**Univerzita Karlova**

**Přírodovědecká fakulta**

Katedra organické chemie

*Organická chemie*

**Bc. Michael Franc, DiS.**

# Stereoselektivní adiční reakce na ketiminy

Stereoselective Adition Reaction to Ketimines

*Diplomová práce*

Vedoucí závěrečné práce:

doc. RNDr. Jan Veselý, Ph.D.

Praha, 2017

**Prohlášení:**

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

V Praze, dne 10. 5. 2017

.....

.

Podpis

## Abstrakt

Tato diplomová práce se zabývá stereoselektivní adiční reakcí derivátů benzothiofenonu na ketiminy odvozených od isatinu za využití katalýzy bifunkčními organokatalyzátory.

Stereoselektivní adiční reakce byla podrobena optimalizaci, z níž vzešly vhodné reakční podmínky, které byly následně použity ke studiu rozsahu reakce na připravených ketiminech.

## Klíčová slova

Organokatalýza, stereoselektivní syntéza, bifunkční organokatalyzátory, ketiminy, sirné heterocykly.

## Abstract

This diploma thesis deals with the stereoselective addition reaction of benzothiophenone derivatives to ketimines derived from isatin using bifunctional organocatalysis.

The stereoselective addition reaction was optimized to provide the appropriate reaction conditions which were subsequently used to study the scope of the reaction.

## Keywords

Organocatalysis, stereoselective synthesis, bifunctional organocatalysts, ketimines, sulphur heterocykles.

## Poděkování

Na prvním místě bych rád poděkoval svému školiteli doc. RNDr. Janu Veselému, Ph.D., za možnost vypracování diplomové práce v jeho skupině Asymetrické syntézy a za trpělivé vedení mé diplomové práce.

Dále bych rád poděkoval Mgr. Michalu Urbanovi za mnohé diskuze a rozhovory týkající se mého diplomového projektu a za jeho preciznost při opravách mé diplomové práce. Mgr. Bedřichu Formánkovi bych rád poděkoval za mnohé rady a tipy, když se chemie nedaří a za neustálou osvětu a prohlubování znalostí v technickém a přístrojovém vybavení laboratoře. Poděkování si zaslouží také celý kolektiv laboratoře za vytvoření příjemného a kamarádského prostředí.

Rád bych poděkoval RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D., za naměření NMR spekter, RNDr. Martinu Štíchovi, Ph.D. za naměření hmotnostních spekter, Mgr. Bohunce Šperlichové za naměření optických rotací a Adamu Málkovi za naměření IČ spekter.

Velké a důležité poděkování patří mým rodičům a mé přítelkyni, kteří mě po celou dobu mého studia neustále podporují. Můj dík patří také blízkým přátelům, kteří mají čas nejen při oslavování, ale i při nalézání optimismu v časech horších.

# Obsah

**1 Úvod ... 8**

1.1 Asymetrická syntéza ... 8

1.2 Aktivace substrátu v organokatalýze ... 8

1.3 Bifunkční organokatalyzátory ... 9

1.3.1 Bifunkční organokatalyzátory se systémem Brønstedova báze/ Brønstedova kyselina ... 10

1.3.2 Chinolinové alkaloidy v asymetrické organokatalýze ... 11

1.3.3 Thiomočovinové bifunkční organokatalyzátory v asymetrické syntéze ... 13

1.4 Iminy ... 18

1.5 Heterocykly obsahující síru ... 22

**2 Cíle práce ... 25**

**3 Výsledky a diskuze ... 26**

3.1 Příprava výchozích látek ... 27

3.1.1 Ketiminy odvozené od isatinu ... 27

3.1.2 Deriváty benzothiofenonu ... 31

3.2 Optimalizace reakčních podmínek stereoselektivní adice na ketiminy ... 32

3.3 Studium rozsahu enantioselektivní adice na ketiminy ... 38

**4 Experimentální část ... 41**

4.1 Obecné poznámky k experimentální části ... 41

4.2 Připravené výchozí látky ... 42

4.3 Produkty adiční reakce ... 58

**5 Závěr ... 69**

**6 Seznam literatury ... 70**

## Seznam zkratek

| | |
|---|---|
| BINOL | [1,1'-binafthalen]-2,2'-diol |
| Boc | *terc*-butyloxykarbonyl |
| *β*-ICD | *β*-isocupreidin |
| *β*-IQD | *β*-isochinidin |
| CD | cinchonidin |
| CN | cinchonin |
| CPD | cupreidin |
| CPN | cuprein |
| DMF | *N,N*-dimethylformamid |
| E | elektrofil |
| ekv | ekvivalent |
| ESI | ionizace elektrosprejem |
| HRMS | hmostnostní spektrometrie s vysokým rozlišením |
| HFIP | hexafluor-2-propanol |
| IR | infračervená spektroskopie |
| kat | katalyzátor |
| LA | Lewisova kyselina |
| LB | Lewisova báze |
| MBH | Morita-Baylis-Hillman |
| MOM-Cl | chlor(methoxy)methan |
| MTBE | methyl(*terc*-butyl)ether |
| MS | hmotnostní spektrometrie |
| NMR | nukleární magnetická rezonance |
| Nu | nukleofil |
| QD | chinidin |
| QN | chinin |
| rt | laboratorní teplota |
| RVO | rotační vakuová odparka |
| *t*-Bu | *terc*-butyl |
| TADDOL | *α,α,α',α'*-tetraaryl-2,2-disubstituovaný 1,3-dioxolan-4,5-dimethanol |
| TBHP | *terc*-butylhydroperoxid |
| THF | tetrahydrfuran |

# 1 Úvod

## 1.1 Asymetrická syntéza

Asymetrická syntéza je oblast organické chemie, která se zabývá přípravou opticky aktivních sloučenin. Hlavním zaměřením asymetrické syntézy je syntéza enantiomerně obohacených látek.[1] Syntéza chirálního produktu vychází buď již z opticky aktivního materiálu, racemátu nebo z achirální látky.[2] Pro stereoselektivní provedení reakce je nutná účast chirálního prostředí, tím může být vhodně zvolená molekula substrátu, činidla, rozpouštědla nebo katalyzátoru.[3]

K přípravě enantiomerně čistých látek z achirálních látek můžeme využít nekatalytického nebo katalytického přístupu. Nekatalytický přístup je založen na metodě řízené substrátem, činidlem nebo pomocnou skupinou. Pro katalytický přístup je typické použití chirálního katalyzátoru v asymetrických reakcích.[3,4] Katalytický přístup je velmi významnou a studovanou oblastní asymetrické syntézy. Výhodou tohoto přístupu je použití chirálního katalyzátoru ve velmi malém čili katalytickém množství.[4] Katalyzátorem v asymetrické syntéze může být například enzym, kovový katalyzátor, organokatalyzátor nebo kombinace těchto možností.[5]

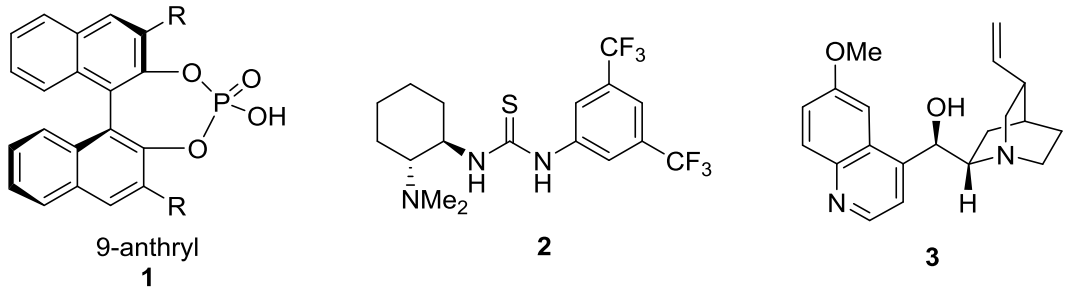
Pokud je stereoselektivní reakce katalyzována organokatalyzátory hovoříme o asymetrické organokatalýze. Organokatalyzátory jsou malé organické sloučeniny neobsahující kov. Jejich výhoda spočívá ve stabilitě, relativně nízké toxicitě, dostupnosti a snadné manipulaci s nimi.[6]

## 1.2 Aktivace substrátu v organokatalýze

Substrát je aktivován prostřednictvím interakce s organokatalyzátorem. Dle této interakce rozlišujeme organokatalýzu na kovalentní a nekovalentní. Při kovalentní aktivaci vzniká v katalytickém cyklu mezi substrátem a katalyzátorem kovalentní vazba. Zatímco nekovalentní aktivace substrátu využívá nekovalentních interakcí, jako jsou vodíkové vazby nebo iontové páry.[7]

Organokatalyzátory můžeme také rozdělit dle jejich chemické povahy na Brønstedovy/Lewisovy kyseliny či báze. Látky schopné přijmout elektronový pár označujeme jako Lewisovy kyseliny, což jsou například silylové nebo fosfoniové

kationty.[8] Naopak sloučeniny s volným elektronovým párem označujeme jako Lewisovy báze, kam řadíme sloučeniny obsahující primární, sekundární nebo terciární aminoskupinu a terciární fosfinovou skupinu. U organokatalyzátorů s charakterem Brønstedovy kyseliny/báze dochází v katalytickém cyklu k přenosu vodíkového atomu. Mezi organokatalyzátory chovající se jako Brønstedovy kyseliny patří například chirální BINOLové deriváty kyseliny fosforečné. Do Brønstedových kyselin lze také zařadit organokatalyzátory odvozené od (thio)močoviny. (Thio)močovinové organokatalyzátory aktivují substrát sdílením vodíkového atomu ve formě vodíkové vazby a ne jeho úplným přenosem. Organokatalyzátory s charakterem Brønstedových bazí obsahují ve své struktuře terciární aminoskupinu například chinuklidinový skelet (obrázek 1).[9]



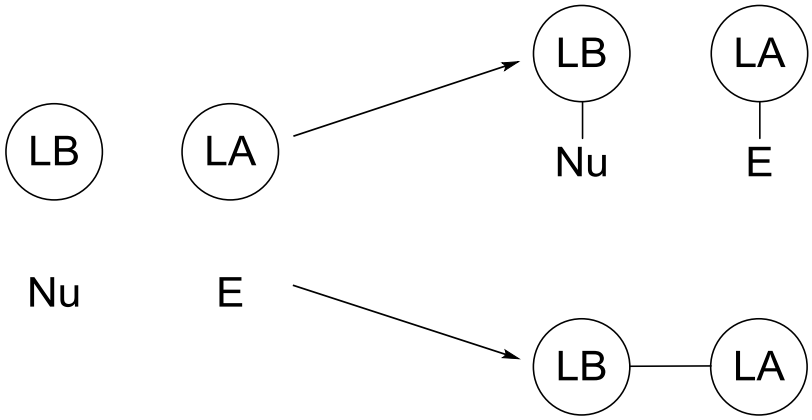

**Obrázek 1:** BINOLový derivát kyseliny fosforečné **1**, thiomočovinový katalyzátor **2**, chinolinový alkaloid chinin s chinuklidinovým skeletem **3**.

## 1.3 Bifunkční organokatalyzátory

Bifunkční organokatalyzátor je sloučenina, která aktivuje nukleofil a elektrofil současně a to v rámci jedné molekuly katalyzátoru prostřednictvím svých katalytických center. Tato duální aktivace usnadňuje tvorbu kovalentní vazby přes cyklický tranzitní stav. K asymetrickému průběhu reakce především přispívá vhodná vzdálenost a geometrie katalytických center.[10,11]

Katalytické centra jsou vhodně zvolené funkční skupiny, které mají zásadní vliv na aktivitu katalyzátoru. Při jejich nevhodném výběru může docházet k tzv. "self-quenchingu" neboli vzájemné interakce katalytických center, což má za následek inaktivaci katalyzátoru. Ke snížení efektu "self-quenchingu" je nutné si zvolit za komponenty katalyzátoru s nízkou vzájemnou afinitou, což je kombinace tvrdé kyseliny s měkkou bazí a naopak.[12,13] Funkční skupiny s kyselým charakterem mají

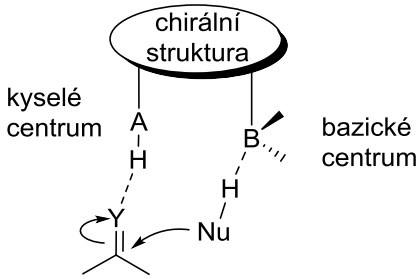
schopnost aktivovat elektrofil, zatímco bazické funkční skupiny aktivují nukleofil (obrázek 2). Podle charakteru katalytických center obecně rozlišujeme bifunkční organokatalyzátory obsahující systém Brønstedova báze/Brønstedova kyselina nebo Lewisova báze/Brønstedova k yselina. Pro tuto práci je stěžejní použití bifunkčních organokatalyzátorů se systémem Brønstedova báze/Brønstedova kyselina, z toho důvodu jsou upřednostněny v následujících kapitolách.[10,11]



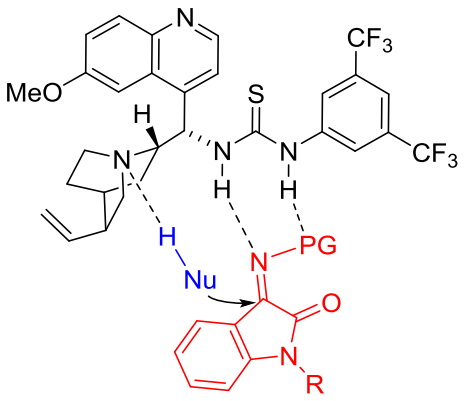

**Obrázek 2:** Nukleofilní/elektrofilní aktivace versus "self-quenching“.

## 1.3.1 Bifunkční organokatalyzátory se systémem Brønstedova báze/Brønstedova kyselina

Tyto organokatalyzátory jsou zpravidla donory vodíkových vazeb a současně nesou funkční skupinu s charakterem Brønstedovy báze (obrázek 3). Vhodnými donory vodíkových vazeb jsou hydroxylová skupina, (thio)močovinová nebo squaramidová jednotka. Jako Brønstedova báze je nejčastěji využívána terciární aminoskupina[5] (obrázek 4).




