

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

Studijní program: Organická chemie



**Bc. Andrea Vopálenská**

**Enantioselektivní příprava spirooxindolů**

Enantioselective synthesis of spirooxindoles

Diplomová práce

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

Praha, 2022

**Prohlášení:**

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

V Praze, 26. 8. 2022

Andrea Vopálenská

## Poděkování

Na prvním místě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D. za možnost vypracování diplomové práce v jeho skupině asymetrické syntézy. Děkuji mu za jeho čas strávený při diskuzích a za odborné a trpělivé vedení této práce.

Velký dík patří také RNDr. Vojtěchu Dočekalovi za cenné rady během syntetické práce v laboratoři, podnětné diskuze ohledně projektu a také za následnou pečlivou korekturu této diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Ladislavu Lóškovi za ochotné sdílení jeho laboratorního vybavení a za šíření pozitivní energie v laboratoři. Poděkování patří i ostatním členům laboratoře za mnohé tipy a rady a za vytváření pohodové atmosféry.

Dále děkuji RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za měření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za měření specifických optických otáčivostí, Mgr. Michalu Urbanovi, Ph.D. za měření IČ spekter a RNDr. Ivane Císařové, CSc. za určení absolutní konfigurace pomocí rentgenostrukturní analýzy.

V neposlední řadě bych ráda poděkovala své rodině a nejbližším za neustálou podporu a motivaci během mého studia.

## **Abstrakt**

Tato diplomová práce se zabývá enantioselektivní syntézou spiro[cyklopentanoxindolů]. K tomu byla využita asymetrická reakce 3-alkylidenoxindolů s 1-brom-3-nitropropanem katalyzovaná bifunkčními organokatalyzátory.

První část práce je věnována přípravě navržených výchozích 3-alkylidenoxindolů a 1-brom-3-nitropropanu. V druhé části byly optimalizovány reakční podmínky enantioselektivní syntézy chirálních spirooxindolů a následně byl za optimalizovaných podmínek studován rozsah použití metody na vybraných substrátech.

## **Klíčová slova**

Organokatalýza, asymetrická syntéza, spirooxindoly, bifunkční katalyzátor.

## **Abstract**

This diploma thesis is focused on the enantioselective synthesis of spiro[cyclopentane-oxindoles] from 3-alkylideneoxindoles and 1-bromo-3-nitropropane catalyzed by chiral bifunctional organocatalysts.

The first part of this work is devoted to the preparation of the proposed starting 3-alkylideneoxindoles and 1-bromo-3-nitropropane. In the second part, the reaction conditions of the enantioselective synthesis of chiral spirooxindoles were optimized, and then the scope of the method's use on selected substrates was studied under the optimized conditions.

## **Key words**

Organocatalysis, asymmetric synthesis, spirooxindoles, bifunctional catalyst.

## Obsah

<b>Seznam zkratk</b> .....	7
<b>1. Úvod</b> .....	9
1.1. Spirocyklické oxindoly .....	9
<b>2. Současný stav problematiky</b> .....	10
2.1 Organokatalytické metody pro přípravu spirooxindolů .....	11
2.1.1 [3+2] Cykloadiční reakce katalyzované Lewisovou bází.....	12
2.1.2 NHC katalýza .....	15
2.1.3 Katalýza sekundárními aminy .....	18
2.1.4 Nekovalentní katalýza .....	22
<b>3. Cíle práce</b> .....	27
<b>4. Výsledky a diskuse</b> .....	28
4.1 Příprava výchozích látek.....	28
4.1.1 Příprava 1-brom-3-nitropropanu .....	28
4.1.2 Příprava 3-alkylidenoxindolů .....	29
4.2 Optimalizace reakčních podmínek.....	32
4.3 Studium rozsahu organokatalytické spirocyklizační reakce .....	40
<b>5. Experimentální část</b> .....	45
5.1 Obecné poznatky k experimentální části.....	45
5.2 Příprava výchozích látek.....	47
5.2.1 Příprava 1-brom-3-nitropropanu .....	47
5.2.2 Obecný postup I: Příprava Wittigových činidel .....	48
5.2.3 Příprava 3-alkylidenoxindolů .....	50
5.3 Obecný postup V: Organokatalytická reakce.....	59
<b>6. Závěr</b> .....	72
<b>7. Seznam literatury</b> .....	73

## Seznam zkratek

Ac – acetyl

Ar – aryl

ATR – infračervená spektroskopie s technikou zeslabeného úplného odrazu

Bn – benzyl

Boc – *tert*-butyloxykarbonyl

*t*-Bu – *tert*-butyl

CD – cinchonidin

CN – cinchonin

1,2-DCE – dichlorethan

DCM – dichlormethan

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamin

DMAP – 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridin

DMF – *N,N*-dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

dr – diastereomerní poměr

E – elektrofil

EDG – elektronově donující skupina

*ee* – enantiomerní přebytek

EI – elektronová ionizace

ekv. – ekvivalent

ESI – ionizace elektrosprejem

Et – ethyl

EWG – elektronově akceptorní skupina

HPLC – vysokoúčinná kapalinová chromatografie

HRMS – hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením

IČ – infračervená spektroskopie

MBH – Morita-Baylis-Hillman

Me – methyl

MTBE – (*tert*-butyl)methylether

NBS – *N*-bromsukcinimid

NHC – *N*-heterocyklické karbeny

NMR – nukleární magnetická rezonance

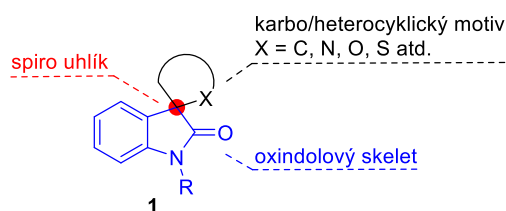
Nu – nukleofil  
n.d. – není definováno  
Ph – fenyl  
QD – chinidin  
QN – chinin  
RVO – rotační vakuová odparka  
TBDMS – *tert*-butyldimethylsilyl  
THF – tetrahydrofuran  
TMS – trimethylsilyl  
TLC – chromatografie na tenké vrstvě  
 $t_R$  – retenční čas  
Ts – *p*-toluensulfonyl  
t.t. – teplota tání  
UV – ultrafialové záření



# 1. Úvod

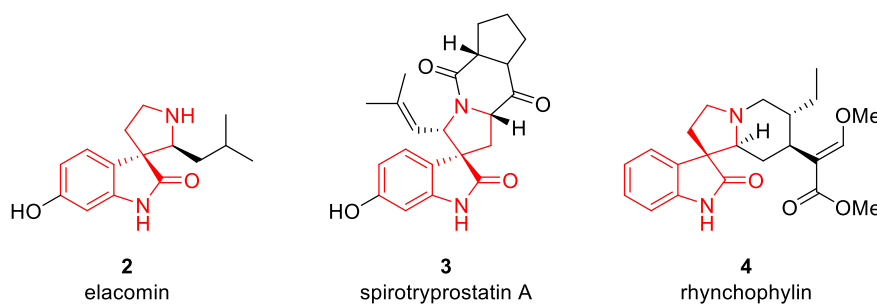
## 1.1. Spirocyklické oxindoly

Opticky aktivní spirocyklické oxindoly (spirooxindoly **1**) jsou přirozeně se vyskytující sloučeniny s jedinečnými strukturálními vlastnostmi. Klíčovou strukturální charakteristikou spirooxindolů je kvarterní spiro uhlík, který se nachází v poloze 3 oxindolu a spojuje ho s dalším (hetero)cyklem (Obrázek 1). Přítomnost spiro uhlíku zaručuje vysokou rigiditu celé molekuly a zároveň neplanární uspořádání heterocyklů, což se ukázalo jako výhodné při interakcích s biologickými cíli v porovnání s planárními sloučeninami.<sup>1</sup>



**Obrázek 1:** Struktura spirocyklického oxindolu

Spirooxindolový strukturální motiv je přítomen v různých přírodních látkách jako jsou například alkaloidy, které jsou díky jejich potencionální biologické aktivitě předmětem zájmu jak na poli syntetické organické, tak medicínální chemie (Obrázek 2).<sup>2</sup> Například alkaloid elacomin (**2**) vykazuje protinádorovou aktivitu,<sup>3</sup> spirotryprostatin A (**3**) vykazuje protirakovinové účinky<sup>4</sup> a rhynchophyllin (**4**) neuroprotektivní chování.<sup>5</sup>



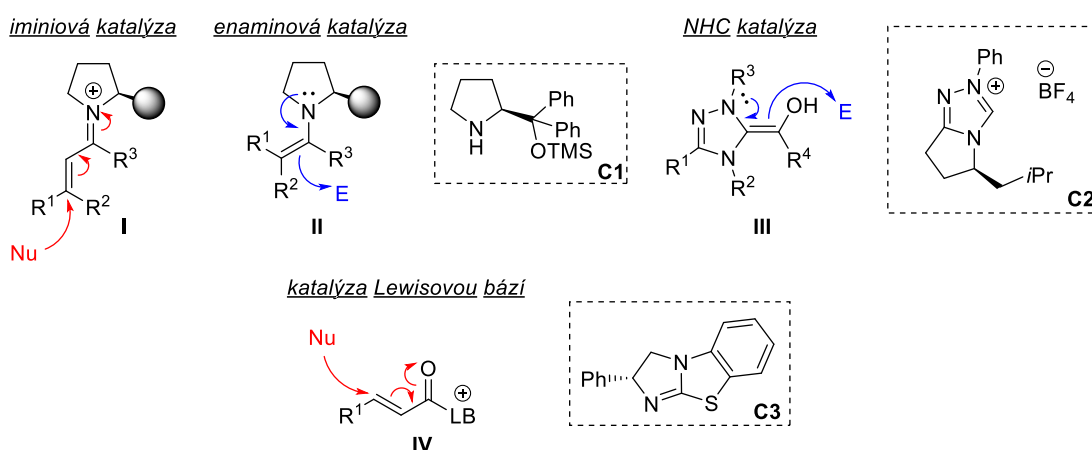
**Obrázek 2:** Přírodní látky obsahující spirooxindolový skelet

Spirooxindolový systém, s přesně definovaným rigidním uspořádáním v prostoru, je díky propojení vlastností oxindolu a dalších heterocyklů potenciálně vhodným strukturálním motivem pro vývoj nových účinných látek. Ovšem z důvodu omezeného přístupu ke spirooxindolům zatím nejsou mezi léčivy často zastoupeny.<sup>6</sup>

## 2. Současný stav problematiky

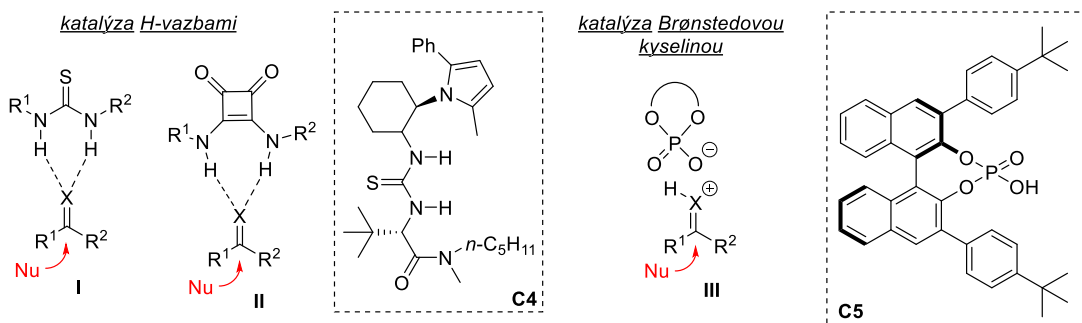
Jelikož spirooxindoly představují významné heterocyklické sloučeniny strukturně blízké indolovému skeletu v biologických systémech, nemalá pozornost se v poslední době věnuje jejich přípravě pomocí stereoselektivních (katalytických) metod.<sup>7</sup>

Jedním z přístupů může být asymetrická organokatalýza, která k asymetrické indukci transformací využívá malé opticky čisté organické sloučeniny. Právě organokatalýza se ukázala jako vhodná metodologie používaná pro přípravu spirooxindolů díky svému atomově ekonomickému přístupu. Organokatalyzátory lze z mechanistického hlediska dělit podle povahy interakce se substrátem. V případě vzniku kovalentní vazby mezi katalyzátorem a substrátem hovoříme o kovalentní aktivaci. Pro tuto aktivaci se používají například chirální *N*-heterocyklické karbeny (NHC)<sup>8</sup> nebo Lewisovy báze (sekundární,<sup>9</sup> terciární<sup>10</sup> aminy či terciárními fosfiny<sup>11</sup>) (Obrázek 3).



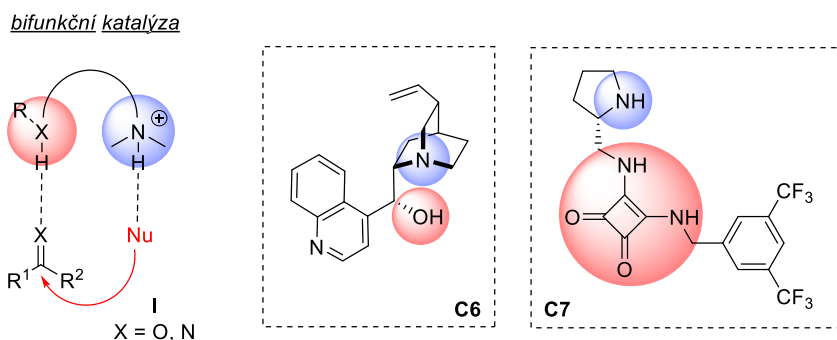
**Obrázek 3:** Kovalentní aktivace substrátu a vybrané reakční intermediáty

Druhá třída organokatalyzátorů k aktivaci substrátu využívá vzniku nekovalentní vazby.<sup>12</sup> Chirální organické sloučeniny, které vystupují jako donory vodíkové interakce mohou interagovat se substráty vystupující jako akceptory vodíkové interakce a katalyzovat tak různé transformace. V závislosti na stupni přenosu protonu v tranzitním stavu můžeme rozlišit katalýzu vodíkovými vazbami<sup>13</sup> a katalýzu Brønstedovou kyselinou (Obrázek 4).<sup>14</sup>



**Obrázek 4:** Nekovalentní aktivace substrátu a vybrané reakční intermediáty

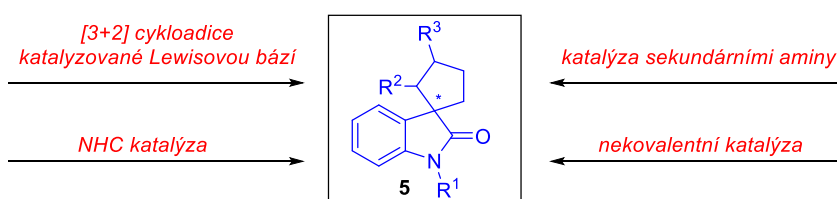
Pokud katalyzátor obsahuje dvě katalytická centra aktivující obě výchozí látky hovoříme o bifunkčním katalyzátoru. Příkladem jsou bifunkční katalyzátory, které obsahují jak donor vodíkové interakce (značený červeně – hydroxyl, resp. amid kyseliny čtverečné), tak akceptor vodíkové interakce (značený modře – sekundární, resp. terciární amin) (Obrázek 5). Prostřednictvím vícenásobných aktivací tak dochází k asymetrické indukci transformace.<sup>15</sup>



**Obrázek 5:** Aktivace substrátu pomocí bifunkčního organokatalyzátoru

## 2.1 Organokatalytické metody pro přípravu spirooxindolů

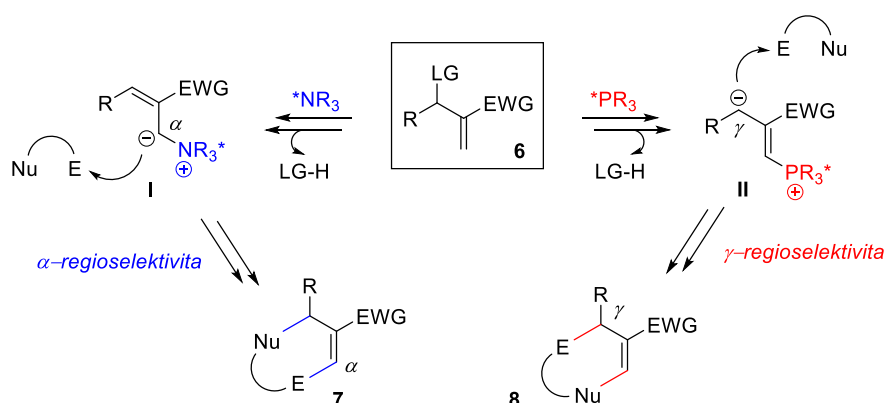
V následujících podkapitolách bude věnovaná pozornost jednotlivým přístupům k přípravě karbocyklických spirooxindolů s pětičlenným kruhem **5**. Tyto přístupy zde budou rozděleny na základě použité organokatalytické metody na kovalentní katalýzu, která je zastoupena [3+2] cykloadicemi katalyzovanými Lewisovou bází, NHC katalýzu, katalýzu sekundárními aminy a nekovalentní katalýzu (Schéma 1).



**Schéma 1:** Organokatalytické přístupy k enantiomerně obohaceným oxindolům

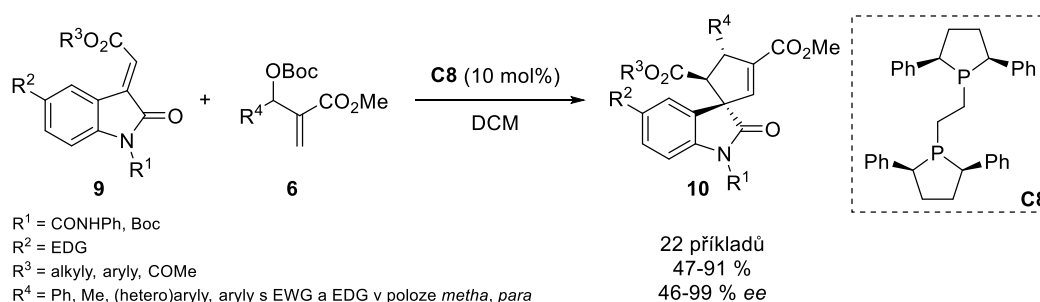
### 2.1.1 [3+2] Cykloadiční reakce katalyzované Lewisovou bází

Významný přístup pro konstrukci spirooxindolů s pětičlenným kruhem je [3+2] cykloadice Morita-Baylis-Hillmanových (MBH) karbonátů **6** katalyzovaná Lewisovou bází (například terciárními fosfiny či aminy). Volbou Lewisovy báze lze ovlivňovat regioselektivitu reakce. Použití terciárního fosfinu má za následek  $\gamma$ -regioselektivní nukleofilní atak vzniklého zwitteriontu na elektrofil **II**. Zatímco u terciárního aminu je regioselektivita opačná, tedy probíhá  $\alpha$ -regioselektivní nukleofilní atak vzniklého zwitteriontu na elektrofil **I** (Schéma 2). V následujícím textu budou uvedeny příklady transformací.



**Schéma 2:** Regioselektivita nukleofilního ataku zwitteriontu na elektrofil

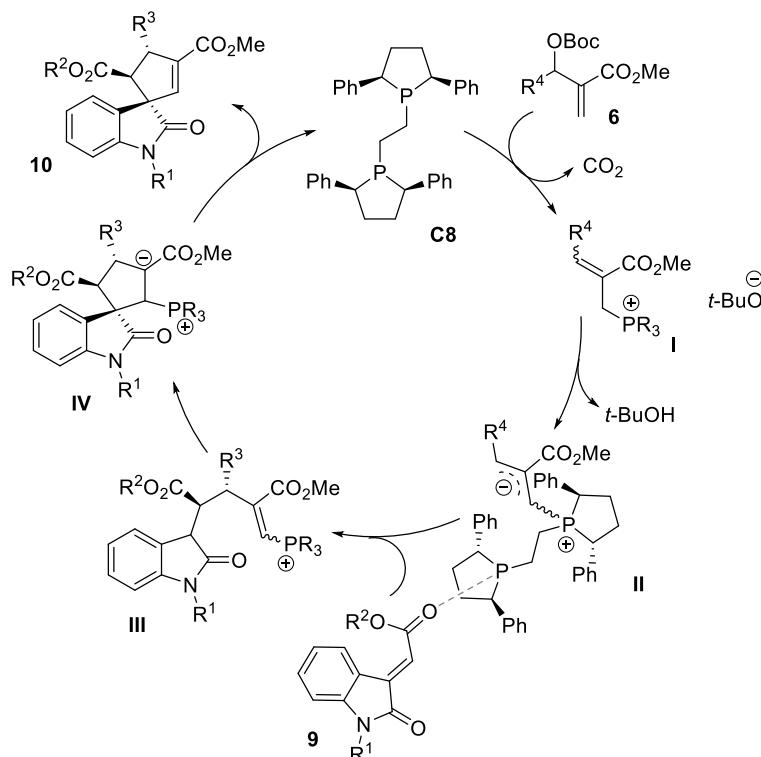
V roce 2011 Barbas III a kol. popsali [3+2] cykloadiční reakci 3-alkylidenoxindolů **9** s MBH karbonáty **6** za katalýzy chirálním terciárním fosfinem **C8**.<sup>16</sup> Spiro[cyklopentan-oxindoly] **10** byly získány ve vysokých výtěžcích (47-91 %) a s výbornými enantioselektivitami (46-99 % *ee*) (Schéma 3).



**Schéma 3:** [3+2] Cykloadiční reakce katalyzovaná chirálním fosfinem

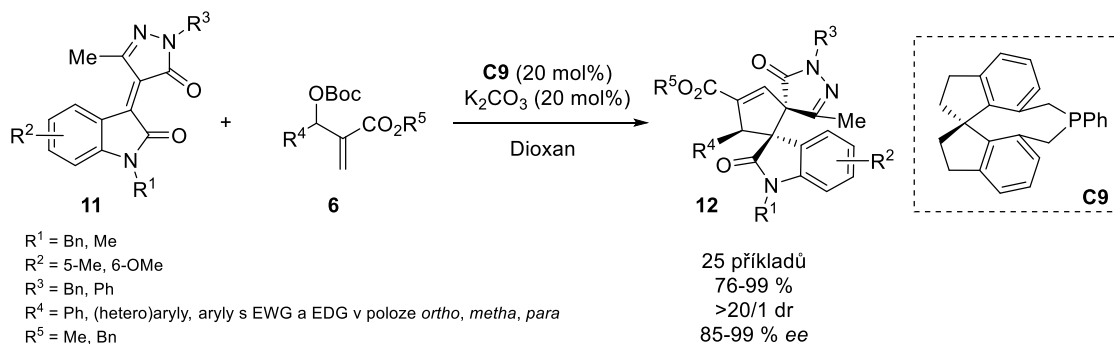
Reakce je zahájena dekarboxylací MBH karbonátu **6** prostřednictvím  $S_N2'$  substituční reakce s fosfinem **C8** (adičně-eliminační proces), což vede ke vzniku **I** a *tert*-butoxidového aniontu, který deprotonuje intermediát **I** na nukleofilní ylid **II**.

Následuje regioselektivní  $\gamma$ -nukleofilní atak ylidu **II** na 3-alkylidenoxindol **9** (pravděpodobně nekovalentně aktivovaný fosfinem) poskytující intermediát **III**, který poté podléhá intramolekulární anulační reakci na intermediát **IV**. Eliminace terciárního fosfinu intermediátu **IV** vede ke vzniku spirooxindolu **10** (Schéma 4).



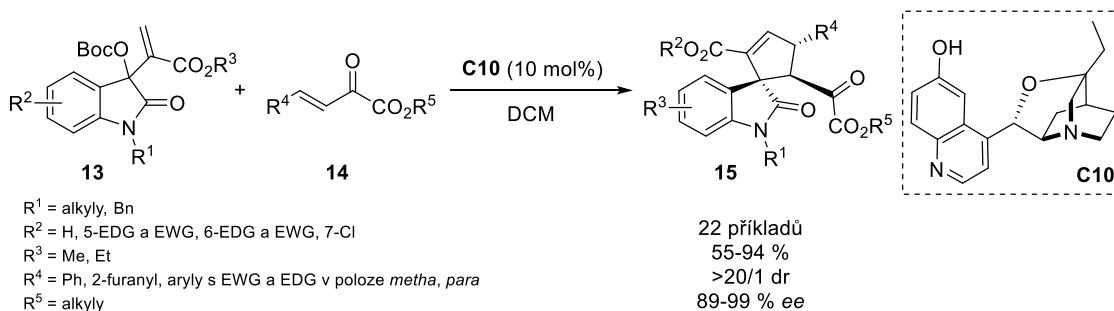
**Schéma 4:** Předpokládaný mechanismus [3+2] cykloadiční reakce katalyzované chirálním fosfinem

Rozsah použití této metody není omezen pouze na elektronově deficitní alkenylestery odvozené od oxindolu. Lu, Ullah a kol. využili pyrazolonové deriváty oxindolu **11** pro reakci s MBH karbonáty **6** v přítomnosti chirálního terciárního fosfinu **C9** (Schéma 5).<sup>17</sup> Reakce poskytla bispiro[cyklopenten-pyrazolon-oxindoly] **12** obsahující dvě kvartérní stereogenní centra. Klíčová je zde nukleofilní adice z  $\gamma$ -polohy zwitteriontu na více elektrondeficitní uhlík alkeny **11**. Bispirocyclické produkty **12** této asymetrické reakce byly získány ve vysokých výtěžcích (76-99 %), excelentních diastereoselektivitách ve všech případech (>20/1 dr) a s vysokou optickou čistotou (85-99% *ee*).



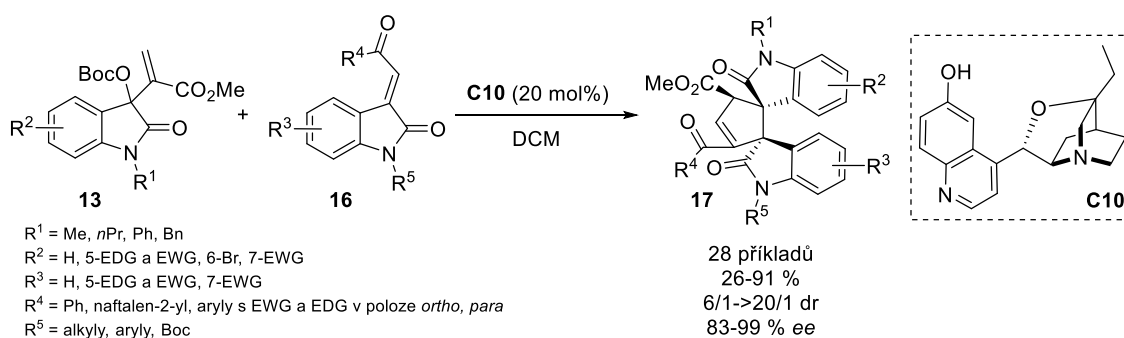
**Schéma 5:** [3+2] Cykloadiční reakce katalyzovaná chirálním fosfinem

Jiná regioselektivita je popsána v [3+2] cykloadiční reakci MBH karbonátů **13** odvozených od isatinu s  $\beta,\gamma$ -nenasycenými  $\alpha$ -ketoestery **14** v přítomnosti chirálního terciárního aminu ( $\beta$ -isokupreidinu **C10**) (Schéma 6).<sup>18</sup> Za katalýzy chirálním terciárním aminem **C10** dochází ke vzniku zwitteriontu z MBH karbonátu, který z  $\alpha$ -polohy atakuje alken **14**. Následuje intramolekulární cyklizace za vzniku finálních  $\alpha$ -regioselektivních isomerů **15**, které byly získány ve výborných výtěžcích (55-94 %) a s excelentní diastereo- a enantioselektivitou (>20/1 dr, 89-99 % ee).



