, 3H),  $1.25$  (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 176.7, 171.7, 156.9, 154.4, 141.6, 137.0, 130.2, 128.9$  (3C),  $125.7, 124.5, 122.6, 119.9$  (2C),  $110.7, 80.9, 75.9, 71.7, 64.7, 58.1, 27.9$  (3C),  $19.6, 14.4$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.1^\circ$  ( $c = 3.08$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3312, 3144, 3082, 2977, 2923, 1718, 1688, 1619, 1595, 1467, 1398, 1365, 1314, 1275, 1257, 1204, 1165, 1126, 1108, 1054, 1003, 973, 934, 899, 875, 818, 758, 689$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 481.1846$ , nalezeno: 481.1838. **Diastereoselektivita:**  $dr = 9.2:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 88\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 209$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 9.9$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 13.1$  min).

***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-5-nitro-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235j)**



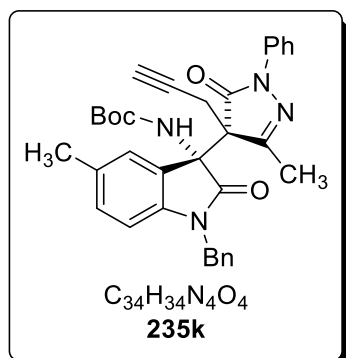
Látka **235j** byla připravena z 114 mg (0.30 mmol) ketiminu **113u** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235j** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 167 mg (94 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.24 (dd,  $J$  = 8.7,  $J'$  = 2.3 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m,

4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.6 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.94 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.32 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.5, 171.2, 155.6, 154.8, 149.3, 143.4, 136.8, 134.1, 129.0 (4C), 128.4, 127.9 (2C), 127.1, 127.0, 126.3, 120.3 (2C), 119.9, 108.9, 81.6, 75.2, 72.4, 63.5, 57.7, 44.9, 28.1 (3C), 19.9, 15.0 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +68.3^\circ$  ( $c$  = 0.50 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3306, 3291, 2974, 1742, 1721, 1619, 1524, 1494, 1443, 1389, 1371, 1335, 1284, 1257, 1177, 1126, 1069, 1009, 973, 896, 827, 758, 731, 689 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 616.2166, nalezeno: 616.2156.

**Diastereoselektivita:**  $dr$  = 18:1. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 97 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 211 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 9.9 min,  $t_{minoritní}$  = 8.6 min).

***tert*-butyl ((*R*)-1-benzyl-5-methyl-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235k)**



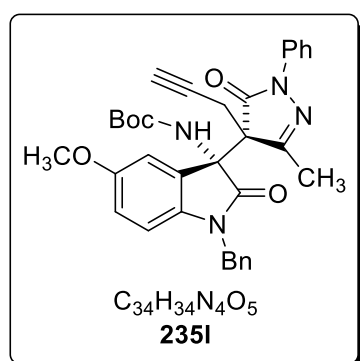
Látka **235k** byla připravena z 105 mg (0.30 mmol) ketiminu **113s** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235k** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 160 mg (95 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.89 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd,  $J$  = 7.9,  $J'$  =

1.7 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 4.65 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J$  = 16.4,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.91 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.24 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,

CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 173.9, 171.9, 156.6, 154.6, 141.3, 137.1, 135.4, 132.3, 130.4, 128.8 (3C), 128.6 (2C), 128.0, 127.7, 125.9, 125.8, 125.3, 120.2 (2C), 109.1, 80.6, 71.6, 64.1, 58.0, 44.4, 28.0 (3C), 21.2, 19.8, 14.6 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}}$  = +125.0° (c = 0.46 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3318, 3297, 3064, 3034, 2980, 2926, 1721, 1700, 1601, 1500, 1455, 1437, 1368, 1320, 1281, 1251, 1129, 1057, 1012, 949, 911, 896, 821, 758 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 585.2472, nalezeno: 585.2464. **Diastereoselektivita:** *dr* = >20:1. **Enantiomerní přebytek:** *ee* = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 209 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 8.3 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 4.9 min).

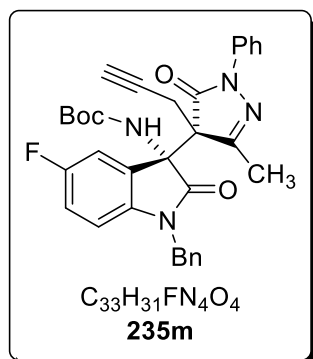
***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-5-methoxy-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235I)**



Látka **235I** byla připravena z 110 mg (0.30 mmol) ketiminu **113t** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235I** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 160 mg (92 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.5, *J'* = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 16.3, *J'* = 2.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, *J* = 16.3, *J'* = 2.7 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.25 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 173.6, 171.8, 156.5, 155.8, 154.6, 137.1, 137.0, 135.3, 128.8 (3C), 128.6 (2C), 128.0, 127.8, 127.1, 125.9, 120.2 (2C), 113.4, 112.7, 109.5, 80.7, 75.9, 71.6, 64.2, 57.9, 55.7, 44.5, 28.0 (3C), 19.7, 14.5 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}}$  = +127.6° (c = 0.49 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3300, 3040, 2983, 2932, 1718, 1700, 1598, 1494, 1455, 1440, 1392, 1371, 1347, 1320, 1281, 1251, 1210, 1168, 1111, 1048, 1009, 970, 878, 851, 821, 758, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 601.2421, nalezeno: 601.2414. **Diastereoselektivita:** *dr* = >20:1. **Enantiomerní přebytek:** *ee* = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 210 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 13.7 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 6.5 min).

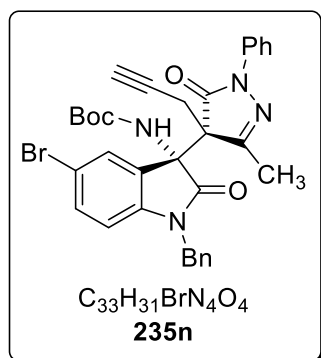
***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-5-fluor-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235m)**



Látka **235m** byla připravena z 106 mg (0.30 mmol) ketiminu **113m** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235m** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 161 mg (95 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.85 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (dd,  $J$  = 7.7,  $J'$  = 2.6 Hz, 1H), 6.99 (td,  $J$  = 8.7,  $J'$  = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 8.6,  $J'$  = 4.1 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.6 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.91 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.27 (s, 2H) ppm.  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 173.8, 171.6, 160.2, 157.8, 156.1, 154.6, 139.7, 139.7, 137.0, 135.0, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 127.9 (2C), 126.0, 120.3 (2C), 116.4 (d,  $J$  = 23.2 Hz), 112.8 (d,  $J$  = 25.2 Hz), 109.9 (d,  $J$  = 7.9 Hz), 80.9, 75.6, 71.9, 64.1, 57.8, 44.6, 28.0 (3C), 19.7, 14.7 ppm.  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = -119.1 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +125.7° (c = 0.52 v  $CHCl_3$ ). IR (KBr):  $\nu$  = 3282, 3079, 3007, 2980, 2932, 1733, 1694, 1598, 1494, 1452, 1404, 1368, 1347, 1326, 1278, 1269, 1254, 1177, 1060, 1030, 1012, 970, 955, 914, 872, 830, 797, 767, 707  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $C_{33}H_{31}FN_4O_4$   $[M + Na]^+$  = 589.2221, nalezeno: 589.2217. **Diastereoselektivita:**  $dr$  = >20:1. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 208 nm, retenční čas:  $t_{majoritni}$  = 8.4 min,  $t_{minoritni}$  = 5.4 min).

