

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Organická chemie



**Bc. Martin Nigríni**

**Enantioselektivní syntéza bispirosloučenin**

Enantioselective Synthesis of Bispirocyclic Compounds

**Diplomová práce**

Vedoucí závěrečné práce:

**Doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.**

Praha, 2020

**Prohlášení:**

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

V Praze, 14.08.2020

Bc. Martin Nigríni

## **Poděkování**

V první řadě bych rád poděkoval svému vedoucímu diplomové práce doc. RNDr. Janu Veselému, Ph. D. za trpělivost, ochotu ale i za mnoho cenných rad a konzultací, které mi byly vždy velmi ochotně poskytnuty. Rád bych poděkoval i kolegům z naší výzkumné skupiny. Zejména děkuji Mgr. Michalu Urbanovi, Mgr. Bedřichu Formánkovi, Mgr. Vojtěchu Dočekalovi a Mgr. Michaelovi Francovi, DiS za mnohé rady a pomoc v mých začátcích.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině, která mě během celého studia podporuje ve všech oblastech.

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá přípravou enantiomerně a diastereomerně čistých bispirosloučenin za využití sekvenční Mannich/hydroaminační reakce. První část této diplomové práce se zabývá optimalizací reakčních podmínek a studium rozsahu organokatalytické Mannichovy reakce derivátů pyrazolonu na ketimin odvozený od isatinu. Připravené adiční enantiomerně obohacené produkty byly použity do hydroaminační cyklizace. Druhá část práce je věnována nalezení vhodných reakčních podmínek pro provedení Mannichovy reakce a hydroaminace jako sekvenční reakce vedoucí k bispirocyclickým sloučeninám. Následně byla provedena studie rozsahu nalezené sekvenční reakce a vybrané následné transformace získaných bispirocyclických produktů.

## **Klíčová slova**

Asymetrická syntéza, organokatalýza, Mannichova reakce, hydroaminace, sekvenční reakce, bispirocyclické sloučeniny.

## **Abstract**

This diploma thesis is focused on synthesis of enantiomeric and diastereomeric pure bispirocyclic compounds *via* sequential Mannich/hydroamination reaction. The first part is focused on the optimization of reaction conditions of enantioselective asymmetric organocatalytic Mannich reaction of pyrazolone derivatives with isatin-derived ketimines. The enantiomerically enriched Mannich adducts were used in hydroamination cyclization. The second part of the work is focused on finding the suitable reaction conditions for performing the Mannich reaction and hydroamination as a sequential reaction leading to bispirocyclic compounds. The application of sequential reaction and selected transformations of bispirocyclic compounds was also performed.

## **Key words**

Asymmetric synthesis, organocatalysis, Mannich reaction, hydroamination, sequential reaction, bispirocyclic compounds.

# Obsah

<b>Seznam zkratk</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Úvod</b> .....	<b>9</b>
1.1. Asymetrická organokatalýza .....	9
1.2. Zlatná katalýza .....	10
1.3. Spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy .....	11
1.4. Kooperativní tandemová katalýza .....	12
1.5. Sekvenční katalýza .....	15
1.6. Enantioselektivní zlatem katalyzované reakce řízené chirálním aniontem .....	18
<b>2. Cíle práce</b> .....	<b>19</b>
<b>3. Výsledky a diskuze</b> .....	<b>20</b>
3.1. Příprava výchozích látek .....	20
3.2. Asymetrická organokatalytická Mannichova reakce .....	22
3.3. Hydroaminační reakce katalyzovaná komplexy zlata .....	28
3.4. „One-pot“ Provedení sekvenční Mannich/hydroaminační reakce .....	34
3.5. Následné transformace .....	40
<b>4. Experimentální část</b> .....	<b>41</b>
4.1. Obecné poznatky k experimentální části .....	41
1.1 Příprava látek .....	43
<b>5. Závěr</b> .....	<b>68</b>
<b>6. Seznam použité literatury</b> .....	<b>70</b>

## Seznam zkratek

Ar	aryl
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxykarbonyl
DABCO	1,4-diazabicyklo(2.2.2)oktan
DCM	dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
dppm	difenylfosfinmethan
<i>d.r.</i>	diastereomerní poměr
EDG	elektrony donující skupina
<i>e.e.</i>	enantiomerní přebytek
ekv.	ekvivalent
ESI	ionizace typu elektrosprej
Et	ethyl
EWG	elektrony odtahující skupina
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
IČ	infračervená spektroskopie
Me	methyl
NMR	nukleární magnetická rezonance
Nu	nukleofil
n.d.	není určeno
Ph	fenyl
THF	tetrahydrofurán
t.t	teplota tání

*“We can judge our progress by the courage of our questions and the depth of our answers, our willingness to embrace what is true rather than what feels good.” – Carl Edward Sagan*

*“Náš pokrok můžeme soudit podle odvahy našich otázek a hloubky našich odpovědí, naší ochoty přijmout spíše to, co je pravda než to, co zní lépe.” – Carl Edward Sagan*

# 1. Úvod

## 1.1. Asymetrická organokatalýza

Asymetrická organokatalýza využívá ke katalýze a asymetrické indukci reakce substechiometrické množství opticky čisté organické molekuly (organokatalyzátoru).<sup>1</sup> Organokatalyzátory jsou ve většině případů netoxické a snadno dostupné z opticky čistých přírodních látek (aminokyseliny, cukry).

Asymetrickou organokatalýzu lze rozdělit na základě interakce mezi organokatalyzátorem a achirálním substrátem na kovaletní a nekovalentní katalýzu.

Kovalentní katalýza zaznamenala rozvoj v následujících oblastech:

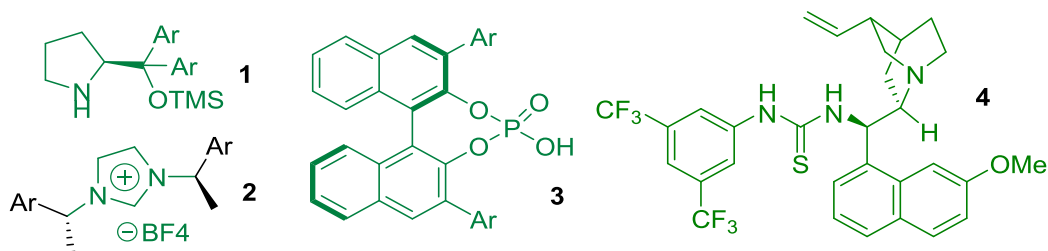
A) katalýza za použití chirálních aminů, nejčastěji sekundárními aminy odvozenými od prolinu (Obrázek 1, 1), oxazolidinonu a chirálních primárních aminů, odvozených od chinolinových alkaloidů. Chirální aminy se využívají k aktivaci achirálních nasycených i nenasycených aldehydů a ketonů prostřednictvím enaminových a iminiových meziproductů.<sup>2</sup>

B) katalýza *N*-heterocyklickými karbeny (Obrázek 1, 2), které se nejčastěji používají pro aktivaci aldehydů.<sup>3</sup>

Nekovalentních interakcí lze využít při:

A) katalýze Brønstedovými kyselinami, zejména fosforečnými kyselinami (Obrázek 1, 3) Prostřednictvím vodíkových interakcí lze aktivovat například nitroalkeny,  $\alpha,\beta$ -nenasycené ketony či malonáty.<sup>4</sup>

B) katalýze bifunkčními katalyzátory, ty aktivují zároveň nukleofilní i elektrofilní centra achirálních substrátů. Nejvýznamnějšími bifunkčními organokatalyzátory jsou amidy kyseliny čtverečné či thiomocoviny (Obrázek 1, 4). Tyto katalyzátory lze použít k aktivaci nitroalkenů,  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů a malonátů.<sup>5</sup>

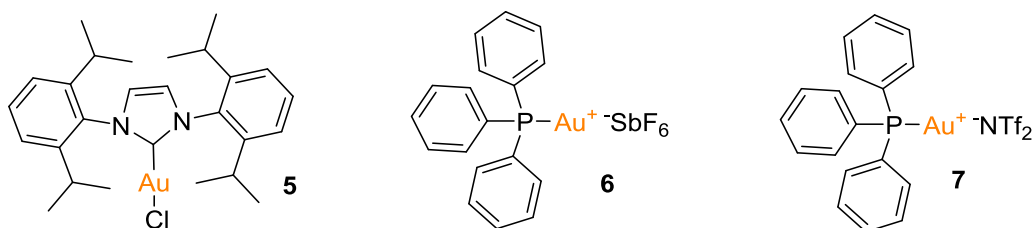


**Obrázek 1.** Vybrané katalyzátory používané v asymetrické organokatalýze.

V posledních letech dochází k nárůstu využití organokatalytických metodik v kaskádových reakcích, což vede k syntéze komplexních opticky čistých molekul, které lze použít v přípravě biologicky aktivních látek či v totální syntéze přírodních látek.<sup>6</sup>

## 1.2. Zlatná katalýza

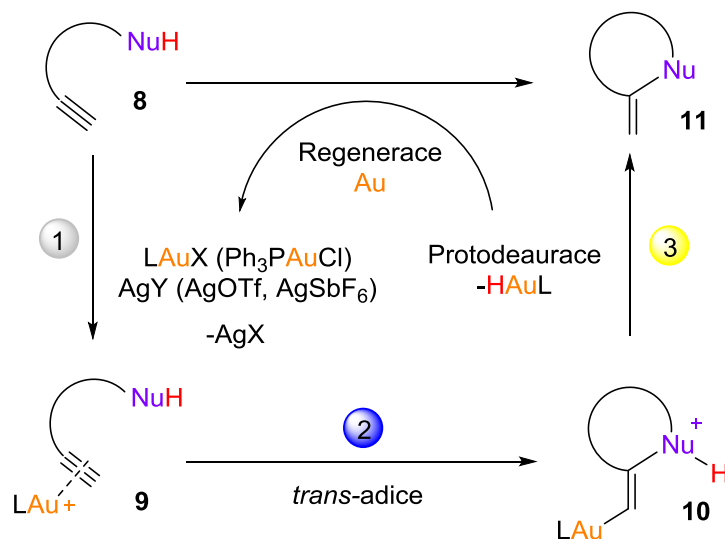
Katalýza pomocí komplexů a sloučenin zlata byla v posledních dvou dekadách intenzivně studována, a použita pro přípravu řady strukturně zajímavých molekul.<sup>7</sup> Zlatné komplexy ( $\text{Au}^{\text{I}}$ ) jsou Lewisovy kyseliny a mohou aktivovat násobnou vazbu skrze  $\pi$ -aktivaci.<sup>7a</sup> Toto lze využít k cyklizačním reakcím za vzniku jedné či více C-C vazeb nebo vazby C-heteroatom. Jako Lewisovy kyseliny zlatné komplexy aktivují kationtové intermediáty, které jsou klíčové v přesmyčím Wagner-Meerweinova typu.<sup>7d, 8</sup> Významnou vlastností komplexů zlata, (speciálně  $\text{Au}^{\text{I}}$ ) je dobrá tolerance vůči vzdušné vlhkosti. Nejčasteji používané ligandy (Obrázek 2) v komplexech zlata jsou N-heterocyklické karbeny (**5**) nebo fosfiny (**6,7**) (Schéma 2).



**Obrázek 2.** Vybrané zlatné komplexy.

Na ilustraci obecného principu (Schéma 1) zlatným komplexem katalyzované cyklizační reakce byl vybrán modelový substrát **8** obsahující nukleofilní centrum a neaktivovanou trojnou vazbu. Komerčně dostupný prekursor  $\text{LAuX}$  ( $\text{X} = \text{halogen}$ ) je katalyticky neaktivní. Z tohoto důvodu se katalyzátor aktivuje pomocí  $\text{AgOTf}$  nebo  $\text{AgSbF}_6$ , díky čemuž dochází k výměně halogenu a vzniku termodynamicky stabilní  $\text{AgX}$  soli, která se vysráží v rozpouštědle. Tato iontová výměna produkuje katalyticky aktivní částici  $\text{LAu}^+$ , která následně aktivuje násobnou vazbu za vzniku intermediátu **9**. Tato  $\pi$ -

aktivace umožňuje nukleofilní atak skrze *trans*-adici (krok ②) za vzniku vinylového intermediátu **10** s kovalentní Au-C vazbou. Kovalentní Au-C vazba je následně štěpena pomocí protodeaurace. Jedná se o proces (krok ③), kde dochází k intra- či intermolekulárnímu posunu protonu, což umožní štěpení Au-C vazby, následnou regeneraci Au<sup>I</sup> a vzniku cyklického produktu **11**.

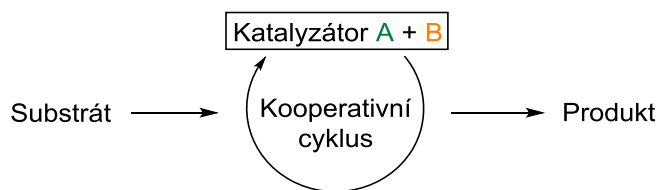


**Schéma 1.** Mechanismus modelové Au<sup>I</sup> katalyzované reakce.

### 1.3. Spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy

Spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy se dá rozdělit do třech kategorií vycházejících z navržené taxonomie publikované Foggem a dos Santosem.<sup>9</sup>

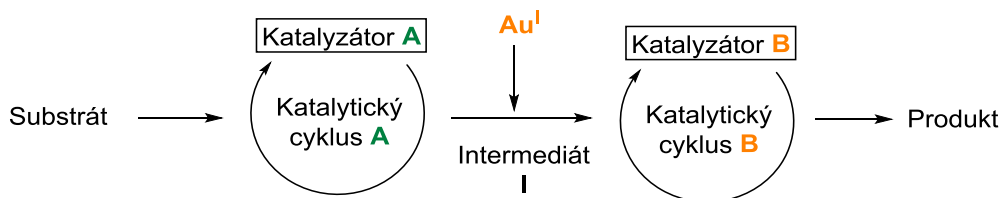
V první kategorii (Schéma 2) – kooperativní tandemové katalýze je organokatalyzátor **A** a zlatný katalyzátor **B** společně využít v jednom katalytickém cyklu. Oba katalyzátory aktivují různé funkční skupiny substrátu kooperativně za vzniku nové vazby.



**Schéma 2.** Kooperativní tandemová katalýza.

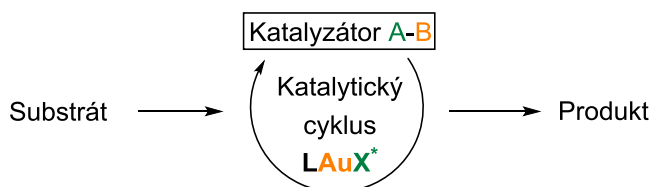
Druhou kategorií (Schéma 3) představuje spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy pomocí sekvenční reakce, kde probíhají dva různé katalytické cykly sekvenčně v jedné reakční nádobě. V prvním kroku reaguje substrát prostřednictvím organokatalytického

cyklu **A**, za vzniku intermediátu **I**. Zlatný katalyzátor **B**, je sekvenčně přidán při plné konverzi výchozího substrátu a následuje katalytický cyklus (**B**) bez účasti organokatalyzátoru, a tímto katalytickým cyklem dochází ke vzniku produktu.



**Schéma 3.** *Sekvenční katalýza.*

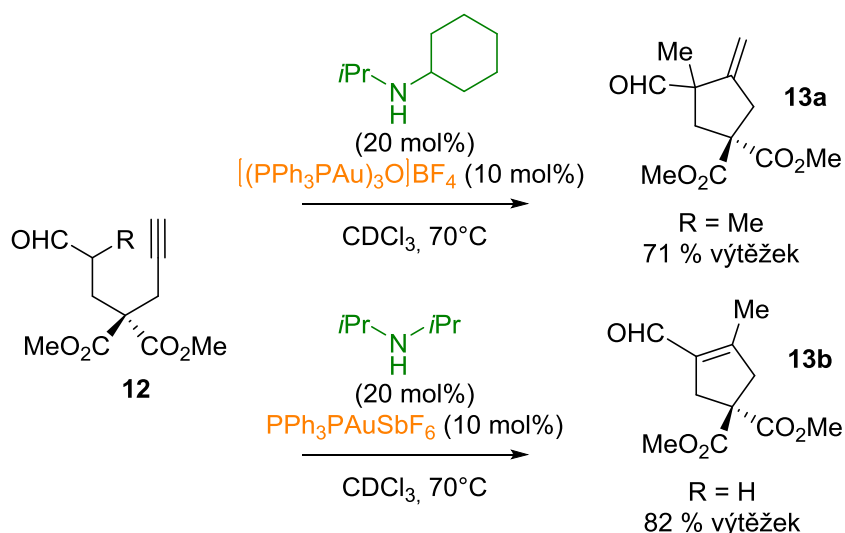
Poslední kategorii (Schéma 4) představuje zlatem katalyzovaná reakce řízená chirálním aniontem, která je specifickou formou spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy. V této reakci dochází nejprve k deprotonaci chirální Brønstedovy kyseliny, která se následně stává aniontem zlatného komplexu  $\text{LAu}^+$ .



**Schéma 4.** *Zlatem katalyzovaná reakce s chirálním aniontem.*

#### 1.4. Kooperativní tandemová katalýza

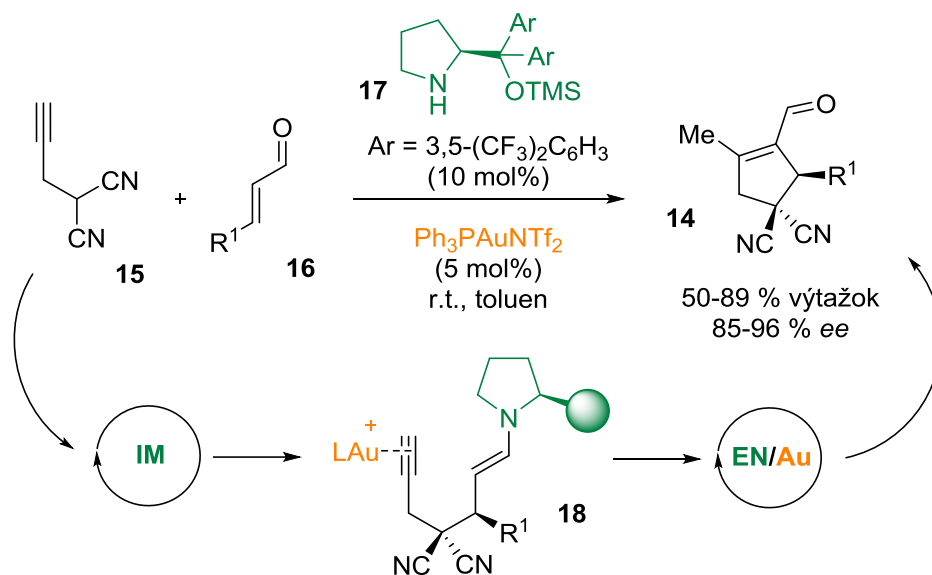
První popsané spojení aminové a zlatné katalýzy (Schéma 5) publikoval v roce 2008 Kirch a spol.<sup>10</sup> Cyklizační reakce alkynu obsahujícího nasycený aldehyd (**12**) za použití achirálního sekundárního aminu a komplexu  $\text{Au}^I$  poskytovala produkty **13a**, **13b** v dobrých výtěžcích.



**Schéma 5.** Spojení aminokatalýzy a zlatné katalýzy.

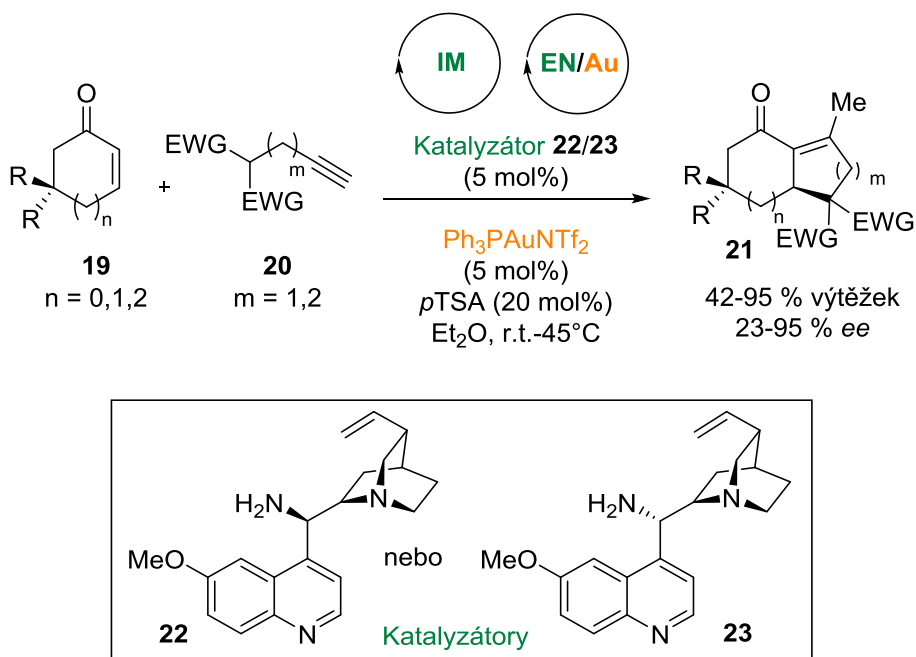
Pokud je použit výchozí aldehyd **12** s vodíkem v  $\alpha$ -poloze, produktem  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzované cyklizace je termodynamicky stabilnější tetrasubstituovaný endocyklický alken **13b**. Naopak u výchozího aldehydu **12** s methylem v  $\alpha$ -poloze, nedochází k izomerizaci exocyklického produktu a dochází ke vzniku produktu **13a**. Díky tomu lze generovat nové stereogenní centrum.

Enantioselektivní varianta této reakce (Schéma 6) byla publikována v roce 2010 Jørgensenem a spol.<sup>11</sup> Tato enantioselektivní kooperativní cyklizace poskytuje cyklopenten karbaldehydy **14** ve vysokých výtěžcích a excelentních enantiomerních přebytcích. Jako organokatalyzátor byl použit chirální diarylprolinol **17**, který aktivuje  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **16** pomocí iminiové aktivace, takto aktivovaný iminiový ion stereoselektivně reaguje s malononitrilem **17**. Enaminový intermediát **18** následně podléhá kooperativní enaminové/ $\text{Au}^{\text{I}}$ -katalyzované tandemové cyklizaci.