**Schéma 6:** [3+2] Cykloadiční reakce katalyzovaná chirálním aminem

Katalýza chirálním terciárním aminem **C10** je využita i v publikaci z roku 2018. Jedná se o [3+2] cykloadiční reakci MBH karbonátů **13** odvozených od isatinu tentokrát s 3-alkylidenoxindoly **16**.<sup>19</sup> Tímto způsobem byly získány  $\alpha$ -regioselektivní bispicyklické produkty **17** ve výborných výtěžcích (28-95 %) a stereoselektivitách (6/1->20/1 dr, 83-99 % ee, Schéma 7).

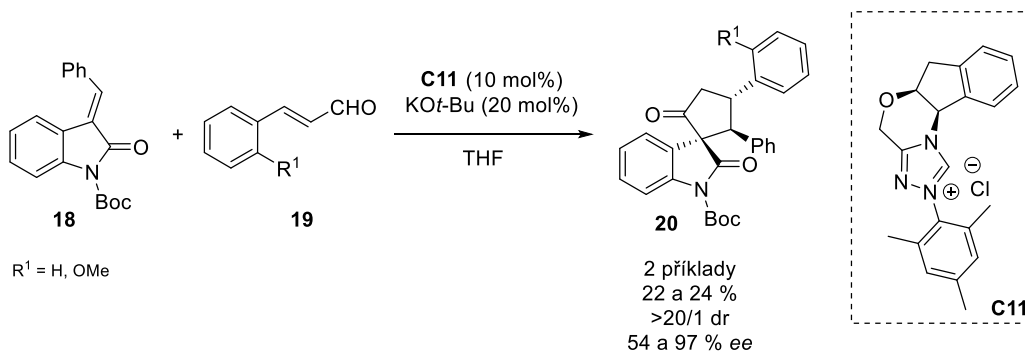


**Schéma 7:** [3+2] Cykloadiční reakce katalyzovaná chirálním aminem

### 2.1.2 NHC katalýza

Další popsany přístup pro přípravu spirooxindolů s pětičlenným kruhem je založen na katalýze chirálními *N*-heterocyklickými karbeny. NHC karbeny se ukázaly jako vhodné katalyzátory pro aktivaci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů za vytvoření reaktivního Breslowova intermediátu, a od něj odvozených nukleofilních analog, jejichž anulační reakce vedou k přípravě chirálních spirooxindolů.

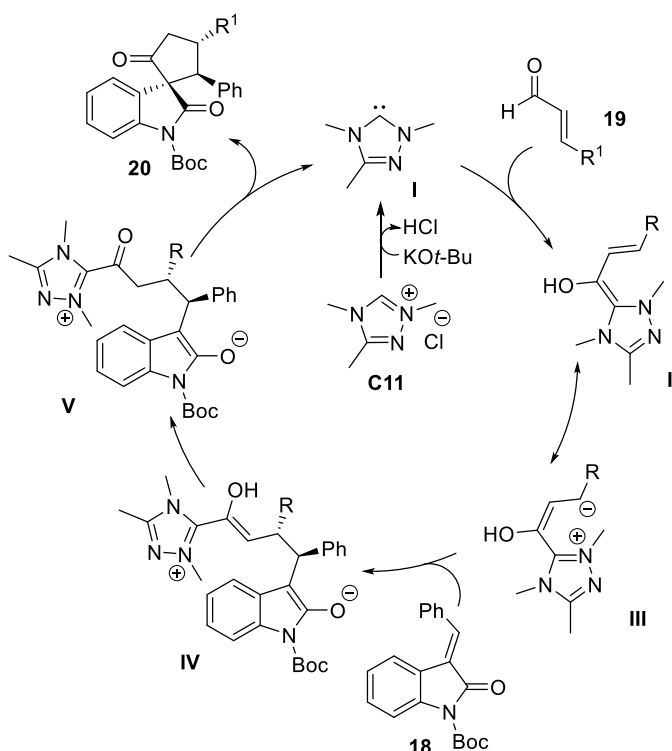
Diastereoselektivní syntézu spirooxindolů popsali v roce 2015 Biju a kol. s 3-arylidnoxindolem **18** a  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy **19** za katalýzy NHC karbeny (Schéma 8). Za použití chirálního katalyzátoru **C11** byly získány spirocyklické produkty s nízkými výtěžky (22% a 24 %) ovšem s vysokou diastereoselektivitou (>20/1 dr) a s dobrou resp. výbornou enantioselektivitou (54 % a 97 % ee).



**Schéma 8:** NHC katalyzovaná syntéza spirooxindolů

Navržený mechanismus reakce začíná deprotonací prekatalyzátoru **C11** pomocí báze za vzniku karbenu **I**. Následuje nukleofilní adice karbenu **I** na  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **19** a poté dochází k přenosu protonu za vzniku Breslowova intermediátu **II**. Breslowův intermediát **II** je v rezonanci s homoenolátem **III**, který podléhá konjugované adici na 3-arylidnoxindol **18** za vzniku enolového intermediátu **IV**. Enolový intermediát **IV** přechází tautomerizací na keto formu **V** a ta následně podléhá

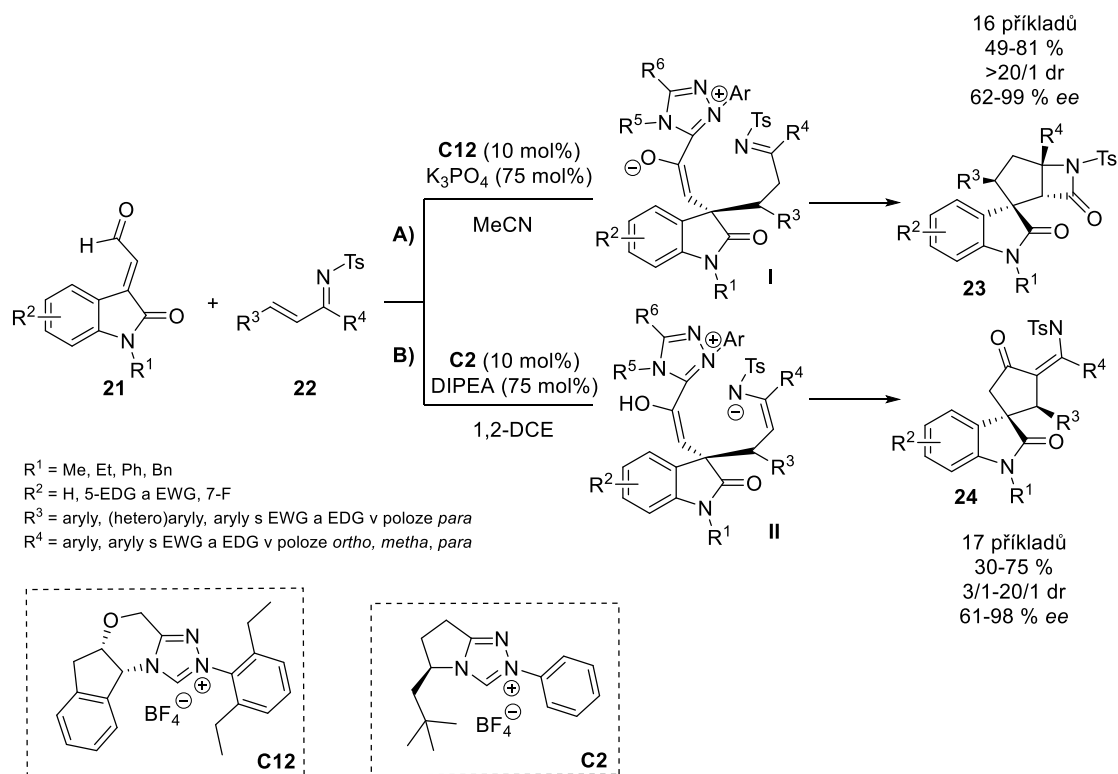
intramolekulární *C*-acylaci a vedoucí ke vzniku spirocyklického produktu **20** a uvolnění karbenu **I** zpět do katalytického cyklu (Schéma 9).



**Schéma 9:** Mechanismus NHC katalyzované syntézy spirooxindolů

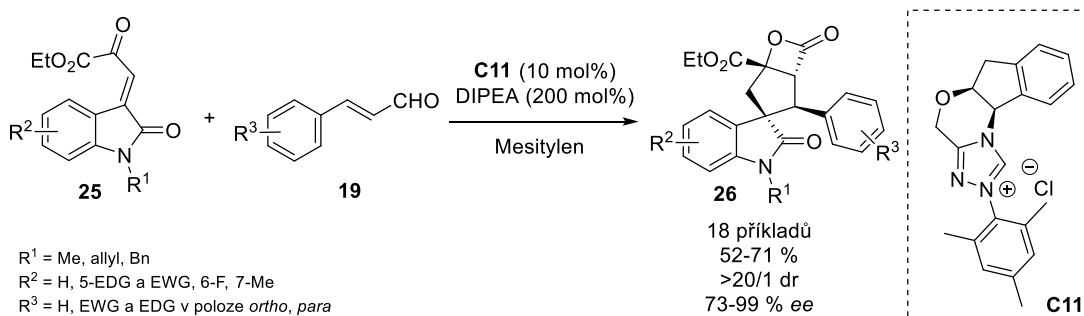
V roce 2017 publikoval Enders a kol. divergentní přístup pro přípravu spiro[cyklopentan-oxindolů] z  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů obsahujících oxindol **21** a *N*-sunfonyl ketiminů **22** v závislosti na použitém NHC katalyzátoru, rozpouštědla a báze (Schéma 10).<sup>20</sup> Divergentní reaktivita vychází z intermediátů **I** resp. **II**, který vzniká Michaelovou adicí. Tento meziprodukt **I** resp. **II** pak může podléhat intramolekulární Mannichovu reakci a laktamizaci (Schéma 10-A) resp. cyclizaci *aza*-Dieckmannova typu a tautomerizaci (Schéma 10-B).  $\beta$ -Laktam spirooxindolové produkty **23** byly získány ve výborných výtěžcích (49-81 %), excelentních diastereoselektivitách (>20/1) a výborných enantioselektivitách (62-99 % *ee*). Spiro[cyklopentan-oxindoly] nesoucí enamid **24** byly připraveny v dobrých výtěžcích (30-75 %), dobrých až výborných diastereoselektivitách (3/1-20/1 dr) a s vysokou optickou čistotou (61-98% *ee*).





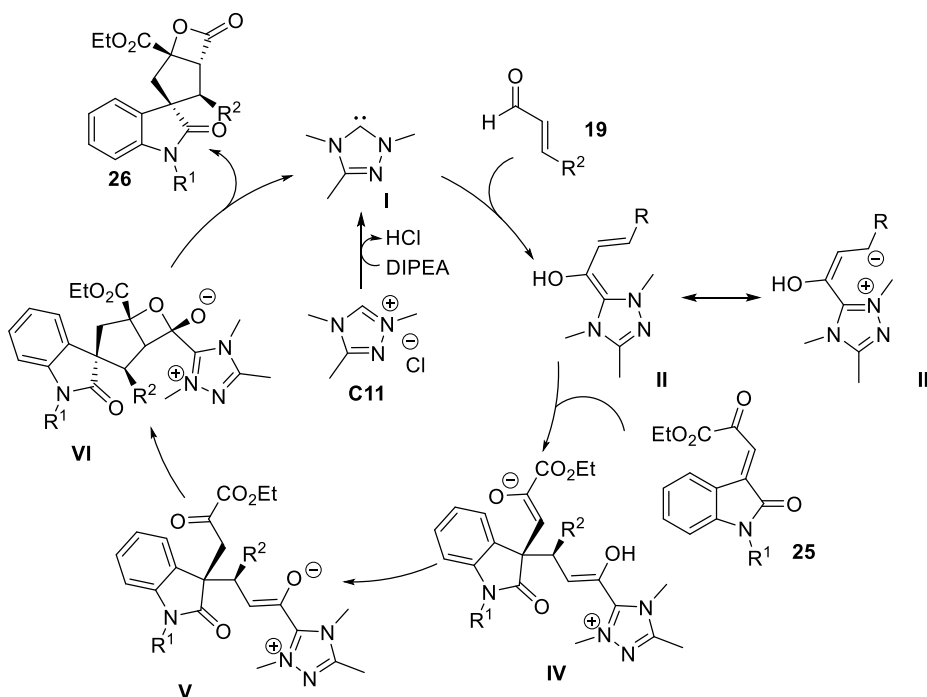
**Schéma 10:** Divergentní syntéza spirooxindolů katalyzovaná NHC

V následující práci jsou NHC karbeny využity ke katalýze enantioselektivní syntézy spirooxindolů s  $\beta$ -laktonovým kruhem **26** (Schéma 11).<sup>21</sup> Autoři vycházeli z  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **19** a  $\beta,\gamma$ -nenasycených  $\alpha$ -ketoesterů **25**, které v přítomnosti katalyzátoru **C11** podléhaly Michael/intramolekulární aldol/laktonizační reakci. Výsledné spirocyklické produkty **26** jsou zajímavé tím, že nepodlehly dekarboxylaci za tvorby příslušných cyklopentenů. Místo toho autoři získali zajímavé látky **26** obsahující  $\beta$ -propiolaktonový skelet v dobrých výtěžcích (52-71 %), excelentní diastereoselektivitě (>20/1 dr) a výbornou enantioselektivitou (73-99 % ee). Chi a kol. rozšířili rozsah použití předchozí popsané metody na NHC katalyzovanou vysoce diastereoselektivní syntézu spirooxindolů z  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů a  $\beta,\beta$ -distibituoovaných  $\alpha,\beta$ -nenasycených iminů odvozených od oxindolu.<sup>22</sup>



**Schéma 11:** NHC katalyzovaná syntéza spirooxindolů obsahující  $\beta$ -lakton

Navržený reakční mechanismus je zahájen deprotonací prekatalyzátoru **C11** pomocí báze za vzniku karbenu **I**, který poté nukleofilně atakuje  $\alpha,\beta$ -nenasycený aldehyd **19** a následně vzniká Breslowův intermediát **II**, který je v rezonanci s homoenolátem **III** a atakuje  $\beta,\gamma$ -nenasycený  $\alpha$ -ketoester **25** za vzniku enolátového intermediátu **IV**. Následuje přenos protonu za vzniku zwitteriontu **V**, který podléhá intramolekulární aldol a acylační reakci vedoucí k  $\beta$ -laktonovovému spirocyklickému produktu **26** a zároveň dochází k regeneraci karbenu **I** (Schéma 12).



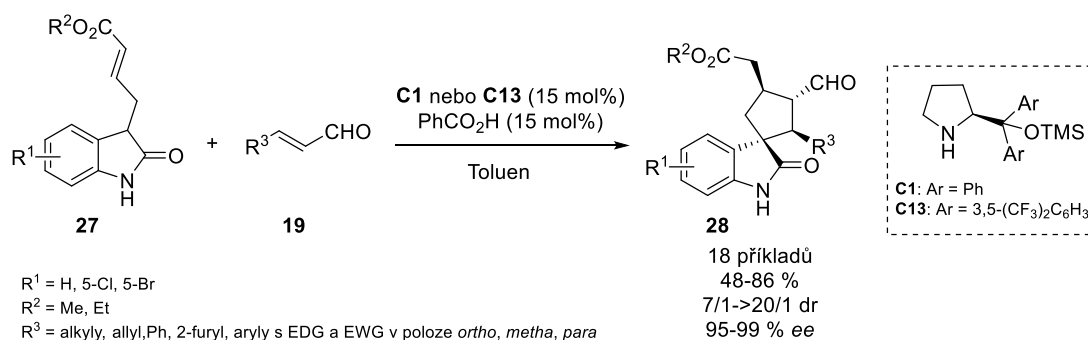
**Schéma 12:** Mechanismus NHC katalyzované přípravy spirooxindolů obsahující  $\beta$ -lakton

### 2.1.3 Katalýza sekundárními aminy

V této podkapitole bude věnována pozornost přípravě spiro[cyklopentanoxindolů] pomocí kaskádových reakcí za katalýzy chirálními sekundárními aminy.

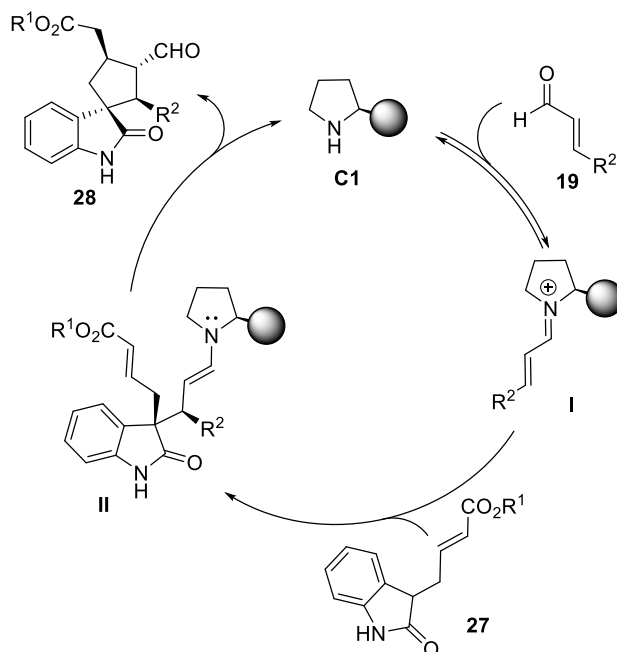
Sekundární aminy poskytují v prvním kroku skrze kondenzaci s  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy reaktivní iminový ion, který je podroben Michaelově adici derivátu oxindolu. Následujícím krokem je uzavření kruhu zpravidla pomocí Michaelovy, nebo alkylační, aldolové či aldolizační reakce.

Ding, Wang a kol. navrhli v roce 2014 Michael/Michael kaskádovou reakci  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu **19** s Michaelovým akceptorem odvozeném od oxindolu substituovaného v poloze 3 **27** (Schéma 13).<sup>23</sup> Za katalýzy chirálními deriváty difenylprolinu **C1** a **C13** byly získány spirooxindolové produkty **28** ve vysokých výtěžcích (48-86 %) a s excelentní stereoselektivitou (7/1->20/1 dr, 95-99 % *ee*).



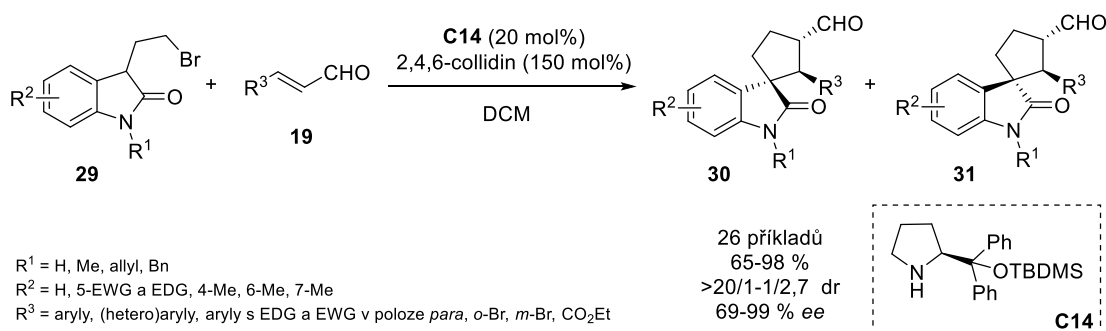
**Schéma 13:** Michael/Michael kaskádová reakce

Katalytický cyklus začíná kondenzací výchozího  $\alpha,\beta$ -nenasyceného aldehydu **19** s chirálním sekundárním aminem **C1** za vzniku iminiového intermediátu **I**. Následuje intermolekulární 1,4-adice oxindolu **27** na iminiový intermediát **I** za vzniku enamínového meziprojektu **II**. Poté dochází k intramolekulární 1,4-adici enamínu **II** na Michaelův akceptor za vzniku spirocyklického intermediátu, který je následně hydrolyzou převeden na výsledný spirocyklický produkt **28** za současné regenerace chirálního aminu **C1** (Schéma 14).



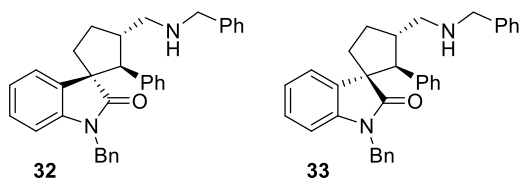
**Schéma 14:** Navržený reakční mechanismus Michael/Michael kaskádové reakce

Kaskádová Michael/alkylační reakce 3-substituovaných oxindolů **29** s  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy **19** katalyzovaná chirálním sekundárním aminem **C14** byla popsána v roce 2021 naší výzkumnou skupinou (Schéma 15).<sup>24</sup> Kaskádová sekvence zahrnuje Michaelovu adici a následnou  $\alpha$ -alkylaci za vzniku spirocyklických produktů, které byly izolovány jako dva diastereomery **30** a **31** o kombinovaném izolovaném výtěžku v rozmezí 65 až 98 %. Diastereoselektivní poměr byl v rozmezí  $>20/1$  až  $1/2,7$  a enantiomerní přebytek obou diastereomerů byl v rozmezí 69 až 99 %.



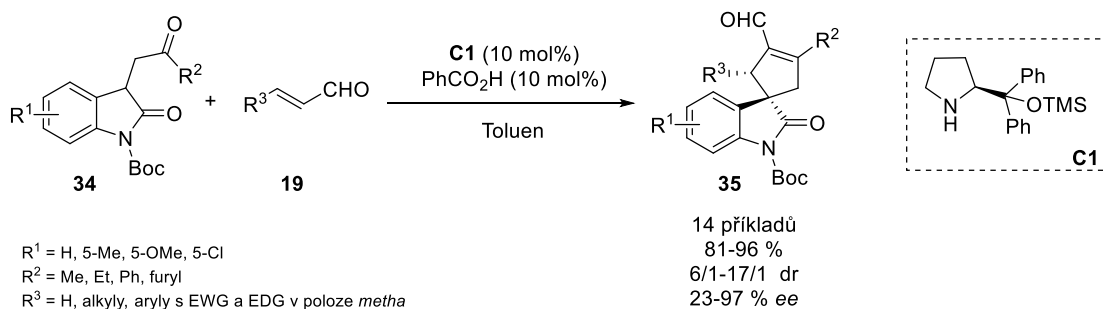
**Schéma 15:** Michael/alkylační kaskádová reakce

Látky připravené následnými transformacemi pětičlenných spirooxindolů byly testovány na biologickou aktivitu a ukázalo se, že spirooxindoly **32** a **33** vykazovaly zajímavou antimykobakteriální i antimikrobiální aktivitu (Obrázek 6).



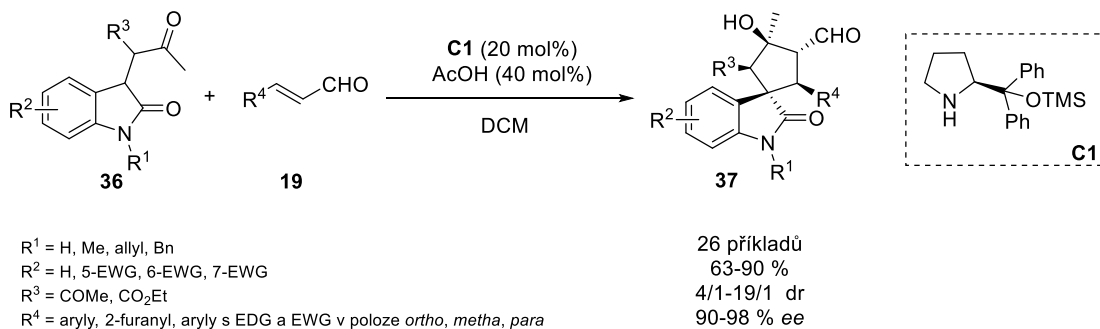
**Obrázek 6:** Spirooxindoly s biologickou aktivitou

V roce 2012 Barbas III a kol. publikovali kaskádovou reakci  $\alpha,\beta$ -nenasycených aldehydů **19** s oxindolem substituovaným v poloze 3 keto skupinou **34** katalyzovanou Hayashi-Jørgensenovým sekundárním aminem **C1** (Schéma 16).<sup>25</sup> Kaskádová reakce začíná 1,4-adicí oxindolu na iminiový ion (vznikající kondenzací chirálního sekundárního aminu s  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem) a následuje enaminem iniciovaná intramolekulární anulační aldolová kondenzace. Připravené spirooxindoly **35** obsahující cyklopenten byly připraveny ve výborných výtěžcích (81-96 %), diastereoselektivitách (6/1-17/1) a nízkých až vysokých enantioselektivitách (23-97 % *ee*).



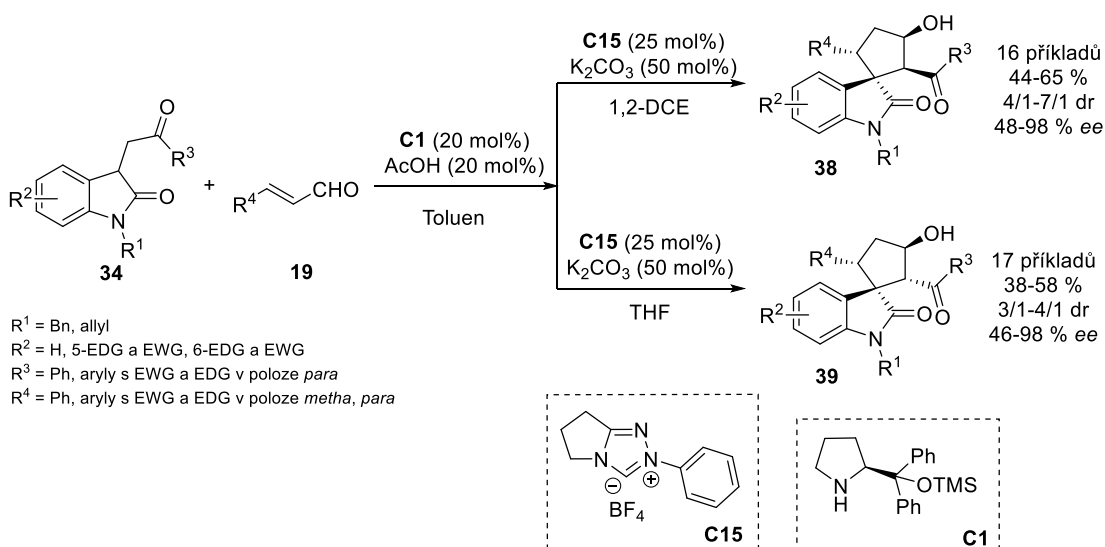
**Schéma 16:** Michael/aldolová kondenzace

V roce 2022 popsali Huang, Zhao a kol. kaskádovou Michael/aldolovou reakci 3-substitovaného oxindolu **36** s  $\alpha,\beta$ -nenasyceným aldehydem **19** katalyzovanou chirálními sekundárními aminy (Schéma 17).<sup>26</sup> Spirocyclické oxindoly **37** byly získány ve vysokých výtěžcích (63-90 %) a s výbornými stereoselektivitami (4/1-19/1 dr, 90-98 % *ee*).