***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-5-brom-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235n)**

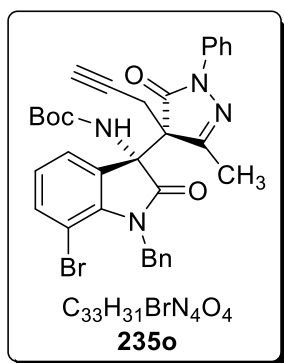


Látka **235n** byla připravena z 125 mg (0.30 mmol) ketiminu **113o** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235n** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 180 mg (96 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.85 (dd,  $J$  = 8.6,  $J'$  = 1.2 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 4H), 7.34 (dd,  $J$  = 4.3,  $J'$  = 1.2 Hz, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.66 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.98 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 4.64 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 3.29 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.6 Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J$  = 16.3,  $J'$  = 2.7 Hz, 1H), 1.91 (t,  $J$  = 2.6 Hz,

1H), 1.32 (s, 9H), 1.28 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 173.6, 171.5, 156.1, 154.6, 142.8, 137.0, 134.8, 133.0, 128.9 (3C), 128.8 (2C), 128.0, 127.9 (2C), 127.5, 126.0, 120.3 (2C), 115.5, 110.7, 81.1, 75.6, 72.0, 63.9, 57.8, 44.5, 28.1 (3C), 19.8, 14.8 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +111.7^\circ$  ( $c = 0.47$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3306, 3067, 2977, 2926, 1721, 1700, 1610, 1479, 1425, 1395, 1368, 1344, 1323, 1281, 1257, 1165, 1129, 1087, 1063, 1033, 1009, 973, 946, 881, 818, 764, 701 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 649.1420$ , nalezeno: 649.1412. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/*propan-2-ol*, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 208 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 8.1 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 5.3 \text{ min}$ ).

***tert*-Butyl ((*R*)-1-benzyl-7-brom-3-((*S*)-3-methyl-5-oxo-1-fenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (235o)**



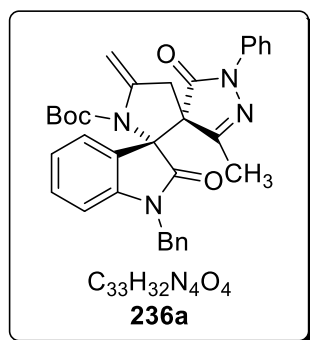
Látka **235o** byla připravena z 125 mg (0.30 mmol) ketiminu **113q** a pyrazolonu **163** (76 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv.). Produkt **235o** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 182 mg (97 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8.2, J' = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.22 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H), 6.98 (dd,  $J = 8.2, J' = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 5.34 (d,  $J = 16.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.27 (d,  $J = 16.3 \text{ Hz}$ , 1H), 3.29 (dd,  $J = 16.3, J' = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H), 2.91 (dd,  $J = 16.3, J' = 2.7 \text{ Hz}$ , 1H), 1.90 (t,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 175.3, 171.5, 156.0, 154.6, 141.4, 136.9, 136.7, 136.1, 128.8 (3C), 128.3 (3C), 127.1, 127.0, 126.0, 123.8, 123.5, 120.3 (2C), 102.9, 81.1, 75.7, 71.8, 63.4, 58.1, 45.4, 28.0 (3C), 19.6, 14.7 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +72.3^\circ$  ( $c = 0.47$  v  $\text{CHCl}_3$ ). IR (KBr):  $\nu = 3297, 3070, 2974, 2929, 1724, 1697, 1601, 1500, 1452, 1422, 1392, 1371, 1326, 1281, 1251, 1168, 1135, 1117, 1063, 1015, 970, 943, 896, 875, 758, 695 \text{ cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 649.1420$ , nalezeno: 649.1415. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 98 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/*propan-2-ol*, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 212 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 8.7 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 5.1 \text{ min}$ ).

## 6.8 Obecný postup hydroaminační reakce aduktů 235

Do vialky pod argonovou atmosférou byl odvážen IprAuCl (6.2 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.01 mmol) směs byla rozpuštěna v suchém toluenu (1.0 ml). Následně byl přidán po kapkách chirální adukt **235** (0.20 mmol, 1.0 ekv.) v suchém toluenu (1.0 ml). Reakční směs byla míchána při 25°C do plné konverze chirálního aduktu **235** na produkty hydroaminační reakce **236** a **238**. Reakční směs byla sledována pomocí TLC a <sup>1</sup>H NMR. Směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s mobilní fází hexan/ethyl-acetát (5:1 nebo 3:1).

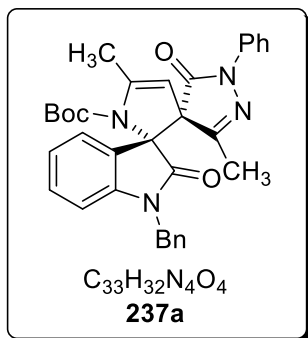
### *tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-3''-methyl-5'-metylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (**236a**)



Látka **236a** byla připravena z 110 mg (0.20 mmol) aduktu **235a** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236a** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 68 mg (62 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 5H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 6.93 (td, *J* = 7.6, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 14.8, *J'* = 2.5 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 0.97 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 172.9, 168.4, 158.9, 150.8, 143.1, 142.3, 137.4, 135.4, 130.0, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.6, 125.3, 125.0, 122.9, 122.1, 118.9 (2C), 109.6, 93.8, 82.3, 72.9, 61.4, 44.7, 34.9, 27.5 (3C), 16.9 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> = +56.8° (c = 1.74 v CH<sub>3</sub>CN). IR (KBr): ν = 3064, 3034, 2974, 2932, 2866, 1733, 1715, 1643, 1616, 1598, 1491, 1467, 1440, 1368, 1341, 1302, 1254, 1183, 1156, 1129, 1108, 1051, 1030, 1012, 997, 943, 926, 899, 848, 794, 755, 698, 647 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 571.2315, nalezeno: 571.2310. **Diastereoselektivita:** *dr* = >20:1. **Enantiomerní přebytek:** *ee* = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 216 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 21.3 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 19.2 min).

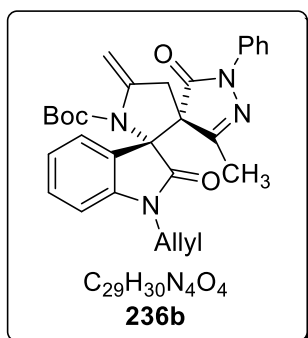
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-3'',5''-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydro-1'*H*-dispiro[indoline-3,2'-pyrrole-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (237a)**



Látka **237a** byla připravena z 110 mg (0.20 mmol) aduktu **235a** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0,01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0,01 mmol). Produkt **237a** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 15 mg (14 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.67-7.60 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.01 (td,  $J$  = 7.6,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 15.0 Hz, 1H), 4.79 (q,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 4.40 (bs, 1H), 2.40 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 0.89 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 172.7, 168.6, 158.5, 149.5, 143.6, 138.9, 136.9, 131.0, 129.7 (2C), 129.5, 129.5 (2C), 129.3, 128.5, 128.4, 125.9, 124.8, 123.1, 119.5 (2C), 110.2, 101.7, 98.5, 82.8, 75.3, 61.7, 44.8, 30.3 (2C), 27.8, 17.2, 16.8 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +168.4° (c = 0.47 v CH<sub>3</sub>CN). IR (KBr):  $\nu$  = 3061, 3031, 2953, 2923, 2848, 1721, 1649, 1610, 1595, 1500, 1488, 1467, 1434, 1356, 1302, 1266, 1177, 1147, 1114, 1030, 997, 937, 902, 851, 830, 752, 689, 644 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 571.2315, nalezeno: 571.2308. **Diastereoselektivita:**  $dr$  = >20:1. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/*propan-2-ol*, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 216 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 29.1 min,  $t_{minoritní}$  = 23.5 min).