**Schéma 6.** Enantioselektivní kooperativní kaskádová cyklizace.

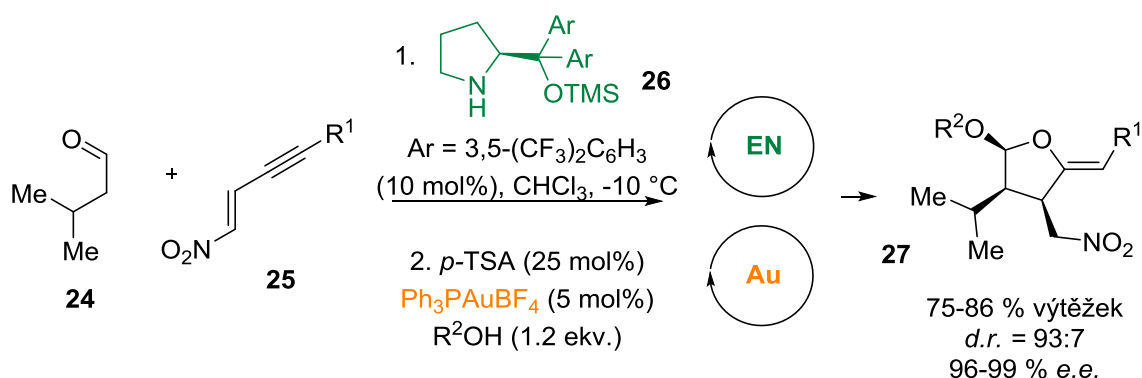
V návaznosti na tuto práci publikoval stejný autor obdobnou reakci (Schéma 7)  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů **19** za použití chirálního primárního aminu ke tvorbě iminiového intermediátu.<sup>12</sup> Kvůli přítomnosti primárního aminu organokatalyzátoru musí být použito substechiometrické množství Brønstedovy kyseliny (*p*-toluensulfonová kyselina), aby docházelo k regeneraci katalyticky aktivního  $\text{Au}^{\text{I}}$ . Deaktivace  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátoru může být způsobena koordinací zlata a dusíkových atomů organokatalyzátoru.



**Schéma 7.** Enantioselektivní syntéza bicyckých enonů.

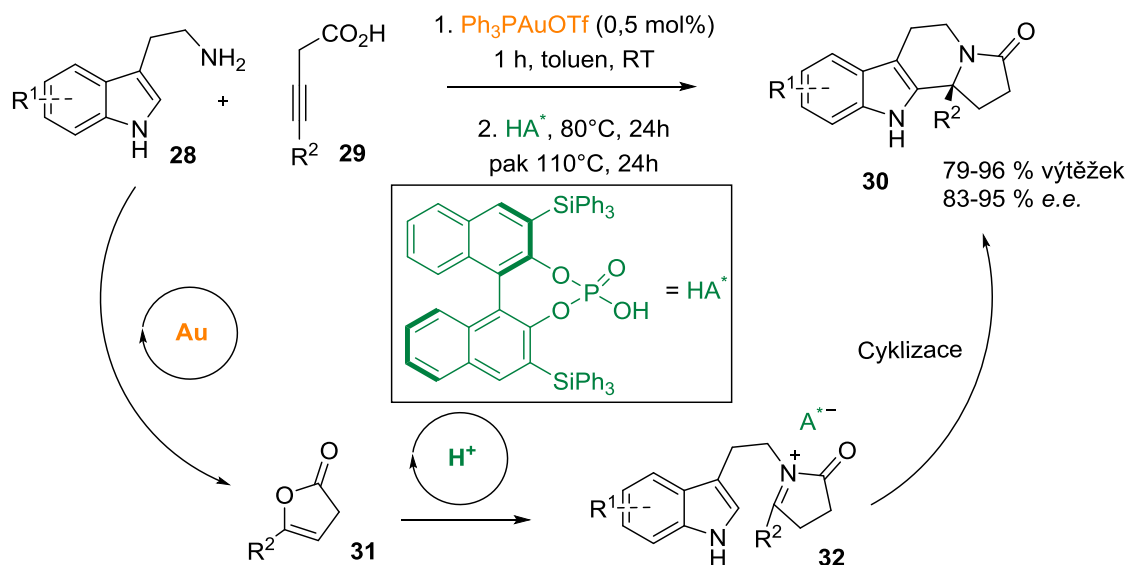
## 1.5. Sekvenční katalýza

Jeden z prvních příkladů asymetrické reakce (Schéma 8) za použití sekvenční organokatalytické/ $\text{Au}^{\text{I}}$  reakce publikovali v roce 2009 Alexakis a Krause a spol.<sup>13, 14</sup> Reakce nitroalkenu **25** s enamínem (vzniklým reakcí katalyzátoru s nasyceným aldehydem **24**) poskytuje produkt Michaelovy reakce. K němu byl následně přidán  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátor a došlo k oxa-cyklizaci za vzniku produktu **27**. Brønstedova kyselina byla použita pro zabránění koordinace aminokatalyzátoru na komplex  $\text{Au}^{\text{I}}$ .



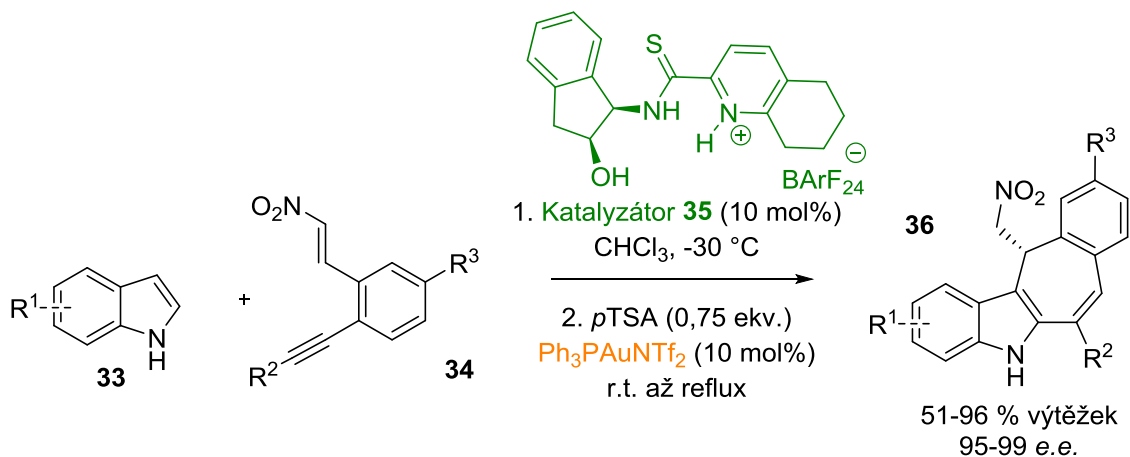
**Schéma 8.** Organo-/ $\text{Au}^{\text{I}}$  sekvenční katalýza.

Dixon a spol.<sup>15</sup> v roce 2009 publikoval práci (Schéma 9) zabývající se sekvenční reakcí kyseliny **29**, která poskytuje v  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzované *5-endo-dig* cyklizaci lakton **31**. Tento lakton v přítomnosti chirální Brønstedovy kyseliny podléhá dehydrativní kondenzaci s tryptaminem **28** za vzniku *N*-acyliminiového intermediátu **32**. Následný stereoselektivní nukleofilní atak (řízený aniontem chirální Brønstedovy kyseliny) poskytuje tetracyklický indolový produkt **30** v dobrých výtěžcích a excelentních enantioselektivitách.



### Schéma 9. Enantioselektivní kaskádová cyklizace.

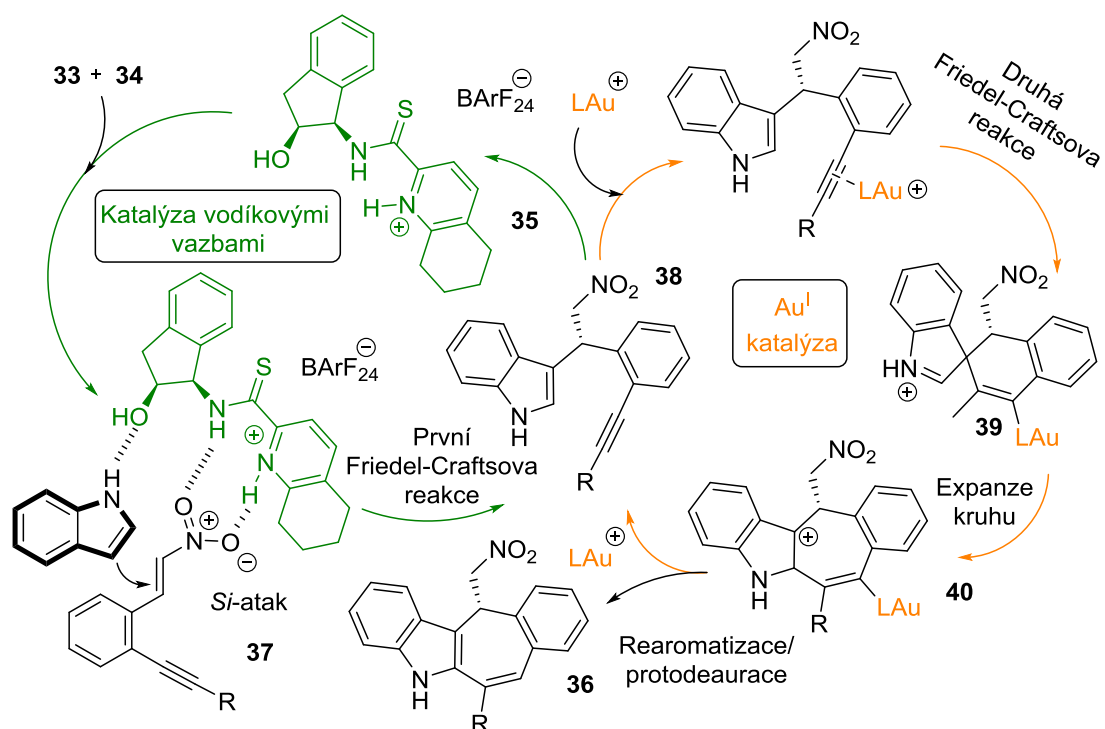
Pro přípravu tetracyklických derivátů (Schéma 10) použil sekvenční katalýzy v roce 2011 Enders a spol.<sup>16</sup> Na tomto zajímavém příkladu demonstroval využití sekvenční katalýzy za použití katalýzy vodíkovými vazbami a  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalýzy pro syntézu sedmičlenných kruhů. Tetracyklické produkty **36** byly získány v dobrých až výborných výtěžcích a vysokých enantioselektivitách.



### Schéma 10. Enantioselektivní příprava tetracyklických derivátů odvozených od indolu.

V prvním kroku této multikatalytické reakce reaguje indolový derivát **33** se substituovaným nitrostyrenem **34** za katalýzy bifunkčním katalyzátorem **35**. Díky vodíkovým interakcím výchozích substrátů s bifunkčním organokatalyzátorem dochází k ataku indolu ze *Si* strany nukleofilu. Po této první stereoselektivní Friedel-Craftsově reakci je substituovaný intermediát **38** aktivován  $\text{Au}^{\text{I}}$  komplexem, což umožňuje 6-*endo-dig* cyklizační Friedel-Craftsovu reakci za vzniku spirocyklického intermediátu **39**.

Poté dochází k 1,2-posunu a expanzi šestičlenného kruhu, která je následována rearomatizací indolu a protodeaurací za vzniku finálního produktu **36** (Schéma 11).



**Schéma 11.** Předpokládaný mechanismus kaskádové reakce.

Mannichovu/hydroaminační sekvenční cyklizaci aldiminů publikoval v roce 2010 Jørgensen a spol.<sup>17</sup> V prvním kroku této sekvence reaguje propargyl malononitril **41** s aldiminem **42** v organokatalytické Mannichově reakci katalyzované bifunkční thiomocovinou **43**. Následně Au<sup>I</sup> katalyzátor katalyzuje 5-*exo-dig* hydroaminační reakci za vzniku pyrrolidinového kinetického exocyklického produktu **46**, který izomerizuje na termodynamicky endocyklický produkt **47**. Použití substechiometrického množství *p*TSA je k zamezení koordinace mezi Au<sup>I</sup> komplexem a organokatalyzátorem (ta byla pozorována pomocí pomocí <sup>31</sup>P NMR experimentu bez přídavku kyseliny). Endocyklické produkty (**47**) byly získány v dobrých výtěžcích a excelentních enantiomerních přebytcích

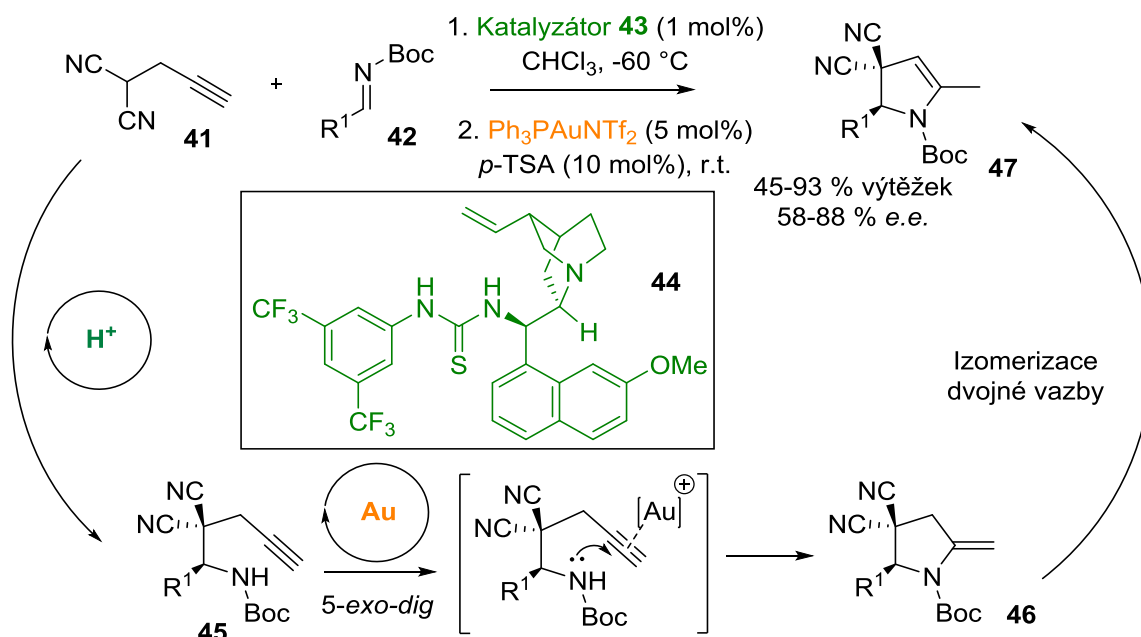


Schéma 12. Enantioselektivní sekvenční Mannichova/hydroaminační cyklizace.

### 1.6. Enantioselektivní zlatem katalyzované reakce řízené chirálním aniontem

Významné práce (Schéma 12) v této oblasti kategorii publikoval v roce 2007 Toste a spol.<sup>18, 19</sup> V těchto pracích použil chirální Brønstedovu kyselinu **50** jako chirální aniont v  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzované hydroalkoxylaci a hydroaminaci derivovaných allenů **48**, **51** za vzniku polysubstituovaných tetrahydrofuranů **49** a pyrrolidinů **52** v excelentních enantioselektivitách a v dobrých výtěžcích.

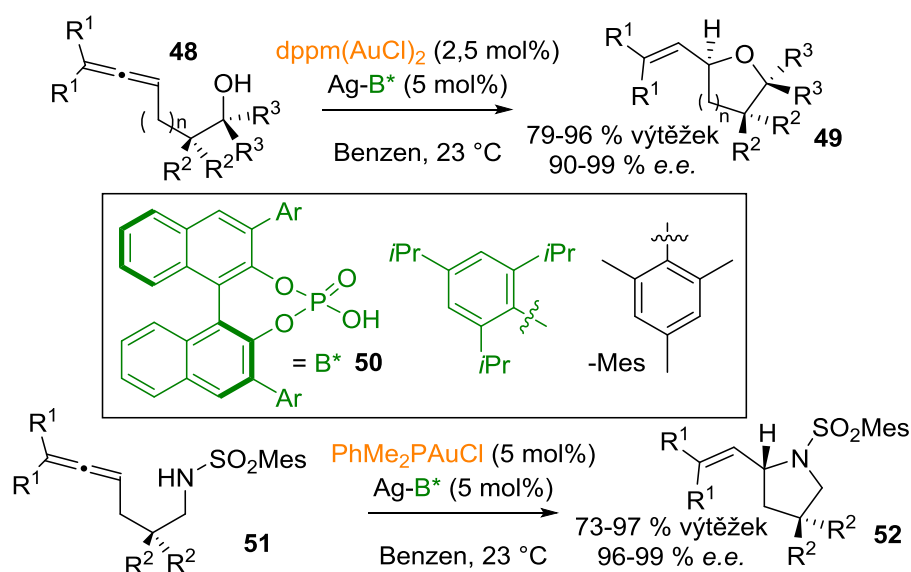


Schéma 13. Enantioselektivní hydroxyalkoxylace a hydroaminace allenů.

## 2. Cíle práce

Obecným cílem této práce bylo nalezení vhodných reakčních podmínek asymetrické sekvenční Mannich/hydroaminační reakce ketiminu odvozeného od isatinu a derivátů pyrazolonu k přípravě enantiomerně čistých bispirocyclických sloučenin.

Tento obecný cíl byl rozdělen na dílčí úkoly:

1. Příprava navržených výchozích látek.
2. Nalezení vhodných reakčních podmínek a rozsahu použití asymetrické Mannichovy reakce.
3. Optimalizace reakčních podmínek hydroaminační reakce katalyzované komplexy zlata.
4. Navržení vhodných reakčních podmínek pro „one-pot“ provedení sekvenční Mannich/hydroaminační reakce a studium rozsahu použití tohoto provedení.
5. Následné transformace enantiomerně obohacených bispirocyclických sloučenin

### 3. Výsledky a diskuze

Hlavním cílem této diplomové práce byla enantioselektivní příprava nového typu bispirocyclických sloučenin obsahujících oxindolový a pyrazolonový skelet (Schéma 14, **55**) za využití spojení organokatalýzy a zlatné katalýzy (Schéma 14). Pro přípravu látek **55** byla navržena sekvenční Mannichova/hydroaminační reakce vycházející z derivátů pyrazolonu **53** s ketiminem odvozeným od isatinu **54**.

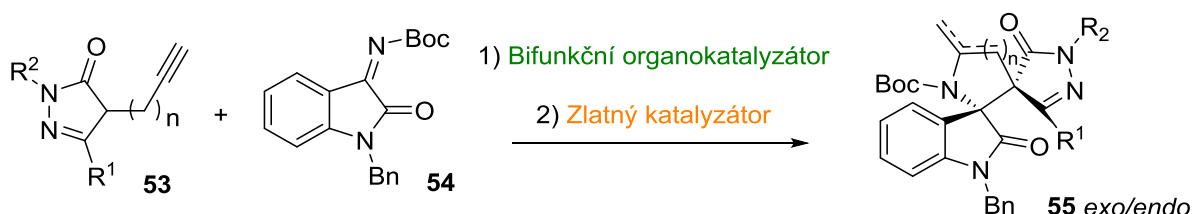


Schéma 14: Navržená sekvenční reakce.

#### 3.1. Příprava výchozích látek

Nejprve byly připraveny pyrazolony **53a-j**, které nejsou komerčně dostupné. Pyrazolony **53a-d** byly připraveny ve dvou krocích (Schéma 15). V prvním kroku byly ethyl estery **56a-c** alkylovány propargyl bromidem v přítomnosti hydridu sodného. Alkylované produkty **58a-c** byly přečištěny destilací za sníženého tlaku a následně použity do cyklizační reakce s hydraziny **59** v kyselině octové. Výsledné pyrazolony **53a-d** byly přečištěny pomocí krystalizace (Hexan/EtOAc) a získány v dobrých úhrných výtěžcích (56-75 %).<sup>20</sup>

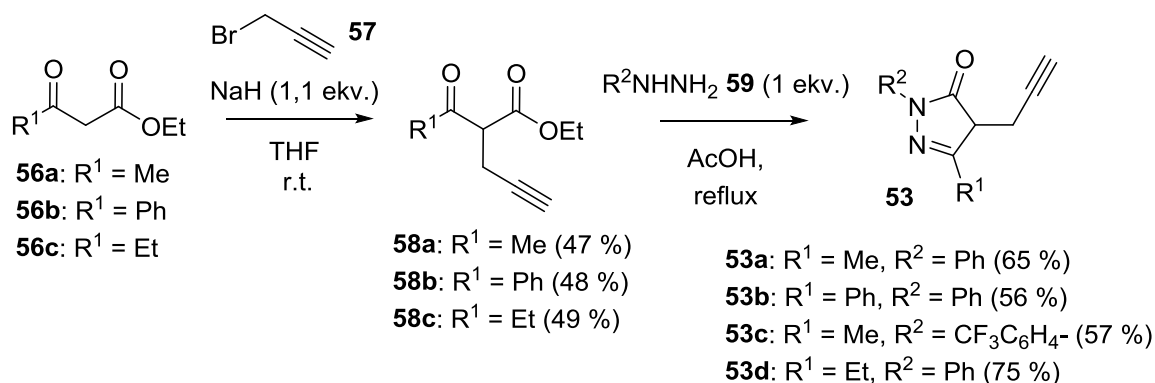
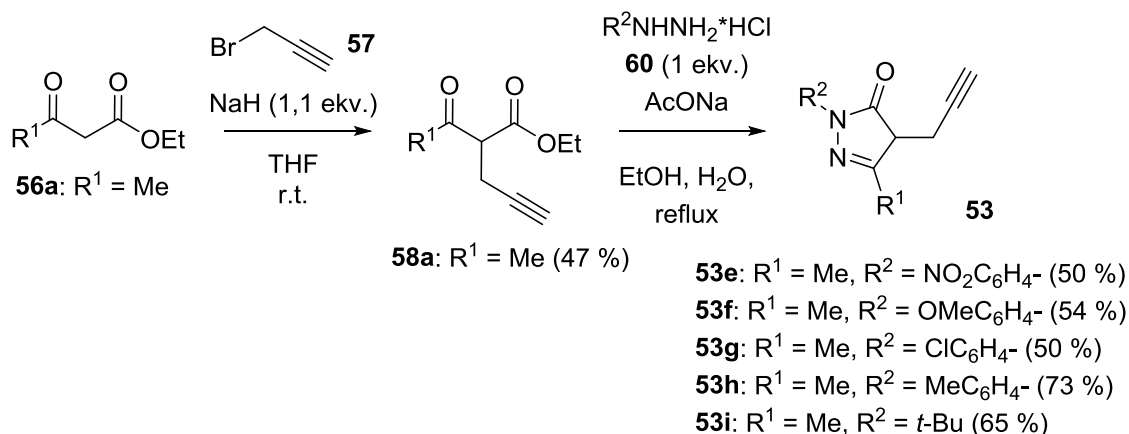


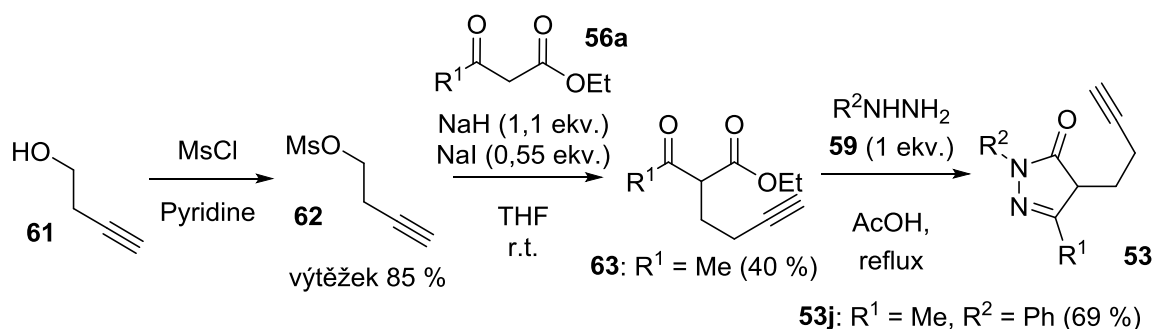
Schéma 15: Příprava pyrazolonu **53a-d**.