**Schéma 17:** Michael/aldolová kaskádová reakce

Publikace z roku 2021 popisuje sekvenční reakci pro přípravu spiro[cyklopentan-oxindolů] **34** (Schéma 18).<sup>27</sup> V první fázi dochází k Michael/aldolové reakci, která je katalyzovaná chirálním sekundárním aminem **C1** a vede k uzavření pětičlenného kruhu. V druhé fázi dochází k *retro*-aldol/aldolové kaskádové reakci katalyzované chirálním NHC-karbenem **C15**, což vede k otevření kruhu a následně k jeho uzavření. Zajímavé zde je, že tento proces otevírání a zavírání kruhu umožňuje divergentní syntézu dvou diastereomerů **38** a **39** jednoduchou změnou rozpouštěděl. Diastereomery **38** byly získány v 1,2-dichlormethanu v dobrých výtěžcích (44-65 %), diastereoselektivitě (4/1-7/1 dr) a enantiomerním přebytkem (48-98 % *ee*). Naopak jiné diastereomery **39** byly získány v tetrahydrofuranu v nižších výtěžcích (38-58 %), diastereoselektivitě (3/1-4/1 dr) a enantiomerním přebytkem (46-98 % *ee*).



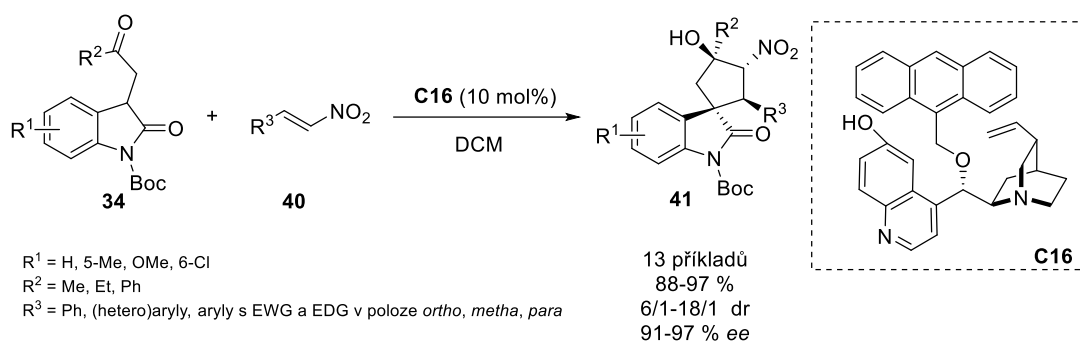
**Schéma 18:** Sekvenční reakce katalyzovaná sekundárním aminem a NHC

#### 2.1.4 Nekovalentní katalýza

Další přístup přípravy spirooxindolů s pětičlenným kruhem je založen na nekovalentní katalýze za využití chirálních bifunkčních organokatalyzátorů. Bifunkční organokatalyzátory mají výhodu vícenásobné aktivace reaktantů a s tím spjaté řízení asymetrické indukce reakce. V této podkapitole budou uvedeny příklady chemických transformací katalyzovaných chirálními chinolinovými deriváty, thiomocovinami a amidy kyseliny čtverečné.

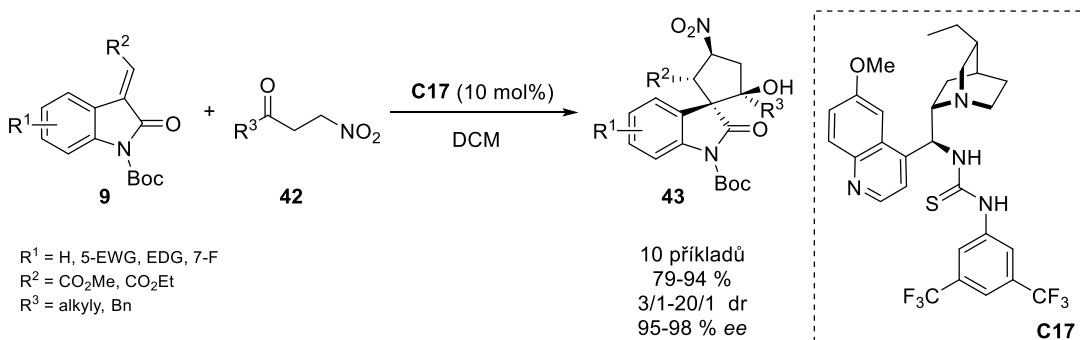
V roce 2012 publikovali Barbas III a kol. kaskádovou Michael/Henryho reakci oxindolů substituovaných v poloze 3 keto skupinou **34** a nitrostyrenů **40**. V přítomnosti chirálního chinolinového derivátu **C16** reakce poskytla spirocyklické produkty **41**

ve vysokých výtěžcích (88-97 %) a stereoselektivitách (6/1-18/1 dr, 91-97 % *ee*) (Schéma 19).<sup>28</sup>



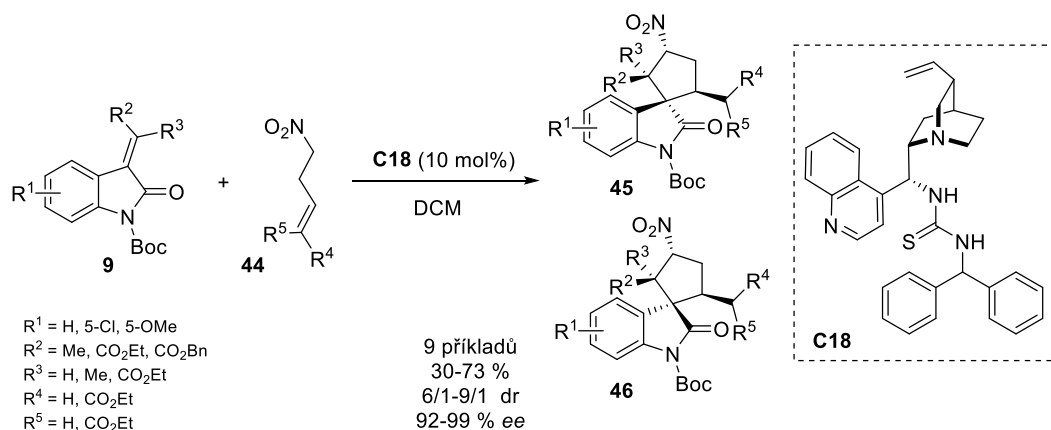
**Schéma 19:** Kaskádová Michael/Henryho reakce

Kaskádovou reakci iniciovanou Michaelovou adicí a následnou aldolovou reakcí mezi nitroketony **42** a 3-alkylidenoxindoly **9** popsali Kanger a kol. (Schéma 20).<sup>29</sup> Reakce je zahájena Michaelovou adicí nitronátu ( $\alpha$ -deprotonovaného nitroketonu **42**) na  $\beta$ -polohu 3-alkylidenoxindolu **9**. Vzniklý enolát podléhá aldolové reakci s keto skupinou za vzniku pětičlenného kruhu. Použití thiomocovinového katalyzátoru **C17** odvozeného od chinolinového alkaloidu poskytuje pětičlenné spirooxindoly **43** ve výborných výtěžcích (79-94 %) a s dobrými diastereoselektivitami (3/1-20/1) a enantioselektivitami (95-98 % *ee*).



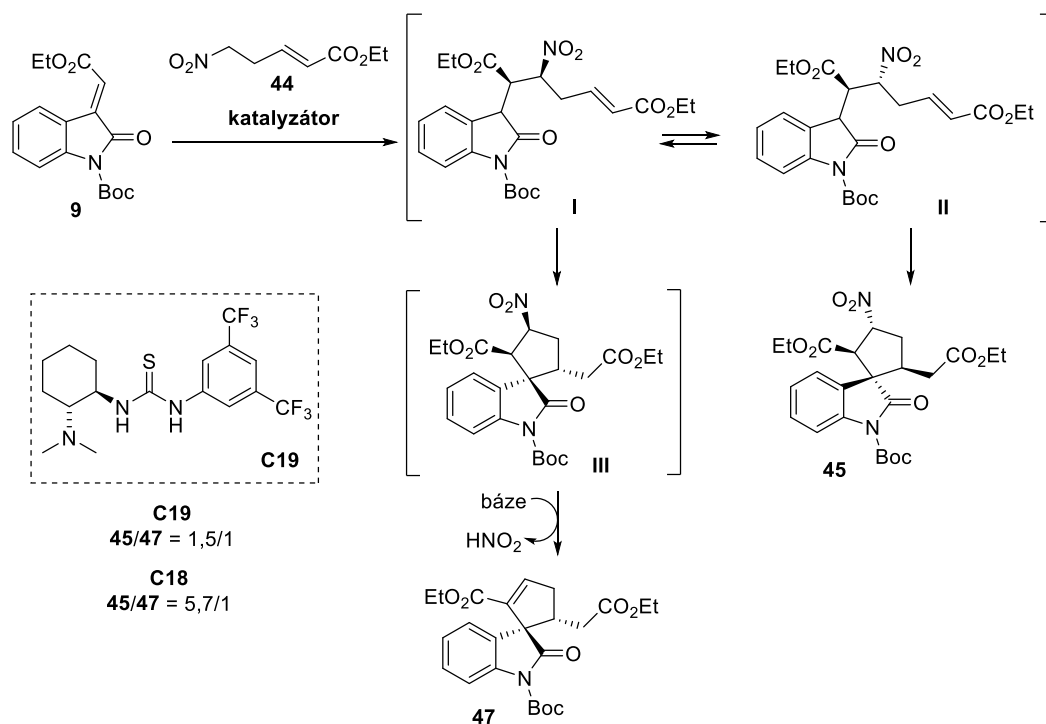
**Schéma 20:** Michael/aldolová kaskádová reakce

Quintavalla a kol. popsali v roce 2015 kaskádovou reakci 3-alkylidenoxindolů **9** s nitroalkeny **44** katalyzovanou taktéž thiomocovinovým katalyzátorem **C18** na bázi chinolinového alkaloidu (Schéma 21).<sup>30</sup> Spirooxindoly **45** a **46** byly získány v dobrých výtěžcích (30-73 %), diastereoselektivitách (6/1-9/1 dr) a enantioselektivitách (92-99 % *ee*).



**Schéma 21:** Michael/Michael kaskádová reakce

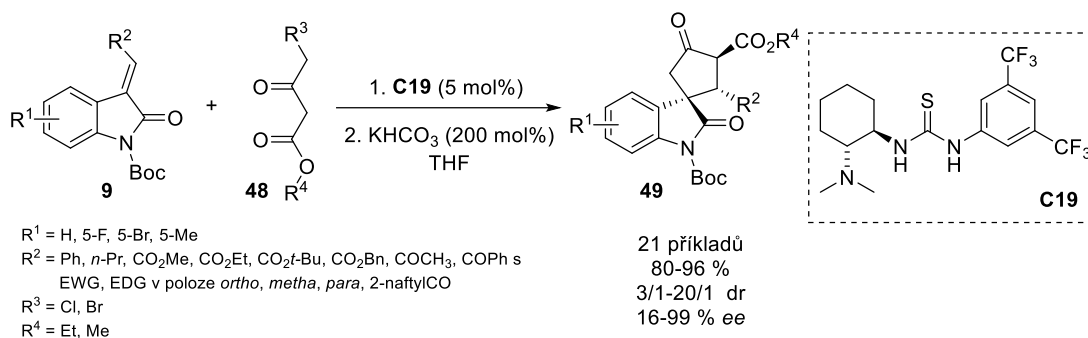
Navržený reakční mechanismus je zahájen intermolekulární 1,4-adicí nitronátu odvozeného od **44** na  $\alpha,\beta$ -nenasycený oxindol **9** za vytvoření acyklického aduktu **I** (Schéma 22). Adukt **I** je v závislosti na použitém katalyzátoru (pravděpodobně skrze deprotonaci/protonaci terciárním aminem katalyzátoru) v rovnováze s druhým diastereomerem **II**. Následuje intramolekulární Michaelova adice enolátu (odvozeného od **I** resp. **II**) na Michaelův akceptor za vytvoření pětičlenného cyklu **III** resp. **45**. Za zmínku též stojí druhý produkt pozorovaný během optimalizace reakčních podmínek. Jednalo se o spiro[cyklopenten-oxindol] **47**, který vznikl na základě eliminace  $\text{HNO}_2$  z minoritního meziproductu **III**.



**Schéma 22:** Mechanismus Michael/Michael kaskádové reakce

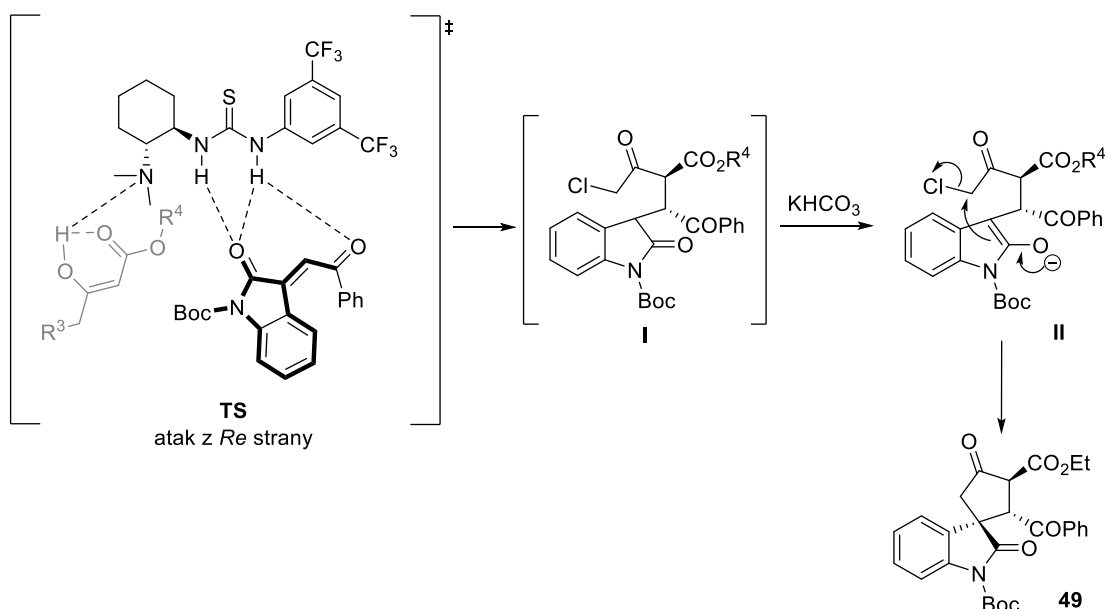


Sekvenční reakce 3-alkylidenoxindolů **9** s  $\gamma$ -halogenovanými  $\beta$ -ketoestery **48** katalyzovaná thiomocovinovým/aminovým bifunkčním katalyzátorem **C19** byla popsána Wangem, Xu a kol. (Schéma 23).<sup>31</sup> Spirooxindolových produktů **49** bylo dosaženo ve vynikajících výtěžcích (80-96 %) s dobrými diastereoselektivitami (1/1-12/1 dr) a enantioselektivitami (16-99 % *ee*).



**Schéma 23:** Michael/alkylační sekvenční reakce

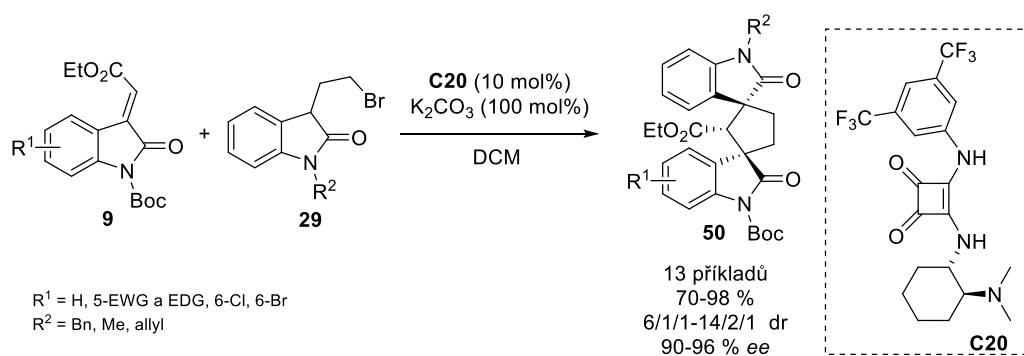
Navržený reakční mechanismus začíná Michaelovou adicí ketosteru **48** (pravděpodobně aktivovaný terciárním aminem) na 3-alkylidenoxindol **9** (pravděpodobně aktivovaný thiomocovinou) za vzniku acyklického intermediátu **I**. Po přidání báze následuje  $S_N2$  atak enolátu **II** do  $\gamma$ -polohy za vytvoření cyklického produktu **49** a současného odsoupení chloridového iontu (Schéma 24).



**Schéma 24:** Mechanismus Michael/alkylační sekvenční reakce

Na závěr zde bude uvedena kaskádová reakce 3-alkylidenoxindolů **9** s oxindoly **29**, které jsou v poloze 3 substituované alkylovým řetězcem s dobrou odstupující

skupinou, bromem (Schéma 25).<sup>32</sup> Reakce je iniciována Michaelovou adicí oxindolu **29** na polarizovanou dvojnou vazbu 3-alkylidenoxindolu **9**. Poté dochází k intramolekulární alkylaci za odstoupení bromidového aniontu. Pro přípravu bispirocyclických produktů **50** v dobrých až excelentních (kombinovaných) výtěžcích (70-98 %), s dobrou diastereoselektivitou (6/1/1-14/2/1 dr) a excelentními enantioselektivitami (90-96% *ee*) byl použit bifunkční katalyzátor obsahující amid kyseliny čtverečné a terciární amin **C20**. Autoři zde také zmiňují důležitou úlohu chránící *tert*-butyloxykarbonylové (Boc) skupiny amidu, která může nekovalentně interagovat se skvarátovou jednotkou katalyzátoru a řídit tak stereoselektivitu reakce.



**Schéma 25:** Michael/alkylační kaskádová reakce

### 3. Cíle práce

Obecným cílem této diplomové práce byla enantioselektivní syntéza spiro[cyklopentan-oxindolů] pomocí organokatalytické kaskádové reakce. Obecný cíl diplomové práce zahrnoval tři dílčí cíle:

1. Návrh a příprava výchozích látek jako jsou různě substituované isatiny, Wittigova činidla, 3-alkylidenoxindoly a 1-brom-3-nitropropan.
2. Optimalizace reakčních podmínek modelové organokatalytické kaskádové reakce se zaměřením na její efektivitu a stereoselektivitu.
3. Studium rozsahu použití enantioselektivní kaskádové reakce 1-brom-3-nitropropanu s vybranými 3-alkylidenoxindoly.

## 4. Výsledky a diskuse

Tato diplomová práce se zabývala enantioselektivní syntézou pětičlenných spirocyklických oxindolů **5**. Na základě poznatků známých z literatury (viz Kap. 2) byla navržena pro tvorbu spiro[cyklopentan-oxindolů] obsahující 3 stereogenní centra kaskádová Michael/alkylační reakce 3-alkylidenoxindolů **9** s 1-brom-3-nitropropanem (**51**) katalyzovaná chirálním bifunkčním katalyzátorem. Pro navrženou transformaci byly navrženy bifunkční katalyzátory obsahující jednak funkční skupinu (thiomočovina, amid kyseliny čtverečné apod.), která jako donor vodíkové vazby nekovalentně interaguje s 3-alkylidenoxindolem **9**, a též skupinu (terciární amin), která po její protonaci nekovalentně interaguje s 1-brom-3-nitropropanem (**51**). Navržené 3-alkylidenoxindoly **9** vystupují tedy jako akceptory vodíkových interakcí a 1-brom-3-nitropropan (**51**) jako tří uhlíkatý skelet obsahující nukleofilní a elektrofilní centrum (Schéma 26). V navržené modelové reakci bylo navíc nutné použít bázi pro neutralizaci bromovodíkové kyseliny, která vznikala jako vedlejší produkt intramolekulární cyklizace produktu.

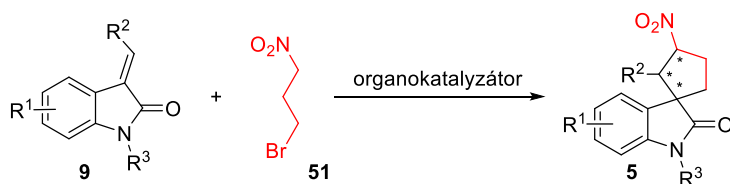


Schéma 26: Navržená Michael/alkylační organokaskádová reakce

### 4.1 Příprava výchozích látek

#### 4.1.1 Příprava 1-brom-3-nitropropanu

Výchozí 1-brom-3-nitropropan (**51**) byl připraven tříkrokovou syntézou z akroleinu (**52**) (Schéma 27). Prvním krokem byla 1,4-adice dusitanového iontu na akrolein (**52**), která v přítomnosti kyseliny octové poskytla 3-nitropropanal (**53**) v dobrém výtěžku (54 %). Následně byla aldehydová skupina 3-nitropropanalu (**53**) redukována pomocí tetrahydridoboritanu sodného na příslušný alkohol **54**, který byl získán v dobrém výtěžku (59 %).<sup>33</sup> Posledním krokem k přípravě cílové sloučeniny **51** byla modifikovaná Appelova reakce s použitím *N*-bromsukcinimidu jako elektrofilního zdroje bromu. Pomocí této reakce byl transformován 3-nitropropanol (**54**) na cílový 1-brom-3-nitropropan (**51**) v dobrém výtěžku (50 %).<sup>34</sup>

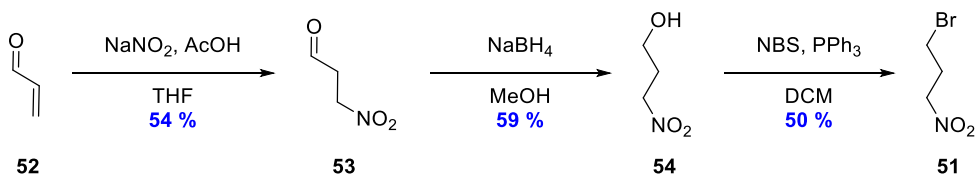


Schéma 27: Příprava 1-brom-3-nitropropanu

#### 4.1.2 Příprava 3-alkylidenoxindolů

Pro přípravu 3-alkylidenoxindolů **9** byla navržena tříkroková syntéza vycházející z příslušných anilinů **57** (Schéma 28). Prvním krokem byla syntéza jednotlivých isatinů **56**, které byly následně *N*-funkcionalizovány na amidovém dusíku. Pro olefinační reakce bylo nutné též syntetizovat potřebná Wittigova činidla **58**, která převedly *N*-funkcionalizované isatiny **55** na požadované 3-alkylidenoxindoly **9**. Cílem byla příprava elektronově deficitních a elektronově bohatých 3-alkylidenoxindolů, substituovaných na dvojné vazbě různými elektronově deficitními funkčními skupinami.

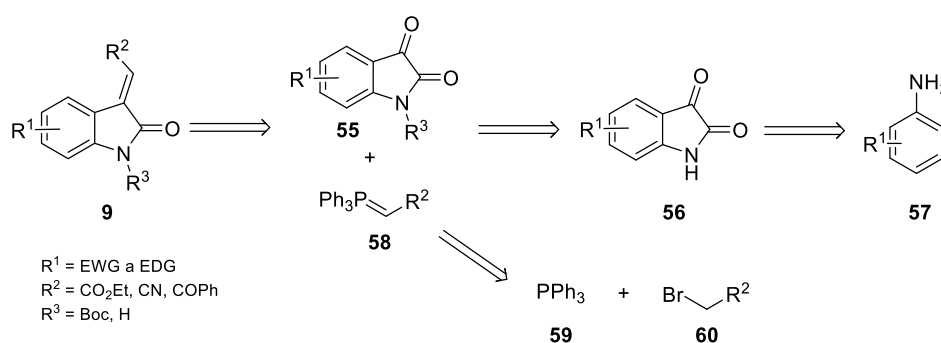
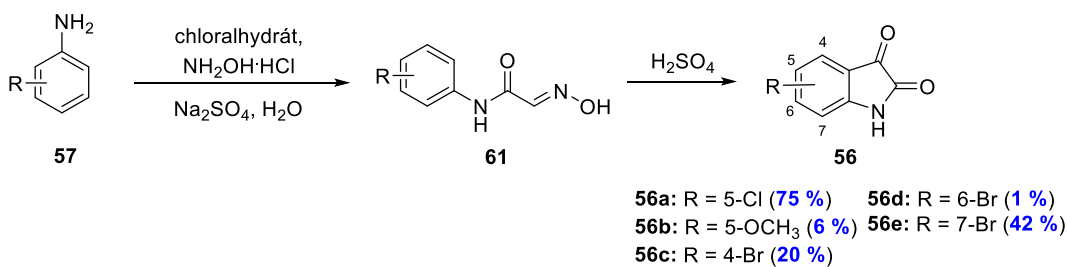


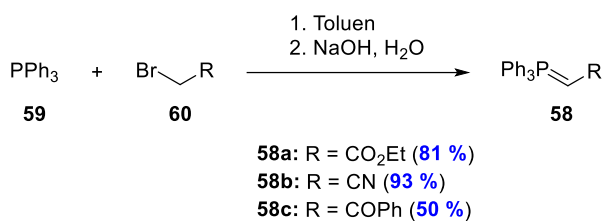
Schéma 28: Retrosyntetická analýza

Komerčně nedostupné isatiny **56** byly připraveny pomocí Sandmayerovy syntézy isatinů (Schéma 29).<sup>35</sup> V prvním kroku Sandmayerovy syntézy dochází ke vzniku isonitrosoacetanilidu (2-(hydroxyimino)-*N*-fenylacetamid **61**) v reakci chloralhydrátu se substituovanými aniliny **57**. Následně v kyselých podmínkách podléhaly příslušné isonitrosoacetanilidy **61** intramolekulární cyklizaci za vzniku požadovaných isatinů **56**. Isatiny **56** byly získány v dostačujících až dobrých výtěžcích (1-75 %). Reakce s použitím 3-bromanilinu poskytla směs lehce oddělitelných regioizomerů **56c** a **56d**, které byly získány ve výtěžku 20 % (**56c**) a 1 % (**56d**).