***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-allyl-3''-methyl-5''-methylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236b)**

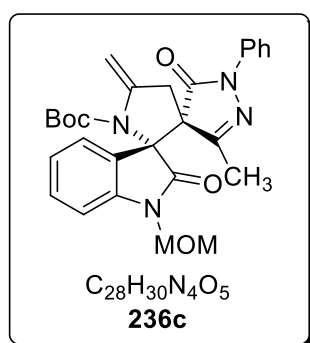


Látka **236b** byla připravena z 100 mg (0.20 mmol) aduktu **235c** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0,01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0,01 mmol). Produkt **236b** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 57 mg (58 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (td,  $J$  = 7.6,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J$  = 8.2,  $J'$  = 1.1 Hz, 1H), 5.86 (dddd,  $J$  = 16.8,  $J'$  = 10.3,  $J''$  = 6.2,  $J'''$  = 4.9 Hz, 1H), 5.57 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.34 (dq,  $J$  = 17.2,  $J'$  = 1.6 Hz, 1H) 5.22 (dq,  $J$  = 10.4,  $J'$  = 1.5 Hz, 1H), 4.68 (dd,  $J$  = 2.3,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 4.50 (ddt,  $J$  = 16.1,  $J'$  = 5.0,  $J''$  = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (ddt,  $J$  = 16.1,  $J'$  = 6.3,  $J''$  = 1.5 Hz, 1H), 3.57 (dt,  $J$  = 15.1,  $J'$  = 2.4 Hz, 1H), 2.82 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.04 (s,

9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 173.5, 169.7, 160.1, 151.9, 144.4, 143.90, 138.4, 132.8, 130.8, 129.8$  (2C),  $126.3, 126.1, 124.4, 123.0, 119.7$  (2C),  $118.6, 110.3, 93.7, 83.0, 74.1, 62.2, 43.5, 35.1, 27.8$  (3C),  $17.1$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = +32.7^\circ$  ( $c = 2.25$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). IR (KBr):  $\nu = 3058, 2974, 2917, 1712, 1652, 1607, 1592, 1494, 1458, 1422, 1338, 1299, 1248, 1183, 1159, 1129, 1108, 994, 940, 848, 752, 689, 638$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 521.2159$ , nalezeno:  $521.2151$ . Diastereoselektivita:  $dr = >20:1$ . Enantiomerní přebytek:  $ee = 99\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 210$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 9.4$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 10.3$  min).

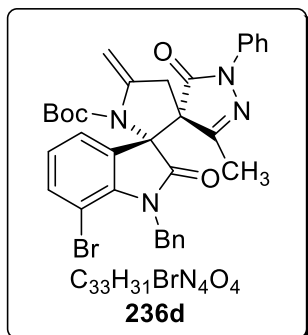
**tert-Butyl (3R,3'S)-1-(methoxymethyl)-3''-methyl-5'-methylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236c)**



Látka **236c** byla připravena z 101 mg (0.20 mmol) aduktu **235d** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236c** byl získán jako nažloutlý olej ve výtěžku 47 mg (47 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 7.54 - 7.48$  (m, 2H),  $7.35 - 7.25$  (m, 4H),  $7.14$  (tt,  $J = 7.5, J' = 1.1$  Hz, 1H),  $7.05$  (td,  $J = 7.6, J' = 1.1$  Hz, 1H),  $6.97$  (dt,  $J = 7.6, J' = 1.0$  Hz, 1H),  $5.58$  (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H),  $5.10$  (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H),  $4.94$  (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H),  $4.69$  (dd,  $J = 2.3, J' = 1.0$  Hz, 1H),  $3.57$  (dt,  $J = 15.2, J' = 2.4$  Hz, 1H),  $3.38$  (s, 3H),  $2.84$  (dt,  $J = 15.2, J' = 1.0$  Hz, 1H),  $2.25$  (s, 3H),  $1.04$  (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 174.3, 169.7, 160.1, 151.8, 144.2, 143.3, 138.4, 131.1, 129.8$  (2C),  $126.4, 125.7, 124.5, 123.6, 119.8$  (2C),  $110.7, 93.8, 83.3, 74.5, 73.1, 62.3, 57.4, 35.1, 27.8$  (3C),  $17.1$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}} = +40.2^\circ$  ( $c = 2.02$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). IR (KBr):  $\nu = 2998, 2980, 2929, 1733, 1715, 1700, 1643, 1610, 1485, 1461, 1431, 1341, 1302, 1257, 1228, 1159, 1126, 1093, 1030, 914, 842, 758, 689$   $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 525.2108$ , nalezeno:  $525.2104$ . Diastereoselektivita:  $dr = >20:1$ . Enantiomerní přebytek:  $ee = 99\%$ , (Daicel Chiracel IC kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 206$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 23.5$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 18.4$  min).

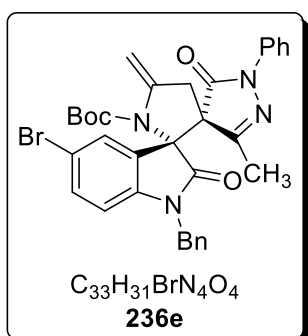
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-7-brom-3''-methyl-5'-methylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236d)**



Látka **236d** byla připravena z 126 mg (0.20 mmol) aduktu **235o** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236d** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 40 mg (32 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.42 – 7.22 (m, 9H), 7.18 (tt,  $J$  = 7.5,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd,  $J$  = 8.2,  $J'$  = 7.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.30 (d,  $J$  = 16.7 Hz, 1H), 5.23 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.51 (dt,  $J$  = 15.3,  $J'$  = 2.3 Hz, 1H), 2.94 (dt,  $J$  = 15.4,  $J'$  = 1.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 175.0, 169.8, 159.4, 151.8, 143.8, 141.4, 138.5, 138.4, 136.7, 129.9 (2C), 129.2 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 126.4, 125.2, 124.8, 124.0, 119.8 (2C), 102.9, 94.2, 83.8, 73.7, 62.1, 46.3, 35.2, 27.9 (3C), 17.1 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +20.9^\circ$  (c = 1.55 v CH<sub>3</sub>CN). IR (KBr):  $\nu$  = 3064, 3031, 2974, 2935, 1715, 1649, 1389, 1371, 1338, 1302, 1272, 1254, 1219, 1171, 1126, 1108, 1018, 1018, 964, 943, 905, 845, 770, 758, 734, 695 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) m/z vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 649.1420, nalezeno: 649.1418. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 98 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 214$  nm, retenční čas:  $t_{majoritní} = 15.8$  min,  $t_{minoritní} = 8.6$  min).

***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-5-brom-3''-methyl-5'-methylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236e)**

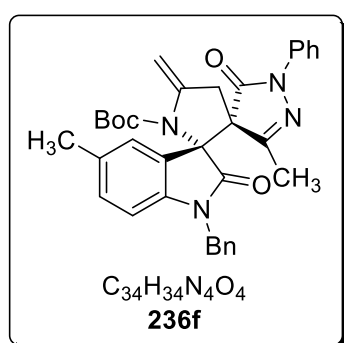


Látka **236e** byla připravena z 126 mg (0.20 mmol) aduktu **235n** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236e** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 42 mg (34 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.26 (m, 7H), 7.17 (tt,  $J$  = 7.5,  $J'$  = 1.1 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.01 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 4.61 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 3.59 (dt,  $J$  = 15.2,  $J'$  = 2.4 Hz, 1H), 2.86 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.03 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 173.6, 169.6, 160.0, 151.8, 144.0, 143.2, 138.3, 136.5, 133.6, 129.9 (2C), 129.6 (2C), 129.2 (2C), 128.8, 128.4, 127.4, 126.5, 119.8 (2C), 115.0, 112.2, 94.2, 83.5,

74.0, 62.1, 45.2, 35.0, 27.8 (3C), 17.1 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +86.4^\circ$  ( $c = 0.44$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3073, 2977, 2932, 1742, 1718, 1346, 1307, 1595, 1500, 1485, 1422, 1368, 1341, 1305, 1272, 1251, 1183, 1156, 1120, 1102, 1090, 1090, 1003, 937, 848, 815, 758, 689 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 649.1420$ , nalezeno: 649.1413. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 207 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 16.2 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 18.1 \text{ min}$ ).