**Obrázek 3:** Mechanismus aktivace bifunkčního organokatalyzátoru obsahující systém Brønstedovu bázi/ Brønstedovu kyselinu.

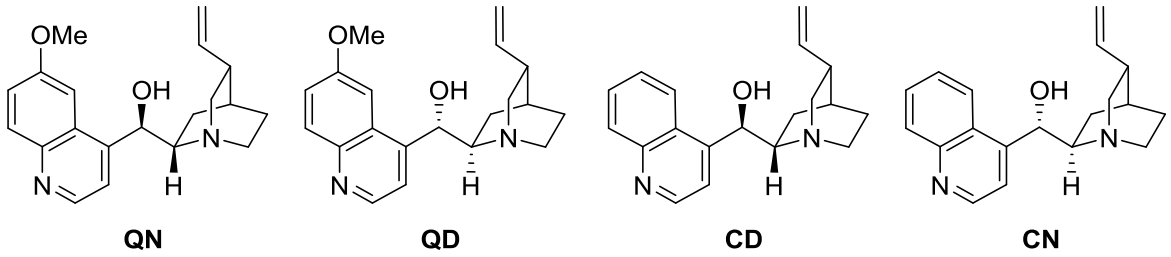



**Obrázek 4:** Příklad možné aktivace substrátů prostřednictvím bifunkčního organokatalyzátoru obsahující systém Brønstedovu bázi/ Brønstedovu kyselinu.

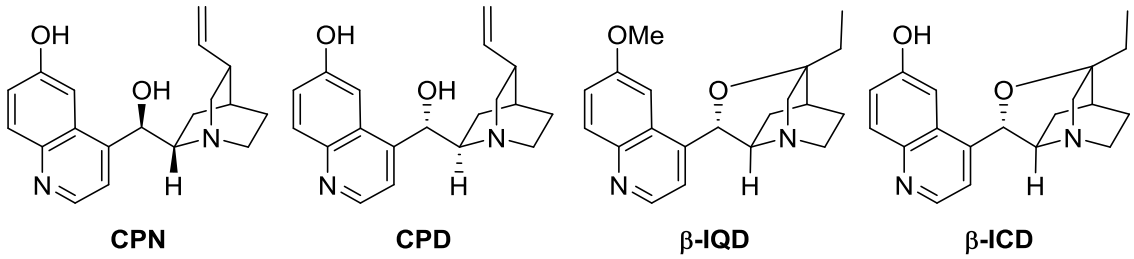
## 1.3.2 Chinolinové alkaloidy v asymetrické organokatalýze

Chinolinové alkaloidy jsou obsahové látky rostlin rodu *Cinchonaceae*. Chinolinové alkaloidy, zvláště chinin, jsou v lidské historii jedny z nejdůležitějších molekul vůbec. Extrakty z kůry chinovníku jsou používány již od 17. století proti horečkám a následně k léčbě malárie. Díky léčivým účinkům byly chinolinové alkaloidy předmětem studia mnoha vědců a chemiků. Chinin byl prvně objeven a strukturně popsán Pasteurem v roce 1852,[14] následně byla struktura a příprava chininu opětovně studována Rabem v roce 1918.[15] První totální syntéza chininu byla publikována roku 1944 Woodwardem a Doeringem,[16] což byl v té době velký úspěch, kdy v době 2. světové války mnoho vojáků umíralo na malárii. Až po téměř 55 letech byla provedena první enatioselektivní syntéza chininu, kterou publikoval v roce 2001 Stork.[17]

Dnes jsou chinolinové alkaloidy využívány v mnoha odvětvích od dochucovadel v potravinářství až po léčbu různých onemocnění. Chinolinové alkaloidy a jejich deriváty (obrázek 5, 6) mají také významnou roli v organické chemii. Díky jejich struktuře nalézají využití v asymetrické katalýze, jelikož se chovají jako bifunkční katalyzátory a prostřednictvím systému Brønstedova báze/Brønstedova kyselina aktivují současně nukleofil a elektrofil v rámci jedné molekuly katalyzátoru. Funkční skupiny uvnitř těchto katalyzátorů mají schopnost se koordinovat ke komponentám reakce a aktivovat je v dobře definovaném uspořádání. Tyto vlastnosti chinolinových katalyzátorů jako uspořádání funkčních skupin, koordinace a aktivace substrátů zásadním způsobem usnadňuje stereoselektivní proces reakce. [18,19]




**Obrázek 5: QN** – chinin, **QD** – chinidin, **CD** – cinchonidin, **CN** – cinchonin.




**Obrázek 6: CPN** – cuprein, **CPD** – cupreidin, ***β*-IQD** – beta-isochinidin, ***β*-ICD** – beta-isocupreidin.

V roce 1912 Bredig a Fiske uvedli první případ asymetrické reakce katalyzované chinolinovými alkaloidy[20] (schéma 1). Následovaly práce Pracejuse[21] (schéma 2), Wynberga a Hiemstra[22] (schéma 3), MacMillana[23] a Sharplesse[24] (obrázek 7, schéma 4), kteří dále rozšiřovali využití chinolinových alkaloidů v asymetrické syntéze.

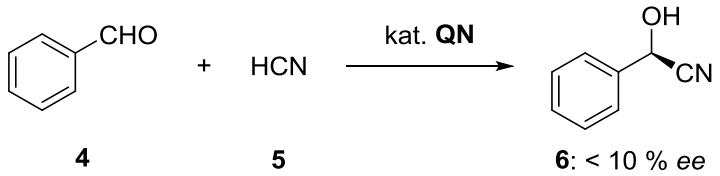



**Schéma 1:** Adice kyanovodíku **5** na benzaldehyd **4** katalyzovaná chininem.

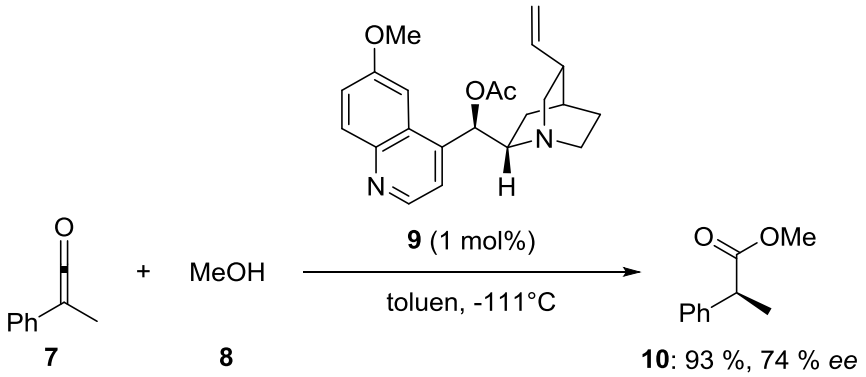



**Schéma 2:** Reakce ketenu **7** s methanolem **8** katalyzovaná acetylchininem **9**.

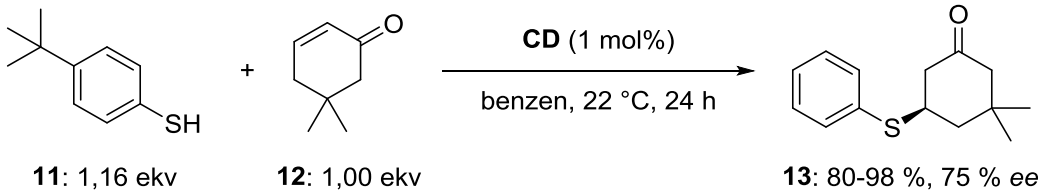
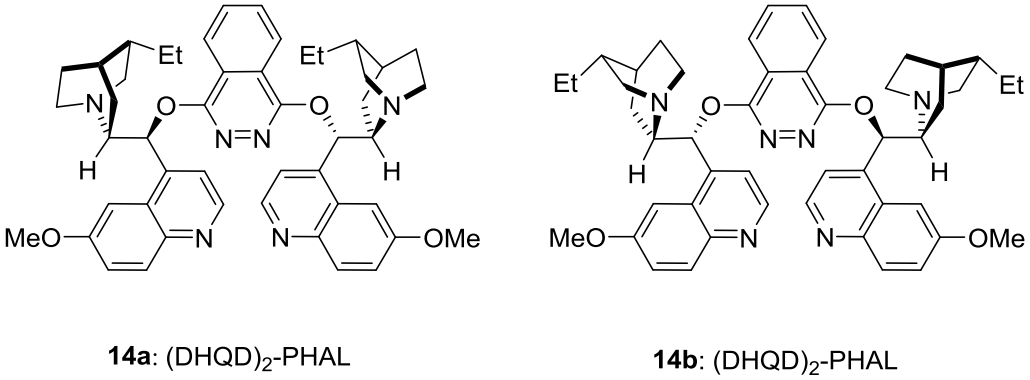



**Schéma 3:** Konjugovaná adice thiolu **11** a ketonu **12** katalyzovaná cinchonidinem.




**Obrázek 7:** Sharplessovy báze používané při asymetrických dihydroxylacích.

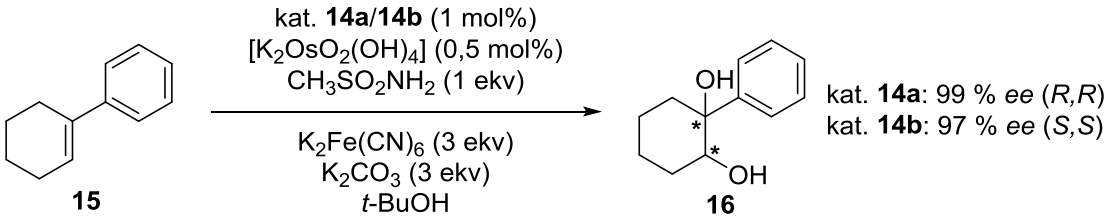


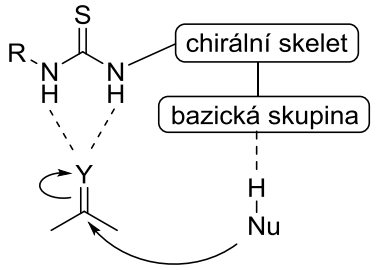

**Schéma 4:** Asymetrická dihydroxylace alkenu **15** katalyzovaná Sharplesovou bází **14a/14b**.

V posledním desetiletí dramaticky vzrostla aplikace chinolinových katalyzátorů v asymetrické syntéze především díky schopnosti jejich snadné derivatizace za účelem jejich stereoselektivního chování.[18,19]

## 1.3.3 Thiomočovinové bifunkční organokatalyzátory v asymetrické syntéze

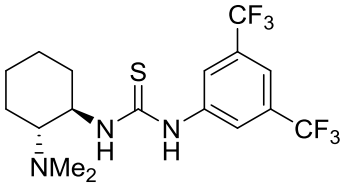
Thiomočovinové bifunkční organokatalyzátory se obecně skládají ze tří částí. Z části (nejčastěji terciární aminoskupina), která se chová jako báze a má za úkol aktivovat nukleofil. Další částí je thiomočovinová jednotka, která má roli Brønstedovy kyseliny a aktivuje elektrofil prostřednictvím vodíkových vazeb. Třetí částí je rigidní

chirální skelet, který zpravidla spojuje thiomočovinovou jednotku s bazickým centrem[25] (obrázek 8).




**Obrázek 8:** Schéma thiomočovinového katalyzátoru.

První bifunkční organokatalyzátor s thiomočovinovou jednotkou byl připraven Takemotem, který jako bazickou část obsahoval terciární aminoskupinu (obrázek 9). Úspěšně byl tento organokatalyzátor aplikován v Michaelově adici různých nitroalkenů na malonáty (schéma 5).[26]




**2**

**Obrázek 9:** Takemotův katalyzátor **2**.

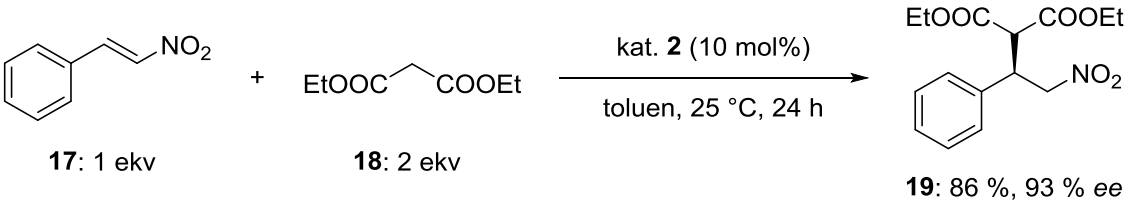
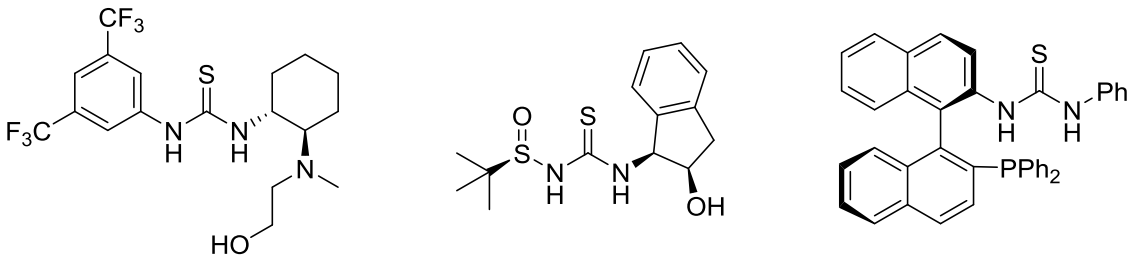



**Schéma 5:** Michaelova adice nitroalkenu **17** s diethylmalonátem **18** katalyzovaná Takemotovým katalyzátorem **2**.

V následujících letech byly vyvinuty další varianty bifunkčních thiomočovin nesoucí různou funkční skupinu jako například: hydroxylovou,[27] sulfinylovou[28] nebo fosfinovou[29] (obrázek 10).