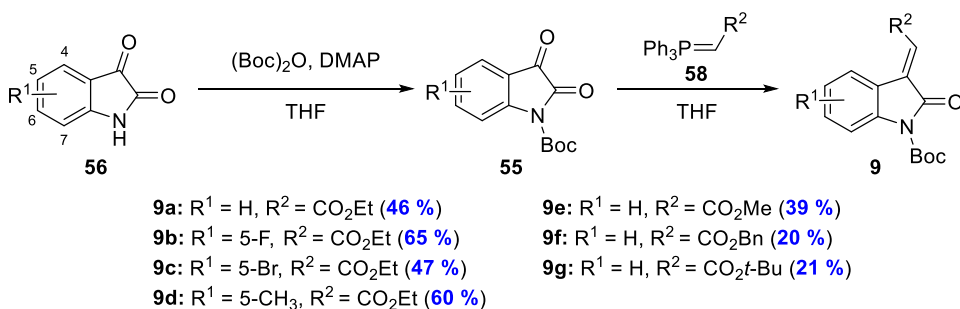
**Schéma 29:** Sandmeyerova syntéza isatinů **56**

Wittigova činidla byla připravena dvoukrokovou syntézou z trifenylofosfinu **59** a  $\alpha$ -bromkarbonylových sloučenin **60**.<sup>36</sup> V prvním kroku docházelo k S<sub>N</sub>2 ataku trifenylofosfinu **59** na  $\alpha$ -bromkarbonylovou sloučeninu **60** za odstoupení bromu a současnému vytvoření fosfoniové soli. Fosfoniová sůl v bazických podmínkách přecházela deprotonací na příslušný ylid **58**. Wittigova činidla **58a-b** byla získána ve výborných výtěžcích (81-93 %), pouze v případě ketonu **58c** byl výtěžek snížen (50 %).



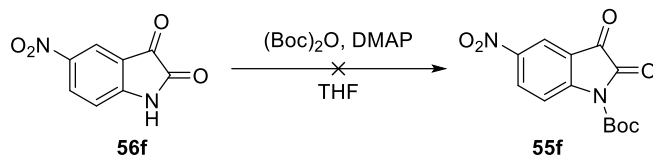
**Schéma 30:** Příprava Wittigových činidel

V druhém kroku přípravy 3-alkylidenoxindolů **9a-9g** byla provedena *N*-funkcionalizace isatinů **56** jejich reakcí s di-*tert*-butyldikarbonátem za použití katalytického množství 4-(dimethylamino)pyridinu.<sup>37</sup> Tímto způsobem byly připraveny *N*-funkcionalizované isatiny **55** zpravidla v kvantitativním výtěžku. Tyto deriváty byly použity jako výchozí substráty Wittigovy reakce<sup>38</sup> provedené s ylidy **58**, která poskytla výsledné 3-alkylidenoxindoly **9** v dobrých úhrnných výtěžcích (20-65 %, dva kroky) (Schéma 31).



**Schéma 31:** Postup I: Příprava 3-alkylidenoxindolů

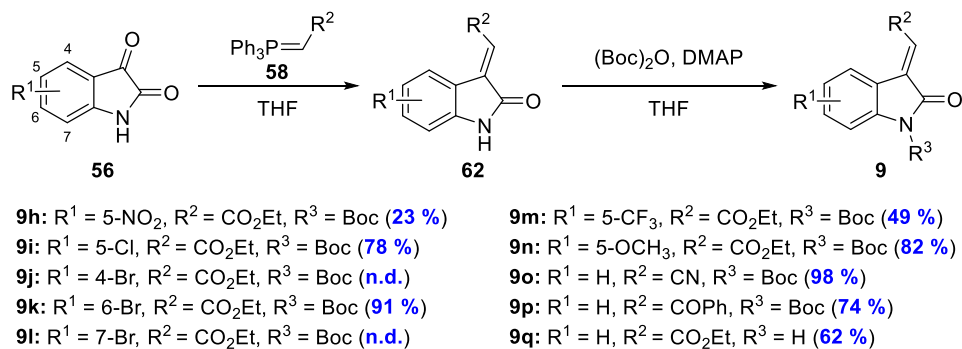
V prvním kroku přípravy 3-alkylidenoxindolu **9h** z 5-nitroisatinu (**56f**) požadovaná *N*-funkcionalizace neprobíhala zřejmě z důvodu snížení nukleofility amidového dusíku díky přítomné nitro skupině (Schéma 32).



**Schéma 32:** Neúspěšná *N*-funkcionalizace 5-nitroisatinu

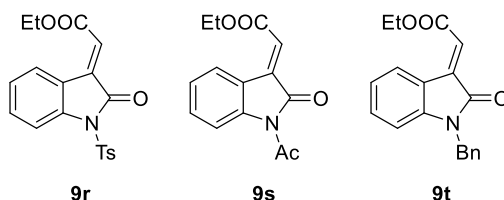
Z důvodu neprobíhající *N*-funkcionalizace byly reakce (*N*-funkcionalizace, Wittigova reakce) provedeny v obráceném pořadí. Nejprve byla provedena Wittigova reakce 5-nitroisatinu (**56f**) s ylidem **58a** a následně *N*-funkcionalizace **62** di-*tert*-butyldikarbonátem. Takto došlo ke vzniku požadovaného 3-alkylidenoxindolu **9h** v uspokojivém úhrnném výtěžku (23 %) (Schéma 33).

Pro získání zbývajících substituovaných 3-alkylidenoxindolů **9i-9q** byl použit stejný postup jako při přípravě 3-alkylidenoxindolu **9h** ( $\text{R}^1 = 5\text{-NO}_2$ ) (Schéma 33). Nejprve byla tedy provedena Wittigova reakce isatinů **52** s ylidy **58** a poté následovala *N*-funkcionalizace amidového dusíku *tert*-butyloxykarbonylovou skupinou. Takto připravené 3-alkylidenoxindoly **9i, 9k, 9m-p** byly získány v ucházejících až vynikajících úhrnných výtěžcích (49-98 %). Taktéž byl pouze prvním krokem, tj. Wittigovou reakcí připraven 3-alkylidenoxindol **9q** bez *N*-funkcionalizovaného amidového dusíku v dobrém výtěžku (62 %). Navržený 3-alkylidenoxindol **9j** ( $\text{R}^1 = 4\text{-Br}$ ) se nepodařilo připravit z důvodu rozkladu výchozího 4-bromisatinu (**56c**) během Wittigovy reakce. Problém zde může být sterická náročnost derivátu **56c**. Reakce 7-bromisatinu (**56e**) s Wittigovým činidlem sice poskytla požadovaný olefinací meziprodukt **62**, ovšem následné podrobení meziproduktu reakci s di-*tert*-butyldikarbonátem nevedlo k *N*-funkcionalizaci amidového dusíku *tert*-butyloxykarbonylovou skupinou. K žádné konverzi meziproduktu **62** na produkt **9i** nedošlo ani po zvýšení teploty (66 °C) a prodloužení reakčního času. Ani v případě *N*-funkcionalizace amidového dusíku 7-bromisatinu (**56e**) *tert*-butyloxykarbonylovou skupinou reakce neposkytla reakce žádnou konverzi výchozích látek po zvýšení teploty (66 °C) a po prodloužení reakčního času. I v tomto případě příčinou může být sterická náročnost derivátu **56e**.



**Schéma 33:** Postup II: Příprava 3-alkylidenoxindolů

Další deriváty oxindolu nesoucí různé funkční skupiny na amidovém dusíku **9r-t** byly připraveny v rámci mé bakalářské práce a v této práci byly použity ke studiu rozsahu organokatalytické reakce (Obrázek 7).<sup>39</sup>



**Obrázek 7:** Další *N*-funkcionalizované 3-alkylidenoxindoly

## 4.2 Optimalizace reakčních podmínek

Pro nalezení vhodných reakčních podmínek navrhované kaskádové Michael/alkylační reakce byla použita modelová reakce *tert*-butyl(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylátu (**9a**) s 1-brom-3-nitropropanem (**51**) katalyzovaná chirální bifunkční thiomocovinou **C19** v přítomnosti báze, pro neutralizaci vznikající kyseliny. Byla studována nejen efektivita ale i stereokontrola kaskádové reakce.

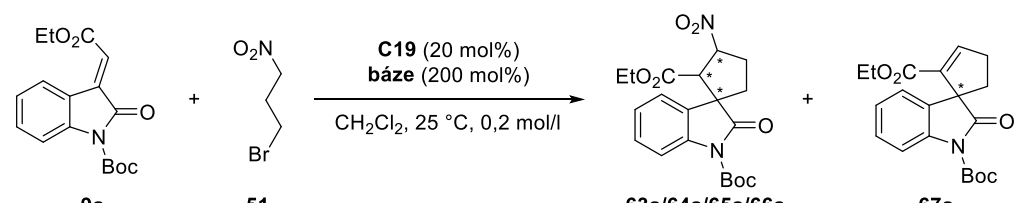
Nejprve bylo přikročeno ke studiu vlivu báze na průběh modelové reakce (Tabulka 1). Modelová reakce v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného poskytla jako hlavní produkt diastereomer **63a** v nízkém výtěžku (32 %), ovšem s vynikajícím enantiomerním přebytkem (99 % *ee*, Reakce 1). Mimo vzniku tohoto produktu byl detekován i vedlejší produkt **67a** vznikající eliminací HNO<sub>2</sub> z majoritních spirooxindolových produktů (**63a/64a/65a/66a**),<sup>30</sup> v nízkém poměru vůči těmto produktům (1/22). Reakce provedená v přítomnosti uhličitanu draselného poskytla požadovaný produkt **63a** s úplnou konverzí výchozí látky **9a** za 24 hodin v dobrém izolovaném výtěžku (58 %) s excelentní stereokontrolou (17/1 dr, 99% *ee*, Reakce 2).



Rovněž byl izolován a plně charakterizován eliminační produkt **67a**, vznikající v nízkém výtěžku (23 %) s výbornou optickou čistotou (94% *ee*). Použitím dalších anorganických bází reakce neposkytly požadovaný produkt **63a** ve vyšším výtěžku (Reakce 3-4).

Dále byl studován vliv organických bází (Reakce 5-7). Jejich použitím nedocházelo ke vzniku příslušného produktu **63a** s lepší stereokontrolou v porovnání s anorganickými bázemi. Například reakce provedena v přítomnosti 2,6-lutidinu poskytla produkt **63a** v dobrém výtěžku (50 %) a s excelentní enantiokontrolou (99 % *ee*) ovšem s nízkou diastereokontrolou (7/3/1 dr, Reakce 7). Ze získaných výsledků byla určena jako nejvhodnější báze pro modelovou reakci uhličitán draselný.

**Tabulka 1:** Vliv báze na průběh modelové reakce



Reakce <sup>a</sup>	Báze	Čas (h)	Dr <sup>b</sup>	(63a-66a)/67a <sup>c</sup>	Výtěžek <sup>d</sup> (%)	<i>Ee</i> <sup>e</sup> (%)
1	NaHCO <sub>3</sub>	168	20/1/1/0	22/1	32 (-)	99 (-)
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	17/0/1/0	3/1	58 (23)	99 (94)
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48	20/0/1/0	5/1	55 (-)	99 (-)
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	2/0/1/0	3/1	23 (-)	74 (-)
5	NaOAc	24	9/1/1/0	6/1	35 (-)	99 (-)
6	DIPEA	24	2/0/1/0	9/1	49 (-)	98 (-)
7	lutidin <sup>f</sup>	24	7/3/1/0	4/1	50 (-)	99 (-)

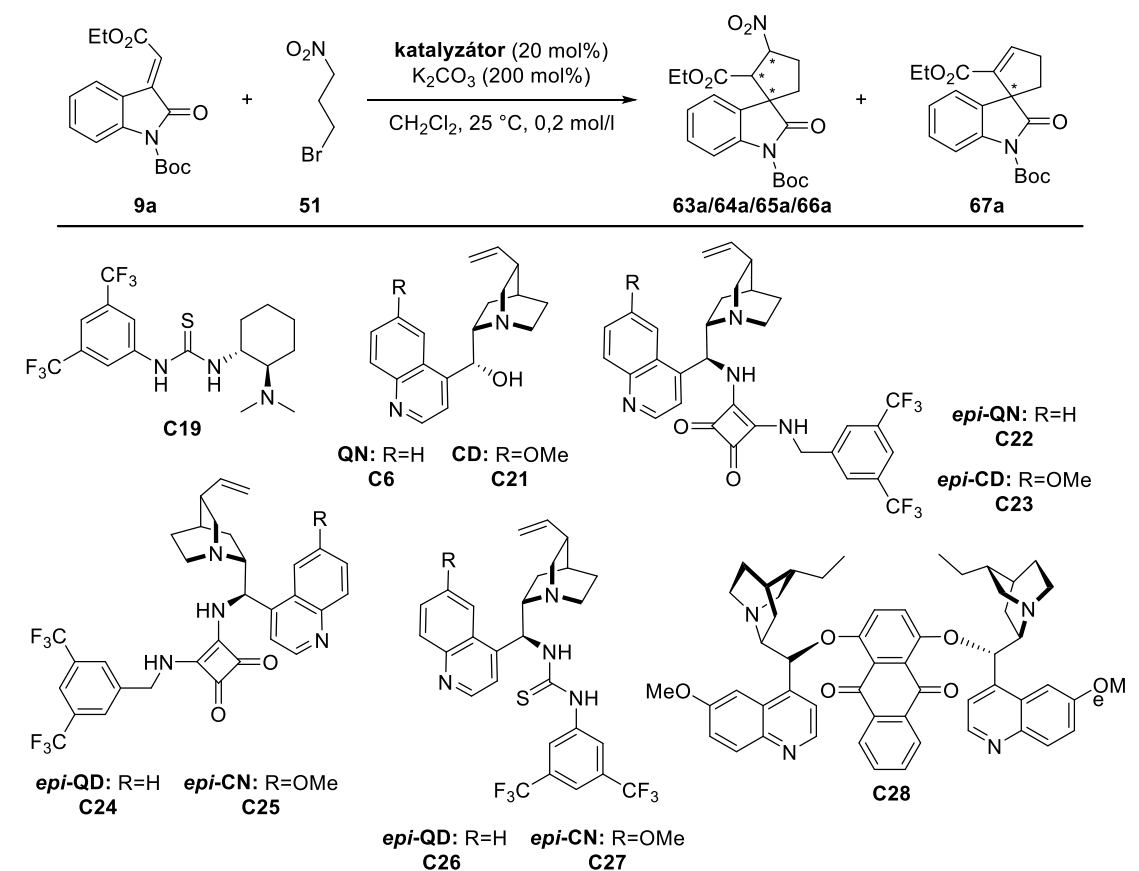
<sup>a</sup> Reakce byla provedena s **9a** (0,1 mmol), **51** (0,2 mmol) za uvedených podmínek. <sup>b</sup> Dr = (**63a/64a/65a/66a**), stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>d</sup> Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii pro **63a**, izolovaný výtěžek **67a** je uveden v závorce. <sup>e</sup> Stanoven pomocí HPLC použitím kolony s chirální stacionární fází pro **63a**, *ee* pro **67a** je uveden v závorce. <sup>f</sup> lutidin = 2,6-lutidin

Následně bylo přistoupeno ke studiu vlivu organokatalyzátoru na průběh modelové reakce (Tabulka 2). Modelová reakce v přítomnosti chinolinových alkaloidů chininu a cinchonidinu **C6** a **C21** poskytla diastereomer **63a** v dobrých výtěžcích (54-56 %) ovšem se sníženou diastereoselektivitou (3/1 dr) i enantioselektivitou (78-79 % *ee*, Reakce 2-3). V přítomnosti Rawalových katalyzátorů **C22-C25** modelová reakce poskytla požadovaný produkt **63a** v nízkých až dobrých výtěžcích (24-58 %),

s dobrými diastereoselektivitami (3/1-15/1 dr), ovšem s nižší optickou čistotou (83-98% *ee*, Reakce 4-7). Dále byla studována modelová reakce v přítomnosti derivátů chinolinových alkaloidů obsahující thiomocovinovou jednotku **C26-C27**, která poskytla spirooxindol **63a** s nízkými výtěžky (32-39 %) i stereokontrolami (3/1 dr, 90-92 % *ee*, Reakce 8-9). Za použitím Sharplesovy dimerické báze **C28** modelová reakce poskytla výhradně eliminační produkt **67a**, který byl izolován v nízkém výtěžku (18 %) s nízkým enantiomerním přebytkem (16 % *ee*, Reakce 10).

Na základě získaných výsledků byla za vhodný katalyzátor pro modelovou reakci zvolena Takemotova thiomocovina **C19**.

**Tabulka 2:** Vliv katalyzátoru na průběh modelové reakce



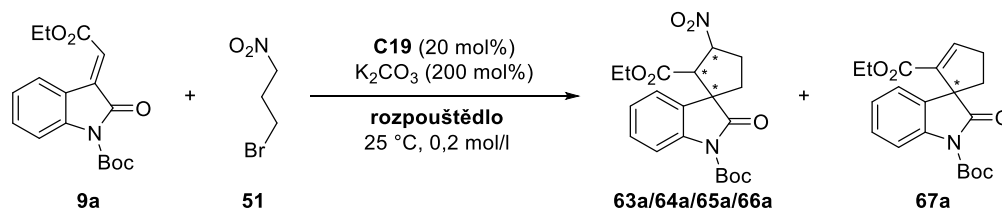
Reakce <sup>a</sup>	Kat.	Čas (h)	Dr <sup>b</sup>	(63a-66a)/67a <sup>c</sup>	Výtěžek <sup>d</sup> (%)	Ee <sup>e</sup> (%)
1	C19	24	17/0/1/0	3/1	58 (23)	99 (94)
2	C6	24	3/0/1/0	10/1	54 (-)	78 (-)
3	C21	24	3/0/1/0	10/1	56 (-)	79 (-)
4	C22	24	15/0/1/0	1/1	24 (25)	-98 (-83)
5	C23	24	11/0/1/0	3/1	44 (-)	-97 (-)
6	C24	24	3/0/1/0	3/1	58 (-)	91 (-)
7	C25	24	7/0/1/0	8/1	24 (-)	83 (-)
8	C26	24	3/0/1/0	4/1	39 (-)	92 (-)
9	C27	24	3/0/1/0	4/1	32 (-)	90 (-)
10	C28	48	7/0/1/0	1/18	- (18)	- (16)

<sup>a</sup> Reakce byla provedena s **9a** (0,1 mmol), **51** (0,2 mmol) za uvedených podmínek. <sup>b</sup> Dr = (**63a/64a/65a/66a**), stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>d</sup> Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii pro **63a**, izolovaný výtěžek **67a** je uveden v závorce. <sup>e</sup> Stanoven pomocí HPLC použitím kolony s chirální stacionární fází pro **63a**, ee pro **67a** je uveden v závorce.

Po nalezení vhodné báze a organokatalyzátoru byl studován vliv rozpouštědla na průběh modelové reakce (Tabulka 3). Modelová reakce v přítomnosti aromatického rozpouštědla toluenu poskytla produkt **63a** v nízkém výtěžku (25 %) a s nižším enantiomerním přebytkem (86 % *ee*, Reakce 1). Z etherických rozpouštědel byly studovány diethylether, methyl-*tert*-butylether a tetrahydrofuran (Reakce 2-4). Reakce provedená v diethyletheru poskytla produkt **63a** se srovnatelnými výsledky ve smyslu výtěžku a optické čistoty jako poskytla reakce provedená v toluenu (27 %, 88% *ee*, Reakce 2). Modelová reakce v přítomnosti MTBE a THF poskytla produkt **63a** s nízkými výtěžky (23-29 %) avšak s vyšším enantiomerním přebytkem (92-99% *ee*, Reakce 3-4). Za použití chlorovaných rozpouštědel reakce poskytla nejlepší výsledky **63a** ve smyslu výtěžku (44-59 %) a optické čistoty (99% *ee*, Reakce 5-7). Naopak reakce v přítomnosti polárních aprotických rozpouštědel vedly k tvorbě produktu **63a** s výrazně nižšími výtěžky (10-38 %) a diastereokontrolou (3/1-1/2 dr, Reakce 8-10). Při použití methanolu jako protického polárního rozpouštědla reakce poskytla přednostní tvorbu eliminačního produktu **67a**, který byl však získán jako směs eliminačního produktu **67a** a distereomeru **63a** (Reakce 11).

Z výše popsaných výsledků byl pro další studii zvolen chloroform jako optimální rozpouštědlo modelové reakce.

**Tabulka 3:** Vliv rozpouštědla na průběh modelové reakce



Reakce <sup>a</sup>	Rozp.	Čas (h)	Dr <sup>b</sup>	(63a-66a)/67a <sup>c</sup>	Výtěžek <sup>d</sup> (%)	Ee <sup>e</sup> (%)
1	Toluen	24	2/0/1/0	3/1	25 (-)	86 (-)
2	Et <sub>2</sub> O	24	6/1/1/0	3/1	27 (-)	88 (-)
3	MTBE	3	8/1/1/0	8/1	23 (-)	99 (-)
4	THF	2	2/0/1/0	10/1	29 (-)	92 (-)
5	CHCl <sub>3</sub>	24	>20/2/1/0	10/1	59 (-)	99 (-)
6	DCM	24	17/0/1/0	3/1	58 (23)	99 (94)
7	1,2-DCE	27	17/0/1/0	6/1	44 (-)	99 (-)
8	EtOAc	2	3/0/1/0	8/1	38 (-)	91 (-)
9	MeCN	1	1/0/1/0	7/1	21 (-)	90 (-)
10	DMF	2	1/0/2/0	2/1	10 (-)	5 (-)
11	MeOH	2	7/0/1/0	1/3	- (-)	- (-)

<sup>a</sup> Reakce byla provedena s **9a** (0,1 mmol), **51** (0,2 mmol) za uvedených podmínek. <sup>b</sup> Dr = (**63a/64a/65a/66a**), stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>d</sup> Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii pro **63a**, izolovaný výtěžek **67a** je uveden v závorce. <sup>e</sup> Stanoven pomocí HPLC použitím kolony s chirální stacionární fází pro **63a**, ee pro **67a** je uveden v závorce.

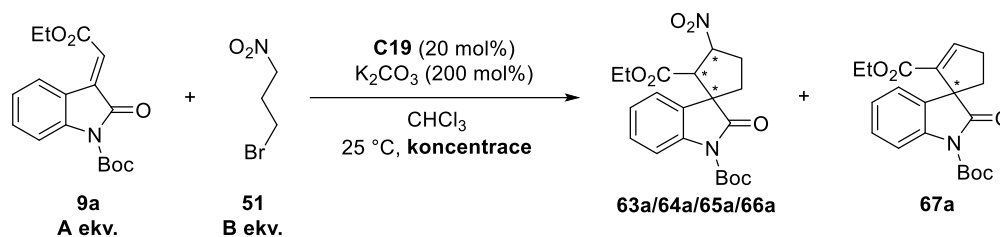
Dále byl studován vliv koncentrace výchozího **9a** na průběh modelové reakce (Tabulka 4). Snížením koncentrace modelová reakce poskytla diastereomer **63a** s vynikající diastereokontrolou (>20/1 dr) ovšem poměr (**63a-66a**)/**67a** (9/1, Reakce 2) byl mírně nižší než v případě původní koncentrace (10/1, Reakce 1). Zvýšením koncentrace výchozího **9a** reakce neposkytla výrazné změny výsledků vůči původním hodnotám ve smyslu diastereoselektivity (>20/1 dr) a poměru (**63a-66a**)/**67a** (8/1, Reakce 3). Tyto modelové reakce poskytly diastereomer **63a** se srovnatelnými výtěžky (58-59 %) a optické čistotě (99% ee, Reakce 1-3). Na základě nejvyššího výtěžku diastereomeru **63a** spolu s nejlepším poměrem (**63a-66a**)/**67a** byla pro další studium použita původní koncentrace **9a** 0,2 mol/l modelové reakce.

Dalším studovaným vlivem na modelovou reakci byl vliv poměru výchozích látek (Tabulka 4). Pokud bylo sníženo množství 1-brom-3-nitropropanu (**51**) na

1,5 ekv., reakce poskytla požadovaný produkt **63a** ve větším poměru (**63a-66a**)/**67a** (12/1) s vysokým výtěžkem (57 %, Reakce 4). Modelová reakce s výchozími látkami **9a** a **51** v poměru 1:1 poskytla diastereomer **63a** v nižším výtěžku (43 %, Reakce 5). Reakce provedená s nadbytkem 3-alkylidenoxindolu **9a** poskytla též diastereomer **63a** v dobrém výtěžku (55 %), ovšem s menším poměrem (**63a-66a**)/**67a** (8/1, Reakce 6).

Z výše získaných poznatků bylo dále v modelové reakci použito snížené množství výchozího 1-brom-3-nitropropanu (**51**) na 1,5 ekv.

**Tabulka 4:** Vliv koncentrace a poměru výchozích látek na průběh modelové reakce



Reakce <sup>a</sup>	<i>c</i> ( <b>9a</b> , mol/l)	A	B	Čas (h)	Dr <sup>b</sup>	( <b>63a-66a</b> )/ <b>67a</b> <sup>c</sup>	Výtěžek <sup>d</sup> (%)	<i>Ee</i> <sup>e</sup> (%)
1	0,2	1	2	24	>20/2/1/0	10/1	59	99
2	0,1	1	2	17	>20/0/1/0	9/1	58	99
3	0,4	1	2	19	>20/0/1/0	8/1	58	99
4	0,2	1	1,5	18	>20/1/1/0	12/1	57	99
5	0,2	1	1	45	>20/1/1/0	5/1	43	99
6	0,2	1,5	1	41	>20/2/1/0	8/1	55	99

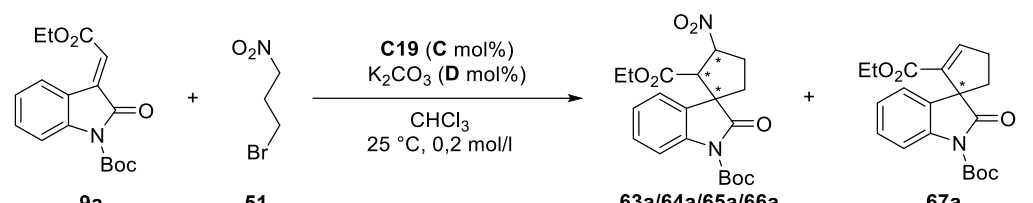
<sup>a</sup> Reakce byla provedena s uvedeným množstvím **9a**, s uvedeným množstvím **51** a s uvedeným množstvím rozpouštědla. <sup>b</sup> Dr = (**63a/64a/65a/66a**), stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>c</sup> Stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>d</sup> Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii pro **63a**. <sup>e</sup> Stanoven pomocí HPLC použitím kolony s chirální stacionární fází pro **63a**.