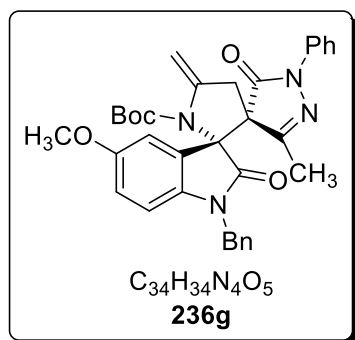
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-3'',5-dimethyl-5'-metylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236f)**



Látka **236f** byla připravena z 113 mg (0.20 mmol) aduktu **235k** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236f** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 54 mg (48 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta = 7.58 - 7.53$  (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 7.15 (tt,  $J = 7.3$ ,  $J' = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.10 – 7.06 (m, 1H), 6.99 (ddd,  $J = 8.0$ ,  $J' = 1.8$ ,  $J'' = 0.9 \text{ Hz}$ , 1H), 6.58 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 5.59 (d,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.03 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ , 1H), 4.69 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.55 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.57 (dt,  $J = 15.2$ ,  $J' = 2.3 \text{ Hz}$ , 1H), 2.89 (d,  $J = 15.2 \text{ Hz}$ , 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.01 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta = 173.8, 169.9, 160.0, 151.9, 144.3, 141.6, 138.5, 137.1, 132.9, 130.9, 129.8$  (2C), 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.6, 126.4, 126.2, 125.1, 119.7 (2C), 110.2, 93.6, 83.0, 74.3, 62.1, 45.0, 35.3, 27.8 (3C), 21.0, 17.1 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +90.7^\circ$  ( $c = 2.14$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3064, 3028, 2665, 2920, 2857, 1733, 1649, 1619, 1592, 1491, 1449, 1431, 1341, 1302, 1266, 1254, 1186, 1162, 1123, 1099, 1036, 1006, 935, 848, 809, 749, 692 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 585.2472$ , nalezeno: 585.2469. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99 \%$ , (Daicel Chiracel IC kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 206 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 31.4 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 36.5 \text{ min}$ ).

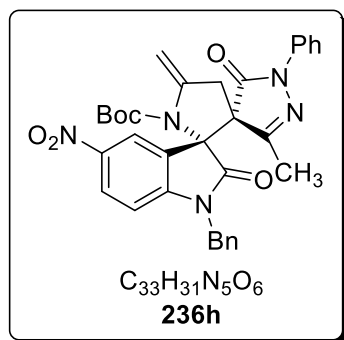
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-5-methoxy-3''-methyl-5'-methylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236g)**



Látka **236g** byla připravena z 116 mg (0.20 mmol) aduktu **235i** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236g** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 55 mg (48 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 7.16 (tt,  $J$  = 7.4,  $J'$  = 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J$  = 8.6,  $J'$  = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.58 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.70 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (dt,  $J$  = 15.1,  $J'$  = 2.4 Hz, 1H), 2.86 (dt,  $J$  = 15.1,  $J'$  = 1.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.02 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  = 173.6, 169.8, 160.1, 156.5, 151.9, 144.3, 138.5, 137.1, 129.8 (2C), 129.5 (2C), 129.1 (2C), 128.6, 127.6, 126.3, 119.7 (2C), 114.9, 112.0, 110.9, 93.8, 83.1, 74.5, 62.2, 56.6, 45.2, 35.2, 27.9 (3C), 17.2 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +61.1° (c = 1.05 v CH<sub>3</sub>CN). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3052, 2989, 2974, 2917, 2836, 1724, 1697, 1649, 1589, 1497, 1458, 1434, 1383, 1362, 1347, 1305, 1266, 1219, 1177, 1162, 1126, 1108, 1033, 940, 902, 845, 821, 761, 695 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 601.2421, nalezeno: 601.2420. **Diastereoselektivita:**  $dr$  = >20:1. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 98 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/*propan-2-ol*, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 217 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 24.994 min,  $t_{minoritní}$  = 27.431 min).

***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-3''-methyl-5'-methylen-5-nitro-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (236h)**

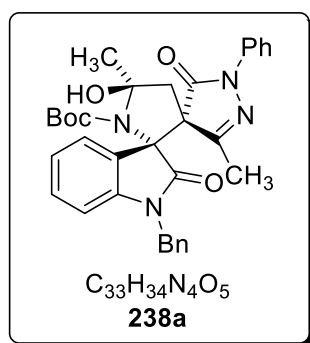


Látka **236h** byla připravena z 119 mg (0.20 mmol) aduktu **235j** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **236h** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 57 mg (48 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  = 8.19-8.15 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 5H), 7.14 (tt,  $J$  = 7.4,  $J'$  = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.69 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 5.18 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.80 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 3.78 (dt,  $J$  = 15.1,  $J'$  = 2.5 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.04 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

$\delta = 174.2, 169.0, 159.9, 149.9, 144.0, 143.8, 138.5, 136.2, 131.5, 129.7$  (2C),  $129.7$  (2C),  $129.5, 128.9, 127.7, 127.1, 126.3, 125.1, 119.7, 119.6$  (2C),  $110.6, 94.7, 83.6, 73.6, 62.4, 45.5, 35.3, 27.9$  (3C),  $17.2$  ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +66.0^\circ$  ( $c = 0.53$  v acetonu). **IR** (KBr):  $\nu = 3070, 2980, 2923, 2860, 1757, 1724, 1652, 16116, 1521, 1488, 1446, 1332, 1305, 1272, 1254, 1180, 1153, 1126, 1105, 1081, 1003, 926, 905, 848, 755, 740, 689$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 616.2166$ , nalezeno:  $616.2162$ . **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 206$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 16.3$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 18.2$  min).

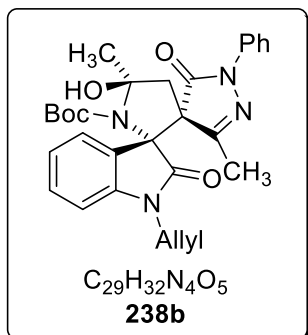
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-benzyl-5'-hydroxy-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238a)**



Látka **238a** byla připravena z 110 mg (0.20 mmol) aduktu **235a** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **238a** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 10 mg (9 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 7.67$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H),  $7.55$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H),  $7.34 - 7.24$  (m, 4H),  $7.22 - 7.10$  (m, 5H),  $7.00$  (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H),  $6.59$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H),  $5.19$  (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H),  $4.48$  (s, 1H),  $4.33$  (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H),  $2.90$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H),  $2.59$  (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H),  $2.28$  (s, 3H),  $2.00$  (s, 3H),  $0.97$  (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 171.9, 169.4, 159.3, 152.1, 144.5, 140.3, 138.4, 135.5, 131.8, 130.7, 128.8$  (2C),  $128.7$  (2C),  $127.9, 127.5, 125.3, 125.1, 124.3, 123.0, 119.3$  (2C),  $108.9, 93.8, 82.7, 62.4, 44.4, 42.3, 27.8, 27.6$  (3C),  $18.9$  ppm  $[\alpha]_D^{25} = +113.2^\circ$  ( $c = 0.19$  v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu = 3485, 3058, 2926, 2851, 1736, 1715, 1685, 1613, 1488, 1470, 1347, 1281, 1254, 1194, 1174, 1156, 1123, 1096, 1081, 982, 964, 866, 767, 695, 642$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 589.2421$ , nalezeno:  $589.2428$ . **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 213$  nm, retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 9.9$  min,  $t_{\text{minoritní}} = 18.3$  min).