První krok přípravy pyrazolonů **1e-i** (Schéma 16) byl shodný jako u předchozích derivátů **53a-d**. V druhém kroku reaguje příslušný alkylovaný ester **58e-i** s hydrochloridy substituovaných hydrazinu **60**, které byly komerčně zakoupeny, v přítomnosti octanu sodného ve směsi ethanol/voda (6:1). Výsledné pyrazolony **53e-i** byl přečištěny pomocí krystalizace (Hexan/EtOAc) a získány v dobrých výtěžcích (50-73 %) <sup>20</sup>



**Schéma 16:** Příprava pyrazolonu **53e-i**.

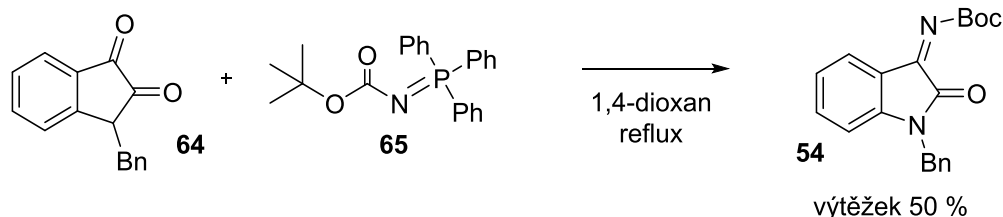
Pyrazolon **53j** byl připraven ve třech krocích (Schéma 17). Mesylát **62** byl připraven reakcí 3-butyn-1-olu **61** s methansulfonyl chloridem v pyridinu, tato reakce poskytovala mesylát **62**, který byl použit přímo do alkylační reakce s ethyl esterem **56a** v přítomnosti hydridu sodného a jodidu sodného v THF. Alkylovaný produkt **63** byl přečištěn destilací za sníženého tlaku a následně byl použit do cyklizační reakce s fenyldiazinem **59** v kyselině octové. Výsledný pyrazolon **53j** byl přečištěn pomocí krystalizace a získán v dobrém výtěžku (69 %).



**Schéma 16:** Příprava pyrazolonu **53j**.

Syntéza ketiminu **54** vycházela z reakce *N*-benzylisatinu **64** s aza-Wittigovým činidlem **65** v bezvodém 1,4-dioxanu. Ketimin **54** byl získán po následném přečištění na sloupci silikagelu a získán v dobrém výtěžku (50 %).<sup>21</sup> Další ketiminy jsem nepřipravoval,

jelikož studiem rozsahu navrhované metody za použití různě substituovaných derivátů ketiminů **54** se zabýval Mgr. Michal Urban v rámci řešení své disertační práce.

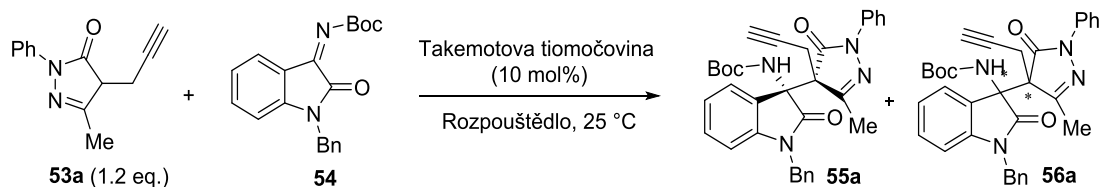


**Schéma 17:** Příprava ketiminu **54**.

### 3.2. Asymetrická organokatalytická Mannichova reakce

Pro nalezení vhodných podmínek asymetrické organokatalytické Mannichovy reakce mezi pyrazolony **53** a ketiminy **54** byla reakce optimalizována na modelové reakci pyrazolonu **53a** a ketiminu **54**. Na základě našich předchozích poznatků a podobných studií<sup>22</sup> byla pro studium vlivu rozpouštědla (Tabulka 1) na modelovou reakci vybrána Takemota bifunkční thioamocovina jako organokatalyzátor.

**Tabulka 1:** Studium vlivu rozpouštědla na modelovou organokatalytickou Mannichovu reakci..

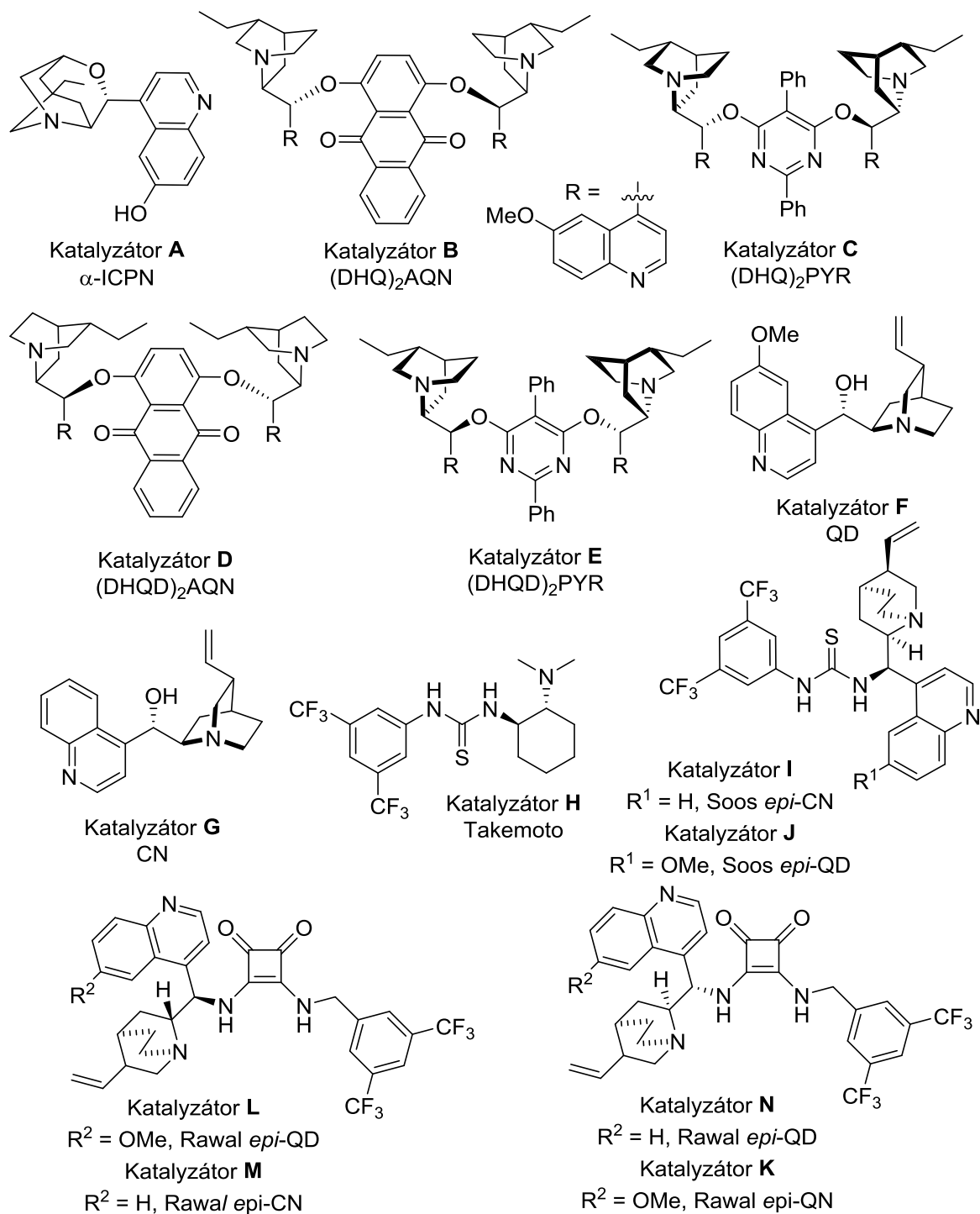


Reakce	Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek 55a/56a [%] <sup>b</sup>	d.r. <sup>a</sup>	e.e. 55a [%] <sup>c</sup>
1	toluen	1.5	93/4	4:1	90/73
2	benzen	2	82/3	4:1	91/75
3	hexan	144	-	-	-
4	CHCl <sub>3</sub>	1.5	57/9	3.7:1	67/72
5	1,4-dioxan	2	85/4	3.2:1	72/68
6	aceton	2	55/7	2.7:1	82/69
7	EtOH	2	??	3:1	?
8	DMSO	2	66/33	1.8:1	67/33

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>a)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází.

Nejprve byl sledován vliv rozpouštědla na průběh reakce. Jak můžeme vidět z tabulky 1 v nepolárním rozpouštědle jako je hexan reakce neprobíhala, pravděpodobně z důvodu nízké rozpustnosti substrátů. Naopak v chlorovaném rozpouštědle ( $\text{CHCl}_3$ ) reakce probíhá rychle (1,5 h), ale za nízkých výtěžku produktu **55a** (57 %) a s nízkou enantioselektivitou (67 % *e.e.*). V případě polárního aprotického rozpouštědla jako je aceton došlo ke zvýšení enantioselektivity reakce (82 % *e.e.*), a v 1,4-dioxanu se naopak zvýšil výtěžek látky **55a** na 85%. Změna rozpouštědla neměla výrazný vliv na diastereoselektivitu reakce, pouze v případě dipolárního aprotického rozpouštědla (DMSO) byla pozorována nejnižší diastereoselektivita (1,8:1). Optimálním rozpouštědlem pro tuto reakci byl toluen, ve kterém reakce poskytovala produkt **55a** ve vysokém výtěžku (93%), s vysokou enantioselektivitou (90 % *e.e.*) a ucházející diastereoselektivit (4:1).

Následně byl studován vliv katalyzátoru na výtěžek a enantioselektivitu Mannichovy reakce (Tabulka 2). Reakce byla provedena s různými typy katalyzátorů (Obrázek 1).



**Obrázek 3:** Vybrané organokatalyzátory použité v modelové reakci.

Reakce probíhá i bez použití katalyzátoru (Reakce 1, Tabulka 2) za vzniku dvou racemických diastereomerů v poměru 1:1. Modelová reakce v přítomnosti katalyzátorů **A**, **B**, **D**, **F** a **G** (Reakce 3, 4, 8, 9) poskytuje produkt **55a** v dobrých až výborných výtěžcích (53-82 %), ale s neuspokojivou enantioselektivitou (0-57 % *e.e.*) a diastereoselektivitou v rozmezí 1,9:1 až 5,5:1. U katalyzátorů **C** a **E** (Reakce 5, 7) bylo potřeba prodloužit

reakční čas pro dosažení plné konverze výchozích látek. Při použití katalyzátorů **I** a **J** (Reakce 11, 12) se výrazně zvýšila diastereoselektivita reakce (14:1-14,6:1) i výtěžek produktu **55a** (89 %).

**Tabulka 1.** Vliv katalyzátoru na asymetrickou Mannichovu reakci.

Reaction scheme: 55a (1.2 ekv.) + 54 (1 ekv.)  $\xrightarrow[\text{toluen, 25 } ^\circ\text{C}]{\text{Katalyzátor (10 mol\%)}}$  55a + 56a

Reakce	Katalyzátor	Čas [h]	Výtěžek 55a/56b [%] <sup>a</sup>	<i>d.r.</i> <sup>b</sup>	<i>e.e.</i> 55a [%] <sup>c</sup>
1	bez katalyzátoru	24	46/51	1:1	rac
2	DABCO	96	81/14	7:1	rac
3	A	1.5	55/32	1.9:1	57/72
4	B	1.5	58/7	4:1	0/15
5	C	20	71/25	2.4:1	47/21
6	D	1.5	53/10	3.3:1	47/31
7	E	20	n.d.	1.7:1	n.d.
8	F	1.5	82/14	5.5:1	36/10
9	G	2	79/18	4:1	13/1
10	H	1.5	93/4	4:1	94/73
11	I	1	89/5	14.6:1	97/80
12	J	1	89/5	14:1	97/78
13	K	1	94/n.d.	>20:1	97/n.d.
14	L	2	91/5	20:1	97/66
15	M	3	84/7	10:1	92/34
16	N	4	85/8	7:1	83/24

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází. n.d. = nebylo detekováno.

Nejllepšími katalyzátory pro modelovou Mannichovu reakci se ukázaly být Rawalovy amidy kyseliny čtverečné (**K**, **L**, **M**, **N**, Reakce 13-16), které poskytovaly produkt **55a** ve vysokých výtěžcích (84-94 %), s vysokou až excelentní enantioselektivitou (83-97 % *e.e.*) a vysokou diastereoselektivitou (7:1-<20:1). Proto byl pro další studie vybrán katalyzátor **K**. Na základě výsledků Mgr. Michala Urbana se povedlo snížit množství katalyzátoru **K** až na 1 mol%, což vede ke zvýšení enantioselektivity reakce až na 99 % *e.e.* při 0 °C (Tabulka 3).

V optimalizovaných reakčních podmínkách byl studován rozsah metody použitím různě substituovaných pyrazolonů **53a-j** a byl sledován vliv různých substituentů na výtěžek, enantioselektivitu a diastereoselektivitu reakcí (Tabulka 3).

**Tabulka 2.** Studium rozsahu použití nalezené Mannichovy reakce použitím různě substituovaných pyrazolonů.

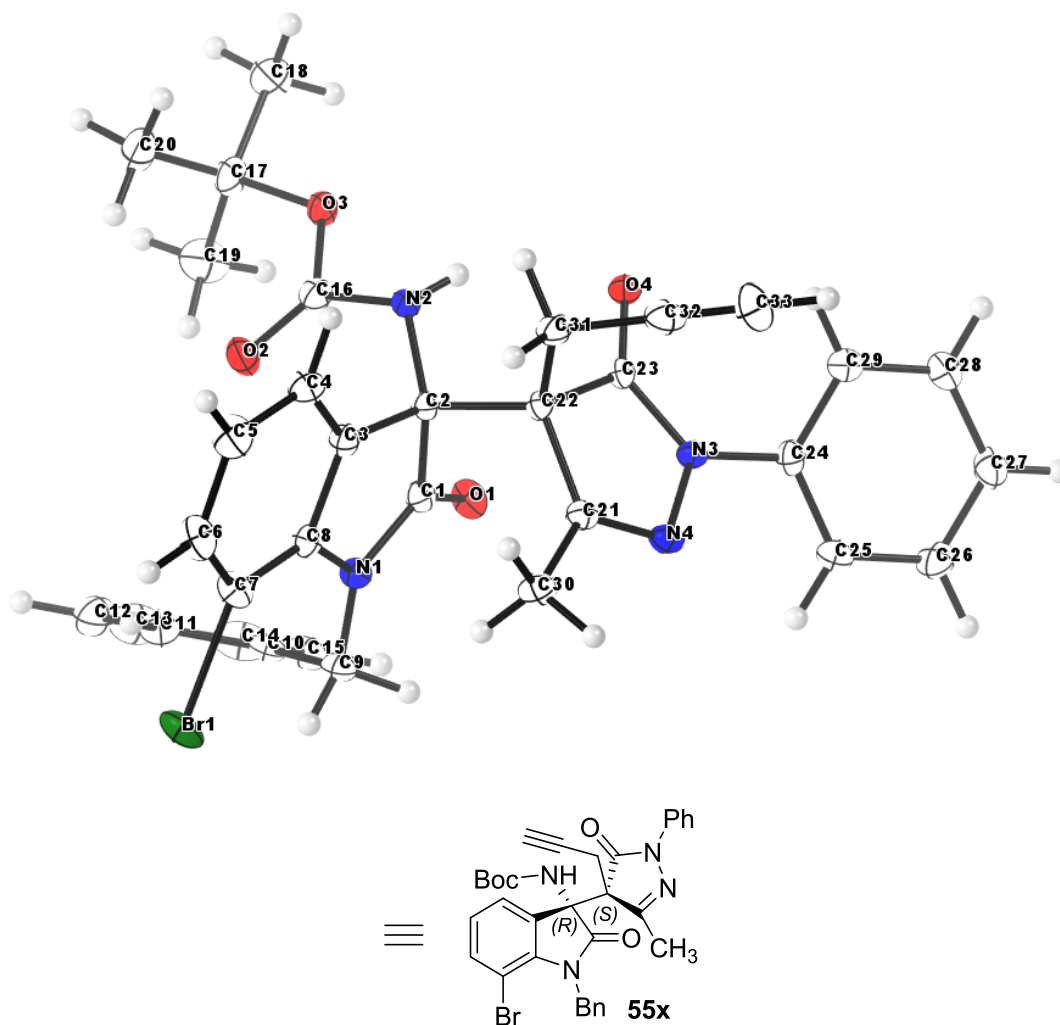
Reakce	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Čas [h]	Výtěžek 55/56 [%] <sup>a</sup>	d.r. <sup>b</sup>	e.e. 55 [%] <sup>c</sup>
1a	Me	Ph	1	8	99/n.d.	<20:1	99/n.d.
2b	Ph	Ph	1	16	56/24	2,5:1	88/18
3c	Et	Ph	1	10	99/n.d.	<20:1	99/n.d.
4d	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	18	96/n.d.	<20:1	98/n.d.
5e	Me	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	10	92/n.d.	<20:1	98/n.d.
6f	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	15	95/n.d.	<20:1	98/n.d.
7g	Me	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	24	53/10	5.4:1	96/26
8h	Me	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	120	78/n.d.	15:1	90/n.d.
9i	Me	<i>t</i> -Bu	1	24	82/n.d.	8:1	97/n.d.
10j	Me	Ph	2	18	90/n.d.	<20:1	53/n.d.

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází, n.d. = nebylo detekováno.

Při změně methylu v poloze R<sup>1</sup> pyrazolonu **53a** za ethylovou skupinu (Reakce 3) bylo dosaženo podobných výsledků jako u modelového substrátu **53a** skupiny. Produkt **55c** byl izolován v excelentním výtěžku (99 %), enantiomerním přebytku (99% *e.e.*) a diastereomerním poměru (20:1 *d.r.*). V případě použití stericky objemnější fenylové skupiny (Reakce 2) výrazně poklesla diastereoselektivita reakce (2,5:1 *d.r.*) a také byl zaznamenán pokles enantioselektivity (88 % *e.e.*) a výtěžku **53b** (56 %). Pyrazolony s aromatickými substituentami R<sup>2</sup>, které obsahovaly elektrony donující skupiny poskytovaly produkty **55d-f** v excelentních výtěžcích (92-96 %, Reakce 4-6) s vysokou optickou čistotou (98% *e.e.*) a také v diastereoselektivním poměru (>20:1 *d.r.*). Na druhou stranu, reakce pyrazolonů s aromatickými substituenty v pozici R<sup>2</sup>, které obsahovaly elektrony odtahující skupiny (Reakce 7-8) poskytovaly produkt **55g-h** ve výrazně nižších

výtěžcích (53-78 %) a také došlo k snížení diastereoselektivity reakce (5,5:1-15:1 *d.r.*). Reakce se stericky objemným *t*-Bu substituentem v poloze R<sup>2</sup> pyrazolonu poskytovala (Reakce 9) produkt **55i** v dobrém výtěžku (82 %) s přijatelnou diastereoselektivitou reakce (8:1 *d.r.*). Pyrazolon obsahující o jeden uhlík delší butynovou skupinu poskytl produkt **55j** s výrazně nižší enantiomerní čistotou (53 % *e.e.*).

Za pomoci rentgenové difrakční analýzy byla určena absolutní konfigurace (Obrázek 4) Mannichova produktu **55x** připraveného v naší laboratoři kolegou Mgr. Michalem Urbanem obdobnou reakcí pyrazolonu **53a** a *terc*-butyl (*Z*)-(1-benzyl-7-bromo-2-oxoindolin-3-yliden)karbamátu za katalýzy katalyzátorem **K**. Produkt **55x** obsahuje dvě stereogenní centra C2 a C22 s absolutní konfigurací C2(*R*), C22(*S*).



**Obrázek 2:** Absolutní konfigurace Mannichova produktu **55x**.

### 3.3. Hydroaminační reakce katalyzovaná komplexy zlata.

Dalším cílem této diplomové práce bylo studium  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzované hydroaminační reakce Mannichových produktů **55a-j**. Pro optimalizaci reakčních podmínek byl jako modelový substrát použit enantiomerně obohacený produkt **55a**.

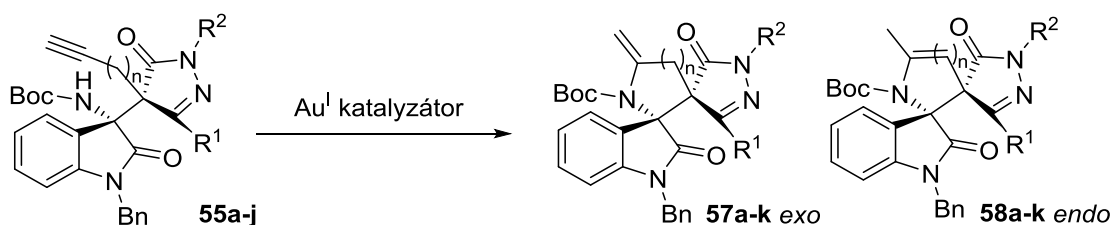
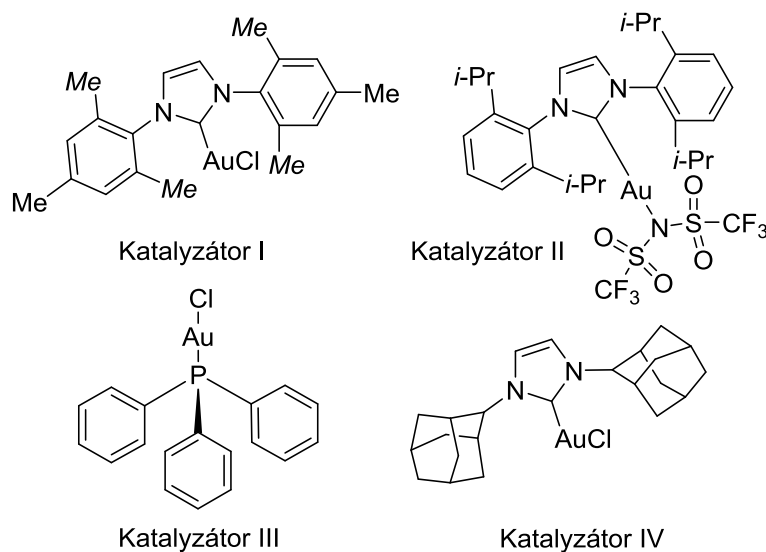


Schéma 18: Modelová hydroaminační reakce **55a-j**.

Na úvod optimalizace reakčních podmínek navržené hydroaminační reakce jsem se zaměřil na vliv zlatného katalyzátoru na selektivitu reakce (*exo/endo*). Reakce byla provedena s různými typy  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátorů (Obrázek 3).

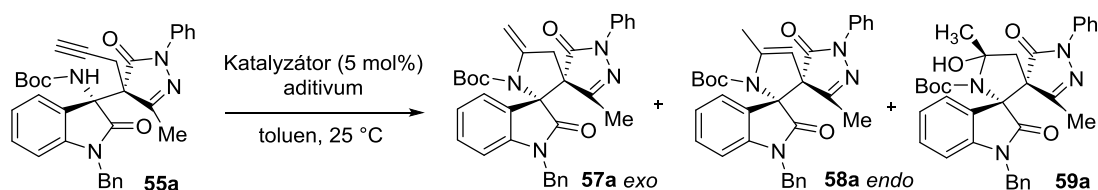


Obrázek 3. Zlatné katalyzátory použité v hydroaminační reakci.