Poslední studovaný vliv na modelovou reakci bylo množství použitého katalyzátoru a množství báze (Tabulka 5). Pokud bylo sníženo množství katalyzátoru **C19** na 15 mol%, reakce poskytla diastereomer **63a** ve vyšším výtěžku (63 %) a větším poměru (**63a-66a**)/**67a** (17/1, Reakce 2) oproti reakci provedené s 20 mol% (Reakce 1). Dalším snížením množství katalyzátoru **C19** na 10 mol% reakce poskytla produkt **63a** s menším poměrem (**63a-66a**)/**67a** (9/1) avšak výtěžek zůstal vysoký (55 %, Reakce 3). Dalším snížením množství katalyzátoru **C19** na 5 mol% došlo k nepatrnému zvýšení výtěžku (64 %, Reakce 4). Množství katalyzátoru **C19** bylo dále sníženo až na 1 mol%, což sice vedlo k prodloužení doby konverze výchozí látky na produkty, ale diastereoselektivita (>20/1), poměr (**63a-66a**)/**67a** (9/1) i optická čistota (99 % *ee*)

produktu **63a** zůstaly vysoké a výtěžek taktéž (61 %, Reakce 5). Modelová reakce se sníženým množstvím báze na 150 mol% poskytla produkt **63a** ve stejných výsledcích ve smyslu výtěžku i stereoselektivit (Reakce 6).

Použitím kombinace výše optimalizovaných podmínek, tedy 1 mol% katalyzátoru **C19**, 150 mol% báze, 1,5 ekv. 1-brom-3-nitropropanu (**51**) a 1,0 ekv. 3-alkylidenoxindolu **9a** poskytla reakce požadovaný produkt **63a** s excelentní diastereoselektivitou (>20/1 dr), dobrým poměrem **63a** ku eliminačnímu produktu **67a** (8/1), izolovaným výtěžkem **63a** (60 %) v excelentní optické čistotě (99% *ee*, Reakce 7). Tyto optimální podmínky modelové reakce byly dále použity ve studiu rozsahu použití reakce.

**Tabulka 5:** Vliv množství katalyzátoru a báze na průběh modelové reakce



Reakce	C	D	Čas (h)	Dr <sup>c</sup>	(63a-66a)/67a <sup>d</sup>	Výtěžek <sup>e</sup> (%)	Ee <sup>f</sup> (%)
1 <sup>a</sup>	20	200	24	>20/2/1/0	10/1	59	99
2 <sup>a</sup>	15	200	20	>20/1/1/0	17/1	63	99
3 <sup>a</sup>	10	200	26	>20/0/1/0	9/1	55	99
4 <sup>a</sup>	5	200	20	>20/1/1/0	10/1	64	99
5 <sup>a</sup>	1	200	40	>20/0/1/0	9/1	61	99
6 <sup>a</sup>	1	150	45	>20/0/1/0	7/1	64	99
7 <sup>b</sup>	1	150	45	>20/0/1/0	8/1	60	99

<sup>a</sup> Reakce byla provedena s **9a** (0,1 mmol), **51** (0,2 mmol) za uvedených podmínek. <sup>b</sup> Reakce byla provedena s **9a** (0,1 mmol), **51** (0,15 mmol) za uvedených podmínek. <sup>c</sup> Dr = (**63a/64a/65a/66a**), stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>d</sup> Stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR reakční směsi. <sup>e</sup> Izolovaný výtěžek po sloupcové chromatografii pro **63a**. <sup>f</sup> Stanoven pomocí HPLC použitím kolony s chirální stacionární fází pro **63a**.

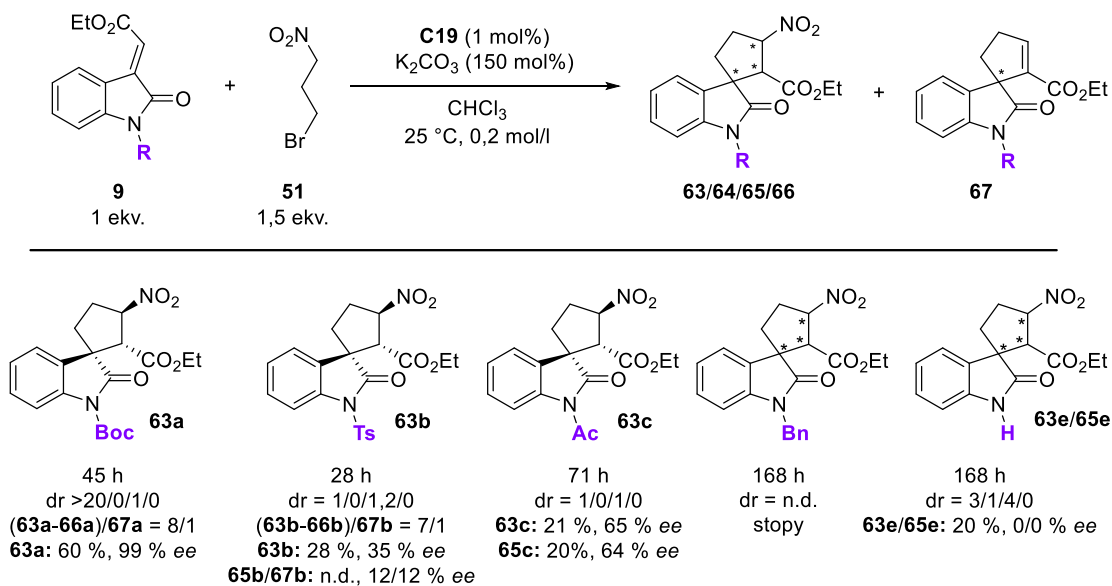
### 4.3 Studium rozsahu organokatalytické spirocyclizační reakce

Po nalezení optimálních reakčních podmínek modelové reakce byla pozornost soustředěna na studium rozsahu použití organokatalytické reakce s různě substituovanými 3-alkylidenoxindoly **9** s 1-brom-3-nitropropanem (**51**).

Testovány byly 3-alkylidenoxindoly **9a**, **9q**, **9r-t** různě *N*-funkcionalizové na amidovém dusíku heterocyklu (Schéma 34). Organokatalytickou reakcí derivátu **9r** (R = Ts) vznikaly diastereomery **63b/65b** v nízkém poměru (1/1,2 dr). Diastereomer **63b** byl izolován v nízkém výtěžku (28 %) a s nízkou optickou čistotou (35% *ee*). Diastereomer **65b** byl izolován s eliminačním produktem **67b** jako neseparovatelná směs o nedefinovaném výtěžku, s nízkou optickou čistotou (12 a 12% *ee*). Reakcí derivátů **9s** (R = Ac) docházelo ke vzniku dvou stejně zastoupených diastereomerů **63c/65c** (1/1 dr). Diastereomer **63c** byl izolován v nízkém výtěžku (21 %) s dobrým enantiomerním přebytkem (65 % *ee*) a diastereomer **65c** byl získán také v nízkém výtěžku (20 %) s dobrým enantiomerním přebytkem (64 % *ee*). V případě reakce derivátu **9t** (R = Bn) nedocházelo k plné konverzi výchozí látky **9t** na produkt **63d** a bylo izolováno pouze stopové množství produktu **63d**. Organokatalytickou reakcí derivátu **9q** (R = H) došlo po 168 hod ke vzniku tří diastereomerů **63e/64e/65e** (3/1/4 dr). Izolována byla neseparovatelná směs diastereomerů **63e/65e** o nízkém kombinovaném výtěžku (20 %) jako racemická směs.

Jelikož bylo nejvyšší selektivity a výtěžku látky **63a** dosaženo za použití Boc funkční skupiny, v následujícím studiu rozsahu použití organokatalytické reakce byla zaměřena pozornost na 3-alkylidenoxindoly obsahující *N*-Boc uspořádání.





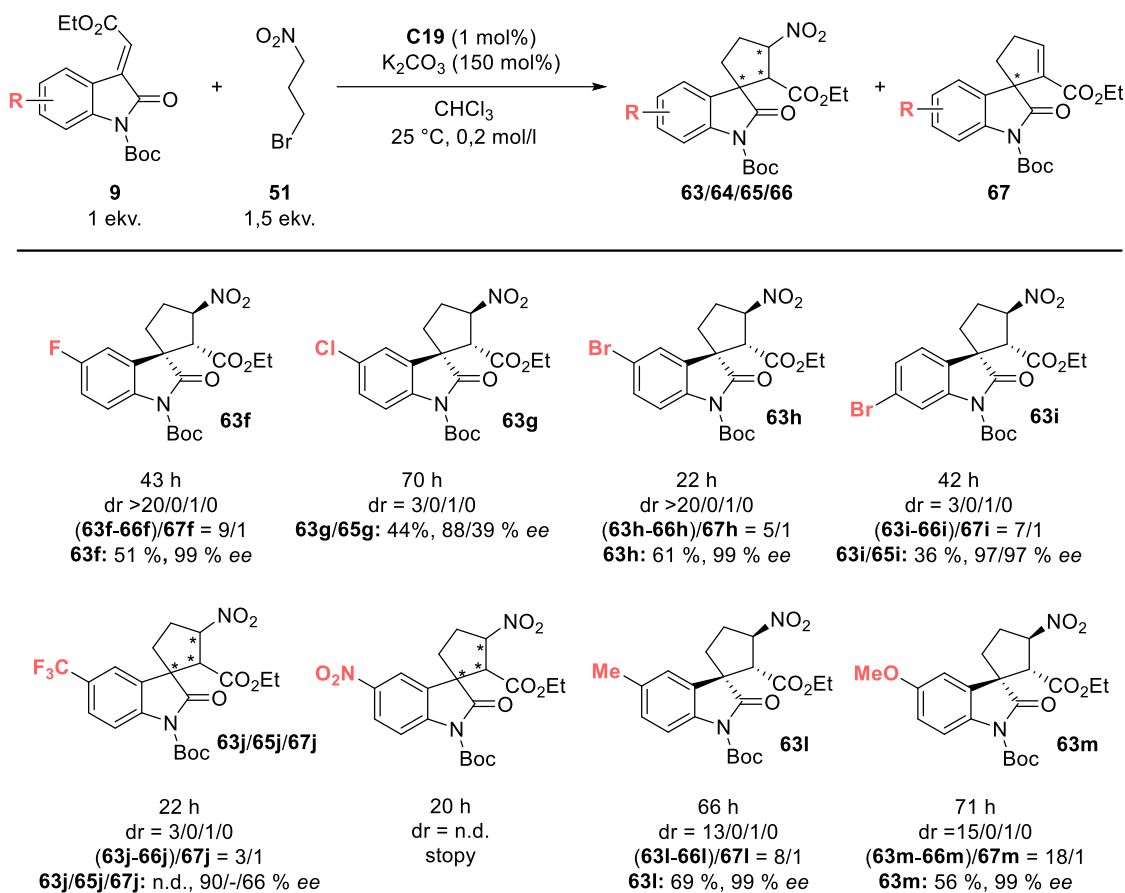
**Schéma 34:** Rozsah použití organokatalytické reakce

Další skupinou studovaných substrátů byly 3-alkylidenoxindoly **9b-c**, **9h-i**, **9k**, **9m** substituované v poloze 5 a 6 na aromatickém kruhu isatinového skeletu elektronově deficitními a elektronově bohatými funkčními skupinami (Schéma 35). Reakcí 3-alkylidenoxindolů **9b** (R = 5-F) a **9c** (R = 5-Br) obsahující elektronově deficitní substituenty vznikaly spirocyklické produkty **63f/65f** a **63h/65h** s vynikající diastereoselektivitou (>20/1 dr) a dobrým poměrem vůči eliminačnímu produktu **67f** a **67h** (5/1-9/1). Majoritní diastereomery **63f** a **63h** byly získány ve výborných výtěžcích (51-61 %) a excelentní optické čistotě (99% *ee*). V případě reakcí 3-alkylidenoxindolů **9i** (R = 5-Cl) a **9k** (R = 6-Br) byly izolovány neseparovatelné směsi diastereomerů **63g/65g** a **63i/65i** o nízkých kombinovaných výtěžcích (36-44 %) s nižším enantiomerním přebytkem (39-97 % *ee*). V případě 3-alkylidenoxindolu **9m** (R = 5-CF<sub>3</sub>) se silně elektronově deficitní skupinou došlo k jeho plné konverzi na dva diastereomery **63j/65j** (3/1 dr) a také eliminační produkt **67j** (3/1). Separace diastereomerů **63j/65j** a eliminačního produktu **67j** však byla neúspěšná, přesto enantioselektivita **63j** byla 90 % *ee*. V reakci s 3-alkylidenoxindolem **9h** (R = 5-NO<sub>2</sub>) za uvedených podmínek došlo k rozkladu výchozí látky **9h** na komplexní směs neidentifikovaných produktů.

Následovala studie 3-alkylidenoxindolů **9d**, **9n** obsahující v poloze 5 na aromatickém kruhu isatinového skeletu elektronově bohaté funkční skupiny (Schéma 35). Oproti předchozím elektronově chudým isatinovým derivátům použití elektronově bohatých 3-alkylidenoxindolů **9d** (R = 5-Me) a **9n** (R = 5-OMe) vedlo k tvorbě

diastereomerů **63l/65l** a **63m/65m** s vysokou diastereokontrolou (8/1-18/1 dr) a majoritní diastereomery **63l** a **63m** byly izolovány ve výborných výtěžcích (69-56 %) s excelentní enantioselektivitou 99 % *ee*.

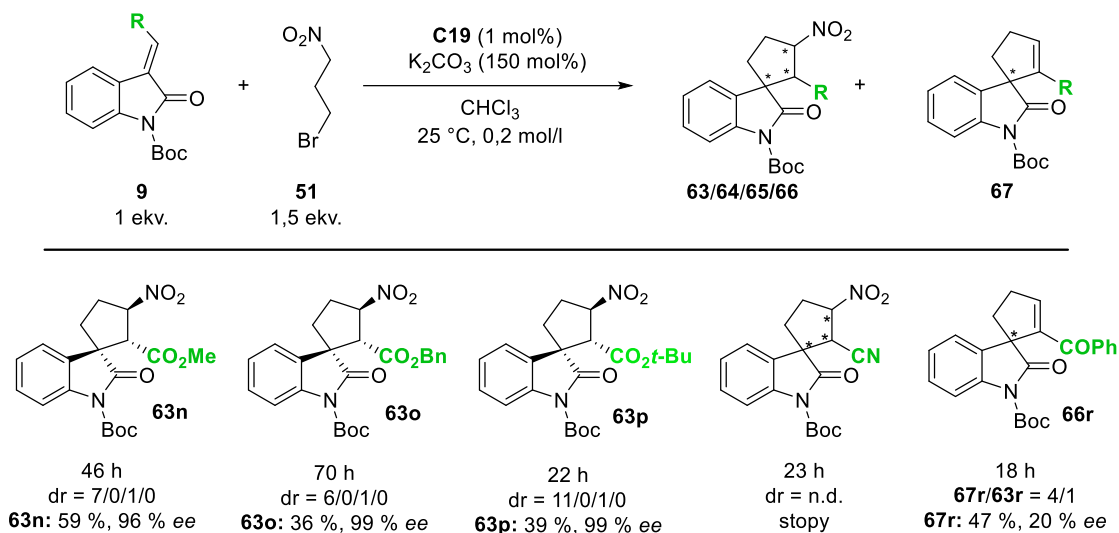
Z dosavadních poznatků můžeme pozorovat, že elektronově bohaté systémy jsou pro tuto organokatalytickou reakci vhodné, naopak elektronově chudé systémy poskytovaly vedle hlavního diastereomeru **63** též eliminační produkt **67**.



**Schéma 35:** Rozsah použití organokatalytické reakce

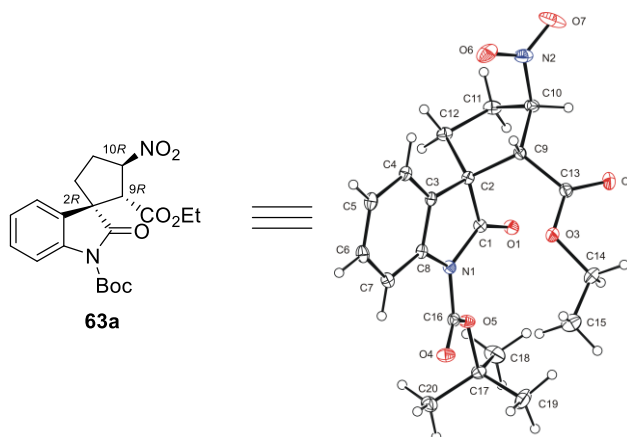
Další studovanou skupinou substrátů byly 3-alkylidenoxindoly **9e-g**, **9o-p** s různě substituovanou dvojnou vazbou estery či jinými elektronakceptorními skupinami (Schéma 36). I v tomto případě poskytla organokatalytická reakce derivátu **9e** (R = CO<sub>2</sub>Me) majoritní diastereomer **63n** s výborným výtěžkem (59 %), ovšem enantioselektivita zde mírně klesla (96 % *ee*). Reakce derivátu **9f** (R = CO<sub>2</sub>Bn) poskytla majoritní diastereomer **63o** v nižším výtěžku (36 %), ovšem s excelentním enantiomerním přebytkem (99 % *ee*). V případě reakce s 3-alkylidenoxindolem **9g** (R = CO<sub>2</sub>*t*-Bu) bylo také dosaženo nižšího výtěžku diastereomeru **63p** (39 %), ale s excelentní enantiokontrolou (99 % *ee*). Dále byla testována reakce s méně objemným derivátem **9o** (R = CN), která po 23 hod poskytla pouze stopové množství

produktu **63q**. Poslední testovaný substrát 3-alkyldenoxindol **9p** (R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) obsahující keto skupinu byl zajímavý tím, že organokatalytická reakce s tímto substátem **9p** poskytla jako hlavní eliminační produkt **66r**, který byl izolován v dobrém výtěžku (47 %) ovšem s nízkým enantiomerním přebytkem (20 % *ee*).



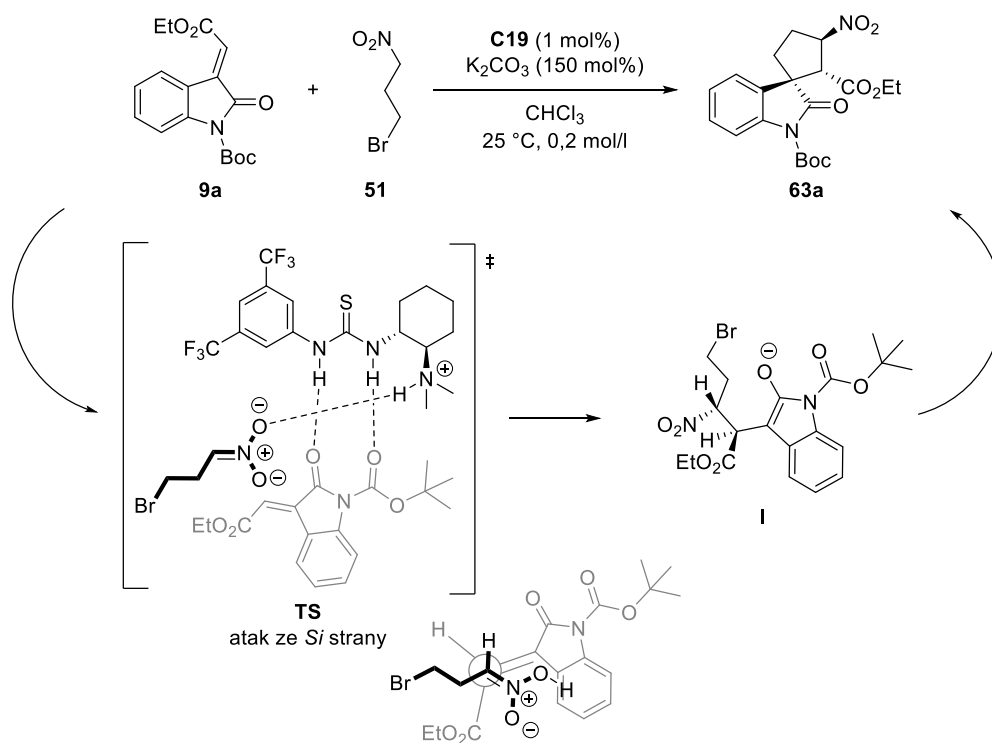
**Schéma 36:** Rozsah použití organokatalytické reakce

Absolutní konfigurace produktů **63** byla určena na základě rentgenostrukturní analýzy majoritního diastereomeru **63a** (Obrázek 8). Produkt **63a** obsahuje tři stereogenní centra C2, C9, C10, která mají absolutní konfiguraci 2*R*, 9*R* a 10*R*. U ostatních produktů byla relativní konfigurace určena na základě charakteristických chemických posunů a interakčních konstant signálů cyklopentanového kruhu v <sup>1</sup>H NMR.



**Obrázek 8:** Rentgenostrukturní analýza diastereomeru **63a**

Na základě absolutní konfigurace majoritního diastereomeru **63a** byl navržen předpokládaný tranzitní stav **TS** prvního kroku organokatalytické reakce, tedy Michaelovy adice (Schéma 37). Navržený způsob aktivace substrátu katalyzátorem se opírá o Takemotem navržený aktivační mód pro organokatalýzu využívající kombinace thiomocovinové a terciární aminové skupiny.<sup>40</sup> Thiomocovinová skupina katalyzátoru interaguje s elektrofilem (3-alkylidenoxindol **9a**) zatímco terciární amin interaguje s nitronátovou skupinou vzniklou po jeho deprotonaci nukleofilem (1-brom-3-nitropropan **51**). V tomto konformačně omezeném prostředí nitronát atakuje ze *Si* strany polarizovanou dvojnou vazbu 3-alkylidenoxindolu a dochází ke vzniku Michaelova aduktu **I** s dvěma novými stereogenními centry (*9R* a *10R*). Následuje intramolekulární  $\alpha$ -alkylace za vzniku spiro[cyklopentan-oxindolu] **63a**.



**Schéma 37:** Předpokládaný tranzitní stav organokatalytické reakce

## 5. Experimentální část

### 5.1 Obecné poznatky k experimentální části

Rozpouštědla v HPLC kvalitě byla zakoupena u firmy Lab-Scan analytical sciences. Pro přípravu mobilních fází byla použita rozpouštědla zakoupená v *p.a.* kvalitě u firmy Penta, která byla před použitím dočištěna destilací. Použité komerčně dostupné výchozí látky a reagenty byly zakoupeny od firem Fluorchem, Merck, Alfa Aesar, TCI, Lachema, Strem, Penta.

Reakce byly monitorovány pomocí TLC desek Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) a jejich detekce byla provedena UV lampou (model NU – 6KL,  $\lambda = 254$  nm). UV aktivní látky byly vizualizovány pomocí činidel KMnO<sub>4</sub> [KMnO<sub>4</sub> (0,75 g), voda (50 ml), vodný roztok (50 ml H<sub>2</sub>O) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g) a NaOH (0,05 g)], vanilin [vanilin (15 g), ethanol (250 ml), koncentrovaná H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,5 ml)] a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí na 150-200 °C.

Volatilní rozpouštědla byla odpařena na rotační vakuové odparce Büchi Rotavapor R-200.

Pro separaci a čištění látek byla použita sloupcová chromatografie s použitím silikagelu SiliCycle-SiliaFlash P60 (40-63  $\mu$ m, 60 Å) jako stacionární fáze.

Specifická optická otáčivost byla určena pomocí přístroje AUTOMATIC POLARIMETER Autopol III, jejíž hodnoty jsou uváděny v  $10^{-1} \cdot \text{Deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ . Vzorky byly rozpuštěny v CHCl<sub>3</sub> a jejich koncentrace (mol/100 ml) jsou uváděny u jednotlivých látek.

Teplota tání krystalického produktu byla stanovena na přístroji Stuart SMP10 ve skleněné kapiláře.

Enantimerní přebytky byly určeny pomocí přístroje HPLC SHIMADZU se spektrofotometrickým detektorem SPD-M20A s použitím kolon s chirální stacionární fází Daicel Chiralpak®. Použité chirální kolony a složení mobilní fáze jsou uvedeny u jednotlivých látek.

Nukleární magnetická rezonance pomocí přístroje Bruker AVANCE III HD 400 byla využita k další charakterizaci látek. Spektra <sup>1</sup>H byla měřena při frekvenci 400,13 MHz, spektra <sup>13</sup>C při 100,61 MHz a <sup>19</sup>F spektra při 376,50 MHz. Chemické posuny byly referencovány vůči residuálním protonům použitého deuterovaného rozpouštědla chloroformu-*d* či DMSO-*d*<sub>6</sub>. Chemický posun chloroformu-*d* pro <sup>1</sup>H spektra je  $\delta_{\text{H}} = 7,26$  ppm a pro <sup>13</sup>C spektra  $\delta_{\text{C}} = 77,16$  ppm. Chemický posun

deuterovaného DMSO- $d_6$  pro  $^1\text{H}$  spektra je  $\delta_{\text{H}} = 2,50$  ppm a pro  $^{13}\text{C}$  spektra je  $\delta_{\text{C}} = 39,52$  ppm. Ve výpisech spekter NMR je použita desetinná tečka místo čárky.

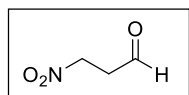
Pro měření infračervené spektroskopie byl použit přístroj Nicolet Avatar 370. Bylo měřeno technikou zeslabeného úplného odrazu v bromidu draselném.

Molekulová hmotnost látek s vysokým rozlišením (HRMS) byla stanovena pomocí přístroje Q-TOP COMPACT Bruker s ESI ionizací. Molekulová hmotnost látek s nízkým rozlišením (MS) byla stanovena pomocí přístroje GCMS-QP2010 Shimadzu s EI ionizací. Vzorky byly rozpuštěny v methanolu.

## 5.2 Příprava výchozích látek

### 5.2.1 Příprava 1-brom-3-nitropropanu

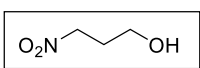
#### 3-Nitropropanal (**53**)



3-Nitropropanal (**53**) byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>33</sup> K roztoku komerčně dostupného akroleinu **52** (20 ml; 299 mmol; 1,0 ekv.) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl za stálého míchání při 0 °C (voda/led) po částech přidán dusitan sodný (26 g; 373 mmol; 1,3 ekv.). Následně byla přikapána (během 30 minut) kyselina octová (21 ml; 373 mmol; 1,3 ekv.). Konverze výchozího akroleinu **52** byla monitorována pomocí TLC (Hex:EtOAc = 3:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 2 hodiny (do vymizení výchozího akroleinu). Reakce byla ukončena přidáním vody (200 ml). Organická fáze byla separována a vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (3 × 200 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 × 200 ml), nasyceným roztokem NaCl (1 × 200 ml) a sušeny pomocí bezvodého MgSO<sub>4</sub>. Po filtraci sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Tímto způsobem byl připraven žlutý olej (16,5 g; 54 %). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>33</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 9.8$  (s, 1H), 4.7 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.2 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H) ppm; GCMS (EI, 70 eV):  $t_{\text{R}} = 14,9$  min; pro C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> vypočteno: 103, nalezeno:  $m/z$  (%): 77 (5), 57 (14), 47 (7), 31 (100), 27 (11).