**20** **21** **22**

**Obrázek 10:** Thiomočovinové katalyzátor s hydroxylovou **20**, sulfinylovou **21** a fosfinovou funkční skupinou **22**.

Thiomočovinové katalyzátory nacházejí široké uplatnění v asymetrických verzích mnoha organických reakcí: Petasisově reakci[27] (schéma 6), aza-Henryho reakci[28] (schéma 7), aza-MBH reakci[29] (schéma 8), Michaelově adici,[26, 30] Mannichovi reakci,[31] Streckerově reakci,[32] MBH reakci,[33] F-C alkylaci.[34]

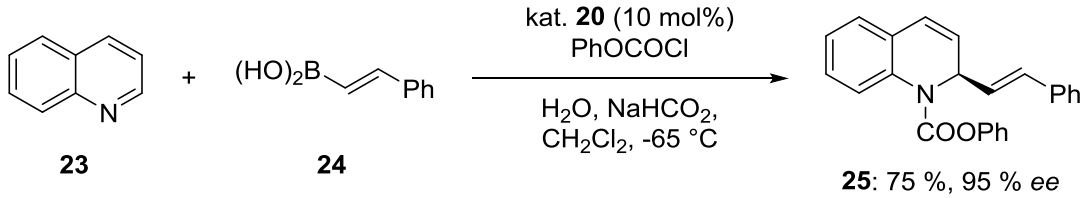



**Schéma 6:** Petasisova reakce chinolinu **23** s alkenem **24** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **20** s hydroxylovou funkční skupinou.

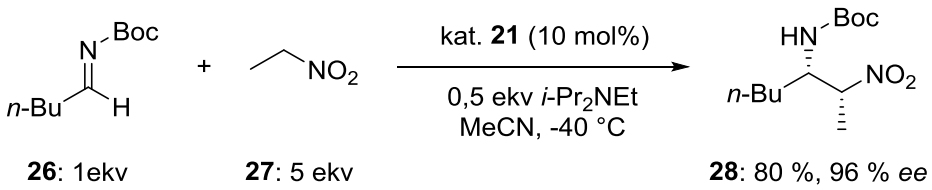



**Schéma 7:** Aza-Henryho reakce aldiminu **26** s nitroethanem **27** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **21** se sulfinylovou funkční skupinou.

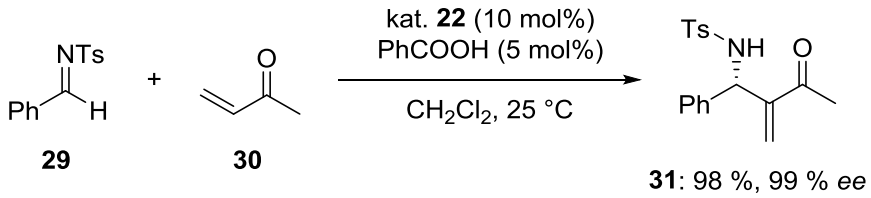
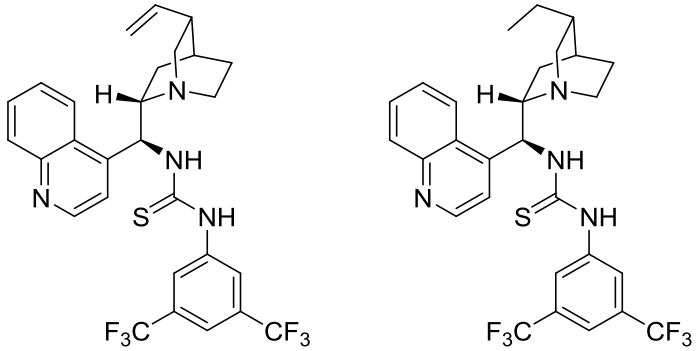



**Schéma 8:** Aza-MBH reakce aldiminu **29** s ketonem **30** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **22** s fosfinovou funkční skupinou.

### 1.3.3.1 Thiomočovinové katalyzátory odvozené od chinolinových alkaloidů

Thiomočovinovou jednotku lze také zavést na různé deriváty chinolinových alkaloidů. Chinolinové alkaloidy poskytnou chirální prostředí a obohatí thiomočovinovou jednotku o terciární aminoskupinu chinuklidinového skeletu. Spojením těchto dvou strukturních jednotek tak snadno získáme bifunkční katalyzátor. První aplikaci tohoto typu bifunkčního katalyzátoru (obrázek 11) publikoval Chen v roce 2005, kdy katalyzoval Michaelovy adice thiofenolů na α,β-nenasycené imidy (schéma 9), avšak s průměrnou enantioselektivitou.[35]




**Obrázek 11:** Thiomočovinové katalyzátory s chinolinovým alkaloidem.

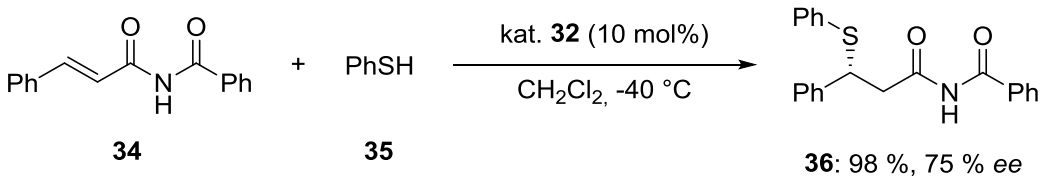



**Schéma 9:** Asymetrická Michaelova adice thiofenolu **35** na α,β-nenasycené imidy **34** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **32**.

Následně Soós publikoval v ten samý rok asymetrickou adici nitroalkanů na chalkony katalyzovanou těmito chinolinovými katalyzátory a bylo s nimi dosaženo velmi dobrých výsledků[36] (schéma 10).

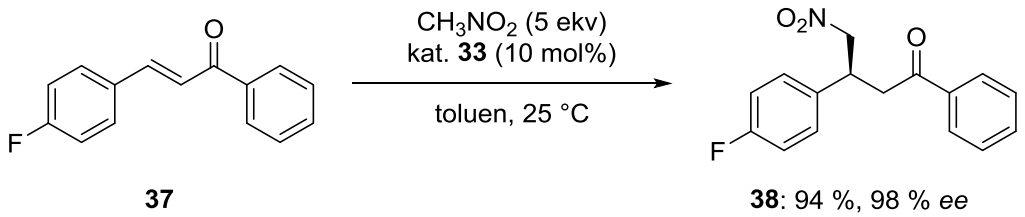



**Schéma 10:** Asymetrická adice nitromethanu na chalkon **37** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **33**.

Ve stejnou dobu publikovali nezávisle na sobě Dixon[37] a Connon[38] enantioselektivní adice dimethyl-malonátů na nitroalkeny katalyzované thiomočovinovými deriváty chinolinových alkaloidů (schéma 11).

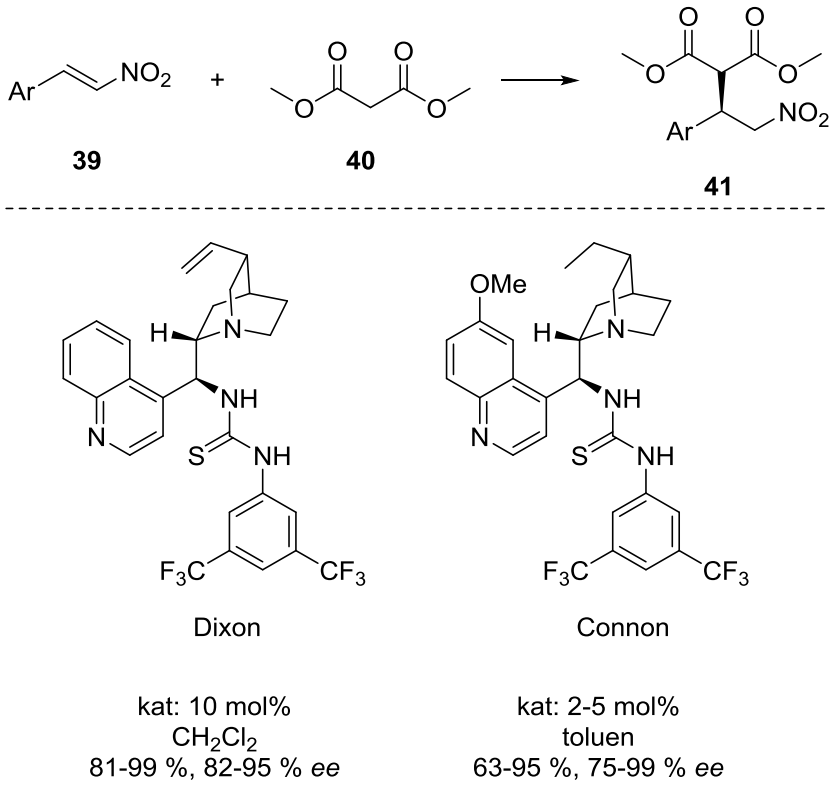
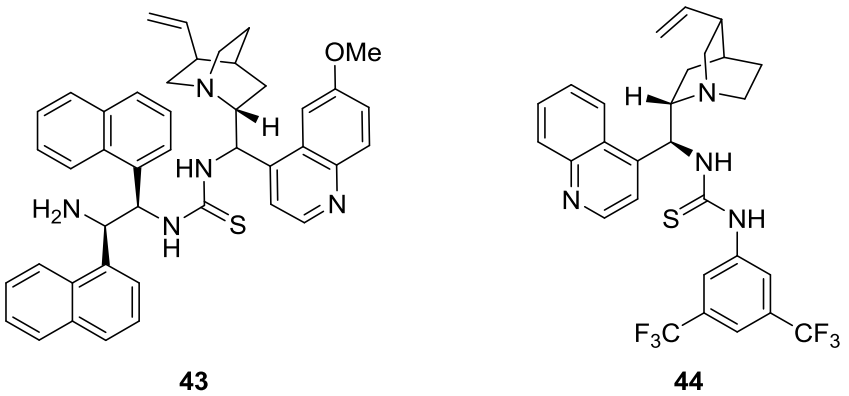



**Schéma 11:** Enantioselektivní adice dimethylmalonátů **40** na nitroalkeny **39** nezávisle zpracovaných Dixonem a Connonem.

Brzo po těchto pilotních publikacích si tento typ katalyzátorů získal obrovskou pozornost. Do dnešních dnů bylo vydáno více než 100 publikací, které uvádění aplikaci bifunkčních chinolinových organokatalyzátorů s thiomočovinovou jednotkou (obrázek 12) v mnoha různých typech transformací.[39] Mnoho z nich jsou konjugované adice s výrazně odlišnými nukleofily (malonáty, thioly, oxindoly, nitroalkany, kyanacetáty a butenolidy), a rozdílnými elektrofily (nitroalkeny, nenasycené ketony,

aldehydy, estery a oxazolidinony jakož i vinyl sulfony).[40,41,42,45] Další možné katalyzované transformace jsou Mannichova reakce,[43] Friedel-Craftsova reakce,[42] cyklopropanace,[44] vinylová Mukaiyamova aldolová reakce,[45] epoxidace[46] (schéma 12), hydrofosfonylace,[47] Henryho reakce,[48] [3 + 2] cykloadice[49] (schéma 13), allylové alkylace MBH karbonátů[50] a Diels-Alderova reakce.[51]




**Obrázek 12:** Bifunkční chinolinové organokatalyzátory s thiomočovinovou jednotkou.

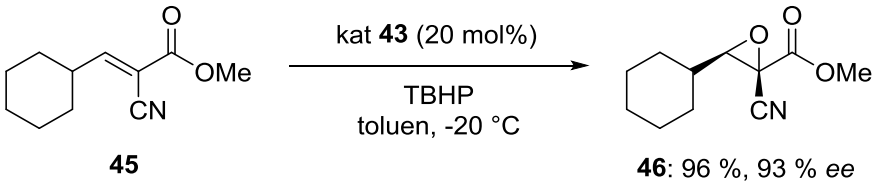



**Schéma 12:** Epoxidace alkenu **45** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **43**.

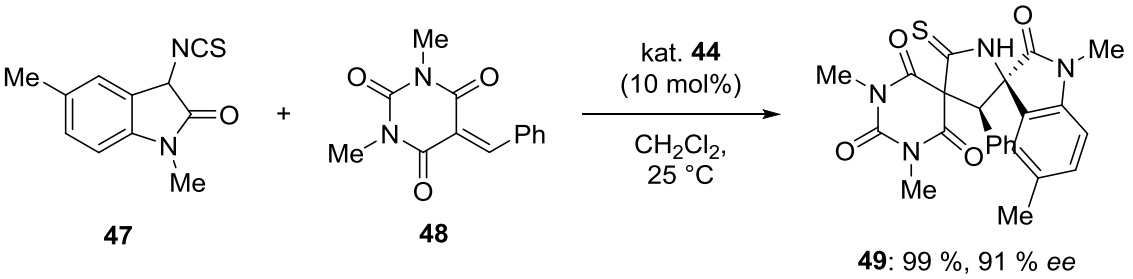


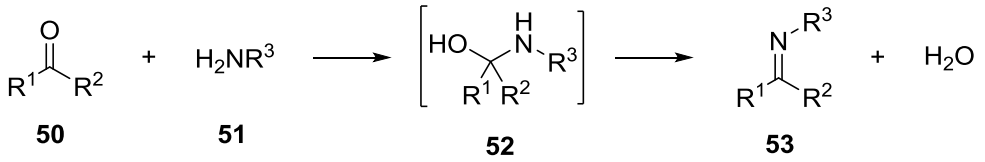

**Schéma 13:** [3+2]Cykloadice heterocyklů **47** a **48** katalyzovaná thimočovinovým katalyzátorem **44**.

## 1.4 Iminy

Atom dusíku se hojně vyskytuje ve strukturách většiny přírodních látek. Díky své biologické aktivitě jsou často tyto dusíkaté přírodní látky či jejich syntetické deriváty

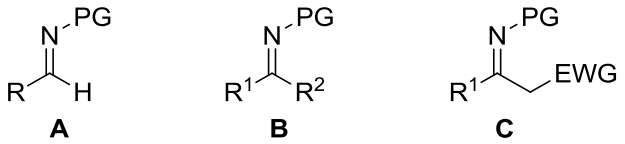
cílovými molekulami v organické syntéze. Pro přípravu těchto dusíkatých sloučenin jsou vhodnými výchozími látkami snadno dostupné iminy.[52]

Iminy jsou organické látky, které obsahují atom dusíku vázaný dvojnou vazbou k atomu uhlíku. Snadno se dají připravit například reakcí aldehydů nebo ketonů s aminy[53] (obrázek 13).