Při použití katalyzátorů **I**, **III** a **IV** (Reakce 4, 1, 5, Tabulka 4) bez přidání stříbrné soli jako aditiva na generování aktivního  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzátoru (Schéma 17), reakce vůbec neprobíhala. Při použití katalyzátoru chloridu zlatného a  $\text{Me}_2\text{SAuCl}$  bez přítomnosti aditiva (Reakce 2 a 3) byl izolován *exo*-cyklický produkt **57a** se zachovanou enantiomerní čistotou, avšak v neuspokojivých výtěžcích (19-51 %) a nízkou *exo/endo* selektivitou (2:1-2,2:1). Navíc jsme získali vedlejší produkt reakce **59a**, který byl identifikován i pomocí NMR, HMRS a zejména rentgenové difrakční analýzy jako produkt  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzované

hydratace *exo*-cyklického produktu **57a**. Při použití katalyzátorů **III** v přítomnosti stříbrných solí AgCN a AgClO<sub>4</sub> reakce vůbec neprobíhala (Reakce 7-8). Na druhou stranu při použití katalyzátorů **III** v přítomnosti stříbrné soli AgBF<sub>4</sub> a AgNTf<sub>2</sub> se zvýšila *exo/endo* selektivita (4,8:1-5,8:1, Reakce 6-7). Reakce katalyzované Me<sub>2</sub>SAuCl, **I** a **IV** s přidavkem AgNTf<sub>2</sub> neposkytovaly uspokojivé výsledky (Reakce 10-12). Na základě výsledků známých z literatury byl připraven katalyzátor **II**.<sup>23</sup> K eliminaci vzniku hydratovaného produktu **58** byla reakce provedena ve striktně bezvodých podmínkách použitím Schlenkovy techniky. Za těchto podmínek (Reakce 13) hydroaminační reakce poskytovala *exo*-cyklický produkt **57a** v dobrém výtěžku (69 %) a v excelentních *exo/endo* selektivitě (12:1). Za tohoto provedení reakce se nám podařilo snížit výtěžek hydratovaného produktu **59a** na 5%.

**Tabulka 3.** Studium vlivu zlatného katalyzátoru na průběh hydroaminační reakce.



Reakce	Katalyzátor	Aditivum	Čas [h]	Výtěžek 57a/58a/59a [%] <sup>a</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>b</sup>	e.e. 57a/58a/59a[%] <sup>c</sup>
1	III	-	120	-	-	-
2	AuCl	-	2	51/11/11	2.2:1	98/98/98
3	Me <sub>2</sub> SAuCl	-	120	19/5/26	2:1	97/98/97
4	I	-	120	-	-	-
5	IV	-	120	-	-	-
6	III	AgBF <sub>4</sub> (5 mol%)	24	40/9/21	4.8:1	97/97/97
7	III	AgClO <sub>4</sub> (5 mol%)	120	-	-	-
8	III	AgCN (5 mol%)	120	-	-	-
9	III	AgNTf <sub>2</sub> (5 mol%)	4	55/10/8	5.8:1	98/98/97
10	Me <sub>2</sub> SAuCl	AgNTf <sub>2</sub> (5 mol%)	24	27/10/43	3.6:1	97/97/96
11	I	AgNTf <sub>2</sub> (5 mol%)	120	15/0/60	5.4:1	97/-/97
12	IV	AgNTf <sub>2</sub> (5 mol%)	120	6/0/71	3.6:1	97/-/96
13	II	-	28	69/0/5	12:1	99/-/98

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází.

Následně jsem se zaměřil na vliv rozpouštědla na hydroaminační reakci (Tabulka 5). V nepolárním rozpouštědle jako je heptan (Reakce 2) reakce probíhala, ale ani po třech

dnech nenastala plná konverze výchozí látky, za to *exo/endo* selektivita stoupla až na 14:1 a výtěžek reakce byl 55 %. V chlorovaném rozpouštědle jako je DCM (Reakce 3) reakce probíhá rychleji (8 h), ale *exo/endo* selektivita výrazně klesla (5,4:1) stejně jako výtěžek reakce (44 %). V případě polárních aprotických rozpouštědel jako jsou THF, MeCN a EtOAc (Reakce 7-5) reakce probíhají, ale ani po třech dnech nenastává plná konverze výchozí látky a dochází k výraznému snížení *exo/endo* selektivit (1:1-7,2:1) a výtěžků reakcí (0-35 %). V případě polárního protického rozpouštědla MeOH reakce neprobíhá (Reakce 6). Z výsledků této studie vyplývá, že nejlepší rozpouštědlo pro Au<sup>I</sup> katalyzovanou hydroaminační reakci je toluen, což lze využít pro sekvenční „one-pot“ uspořádání reakce.

**Tabulka 4.** Vliv rozpouštědla na průběh hydroaminační reakce.

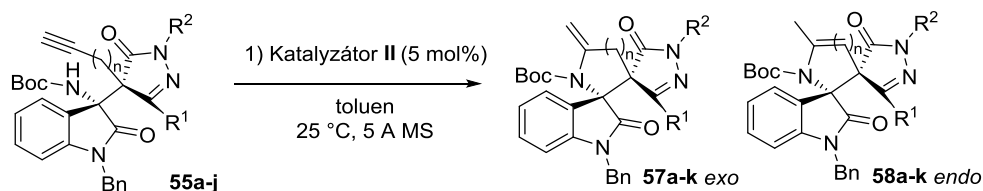
Reakce	Rozpouštědlo	Čas [h]	Výtěžek 57a/58a/59a [%] <sup>a</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>b</sup>	e.e. 57a/58a/59a [%] <sup>c</sup>
1	toluen	28	69/0/5	12:1	99/-/98
2	heptan	72	55/0/0	14:1	99/-/-
3	DCM	8	44/0/3	5.4:1	99/-/98
4	THF	72	20/0/10	7.2:1	99/-/98
5	EtOAc	72	0/0/48	1:1	-/-/98
6	MeOH	72	-	-	-
7	CH <sub>3</sub> CN	72	35/0/10	3.8:1	99/-/98

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází.

Následně se nám podařilo s použitím molekulárních sít (5A) úplně eliminovat vedlejší produkt hydratace **59a** a zvýšit výtěžek *exo*-cyklického produktu **57a** (72%) (Tabulka 6).

Po optimalizaci reakčních podmínek byl studován rozsah použití hydroaminace různých Mannichových produktu **55a-j**. Použité adukty **55a-j** obsahovaly aromatické a alifatické substituenty na „pyrazolonové části“ molekuly (Tabulka 6).

**Tabulka 5.** Rozsah použití hydroaminace.



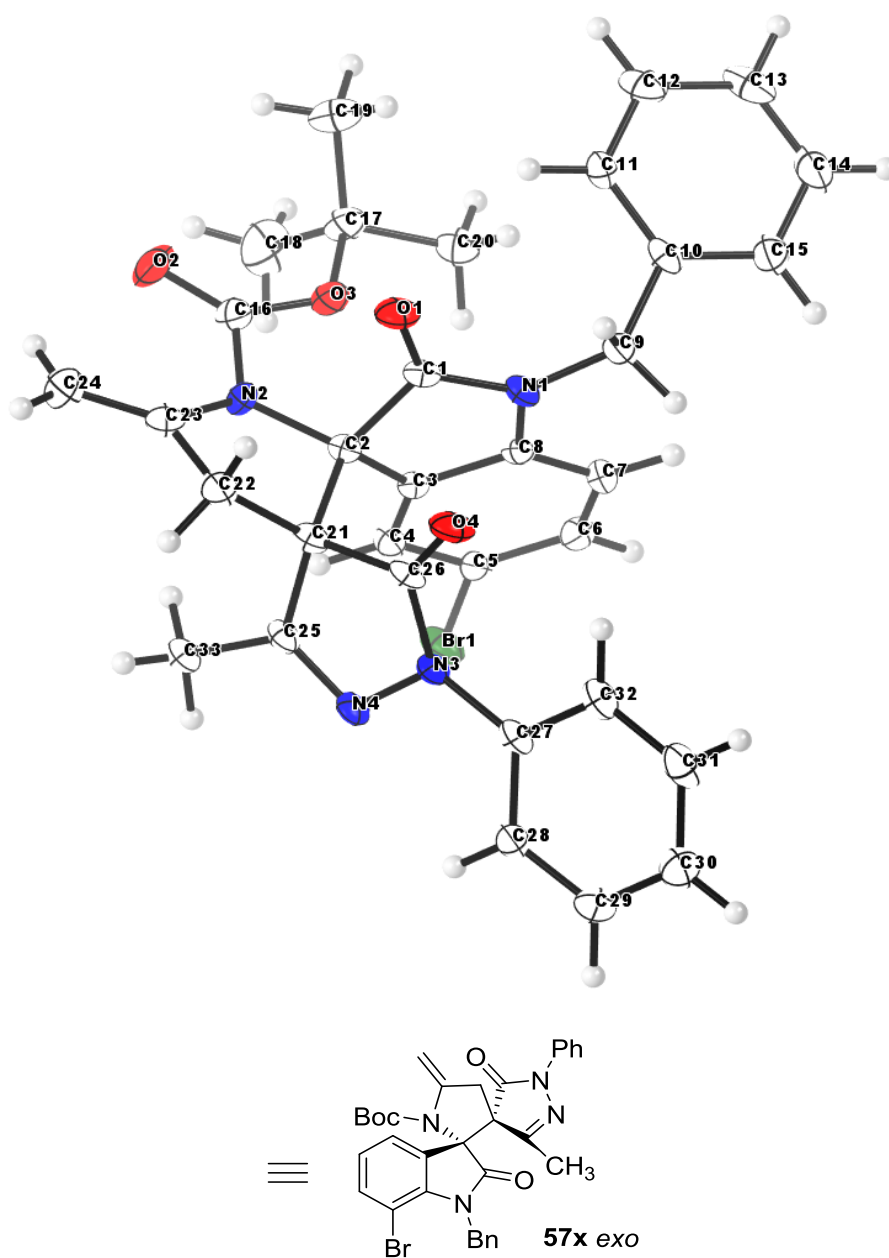
Reakce	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Čas [h]	Výtěžek 57/58 [%] <sup>a</sup>	exo-endo <sup>b</sup>	e.e. 57 [%] <sup>c</sup>
1a	Me	Ph	1	28	72/n.d.	12:1	99/n.d.
2b	Ph <sup>e</sup>	Ph	1	54	48/19	2:1	90/90
3c	Ph <sup>d,e</sup>	Ph	1	54	80/n.d.	20:1	19/n.d.
4d	Et	Ph	1	28	82/n.d.	<20:1	98/n.d.
5e	Me <sup>e</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	48	60/n.d.	8:1	99/n.d.
6f	Me <sup>e</sup>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	48	60/n.d.	8:1	99/n.d.
7g	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	24	65/n.d.	8:1	99/n.d.
8h	Me <sup>e</sup>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	48	57/n.d.	10:1	99/n.d.
9i	Me <sup>e</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	54	55/n.d.	9:1	98/n.d.
10j	Me	<i>t</i> -Bu	1	-	-	-	-
11k	Me	Ph	2	-	-	-	-

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází, <sup>d)</sup> použití opačného diastereomeru, <sup>e)</sup> přidavek 5 mol% katalyzátor **II** po 24 h, n.d. = nebylo detekováno.

Ze získaných dat (Tabulka 6) plyne, že změnou substituentu R<sup>1</sup> pyrazolonu za Et skupinu docházelo ke zvýšení výtěžku *exo*-cyklického produktu **57d** (82 %, Reakce 4), ale i ke zvýšení *exo/endo* selektivity (<20:1). V případě použití stericky objemnější Ph skupiny (Reakce 2 a 3) jsem zkoumal hydroaminační reakci obou diastereomerů. Reakce majoritního diastereomeru (Reakce 2) poskytovala *exo*-cyklický produkt **57b** v dobrém výtěžku (48 %), ale v nízké *exo/endo* selektivitě (2:1). Díky neúplné konverzi výchozí látky po 24 h bylo přidáno dalších 5 mol% zlatného katalyzátoru **K**. V případě reakce minoritního diastereomeru (Reakce 3) docházelo k výraznému zvýšení *exo/endo* selektivity (20:1) a k mírnému zvýšení výtěžků *exo*-cyklického produktu **57c** (80 %). Reakce derivátů s elektrony donujícími a elektrony odtahujícími skupinami (Reakce 5-7) poskytovaly požadovaný produkt **57e-i** se sníženou *exo/endo* selektivitou (8:1-10:1) a sníženými výtěžky (55-65 %). V případě neúplné konverze výchozí látky bylo k reakční směsi po 24 h přidáno dalších 5 mol% katalyzátoru **K** (Reakce 5, 6, 8, 9). Při použití derivátů se

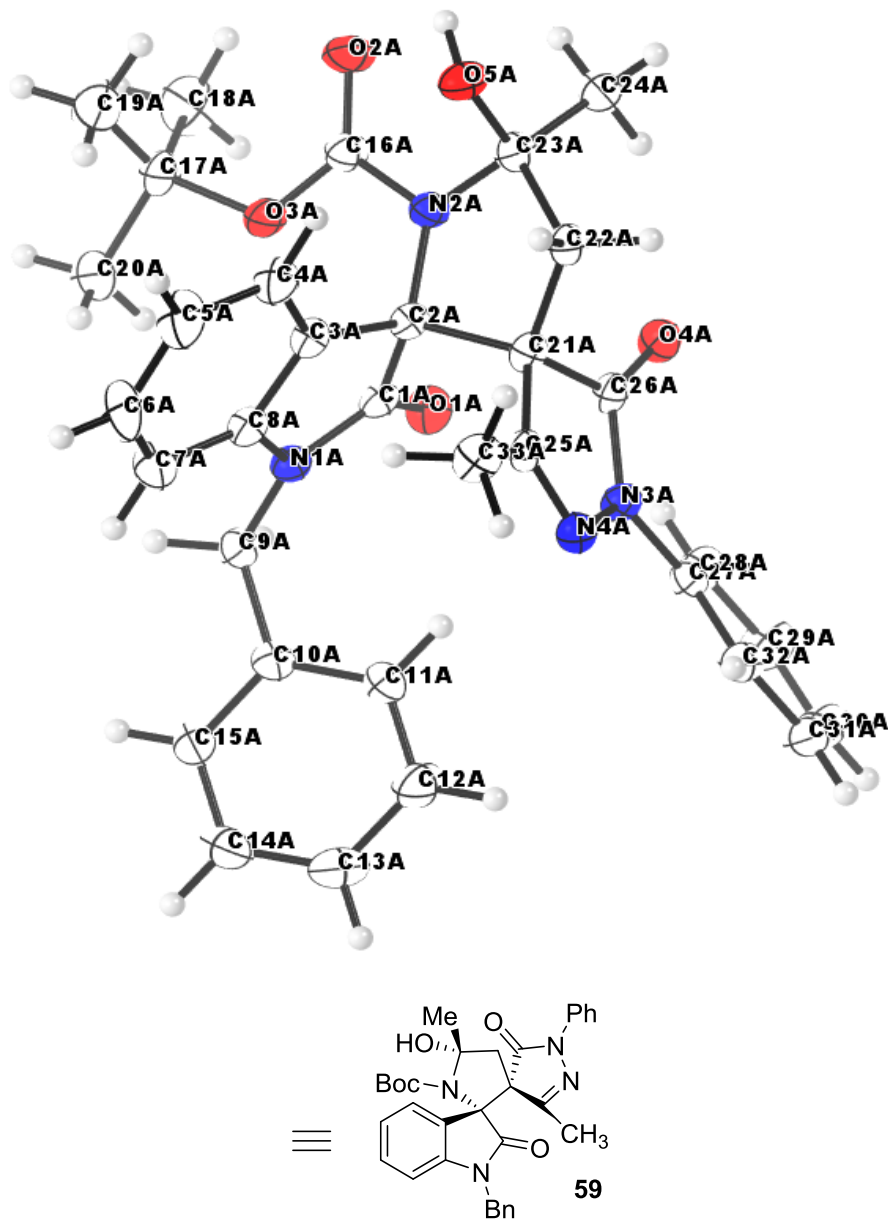
stericky objemným *t*-Bu substituentem a produktu s pent-1-ynovým substituentem nedochází k hydroaminační reakci (Reakce 10 a 11).

Pomocí rentgenové difrakční analýzy byla potvrzena struktura a absolutní konfigurace *exo*-cyklického produktu **57x** připraveného v naší laboratoři kolegou Mgr. Michalem Urbanem reakcí produktu **55x** za katalýzy zlatným katalyzátorem **II**. *Exo*-cyklický Produkt **57x** obsahuje dvě stereogenní centra C2 a C22 s absolutní konfigurací C2(*R*), C22(*S*).



**Obrázek 4.** Určení absolutní konfigurace *exo*-cyklického produktu **57x**.

Za pomoci rentgenové difrakční analýzy byla potvrzena struktura hydratovaného produktu **59a** Au<sup>I</sup> katalyzované hydrataci *exo*-cyklického produktu **57a**. Hydratovaný produkt **59a** obsahuje dvě stereogenní centra C2 a C22 s absolutní konfigurací C2(*R*), C22(*S*).



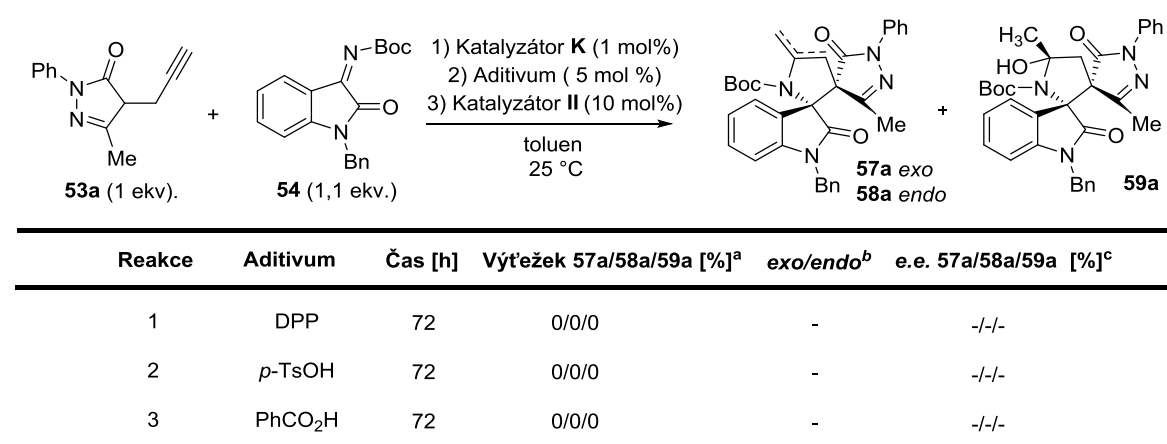
**Obrázek 5.** Určení absolutní konfigurace hydratovaného produktu **59a**.

### 3.4. „One-pot“ Provedení sekvenční Mannich/hydroaminační reakce

Dalším cílem této diplomové práce bylo prozkoumat možnost spojení Mannichovy reakce a hydroaminační reakce v sekvenčním „one-pot“ uspořádání. V prvním kroku (Mannich) této sekvence je použit bifunkční katalyzátor **K** a dochází k vytvoření produktu **55a**. Z literatury je známo,<sup>12, 13</sup> že bifunkční katalyzátory obsahující terciární amin, mohou deaktivovat Au<sup>I</sup> katalyzátor **II** pomocí koordinace jeho dusíkových atomů ke zlatnému katalyzátoru. Z tohoto důvodu je nezbytné „deaktivovat“ organokatalyzátor **K** po plné konverzi výchozích látek po Mannichově reakci přidáním vhodného aditiva - Brønstedovy nebo Lewisovy kyseliny.

Z tohoto důvodu jsme nejdříve studovali možnost využití aditiv, které „deaktivují“ organokatalyzátor. Pro prvotní experimenty (Tabulka 7) jsme zvolili aditiva, která byla použita v literatuře.<sup>12, 2424</sup>

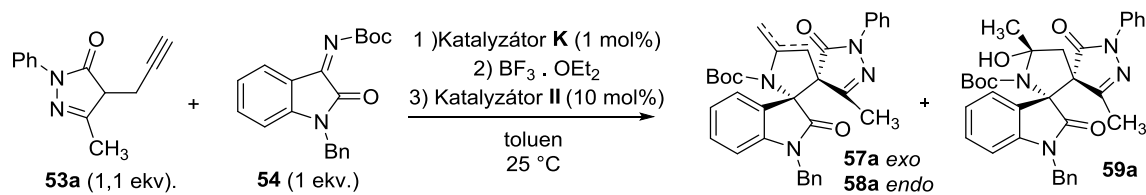
**Tabulka 6.** Pokusy o provedení sekvenční Mannich/hydroaminační reakce.



<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází,

Žádná z výše použitých Brønstedových kyselin neposkytla uspokojivé výsledky a následná cyklizační reakce neproběhla. Na základě literatury byla studována možnost použití BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (Tabulka 8).<sup>37</sup> Reakce, u kterých bylo použito 20 a 10 mol% BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> neposkytovaly požadovaný produkt (Reakce 1 a 2). K našemu překvapení při použití 5 mol% BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> reakce proběhla za tvorby hydratovaného produktu **59a**.

**Tabulka 7.** Použití  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  v sekvenční reakci.

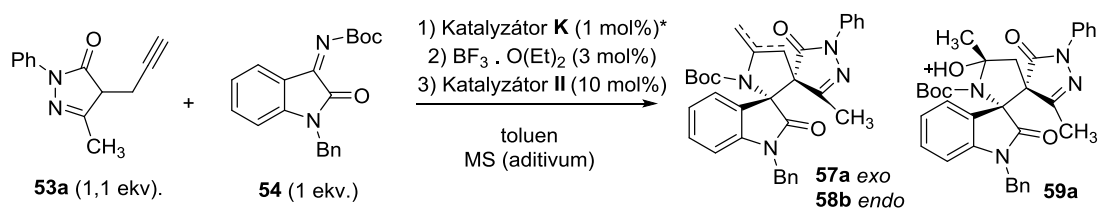


Reakce	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Čas [h]	Výtěžek 57a/58a/59 [%] <sup>a</sup>	exo/endo <sup>b</sup>	e.e. 57a/58a/59a [%] <sup>c</sup>
1	20 mol%	48	-/-/-	-	-/-/-
2	10 mol%	48	-/-/-	-	-/-/-
3	5 mol%	48	n.d./n.d./65	3:1	-/-/98

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází,

Z důvodu tvorby hydratovaného produktu byl komerčně dostupný  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  dosušen a k odstranění vody z reakční směsi byla použita molekulární síta (Tabulka 9). Reakce za použití 3 mol%  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  a 3Å molekulárních sít (Reakce 1) poskytovala k našemu příjemnému překvapení *exo*-cyklický produkt **57a** ve výtěžku 69 % s *exo/endo* selektivitou 10:1 bez tvorby vedlejšího produktu **59a**. Reakce se sníženou teplotou v průběhu Mannichovy reakce na 0 °C a s použitím 3Å molekulárních sít poskytovala *exo*-cyklický produkt **3** s vyšší optickou čistotou (99 % *e.e.*). Reakce za stejné teploty s použitím 4Å molekulárních sít poskytovala produkt se sníženou *exo/endo* selektivitou (7:1) a byl pozorován vznik hydratovaného produktu **59a**, což mohlo být způsobeno nedostatečnou aktivací molekulárních sít. Jako nejlepší možnost se ukázaly komerčně zakoupená 5Å molekulární síta (Reakce 5). Reakce provedená v jejich přítomnosti poskytovala *exo*-cyklický produkt **57a** ve výborném výtěžku (72 %) s vysokou *exo/endo* selektivitou (11:1).