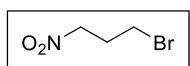
#### 3-Nitropropan-1-ol (**54**)



3-Nitropropan-1-ol (**54**) byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>33</sup> K roztoku 3-nitropropanalu (**53**) (16,5 g; 160 mmol; 1,0 ekv.) v methanolu (95 ml) byl za stálého míchání při 0 °C (voda/led) po částech přidán tetrahydridoboritan sodný (12,1 g; 320 mmol; 2,0 ekv.). Konverze výchozího 3-nitropropanalu (**53**) byla monitorována pomocí TLC (Hex:EtOAc = 1:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě hodinu (do vymizení výchozího 3-nitropropanalu). Následně byl do reakční směsi přidán roztok ethylacetátu a 1M vodné kyseliny chlorovodíkové (1:1, 516 ml) a směs byla míchána dalších 30 minut. Organická fáze byla separována a vodná fáze byla extrahována dietytherem (3 × 200 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub> (1 × 200 ml), nasyceným roztokem NaCl (1 × 200 ml) a sušeny pomocí bezvodého MgSO<sub>4</sub>. Po filtraci

sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Tímto způsobem byl připraven žlutý olej (9,85 g; 59 %). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>41</sup>  
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 4.55$  (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.78 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.25 (m,  $J = 6.7, 5.8$  Hz, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H). ppm; **HRMS** (ESI-)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 104,0353; nalezeno: 104,0354.

### 1-Brom-3-nitropropan (51)



1-Brom-3-nitropropan (**51**) byl připraven dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>34</sup> K roztoku 3-nitropropan-1-olu (**54**) (1,00 g; 9,51 mmol; 1,0 ekv.) v dichlormethanu (25 ml) byl za stálého míchání při laboratorní teplotě přidán trifenylofosfin (3,24 g; 12,4 mmol; 1,3 ekv.) a poté po částech *N*-bromsukcinimid (2,19 g; 12,4 mmol; 1,3 ekv.). Konverze výchozího 3-nitropropan-1-olu (**54**) byla monitorována pomocí TLC (Hex:EtOAc = 7:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě hodinu (do vymizení výchozího 3-nitropropan-1-olu). Následně byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO a čištěna pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 7:1). Tímto způsobem byl připraven žlutý olej (0,780 g; 50 %). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>42</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 4.59$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.55 (p,  $J = 6.4$  Hz, 2H) ppm; **GCMS** (EI, 70 eV):  $t_{\text{R}} = 8,1$  min; pro C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>3</sub> vypočteno: 167, nalezeno:  $m/z$  (%): 89 (1), 72 (1), 57 (2), 42 (4), 41 (100), 39 (65), 27 (8).

### 5.2.2 Obecný postup I: Příprava Wittigových činidel

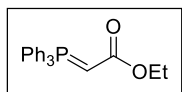
Wittigova činidla **58** byla připravena dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>36</sup>

K roztoku komerčně dostupné  $\alpha$ -bromkarbonylové látky **60** (1,0 ekv.) v toluenu (21 ml na 20,8 mmol látky) byl za stálého míchání při laboratorní teplotě přidán trifenylofosfin **59** (1,0 ekv.). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem (110 °C, olejová lázeň) přes noc. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu byla zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt ethylacetátem (2 × 20 ml). Tímto postupem byla získána příslušná fosfoniová sůl, která byla rozpuštěna v dichlormethanu (200 ml na 20,8 mmol) a protřepána vodným roztokem hydroxidu sodného (2M, 100 ml na 20,8 mmol). Vodná fáze byla extrahována dichlormethanem (2 × 100 ml). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (1 × 100 ml) a



usušeny pomocí bezvodého síranu hořečnatého. Po filtraci sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO.

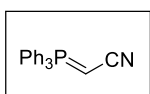
### Ethyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetát (58a)



Ethyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetát (**58a**) byl připraven dle obecného postupu I reakcí ethyl-2-bromacetátu (3,47 g; 20,8 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena béžová pevná amorfnní látka (5,89 g; 81 %, dva kroky). Produkt byl izolován jako neseparovatelná směs izomerů. **58a/58a'** = 1,9/1. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>36</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, majoritní - H, minoritní - H'):  $\delta_{\text{H}} = 8.03 - 7.33$  (m, 15H + 15H', *překryv signálů*), 4.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.80 (dd,  $J = 13.3, 7.0$  Hz, 2H'), 2.93 (d,  $J = 21.9$  Hz, 1H), 2.02 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H'), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.68 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H') ppm; **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>, majoritní - P, minoritní - P'):  $\delta_{\text{P}} = 18.06$  (P), 16.57 (P') ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>P [M+H]<sup>+</sup>: 349,1352; nalezeno: 349,1354.

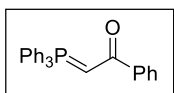
### 2-(Trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetonitril (58b)



2-(Trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetonitril (**58b**) byl připraven dle obecného postupu I reakcí 2-bromacetonitrilu (2,29 g; 19,1 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena béžová pevná amorfnní látka (5,35 g; 93 %, dva kroky). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>43</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 8.24 - 7.32$  (m, 15H), 1.65 (s, 1H) ppm; **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{P}} = 23.17$  ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NP [M+H]<sup>+</sup>: 302,1099; nalezeno: 302,1097.

### 1-Fenyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)ethan-1-on (58c)



1-Fenyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)ethan-1-on (**58c**) byl připraven dle obecného postupu I reakcí 2-brom-1-fenylethan-1-onu (3,90 g; 19,6 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena béžová pevná amorfnní látka (3,73 g; 50 %, dva kroky). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>44</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 8.04 - 7.30$  (m, 20H), 4.42 (d,  $J = 24.5$  Hz, 1H) ppm; **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-NMR** (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{P}} = 16.58$  ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>OP [M+H]<sup>+</sup>: 381,1403; nalezeno: 381,1410.

### 5.2.3 Příprava 3-alkylidenoxindolů

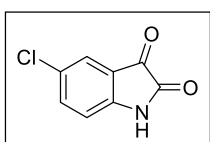
#### Obecný postup II: Sandmeyerova syntéza isatinů

Isatiny **56** byly připraveny dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>35</sup>

1. Krok: K roztoku chloralhydrátu (1,1 ekv.) a síranu sodného (8,9 ekv.) ve vodě (77 ml na 23,5 mmol anilinu) byl za stálého míchání přidán derivát komerčně dostupného anilinu **57** (1,0 ekv.) a přikapána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (3,5 ekv.) za laboratorní teploty. Poté byl k reakční směsi přikapán vodný roztok hydroxylamin hydrochloridu (3,2M; 3,2 ekv.) a reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem (80-90 °C, olejová lázeň) po dobu dvou hodin. Po dvou hodinách byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu a vzniklý precipitát zfiltrován a promyt vodou. Získaný produkt byl bez dalšího čištění použit do následujícího kroku reakce.

2. Krok: Ke koncentrované kyselině sírové (10 ekv.) zahřáté na 50 °C (olejová lázeň) byla za stálého míchání po částech přidána látka **61** (1,0 ekv.) získaná v předchozím reakčním kroku. Po přidání veškeré látky **61** byla zvýšena teplota na 80 °C (olejová lázeň) a při této teplotě byla reakční směs míchána po dobu 10 minut. Poté byla reakční směs ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Reakční směs byla nalita na směs led/voda (100 ml na 23,5 mmol anilinu), čímž došlo k vysrážení pevné látky, která byla následně zfiltrována a promyta vodou (pokud není uvedeno jinak). Surové produkty byly sušeny za sníženého tlaku.

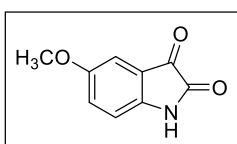
#### 5-Chlorindolin-2,3-dion (**56a**)



5-Chlorindolin-2,3-dion (**56a**) byl připraven dle obecného postupu II reakcí 4-chloranilinu (3,00 g; 23,5 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena hnědá pevná amorfní látka (3,19 g; 75 %, dva kroky). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>45</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 7.85$  (s, 1H), 7.68 – 7.46 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H) ppm; HRMS (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClNNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 203,9822; nalezeno: 203,9820.

#### 5-Methoxyindolin-2,3-dion (**56b**)

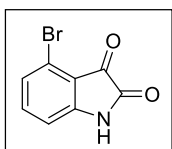


5-Methoxyindolin-2,3-dion (**56b**) byl připraven dle obecného postupu II reakcí 4-methoxyanilinu (3,00 g; 24,3 mmol; 1,0 ekv.). Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: DCM:MeOH = 30:1). Tímto postupem byla připravena tmavě červená

pevná amorfnní látka (0,253 g; 6 %, dva kroky). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>46</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 7.64 (s, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 200,0318; nalezeno: 200,0319.

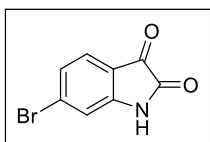
#### 4-Bromindolin-2,3-dion (56c)



4-Bromindolin-2,3-dion (**56c**) byl připraven dle modifikovaného obecného postupu II reakcí 3-bromanilinu (4,00 g; 23,2 mmol; 1,0 ekv.). Tímto způsobem docházelo ke vzniku izomerních produktů **56c** a **56d**. Tyto produkty byly separovány následujícím postupem. Směs surových produktů byla rozpuštěna ve vodném roztoku hydroxidu sodného (10 hm.%, 21 ml) při 60 °C (olejová lázeň). Po úplném rozpuštění byla směs okyselena kyselinou octovou (6 ml na 23,2 mmol) a ochlazena na 30 °C (olejová lázeň), vzniklý precipitát byl zfiltrován a promyt vodou (2 × 20 ml). Surový produkt byl sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena oranžová pevná amorfnní látka (1,04 g; 20 %, dva kroky). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>47</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 11.15 (b-s, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) ppm; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 247,9317; nalezeno: 247,9317.

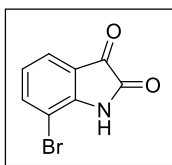
#### 6-Bromindolin-2,3-dion (56d)



6-Bromindolin-2,3-dion (**56d**) byl připraven dle modifikováno obecného postupu II reakcí 3-bromanilinu (4,00 g; 23,2 mmol; 1,0 ekv.). Ke spojeným filtrátům vzniklých při zpracování **56c** byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (6 ml). Vysrážený precipitát byl zfiltrován a promyt vodou (2 × 20 ml). Surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze: DCM:EtOAc = 15:1) a sušen za sníženého tlaku. Tímto postupem byla připravena červená pevná amorfnní látka (49,3 mg; 1 %, dva kroky). Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>48</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 11.14 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H) ppm; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 247,9317; nalezeno: 247,9319.

### 7-Bromindolin-2,3-dion (56e)



7-Bromindolin-2,3-dion (**56e**) byl připraven dle obecného postupu II reakcí 2-bromanilinu (3,00 g; 17,4 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena červená pevná amorfnní látka (2,22 g; 42 %, dva kroky).

Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>49</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 8.03 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.58 (dt,  $J$  = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 1H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrNNaO<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 247,9317; nalezeno: 247,9318.

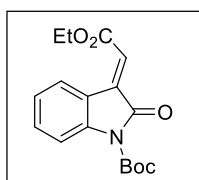
### Obecný postup III: N-funkcionalizace, Wittigova reakce

1. Krok: N-Funkcionalizované isatiny **55** byly připraveny dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>37</sup>

K roztoku 4-(dimethylamino)pyridinu (0,05 ekv.) v tetrahydrofuranu (169 ml na 33,9 mmol isatinu) byl za stálého míchání přidán příslušný isatin **56** (1,0 ekv.) a poté po částech di-*tert*-butyldikarbonát (1,1 ekv.) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC. Po vymizení výchozího isatinu **56** byla reakce ukončena přidáním vody (300 ml na 33,9 mmol isatinu). Organická fáze byla separována a vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 150 ml na 33,9 mmol isatinu). Spojené organické podíly byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (2 × 150 ml na 33,9 mmol isatinu) a sušeny pomocí bezvodého síranu hořečnatého. Po filtraci sušidla bylo rozpouštědlo odpařeno pomocí RVO. Tímto postupem byl získán surový produkt, který byl bez dalšího čištění použit do následujícího kroku.

2. Krok: 3-Alkylidenoxindoly **9a-g** byly připraveny dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>38</sup> K roztoku N-funkcionalizovaného isatinu **55** (1,0 ekv.) v tetrahydrofuranu (35ml na 33,9 mmol isatinu) bylo za stálého míchání přidáno Wittigovo činidlo **58** (1,0 ekv.) při 0 °C (voda/led). Reakční směs byla monitorována pomocí TLC. Po vymizení výchozí látky **55** byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt dočištěn pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze Hex:EtOAc = 7:1) a následně sušen za sníženého tlaku.

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

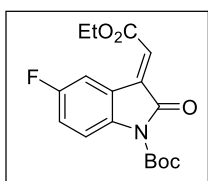


Látka **9a** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (1,00 g; 6,79 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím Wittigova činidla **58a** (2,36 g;

6,79 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (994 mg; 46 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>50</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 8.74 - 8.62$  (m, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 1H), 7.19 (td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.65 (d,  $J = 1.3$  Hz, 9H), 1.37 (td,  $J = 6.7, 1.4$  Hz, 3H) ppm; **MS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 340,12; nalezeno: 340,16.

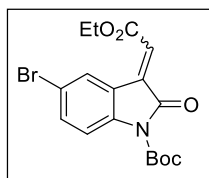
#### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-5-fluor-2-oxoindolin-1-karboxylát (9b)**



Látka **9b** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného 5-fluorindolin-2,3-dionu (500 mg; 3,02 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím Wittigova činidla **58a** (1,05 g; 3,02 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena oranžová pevná amorfnní látka (657 mg; 65 %, dva kroky) jako neseparovatelná směs izomerů *E/Z*. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>51</sup>

**9b(*E*)/9b(*Z*)** = 11/1; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, izomer *E* - H, izomer *Z* - H'):  $\delta_{\text{H}} = 8.48$  (dd,  $J = 9.1, 2.8$  Hz, 1H + 1H', překryto), 7.90 (dd,  $J = 9.0, 4.6$  Hz, 1H + 1H', překryto), 7.14 (td,  $J = 8.7, 2.8$  Hz, 1H + 1H', překryto), 6.95 (s, 1H), 6.85 (s, 1H'), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H'), 1.64 (s, 9H), 1.58 – 1.55 (m, 9H'), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H') ppm; **<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{F}} = -117.15$  (td,  $J = 8.8, 4.7$  Hz); **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>FNNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 358,1061; nalezeno: 358,1065.

#### ***tert*-Butyl-(*E/Z*)-5-brom-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9c)**



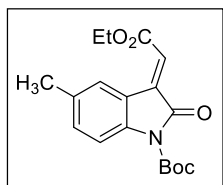
Látka **9c** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného 5-bromindolin-2,3-dionu (500 g; 2,21 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím Wittigova činidla **58a** (768 mg; 2,21 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena hnědá pevná amorfnní látka (415 mg; 47 %, dva kroky) jako neseparovatelná směs izomerů *E/Z*. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>52</sup>

**9c(*E*)/9c(*Z*)** = 3/1; **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, izomer **9c** (*E*) - H, izomer **9c** (*Z*) - H'):  $\delta_{\text{H}} = 8.87$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H + 1H', překryto), 7.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H + 1H', překryto), 7.55 (dd,  $J = 8.8, 2.2$  Hz, 1H + 1H', překryto), 6.94 (s, 1H), 6.85 (s, 1H'), 4.35 (q,  $J =$

7.1 Hz, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H'), 1.64 (s, 9H), 1.56 (s, 9H'), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H'). ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{17}H_{18}BrNNaO_5$   $[M+Na]^+$ : 418,0260; nalezeno: 418,0257.

#### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-5-methyl-2-oxoindolin-1-karboxylát**

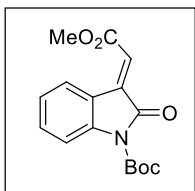
**(9d)**



Látka **9d** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného 5-methylindolin-2,3-dionu (500 mg; 3,10 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím Wittigova činidla **58a** (1,08 g; 3,10 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (613 mg; 60 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>53</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H = 8.52 - 8.47$  (m, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.33 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.38 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{18}H_{21}NNaO_5$   $[M+Na]^+$ : 354,1311; nalezeno: 354,1310.

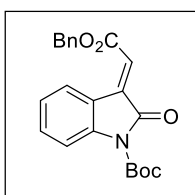
#### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-methoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9e)**



Látka **9e** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (590 mg; 4,04 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím komerčně dostupného methyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetátu (1,35 g; 4,04 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (754 mg g; 39 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>54</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H = 8.67$  (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J = 8.3, 0.9$  Hz, 1H), 7.43 (td,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 7.19 (td,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.65 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{16}H_{17}NNaO_5$   $[M+Na]^+$ : 326,0998; nalezeno: 326,0999.

#### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-(benzyloxy)-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9f)**

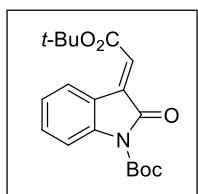


Látka **9f** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (590 g; 4,04 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím komerčně dostupného benzyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetátu (1,66 g; 4,04 mmol; 1,0 ekv.). Tímto

postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (468 mg; 20 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>54</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 8.66 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 6H), 7.17 (td,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 1.65 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 402,1311; nalezeno: 402,1311.

#### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-(*tert*-butoxy)-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9g)**



Látka **9g** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (590 mg; 4,04 mmol; 1,0 ekv.) a v následném kroku s použitím komerčně dostupného *tert*-butyl-2-(trifenyl- $\lambda^5$ -fosfaneyliden)acetátu (1,52 g; 4,04 mmol; 1,0 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (445 mg; 21 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>54</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 8.63 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt,  $J$  = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (td,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.57 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 368,1468; nalezeno: 368,1469.

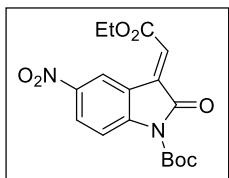
#### **Obecný postup IV: Wittigova reakce, *N*-funkcionalizace**

**1. Krok:** Wittigova reakce byla provedena dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>55</sup> K roztoku isatinu **56** (1,0 ekv.) v tetrahydrofuranu (7 ml na 2,76 mmol isatinu) bylo za stálého míchání přidáno Wittigovo činidlo **58** (1,1 ekv.) při laboratorní teplotě. Konverze výchozí látky na produkty byla monitorována pomocí TLC. Po vymizení výchozí látky **56** byla reakční směs zahuštěna pomocí RVO a přečištěna pomocí sloupcové chromatografie (mobilní fáze Hex:EtOAc = 3:1-1:1). Získaný surový produkt byl použit bez dalšího čištění do následujícího kroku reakce.

**2. Krok:** 3-Alkylidenoxindoly **9h-q** byly připraveny dle postupu uvedeného v literatuře.<sup>38</sup> K roztoku 4-(dimethylamino)pyridinu (0,05 ekv.) v tetrahydrofuranu (14 ml na 2,76 mmol isatinu) byl za stálého míchání přidán *N*-nefunkcionalizovaný 3-alkylidenoxindol **62** (1,0 ekv.) a poté po částech bocanhydrid (1,1 ekv.) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla monitorována pomocí TLC. Po vymizení výchozí látky **62** byla reakce ukončena přidáním vody (30 ml na 2,76 mmol isatinu). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 15 ml na 2,76 mmol isatinu). Spojené organické fáze

byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného ( $2 \times 15$  ml na 2,76 mmol isatinu) a usušeny bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci zbytkového sušidla bylo odpařeno rozpouštědlo pomocí RVO. Surový produkt byl sušen za sníženého tlaku.

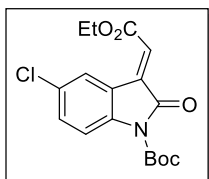
#### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-5-nitro-2-oxoindolin-1-karboxylát (9h)**



Látka **9h** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného 5-nitroindolin-2,3-dionu **56f** (300 mg; 1,56 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58a** (598 mg; 1,71 mmol; 1,1 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (129 mg; 23 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>50</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 9.62$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.36 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.41 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub> [M+MeOH+Na]<sup>+</sup>: 417,1268; nalezeno: 417,1268.

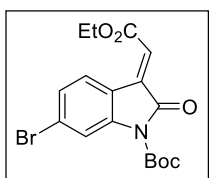
#### ***tert*-Butyl-(*E*)-5-chlor-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9i)**



Látka **9i** byla připravena dle obecného postupu IV reakcí 5-chlorindolin-2,3-dionu **56a** (500 mg; 2,76 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58a** (1,06 g; 3,04 mmol; 1,1 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (757 mg; 78 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>51</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 8.73$  (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.35 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.39 (td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 374,0765; nalezeno: 374,0768.

#### ***tert*-Butyl-(*E*)-6-brom-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9k)**

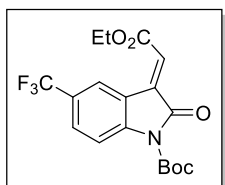


Látka **9k** byla připravena dle obecného postupu III reakcí 6-bromindolin-2,3-dionu **56d** (49,3 mg; 0,22 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58a** (84,3 mg; 0,24 mmol; 1,1 ekv.). Tímto postupem byla připravena hnědá pevná amorfnní látka (80,5 mg; 91 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>53</sup>



**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 8.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrNNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 418,0260; nalezeno: 418,0260.

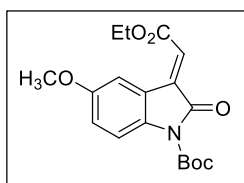
***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxo-5-(trifluormethyl)indolin-1-karboxylát (9m)**



Látka **9m** byla připravena dle obecného postupu III reakcí 5-(trifluormethyl)indolin-2,3-dionu (80,0 mg; 0,37 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58a** (142 mg; 0,41 mmol; 1,1 ekv.) jako *E* izomer. Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (70,2 mg; 49 %, dva kroky).

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 9.04 – 8.97 (m, 1H), 8.04 (dt, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.65 (s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> = 165.2, 165.1, 148.6, 144.3, 135.2, 129.6 (q, *J* = 3.8 Hz, 1C), 127.0 (q, *J* = 33.0 Hz, 1C), 125.7 (q, *J* = 4.0 Hz, 1C), 125.4, 124.0 (q, *J* = 272.1 Hz), 120.4, 115.2, 85.6, 61.9, 28.1 (3C), 14.2 ppm; **<sup>19</sup>F-NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>F</sub> = -62.27 (d, *J* = 0.9 Hz); **IČ** (KBr) ν = 1765 (C=O, ester, amid), 1738 (C=O, ester, amid), 1711 (C=O, ester, amid), 1201 (C-CF<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 408,1029; nalezeno: 408,1027.

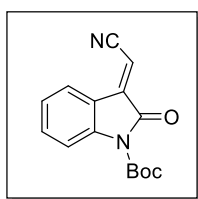
***tert*-Butyl-(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-5-methoxy-2-oxoindolin-1-karboxylát (9n)**



Látka **9n** byla připravena dle obecného postupu III reakcí 5-methoxyindolin-2,3-dionu **56b** (200 mg; 1,13 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58a** (433 g; 1,24 mmol; 1,1 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (323 mg; 82 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>51</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> = 8.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 370,1261; nalezeno: 370,1263.

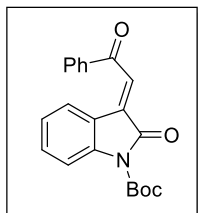
### ***tert*-Butyl-(*E*)-3-(kyanomethylen)-2-oxoindolin-1-karboxylát (9o)**



Látka **9o** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (200 mg; 1,36 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58b** (448 mg; 1,49 mmol; 1,1 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (360 mg; 98 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>51</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 8.19 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.94 (dt,  $J$  = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.27 (td,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 1.65 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>: 303,1339; nalezeno: 303,1336.

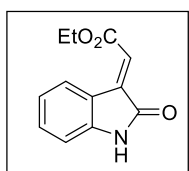
### ***tert*-Butyl-(*E*)-2-oxo-3-(2-oxo-2-fenylethyliden)indolin-1-karboxylát (9p)**



Látka **9p** byla připravena dle obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (200 mg; 1,36 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **58c** (566 mg; 1,49 mmol; 1,1 ekv.). Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (352 mg; 74 %, dva kroky) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>51</sup>

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 8.34 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.93 (dt,  $J$  = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 1H), 7.15 (td,  $J$  = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 372,1206; nalezeno: 372,1206.

### **Ethyl-(*E*)-2-(2-oxoindolin-3-yliden)acetát (9q)**



Látka **9q** byla připravena dle modifikovaného obecného postupu III reakcí komerčně dostupného indol-2,3-dionu (1,00 g; 6,79 mmol; 1,0 ekv.) s použitím Wittigova činidla **x** (2,60 mg; 7,47 mmol; 1,1 ekv.) bez *N*-funkcionalizace. Tímto postupem byla připravena žlutá pevná amorfnní látka (906 mg; 62 %) jako *E* izomer. Nalezená fyzikální a spektroskopická data odpovídají literatuře.<sup>56</sup>

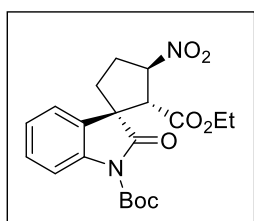
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 8.56 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 7.32 (td,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (td,  $J$  = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.83 (dt,  $J$  =

7.8, 0.8 Hz, 1H), 4.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{12}H_{11}NNaO_3$   $[M+Na]^+$ : 240,0631; nalezeno: 240,0630.

### 5.3 Obecný postup V: Organokatalytická reakce

K roztoku 3-alkylidenoxindolu **9**, (0,1 mmol; 1,0 ekv.) v bezvodém chloroformu (0,5 ml) byl při laboratorní teplotě přidán Takemotův katalyzátor **C19** (0,41 mg; 0,001 mmol; 0,01 ekv.). Následně byl přidán 1-brom-2-nitropropan **51** (25,0 mg; 0,15 mmol; 1,5 ekv.) a uhličitan draselný (0,15 mmol; 1,5 ekv.). Konverze alkylidenoxindolu **9** byla monitorována pomocí TLC (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 7:1). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu uvedenou u jednotlivých substrátů. Po vymizení výchozí látky **9** byla směs zahuštěna pomocí RVO. Surový produkt byl čištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: Hex:EtOAc = 10:1).

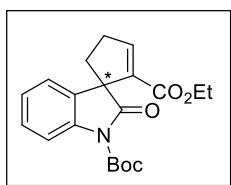
#### 1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (**63a**)



Spirosloučenina **63a** byla připravena obecným postupem V reakcí **9a** (31,8 mg; 0,1 mmol) po dobu 45 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63a**. Dr (**63a/64a/65a/66a**) >20/0/1/0. Poměr (**63a-66a**)/**67a** = 8/1.

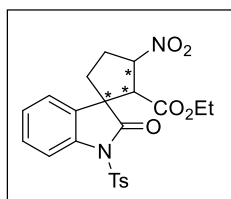
Izolovaný výtěžek **63a** = 60 % (23,8 mg); t.t. = 78-80 °C (*i*-PrOH); bílá krystalická pevná;  $[\alpha]_D^{20} = +9,2$  ( $c = 0,44$ ;  $CHCl_3$ ); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 210$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 4,4$  min (minor enan.),  $t_R = 5,0$  min (major enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H = 7.88 - 7.81$  (m, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 9.5, 6.8, 3.6$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.09 (dq,  $J = 10.7, 7.1$  Hz, 1H), 3.95 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.08 – 2.89 (m, 1H), 2.47 – 2.21 (m, 3H), 1.64 (s, 9H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C = 177.5, 168.5, 149.1, 139.8, 129.7, 129.1, 125.1, 122.0, 115.3, 87.6, 84.8, 62.0, 57.9, 56.7, 37.6, 31.2, 28.2$  (3C), 13.7 ppm; **IČ** (KBr)  $\nu = 1759$  (C=O, ester, amid), 1739 (C=O, ester, amid), 1549 (NO<sub>2</sub>), 1350 (NO<sub>2</sub>)  $cm^{-1}$ ; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{20}H_{24}N_2NaO_7$   $[M+Na]^+$ : 427,1476; nalezeno: 427,1474.