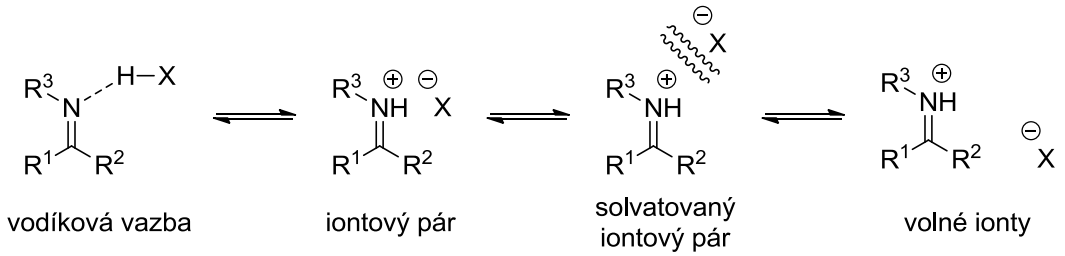

**Obrázek 13:** Příprava iminů reakcí aldehydu s aminem.

Iminy můžeme rozdělit na aldiminy a ketiminy (obrázek 14). Aldiminy jsou více reaktivní než ketiminy, protože jsou méně stericky bráněné. Avšak reaktivitu ketiminů lze zvýšit zavedením elektronakceptorní skupiny do α-polohy jako například esterová nebo trifluormethylová skupina.[53,54]



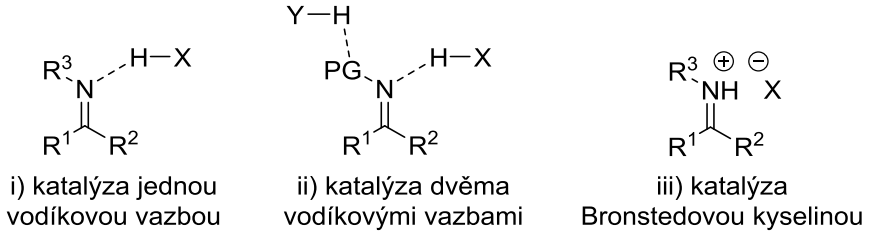

**Obrázek 14: A** - aldimin, **B** - ketimin,
**C** - ketimin s elektronodtahující skupinou na α-uhlíku.

Nevýhodou iminů je jejich snadná hydrolýza, ale i přes nižší stabilitu mají iminy široké uplatnění v asymetrické syntéze coby substráty pro stereoselektivní transformace. Iminy lze katalyzovat za pomoci přechodných kovů nebo prostřednictvím organokatalyzátorů bez přítomnosti tranzitního kovu. V případě organokatalytického přístupu se k aktivaci iminů využívá převážně nekovalentní interakce jakou je vodíková vazba. Aktivace iminů přes interakci s donorem vodíkové vazby je založena na tvorbě iminiového uspořádání, které existuje v různých formách v závislosti na $pK_a$ použitého katalyzátoru[55,56] (obrázek 15).




**Obrázek 15:** Různé formy iminiového uspořádání.

Ačkoliv není možné prakticky přesně určit hranici mezi katalýzou vodíkovou vazbou a katalýzou Brønstedovou kyselinou, tak jsou definovány tři rozdílné modely aktivace iminů: i) katalýza jednou vodíkovou vazbou, ii) katalýza dvěma vodíkovými vazbami a iii) protonace iminu Brønstedovou kyselinou[55,56,57] (obrázek 16).




**Obrázek 16:** Různé modely aktivace iminů.

Aktivace iminových substrátů přes jednu vodíkovou vazbu poskytují například deriváty prolinu nebo dalších aminokyselin jako jsou serin, tryptofan a threonin. Karboxylové skupiny těchto aminokyselin jsou dobrými donory vodíkových vazeb (schéma 14), nicméně mohou vystupovat i jako Brønstedovy kyseliny.[58,59]

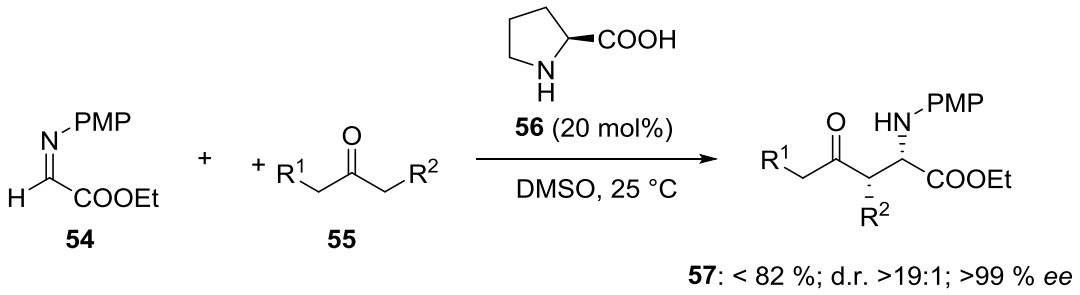



**Schéma 14:** Mannichova reakce aldiminu **54** s ketonem **55** katalyzovaná prolinem **56** přes jednu vodíkovou vazbu.

V případě aktivace přes dvě vodíkové vazby se používají chirální (thio)močoviny (schéma 15) nebo squaramidy. Katalýza dvěma vodíkovými vazbami je zvláště výhodná, protože eliminuje některé konformační stupně volnosti, čímž vytvoří

rigidnější komplex katalyzátoru se substrátem. Rigidita tohoto komplexu pak vede k vyšší stereoselektivitě příslušné reakce.[60]

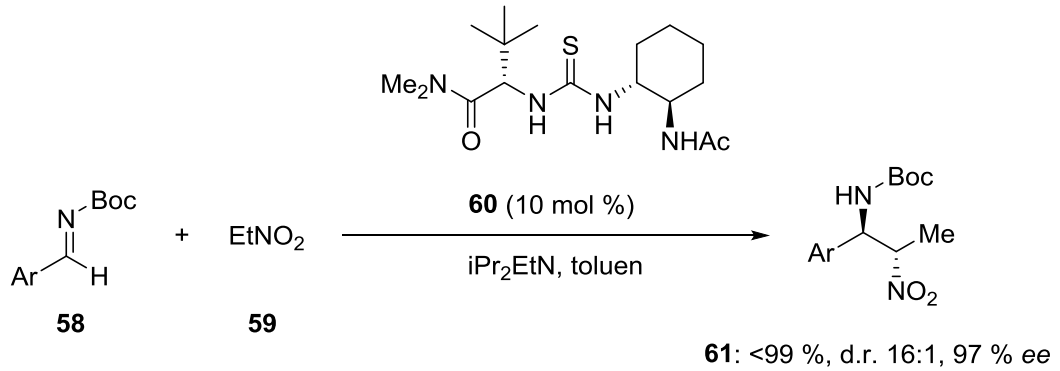



**Schéma 15:** Aza-Henryho reakce aldiminu **58** s nitroethanem **59** katalyzovaná thiomočovinovým katalyzátorem **60** přes dvě vodíkové vazby.

Další možností aktivace iminů je přímá protonace Brønstedovou kyselinou (schéma 16). K tomuto účelu se používá chirálních systémů, jako jsou TADDOLové nebo BINOLové deriváty kyseliny fosforečné.[61]

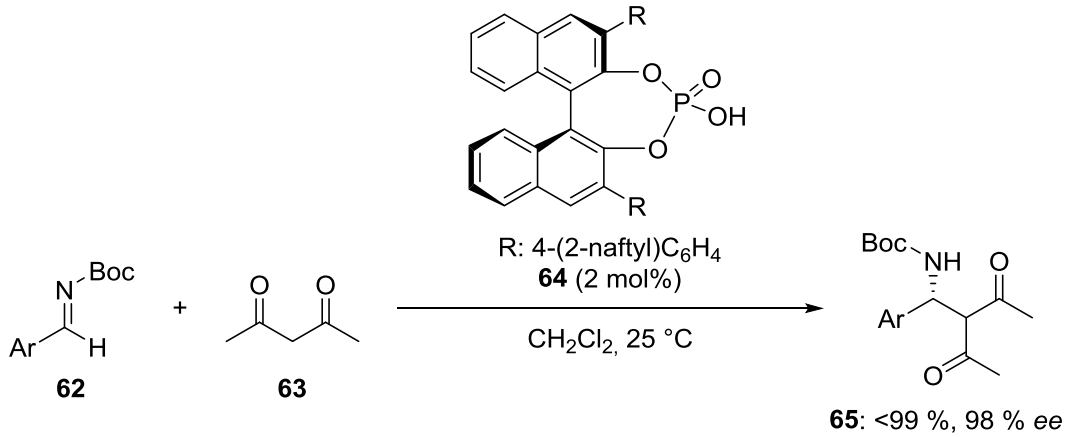



**Schéma 16:** Mannichova reakce aldiminu **62** s diketonem **63** katalyzovaná chirálním derivátem kyseliny fosforečné **64**.

Tyto různé aktivační přístupy a široké množství organokatalyzátorů vytváří z iminů vhodné substráty pro stereoselektivní adice různých nukleofilů[62] (schéma 17).

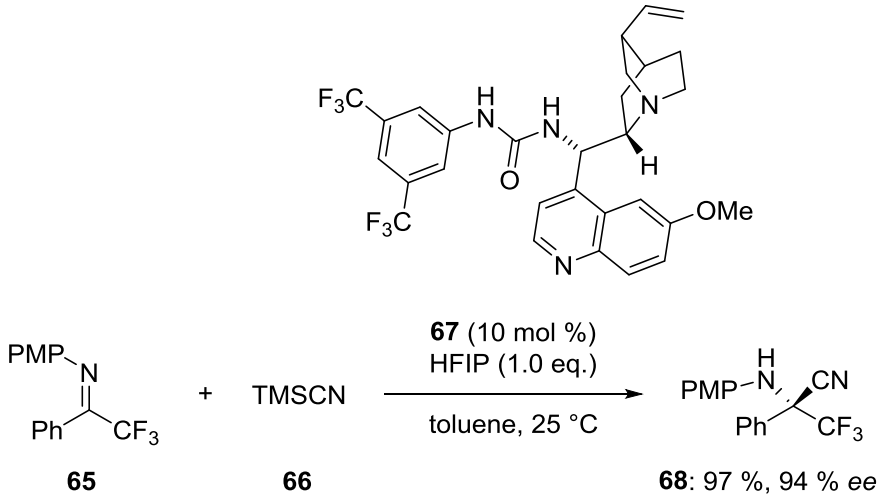
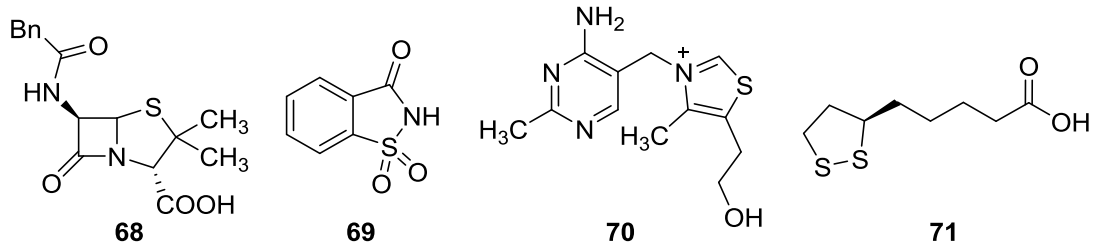



**Schéma 17:** Streckerova reakce ketiminu **65** s trimethysilylkyanidem **66** katalyzovaná chinolinovým alkaloidem s thiomočovinovou jednotkou **67**.

## 1.5 Heterocykly obsahující síru

Síra je nekovový chemický prvek řadící se mezi chalkogeny, což je 6. skupina periodické tabulky prvků. Běžně se síra vyskytuje v přírodě jako volná v blízkosti sopek. Rozšířenější jsou však její sloučeniny například v atmosféře jako oxidy síry ($SO_2$, $SO_3$) či v zemské kůře v rudách na bázi sulfidů (ZnS – sfalerit, $FeS_2$ – pyrit), nebo ve formě síranů ($CaSO_4.2H_2O$ – sádrovec). Síra je nezbytně důležité pro organický svět, jelikož je součástí bílkovin, které obsahují 0,8-2,24 % chemicky vázané síry, především v esenciálních aminokyselinách methioninu a cysteinu.[63]

Neméně důležité jsou také sirné heterocyklické sloučeniny, které mohou mít významné biologické účinky. K takovým sirným heterocyklům patří například.: antibiotikum penicilin, sladidlo sacharin, vitamin $B_1$ nebo kyselina lipoová (obrázek 17). [64]




**Obrázek 17:** Penicil G **68**, sacharin **69**, thiamin **70**, kyselina lipoová **71**.

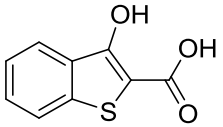
Thiirany a thietany (obrázek 18) mají především význam v organické syntéze jako výchozí látky pro přípravu thiolů, thiesterů, sulfoxidů, sulfonů, sulfinátů,[65] v cykloadičních reakcích,[66] fotochemických reakcích[67] a expanzích sirného heterocyklu.[68] V průmyslovém odvětví mají thiiran, thietan a jejich deriváty využití například jako dezinfekční prostředky,[69] prekurzory syntetických polymerů,[70] stabilizátory plastů[71] a i jako farmakologicky aktivní látky.[72]

**72** **73**

**Obrázek 18: 72 -** thiiran, **73 -** thietan.

Častěji jsou ve strukturách biologicky aktivních látek více přítomny 5- a 6-členné sirné heterocykly. Nejvýznamnějším je v tomto ohledu thiofen (obrázek 19). Jehož motiv se vyskytuje v mnoha sloučeninách s rozličným farmakologickým účinkem jako například antimikrobiálním,[73] fungicidním,[74] antituberkulózním,[75] antioxidačním,[76] lokálně anestetickým,[77] protizánětlivým,[78] analgetickým,[79] protirakovinovým,[80] antikonvulzním.[81] Dále bylo zjištěno, že různé deriváty thiofenu jako jsou thienopyrimidin,[82] benzothiophene,[83] bithienyl,[84] thienopyridine[85] mají také široké spektrum účinků jako například analgetický nebo cytotoxický.