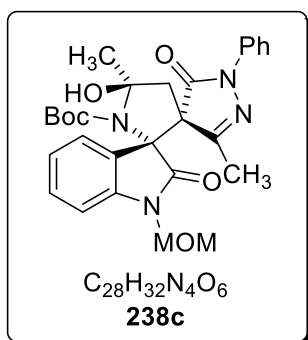
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-allyl-5'-hydroxy-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238b)**



Látka **238b** byla připravena z 100 mg (0.20 mmol) aduktu **235c** v přítomnosti IprAuCl (6.2 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.01 mmol). Produkt **238b** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 6 mg (6 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.3, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.79 – 5.66 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 17.5, *J'* = 1.1 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 15.9, *J'* = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 16.2, 6.0 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.99 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.5, 170.2, 153.1, 158.3, 142.6, 137.4, 131.2, 129.9, 128.7 (2C), 125.1, 124.5, 124.2, 122.2, 119.1 (2C), 117.9, 109.0, 93.0, 81.8, 73.6, 62.5, 42.7, 42.1, 27.9, 27.6 (3C), 18.0 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>rt</sup> = +102.8° (c = 0.36 v CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): ν = 3479, 3067, 2977, 2923, 2860, 1736, 1697, 1607, 1601, 1503, 1488, 1467, 1434, 1371, 1290, 1257, 1201, 1159, 1120, 1102, 988, 961, 937, 881, 755, 692, 641 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 539.2264, nalezeno: 539.2262. **Diastereoselektivita:** *dr* = >20:1. **Enantiomerní přebytek:** *ee* = 97 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 212 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 8.3 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 6.3 min).

***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-5'-hydroxy-1-(methoxymethyl)-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238c)**

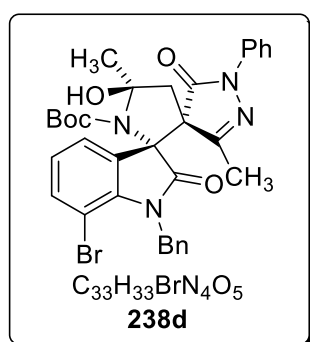


Látka **238c** byla připravena z 101 mg (0.20 mmol) aduktu **235d** v přítomnosti IprAuCl (6.2 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.01 mmol). Produkt **238c** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 9 mg (9 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 7.9, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.99 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 173.2, 170.3,

158.3, 153.0, 141.9, 137.3, 130.2, 128.9, 128.7 (3C), 125.2, 124.7, 124.2, 122.8, 119.0 (2C), 109.6, 93.0, 82.0, 72.1, 56.5, 42.1, 27.9, 27.6 (3C), 17.9 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +30.6^\circ$  ( $c = 0.84$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3485, 3064, 2977, 2935, 2830, 1751, 1703, 1607, 1595, 1500, 1488, 1350, 1287, 1240, 1165, 1123, 1093, 1045, 964, 917, 758, 695, 641 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 543.2214$ , nalezeno: 543.2221. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 209 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 11.0 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 6.7 \text{ min}$ ).

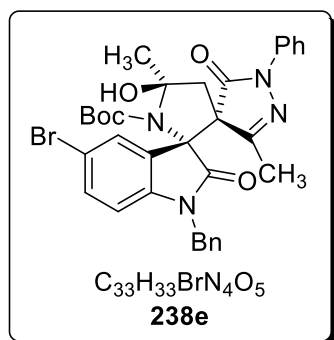
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-benzyl-7-brom-5'-hydroxy-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-feny-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238d)**



Látka **238d** byla připravena z 126 mg (0.20 mmol) aduktu **235o** v přítomnosti  $\text{IprAuCl}$  (6 mg, 0.01 mmol) a  $\text{AgNTf}_2$  (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **238d** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 12 mg (9 %).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.55 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.22-7.10 (m, 5H), 7.00 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H), 6.59 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 5.19 (d,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.48 (s, 1H), 4.33 (d,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , 1H), 2.90 (d,  $J = 14.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.59 (d,  $J = 13.9 \text{ Hz}$ , 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 0.97 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171.1, 170.7, 156.6, 152.9, 140.2, 137.1, 136.8, 136.0, 130.7, 130.6, 128.7$  (2C), 128.3 (2C), 127.0, 126.7, 125.3, 124.4, 124.3, 123.5, 119.2, 102.3, 93.2, 82.4, 72.5, 62.2, 45.1, 42.3, 27.9, 27.7 (3C), 17.3 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +161.9^\circ$  ( $c = 0.63$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3491, 3067, 2971, 2926, 2854, 1745, 1700, 1598, 1574, 1503, 1449, 1368, 1350, 1284, 1260, 1225, 1168, 1114, 1051, 1027, 979, 964, 884, 755, 743, 689, 644 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{BrN}_4\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 667.1527$ , nalezeno: 667.1531. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 98 \%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 210 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 14.6 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 8.5 \text{ min}$ ).

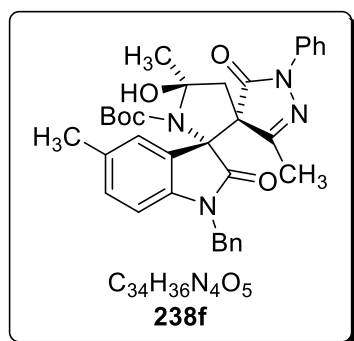
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-benzyl-5-brom-5'-hydroxy-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238e)**



Látka **238e** byla připravena z 126 mg (0.20 mmol) aduktu **235n** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **238e** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 21 mg (17 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.72-7.62 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 4H), 7.22-7.12 (m, 5H), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.01 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.5, 169.9, 158.0, 152.7, 145.5, 141.8, 137.6, 134.8, 132.7, 130.7, 128.7 (3C), 127.8, 127.7, 125.3, 124.3, 123.0, 119.0 (2C), 114.8, 110.6, 93.1, 82.2, 73.3, 62.4, 44.5, 42.3, 27.9, 27.6 (3C), 18.0 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +147.9° (c = 0.95 v CHCl<sub>3</sub>). IR (KBr): ν = 3485, 3070, 3040, 2974, 2926, 2872, 1739, 1703, 1595, 1503, 1485, 1422, 1368, 1341, 1290, 1266, 1171, 1156, 1126, 1033, 985, 946, 905, 815, 755, 740, 692, 644 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 667.1527, nalezeno: 667.1533. **Diastereoselektivita:** *dr* = >20:1. **Enantiomerní přebytek:** *ee* = 99 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min, λ = 209 nm, retenční čas: *t*<sub>majoritní</sub> = 14.9 min, *t*<sub>minoritní</sub> = 8.4 min).

***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-benzyl-5'-hydroxy-3'',5,5''-trimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238f)**

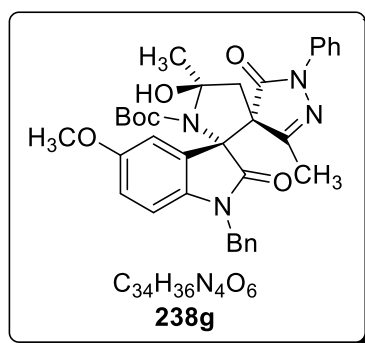


Látka **238f** byla připravena z 113 mg (0.20 mmol) aduktu **235k** v přítomnosti IprAuCl (6.2 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (3.9 mg, 0.01 mmol). Produkt **238f** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 14 mg (12 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (3H), 2.00 (s, 3H), 0.98 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.9, 170.5, 158.3, 153.1, 145.5, 140.3, 137.4, 135.4, 131.8, 130.7, 130.1, 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 127.5, 125.3, 125.1, 124.3, 123.0, 119.1

(2C), 108.9, 93.0, 81.7, 62.4, 44.4, 42.3, 28.8, 27.6 (3C), 21.1, 17.9 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +174.3^\circ$  ( $c = 0.35$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3488, 3061, 2968, 2926, 2869, 1733, 1688, 1625, 1595, 1500, 1458, 1434, 1353, 1280, 1263, 1192, 1168, 1123, 1105, 1087, 1027, 1006, 988, 961, 931, 905, 866, 830, 815, 761, 734, 692, 641 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 603.2578$ , nalezeno: 603.2581. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 216 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 14.6 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 7.5 \text{ min}$ ).