### 1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-2-en-1',2-dikarboxylát (67a)



Spirosloučenina **67a** byla připravena obecným postupem V reakci 3-alkylidenoxindolu **9a**, (31,8 mg; 0,1 mmol; 1,0 ekv.) a **51** (33,4 mg; 0,2 mmol; 2,0 ekv.) v dichlormethanu (0,5 ml) s katalyzátorem **C28** (17,2 mg; 0,02 mmol; 0,2 ekv.) a  $K_2CO_3$  (27,6 mg; 0,2 mmol; 2,0 ekv.) po dobu 48 hod. Tímto postupem byl získán čistý eliminační produkt **67a**. Dr (**63a/64a/65a/66a**) = 7/0/1/0. Poměr (**63a-66a**)/**67a** = 1/18. Izolovaný výtěžek **67a** = 18 % (7,1 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = 0$  ( $c = 0,36$ ;  $CHCl_3$ ); 16 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 98:2,  $\lambda = 205$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 11,2$  min (major enan.),  $t_R = 15,5$  min (minor enan.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H = 7.85$  (dt,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 7.20 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 3.94 (qd,  $J = 7.1, 0.8$  Hz, 2H), 2.93 – 2.62 (m, 3H), 2.24 (ddd,  $J = 13.2, 8.0, 5.0$  Hz, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.01 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_C = 178.0, 162.8, 149.6, 148.4, 139.6, 138.1, 132.4, 128.5, 124.7, 122.5, 115.1, 84.3, 60.7, 60.4, 38.3, 32.3, 28.3$  (3C), 13.8 ppm; IČ (KBr)  $\nu = 1793$  (C=O, ester, amid), 1766 (C=O, ester, amid), 1716 (C=O, ester, amid)  $cm^{-1}$ ; HRMS (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $C_{20}H_{23}NNaO_5$   $[M+Na]^+$ : 380,1468; nalezeno: 380,1466.

### Ethyl-3-nitro-2'-oxo-1'-tosylspiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-2-karboxylát (63b/65b)



Uvedené spirosloučeniny byly připraveny obecným postupem V reakci **9r** (37,1 mg; 0,1 mmol) po dobu 28 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63b** a neseparovatelná směs diastereomeru **65b** a eliminačního produktu **67b**. Dr (**63b/64b/65b/66b**) = 1/0/1,2/0. Poměr (**63b-66b**)/**67b** = 7/1.

#### Diastereomer 63b

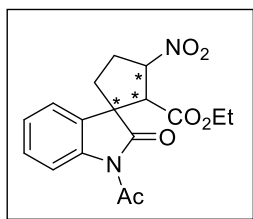
Izolovaný výtěžek = 28 % (12,9 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -2,3$  ( $c = 0,65$ ;  $CHCl_3$ ); 35 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 90:10,  $\lambda = 207$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 10,6$  min (minor enan.),  $t_R = 11,9$  min (major enan.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta_H = 8.00 - 7.91$  (m, 3H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.23 (dd,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 5.58 (ddd,  $J = 9.7, 7.0, 3.5$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.85 (dq,  $J = 10.6, 7.1$  Hz, 1H), 3.63 (dq,  $J =$

10.6, 7.1 Hz, 1H), 2.90 (dddd,  $J = 14.0, 10.8, 9.6, 7.7$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 – 2.03 (m, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 177.3, 168.0, 145.8, 139.4, 135.0, 129.8$  (2C), 129.6, 129.4, 128.3 (2C), 125.5, 122.4, 113.9, 87.1, 62.0, 57.6, 56.7, 37.2, 30.9, 21.8, 13.7 ppm;  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu = 1738$  (C=O, ester, amid), 1552 ( $\text{NO}_2$ ), 1371 ( $\text{NO}_2$ ), 1336 (S=O, sulfonamid)  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 459,1220; nalezeno 459,1220:.

### Směs 65b/67b

**65b/67b** = 5/1; 26,3 mg; bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,0$  ( $c = 0,92$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 12/12 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 206/206$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{R}} = 8,5$  min (minor enan. **65b**),  $t_{\text{R}} = 9,0$  min (major enan. **65b**),  $t_{\text{R}} = 14,9$  min (major enan. **67b**),  $t_{\text{R}} = 20,4$  min (major enan. **67b**);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , diastereomer **65b** – H', eliminační **67b** – H):  $\delta_{\text{H}} = 8.03$  (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 2H'), 8.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.95 (dt,  $J = 8.2, 0.7$  Hz, 1H'), 7.91 (dt,  $J = 8.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 3H'), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H + 1H', *překryto*), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H'), 5.58 (td,  $J = 8.8, 5.9$  Hz, 1H'), 4.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H'), 3.84 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.60 (dq,  $J = 10.7, 7.1, 5.3$  Hz, 1H'+1H, *překryto*), 3.36 (dq,  $J = 10.7, 7.2$  Hz, 1H' + 1H, *překryto*), 2.78 (dtd,  $J = 8.3, 5.9, 2.6$  Hz, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 1H'), 2.65 – 2.54 (m, 1H'+1H, *překryto*), 2.53 – 2.45 (m, 1H'), 2.43 (s, 3H'), 2.40 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 1.95 (ddd,  $J = 13.2, 7.4, 4.7$  Hz, 1H'), 0.83 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , diastereomer **65b** – C', eliminační **67b** – C):  $\delta_{\text{C}} = 177.5$  (1C), 176.3 (1C'), 167.8 (1C'), 162.4 (1C), 148.7 (1C'), 146.1 (1C'), 145.5 (1C), 139.0 (1C), 138.8 (1C'), 137.4 (1C), 135.5 (1C), 135.2 (1C'), 132.4 (1C), 129.9 (2C' + 2C, *překryto*), 129.8 (1C'), 129.7 (1C'), 129.2 (1C), 128.9 (1C), 128.2 (2C' + 2C, *překryto*), 125.2 (1C'), 125.0 (1C), 123.2 (1C'), 122.9 (1C), 113.9 (1C'), 113.5 (1C), 85.6 (1C'), 61.6 (1C'), 60.5 (1C), 57.0 (1C'), 56.4 (1C), 38.1 (1C), 37.3 (1C'), 32.2 (1C), 30.7 (1C'), 21.9 (1C'), 21.8 (1C), 13.8 (1C), 13.2 (1C') ppm.;  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu = 1761$  (C=O, ester, amid), 1736 (C=O, ester, amid), 1550 ( $\text{NO}_2$ ), 1373 (S=O, sulfonamid), 1317 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 459,1220; nalezeno: 459,1216.

**Ethyl-1'-acetyl-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-2-karboxylát  
(63c/65c)**



Uvedené spirosloučeniny byly připraveny obecným postupem V reakci **9s** (25,9 mg; 0,1 mmol) po dobu 71 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63c** a čistý diastereomer **65c**. Dr (**63c/64b/65c/66c**) = 1/0/1/0.

**Diastereomer 63c**

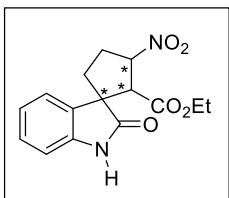
Izolovaný výtěžek = 21 % (7,3 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = +6,8$  ( $c = 0,37$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 65 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 98:2,  $\lambda = 204$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 17,2$  min (minor enan.),  $t_R = 38,1$  min (major enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_H = 8.24$  (dt,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 5.66 (ddd,  $J = 9.5, 7.1, 3.8$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.51 – 2.18 (m, 3H), 1.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_C = 180.0, 170.7, 168.5, 140.2, 129.4, 128.7, 125.9, 121.8, 116.9, 87.5, 62.2, 58.3, 56.7, 37.5, 31.2, 26.7, 13.8$  ppm; **IČ** (KBr)  $\nu = 1739$  (C=O, ester, amid), 1705 (C=O, ester, amid), 1552 (NO<sub>2</sub>), 1273 (NO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_6$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 369,1057; nalezeno: 369,1052.

**Diastereomer 65c**

Izolovaný výtěžek = 20 % (6,8 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = +4,4$  ( $c = 0,34$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 64 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 98:2,  $\lambda = 204$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 23,8$  min (major enan.),  $t_R = 49,2$  min (minor enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_H = 8.27$  (dt,  $J = 8.1, 0.9$  Hz, 1H), 7.36 (ddd,  $J = 8.2, 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 7.19 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 7.07 (ddd,  $J = 7.6, 1.4, 0.6$  Hz, 1H), 5.66 (ddd,  $J = 9.5, 8.4, 5.7$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.73 (qd,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, 2H), 2.81 (dtd,  $J = 13.9, 9.2, 7.5$  Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.73 – 2.53 (m, 2H), 2.06 (ddd,  $J = 13.0, 7.6, 4.3$  Hz, 1H), 0.70 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_C = 178.8, 170.9, 167.9, 139.8, 129.6, 129.3, 125.6, 122.6, 117.0, 85.7, 61.8, 57.8, 56.8, 37.2, 30.8, 26.8, 13.5$  ppm; **IČ** (KBr)  $\nu = 1759$  (C=O, ester, amid), 1738 (C=O, ester, amid), 1699 (C=O, ester, amid), 1554 (NO<sub>2</sub>),

1309 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 347,1243; nalezeno: 347,1540.

### Ethyl-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-2-karboxylát (63e/65e)

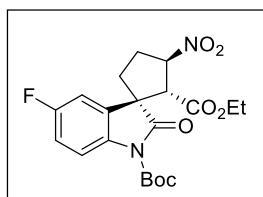


Uvedené spirosloučeniny byly připraveny obecným postupem V reakci **9q** (21,7 mg; 0,1 mmol) po dobu 168 hod. Tímto postupem byla získána neseparovatelná směs diastereomerů **63e/65e**. Dr (**63e/64e/65e/66e**) = 3/1/4/0.

#### Směs diastereomerů 63e/65e

**65e/63e** = 1,1/1; Izolovaný kombinovaný výtěžek = 20 % (8,2 mg); bezbarvý olej,  $[\alpha]_D^{20} = 0$  (*c* = 0,11; CHCl<sub>3</sub>); 0/0 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 90:10,  $\lambda = 208/207$  nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t<sub>R</sub>* = 9,6 min (major enan. **63e**), *t<sub>R</sub>* = 12,6 min (minor enan. **63e**), *t<sub>R</sub>* = 13,6min (minor enan. **65e**), *t<sub>R</sub>* = 28,1 min (major enan. **65e**); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **65e** – H', diastereomer **63e** – H):  $\delta_H = 8.35$  (br s, 1H'), 7.99 (br s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H' + 1H, překryto), 7.11 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 2H'), 6.92 (ddd, *J* = 9.5, 7.7, 0.8 Hz, 1H' + 1H, překryto), 5.76 – 5.63 (m, 1H' + 1H, překryto), 4.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H'), 4.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.83 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H'), 3.74 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H'), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 2.81 – 2.62 (m, 2H'), 2.53 (dt, *J* = 13.1, 9.0 Hz, 1H'), 2.47 – 2.16 (m, 3H), 2.00 (ddd, *J* = 13.1, 7.3, 4.8 Hz, 1H'), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H') ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (101 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **65e** – C', diastereomer **63e** – C):  $\delta_C = 180.5$  (1C), 179.4 (1C'), 168.7 (1C), 168.5 (1C'), 140.8 (1C), 140.6 (1C'), 131.2 (1C), 130.6 (1C'), 129.2 (1C'), 128.9 (1C), 123.5 (1C'), 123.2 (1C), 123.0 (1C'), 122.6 (1C), 110.2 (1C'), 110.0 (1C), 87.4 (1C), 86.1 (1C'), 61.9 (1C), 61.6 (1C'), 56.8 (1C), 56.5 (1C'), 36.5 (1C'+1C, překryto), 30.9 (1C), 30.8 (1C'), 13.8 (1C), 13.5 (1C') ppm, jeden *qC'* a jeden *qC* nebyly nalezeny; **IČ** (KBr)  $\nu = 3192$  (N-H), 1734 (C=O, ester, amid), 1707 (C=O, ester, amid), 1552 (NO<sub>2</sub>), 1342 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 327,0951; nalezeno: 327,0948.

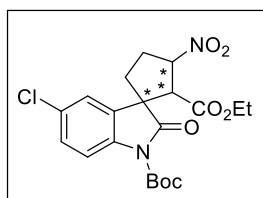
**1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-5'-fluor-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (63f)**



Spirosloučenina **63f** byla připravena obecným postupem V reakci **9b** (33,5 mg; 0,1 mmol) po dobu 43 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63f**. Dr (**63f/64f/65f/66f**) >20/0/1/0. Poměr (**63f-66f**)/**67f** = 9/1.

Izolovaný výtěžek = 51 % (20,7 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,8$  ( $c = 0,95$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 207$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{R}} = 5,8$  min (minor enan.),  $t_{\text{R}} = 6,4$  min (major enan.);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}} = 7.84$  (dd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 7.11 (dd,  $J = 7.6, 2.7$  Hz, 1H), 7.04 (td,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 5.68 (ddd,  $J = 9.5, 6.6, 3.5$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.10 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H), 3.96 (dq,  $J = 10.7, 7.1$  Hz, 1H), 3.07 – 2.91 (m, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 177.0, 168.2, 160.4$  (d,  $J = 244.6$  Hz, 1C), 149.1, 135.8 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1C), 131.5 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1C), 116.8 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1C), 115.7 (d,  $J = 22.7$  Hz, 1C), 109.7 (d,  $J = 24.6$  Hz, 1C), 87.5, 85.0, 62.2, 57.9, 56.9 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1C), 37.6, 31.3, 28.2 (3C), 13.7 ppm;  $^{31}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{F}} = -116.68$  (ddd,  $J = 9.0, 7.6, 4.6$  Hz) ppm;  $\text{I}\check{\text{C}}$  (KBr)  $\nu = 1788$  (C=O, ester, amid), 1759 (C=O, ester, amid), 1732 (C=O, ester, amid), 1552 ( $\text{NO}_2$ ), 1369 ( $\text{NO}_2$ ), 1246 (C-F)  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{NaO}_7$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ : 445,1382, nalezeno: 445,1380.

**1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-5'-chlor-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (63g/65g)**



Uvedené spirosloučeniny byly připraveny obecným postupem V reakci **9i** (35,1 mg; 0,1 mmol) po dobu 70 hod. Tímto postupem byla získána neseparovatelná směs diastereomerů **63g/65g**. Dr (**63g/64g/65g/66g**) = 3/0/1/0.

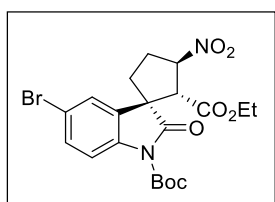
**Směs diastereomerů 63g/65g**

**63g/65g** = 3/1; Izolovaný kombinovaný výtěžek = 44 % (19,3 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +13,9$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 88/39 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IG s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 90:10,  $\lambda = 206/206$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{R}} = 8,1$  min (minor enan. **63g**),  $t_{\text{R}} = 11,7$  min (major



enan. **63g**),  $t_R = 10,0$  min (minor enan. **65g**),  $t_R = 10,8$  min (major enan. **65g**); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63g** – H', diastereomer **65g** – H):  $\delta_H = 7.88$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H'), 7.36 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H'), 7.32 (ddd,  $J = 8.8, 2.2, 0.8$  Hz, 1H'+1H, *překryto*), 7.01 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 5.67 (ddd,  $J = 9.4, 6.7, 3.5$  Hz, 1H'), 5.64 – 5.57 (m, 1H), 4.32 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H'), 4.10 (dq,  $J = 10.7, 7.1$  Hz, 1H'), 3.97 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H'), 3.80 (qd,  $J = 7.1, 4.6$  Hz, 2H), 3.49 – 3.39 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H'), 2.88 – 2.62 (m, 1H), 2.57 (dt,  $J = 13.2, 8.9$  Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 1H'), 2.35 – 2.23 (m, 2H'), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.65 (s, 9H), 1.62 (s, 9H'), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H'), 0.80 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (101 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63g** – C', diastereomer **65g** – C):  $\delta_C = 176.8$  (1C'), 175.7 (1C), 168.2 (1C'), 167.9 (1C), 148.9 (1C'+1C, *překryto*), 138.4 (1C'), 138.2 (1C), 131.4 (1C'), 130.8 (1C), 130.6 (1C'), 130.3 (1C), 129.4 (1C), 129.2 (1C'), 123.0 (1C), 122.5 (1C'), 116.8 (1C'+1C, *překryto*), 87.4 (1C'+1C, *překryto*), 85.5 (1C'), 85.4 (1C), 62.2 (1C'), 61.9 (1C), 57.9 (1C'), 57.6 (1C), 56.6 (1C'), 56.5 (1C), 37.5 (1C'), 37.1 (1C), 31.2 (1C'), 30.7 (1C), 28.2 (3C'+3C, *překryto*) 13.7 (1C'), 13.5 (1C) ppm; **IČ** (KBr)  $\nu = 1790$  (C=O, ester, amid), 1761 (C=O, ester, amid), 1732 (C=O, ester, amid), 1556 (NO<sub>2</sub>), 1371 (NO<sub>2</sub>), 752 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 461,1086; nalezeno: 461,1088.

**1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-5'-brom-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (**63h**)**

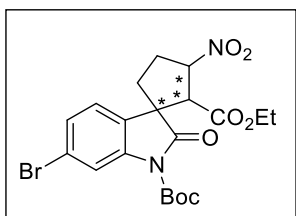


Spirosloučenina **63h** byla připravena obecným postupem V reakci **9c** (39,6 mg; 0,1 mmol) po dobu 22 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63h**. Dr (**63h/64h/65h/66h**) >20/0/1/0. Poměr (**63h-66h**)/**67h** = 5/1.

Izolovaný výtěžek = 61 % (29,3 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = +24,1$  ( $c = 0,98$ ; CHCl<sub>3</sub>); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 90:10,  $\lambda = 205$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 5,1$  min (minor enan.),  $t_R = 6,3$  min (major enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_H = 7.76$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 5.72 – 5.62 (m, 1H), 4.18 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.10 (dq,  $J = 10.8, 7.1$  Hz, 1H), 3.97 (dq,  $J = 10.7, 7.1$  Hz, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 1H), 2.47 – 2.20 (m, 3H), 1.62 (s, 9H), 1.08 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_C = 176.7, 168.2, 148.9, 138.9, 132.1, 131.7, 125.3, 118.0, 117.0, 87.4, 85.2, 62.2, 57.9, 56.6, 37.5, 31.2, 28.2$  (3C), 13.7 ppm; **IČ** (KBr)  $\nu = 1790$  (C=O, ester, amid),

1761 (C=O, ester, amid), 1730 (C=O, ester, amid), 1552 (NO<sub>2</sub>), 1369 (NO<sub>2</sub>), 538 (C-Br) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 505,0580; nalezeno: 505,0577.

### 1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-6'-brom-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (**63i/65i**)



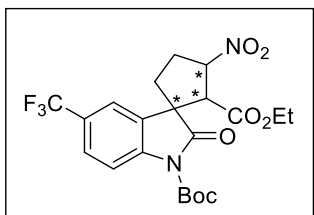
Uvedené spirosloučeniny byly připraveny obecným postupem V reakci **9k** (39,6 mg; 0,1 mmol) po dobu 42 hod. Tímto postupem byla získána neseparovatelná směs diastereomerů **63i/65i**. Dr (**63i/64i/65i/66i**) = 3/0/1/0.

Poměr (**63i-66i**)/**67i**) = 7/1.

#### Směs diastereomerů **63i/65i**

**63i/65i** = 4/1; Izolovaný kombinovaný výtěžek = 36 % (17,2 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = +13,0$  (*c* = 1,0; CHCl<sub>3</sub>); 97/97 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda$  = 208/208 nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t<sub>R</sub>* = 4,4 min (minor enan. **63i**), *t<sub>R</sub>* = 5,6 min (major enan. **63i**), *t<sub>R</sub>* = 5,2 min (major enan. **65i**), *t<sub>R</sub>* = 6,2 min (minor enan. **65i**); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63i** – H', diastereomer **65i** – H):  $\delta_H$  = 8.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H'), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H'), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H'), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.67 (ddd, *J* = 9.4, 6.7, 3.5 Hz, 1H'), 5.59 (td, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H'), 4.15 – 4.07 (m, 1H'), 3.97 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H'), 3.79 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.07 – 2.86 (m, 1H'), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.56 (dt, *J* = 13.1, 8.9 Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H'), 2.31 – 2.22 (m, 2H'), 1.99 (ddd, *J* = 12.7, 7.4, 4.8 Hz, 1H), 1.66 (s, 9H), 1.63 (s, 9H'), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H'), 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (101 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63i** – C', diastereomer **65i** – C):  $\delta_C$  = 176.9 (1C'), 175.8 (1C), 168.3 (1C'), 168.0 (1C), 148.9 (1C' + 1C, překryto), 140.9 (1C'), 140.7 (1C), 128.6 (1C), 128.1 (1C'), 128.0 (1C), 127.8 (1C'), 123.9 (1C), 123.3 (1C'), 123.2 (1C), 122.8 (1C'), 119.0 (1C), 118.9 (1C'), 87.5 (1C' + 1C, překryto), 85.5 (1C), 85.4 (1C'), 62.2 (1C'), 61.9 (1C), 57.8 (1C'), 57.5 (1C), 56.5 (1C'), 56.3 (1C), 37.5 (1C'), 37.1 (1C), 31.3 (1C'), 30.7 (1C), 28.2 (3C' + 3C, překryto), 13.8 (1C'), 13.5 (1C) ppm; **IC** (KBr)  $\nu$  = 1792 (C=O, ester, amid), 1763 (C=O, ester, amid), 1732 (C=O, ester, amid), 1552 (NO<sub>2</sub>), 1369 (NO<sub>2</sub>), 528 (C-Br) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 505,0580; nalezeno: 505,0580.

**1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-3-nitro-2'-oxo-5'-(trifluormethyl)spiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (63j/65j)**



Uvedené spirosloučeniny byly připraveny obecným postupem V reakci **9m** (38,5 mg; 0,1 mmol) po dobu 22 hod. Tímto postupem byla získána neseparovatelná směs diastereomerů **63j/65j** a eliminačního produktu **67j**. Dr (**63j/64j/65j/66j**) = 3/0/1/0. Poměr (**63j-66j**)/**67j** = 3/1.

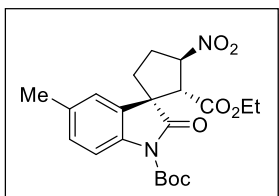
**Směs 63j/65j/67j**

**63j/65j/67j** = 14/1/5; 23,5 mg; bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -3,5$  ( $c = 0,86$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); 90/-66 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IC s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 98:2,  $\lambda = 204/-/204$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 17,6$  min (minor enan. **63j**),  $t_R = 36,2$  min (major enan. **63j**),  $t_R = 22,1$  min (major enan. **67j**),  $t_R = 25,2$  min (minor enan. **67j**);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63j** – H', diastereomer **65j** – H', eliminační **67j** – H):  $\delta_H = 8.06$  (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H'), 8.02 – 7.96 (m, 1H'+1H, překryto), 7.63 (ddd,  $J = 8.5, 1.9, 0.9$  Hz, 1H'+1H', překryto), 7.62 – 7.59 (m, 1H'), 7.57 (ddd,  $J = 8.6, 2.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H'+1H, překryto), 7.25 (q,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 1H'), 5.63 (dd,  $J = 8.7, 6.4$  Hz, 1H'), 4.58 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H'), 4.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H'), 4.24 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H'), 4.10 (dq,  $J = 10.8, 7.2$  Hz, 1H'), 4.04 – 3.91 (m, 1H'+2H, překryto), 3.77 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H'), 3.11 – 2.94 (m, 1H'), 2.88 (tdd,  $J = 6.6, 4.7, 3.3$  Hz, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H'), 2.76 – 2.66 (m, 1H+1H', překryto), 2.48 – 2.37 (m, 1H'+1H', překryto), 2.37 – 2.23 (m, 2H'), 2.12 – 2.00 (m, 1H'), 1.67 (s, 9H'), 1.65 (s, 9H), 1.64 (s, 9H'), 1.08 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H'), 1.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.76 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H') ppm;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63j** – C', eliminační **67j** – C):  $\delta_C = 177.1$  (1C), 176.7 (1C'), 168.1 (1C'), 167.7 (1C), 162.4 (1C), 148.9, (1C'') 148.7 (1C), 142.7 (1C'), 137.4 (1C'), 133.0 (1C), 130.2 (1C'), 127.3 (q,  $J = 33.1$  Hz, 1C'), 126.6 (q,  $J = 3.8$  Hz, 1C'), 126.0 (q,  $J = 3.8$  Hz, 1C), 123.9 (q,  $J = 272.1$  Hz, 1C'), 119.3 (q,  $J = 3.6$  Hz, 1C), 119.0 (q,  $J = 3.8$  Hz, 1C'), 115.4 (1C'), 115.1 (1C), 87.2 (1C'' + 1C, překryto), 85.4 (1C'), 62.2 (1C'), 60.8 (1C), 57.8 (1C'), 56.4 (1C), 38.0 (1C), 37.3 (1C'), 32.2 (1C), 31.0 (1C'), 28.1 (3C'' + 3C, překryto), 13.7 (1C), 13.6 (1C') ppm, čtyři *qC* nebyly nalezeny;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz, chloroform-*d*, diastereomer **63j** – F', diastereomer **65j** – F', eliminační **67j** – F):  $\delta_F = -61.83$  (d,  $J = 0.8$  Hz, 3F), -61.90 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3F'), -61.98 (s, 3F') ppm;  $\text{IČ}$  (KBr)  $\nu =$

1792 (C=O, ester, amid), 1766 (C=O, ester, amid), 1734 (C=O, ester, amid), 1556 (NO<sub>2</sub>), 1371 (NO<sub>2</sub>), 1120 (C-CF<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 495,1350; nalezeno: 495,1357.

Pozn.: <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR byla určena pouze pro směs **63j/67j**.

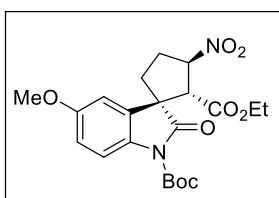
### 1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-5'-methyl-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (**63l**)



Spirosloučenina **63l** byla připravena obecným postupem V reakcí **9d** (33,1 mg; 0,1 mmol) po dobu 66 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63l**. Dr (**63l/64l/65l/66l**) = 13/0/1/0. Poměr (**63l-66l**)/**67l**) = 8/1.