**Tabulka 8.** Vliv použití molekulárních sít na sekvenční Mannich/hydroaminační reakci.

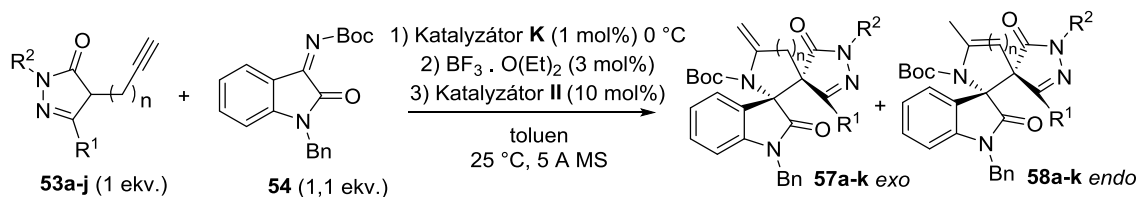


Reakce	Aditivum	Teplota*	Čas [h]	Výtěžek 57a/58a/59a [%] <sup>a</sup>	<i>exo/endo</i> <sup>b</sup>	e.e. 57a/58a/59a [%] <sup>c</sup>
1	3 A MS	25 °C	24 h	69/n.d./n.d.	10:1	90/-/-
2	3 A MS	0 °C	48 h	69/n.d./n.d.	10:1	99/-/-
3	4 A MS	0 °C	48 h	49/n.d./10	7:1	99/-/98
4	5 A MS	0 °C	48 h	72/n.d./0	11:1	99/-/-

<sup>a)</sup> izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b)</sup> stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c)</sup> stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází, n.d. = nebylo detekováno.

Po optimalizaci reakčních podmínek byl studován rozsah použití nalezené sekvenční reakce na různých derivátech pyrazolonu **53a-j** (Tabulka 10). Byl sledován vliv substituentů na výtěžek, a *exo/endo* selektivitu, ale i stereoselektivitu sekvenční reakce v porovnání s hydroaminační reakcí (Tabulka 6)

**Tabulka 9.** Rozsah použití nalezené sekvenční Mannich/hydroaminační reakce.



Reakce	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	n	Čas [h]	Výtěžek <b>57a/57a</b> [%] <sup>a</sup>	exo-endo <sup>b</sup>	e.e. <b>57a</b> [%] <sup>c</sup>
1a	Me	Ph	1	42	70/n.d.	10:1	99/n.d.
2b	Ph <sup>d,e</sup>	Ph	1	72	42/15 70/n.d.	1:1 <20:1	90/90 19/n.d.
4c	Et	Ph	1	48	72/n.d.	12:1	98/n.d.
5d	Me <sup>e</sup>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	72	60/n.d.	7:1	99/n.d.
6e	Me <sup>e</sup>	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	72	60/n.d.	7:1	99/n.d.
7f	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	45	65/n.d.	7:1	99/n.d.
8g	Me <sup>e</sup>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	72	57/n.d.	9:1	99/n.d.
9h	Me <sup>e</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	1	72	55/n.d.	7:1	98/n.d.
10i	Me	<i>t</i> -Bu	1	-	-	-	-
11j	Me	Ph	2	-	-	-	-

<sup>a</sup>) izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii, <sup>b</sup>) stanoven pomocí NMR reakční směsi, <sup>c</sup>) stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází, d) použití opačného diastereomeru, e) přidavek 5 mol% katalyzátoru **II** po 24 h, n.d. = nebylo detekováno.

Při změně methylového substituentu R<sup>1</sup> na pyrazolonu **55a** za ethyl docházelo ke snížení výtěžku *exo*-cyklického produktu **57c** (72 %), a též *exo/endo* selektivita (12:1) byla snížena v porovnání s výsledkem hydroaminační reakce provedené s izolovaným Mannichovým produktem **55d** (Tabulka 6). V případě použití stericky objemnější Ph skupiny reagují oba diastereomery. Výsledky jsou velmi podobné jako v případě hydroaminační reakce (Tabulka 6). Jelikož nedošlo k plné konverzi Mannichova aduktu po 24 h bylo přidáno dalších 5 mol% zlatného katalyzátoru. V případě pyrazolonů obsahující elektrony donující a elektrony odtahující skupiny (Reakce 5-9) docházelo k mírnému snížení *exo/endo* selektivity (7:1-9:1) v porovnání s výsledky hydroaminační reakce s izolovanými Mannichovými produkty **55e-i** (Tabulka 6). I zde nedošlo k plné konverzi Mannichových aduktů, proto po 24 h bylo přidáno dalších 5 mol% zlatného katalyzátoru. Podobně jako v hydroaminační reakci s použitím stericky objemného *t*-Bu substituentu a produktu s pent-1-ynylem nedochází k následné cyklizaci.

Na základě literatury a absolutní konfigurace Mannichova aduktu **55x** a produktu hydroaminace **57x** byl navržen reakční mechanismus sekvenční Mannich/hydroaminační reakce vedoucí k bispirocyclickým sloučeninám **57a-j** (Schéma 17).

V prvním kroku organokatalytického cyklu dochází ke vzniku enolu pyrazolonu **53a** za katalýzy terciálním dusíkem chinuklidinové části katalyzátoru **K**. Následně dochází k aktivaci ketiminu **54** skrze vodíkové interakce za vzniku tranzitního stavu **60**. V tomto tranzitním stavu dochází ke stereoselektivnímu nukleofilnímu ataku vzniklého enolu na  $\alpha$ -uhlík ketiminu **54** ze *Si*-strany za vzniku Mannichova produktu **55a**.

V následném  $\text{Au}^{\text{I}}$  katalyzovaném cyklu dochází k  $\pi$ -aktivaci trojné vazby Mannichova produktu **55a** za vzniku tranzitního stavu **61**. Po následné *trans*-adici dochází ke ztrátě protonu intermediátu **62**, ten podléhá protodeauraci za vzniku *exo*-cyclického produktu **57a**.

*Exo*-cyclický produkt **57a** může izomerizovat na *endo*-cyclický produkt **58b** nebo v přítomnosti vody a zlatného katalyzátoru **II** může docházet k následné hydrataci za vzniku vedlejšího produktu **59a**.

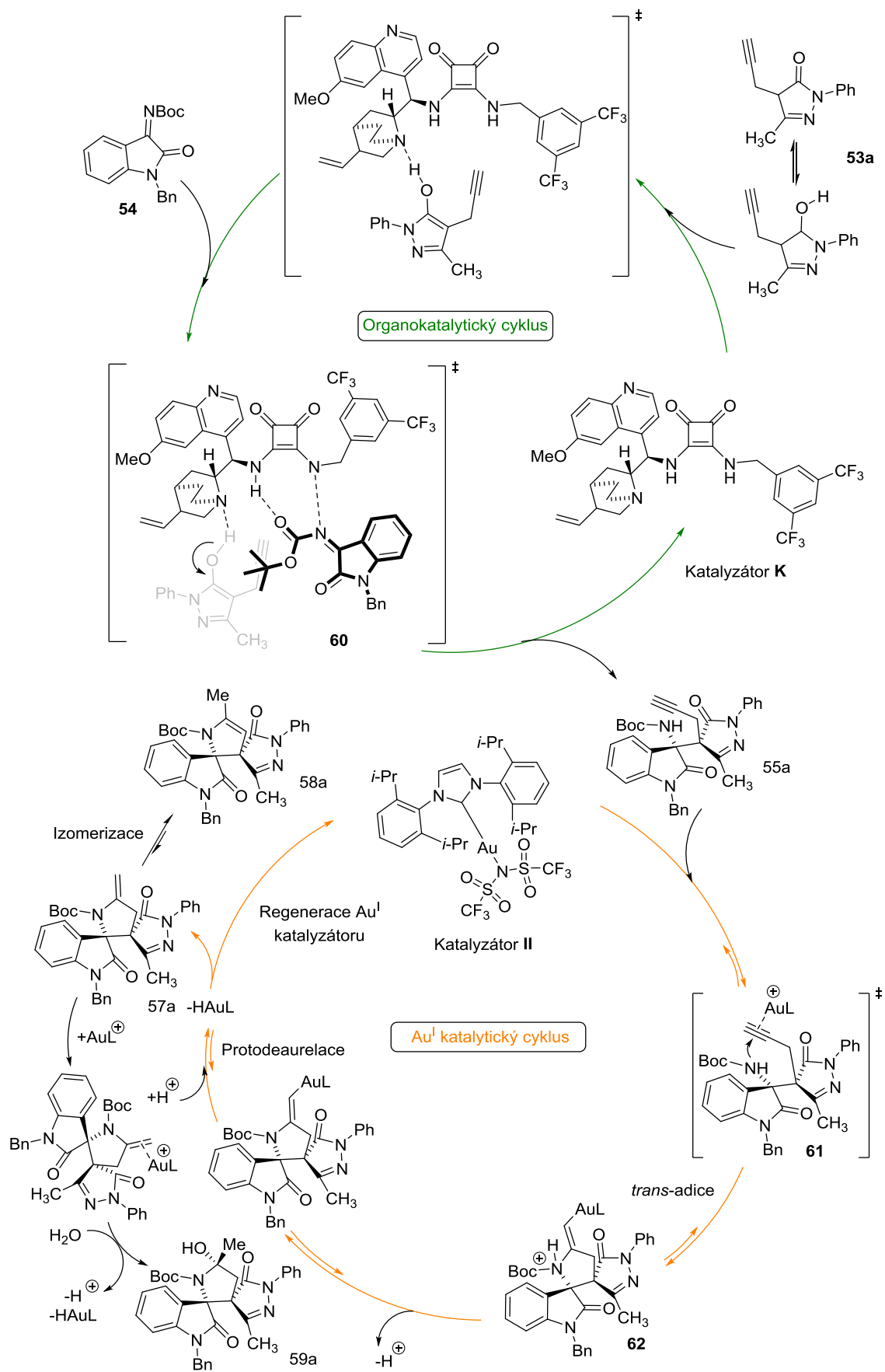


Schéma 17: Předpokládaný mechanismus sekvenční „one-pot“ reakce.

### 3.5. Následné transformace

V poslední části jsem se zaměřil na použití bispirocyklického produktu **57a** v následných transformacích. Jako první jsem provedl Pd-katalyzovaný Heck/Suzukiho kaplink (Schéma 18) *exo*-cyklického produktu **57a** s *para*-tolyl boronovou kyselinou **62** za podmínek známých z literatury ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DMF).<sup>25</sup> Reakce poskytovala požadovaný produkt **63** v průměrném výtěžku (45 %).

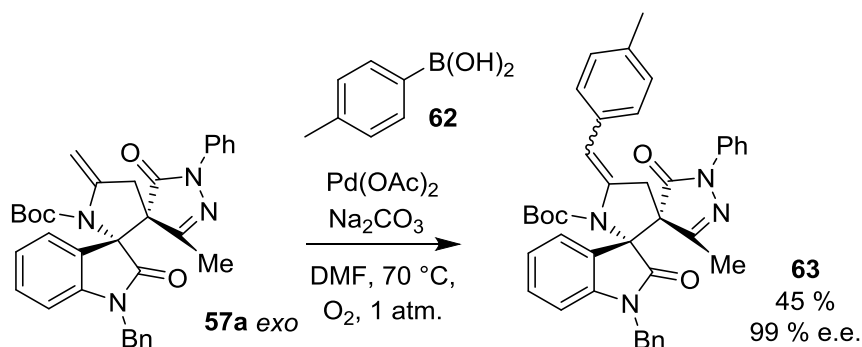


Schéma 18. Heck/Suzukiho kaplink.

Další transformací provedenou na *exo*-cyklickém produktu **57a** byla homogenní hydrogenace (Schéma 19) exocyklické dvojně vazby katalyzovaná Wilkinsonovým katalyzátorem **64**. Reakce poskytovala produkt **65** jako směs dvou diastereomerů (2:1) v celkovém výtěžku 60 %. Produkt byl prozatím charakterizován pomocí  $^1\text{H}$  NMR a HRMS.

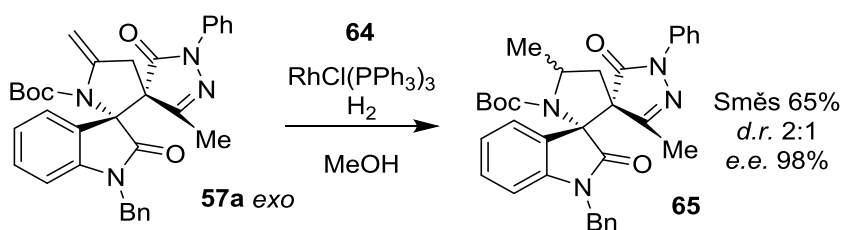


Schéma 19. Homogenní hydrogenace *exo*-cyklického produktu.

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné poznatky k experimentální část

Rozpouštědla která byla použita do reakcí byly nakoupeny v p.a. čistotě. Všechna použitá rozpouštědla k sloupcové chromatografii byla přečištěna destilací. Ke sledování konverze a stanovení čistoty produktů bylo použito TLC desek Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) (20 x 20 cm). K detekci TLC destiček bylo využito UV záření (UV lampa: model NU – 6 KL; o vlnové délce 254 nm a 366 nm). K následné detekci destičky bylo využito následujících činidel: AMC (kyselina fosfomolybdenová (25 g), hydrát síranu ceričitého (10 g), kyselina sírová (1000 ml, 1,2M), vanilin (vanilin (7 g), 96 % ethanol (120 ml), koncentrovaná kyselina sírová (1,2 ml) nebo ninhydrinu (ninhydrin (2 g) ethanol (1000 ml, 96 %) následně byla destička zahřátá horkovzdušnou pistolí.

Separace produktů byla prováděna pomocí sloupcové chromatografie za využití silikagelu jako stacionární fáze (Fluka 60, (40-63 μm)). K separaci produktů za pomoci destilace za sníženého tlaku byl použit Büchi Kugelrohr Glass Oven B-585.

Odpaření rozpouštědel za sníženého tlaku bylo využito rotační vakuové odparky Heidolph LABOROTA 4000. Produkty se dosušili za sníženého tlaku na olejové vakuové pumpě.

Za pomoci bodotávku Büchi Melting Point B-545 byla stanovena teplota tání. Specifické optické otáčivosti byly stanoveny na polarimetru AUTOMATIC POLARIMETR Autopol III (Rudolph research, Flanders, New Jersey). Všechny koncentrace a rozpouštědla jsou uvedeny u každé sloučeniny. Jednotky specifické otáčivosti jsou uvedeny v  $10^{-1} \text{ Deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ .

Ke stanovení enantiomerního přebytku (*e.e.*) bylo využito HPLC analýzy s pomocí přístroje SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A. Pro separaci enantiomerů byly využity kolony s chirální stacionární fází: Daicel Chiralpak® IA, Daicel Chiralpak® IB, Daicel Chiralpak® IC, Daicel Chiralcel® OD-H, Daicel Chiralpak® AD. Použitá kolona je vždy uvedena u analyzované látky.

Pro charakterizaci produktů byla použita technika nukleární magnetické rezonance (NMR), výsledná spektra byla naměřena na přístroji Bruker AVANCE III HD 400. <sup>1</sup>H

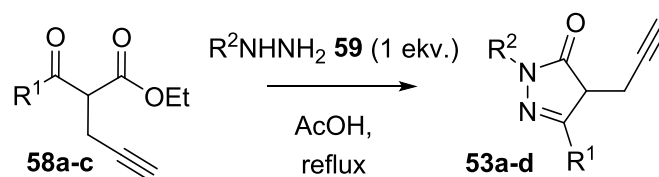
spektra byla měřena při frekvenci 400,13 MHz,  $^{13}\text{C}$  spektra při 100,61 MHz a  $^{19}\text{F}$  spektra při 376,50 MHz. Chemické posuny ( $\delta$ ) byly refinancovány vůči residuálním protonům použitého deuterovaného rozpouštědla: chloroform-*d* ( $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}} = 7,26$  ppm,  $^{13}\text{C}$ :  $\delta_{\text{C}} = 77,00$  ppm), DMSO-*d*<sub>6</sub> ( $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}} = 2,50$  ppm,  $^{13}\text{C}$ :  $\delta_{\text{C}} = 39,50$  ppm), acetonitril-*d*<sub>6</sub> ( $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}} = 1,94$  ppm,  $^{13}\text{C}$ :  $\delta_{\text{C}} = 1,32; 118,26$  ppm),  $\text{CD}_3\text{OD-}d_4$  ( $^1\text{H}$ :  $\delta_{\text{H}} = 3,31$  ppm,  $^{13}\text{C}$ :  $\delta_{\text{C}} = 49,00$  ppm.)

Pro měření IČ spekter byl využit přístroj Nicolet Avatar 370 FTIR. Látky byly měřeny metodou difuzní reflektance (DRIFT) v bromidu draselném. Vlnočty ( $\nu$ ) jsou uvedeny v  $\text{cm}^{-1}$ .

K měření hmotnostních spekter s vysokým rozlišením (HRMS) byl použit přístroj Q-TOP COMPACT BRUKER. Vzorky pro měření byli rozpustěny v acetonitrile, za použití ESI ionizace.

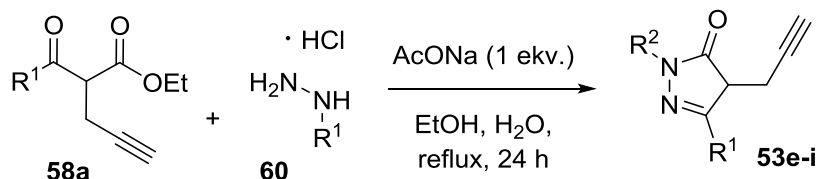
## 1.1 Příprava látek

### Obecný postup A: Příprava pyrazolonů kondenzací s hydraziny



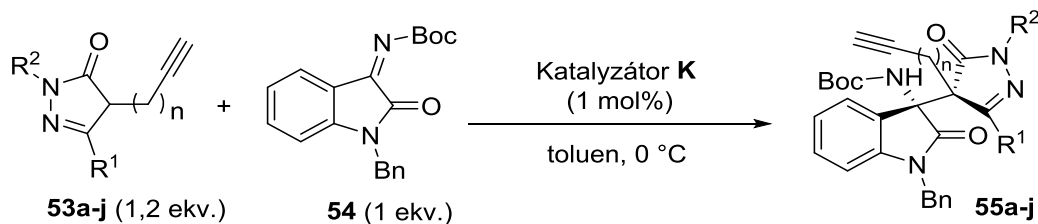
K roztoku příslušného derivátu ethyl-acetoacetátu **58a-c** (5,95 mmol, 1,0 ekv.) v kyselině octové (10,0 ml) byl přidán příslušný substituovaný hydrazin **59** (5,95 mmol, 1,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k refluxu a míchána po dobu 24 hodin pod inertní atmosférou. Následně byla reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce (RVO) za sníženého tlaku a výsledný pyrazolon **53a-d** byl vysrážen v diethyletheru (50 ml). Produkt byl následně filtrován za sníženého tlaku a promyt chladným diethyletherem. Výsledný produkt byl dočištěn krystalizací (Hexan/EtOAc).

### Obecný postup B: Příprava pyrazolonů kondenzací s hydraziny



Pro přípravu pyrazolonů tímto způsobem byl použit modifikovaný postup uvedený v literatuře.<sup>20</sup> Příslušný substituovaný hydrazin hydrochlorid **60** (5,95 mmol, 1,0 ekv.) byl rozpuštěn v EtOH (6,0 ml) a H<sub>2</sub>O (1,0 ml). K tomuto roztoku byl přidán octan sodný (5,95 mmol, 1,0 ekv.). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 10 minut. Následně byl přidán derivát ethyl-acetoacetátu **58a** (5,95 mmol, 1,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k refluxu a byla míchána po dobu 24 hodin. Následně byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO za sníženého tlaku a výsledný pyrazolon **53e-i** byl vysrážen v diethyletheru (50 ml). Produkt byl následně filtrován za sníženého tlaku a promyt chladným diethyletherem. Výsledný produkt byl dočištěn krystalizací (Hexan/EtOAc).

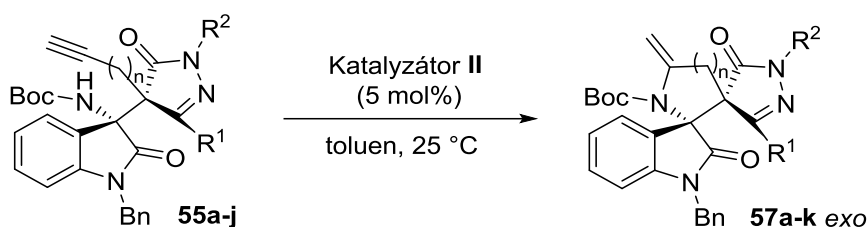
### Obecný postup C: příprava Mannichových produktů



K roztoku pyrazolonu **53a-j** (0,12 mmol, 1,2 ekv.) v toluenu (1,0 ml) byl přidán katalyzátor **K** (0,7 mg, 0,001 mmol, 0,01 ekv.). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut a následně byl přidán ketimin **54** (0,1 mmol, 1,0 ekv.). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů (do úplného vymizení výchozího ketiminu **54**). Poté byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem jako stacionární fází (eluent: hexan / EtOAc = 8/1).

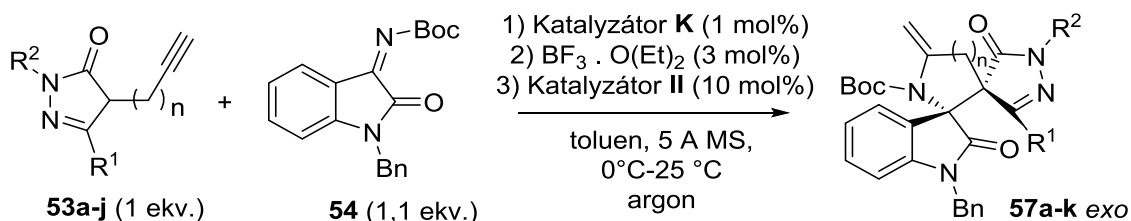
*Poznámka:* Pro určení optické čistoty pomocí HPLC byly připraveny racemické látky **55a-j**, ty byly připraveny shodným postupem za použití diazabicyklo[2.2.2]oktanu (2,3 mg, 0,02 mmol, 0,2 ekv.) jako katalyzátoru.

### Obecný postup D: příprava bispirocyclických sloučenin



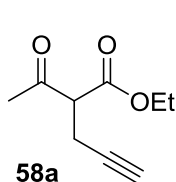
K roztoku Mannichova aduktu **55a-j** (0,1 mmol, 1,0 ekv.) v bezvodém toluenu (1,0 ml) byly přidány molekulární síta (50 mg, 5 Å) pod inertní atmosférou. Následně byl přidán katalyzátor **II** (4,3 mg, 0,005 mmol, 0,05 ekv.). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů (do úplné konverze výchozí látky). Následně byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem jako stacionární fází (eluent: hexan / EtOAc = 5/1).