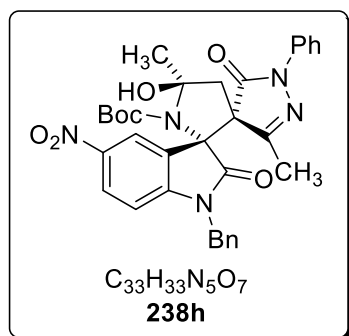
***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-benzyl-5'-hydroxy-5-methoxy-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238g)**



Látka **238g** byla připravena z 116 mg (0.20 mmol) aduktu **235I** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **238g** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 25 mg (21 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.70$  (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 3H), 7.13 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.69 (dd,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $J' = 2.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H), 5.19 (d,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , 1H), 4.48 (s, 1H), 4.27 (d,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.74 (s, 3H), 2.88 (d,  $J = 14.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.59 (d,  $J = 14.0 \text{ Hz}$ , 1H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.01 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 172.6, 170.5, 158.0, 155.6, 153.1, 137.4, 136.2, 135.4, 128.7$  (2C), 128.6 (2C), 127.8, 127.7, 127.6, 125.2, 124.3, 119.1 (2C), 114.2, 112.3, 109.5, 93.1, 81.9, 62.4, 55.9, 44.5, 42.3, 28.0, 27.7 (3C), 17.9 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +132.4^\circ$  ( $c = 1.22$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IR** (KBr):  $\nu = 3479, 3064, 3007, 2983, 2932, 2854, 1739, 1694, 1598, 1497, 1455, 1437, 1353, 1284, 1260, 1222, 1186, 1117, 1066, 1021, 979, 961, 934, 890, 869, 809, 758, 695, 644 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 619.2527$ , nalezeno: 619.2533. **Diastereoselektivita:**  $dr = >20:1$ . **Enantiomerní přebytek:**  $ee = 99\%$ , (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda = 217 \text{ nm}$ , retenční čas:  $t_{\text{majoritní}} = 26.8 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minoritní}} = 8.2 \text{ min}$ ).

***tert*-Butyl (3*R*,3'*S*,5'*S*)-1-benzyl-5'-hydroxy-3'',5'-dimethyl-5-nitro-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (238h)**



Látka **238h** byla připravena z 119 mg (0.20 mmol) aduktu **235j** v přítomnosti IprAuCl (6 mg, 0.01 mmol) a AgNTf<sub>2</sub> (4 mg, 0.01 mmol). Produkt **238h** byl získán jako bezbarvý olej ve výtěžku 35 mg (29 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.12 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.67 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 4.53 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.02 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 2.54 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 0.94 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 174.2, 169.0, 159.9, 157.8, 152.2, 148.6, 145.5, 142.5, 137.1, 134.1, 130.7, 128.8, 128.8 (2C), 128.2, 127.9, 126.8, 126.7, 125.5, 124.2, 119.0, 118.8, 109.1, 93.2, 82.5, 62.7, 44.9, 42.2, 27.9, 27.8 (3C), 16.6 ppm.  **$[\alpha]_D^{25}$**  = +174.5° ( $c$  = 1.73 v CHCl<sub>3</sub>). **IR** (KBr):  $\nu$  = 3506, 3067, 3037, 2977, 2926, 2866, 1751, 1700, 1616, 1601, 1524, 1488, 1449, 1344, 1287, 1180, 1153, 1123, 1072, 1033, 985, 958, 905, 830, 755, 695, 647 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 643.2272, nalezeno: 643.2275. **Diastereoselektivita:**  $dr$  = >20:1. **Enantiomerní přebytek:**  $ee$  = 97 %, (Daicel Chiracel IA kolona, heptan/propan-2-ol, 80:20, 1.0 ml/min,  $\lambda$  = 207 nm, retenční čas:  $t_{majoritní}$  = 6.9 min,  $t_{minoritní}$  = 20.9 min).

## 7 Literatura

- 
- <sup>1</sup> Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principales and Applications of Asymmetric Synthesis*; Wiley-Interscience: New York, **2001**.
- <sup>2</sup> Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719.
- <sup>3</sup> Červinka, O. *Mechanismy organických reakcí*, SNTL, Praha 1981, 2. Vydání, 448, 449.
- <sup>4</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243.
- <sup>5</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, 455, 304.
- <sup>6</sup> a) Dakin, H. D. *J. Biol. Chem.*, **1910**, 7, 49; b) Kuhn, R.; Hoffer, M. *Ber. Dtsh. Chem. Ges.*, **1930**, 63, 2164.
- <sup>7</sup> Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.*, **1913**, 46, 7-23.
- <sup>8</sup> Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 634, 9-22.
- <sup>9</sup> a) Stork, G.; Bimbaum, G. *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 313; b) Stork, G; Borowitz, I. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 313; c) Stork, G; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 207.
- <sup>10</sup> a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1971**, 10, 496.; b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1615.
- <sup>11</sup> a) Woodward, R. B.; Logush, E.; Nambiar, K. P.; Sakan, K.; Ward, D. E.; Au-Yeung, B. W.; Balaram, P.; Browne, L. J.; Card, P. J.; Chen, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3210; b) Agami, C.; Sevestre, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1984**, 1385; c) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; HIRAMA, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1176; d) Kawara, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8805.
- <sup>12</sup> a) Julia, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1980**, 19, 929; b) Julia, S.; Guixer, J.; Masana, J.; Rocas, J.; Colonna, S.; Annunziata, R.; Molinari, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1982**, 1317.
- <sup>13</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395.
- <sup>14</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4243.
- <sup>15</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 12672.

- 
- <sup>16</sup> a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 1592; Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566; b) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356.
- <sup>17</sup> Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4193.
- <sup>18</sup> Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14416.
- <sup>19</sup> Přehledné review o katalýze vodíkovými vazbami a katalýze Brønstedovými kyselinami: a) Moyano A., (2013) Activation Modes in Asymmetric Organocatalysis v Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes (ed R. R. Torres), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. doi: 10.1002/9781118604755.ch02; b) McGilvra, D. J.; Gondi, V. B.; Rawal, V. H., (2007) Asymmetric Proton Catalysis, in: *Enantioselective Organocatalysis*, (ed. P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, Chapter 6; c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5713; d) Connon, S. J. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3407.; e) Yu, X.; Wang, W.; *Chem. Asian J.*, **2008**, *3*, 516.
- <sup>20</sup> Jeffrey, J. A. (1997) An Introduction to Hydrogen Bonding, Oxford University Press, New York.
- <sup>21</sup> Wassermann, A. *J. Chem. Soc.*, **1942**, 618.
- <sup>22</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901.
- <sup>23</sup> Přehledné review o katalýze vodíkovými vazbami: a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 289; b) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 4299; c) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418; d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.; e) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 1187; f) Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Synlett*, **2010**, 1.
- <sup>24</sup> a) Bordwell, F. G.; Algrim, D. J.; Harrelson Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5903; b) Jakab, G.; Tancon, C.; Zhang, Z.; Lippert, K. M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1724.
- <sup>25</sup> Dannecker, W.; Kopf, J.; Rust, H. *Cryst. Struct. Commun.*, **1979**, *8*, 429.
- <sup>26</sup> Curran, D. P.; Kuo, L. H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6647.
- <sup>27</sup> a) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, 1643; b) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4901; c) Fleming, E. M.; Quigley, C.; Rozas, I.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 948.
- <sup>28</sup> a) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 625; b) Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature*, **2003**, *424*, 146; c) Du,

- W.; Liu, Y.-K.; Yue, L.; Chen, Y.-C. *Synlett*, **2008**, 2997; d) Okino, T.; Hoashi, Y.; Fukukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *7*, 119; e) Uyeda, C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9228.
- <sup>29</sup> a) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13404; b) Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7198.
- <sup>30</sup> Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887.
- <sup>31</sup> Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science*, **2010**, *327*, 986.
- <sup>32</sup> Přehledné články o katalýze Brønstedovými kyselinami: a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744; b) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262; c) Terada, M. *Synthesis*, **2010**, 1929; d) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156; (e) Rueping, M.; Kuenkel, A.; Atodiresei, I. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4539.
- <sup>33</sup> a) Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16858; b) Chen, L.-Y.; He, H.; Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1741; c) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 8677.
- <sup>34</sup> Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 8524.
- <sup>35</sup> Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 5262.
- <sup>36</sup> Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566.
- <sup>37</sup> Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356.
- <sup>38</sup> Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9626.
- <sup>39</sup> a) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1236; b) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145.
- <sup>40</sup> a) Marcelli, T.; Hiemstra, H. *Synthesis*, **2010**, 1229.; b) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 1298.
- <sup>41</sup> Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7403.
- <sup>42</sup> Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10219.
- <sup>43</sup> Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4032.
- <sup>44</sup> Vakulya, V.; Varga, S.; Csampai, A.; Soós, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 1967.