Izolovaný výtěžek = 69 % (28,7 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,9$  (*c* = 0,68; CHCl<sub>3</sub>); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 90:10,  $\lambda$  = 204 nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t*<sub>R</sub> = 4,9 min (minor enan.), *t*<sub>R</sub> = 6,0 min (major enan.); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}}$  = 7.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 5.68 (ddd, *J* = 9.4, 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.10 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.09 – 2.89 (m, 1H), 2.45 – 2.19 (m, 6H), 1.63 (s, 9H), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}}$  = 177.7, 168.5, 149.2, 137.4, 134.9, 129.6, 129.6, 122.6, 115.1, 87.6, 84.6, 62.0, 57.9, 56.7, 37.7, 31.2, 28.2 (3C), 21.3, 13.7 ppm; IČ (KBr)  $\nu$  = 1786 (C=O, ester, amid), 1757 (C=O, ester, amid), 1732 (C=O, ester, amid), 1552 (NO<sub>2</sub>), 1369 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI+) *m/z*: vypočteno pro C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 441,1632, nalezeno: 441,1626.

### 1'-(*tert*-Butyl)-2-ethyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-5'-methoxy-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (**63m**)



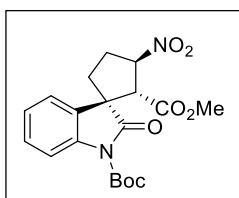
Spirosloučenina **63m** byla připravena obecným postupem V reakcí **9n** (34,7 mg; 0,1 mmol) po dobu 71 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63m**. Dr (**63m/64m/65m/66m**) = 15/0/1/0.

Poměr (**63m-66m**)/**67m** = 18/1.

Izolovaný výtěžek = 56 % (24,5 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20,4$  (*c* = 1,1; CHCl<sub>3</sub>); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IB s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda$  = 207 nm, *V* = 1,0 ml/min, *t* = 25 °C): *t*<sub>R</sub> = 6,5 min (minor

enan.),  $t_R = 8,6$  min (major enan.);  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}} = 7.76$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 10.1, 6.7, 3.7$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.10 (dq,  $J = 10.6, 7.1$  Hz, 1H), 3.95 (dq,  $J = 10.5, 7.1$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (dq,  $J = 14.4, 9.4$  Hz, 1H), 2.39 (ddt,  $J = 14.6, 7.5, 4.0$  Hz, 1H), 2.33 – 2.21 (m, 2H), 1.62 (s, 9H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 177.5, 168.4, 157.5, 149.2, 133.1, 130.9, 116.3, 113.7, 108.3, 87.6, 84.6, 62.0, 57.9, 57.0, 55.9, 37.7, 31.3, 28.2$  (3C), 13.7 ppm;  **$\text{I}\check{\text{C}}$**  (KBr)  $\nu = 1784$  (C=O, ester, amid), 1755 (C=O, ester, amid), 1728 (C=O, ester, amid), 1552 ( $\text{NO}_2$ ), 1369 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_8$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 457,1581; nalezeno: 457,1584.

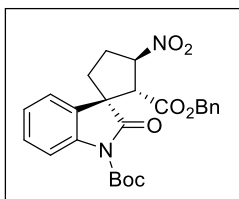
**1'-(*tert*-Butyl)-2-methyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (63n)**



Spirosloúčenina **63n** byla připravena obecným postupem V reakci **9e** (30,3 mg; 0,1 mmol) po dobu 46 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63n**. Dr (**63n/64n/65n/66n**) = 7/0/1/0.

Izolovaný výtěžek = 59 % (23,1 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,8$  ( $c = 1,0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 96 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 208$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_R = 4,6$  min (minor enan.),  $t_R = 5,2$  min (major enan.);  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}} = 7.85$  (dt,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 5.69 (ddd,  $J = 9.5, 6.9, 3.6$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.07 – 2.93 (m, 1H), 2.41 (ddt,  $J = 14.3, 7.4, 3.7$  Hz, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 177.6, 169.0, 149.1, 139.9, 129.4, 129.2, 125.2, 122.0, 115.5, 87.6, 84.8, 58.0, 56.7, 52.9, 37.5, 31.3, 28.2$  (3C) ppm;  **$\text{I}\check{\text{C}}$**  (KBr)  $\nu = 1763$  (C=O, ester, amid), 1738 (C=O, ester, amid), 1724 (C=O, ester, amid), 1556 ( $\text{NO}_2$ ), 1352 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 413,1319; nalezeno: 413,1321.

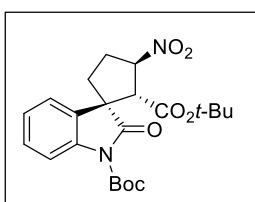
**2-Benzyl-1'-(*tert*-butyl)-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (63o)**



Spirosloučenina **63o** byla připravena obecným postupem V reakci **9f** (37,8 mg; 0,1 mmol) po dobu 70 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63o**. Dr (**63o/64o/65o/66o**) = 6/0/1/0.

Izolovaný výtěžek = 36 % (16,8 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7,1$  ( $c = 0,98$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 210$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{R}} = 4,7$  min (minor enan.),  $t_{\text{R}} = 6,5$  min (major enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}} = 7.76$  (ddd,  $J = 8.1, 1.1, 0.6$  Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 4H), 7.04 – 6.94 (m, 2H), 5.74 (ddd,  $J = 9.6, 6.9, 3.6$  Hz, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 4.28 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.10 – 2.92 (m, 1H), 2.47 – 2.20 (m, 3H), 1.58 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 177.4, 168.3, 148.9, 139.8, 134.5, 129.3, 129.1, 128.6$  (2C), 128.4, 127.7 (2C), 125.1, 122.0, 115.5, 87.5, 84.7, 67.7, 57.6, 56.8, 37.7, 31.0, 28.2 (3C) ppm; **IČ** (KBr)  $\nu = 1780$  (C=O, ester, amid), 1730 (C=O, ester, amid), 1709 (C=O, ester, amid), 1543 ( $\text{NO}_2$ ), 1369 ( $\text{NO}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ ; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_7$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 489,1632; nalezeno: 489,1630.

**di-*tert*-Butyl-(1*R*,2*R*,3*R*)-3-nitro-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-1',2-dikarboxylát (63p)**

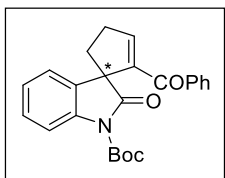


Spirosloučenina **63p** byla připravena obecným postupem V reakci **9g** (34,5 mg; 0,1 mmol) po dobu 22 hod. Tímto postupem byl získán čistý diastereomer **63p**. Dr (**63p/64p/65p/66p**) = 11/0/1/0.

Izolovaný výtěžek = 39 % (16,4 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12,3$  ( $c = 0,57$ ;  $\text{CHCl}_3$ ); 99 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 207$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{R}} = 4,0$  min (minor enan.),  $t_{\text{R}} = 4,4$  min (major enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}} = 7.85$  (dt,  $J = 8.2, 0.7$  Hz, 1H), 7.38 (dt,  $J = 7.3, 0.9$  Hz, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.23 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 5.68 (ddd,  $J = 9.5, 6.6, 3.5$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.21 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{C}} = 177.3, 167.5, 149.2, 139.8, 130.2, 128.9, 125.1, 122.0, 115.2, 87.7, 84.7, 83.2, 58.6, 56.9, 37.9, 31.1, 28.2$  (3C),

27.6 (3C) ppm; **ĪČ** (KBr)  $\nu = 1782$  (C=O, ester, amid), 1739 (C=O, ester, amid), 1726 (C=O, ester, amid), 1543 (NO<sub>2</sub>), 1371 (NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 455,1789; nalezeno: 455,1786.

**terc-Butyl-2-benzoyl-2'-oxospiro[cyklopentan-1,3'-indolin]-2-en-1'-karboxylát (67r)**



Spirosloučenina **67r** byla připravena obecným postupem V reakci **9p** (39,9 mg; 0,1 mmol) po dobu 18 hod. Tímto postupem byl získán eliminační produkt **67r**. Poměr (**67r/63r**) = 4/1.

Izolovaný výtěžek = 47 % (18,2 mg); bezbarvý olej;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$  ( $c = 0,59$ ; CHCl<sub>3</sub>); 20 % *ee*, stanoven pomocí HPLC kolonou IA s chirální stacionární fází (mobilní fáze: *n*-heptan/propan-2-ol – 80:20,  $\lambda = 207$  nm,  $V = 1,0$  ml/min,  $t = 25$  °C):  $t_{\text{R}} = 4,9$  min (minor enan.),  $t_{\text{R}} = 6,6$  min (major enan.); **<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{H}} = 7.89$  (dt,  $J = 8.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (ddd,  $J = 8.2, 6.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.11 – 2.83 (m, 2H), 2.69 (ddd,  $J = 13.3, 8.9, 5.1$  Hz, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 13.3, 8.6, 6.1$  Hz, 1H), 1.67 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta_{\text{C}} = 191.0, 177.7, 150.0, 149.7, 145.8, 140.1, 137.9, 132.5, 132.1, 129.1$  (2C), 128.5, 128.4 (2C), 124.6, 121.9, 115.4, 84.2, 61.3, 37.7, 33.3, 28.3 (3C) ppm; **ĪČ** (KBr)  $\nu = 1778$  (C=O, ester, amid) cm<sup>-1</sup>; **HRMS** (ESI+)  $m/z$ : vypočteno pro C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 412,1519; nalezeno: 412,1520.

## 6. Závěr

Tato diplomová práce byla zaměřena na vývoj a optimalizaci metody pro přípravu enantiomerně obohacených spirooxindolů. Metoda byla založená na Michael/alkylační kaskádové reakci katalyzovanou chirálními bifunkčními organokatalyzátory.

V první části byly připraveny výchozí látky. 1-Brom-3-nitropropan (**51**) byl připraven tříkrokovou syntézou z akroleinu **52** v dobrém úhrnném výtěžku (16 %). Komerčně nedostupné isatiny **56** byly připraveny Sandmeyerovou syntézou o přijatelných výtěžcích (1-75 %). Pro přípravu navržených 3-alkylidenoxindolů byla připravena taktéž Wittigova činidla **58** o výborných výtěžcích (50-93 %). Různě substituované isatiny **56** byly převedeny dvoukrokovou syntézou (*N*-funkcionalizace, Wittigova reakce) na příslušné 3-alkylidenoxindoly **9** v přijatelných až výborných úhrnných výtěžcích (20-98 %).

V druhé části práce byla provedena optimalizace reakčních podmínek modelové organokatalytické transformace mezi *tert*-butyl(*E*)-3-(2-ethoxy-2-oxoethyliden)-2-oxindolin-1-karboxylátem (**9a**) s 1-brom-3-nitropropanem (**51**). Nejdříve byl studován vliv báze, katalyzátoru a rozpouštědla na modelovou reakci. Poté byl studován vliv koncentrace výchozí látky **9a** a poměr výchozích látek **9a** a **51** na modelovou reakci. Nakonec byl studován vliv množství zvolené báze a katalyzátoru. Optimalizací reakčních podmínek byl získán požadovaný produkt **63a** v dobrém výtěžku (60 %) s excelentní diastereo- a enantioselektivitou (>20/1 dr, 99 % *ee*).

Nalezené optimální podmínky byly použity ve studiu rozsahu organokatalytické reakce za použití připravených různě substituovaných 3-alkylidenoxindolů **9**. Enantiomerně obohacené spirooxindoly **63a-r** byly získány v izolovaném výtěžku až 69 %, s diastereoselektivitou až >20/1 a enantioselektivitou až 99 % *ee*. Přítomnost *N*-Boc funkční skupiny v derivátech oxindolu **9** se pro navrženou organokatalytickou reakci ukázala se jako velmi podstatná. Pravděpodobně z důvodu tvorby efektivní vodíkové vazby mezi *N*-Boc skupinou a organokatalyzátorem. Též volba vhodné elektronakceptorní skupiny na dvojně vazbě derivátu oxindolu **9** se ukázala jako klíčová pro reaktivitu v kaskádové Michael/alkylační reakci.

Rentgenostrukturní analýzou enantiomerně obohaceného spirooxindolu **63a** byla určena absolutní konfigurace na třech stereogenních centrech.



## 7. Seznam literatury

- <sup>1</sup> Pavlovska, T. L.; Redkin, R. G.; Lipson, V. V.; Atamanuk, D. V. Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 299-344.
- <sup>2</sup> a) Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. Horsfieldine, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba*. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527-6530. b) Pellegrini, C.; Weber, M.; Borschberg, H.-J. Total Synthesis of (+)-Elacomine and (-)-Isoelacomine, Two Hitherto Unnamed Oxindole Alkaloids from *Elaeagnus commutata*. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 151-168. c) Kato, H.; Yoshida, T.; Tokue, T.; Nojiri, Y.; Hirota, H.; Ohta, T.; Williams, R. M.; Tsukamoto, S. Notoamides A-D: Prenylated Indole Alkaloids Isolated from a Marine-Derived Fungus, *Aspergillus* Sp. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2007**, *46*, 2254-2256.
- <sup>3</sup> Kamisaki, H.; Nanjo, T.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. Domino Pd-Catalyzed Heck Cyclization and Bismuth-Catalyzed Hydroamination: Formal Synthesis of Elacomine and Isoelacomine. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 626-633.
- <sup>4</sup> Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666.
- <sup>5</sup> Chou, C.-H.; Gong, C.-L.; Chao, C.-C.; Lin, C.-H.; Kwan, C.-Y.; Hsieh, C.-L.; Leung, Y.-M. Rhynchophylline from *Uncaria rhynchophylla* Functionally Turns Delayed Rectifiers into A-Type K<sup>+</sup> Channels. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 830-834.
- <sup>6</sup> Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165-5181.
- <sup>7</sup> Zhou, L.-M.; Qu, R.-Y.; Yang, G.-F. An overview of spirooxindole as a promising scaffold for novel drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* **2020**, *15*, 603-625.
- <sup>8</sup> Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. Organocatalysis by *N*-heterocyclic carbenes. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655.
- <sup>9</sup> Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. Modern strategies in organic catalysis: The advent and development of iminium activation. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79-87.
- <sup>10</sup> Denmark, S. E.; Beutner, G. L. Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638.
- <sup>11</sup> Gomez, C.; Betzer, J.-F.; Voituriez, A.; Marinetti, A. Phosphine Organocatalysis in the Synthesis of Natural Products and Bioactive Compounds. *ChemCatChem* **2012**, *5*, 1055-1065.
- <sup>12</sup> Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. Bifunctional Amine-Squaramides: Powerful Hydrogen-Bonding Organocatalysts for Asymmetric Domino/Cascade Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253-281.
- <sup>13</sup> Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743.

- <sup>14</sup> Merad, J.; Lalli, C.; Bernadat, G.; Maury, J.; Masson, G. Enantioselective Brønsted Acid Catalysis as a Tool for the Synthesis of Natural Products and Pharmaceuticals. *Chem. Eur. J.* **2017**, *24*, 3925-3943.
- <sup>15</sup> Phillips, A. M. F.; Precht, M. H. G.; Pombeiro, A. J. L. Non-Covalent Interactions in Enantioselective Organocatalysis: Theoretical and Mechanistic Studies of Reactions Mediated by Dual H-Bond Donors, Bifunctional Squaramides, Thioureas and Related Catalysts. *Catalysts* **2021**, *11*, 569-623.
- <sup>16</sup> Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F. Core-Structure-Motivated Design of a Phosphine-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reaction: Enantioselective Syntheses of Spirocyclopenteneoxindoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672-4675.
- <sup>17</sup> Zhang, J.; Chan, W.-L.; Chen, L.; Ullah, N.; Lu, Y. Creation of bispiro[pyrazolone-3,3'-oxindoles] via a phosphine-catalyzed enantioselective [3+2] annulation of the Morita–Baylis–Hillman carbonates with pyrazoloneyldiene oxindoles. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2210-2214.
- <sup>18</sup> Chen, Y.; Cui, B.-D.; Bai, M.; Han, W.-Y.; Wan, N.-W.; Chen, Y.-Z. Synthesis of chiral spiro-cyclopentene/cyclopentadiene-oxindoles through an asymmetric [3+2] cycloaddition of isatin-derived MBH carbonates and  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2971-2979.
- <sup>19</sup> Chen, Y.; Cui, B.-D.; Wang, Y.; Han, W.-Y.; Wan, N.-W.; Bai, M.; Yuan, W.-C.; Chen, Y.-Z. Asymmetric [3+2] Cycloaddition Reaction of Isatin-Derived MBH Carbonates with 3-Methyleneoxindoles: Enantioselective Synthesis of 3,3'-Cyclopentenyl-dispirooxindoles Incorporating Two Adjacent Quaternary Spirostereocenters. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10465-10475.
- <sup>20</sup> Wang, L.; Li, S.; Blümel, M.; Puttreddy, R.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Enders, D. Switchable Access to Different Spirocyclopentane Oxindoles by *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reactions of Isatin-Derived Enals and *N*-Sulfonyl Ketimines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8516-8521.
- <sup>21</sup> Zhang, J. Q.; Li, N. K.; Yin, S. J.; Sun, B. B.; Fan, W. T.; Wang, X. W. Chiral *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Asymmetric Michael–Intramolecular Aldol-Lactonization Cascade for Enantioselective Construction of  $\beta$ -Propiolactone-Fused Spiro[cyclopentane-oxindoles]. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1541-1551.
- <sup>22</sup> Jiang, K.; Tiwari, B.; Chi, Y. R. Access to Spirocyclic Oxindoles via *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Reactions of Enals and Oxindole-Derived  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2382-2385.
- <sup>23</sup> Ding, L.-Z.; Zhong, T.-S.; Wu, H.; Wang, Y.-M. Highly Enantioselective Construction of Spirocyclopentaneoxindoles Containing Four Consecutive Stereocenters through an Organocatalytic Iminium–Enamine Cascade Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5139-5143.
- <sup>24</sup> Dočekal, V.; Vopálenská, A.; Měrka, P.; Konečná, K.; Jand'ourek, O.; Pour, M.; Císařová, I.; Veselý, J. Enantioselective Construction of Spirooxindole-Fused Cyclopentanes. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12623-12643.

- <sup>25</sup> Albertshofer, K.; Anderson, K. E.; Barbas, C. F. Assembly of Spirooxindole Derivatives via Organocatalytic Iminium-Enamine Cascade Reactions. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5968-5971.
- <sup>26</sup> Zhou, J.-W.; Chen, B.-H.; Zhang, F.-H.; Xue, J.; He, X.-H.; Peng, C.; Huang, W.; Zhao, Q. Enantioselective Synthesis of Spirocyclopentane Oxindoles Bearing Five Consecutive Stereocenters through Secondary Amine-Catalyzed [3+2] Cycloaddition. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**.
- <sup>27</sup> Leng, H.; Zhao, Q.; Mao, Q.; Liu, S.; Luo, M.; Qin, R.; Huang, W.; Zhan, G. NHC-catalysed retro-aldol/aldol cascade reaction enabling solvent-controlled stereodivergent synthesis of spirooxindoles. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 2567-2571.
- <sup>28</sup> Albertshofer, K.; Tan, B.; Barbas, C. F. Assembly of Spirooxindole Derivatives Containing Four Consecutive Stereocenters via Organocatalytic Michael–Henry Cascade Reactions. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1834-1837.
- <sup>29</sup> Noole, A.; Ilmarinen, K.; Jarving, I.; Lopp, M.; Kanger, T. Asymmetric Synthesis of Congested Spiro-cyclopentaneoxindoles via an Organocatalytic Cascade Reaction. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8117-8122.
- <sup>30</sup> Monari, M.; Montroni, E.; Nitti, A.; Lombardo, M.; Trombini, C.; Quintavalla, A. Highly Stereoselective [4+2] and [3+2] Spiroannulations of 2-(2-Oxoindolin-3-ylidene)acetic Esters Catalyzed by Bifunctional Thioureas. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11038-11049.
- <sup>31</sup> Zhou, J.; Wang, Q.-L.; Peng, L.; Tian, F.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. An organocatalytic domino Michael-alkylation reaction: highly enantioselective construction of spiro-cyclopentanoneoxindoles and tetronic acid scaffolds. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14601-14604.
- <sup>32</sup> Sun, W.; Zhu, G.; Wu, C.; Hong, L.; Wang, R. An Organocatalytic Cascade Strategy for the Enantioselective Construction of Spirocyclopentane Bioxindoles Containing Three Contiguous Stereocenters and Two Spiro Quaternary Centers. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6737-6741.
- <sup>33</sup> Öhrlein, R.; Schwab, W.; Ehrler, R.; Jäger, V. 3-Nitropropanal and 3-Nitropropanol: Preparation of the Parent Compounds and Derivatives. *Synthesis* **1986**, *7*, 535-538.
- <sup>34</sup> Xu, J.; Shao, L.-D.; Li, D.; Deng, X.; Liu, Y.-C.; Zhao, Q.-S.; Xia, C. Construction of Tetracyclic 3-Spirooxindole through Cross-Dehydrogenation of Pyridinium: Applications in Facile Synthesis of (±)-Corynoxine and (±)-Corynoxine B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17962-17965.
- <sup>35</sup> Polychronopoulos, P.; Magiatis, P.; Skaltsounis, A.-L.; Myrianthopoulos, V.; Mikros, E.; Tarricone, A.; Musacchio, A.; Roe, S. M.; Pearl, L.; Leost, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Structural Basis for the Synthesis of Indirubins as Potent and Selective Inhibitors of Glycogen Synthase Kinase-3 and Cyclin-Dependent Kinases. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935-946.
- <sup>36</sup> Mao, Y.; Mathey, F. A Phosphinine 2-Carboxaldehyde. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1162-1163.

- <sup>37</sup> Young, C. M.; Elmi, A.; Pascoe, D. J.; Morris, R. K.; McLaughlin, C.; Woods, A. M.; Frost, A. B.; de la Houpliere, A.; Ling, K. B.; Smith, T. K.; Slawin, A. M. Z.; Willoughby, P. H.; Cockroft, S. L.; Smith, A. D. The Importance of 1,5-Oxygen···Chalcogen Interactions in Enantioselective Isochalcogenourea Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3705-3710.
- <sup>38</sup> Zhu, X.; Chiba, S. Construction of 1-pyrroline skeletons by Lewis acid-mediated conjugate addition of vinyl azides. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2473-2476.
- <sup>39</sup> Vopálenská, A. Využití alkylidenheterocyklů na přípravu spirocyklických látek. Praha, **2020**. Bakalářská práce. Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra organické chemie. Vedoucí práce Veselý, Jan.
- <sup>40</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. Enantio- and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.
- <sup>41</sup> Han, X.; Dong, L.; Geng, C.; Jiao, P. Catalytic Asymmetric Synthesis of Isoxazolines from Silyl Nitronates. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3194-3197.
- <sup>42</sup> Zhao, M.; Lu, W. Catalytic Bromination of Alkyl sp<sup>3</sup>C–H Bonds with KBr/Air under Visible Light. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5264-5267.
- <sup>43</sup> Aitken, R. A.; Al-Awadi, N. A.; El-Dusouqui, O. M. E.; Farrell, D. M. M.; Kumar, A. Synthesis, thermal reactivity, and kinetics of stabilized phosphorus ylides, part 2: [(Arylcarbamoyl)(cyano)methylene]triphenylphosphoranes and their thiocarbamoyl analogues. *Int. J. Chem. Kinet.* **2006**, *38*, 496-502.
- <sup>44</sup> Kayser, M. M.; Hatt, K. L.; Hooper, D. L. An NMR study of the structure and reactivity of phosphonium ylides stabilized by a carbonyl function. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1929-1939.
- <sup>45</sup> Yu, J.-W.; Mao, S.; Wang, Y.-Q. Copper-catalyzed base-accelerated direct oxidation of C–H bond to synthesize benzils, isatins, and quinoxalines with molecular oxygen as terminal oxidant. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1575-1580.
- <sup>46</sup> Zaryanova, E. V.; Lozinskaya, N. A.; Beznos, O. V.; Volkova, M. S.; Chesnokova, N. B.; Zefirov, N. S. Oxindole-based intraocular pressure reducing agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3787-3793.
- <sup>47</sup> Wang, C.-P.; Jiang, G.-F. An efficient method based on indoles for the synthesis of isatins by taking advantage of I<sub>2</sub>O<sub>5</sub> as oxidant. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1747-1750.
- <sup>48</sup> Chandra, A.; Yadav, N. R.; Moorthy, J. N. Facile synthesis of isatins by direct oxidation of indoles and 3-iodoindoles using NIS/IBX. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2169-2174.
- <sup>49</sup> Singh, J.; Zeller, W.; Zhou, N.; Hategan, G.; Mishra, R. K.; Polozov, A.; Yu, P.; Onua, E.; Zhang, J.; Ramírez, J. L.; Sigthorsson, G.; Thorsteinnsson, M.; Kiselyov, A. S.; Zembower, D. E.; Andrésón, T.; Gurney, M. E. Structure–Activity Relationship Studies Leading to the Identification of (2*E*)-3-[1-[(2,4-Dichlorophenyl)methyl]-5-fluoro-3-methyl-1*H*-indol-7-yl]-*N*-[(4,5-dichloro-2-thienyl)sulfonyl]-2-propenamide (DG-041), a Potent and Selective Prostanoid EP3

- Receptor Antagonist, as a Novel Antiplatelet Agent That Does Not Prolong Bleeding. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 18-36.
- <sup>50</sup> Noole, A.; Ošek, M.; Pehk, T.; Öeren, M.; Järving, I.; Elsegood, M. R. J.; Malkov, A. V.; Lopp, M.; Kanger, T. 3-Chlorooxindoles: Versatile Starting Materials for Asymmetric Organocatalytic Synthesis of Spirooxindoles. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 829-835.
- <sup>51</sup> Halskov, K. S.; Johansen, T. K.; Davis, R. L.; Steurer, M.; Jensen, F.; Jørgensen, K. A. Cross-trienamines in Asymmetric Organocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12943-12946.
- <sup>52</sup> Noole, A.; Sucman, N. S.; Kabeshov, M. A.; Kanger, T.; Macaev, F. Z.; Malkov, A. V. Highly Enantio- and Diastereoselective Generation of Two Quaternary Centers in Spirocyclopropanation of Oxindole Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14929-14933.
- <sup>53</sup> Li, G.; Liang, T.; Wojtas, L.; Antilla, J. C. An Asymmetric Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Phosphate Magnesium Complexes: Highly Enantioselective Synthesis of Chiral Spirooxindoles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4628-4632.
- <sup>54</sup> Zhang, L.-L.; Zhang, J.-W.; Xiang, S.-H.; Guo, Z.; Tan, B. Remote Control of Axial Chirality: Synthesis of Spirooxindole-Urazoles via Desymmetrization of ATAD. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6022-6026.
- <sup>55</sup> Sar, S.; Guha, S.; Prabakar, T.; Maiti, D.; Sen, S. Blue Light-Emitting Diode-Mediated *In Situ* Generation of Pyridinium and Isoquinolinium Ylides from Aryl Diazoesters: Their Application in the Synthesis of Diverse Dihydroindolizine. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11736-11747.
- <sup>56</sup> Shelke, A. M.; Suryavanshi, G. An efficient one pot regioselective synthesis of a 3,3'-spiro-phosphonylpyrazole-oxindole framework via base mediated [1,3]-dipolar cycloaddition reaction of the Bestmann-Ohira reagent with methyleneindolinones. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8669-8675.