**Obecný postup E: příprava bispirocyclických sloučenin sekvenční Mannich/hydroaminační reakci**



V suché Schlenkově zkušence s molekulárními síty (50 mg, 5Å) byl pod inertní atmosférou k pyrazolonu **53a-j** (0,1 mmol, 1,0 ekv.) přidán roztok katalyzátoru **K** (8,6 mg, 0,01 mmol, 0,1 ekv.) v bezvodém toluenu (1,0 ml). Reakční směs byla ochlazena na 0 °C. Směs byla míchána po dobu 5 minut a následně byl přidán ketimin **2** (37 mg, 0,11 mmol, 1,1 ekv.). Reakční směs byla míchána do úplné konverze výchozího pyrazolonu. Následně byl přidán roztok  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0,003M roztok v suchém toluenu, 1,0 ml, 0,003 mmol, 0,03 ekv.). Reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě laboratoře. Poté byl přidán roztok katalyzátoru **II** (8,6 mg, 0,005 mmol, 0,05 ekv.) v bezvodém toluenu (0,5 ml). Reakční směs byla míchána do úplné konverze Mannichova aduktu **55a-j**. Reakční směs byla filtrována a zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií za použití silikagelu jako stacionární fáze (eluent: hexan / EtOAc = 8/1).

**Ethyl 2-acetylpent-4-ynoát (58a)**

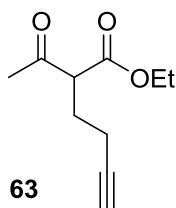


Dle modifikovaného postupu,<sup>20</sup> k suspenzi NaH (60% suspenze v minerálním oleji, 8,46 g, 1,1 ekv.) v suchém THF (230 ml) byl přidán ethyl-acetoacetát **56a** (14,58 ml, 1 ekv.) a poté byl postupně přikapán propargyl bromid (80% roztok v toluenu, 17,14 ml, 1 ekv.) při 0°C. Následně byla směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 3h, poté byla přidána voda (50 ml) a koncentrovaná HCl (5 ml). Směs byla míchána 30 minut a pak odpařena do sucha na RVO. Reakční směs byla extrahována EtOAc (3 x 200 ml), spojené organické fáze vysušeny  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zfiltrovány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn za pomoci destilace za sníženého tlaku (1,8 mbar/95°C). Produkt **58a** byl získán jako průhledná kapalina o 47% výtěžku (9,11 g).

<sup>1</sup>H-NMR keto forma (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 4,23-4,15 (m, 2H), 3,65 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,98 (t,  $J$  = 2,7 Hz, 1H), 1,29-1,24 (m, 3H) ppm. HRMS

(ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_9H_{12}NaO_3$   $[M + Na]^+$ : 191,0679 nalezeno: 191,0678. Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.<sup>20</sup>

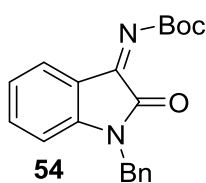
### Ethyl 2-acetylpent-4-ynoát (63)



Dle modifikovaného postupu,<sup>26</sup> k roztoku NaH (60% suspenze v minerálním oleji, 0,61 g, 1,1 ekv.) a NaI (1,27, 0,55 ekv.) v suchém THF (30 ml) byl přidán ethyl-acetoacetát **56a** (1,94 ml, 1 ekv.) a poté byl postupně přikapán propargyl bromid (80% roztok v toluenu, 2,85 ml, 1 ekv.) při 0°C. Následně byla směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 5 h, poté byla přidána voda (50 ml) a koncentrovaná HCl (5 ml). Směs byla míchána 30 minut a pak odpařena do sucha na RVO. Reakční směs byla extrahována EtOAc (3 x 50 ml), spojené organické fáze vysušeny  $Na_2SO_4$ , zfiltrovány a odpařeny do sucha na RVO. Surový produkt byl přečištěn za pomoci destilace za sníženého tlaku (2 mbar/110 °C). Produkt **63** byl získán jako průhledná kapalina o 40% výtěžku (1,12 g).

<sup>1</sup>H-NMR keto forma (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 4,22 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 3,70 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 1H), 2,33-1,98 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 1,27 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H) ppm. HRMS (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{10}H_{14}NaO_3$   $[M + Na]^+$ : 205,0835 nalezeno: 205,0833. Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.<sup>26</sup>

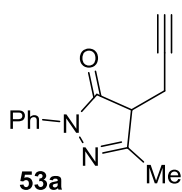
### *tert*-Butyl (*Z*)-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-yliden) karbamát (54)



Ve vysušené bance pod argonem byl k roztoku *N*-benzylisatinu **64** (1,05 g, 1 ekv.) v suchém 1,4-dioxanu přidáno aza-Wittigovo činidlo **65** (1,84 g, 1,1 ekv.). Reakční směs byla refluxována po dobu 24h do úplné konverze výchozí látky **64**. Následně bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku na RVO. Reakční směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (Hexan-EtOAc, 8:1). Výsledný ketimin **54** byl získán jako žlutá amorfnní látka v 50% výtěžku (0,74 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 7,63 (bs, 1H), 7,24-7,38 (m, 6H), 7,03 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 1,64 (s, 9H) ppm. HRMS (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{20}H_{20}N_2NaO_3$   $[M + Na]^+$ : 359,1372, nalezeno: 359,1370. Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.<sup>21</sup>

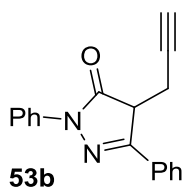
### 5-methyl-2-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53a)



Pyrazolon **53a** byl připraven dle obecného postupu **A** a byl získán jako bílo-hnědá krystalická látka s 65% výtěžkem (0,82 g).

$^1\text{H-NMR}$  keto forma (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,90\text{-}7,87$  (dd, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,02 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  keto forma (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta_{\text{C}} = 171,5, 158,7, 137,9, 128,8$  (2C), 125,1, 118,9 (2C), 78,2, 71,2, 51,0, 17,4, 15,9 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3264, 3067, 2887, 2797, 2687, 2618, 1625, 1580, 1494, 1458, 1404, 1371, 1308, 1272, 1237, 1207, 1156, 1117, 1075, 1027, 961, 905, 824, 800, 755$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 235,0842, nalezeno: 235,0843, **t. t.** = 139,2 °C.

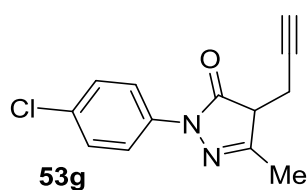
### 2,5-diphenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53b)



Pyrazolon **53b** byl připraven dle obecného postupu **A** a byl získán jako oranžová krystalická látka s 56% výtěžkem (0,91 g).

$^1\text{H-NMR}$  keto forma (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta_{\text{H}} = 8,08\text{-}8,00$  (m, 2H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 5H), 7,25-7,22 (m, 1H), 3,91 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2H), 3,08 (ddd,  $J = 17,0, 4,5, 2,7$  Hz, 1H) 2,91 (ddd,  $J = 17,0, 5,3, 2,6$  Hz, 1H) 1,90 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H) ppm. **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 275,1179 nalezeno: 275,1180. **t. t.** = 67,6 °C. Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.<sup>20</sup>

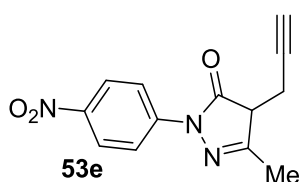
### 2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53g)



Pyrazolon **53g** byl připraven dle obecného postupu **B** a byl získán jako bílá krystalická látka s 58% výtěžkem (0,85 g).

$^1\text{H-NMR}$  enol forma (400 MHz, MeOD)  $\delta_{\text{H}} = 7,67\text{-}7,64$  (m, 2H) 7,48-7,44 (m, 2H) 3,25 (d,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 2,35 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 2,31 (s, 3H) ppm. **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 247,0633, nalezeno: 247,0632. **t. t.** = 173,4 °C. Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.<sup>20</sup>

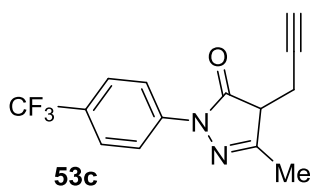
### 2-(4-nitrophenyl)-5-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53e)



Pyrazolon **53e** byl připraven dle obecného postupu **B** a byl získán jako hnědožlutá krystalická látka s 50% výtěžkem (0,77 g).

$^1\text{H-NMR}$  enol forma (400 MHz, MeOD)  $\delta_{\text{H}} = 8,34\text{-}8,30$  (m, 2H) 8,01-7,97 (m, 2H) 3,25 (d,  $J = 2,7$  Hz, 2H), 2,35 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 2,33 (s, 3H) ppm. **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 258,0873 nalezeno: 258,0872. **t. t.** = 175 °C. Naměřená data odpovídají hodnotám nalezeným v literatuře.<sup>20</sup>

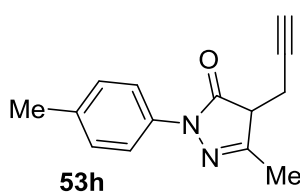
### 2-(4-trifluoromethyl)-5-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53c)



Pyrazolon **53c** byl připraven dle obecného postupu **A** a byl získán jako bílá krystalická látka s 57% výtěžkem (0,95 g).

$^1\text{H-NMR}$  enol forma (400 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,99$  (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,79 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,82 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{C}} = 176,4$  149,2, 141,3, 126,2 (q,  $J = 3,8$  Hz, 2C), 124,5 (q,  $J = 32,2$  Hz, 1C), 124,3 (q,  $J = 272,7$ , 1C) 118,9 (2C), 117,3, 82,2, 70,5, 11,9, 11,1 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{F}} = -60,5$  ppm. **IČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3285, 3132, 3061, 2965, 2890, 2806, 1631, 1613, 1592, 1518, 1425, 1401, 1371, 1326, 1302, 1263, 1186, 1159, 1105, 1072, 1057, 1015, 961, 902, 839, 815, 788, 770, 752, 713, 683, 665, 579$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 303,0716, nalezeno: 303,0716. **t. t.** = 172,8 °C.

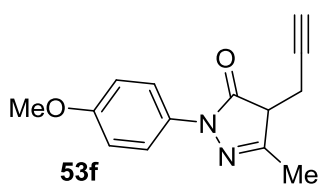
### 2-(4-methyl)-5-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53h)



Pyrazolon **53h** byl připraven dle obecného postupu **B** a byl získán jako bílá krystalická látka s 73% výtěžkem (0,98 g).

$^1\text{H-NMR}$  enol forma (400 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,58$  (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H) 7,22 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 3,22 (s, 2H) 2,80 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{C}} = 147,0, 135,9, 133,9, 129,2$  (4C), 119,73 (2C), 82,6, 70,3, 20,5, 11,9, 11,3 ppm. **IČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3279, 3049, 2956, 2917, 2872, 2786, 2116, 1622, 1598, 1506, 1419, 1398, 1368, 1317, 1302, 1260, 1198, 1114, 1039, 934, 902, 809, 797, 776, 755, 722, 671, 635, 609, 591, 576, 501$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 249,0998, nalezeno: 249,0998. **t. t.** = 164,8 °C.

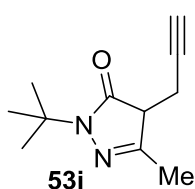
### 2-(4-methoxy)-5-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53f)



Pyrazolon **53f** byl připraven dle obecného postupu **B** a byl získán jako bílá krystalická látka s 54% výtěžkem (0,78 g).

$^1\text{H-NMR}$  keto forma (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,76-7,72$  (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 1H), 2,86-2,73 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta_{\text{C}} = 171,2, 158,6, 157,1, 131,2, 120,8$  (2C), 114,0 (2C), 81,5, 68,4, 55,5, 50,9, 17,4, 15,8 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3282, 3067, 2992, 2956, 2914, 2830, 2783, 2110, 1625, 1598, 1503, 1464, 1437, 1398, 1371, 1320, 1293, 1248, 1198, 1180, 1117, 1063, 1033, 908, 821, 794, 776, 725, 668, 632, 588, 516$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_2$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 265,0948 nalezeno: 265,0947. **t. t.** = 137,8 °C.

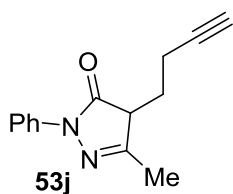
### 2-(*tert*-butyl)-5-methyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-on (53i)



Pyrazolon **53i** byl připraven dle obecného postupu **B** a byl získán jako bílá krystalická látka s 65% výtěžkem (0,74 g).

$^1\text{H-NMR}$  keto forma (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 3,04$  (ddd,  $J = 6,0, 5,1, 0,7$  Hz, 1H), 2,73-2,60 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (t,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 1,48 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}} = 173,4, 155,9, 78,6, 70,5, 57,4, 50,9, 28,2$  (3C), 17,3, 15,7 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3309, 3067, 2977, 2908, 2869, 2693, 2116, 1688, 1586, 1524, 1479, 1449, 1407, 1368, 1326, 1290, 1251, 1216, 1168, 1093, 1036, 946, 914, 842, 800, 743, 674, 644, 612, 582$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 215,1115, nalezeno 215,1115. **t. t.** = 148,5 °C.

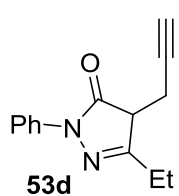
### *tert*-butyl-3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxylate (53j)



K roztoku produktu **63** (5,95 mmol, 1,0 ekv.) v kyselině octové (10 ml) byl přidán fenyl hydrazin **59** (5,95 mmol, 1,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána k refluxu a míchána po dobu 24 hodin pod inertní atmosférou. Následně byla reakční směs zahuštěna na rotační vakuové odparce (RVO) za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií se silikagelem jako stacionární fází (eluent: hexan / EtOAc = 1/2). Pyrazolon **53j** byl získán jako hnědý olej s 69% výtěžkem (0,93 g).

$^1\text{H NMR}$  enol forma (400 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{H}} = 10.73$  (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.42 (td,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 2H), 7.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.76 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.44 (s, 2H), 2.31 (dt,  $J = 7.9, 4.0$  Hz, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{C}} = 162,6, 147,9, 137,8, 128,8$  (2C), 124,4, 119,1 (2C), 84,5, 71,3, 55,8, 21,4, 18,2, 12,9 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3282, 3265, 3086, 3062, 3020, 2952, 2922, 2862, 2576, 1977, 1952, 1896, 1871, 1716, 1606, 1558, 1527, 1498, 1462, 1412, 1367, 1348, 1313, 1292, 1277, 1223, 1178, 1113, 1076, 1028, 1009, 976, 906, 793, 764, 752, 735, 692, 642, 658, 586, 503, 469, 418$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 249,0998 nalezeno: 249,0999.

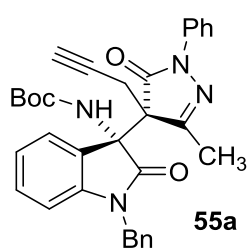
***tert*-butyl-3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carboxylát (53d)**



Pyrazolon **53d** byl připraven dle obecného postupu A a byl získán jako bílá krystalická látka v 75% výtěžkem (1,01 g).

$^1\text{H NMR}$  enol forma (400 MHz,  $(\text{CD}_3\text{SO})$ )  $\delta_{\text{H}} = 10,88$  (s, 1H), 7,71 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,43 (t,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,24 (d,  $J = 75,6$  Hz, 2H), 2,81 (t,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{SO}$ )  $\delta_{\text{C}} = 162,9, 151,8, 139,0, 128,8$  (2C), 125,2, 124,9, 120,9, 118,5, 118,0, 70,2, 20,3, 12,6, 11,1 ppm.  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3288, 3037, 2976, 2879, 2792, 2112, 1955, 1936, 1857, 1722, 1616, 1581, 1496, 1444, 1394, 1313, 1279, 1242, 1198, 1178, 1157, 1115, 1074, 1051, 1032, 960, 928, 897, 802, 787, 750, 688, 667, 652, 638, 615, 569, 553, 420$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 227,1179, nalezeno: 227,1186. **t. t.** = 146.2 °C.

***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 (55a)**

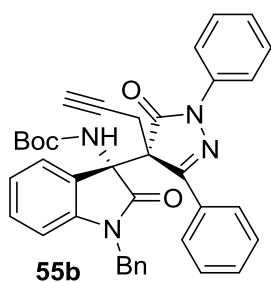


Karbamát **55a** byl připraven dle obecného postupu C a byl získán jako světle-žlutý olej v 94% výtěžku (51,7 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,86$  (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.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,0, 171,9, 156,6, 154,5, 143,7, 137,1, 135,3, 130,1, 128,9$  (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.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +134,3^\circ$  ( $c = 0.52$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IČ** (KBr):  $\nu = 3306, 3294, 3064, 3031, 2977, 2932, 1721, 1694, 1613, 1598, 1491, 1467, 1437, 1404, 1371, 1323, 1281, 1251, 1165, 1129, 1105, 1078, 1060, 1030, 1006, 967, 934, 905, 875, 815, 758, 701$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 571,2316$ , nalezeno: 571,2306. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 99\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 214$  nm,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{minor}} = 5.7$  min,  $t_{\text{major}} = 11.6$  min.

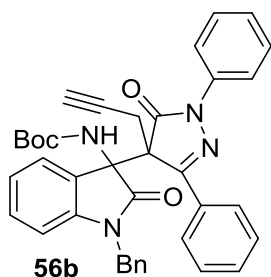
**tert-butyl(1-benzyl-2-oxo-3-(5-oxo-1,3-diphenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)indolin-3-yl)karbamát (55b)**



Karbamát **55b** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 56% výtěžku (30,8 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,99 - 7,93$  (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 6H), 7,06 - 6,94 (m, 5H), 6,91 (td,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 5,97 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 4,05 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 1,89 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,23 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,4, 172,4, 156,2, 154,6, 143,4, 137,2, 135,0, 131,6, 129,9, 129,5, 129,1$  (2C), 128,7 (2C), 127,9 (3C), 127,7, 127,0 (3C), 126,4, 125,8, 124,0, 122,4, 120,8 (2C), 109,2, 80,8, 76,3, 72,4, 65,1, 58,7, 44,3, 28,1 (3C), 21,8 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15,3^\circ$  ( $c = 0,75$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **IČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3303, 3060, 3032, 3003, 2976, 2925, 2854, 2123, 1954, 1876, 1722, 1695, 1614, 1597, 1489, 1468, 1390, 1367, 1327, 1288, 1254, 1165, 1136, 1101, 1080, 1043, 1030, 1009, 962, 910, 877, 835, 754, 692, 661, 646, 633, 594, 563, 552, 528, 509, 492$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 611.2653, nalezeno: 611.2645. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = 2.5:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 90\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 215$  nm,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{minor}} = 5,299$  min,  $t_{\text{major}} = 7,124$  min.

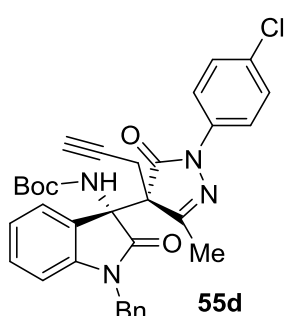
**tert-butyl(1-benzyl-2-oxo-3-(5-oxo-1,3-diphenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)indolin-3-yl)karbamát (56b)**



Karbamát **56b** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 24% výtěžku (13,2 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,87 - 7,81$  (m, 2H), 7,54 – 7,41 (m, 5H), 7,32 – 7,27 (m, 3H), 7,25 – 7,13 (m, 6H), 7,07 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 6,82 – 6,75 (m, 1H), 6,21 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,64 (d,  $J = 16,3$  Hz, 1H), 4,39 (dd,  $J = 17,7, 2,8$  Hz, 1H), 3,39 (dd,  $J = 17,7, 2,7$  Hz, 1H), 2,86 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H), 1,87 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,34 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 173,1, 171,1, 157,7, 153,8, 142,1, 136,8, 135,0, 131,6, 130,7, 130,0, 129,1$  (2C), 128,6 (2C), 128,6 (2C), 127,8 (3C), 127,3 (4C), 126,5, 122,7, 121,5, 120,2 (2C), 109,8, 80,7, 71,8, 61,7, 60,6, 42,8, 28,4 (3C), 18,6 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +24,4^\circ$  ( $c = 0,8$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{IČ}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3351, 3294, 3058, 3022, 3007, 2977, 2929, 2875, 1721, 1697, 1613, 1595, 1485, 1464, 1389, 1365, 1332, 1296, 1275, 1251, 1162, 1102, 1078, 1027, 1000, 961, 911, 878, 839, 758, 695, 665, 644, 597, 522, 507$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 611.2653, nalezeno: 611.2647. **Diastereoselektivita**:  $dr = 2.5:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 18\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 215$  nm,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{major}} = 11,078$  min,  $t_{\text{minor}} = 29,495$  min.

**tert-butyl(1-benzyl-3-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55d)**

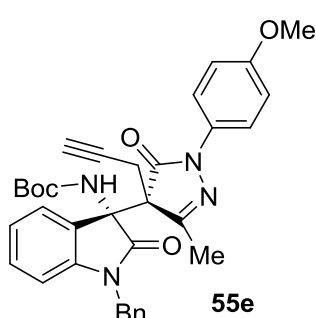


Karbamát **55d** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 96% výtěžku (52,8 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,87-7,83$  (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 7H), 7,09 (td,  $J = 7,7, 0,8$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,61 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 3,31 (dd,  $J = 16,4, 2,6$  Hz, 1H), 2,96 (dd,  $J = 16,4, 2,6$  Hz, 1H), 1,88 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,20 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,2, 172,0, 157,1, 154,6, 143,8, 135,8, 135,4, 131,2, 130,4, 129,1$  (2C), 128,9 (2C), 128,2 (2C), 128,1, 125,9, 124,7, 122,9, 121,3 (2C), 109,6, 80,9, 76,0, 71,9, 64,2, 58,4, 44,6, 28,2 (3C), 19,9, 14,7 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +139,0^\circ$  ( $c = 0,89$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{IČ}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3303, 3058, 3028, 3004, 2974, 2923, 2851, 1721, 1697, 1610, 1488, 1464, 1437, 1413,$

1371, 1320, 1278, 1245, 1165, 1129, 1090, 1060, 1009, 961, 931, 896, 872, 872, 824, 755, 698, 656, 570, 543, 510  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{NaO}_4$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 605,1899, nalezeno: 605,1913. **Diastereoselektivita**:  $d.r.$  = >20:1. **HPLC**:  $e.e.$  = 98 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V$  = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm,  $t$  = 25 °C):  $t_{\text{minor}}$  = 6,064 min,  $t_{\text{major}}$  = 12,069 min.