**74**

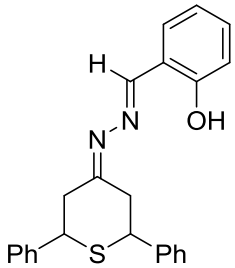



**75**

**Obrázek 19:** Thiofen **74**, derivát thiofenu s analgetickým účinkem **75**.

Biologickou aktivitu vykazují také deriváty tetrahydrothiopyranů, které mají antibakteriální a fungicidní účinek[86] (obrázek 20).

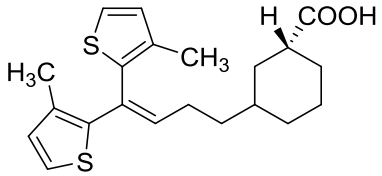
**76**



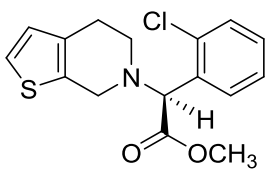
**77**

**Obrázek 20:** Tetrahydrothiopyran **76**, derivát tetrahydrothiopyranu s antibakteriálním účinkem **77**.

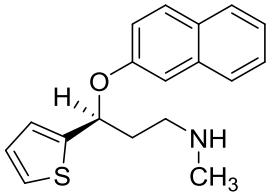
Mezi hromadně vyráběná léčiva, která obsahují ve své struktuře sirný heterocyklus, patří například (obrázek 21) tiagabin[87] s antikonvulzivní účinkem, clopidorgrel[88] jako antiagregans a antidepresivum duloxetin.[89]



**78**



**79**



**80**

**Obrázek 21:** Tiagabin **78**, clopidogrel **79**, duloxetin **80**.

# 2 Cíle práce

Obecným cílem této diplomové práce byl vývoj stereoselektivní adice derivátů benzothiofenonu na ketiminy odvozené od isatinu za využití organokatalytického přístupu. Tento obecný cíl zahrnoval několik dílčích úkolů:

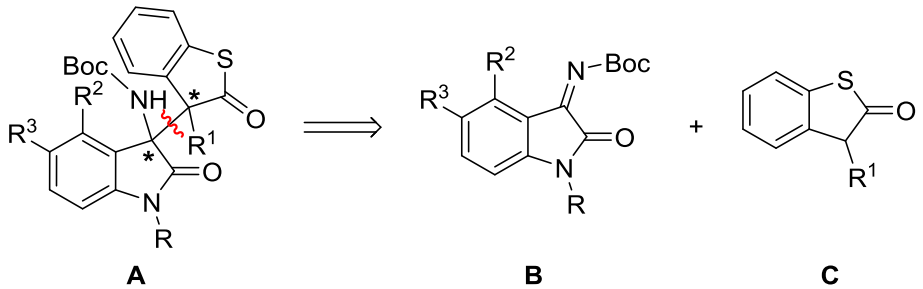
a. Příprava ketiminů odvozených od isatinu a příprava derivátů benzothiofenonu.
b. Optimalizace reakčních podmínek enantioselektivní adice derivátů benzothiofenonu na ketiminy.
c. Studium rozsahu použití enantioselektivní adice ketiminů s deriváty benzothiofenonu.

# 3 Výsledky a diskuze

Zaměřením této diplomové práce byla stereoselektivní adiční reakce na stericky náročné iminy (ketiminy) za využití organokatalytického přístupu. Pro stereoselektivní adiční reakci iminů byl zvolen ketimin odvozený od isatinu, který patří mezi snadno dostupné sloučeniny. Zároveň má samotný isatin a jeho deriváty řadu biologických účinků.[90] Jako C-nukleofil byl použit benzothiofenon, který obsahuje ve své struktuře 5-členný sirný heterocyklus, a jak bylo uvedeno v kapitole 1.5, látky s tímto strukturním motivem často vykazují biologickou aktivitu.[73,74,75,91] Benzothiofenon lze snadno připravit z komerčně dostupné benzo[b]thien-2-ylboronové kyseliny.[99]

Jak je známo adičními reakcemi ketiminů generujeme kvartérní centrum. Avšak v našem případě díky použití α-substituovaného benzothiofenonu generujeme prostřednictvím adiční reakce rovnou dvě kvartérní centra (obrázek 22, látka A).

Z retrosyntetické analýzy vidíme, že štěpením C-C vazby látky **A** lze získat isatinový (**B**) a benzothiofenonový (**C**) skelet, z čehož vyplývá, že první část práce se zabývá přípravou těchto derivátů **B** a **C** (obrázek 22).




R = H, Me, Bn, Ac, Boc, Allyl, MOM
$R^1$ = Bn, *i*-pentyl
$R^2$ = H, Br
$R^3$ = H, Br, Cl, Me, $NO_2$

**Obrázek 22:** Cílové molekuly.

## 3.1 Příprava výchozích látek

### 3.1.1 Ketiminy odvozené od isatinu

Nejprve byly připraveny isatiny substituované na amidovém dusíku. Jako stericky nenáročná byla zvolena methylová skupina, jako chránící pak benzylová, allylová, methoxymethylová, acetylová a *terc*-butoxykarbonylová. Použití rozdílných chránících skupin bylo z důvodu zjištění jejich vlivu na stereoselektivní průběh adiční reakce. Takto ochráněné isatiny **85b-g** byly připraveny podle postupů známých z literatury[92,93,94] (schéma 18).

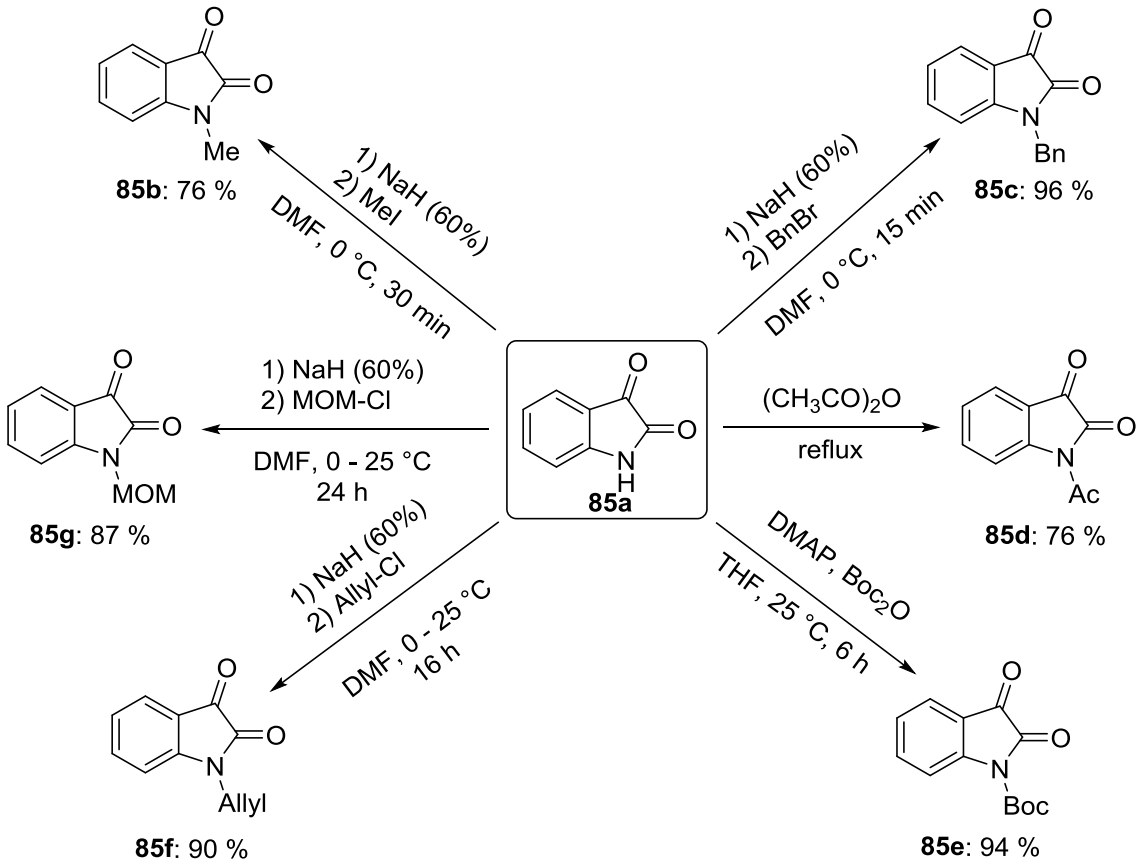
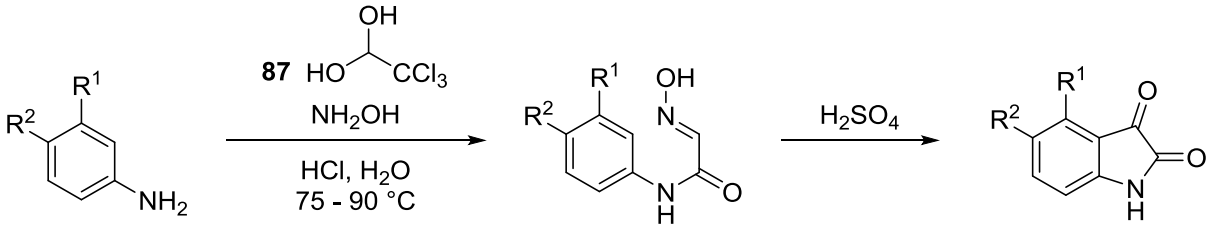



**Schéma 18:** Příprava *N*-derivátů isatinu **85a-g**.

Dále byly pomocí Sandmeyerovy syntézy připraveny různě substituované isatiny v polohách na aromatickém kruhu. Tato syntéza vychází z vhodně substituovaných anilinů **86h-k**[95]. Isatiny **89h-k** byly připraveny ve dvou krocích v celkových výtěžcích 30-59 % (tabulka 1).

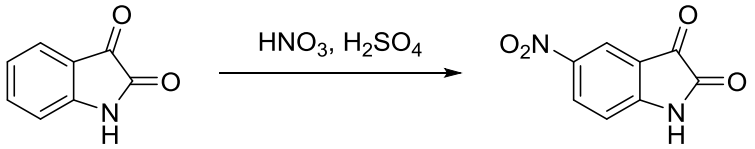
**Tabulka 1:** Sandmeyerova syntéza isatinů **89h-k**.




**86h-k** **88h-k** **89h-k**

| Produkt | $R^1$ | $R^2$ | Výtěžek [%] |
|---|---|---|---|
| **89h** | Br | H | 30 |
| **89i** | H | Br | 59 |
| **89j** | H | Cl | 49 |
| **89k** | H | Me | 37 |

Dále byl připraven 5-nitroisatinu **89m**, nitrací isatinu **85a** za použití nitrační směsi kyseliny sírové s kyselinou dusičnou.[96] Požadovaný nitrovaný produkt **89m** byl získán ve výtěžku 63 % (schéma 19).

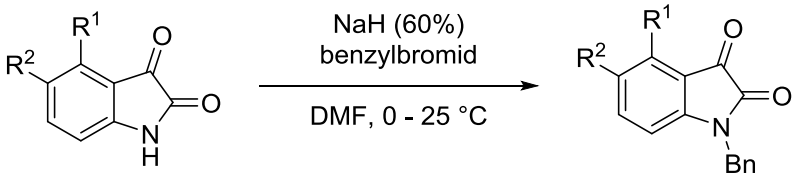



**85a** **89m**: 63 %

**Schéma 19:** Nitrace isatinu **85a**.

Isatiny substituované v polohách 4 a 5 (**89h-m**) byly následně ochráněny na amidovém dusíku zavedením benzylové skupiny.[93] Benzylace isatinů **89h-k** za použití benzylbromidu a hydridu sodného jako báze poskytla *N*-benzylované isatiny **90h-k** v akceptovatelných výtěžcích 74-98 %. V případě derivátu **89m** nesoucí na aromatickém kruhu polární nitro skupinu byla benzylací připravena látka **90m** ve výtěžku 37 % (tabulka 2).

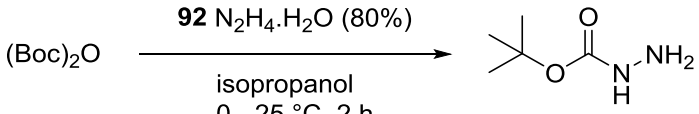
**Tabulka 2:** Výtěžky benzylovaných isatinů **90h-m**.