- 
- <sup>45</sup>a) Ye, J.-X.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.*, **2005**, 4481; b) McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 6367.
- <sup>46</sup> Wang, J.; Li, H.; Zu, L.-S.; Jiang, W.; Xie, H.-X.; Duan, W.-H.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12652.
- <sup>47</sup> Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Yasui, Y.; Takemoto, Y. *Synthesis*, **2007**, 2571.
- <sup>48</sup> a) Cao, X.-Y.; Zheng, J.-C.; Li, Y.-X.; Shu, Z.-C.; Sun, X.-L.; Wang, B.-Q. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9703; b) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Cruz Acosta, F.; Rodríguez-Escrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 2543; c) Kano, T.; Sakamoto, R.; Akakura, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7516; d) Lam, Y.-H.; Houk, K. N.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6286.
- <sup>49</sup> Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170.
- <sup>50</sup> Wei, S.; Yalavov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S. *Catal. Today*, **2007**, *121*, 151.
- <sup>51</sup> Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Shubina, T. E.; Martynova, I. M.; Clark, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6624.
- <sup>52</sup> Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 518.
- <sup>53</sup> Dai, L.-X.; Lin, Y.-R.; Hou, X.-L.; Zhou, Y.-G.: *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 1033.
- <sup>54</sup> Patai, S. (1970) *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*. New York : Interscience Publishers, London, ISBN: 978-0-470-77120-4
- <sup>55</sup> Číhalová, S.; Dziedzic, P.; Cordova, A.; Veselý, J.: *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1096.
- <sup>56</sup> R. Bloch, R.: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
- <sup>57</sup> Jiang, Ch.; Lu, Y.; Hayashi, T.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1.
- <sup>58</sup> Marcantoni, E.; Petrini, M. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 3657.
- <sup>59</sup> a) Liu, Z.; Feng, X.; Du, H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3154.; b) T. Rajasekaran, T.; Karthik, G.; Sridhar, B.; Kumar, S. K.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 2221.; c) Mei, L.-Y.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1149.; d) Marques, C. S.; Burke, A. J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 806.; e) Nakamura, S.; Hyodo, K.; Nakamura, M.; Nakane, D.; Masuda, H. *Chem.–Eur. J.*, **2013**, *19*, 7304.; f) Arai, T.; Matsumura, E.; Masu, H. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 2768.; g) Arai, T.; Tsuchiya, K.; Matsumura, E. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2416.; h) Zheng, H.; Liu, X.; Xu, C.; Xia, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, *54*, 10958.

- 
- <sup>60</sup> Yan, W. J.; Wang, D.; Feng, J. C.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2512.
- <sup>61</sup> a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 12672; b) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem., Int.Ed.*, **2005**, *44*, 4032.
- <sup>62</sup> Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9276.
- <sup>63</sup> Kaur, J.; Kumari, A.; Bhardwaj, V. K.; Chimni, S. S. *Adv. Synth. Catal.*, **2017**, *359*, 1725.
- <sup>64</sup> Zhao, K.; Shu, T.; Jia, J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 3933.
- <sup>65</sup> Kuwano, S.; Suzuki, T.; Hosaka, Y.; Arai, T. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 3847.
- <sup>66</sup> Liu, Y.; Wang, J.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 8927.
- <sup>67</sup> Wang, X.-B.; Li, T.-Z.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *4*, 739.
- <sup>68</sup> a) Kumar, A.; Kaur, J.; Chimni, S. S.; Jassal, A. K. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 24816; b) Fang, B.; Liu, X.; Zhao, J.; Tang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 3332.
- <sup>69</sup> a) Montesinos-Magraner, M.; Vila, C.; Cantón, R.; Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6320; b) Kumari, P. Barik, S.; Khan, N. H.; Ganguly, B.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 69493.
- <sup>70</sup> a) Hu, F.-L. Wei, Y.; Shi, M.; Pindi, S.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 1921.; b) Kumar, A.; Sharma, V.; Kaur, J.; Kumar, N.; Chimni, S. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 5629.; c) Yoshida, Y.; Sako, M.; Kishi, K.; Sasai, H.; Hatakeyama, S.; Takizawa, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9022.
- <sup>71</sup> a) Wang, D.; Liang, J.; Feng, J.; Wang, K.; Sun, Q.; Zhao, L.; Li, D.; Yan, W.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, *355*, 548.; b) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4421.
- <sup>72</sup> a) Li, T.-Z.; Wang, X.-B.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 4332.; b) Guo, Y.; Zhang, Y.; Qi, L.; Tian, F.; Wang, L. *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 27286; c) Zhao, M.-X.; Jing, L.; Zhou, H.; Shi, M. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 75648.
- <sup>73</sup> Li, T.-Z.; Wang, X.-B.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7314.
- <sup>74</sup> Jiang, F.; Zhao, D.; Yang, X.; Yuan, F.-R.; Mei, G.-J.; Shi, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6984.
- <sup>75</sup> Nakamura, S.; Takahashi, S. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2590.

- 
- <sup>76</sup> Nakamura, S.; Takahashi, S.; Nakane, D.; Masuda, H. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 106.
- <sup>77</sup> George, J.; Sridhar, B.; Reddy, B. V. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 1595.
- <sup>78</sup> Tang, Z.; Shi, Y.; Mao, H.; Zhu, X.; Li, W.; Cheng, Y.; Zheng, W.-H.; Zhu, Ch. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 6085.
- <sup>79</sup> Zhu, Y.; Zhang, E.; Luo, C.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 4090.
- <sup>80</sup> Gajulapalli, V. P. R.; Jafari, E.; Kundu, D. S.; Mahajan, S.; Peuronen, A.; Kari Rissanen, K.; Enders, D. *Synthesis*, **2017**, *49*, 4986.
- <sup>81</sup> Bao, X.; Wang, B.; Cui, L.; Zhu, G.; He, Y.; Qu, J.; Song, Y. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5168.
- <sup>82</sup> Amr, F. I.; Vila, C.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 1583.
- <sup>83</sup> Yu, J.-S.; Noda, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 15796.
- <sup>84</sup> Ričko, S.; Meden, A.; Ciber, L.; Štefane, B.; Požgan, F.; Svete, J.; Grošelj, U. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 1072.
- <sup>85</sup> Huang, Q.; Zhang, L.; Cheng, Y.; Li, P.; Lia, W. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 3266.
- <sup>86</sup> Xu, H.; Kang, T.-C.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 5780.
- <sup>87</sup> Vila, C.; Rendón-Patiño, A.; Montesinos-Magraner, M.; Blay, G.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 859.
- <sup>88</sup> Montesinos-Magraner, M.; Vila, C.; Rendón-Patiño, A.; Blay, G.; Fernández, I.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 2689.
- <sup>89</sup> Feng, J.; Yan, W.; Wang, D.; Li, P.; Sun, Q.; Wang, R. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 8003.
- <sup>90</sup> Huang, Q.; Cheng, Y.; Yuan, H.; Chang, X.; Li, P.; Li, W. *Org. Chem. Front.*, **2018**, *5*, 3226.
- <sup>91</sup> Hajra, S.; Jana, B. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4778.
- <sup>92</sup> Zhao, K.; Zhi, Y.; Li, X.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Enders, D. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 2249.
- <sup>93</sup> Zhao, Q.; Peng, Ch.; Huang, H.; Liu, S.-J.; Zhong, Y.-J.; Huang, W.; He, G.; Han, B. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 8359.
- <sup>94</sup> Cheng, P.; Guo, W.; Chen, P.; Liu, Y.; Du, X.; Li, C. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 3418.
- <sup>95</sup> Bai, M.; Cui, B.-D.; Zuo, J.; Zhao, J.-Q.; You, Y.; Chen, Y.-Z.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-Ch. *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 949.