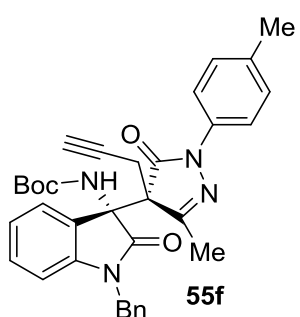
**tert-butyl(1-benzyl-3-(1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55e)**



Karbamát **55e** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 92% výtěžku (50,6 mg).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7.72 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 7H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 4.63 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J$  = 16.3, 2.6 Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J$  = 16.4, 2.6 Hz, 1H), 1.89 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.20 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  = 174,2, 171,8, 158,0, 156,5, 154,7, 143,9, 135,5, 130,5, 130,2, 128,8 (2C), 128,2 (2C), 128,0, 126,0, 124,7, 122,9, 122,7 (2C), 114,3 (2C), 109,5, 80,8, 76,2, 71,7, 64,1, 57,9, 55,7, 44,6, 28,2 (3C), 19,9, 14,7 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +122.2^\circ$  ( $c$  = 0,93 v  $\text{CHCl}_3$ ). **IČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3300, 3058, 3028, 3004, 2974, 2926, 2851, 2833, 1724, 1691, 1610, 1509, 1485, 1461, 1440, 1392, 1368, 1320, 1299, 1281, 1248, 1162, 1129, 1105, 1081, 1057, 1030, 1012, 964, 896, 875, 833, 755, 695, 659, 635, 588, 570, 546, 522  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_5$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ : 601,2421, nalezeno: 601,2412. **Diastereoselektivita**:  $d.r.$  = >20:1. **HPLC**:  $e.e.$  = 98 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V$  = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 212 nm,  $t$  = 25 °C):  $t_{\text{minor}}$  = 7,660 min,  $t_{\text{major}}$  = 20,139 min.

**tert-butyl(1-benzyl-3-(3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-1-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55f)**

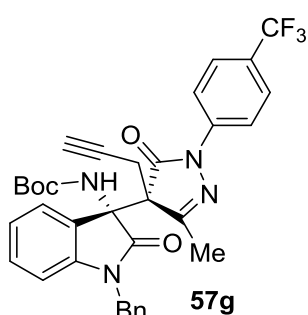


Karbamát **55f** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 95% výtěžku (52,3 mg).

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 7H), 7,23 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 6,79 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 1H), 5,04 (d,  $J$  = 15,4 Hz, 1H), 4,61

(d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 3,31 (dd,  $J = 16,3, 2,6$  Hz, 1H), 2,95 (dd,  $J = 16,4, 2,7$  Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,88 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,20 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,2, 171,9, 156,5, 154,7, 143,9, 135,9, 135,5, 134,8, 130,3, 129,6$  (2C), 128,9 (2C), 128,2 (2C), 128,0, 126,1, 124,7, 122,8, 120,6 (2C), 109,5, 80,8, 76,2, 71,7, 64,1, 58,1, 44,6, 28,2 (3C), 21,2, 19,9, 14,7 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +128,4^\circ$  ( $c = 0,92$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3300, 3058, 3031, 3001, 2974, 2923, 2851, 1727, 1697, 1613, 1512, 1485, 1467, 1452, 1392, 1365, 1320, 1281, 1245, 1162, 1129, 1108, 1078, 1057, 1000, 967, 931, 899, 878, 818, 758, 698, 653, 621, 582, 570, 549, 507 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 585,2472 nalezeno: 585,2468. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$  **HPLC**:  $e.e. = 98\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1,0$  mL/min,  $\lambda = 214$  nm,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 6,311$  min,  $t_{\text{major}} = 11,486$  min.

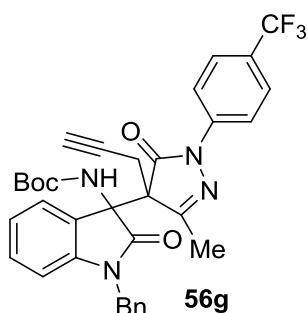
***terc*-butyl(1-benzyl-3-(3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55g)**



Karbamát **57g** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 53% výtěžku (29,2 mg).

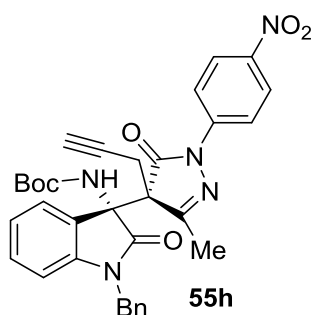
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 8,07$  (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 8H), 7,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 3,33 (dd,  $J = 16,4, 2,7$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 16,4, 2,7$  Hz, 1H), 1,88 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,21 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,1, 172,4, 157,5, 154,6, 143,8, 140,0, 135,4, 130,4, 128,9$  (2C), 128,2 (2C), 128,1, 127,4 (q,  $J = 32,8$  Hz, 1C), 126,8 (q,  $J = 243,4$  Hz, 1C), 126,29 (q,  $J = 3,9$  Hz, 2C), 125,9, 124,7, 123,0, 119,3 (2C), 109,6, 81,0, 75,9, 72,0, 64,2, 58,7, 44,6, 28,2 (3C), 19,9, 14,8 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{F}} = -62,24$  ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +127,1^\circ$  ( $c = v 0,7$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3307, 3089, 3064, 3032, 3005, 2979, 2931, 1724, 1614, 1587, 1520, 1487, 1468, 1427, 1394, 1369, 1325, 1282, 1250, 1166, 1126, 1065, 1014, 966, 931, 899, 876, 843, 822, 756, 698, 656, 642, 625, 592, 571, 550, 511, 492, 467 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 639,2189 nalezeno: 639,2183. **HPLC**:  $e.e. = 96\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1,0$  mL/min,  $\lambda = 257$  nm,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 5,551$  min,  $t_{\text{major}} = 9,092$  min.

***tert*-butyl(1-benzyl-3-(3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (56g)**



Karbamát **17** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 10% výtěžku (5,5 mg).  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 3H), 7,16 (dd, *J* = 15,2, 7,0 Hz, 2H), 6,94 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,78 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,19 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 1H), 3,26 (dd, *J* = 17,4, 2,7 Hz, 1H), 1,83 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,33 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> = 173,2, 172,2, 158,6, 153,9, 142,6, 139,6, 134,9, 130,4, 128,9 (2C), 128,4 (2C), 128,0, 127,7 (d, *J* = 32,8 Hz, 1C), 127,2, 126,6, 126,3 (q, *J* = 3,7 Hz, 2C), 124,1 (q, *J* = 272,7 Hz, 1C), 123,2, 122,2, 119,1, 109,6, 80,9, 77,0, 71,4, 60,8, 45,0, 28,3 (3C), 17,8, 14,4 ppm. <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>F</sub> = -62,28 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +14,5° (c = 0,55 v CHCl<sub>3</sub>). IČ (KBr): ν/cm<sup>-1</sup> = 3307, 3089, 3064, 3032, 3005, 2979, 2931, 1724, 1614, 1587, 1520, 1487, 1468, 1427, 1394, 1369, 1325, 1282, 1250, 1166, 1126, 1065, 1014, 966, 931, 899, 876, 843, 822, 756, 698, 656, 642, 625, 592, 571, 550, 511, 492, 467 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>34</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 639,2189 nalezeno: 639,2185. **Diastereoselektivita:** *dr* = >20:1. **HPLC:** *e.e.* = 26 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/isopropanol, 80:20, *V* = 1,0 mL/min, λ = 250 nm, *t* = 25 °C): *t*<sub>minor</sub> = 5,332 min, *t*<sub>major</sub> = 6,521 min.

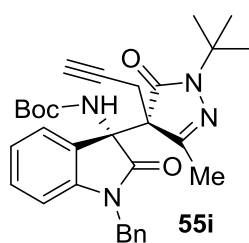
***tert*-butyl(1-benzyl-3-(3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1-*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55h)**



Karbamát **55h** byl připraven dle obecného postupu **C** a byl získán jako světle-žlutý olej v 78% výtěžku (43 mg).  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,33 – 8,28 (m, 2H), 8,19 – 8,13 (m, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 7H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 16,4, 2,7 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 16,5, 2,7 Hz, 1H), 1,88 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,22 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> = 174,1, 172,8, 158,2, 154,5, 144,6, 143,8, 142,3, 135,3, 130,6, 128,9 (2C), 128,2 (2C), 128,2, 125,7, 125,0 (2C), 124,7, 123,1, 118,9 (2C), 109,7,

81,2, 75,7, 72,2, 64,3, 58,9, 44,7, 28,2 (3C), 19,9, 14,8 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +139,4^\circ$  ( $c = 0.88$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **ĪČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3333, 3300, 3120, 3085, 3061, 3031, 3001, 2974, 2926, 2848, 2125, 1715, 1613, 1592, 1521, 1500, 1467, 1437, 1398, 1362, 1335, 1281, 1251, 1159, 1126, 1108, 1075, 1060, 1030, 1000, 964, 902, 931, 857, 809, 749, 701, 662, 641, 621, 573, 540, 486 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{NaO}_6$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 616,2167, nalezeno: 616,2164. **Diastereoselectivity**:  $d.r. = 15:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 90\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 215 \text{ nm}$ ,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 8,503 \text{ min}$ ,  $t_{\text{major}} = 19,059 \text{ min}$ .

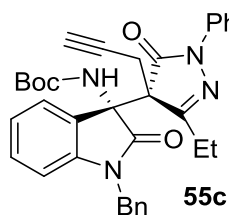
**terc-butyl(1-benzyl-3-(1-(terc-butyl)-3-methyl-5-oxo-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55i)**



Karbamát **55i** byl připraven dle obecného postupu C a byl získán jako světle-žlutý olej v 82% výtěžku (45 mg).

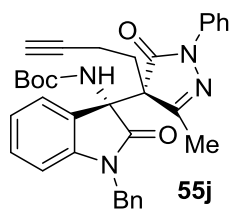
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,52$  (s, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,33 (ddd,  $J = 7,5, 6,6, 1,5 \text{ Hz}$ , 2H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,24 (dd,  $J = 7,5, 1,5 \text{ Hz}$ , 2H), 7,04 (td,  $J = 7,5, 1,0 \text{ Hz}$ , 1H), 6,79 – 6,74 (m, 1H), 5,11 (d,  $J = 15,3 \text{ Hz}$ , 1H), 4,53 (d,  $J = 15,3 \text{ Hz}$ , 1H), 3,17 (dd,  $J = 16,2, 2,7 \text{ Hz}$ , 1H), 2,82 (dd,  $J = 16,2, 2,7 \text{ Hz}$ , 1H), 1,85 (t,  $J = 2,6 \text{ Hz}$ , 1H), 1,54 (s, 9H), 1,25 (s, 9H), 1,05 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,2, 172,8, 154,8, 153,7, 143,8, 135,8, 129,9, 128,8$  (2C), 128,2 (2C), 127,9, 126,4, 124,5, 122,6, 109,2, 80,6, 76,8, 71,1, 63,7, 58,3, 57,4, 44,5, 28,3 (3C), 28,2 (3C), 19,1, 14,7 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +14,0^\circ$  ( $c = 1.07$  v  $\text{CHCl}_3$ ). **ĪČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3267, 3067, 3040, 2980, 2959, 2923, 2851, 2119, 1727, 1712, 1682, 1610, 1506, 1464, 1437, 1389, 1353, 1323, 1284, 1248, 1198, 1168, 1123, 1102, 1081, 1057, 1030, 997, 958, 943, 890, 869, 782, 761, 740, 701, 635, 573 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 551,2628, nalezeno: 551,2618. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = 7.2:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 97\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 258 \text{ nm}$ ,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 5,830 \text{ min}$ ,  $t_{\text{major}} = 6,538 \text{ min}$ .

***tert*-butyl ((R)-1-benzyl-3-((S)-3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55c)**



Karbamát **55c** byl připraven dle obecného postupu C a byl získán jako světle-žlutý olej v 99% výtěžku (54 mg).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,89$  (dd,  $J = 8,6, 1,1$  Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,47 – 7,40 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 7H), 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,08 (td,  $J = 7,7, 0,9$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,00 (d,  $J = 15,4$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 3,31 (dd,  $J = 16,3, 2,6$  Hz, 1H), 2,99 (dd,  $J = 16,4, 2,6$  Hz, 1H), 1,87 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,51 – 1,38 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 0,88 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,3, 172,3, 160,6, 154,7, 143,9, 137,5, 135,5, 130,3, 129,0$  (2C), 128,9 (2C), 128,2 (2C), 127,9, 126,2, 125,9, 124,6, 122,8, 120,4 (2C), 109,5, 80,8, 76,3, 71,8, 64,1, 58,6, 44,6, 28,2 (3C), 21,9, 20,2, 9,5 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +102,6^\circ$  ( $c = 0,78$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{IČ}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3303, 3062, 3032, 2978, 2937, 2877, 2123, 1954, 1873, 1730, 1695, 1612, 1599, 1487, 1468, 1456, 1392, 1367, 1354, 1304, 1282, 1257, 1207, 1165, 1130, 1103, 1080, 1049, 1030, 1002, 960, 930, 904, 876, 835, 808, 756, 698, 648, 594, 507, 461$   $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{HRMS}$  (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 563,2653, nalezeno 563,2651. **Diastereoselektivita:**  $d.r. = >20:1$  **HPLC:**  $e.e. = 99\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1,0$  mL/min,  $\lambda = 210$  nm,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 5,176$  min,  $t_{\text{major}} = 9,744$  min.

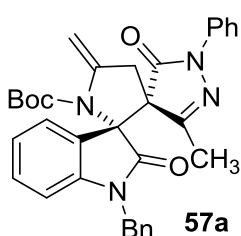
***tert*-butyl ((R)-1-benzyl-3-((S)-4-(but-3-yn-1-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (55j)**



Karbamát **55j** byl připraven dle obecného postupu C a byl získán jako světle-žlutý olej v 90 % výtěžku (49,5 mg).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,86$  (dd,  $J = 8,6, 1,0$  Hz, 2H), 7,44 (td,  $J = 7,5, 1,9$  Hz, 4H), 7,39 – 7,27 (m, 6H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,10 (td,  $J = 7,6, 0,8$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,03 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H), 2,75 (ddd,  $J = 13,4, 10,9, 5,3$  Hz, 1H), 2,28 (ddd,  $J = 13,4, 10,7, 5,3$  Hz, 1H), 2,10 (dddd,  $J = 16,1, 10,6, 5,2, 2,6$  Hz, 1H), 1,97 (t,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 1,76 (dddd,  $J = 16,4, 10,9, 5,3, 2,6$  Hz, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,18 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,2, 172,2, 157,5, 154,6, 143,8, 137,1, 135,4, 130,0, 129,0$  (2C), 128,7 (2C), 128,1 (2C), 127,9, 126,1, 126,0, 125,0, 122,8, 120,2 (2C), 109,2, 81,5, 80,6, 69,8, 64,7, 58,6, 44,5, 28,1 (3C), 27,9, 14,8, 13,7 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4,3^\circ$  ( $c = 1,15$  v  $\text{CHCl}_3$ ).  $\text{IČ}$  (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3311,$

3159, 3130, 3062, 3032, 2962, 2927, 2868, 1948, 1873, 1724, 1695, 1614, 1597, 1489, 1468, 1414, 1392, 1369, 1343, 1328, 1309, 1280, 1261, 1214, 1179, 1122, 1097, 1081, 1030, 1011, 947, 937, 908, 874, 831, 804, 756, 702, 642, 575, 550, 509, 453 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 563,2653, nalezeno: 563,2647. **Diastereoselektivita**: *d.r.* = >20:1. **HPLC**: *e.e.* = 53 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20, *V* = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 250 nm, *t* = 25 °C): *t*<sub>minor</sub> = 11,596 min, *t*<sub>major</sub> = 30,797 min.

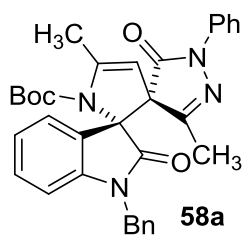
**terc-Butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-3''-methyl-5'-methylen-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indolin-3,2'-pyrrolidin-3',4''-pyrazol]-1'-karboxylát (57a)**



Bispirocyclická sloučenina **57a** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 72 % výtěžku (39,6 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$  = 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)  $\delta_{\text{C}}$  = 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. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>rt</sup>** = +56.8° (*c* = 1.74 in CH<sub>3</sub>CN). **IČ** (KBr):  $\nu$  = 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>NaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 571,2315, nalezeno: 571,2310. **Diastereoselektivita** *d.r.* = >20:1. **HPLC**: *e.e.* = 99 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20, *V* = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 215 nm, *t* = 25 °C): *t*<sub>minor</sub> = 19,223 min, *t*<sub>major</sub> = 21,315 min

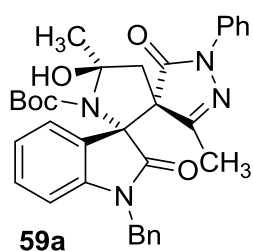
**tert-Butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-fenyl-1'',5''-dihydro-1'H-dispiro[indoline-3,2'-pyrrole-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (58a)**



Bispirocyclická sloučenina **58a** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 14 % výtěžku (7,7 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$  = 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)  $\delta_{\text{C}}$  = 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.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = +168,4° (c = 0,47 in CH<sub>3</sub>CN). **IČ** (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>NaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup> = 571,2315, nalezeno: 571,2308. **Diastereoselektivita**:  $d.r.$  = >20:1. **HPLC**:  $e.e.$  = 99 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V$  = 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 215 nm,  $t$  = 25 °C):  $t_{\text{minor}}$  = 23,531 min,  $t_{\text{major}}$  = 29,125 min

**tert-Butyl (3R,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 (59a)**

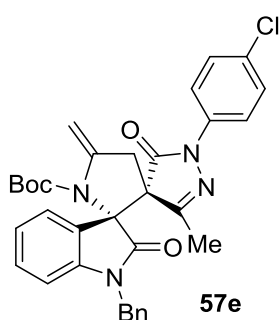


Bispirocyclická sloučenina **59a** byla připravena reakcí produktu **55a** (110 mg, 0,2 mmol) v přítomnosti katalyzátoru **II** (8,6 mg, 0,01 mmol). Produkt **55a** byl získán jako světle-žlutý olej ve výtěžku 10 % (10 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  = 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>)  $\delta_{\text{C}}$  = 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  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = +113,2° (c = 0,19 v CHCl<sub>3</sub>). **IČ** (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**:  $dr = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 99\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 210$  nm,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{major}} = 9,986$  min,  $t_{\text{minor}} = 18,345$  min.

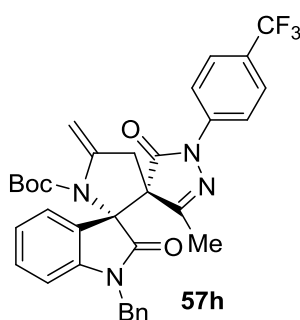
**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-1''-(4-chlorophenyl)-3''-methyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57e)**



Bispirocyclická sloučenina **57e** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 60 % výtěžku (33,1 mg).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,57 - 7,52$  (m, 2H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 5H), 7,25 (dd,  $J = 7,6, 1,2$  Hz, 1H), 7,18 (td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz, 1H), 6,97 (td,  $J = 7,6, 1,0$  Hz, 1H), 6,74 – 6,69 (m, 1H), 5,59 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 4,70 (dd,  $J = 2,3, 1,0$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 3,58 (dt,  $J = 15,2, 2,3$  Hz, 1H), 2,88 (dt,  $J = 15,1, 1,1$  Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 0,99 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}} = 171,3, 167,4, 157,9, 149,3, 141,6, 141,4, 134,7, 134,4, 128,4, 128,1, 127,2$  (2C), 127,0 (2C), 126,6 (2C), 126,1, 123,6, 122,0, 120,6, 118,3 (2C), 107,9, 91,3, 80,6, 71,6, 59,6, 42,5, 32,6, 25,2 (3C), 14,5 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +70,7^\circ$  ( $c = 0,94$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). **ĪČ** (KBr):  $\nu = 3061, 3028, 3001, 2977, 2926, 1727, 1646, 1610, 1491, 1464, 1455, 1437, 1389, 1368, 1341, 1302, 1251, 1186, 1159, 1123, 1108, 1093, 1009, 940, 845, 827, 746, 698, 528, 507$   $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 605,1926, nalezeno: 605,1932. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 99\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 210$  nm,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{minor}} = 13,361$  min,  $t_{\text{major}} = 15,152$  min.

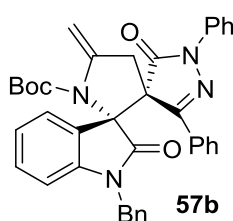
**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-methyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1''-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57h)**



Bispirocyclická sloučenina **57h** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 57 % výtěžku (31,4 mg).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,79 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 7,43 (dd,  $J$  = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (td,  $J$  = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (td,  $J$  = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,73 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 5,63 – 5,56 (m, 1H), 5,05 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 1H), 4,58 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 3,58 (dt,  $J$  = 15,3, 2,3 Hz, 1H), 2,93 (d,  $J$  = 15,3 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,00 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}}$  = 173,7, 170,4, 160,8, 151,8, 144,0, 143,9, 141,4, 136,9, 131,0, 129,6 (2C), 129,1 (2C), 128,7, 127,1 (q,  $J$  = 3,9 Hz, 2C), 126,8 (q,  $J$  = 32,6 Hz, 1C), 126,2, 125,2 (q,  $J$  = 272,7 Hz, 1C), 124,5, 123,3, 119,0 (2C), 118,3, 110,5, 93,9, 83,2, 62,2, 45,0, 35,3, 27,7 (3C), 17,1 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{F}}$  = -62,7 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = +45,0° (c = 0,8 in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu$  = 3064, 3031, 3004, 2977, 2923, 2866, 1727, 1646, 1610, 1518, 1488, 1464, 1431, 1395, 1368, 1344, 1326, 1299, 1272, 1251, 1183, 1162, 1126, 1069, 1012, 946, 845, 746, 701  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 639,2190, nalezeno: 639,2180. **Diastereoselektivita:**  $d.r.$  = >20:1. **HPLC:**  $e.e.$  = 98 %, IG kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 60:40,  $V$  = 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm,  $t$  = 25 °C):  $t_{\text{minor}}$  = 13,536 min,  $t_{\text{major}}$  = 40,618 min.

**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-ethyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1''-phenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57b)**

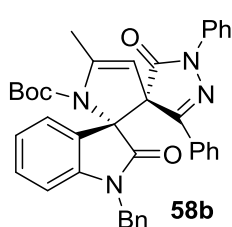


Bispirocyclická sloučenina **57b** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 48 % výtěžku (26,4 mg).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,70 – 7,65 (m, 2H), 7,42 – 7,32 (m, 7H), 7,25 – 7,16 (m, 4H), 7,00 (td,  $J$  = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 6,75 – 6,69 (m, 1H), 6,65 – 6,59 (m, 1H), 6,56 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,22 (d,  $J$  = 15,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,39 (d,  $J$  = 15,3 Hz, 1H), 3,75 (dt,  $J$  = 15,7, 1,9 Hz, 1H), 3,22 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}}$  = 172,6, 170,3, 157,0, 150,7, 143,6, 142,6, 137,6, 136,2, 132,3, 129,8,

129,7, 128,9 (2C), 128,7 (2C), 128,4 (2C), 128,2 (2C), 127,8, 127,7 (2C), 125,8, 125,5, 124,4, 122,1, 119,1 (2C), 109,0, 91,9, 82,2, 73,7, 60,7, 44,0, 35,3, 26,8 (3C) ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +284^\circ$  ( $c = 1.0$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu = 3062, 3032, 3003, 2978, 2929, 2870, 1950, 1871, 1747, 1734, 1653, 1612, 1599, 1545, 1489, 1468, 1456, 1444, 1353, 1318, 1302, 1258, 1226, 1179, 1157, 1134, 1119, 1081, 1033, 998, 957, 919, 846, 812, 761, 692, 667, 650, 609, 552, 528, 498, 463 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 611,2653, nalezeno: 611,2653. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 90\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 210$  nm,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 15,716$  min,  $t_{\text{major}} = 4,436$  min.