**89h-m** **90h-m**

| Produkt | $R^1$ | $R^2$ | Výtěžek [%] |
|---|---|---|---|
| **90h** | Br | H | 81 |
| **90i** | H | Br | 98 |
| **90j** | H | Cl | 95 |
| **90k** | H | Me | 74 |
| **90m** | H | $NO_2$ | 37 |

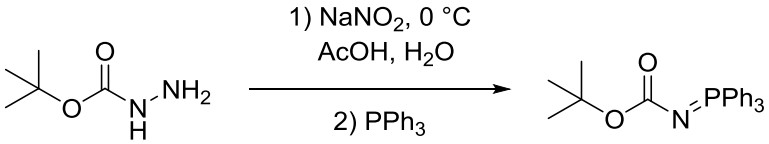
K přípravě ketiminů bylo použito aza-Wittigovy reakce. Nejdříve bylo přikročeno k přípravě aza-Wittigova činidla **94**, které bylo připraveno ve dvou krocích. Prvním krok přípravy zahrnoval reakci di-*tert*-butyl dikarbonátu **91** s monohydrátem hydrazinu (80%) **92** za vzniku příslušného hydrazidu **93** ve výtěžku 94 % (schéma 20).[97]




**91** **93**: 94 %

**Schéma 20:** Příprava hydrazidu **93**.

Hydrazid **93** byl reakcí s dusitanem sodným v přítomnosti kyseliny octové a vody převeden na azid, který po reakci s trifenylfosfinem poskytl požadované aza-Wittigovo činidlo **94** ve výtěžku 58 % (schéma 21).[98]




**93** **94**: 58 %

**Schéma 21:** Příprava trifenylkarbamátu **94**.

Isatiny **85a-g** a **90h-m** byly následně reakcí s aza-Wittigovým činidlem **94** převedeny na příslušné ketiminy **95a-m** (schéma 22).[52]

Ketimin **95a** (schéma 22, modře vyznačený) s volným amidovým uspořádáním na isatinovém skeletu byl připraven v průměrném výtěžku 54%. Ketiminy **95b-g**, které jsou substituovány na amidovém dusíku různými funkčními skupinami, byly připraveny v průměrných až vysokých výtěžcích 37-81 % (schéma 22, zeleně vyznačené). Nejnižšího výtěžku bylo dosaženo v případě použití objemné Boc skupiny (látka **95e**). Naopak nejvyššího výtěžku bylo získáno u ketiminu **95g** obsahující méně stericky náročnou MOM skupinu. Ketiminy **95h-m** nesoucí na aromatickém kruhu isatinového skeletu různé substituenty byly připraveny ve výtěžcích 21-50 % (schéma 22, červeně vyznačené). Ketimin **95m** obsahující polární nitro skupinu byl připraven ve výtěžku 21 % (schéma 22). V případě látek **95h** a **95i** nebyla pozorována změna v reaktivitě aza-Wittigovi reakce vlivem rozdílných poloh substituentů na aromatickém kruhu, oba deriváty byly získány ve výtěžku 50 %.

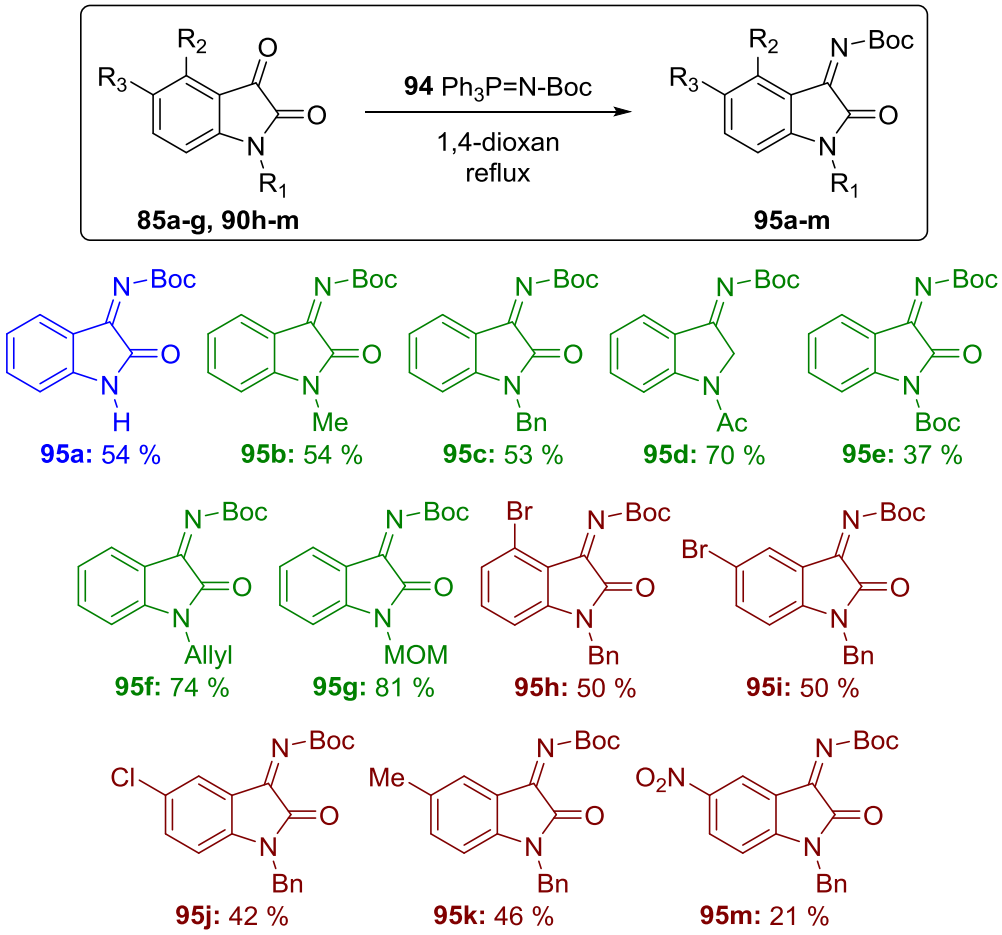
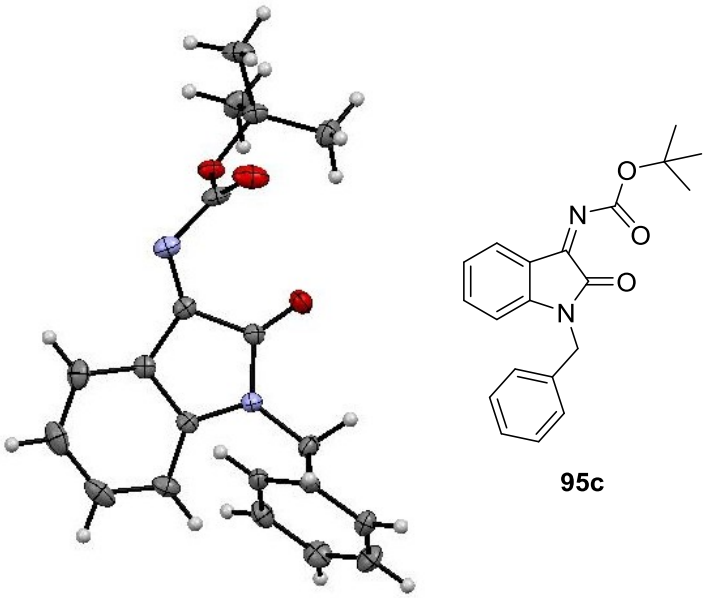



**Schéma 22:** Příprava ketiminů **95a-m** aza-Wittigovou reakcí.

Pomocí krystalografie bylo určeno, že ketiminy **95a-m** byly připraveny jako *Z*-isomery (obrázek 23).




**Obrázek 23:** Krystalografické zobrazení ketiminu **95c**.

## 3.1.2 Deriváty benzothiofenonu

Následně bylo nutné připravit deriváty benzothiofenonu substituované v α-poloze. To zahrnovalo nejprve přípravu benzothiofenonu **97**, který byl získán reakcí příslušné boronové kyseliny **96** s peroxidem vodíku ve výtěžku 92 % (schéma 23).[99]

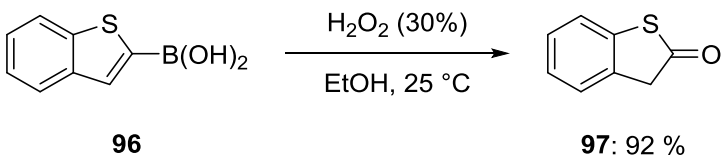



**Schéma 23:** Příprava benzothiofenonu **97** z boronové kyseliny **96**.

Poté byl benzothiofenon převeden Knoevenagelovou kondenzací na α-alkyliden deriváty, které byly následovně redukovány vodíkem v přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru. Tímto postupem byl připraven benzylovaný benzothiofenon **98** ve výtěžku 96 % (schéma 24)[100] a benzothiofenon s isopentylovou skupinou **99** ve výtěžku 76 % (schéma 25).[100]

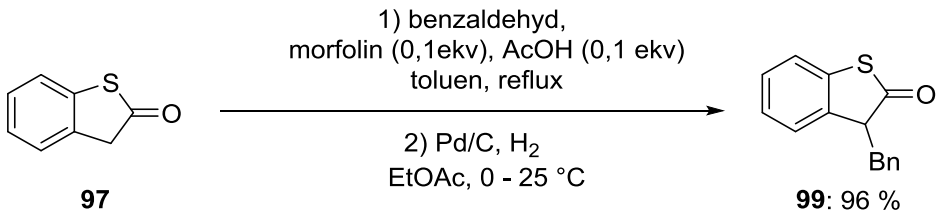



**Schéma 24:** Zavedení benzylové skupiny do α-polohy benzothiofenonu **97**.

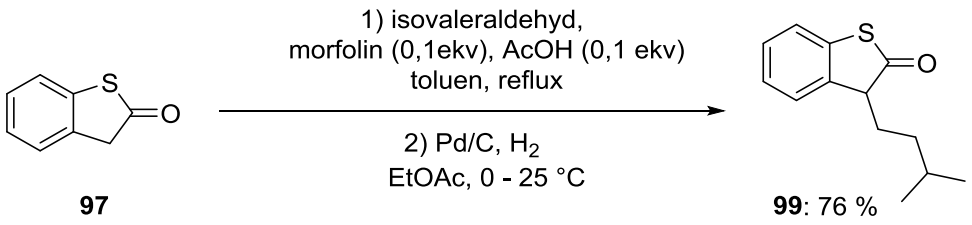



**Schéma 25:** Zavedení isopentylové skupiny do α-polohy benzothiofenonu **97**.

## 3.2 Optimalizace reakčních podmínek stereoselektivní adice na ketiminy

Po dokončení syntézy výchozích látek bylo přikročeno k vlastní organokatalytické streoselektivní reakci ketiminu a benzothiofenonu. Hledání vhodných reakčních podmínek stereoselektivní adice bylo provedeno na reakci ketiminu **95c** s α-benzylbenzothiofenonem **98** (schéma 26).

V první řadě bylo nutné zvolit pro reakci vhodný katalyzátor. Iminy lze dobře aktivovat prostřednictvím vodíkových vazeb. Z toho důvody byly provedeny reakce za přítomnosti katalyzátorů aktivující iminový substrát tímto způsobem. Mezi vybranými katalyzátory byly chinolinové alkaloidy **101-105**, deriváty chinolinových alkaloidů obsahující squaramidovou **106** respektive thimočovinovou jednotku **107**, thiomočovinový Takemotův katalyzátor **108**, Sharplessova báze **109** a BINOLový derivát kyseliny fosforečné **110**. Nejlepších výsledků adiční reakce bylo dosaženo s bifunkčním Soósovým katalyzátorem **107**, který poskytl dobrý výtěžek 51 %, excelentní dieastereoselektivitu 20:1 a dobrou enantioselektivitu reakce s 80% enantiomerním přebytkem. Modelová reakce provedená bez přítomnosti organokatalyzátoru neposkytovala žádný produkt. Výsledky získané modelové reakce v přítomnosti dalších katalyzátorů jsou uvedeny na obrázku 24. Červenou barvou jsou odlišeny katalyzátory, s kterými bylo dále pracováno (obrázek 24).

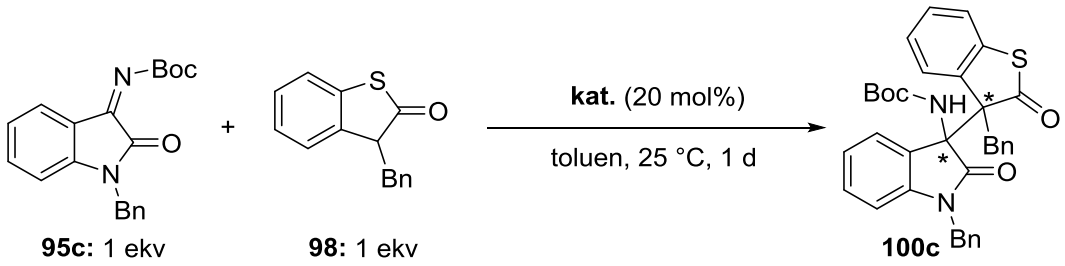
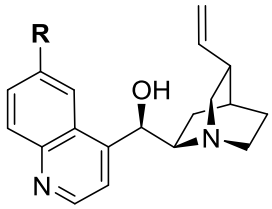
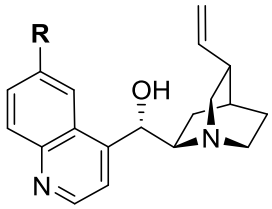


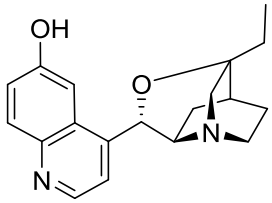

**Schéma 26:** Stereoselektivní adiční reakce benzothiofenonu **98** na ketimin **95c**.



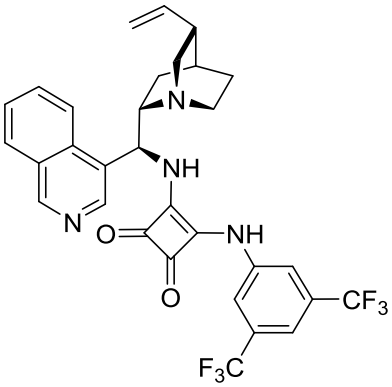
**101 Cinchonin: R** = H
92%, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 41 %
**102 Chinin: R** = OMe
79 %, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 24 %