- 
- <sup>96</sup> Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3797.
- <sup>97</sup> Bao, X.; Wei, S.; Qian, X.; Qu, J.; Wang, B.; Zou, L.; Ge, G. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3394.
- <sup>98</sup> Chen, X.; Chen, H.; Ji, X.; Jiang, H.; Yao, Z.-J.; Liu, H. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1846.
- <sup>99</sup> Guo, W. Li, L.; Ding, Q.; Lin, X.; Liu, X.; Wang, K.; Liu, Y.; Fan, H.; Li, C. *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 10180.
- <sup>100</sup> a) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2945; b) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 8748; c) Zhou, F.; Liu, Y. L.; Zhou, J. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1381; d) Shen, K.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Sci.*, **2012**, *3*, 327; e) Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 6821.
- <sup>101</sup> a) Brogden, R. N. *Drugs*, **1986**, *32*, 60; b) Parajuli, R. R.; Pokhrel, P.; Tiwari, A. K.; Banerjee, J. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, **2013**, *1*, 5.
- <sup>102</sup> a) Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749.; b) Buckheit, W. R.; Fliaka-Boltz, V.; Decker, D. W.; Roberson, L. J.; Pyle, C. A.; White, L. E.; Bowden, B. J.; McMahon, J. B.; Boyd, M. R.; Bader, J. P.; Nickell, D. G.; Barth, H.; Antonucci, T. K. *Antiviral Res.* **1994**, *25*, 43; c) Arranz, E. M.; Diaz, J. A.; Ingate, S. T.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Balzarini, J.; Clercq, E. D.; Vega, S. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2811; d) Supuran, C. T.; Innocenti, A.; Mastrolorenzo, A.; Scozzafava, A. *Mini-Reviews in Med. Chem.*, **2004**, *4*, 189.
- <sup>103</sup> a) Vintonyak, V. V.; Warburg, K.; Kruse, H.; Grimme, S.; Hübel, K.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 5902.; b) Vintonyak, V. V.; Warburg, K.; Over, B.; Hübel, K.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6713.
- <sup>104</sup> a) Gomez-Monterrey, I.; Bertamino, A.; Porta, A.; Carotenuto, A.; Musella, S.; Aquino, C.; Granata, I.; Sala, M.; Brancaccio, D.; Picone, D.; Ercole, C.; Stiuso, P.; Campiglia, P.; Grieco, P.; Ianelli, P.; Maresca, B.; Novellino, E. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 8319.; b) Bertamino, A.; Soprano, M.; Musella, S.; Rusciano, M. R.; Sala, M.; Vernieri, E.; Sarno, V. D.; Limatola, A.; Carotenuto, A.; Cosconati, S.; Grieco, P.; Novellino, E.; Illario, M.; Campiglia, P.; Gomez-Monterrey, I. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 5407.
- <sup>105</sup> a) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science*, **2007**, *317*, 1881; b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320; c) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4359; d) Ojima, I. Ed. *Fluorine in Bioorganic and Medicinal Chemistry*; Wiley-Blackwell: Chichester, U.K., 2009; e) O'Hagan, D., J. *Fluorine*

- Chem.*, **2010**, *131*, 1071; f) Gillis, E. P.; Eastman, J. K.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 8315; g) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Acena, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 422.
- <sup>106</sup> Yu, J.-S.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10968.
- <sup>107</sup> Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Enders, D. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 13, 7050.
- <sup>108</sup> Kamlar, M.; Putaj, P.; Veselý, J. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2097.
- <sup>109</sup> Beceño, C. Chauhan, P.; Rembiak, A.; Wang, A.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 672.
- <sup>110</sup> Seo, Y.; Kim, H.; Chae, W. D.; Kim, G. Y. *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, *25*, 625.
- <sup>111</sup> Franc, M.; Urban, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 7309.
- <sup>112</sup> Putatunda, S.; Alegre-Requena, J. V.; Meazza, M.; Franc, M.; Rohal'ová, D.; Vemuri, P.; Císařová, I.; Herrera, R. P.; Rios, R.; Veselý, J. *Chem. Sci.*, **2019**, *10*, 4107.
- <sup>113</sup> Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D.M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; Gonzalez-Paez, Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science*, **2010**, *329*, 1175.
- <sup>114</sup> Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Mark Roe, S.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2004**, *47*, 935.
- <sup>115</sup> Huber, S. M.; Hennig, A.; Pühlhofer, F. G.; Weiss, R. *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 421.
- <sup>116</sup> Ribeiro, N. M.; da Silva, B. V.; de Almeida Violante, F.; Rezende, C. M.; Pinto, A. *C. Organic Preparations and Procedures International*, **2005**, *37*, 265.
- <sup>117</sup> Radhy, H. A.; Fadhil, G. F.; Perjessy, A.; E. Kolehmainen, E.; Fabian, W. M. F.; Šamalikova, M.; K. Laihia, K.; Šustekova, Z. *Heterocyclic Comm.*, **2001**, *7*, 387.
- <sup>118</sup> Beauchard, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 6257.
- <sup>119</sup> Lindsay-Scott, P. J.; Barlow, H. *Synlett*, **2016**, *27*, 1516.
- <sup>120</sup> Chen, S.; Liu, Z.; Shi, E.; Chen, L.; Wei, W.; Li, H.; Cheng, Y.; Wan, X. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2274.
- <sup>121</sup> Tang, B.-X.; Song, R.-J.; Wu, C.-Y.; Liu, Y.; Zhou, M.-B.; Wie, W.-T.; Deng, G.-B.; Yin, D.-L.; Li, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 26, 8900.

- 
- <sup>122</sup> Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3854.
- <sup>123</sup> Zhang, L.; Lu, H.; Xu, G.-Q.; Wang, Z.-Y.; Xu, P.-F. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 11, 5782.
- <sup>124</sup> Khan, F. A.; Maalik, A.; Noor, T.; Zaidi, A; Farooq, U.; Bukhari, S. M. *Trop. J. Pharm. Res.*, **2015**, *14*, 1937
- <sup>125</sup> Vyas, D. J.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 19, 6720.
- <sup>126</sup> Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3353.
- <sup>127</sup> Aikawa, K.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *1*, 62.
- <sup>128</sup> Bredihhin, A.; Mäeorg, U. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6788.
- <sup>129</sup> Boeglin, D.; Lubell, W. D. *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 864.
- <sup>130</sup> Calí, P.; Begtrup, M. *Synthesis*, **2002**, *1*, 63.
- <sup>131</sup> Bittner, S.; Assaf, Y.; Krief, P.; Pomerantz, M.; Ziemnicka, B. T.; Smith, Ch. G. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1712.
- <sup>132</sup> Nishimura, T.; Noishiki, A; Tsui, G. C.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5056.
- <sup>133</sup> Prakash, G. K. S.; Zhao, X.; Chacko, S.; Wang, F.; Vaghoo, H.; Olah, G. A. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2008**, *4*, 1.
- <sup>134</sup> Chen, S.; Zhao, Z.; Chen, J.; Chen, J.; Kuznetsova, L.; Wong, S. S.; Ojima, I. *Bioconjugate*, **2010**, *21*, 979.
- <sup>135</sup> Siddiqui, N.; Alam, M. S.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, *46*, 2236.