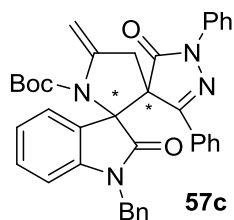
**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-ethyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1''-phenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (58b)**



Bispirocyclická sloučenina **58b** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 19 % výtěžku (10,5 mg).

**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,84 - 7,76$  (m, 2H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 5H), 7,23 – 7,17 (m, 4H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,87 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,84 – 6,80 (m, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,33 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 5,19 (d,  $J = 1,3$  Hz, 2H), 4,21 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,00 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}} = 169.95, 156.37, 149.78, 145,8, 141.38, 137.63, 135.53, 132.95, 130.27, 129.13, 128.96, 128.43$  (2C), 128.16 (2C), 127.54 (2C), 127.12, 126.94 (2C), 126.25 (2C), 124.74, 124.43, 123.80, 123.49, 121.20, 118.54 (2C), 107.97, 101.11, 81,7, 74,8, 43.35, 26.51 (3C), 15.37 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +213.8^\circ$  ( $c = 0.9$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr):  $\nu = 3107, 3080, 3060, 3032, 2976, 2929, 2868, 1950, 1869, 1743, 1724, 1653, 1612, 1599, 1489, 1468, 1456, 1444, 1356, 1315, 1300, 1259, 1176, 1155, 1132, 1120, 1099, 1080, 1028, 999, 958, 926, 895, 850, 810, 754, 692, 667, 650, 609, 552, 498, 463 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 611,2653, nalezeno: 611,2644. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 98\%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0$  mL/min,  $\lambda = 210$  nm,  $t = 25^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 14.361$  min,  $t_{\text{major}} = 19.207$  min.

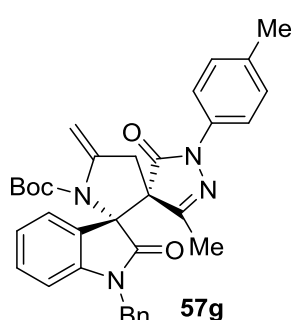
**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-ethyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1''-phenyl-1',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57c)**



Bispirocyclická sloučenina **57c** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 82 % výtěžku (45,1 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,73 – 7,66 (m, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 5H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,27 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 4H), 7,19 – 7,14 (m, 3H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,71 – 4,61 (m, 1H), 4,17 (dt,  $J$  = 15,1, 2,4 Hz, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 3,14 (d,  $J$  = 15,0 Hz, 1H), 0,79 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{C}}$  = 173,4, 172,1, 156,7, 144,1, 143,1, 138,2, 136,6, 132,7, 131,4, 130,7, 129,9 (2C), 129,5 (3C), 129,5 (2C), 129,3 (2C), 129,2 (2C), 128,7, 126,6, 125,9, 125,2, 125,0, 123,3, 120,1 (2), 110,5, 92,9, 83,0 62,1, 44,1, 35,2, 27,5 (3C) ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = 35,8° (c = 0,6 in CH<sub>3</sub>CN). **IC** (KBr):  $\nu$  = 3060, 3032, 3005, 2976, 2931, 2871, 1954, 1724, 1647, 1612, 1597, 1543, 1489, 1468, 1456, 1444, 1379, 1367, 1352, 1304, 1269, 1255, 1184, 1161, 1103, 1028, 1012, 978, 945, 922, 889, 845, 806, 754, 692, 669, 652, 640, 623, 550, 530, 503, 490 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 611,2653, nalezeno: 611,2646. **Diastereoselektivita**: *d.r.* = >20:1. **HPLC**: *e.e.* = 18 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V$  = 1,0 mL/min,  $\lambda$  = 220 nm,  $t$  = 25 °C):  $t_{\text{minor}}$  = 6,278 min,  $t_{\text{major}}$  = 12,955 min.

**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-methyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1''-(p-tolyl)-1',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57g)**

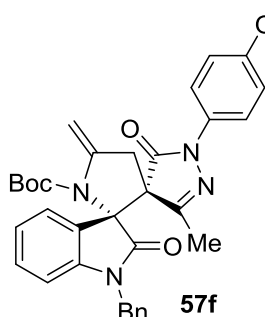


Bispirocyclická sloučenina **57g** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 65 % výtěžku (35,8 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,46 (dd,  $J$  = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 3H), 6,96 (td,  $J$  = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,69 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 5,59 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 5,04 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 4,70 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 4,59 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 3,61 (dt,  $J$  = 15,1, 2,4 Hz, 1H), 2,84 (d,  $J$  = 15,1 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 0,98 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CD)  $\delta_{\text{C}}$  = 174,0, 169,6, 160,0, 151,9, 144,4, 144,0, 137,0, 136,0, 136,0, 130,8, 130,2 (2C), 129,5, (2C), 129,1 (2C), 128,6, 126,2, 124,5, 123,0, 119,8 (2C), 110,4, 93,7, 83,1, 74,1, 62,1, 45,1, 35,1, 27,7 (3C),

20,9, 17,1 ppm.  $[\alpha]_D^{rt} = +28.2^\circ$  ( $c = 0.82$  in  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). **IC** (KBr):  $\nu = 3061, 3028, 3004, 2977, 2926, 2866, 1724, 1646, 1613, 1512, 1485, 1467, 1455, 1437, 1395, 1371, 1347, 1302, 1254, 1183, 1159, 1126, 1108, 1084, 943, 848, 818, 746, 698, 510 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_4$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 585,2472, nalezeno: 585,2477. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 99 \%$ , IG kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0 \text{ mL/min}$ ,  $\lambda = 220 \text{ nm}$ ,  $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 47,253 \text{ min}$ ,  $t_{\text{major}} = 54,196 \text{ min}$ .

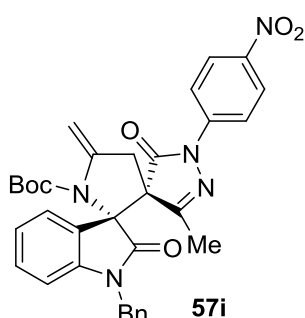
**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-1'-(4-methoxyphenyl)-3''-methyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57f)**



Bispirocyclická sloučenina **57f** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 60 % výtěžku (33 mg).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{H}} = 7,49 - 7,44$  (m, 2H), 7,38 – 7,28 (m, 5H), 7,24 (dd,  $J = 7,6, 1,2 \text{ Hz}$ , 1H), 7,18 (td,  $J = 7,8, 1,2 \text{ Hz}$ , 1H), 6,97 (td,  $J = 7,6, 1,0 \text{ Hz}$ , 1H), 6,89 – 6,83 (m, 2H), 6,70 (dd,  $J = 7,9, 1,1 \text{ Hz}$ , 1H), 5,59 (d,  $J = 2,5 \text{ Hz}$ , 1H), 5,04 (d,  $J = 15,6 \text{ Hz}$ , 1H), 4,70 (q,  $J = 1,0 \text{ Hz}$ , 1H), 4,60 (d,  $J = 15,6 \text{ Hz}$ , 1H), 3,75 (s, 3H), 3,61 (dt,  $J = 15,1, 2,5 \text{ Hz}$ , 1H), 2,83 (dt,  $J = 15,2, 0,9 \text{ Hz}$ , 1H), 2,23 (s, 3H), 0,98 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta_{\text{C}} = 174,0, 169,4, 159,9, 158,3, 151,9, 144,4, 144,1, 137,0, 131,6, 130,8, 129,5$  (2C), 129,1 (2C), 128,6, 126,2, 124,5, 123,0, 121,8 (2C), 114,9 (2C), 110,4, 93,7, 83,1, 74,2, 61,9, 56,1, 45,1, 35,7, 27,7 (3C), 17,1 ppm.  $[\alpha]_D^{rt} = +42.1^\circ$  ( $c = 0.7$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). **IC** (KBr):  $\nu = 3086, 3060, 3030, 2976, 2933, 2871, 2837, 1732, 1647, 1612, 1585, 1512, 1489, 1468, 1456, 1441, 1392, 1369, 1346, 1298, 1250, 1182, 1163, 1128, 1109, 1086, 1055, 1030, 943, 901, 831, 748, 698, 681, 667, 634, 615, 592, 553, 525, 492, 463 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_5$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 601,2421 nalezeno: 601,2427. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 99 \%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0 \text{ mL/min}$ ,  $\lambda = 245 \text{ nm}$ ,  $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{minor}} = 17,830 \text{ min}$ ,  $t_{\text{major}} = 19,674 \text{ min}$ .

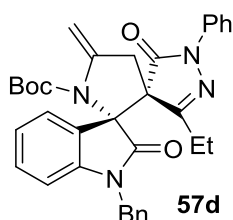
**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-methyl-5'-methylene-1''-(4-nitrophenyl)-2,5''-dioxo-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57i)**



Bispirocyclická sloučenina **57i** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 55 % výtěžku (30,3 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$  = 8,20 – 8,15 (m, 2H), 7,88 – 7,81 (m, 2H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,20 (td,  $J$  = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,00 (td,  $J$  = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H), 5,64 – 5,52 (m, 1H), 5,05 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,57 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 3,56 (dt,  $J$  = 15,3, 2,2 Hz, 1H), 2,98 (d,  $J$  = 15,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,01 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{C}}$  = 173,6, 170,7, 161,3, 151,7, 146,9, 145,1, 143,8, 143,4, 136,9, 131,1, 129,6 (2C), 129,1 (2C), 128,7, 126,2, 125,8 (2C), 124,6, 123,4, 118,7(2), 110,5, 93,9, 83,3, 74,1, 62,2, 45,0, 35,4, 27,8 (3C), 17,0 ppm.  $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{rt}}$  = 85° (c = 1.0 v CH<sub>3</sub>CN). **ĪČ** (KBr):  $\nu$  = 3116, 3087, 3062, 3030, 3003, 2974, 2929, 2868, 1728, 1647, 1612, 1593, 1516, 1489, 1468, 1437, 1392, 1367, 1336, 1300, 1271, 1184, 1161, 1126, 1111, 1084, 1059, 1030, 1001, 943, 901, 852, 820, 800, 750, 700, 638, 615, 580, 553, 526, 499, 463 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>6</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 616,2166, nalezeno: 616,2157. **Diastereoselektivita**:  $d.r.$  = >20:1. **HPLC**:  $e.e.$  = 99 %, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V$  = 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 210 nm,  $t$  = 25 °C):  $t_{\text{minor}}$  = 19,219 min,  $t_{\text{major}}$  = 27,502 min.

**tert-butyl (3R,3'S)-1-benzyl-3''-ethyl-5'-methylene-2,5''-dioxo-1''-phenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (57d)**

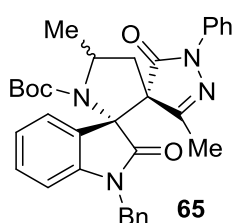


Bispirocyclická sloučenina **57d** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako světle-žlutý olej v 82 % výtěžku (45,1 mg).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,46 (dd,  $J$  = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,36 – 7,27 (m, 5H), 7,16 (tdd,  $J$  = 7,7, 4,2, 1,2 Hz, 3H), 6,97 (td,  $J$  = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 6,71 – 6,66 (m, 1H), 5,59 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 5,05 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 4,69 (d,  $J$  = 1,5 Hz, 1H), 4,59 (d,  $J$  = 15,6 Hz, 1H), 3,60 (dt,  $J$  = 15,2, 2,4 Hz, 1H), 2,84 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1H), 2,61 (q,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 1,25 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)  $\delta_{\text{C}}$  = 174,0, 170,0, 164,0, 151,9, 144,4, 144,0, 138,6, 137,0, 130,8, 129,8 (2C), 129,5 (2C), 129,1 (2C), 128,6,

126,3, 126,2, 124,5, 123,1, 119,7 (2C), 110,4, 93,7, 83,1, 74,4, 62,2, 45,1, 35,3, 27,7 (3C), 24,3, 9,3 ppm.  $[\alpha]_D^{25} = +21.1^\circ$  ( $c = 0.71$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). **ÍČ** (KBr):  $\nu = 3062, 3032, 2978, 2935, 2879, 1954, 1738, 1647, 1612, 1597, 1498, 1489, 1468, 1435, 1338, 1254, 1184, 1165, 1128, 1109, 1092, 1057, 1030, 1012, 972, 943, 928, 903, 847, 789, 750, 723, 692, 671, 642, 633, 615, 553, 528, 507, 492, 465, 434 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 563,2653, nalezeno 563,2647. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = >20:1$ . **HPLC**:  $e.e. = 98 \%$ , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0 \text{ mL/min}$ ,  $\lambda = 210 \text{ nm}$ ,  $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ):  $t_{\text{major}} = 15,959 \text{ min}$ ,  $t_{\text{minor}} = 21,237 \text{ min}$ .

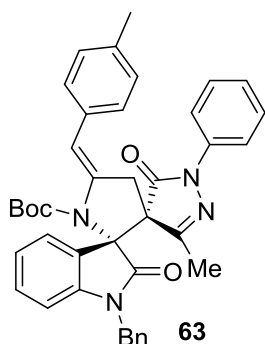
**tert-butyl** (3R,3'S)-1-benzyl-3'',5'-dimethyl-2,5''-dioxo-1''-phenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (**65**)



Bispirocyclická sloučenina **65** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako směs dvou diastereomerů (2:1/**65a**:**65b**), světle-žlutý olej v celkovém 60 % výtěžku.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (diastereomer – H (**65a**), diastereomer – H' (**65b**):  $\delta_{\text{H}} = 7.78$  (dd,  $J = 8.7, 1.1 \text{ Hz}$ , 2H'), 7.56 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J = 6.4 \text{ Hz}$ , 2H + 2H'), 7.37 – 7.27 (m, 5H + 5H'), 7.21-7.16 (m, 1H + 1H'), 7.10-7.02 (m, 2H + 2H'), 6.91 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.64 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H'), 6.54 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H), 5.26 (d,  $J = 15.0 \text{ Hz}$ , 1H'), 5.04 (d,  $J = 15.6 \text{ Hz}$ , 1H + 1H'), 4.67 (d,  $J = 15.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.51 (dt,  $J = 9.1, 6.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H'), 2.94 (dd,  $J = 13.0, 9.5 \text{ Hz}$ , 1H), 2.56 (dd,  $J = 12.9, 7.2 \text{ Hz}$ , 1H') 2.45 (s, 3H + 3H'), 2.27 (ddd,  $J = 12.9, 7.8, 5.3 \text{ Hz}$ , 1H + 1H'), 1.80 (d,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 3H), 1.70 (d,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 3H'), 1.23 (s, 9H'), 0.89 (s, 9H) ppm. **ÍČ** (KBr):  $\nu/\text{cm}^{-1} = 3060, 3032, 3002, 2976, 2929, 2870, 1736, 1709, 1612, 1597, 1498, 1489, 1467, 1451, 1363, 1347, 1306, 1259, 1182, 1151, 1130, 1097, 1082, 1022, 997, 980, 926, 906, 891, 847, 829, 791, 752, 692, 638, 615, 577, 552, 507, 459 \text{ cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 551,2653, nalezeno: 551,2648. **Diastereoselektivita**:  $d.r. = 2:1$ . **HPLC**:  $e.e. =$  diastereomer **65a** 99%, diastereomer **65b** 98% , IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20,  $V = 1.0 \text{ mL/min}$ ,  $\lambda = 255 \text{ nm}$ ,  $t = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ):  $t_{(33a)\text{major}} = 11,323 \text{ min}$ ,  $t_{(33a)\text{minor}} = 16,693 \text{ min}$ ,  $t_{(33b)\text{minor}} = 18,338 \text{ min}$ ,  $t_{(33b)\text{major}} = 19,829 \text{ min}$ ,

***tert*-butyl (3*R*,3'*S*)-1-benzyl-3''-methyl-5'-((*E*)-4-methylbenzylidene)-2,5''-dioxo-1''-phenyl-1'',5''-dihydrodispiro[indoline-3,2'-pyrrolidine-3',4''-pyrazole]-1'-karboxylát (63)**



Bispirocyclická sloučenina **63** byla připravena dle obecného postupu **D** a byla získána jako žlutý olej v 50 % výtěžku (58,3 mg). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,56 – 7,52 (m, 2H), 7,48 (td, *J* = 6,8, 5,8, 2,1 Hz, 3H), 7,30 – 7,26 (m, 4H), 7,25 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 5H), 6,94 (td, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 14,8, 2,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, *J* = 14,9, 0,8 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 0,97 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> = 173,2, 168,5, 159,1, 151,2, 143,4, 137,6, 137,5, 136,0, 135,6, 134,8, 130,2, 130,1, 129,2 (2C), 128,8 (2C), 128,8 (2C), 128,6 (2C), 128,5 (2C), 127,9, 125,4, 125,2, 122,9, 122,3, 119,2, 112,2, 109,8, 82,6, 72,8, 62,0, 45,0, 33,1, 27,7 (3C), 21,3, 17,1 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 153,3 ° (c = 0,3 v CHCl<sub>3</sub>). **IČ** (KBr): ν/cm<sup>-1</sup> = 3062, 3026, 2978, 2924, 2866, 1716, 1647, 1612, 1597, 1498, 1489, 1468, 1456, 1437, 1367, 1323, 1304, 1263, 1182, 1149, 1126, 1105, 1105, 1082, 1053, 1022, 1003, 939, 910, 854, 827, 810, 791, 754, 698, 642, 577, 553, 509, 457 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>40</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>4</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 661,2785, nalezeno 661,2781. **HPLC**: *e.e.* = 99%, IA kolona s chirální stacionární fází (mobilní fáze: heptan/iso-propanol, 80:20, *V* = 1.0 mL/min, λ = 210 nm, *t* = 25 °C): *t*<sub>minor</sub> = 7,134 min, *t*<sub>major</sub> = 15,254 min.

## 5. Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na nalezení vhodných reakčních podmínek asymetrické sekvenční Mannich/hydroaminační reakce oxindolového iminu **54** a derivátů pyrazolonu **53a-j** k přípravě enantioměrně čistých bispicyklických sloučenin.

V první části práce byly připraveny komerčně nedostupné pyrazolony **53a-j** a ketimin **54** s dobrými výtěžky (55-75 %). Následně na modelové reakci pyrazolonu **53a** s ketiminem **54** byla provedena optimalizace reakčních podmínek pro asymetrickou organokatalytickou Mannichovu reakci. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití katalyzátoru **K** (1 mol%) v toluenu při 0 °C a 5A molekulárních sít jako aditiva. Dále byl studován rozsah reakce. Bylo zjištěno, že reakce poskytuje různě substituované Mannichovy produkty **55a-j** v dobrém až excelentním výtěžku (55-99 %), s dobrou až výbornou diastereoselektivitou (2,5:1 až <20:1 *d.r.*), a ve většině případů enantioselektivita dosahovala excelentních hodnot (99 %). U připraveného Mannichova produktu **55x** se podařilo určit absolutní konfiguraci na obou stereogenních centrech.

V druhé části byla studována hydroaminační reakce Mannichova produktu **55a** katalyzovaná komplexními sloučeninami zlata za vzniku bispicyklického produktu **57a-j**. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití katalyzátoru **II** (5 mol%) za přítomnosti 5A molekulárních sít v toluenu. Za těchto podmínek poskytovala hydroaminační reakce *exo*-cyklický produkt **57a** ve výtěžku 72 % a enantiomerním přebytku 99 % s *exo-endo* selektivitou (12:1). Dále byl studován rozsah reakce. Bylo zjištěno, že reakce poskytuje *exo*-cyklické produkty **57a-j** v dobrých výtěžcích (48-82 %) a dobrou až výbornou *exo-endo* selektivitou (2:1 až <20:1) beze změny optické čistoty produktů. U připraveného *exo*-cyklického produktu **57a** se podařilo určit též absolutní konfiguraci na obou stereogenních centrech.

V třetí části bylo studováno provedení „one-pot“ sekvenční Mannich/hydroaminační reakce pyrazolonu **53a** a ketiminu **54**. Nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití katalyzátoru **II** (5 mol%), 5A molekulárních sít a BF<sub>3</sub>·O(Et)<sub>2</sub> (3 mol%) jako aditiva k deaktivaci katalyzátoru **K**. Za těchto podmínek poskytovala „one-pot“ sekvenční Mannich/hydroaminační reakce *exo*-cyklické produkty **57a-j** ve velmi dobrých výtěžcích (40-70 %) a dobrou až výbornou *exo-endo* selektivitou (1:1 až <20:1) spolu s excelentní enantioselektivitou (19-99 %) ve většině případů.

V poslední části diplomové práce bylo úspěšně provedeno několik následných transformací bispirocyclické sloučeniny **57a**, čímž byly demonstrovány různé možnosti modifikace zmíněného finálního produktu.

## 6. Seznam použité literatury

- <sup>1</sup> a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.  
b) Enders, d.; Grondal, C.; Huttl, M. R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581  
c) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Synthesis*, **2007**, *14*, 2065–2092.  
d) MacMillan, D.W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304–308.  
e) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47.  
f) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.  
<sup>2</sup> a) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 1–13.  
b) Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807–1821.  
c) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548–557.  
d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569.  
<sup>3</sup> a) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534–541.  
b) Marion, N.; Díes-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000.  
c) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691–2698.  
d) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314–325.  
<sup>4</sup> a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.  
b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *12*, 1929–1982.  
c) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Ieawsuwan, W.; Atodiresei, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720  
<sup>5</sup> a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289–296.  
b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.  
c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198.  
d) Takemoto, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593–601.  
e) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890–6899.  
<sup>6</sup> a) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314–325.  
b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167–178.  
<sup>7</sup> a) Fürstner, A.; Davies, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449.  
b) Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395–403.  
c) Muzart, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815–5849.  
d) Kirsch, S. F. *Synthesis* **2008**, *20*, 3183–3204.  
e) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232–5241.  
<sup>8</sup> Crone, B.; Kirsch, S. F. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3514–3522.  
<sup>9</sup> Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365–2379.  
<sup>10</sup> Binder, J. T.; Crone, B.; Haug, T. T.; Menz, H.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1025–1028.  
<sup>11</sup> Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Armiz, C.; Kobbelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1750–1753  
<sup>12</sup> Zweifel, T.; Hollmann, D.; Prger, B.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1624–1629.  
<sup>13</sup> Belot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923–8926.  
<sup>14</sup> Khin, C.; Hashmi, A. S. K.; Rominger, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1063–1069.  
<sup>15</sup> Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796–10797.  
<sup>16</sup> Loh, C. C. J.; Badorrek, J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409–13414.  
<sup>17</sup> Monge, D.; Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9478–9484.  
<sup>18</sup> Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496–499.  
<sup>19</sup> Hashmi, A. S. K. *Nature* **2007**, *449*, 292–293.  
<sup>20</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*, 4107–4115.  
<sup>21</sup> Urban, M.; Franc, M.; Hofmanová, M.; Veselý, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9077.  
<sup>22</sup> Franc, M.; Urban, M.; Císařová I.; Veselý J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7309–7314.  
<sup>23</sup> Chen, X.; Chen, H.; Ji, X.; Jiang, H.; Yao, Z.-J.; Liu, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1846–1849.  
<sup>24</sup> Barber, D. M.; Ďuriš, A.; Thompson, A. L.; Sanganee, H. J.; Dixon, D. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 634–638.  
<sup>25</sup> Jung, Y. C.; Mishra, R. K.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2231–2234.  
<sup>26</sup> Queignec, R.; Kirschleger, B.; Lambert, F.; Aboutaj, M. *Arkivoc* **2005**, *15*, 105.