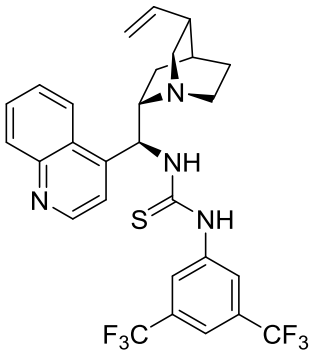
**103 Cinchonidin: R** = H
88 %, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 22 %
**104 Chinidin: R** = OMe
75 %, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 18 %



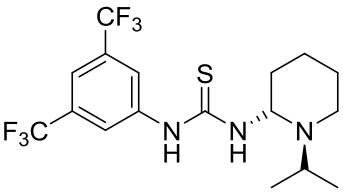
**105 β-isocupreidin XX**
40 %, ***D.r.*** 20:1, ***E.e.***: 11 %



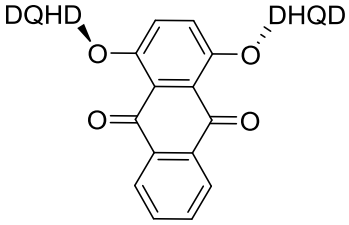
**106 Rawalův kat.**
66 %, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 37 %



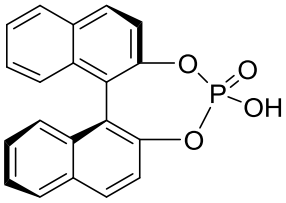
**107 Soósův kat.**
51 %, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 80 %



**108 Takemotův kat.**
53 %, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 82 %



**109 Sharplessova báze**
65%, ***D.r.***: 20:1, ***E.e.***: 31 %



**110 BINOL kat.**
26 %, ***D.r.***: 20:1 ***E.e.***: 25 %

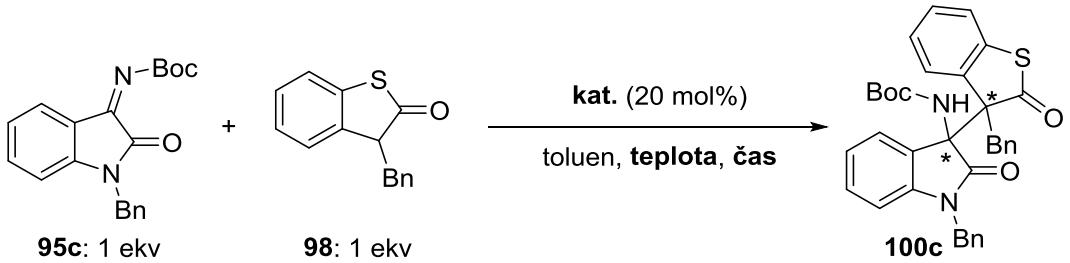
**Obrázek 24:** Výsledky adiční reakce ketiminu **95c** a benzothiofenonu **98** získané evaluací různých katalyzátorů **101-110**.

Při studiu vlivu teploty na průběh reakce byly testovány tři potencionálně vhodné katalyzátory **101**, **107** a **108**. Nejlepší enantiomerní čistoty látky **100c** bylo

dosaženo při teplotě 0 °C se Soósovým katalyzátorem **107**, diastereoselektivita zůstala nezměněná (tabulka 3, reakce 2). Soósův katalyzátor **107** poskytoval dobrou enantioselektivitu reakce i v případě snížení teploty reakce na -50 °C (tabulka 3, reakce 5). Při dalším snížení teploty reakce na - 78 °C byly získány nižší výtěžky látky **100c** a s nižší enantiomerní čistotou (tabulka 3, reakce 7,8 a 9). Nižší reaktivita byla pravděpodobně z důvodu snížení rozpustnosti výchozího ketiminu **95c**.

Z důvodu malého rozdílu v enantiomerní čistotě produktu **100c** získaných v reakci 2 a 5 byly další optimalizace reakčních podmínek provedeny při teplotě 0 °C.

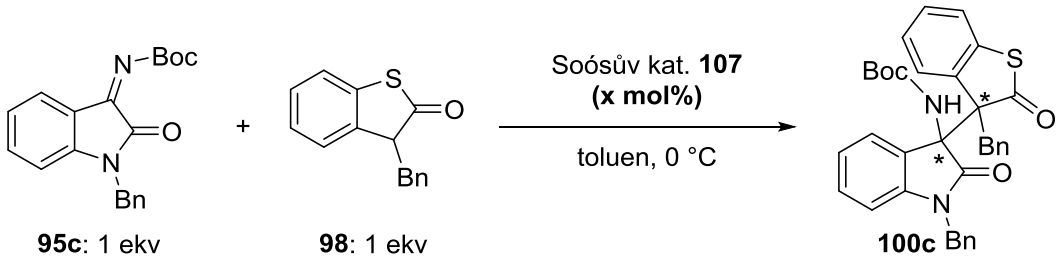
**Tabulka 3:** Vliv teploty na průběh adiční reakce.




| Reakce | Katalyzátor | Teplota [°C] | Čas [h] | Výtěžek [%] | *D.r.* | *E.e.* [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | Takemotův | 0 | 2 | 53 | 20:1 | 81 |
| **2** | Soósův | 0 | 2 | 64 | 20:1 | 85 |
| **3** | Cinchonin | 0 | 2 | 71 | 20:1 | 41 |
| **4** | Takemotův | -50 | 2 | 49 | 20:1 | 83 |
| **5** | Soósův | -50 | 2 | 67 | 20:1 | 87 |
| **6** | Cinchonin | -50 | 2 | 86 | 20:1 | 70 |
| **7** | Takemotův | -78 | 4 | 45 | 20:1 | 22 |
| **8** | Soósův | -78 | 4 | 54 | 20:1 | 70 |
| **9** | Cinchonin | -78 | 4 | 69 | 20:1 | 36 |

Dále byl studován vliv koncentrace Soósova katalyzátoru **107** na průběh adiční reakce. Postupným snižováním množství Soósova katalyzátoru **107** se ukázalo, že optimální je aplikovat 1 mol% tohoto organokatalyzátoru (tabulka 4, reakce 5). Avšak i při použití množství 0,5 mol% Soósova katalyzátoru **107**, reakce poskytla produkt v dobrém výtěžku a s dobrou enantioselektivitou reakce (tabulka 4, reakce 6).

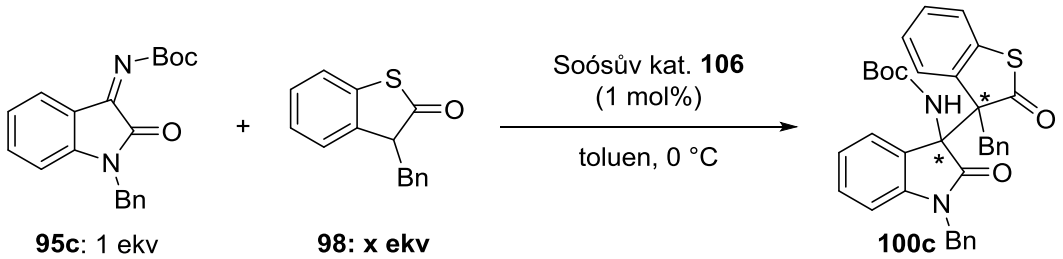
**Tabulka 4:** Vliv koncentrace Soósova katalyzátoru **107** na průběh adiční reakce.




| Reakce | Kat. [mol%] | Čas [h] | Výtěžek [%] | *D.r.* | *E.e.* [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 20 | 2 | 64 | 20:1 | 85 |
| **2** | 10 | 3 | 69 | 20:1 | 87 |
| **3** | 5 | 3 | 68 | 20:1 | 87 |
| **4** | 2,5 | 3 | 67 | 20:1 | 87 |
| **5** | 1,0 | 4 | 68 | 20:1 | 89 |
| **6** | 0,5 | 4 | 62 | 20:1 | 83 |

Další optimalizace reakčních podmínek zahrnovala nalezení vhodného poměru a koncentrace příslušných reaktantů. V horní polovině tabulky vidíme, že se zvýšením množství benzothiofenonu **98**, došlo ke zvýšení výtěžku (tabulka 5, reakce 3). V dolní části tabulky jsou výsledky reakcí provedených při různých koncentracích ketiminu **95c** v toluenu. Z výsledků vyplývá, že objem použitého rozpouštědla nemá vliv na výtěžek ani enantioselektivitu reakce (tabulka 5, reakce 4-6).

**Tabulka 5:** Vliv poměru výchozích látek a koncentrace na průběh reakce.




| Reakce | 95c [mol/l] | 98 [ekv.] | Čas [h] | Výtěžek [%] | *D.r.* | *E.e.* [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | 0,1 | 1,0 | 4 | 68 | 20:1 | 89 |
| **2** | 0,1 | 1,2 | 5 | 62 | 20:1 | 91 |
| **3** | 0,1 | 1,5 | 5 | 80 | 20:1 | 92 |
| **4** | 0,2 | 1,5 | 5 | 78 | 20:1 | 90 |
| **5** | 0,05 | 1,5 | 7 | 77 | 20:1 | 91 |
| **6** | 0,02 | 1,5 | 7 | 79 | 20:1 | 91 |

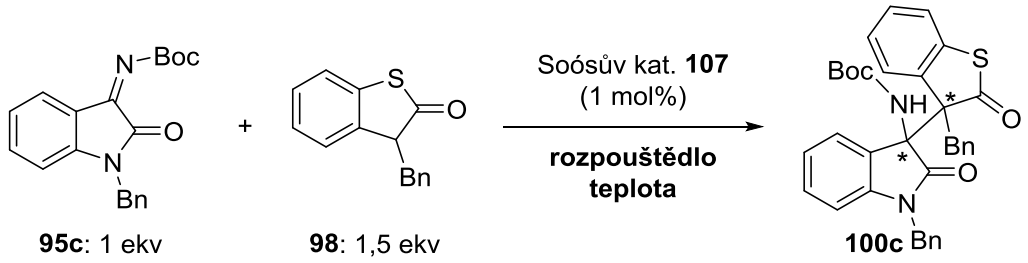
Posledním optimalizačním krokem bylo nalezení vhodného rozpouštědla pro studovanou organokatalytickou reakci. Ke studiu vlivu na výtěžek, diastereoselektivitu a enantioselektivitu reakce byli zvoleni zástupci aromatických, chlorovaných, etherových, protických a aprotických rozpouštědel.

Nejvhodnějším rozpouštědlem z pohledu výtěžku a enantioselektivity reakce se ukázal být toluen, ve kterém bylo dosaženo výtěžku 80 %, diastereoselektivity 20:1 a enantioselektivity reakce 92 %. Dobrých výsledků bylo také dosaženo při použití chlorovaných rozpouštědel (tabulka 6, reakce 2, 5) či málo polárního etheru MTBE (tabulka 6, reakce 4). V případě cyklického etheru THF (tabulka 6, reakce 3) došlo k výraznému poklesu enantioselektivity reakce. Při použití dipolárně aprotických a protických rozpouštědel jako $CH_3CN$, DMF a MeOH (tabulka 6, reakce 6, 7, 8) došlo k výraznému poklesu enantiomerního přebytku reakce. Příčinou je pravděpodobná tvorba vodíkových vazeb dipolárně aprotických rozpouštědel se Soósovým katalyzátorem **107** a v případě protických rozpouštědel tvorba vodíkových vazeb se substráty reakce, což má za následek negativní ovlivnění enantioselektivity modelové reakce.

Jak bylo v minulosti pozorováno, snížení teploty může v případě adice na ketiminy vést ke zvýšení enantioselektivity reakce (strana 34, tabulka 4). Proto byly provedeny reakce ve vybraných rozpouštědlech za snížené teploty (-25 °C). Z výsledků

shrnutých v tabulce 6 (reakce 9-13) bylo potvrzeno, že toluen je nejvhodnějším rozpouštědlem. Také při použití $CHCl_3$ a MTBE bylo dosaženo vysokých výtěžků a enantioselektivity reakce (tabulka 6, reakce 10, 12).

**Tabulka 6:** Vliv rozpouštědla na průběh reakce.




| Reakce | Rozpouštědlo | Teplota | Čas [h] | Výtěžek [%] | *D.r.* | *E.e.* [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | toluen | 0 | 5 | 80 | 20:1 | 92 |
| **2** | $CHCl_3$ | 0 | 5 | 78 | 20:1 | 85 |
| **3** | THF | 0 | 5 | 76 | 20:1 | 27 |
| **4** | MTBE | 0 | 5 | 76 | 20:1 | 72 |
| **5** | $CH_2Cl_2$ | 0 | 5 | 61 | 20:1 | 61 |
| **6** | $CH_3CN$ | 0 | 5 | 53 | 20:1 | 59 |
| **7** | MeOH | 0 | 5 | 77 | 20:1 | 31 |
| **8** | DMF | 0 | 6 | 48 | 20:1 | 23 |
| **9** | toluen | -25 | 8 | 81 | 20:1 | 93 |
| **10** | $CHCl_3$ | -25 | 8 | 73 | 20:1 | 93 |
| **11** | THF | -25 | 8 | 29 | 20:1 | 41 |
| **12** | MTBE | -25 | 8 | 69 | 20:1 | 88 |
| **13** | MeOH | -25 | 8 | 95 | 20:1 | 35 |

Optimalizací reakčních podmínek studované organokatalytické adiční reakce bylo zjištěno, že reakce dosahuje nejlepších výsledků za použití 1 mol% Soósova katalyzátoru **107** v toluenu jako rozpouštědla, při teplotě -25 °C a při poměru reaktantů: 1 ekv ketiminu **95c** a 1,5 ekv benzothiofenonu **98** (schéma 27). Tyto podmínky byly dále použity pro studium rozsahu reakce.

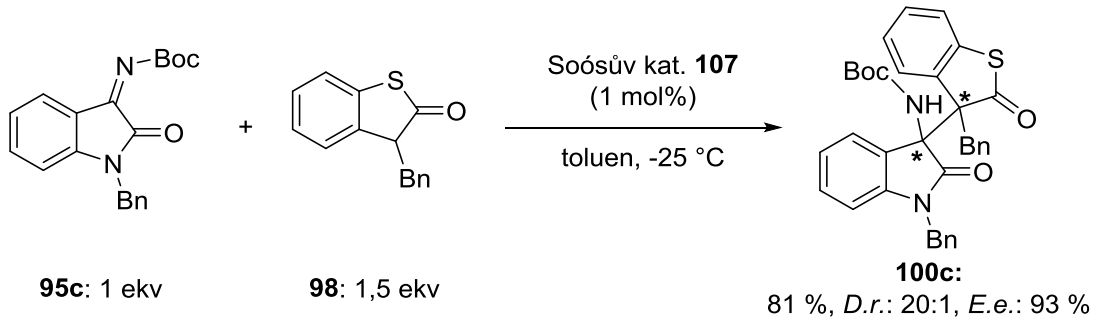



**Schéma 27:** Studovaná organokatalytická adiční reakce provedená za optimálních reakčních podmínek

## 3.3 Studium rozsahu enantioselektivní adice na ketiminy

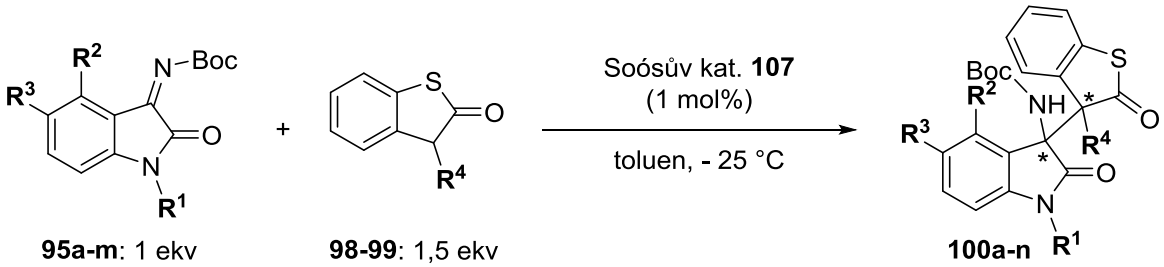
Po nalezení optimálních reakčních podmínek bylo přikročeno ke studiu rozsahu použití adiční reakce mezi benzothiofenony **98** a **99** na ketiminy **95a-m**. Byly provedeny reakce s ketiminy **95a-g** mající na atomu dusíku heterocyklického skeletu odlišné funknčí skupiny (tabulka 7, reakce 1-7). Adukty **100a-g** byly připraveny ve výtěžku 48-98 %, s nízkou až vysokou diastereoselektivitou 2.2:1-20:1 a enantiomerními přebytky 72/96% až 95%. V reakcích s nízkou diastereoselektivitou (tabulka 7, reakce 1, 2, 4 a 5) byla určena enantioselektivita reakce pro oba diasteroisomery (první je vždy uváděna enantioselektivita majoritního diastereoisomeru.). Snížená diastereoselektivita u aduktů **100a-b** je pravděpodobně způsobena malou sterickou náročností substituentů na amidovém dusíku isatinového skeletu. V případě aduktů **100d-e** dochází pravděpodobně k tvorbě vodíkových vazeb mezi acetylovou případně *terc*-butoxykarbonylovou chránící skupinou a Soóvým katalyzátorem **107**, což může mít za následek nižší diastereoselektivitu adiční reakce.

V případě ketiminů **100i-m** substituovaných v poloze 5 na aromatické kruhu isatinového skeletu byly připraveny adukty **100i-m** (tabulka 7, reakce 9-12) s výbornými výtěžky až 99%, diastereoselektivitou 20:1 a enantiomerními přebytky až 95 % pro majoritní diastereoisomer. U aduktu **100m** obsahující nitro skupinu byly získány opačné distereoisomery, což je pravděpodobně způsobené tvorbou vodíkových vazeb příslušné nitro skupiny s Soósovým katalyzátorem **107**.

V případě ketiminu **95h** nesoucí atom bromu v poloze 4 na aromatickém kruhu isatinového skeletu nebyl získán adukt adiční rekce. Důvodem je pravděpodobně sterická zábrana atomu bromu v blízkosti reakčního centra.

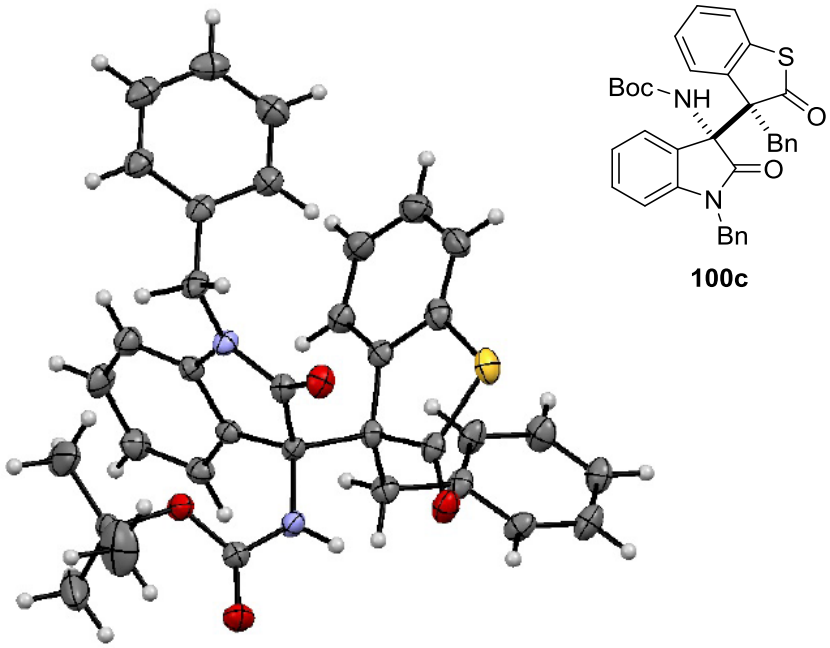
Na závěr byl do adiční reakce s ketiminem **95c** použit benzothiofenon **99** obsahující v α-poloze isopentylovou skupinu, čímž byl získán adukt **100n** a to v dobrém výtěžku 57 % s výbornou diastereoselektivitou 20:1 a enantiomerním přebytkem 91 %.

**Tabulka 7:** Studium rozsahu adiční reakce ketiminů.




| Reakce | $R^1$ | $R^2$ | $R^3$ | $R^4$ | Čas [h] | Produkt | Výtěžek [%] | *D.r.* | *E.e.* [%] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **1** | H | H | H | Bn | 9 | **100a** | 48 | 1,8:1 | 64/35 |
| **2** | Me | H | H | Bn | 8 | **100b** | 98 | 2,4:1 | 89/52 |
| **3** | Bn | H | H | Bn | 8 | **100c** | 81 | 20:1 | 93 |
| **4** | Ac | H | H | Bn | 8 | **100d** | 75 | 12:1 | 72/69 |
| **5** | Boc | H | H | Bn | 8 | **100e** | 98 | 2,2:1 | 86/82 |
| **6** | Allyl | H | H | Bn | 8 | **100f** | 81 | 20:1 | 95 |
| **7** | MOM | H | H | Bn | 8 | **100g** | 82 | 20:1 | 95 |
| **8** | Bn | Br | H | Bn | 28 | **100h** | stopy | - | - |
| **9** | Bn | H | Br | Bn | 8 | **100i** | 63 | 20:1 | 90 |
| **10** | Bn | H | Cl | Bn | 8 | **100j** | 67 | 20:1 | 89 |
| **11** | Bn | H | Me | Bn | 8 | **100k** | 78 | 20:1 | 95 |
| **12** | Bn | H | $NO_2$ | Bn | 8 | **100m** | 99 | 1,8:1 | 18/83 |
| **13** | Bn | H | H | *i*-Pent | 8 | **100n** | 57 | 20:1 | 91 |

Na stereogenních centrech adičního produktu **100c** byla z racemického krystalu určena relativní konfigurace *R,R* a *S,S* (obrázek 25).




**Obrázek 25:** Krystalografické zobrazení aduktu **100c**.

Určení absolutní konfigurace bude předmětem dalšího studia. Nicméně podle informací dostupných z publikací zabývajících se podobnými transformacemi na ketiminech se lze domnívat, že na stereogenních centrech majoritního enantiomeru připravených aduktů **100a-m** je absolutní konfigurace *R,R*.[107]

Nad rámec této diplomové práce byla studována reaktivita dalších heterocyklů jako například deriváty *N*-fenylrhodaninu, *N,N*-difenylthiohydantoinu.

# 4 Experimentální část

## 4.1 Obecné poznámky k experimentální části

Chemikálie a rozpouštědla nakoupené v p.a. čistotě byly přímo použity do reakcí. Suchá rozpouštědla byla připravena standardním způsobem. Silikagel použitý pro kolonovou chromatografii byl Kieselgel 60 (63-200 μm; Merck 7734). Rozpouštědla použitá k sloupcovým chromatografiím byla přečištěna destilací. Složení použitých mobilních fází je uváděno u jednotlivých látek. K odpaření rozpouštědel byla použita rotační vakuová odparka (RVO) Büchi Rotavapor R-200.
K sledování jednotlivých reakcí a čistoty získaných látek byly použity TLC desky Kiesegel 60 F254 (Sigma-Aldrich). Detekce látek byla prováděna UV lampou při 254 nm a poté vyvoláním TLC desky ponořením do AMC [$H_2SO_4$ (1.12 M v EtOH, 1000 mL), $CeSO_4 \cdot H_2O$ (10 g), fosfomolybdenová kyselina (25 g)] nebo do roztoku vanilinu [vanilin (15 g), ethanol (250 ml), $H_2SO_4$ (2,5 ml)] a následným zahřátím horkovzdušnou pistolí na 150-200 °C.

Spektra nukleární magnetické rezonance (NMR) byla naměřena na přístrojích Varian $^{UNITY}$ *INOVA* – 300, Bruker AVANCE III HD 400 a Bruker AVANCE III 600. Na přístroji Varian $^{UNITY}$ – 300 byla měřena $^{1}H$ spektra při 299,95 MHz, $^{13}C$ spektra při 75,43 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III HD 400 byla měřena $^{1}H$ spektra při 400,13 MHz a $^{13}C$ spektra při 100,61 MHz. Na přístroji Bruker AVANCE III 600 byla měřena $^{1}H$ spektra při 600,17 MHz a $^{13}C$ spektra při 150,91 MHz. Chemické posuny látek pro spektra $^{1}H$ byly referencovány na $\delta_H(CDCl_3)$ = 7.26 ppm a spektra $^{13}C$ na $\delta_C(CDCl_3)$ = 77.00 ppm při použití deuterovaného chloroformu. V případě deuterovaného DMSO byly chemické posuny látek pro spektra $^{1}H$ referencovány na $\delta_H((CD_3)_2SO)$ = 2.50 ppm a spektra $^{13}C$ na $\delta_C((CD_3)_2SO)$ = 39.52 ppm. Chemické posuny δ jsou uvedeny v ppm a hodnoty interakčních konstant *J* v Hz.

Hmotnostní spektra (MS) byla naměřena na přístroji LCMS 2020 Shimadzu. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HRMS) byla naměřena na přístroji Q-TOP Compact Bruker. Byla použita ionizační technika ESI, vzorky byly měřeny v roztoku chloroformu, acetonitrilu a methanolu.

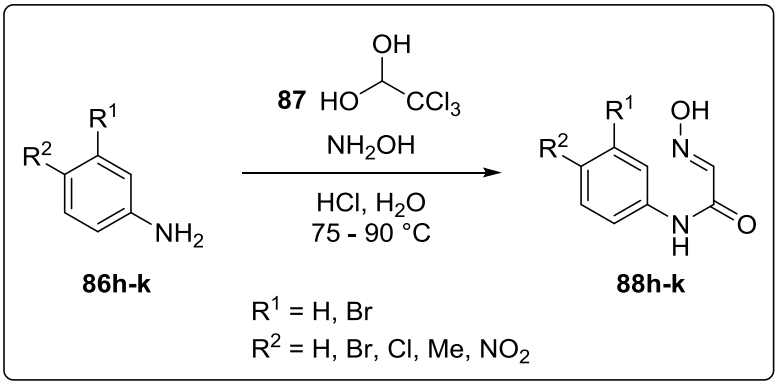
IČ spektra byla naměřena na spektrometru Nicolet Avatar 370 FTIR. Metoda použitá k měření byla difúzní reflektance (DRIFT) v KBr tabletě. Vlnočty v experimentální části jsou uvedeny v $cm^{-1}$.

Chirální HPLC analýza byla provedena na kapalinovém chromatografu SHIMADZU s SPD-M20A spektrofotometrickým detektorem. Pro separaci enantiomerů byla použita kolona s chirální stacionární fází Daicel Chiralpak AD, IA bez kalibrace.

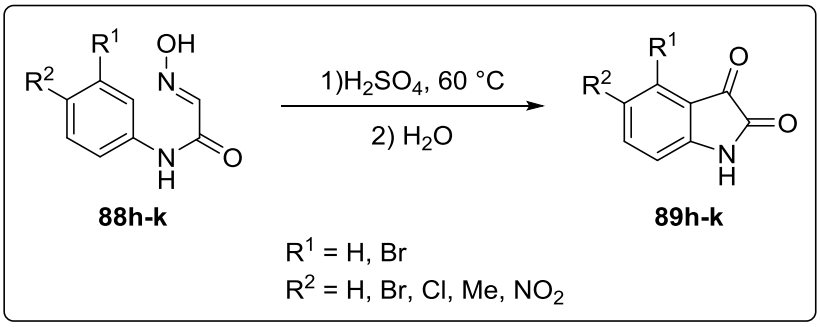
Specifické optické otáčivosti byly naměřeny na přístroji AUTOMATIC POLARIMETR, Autopol III (Rudolph research, Flandres, New Jersey) při teplotě 25 °C (rt) a hodnoty jsou uvedeny v jednotkách [$10^{-1}$Deg $cm^2$ $g^{-1}$]. Rozpouštědlo, v kterém byla látka měřena a hodnoty koncentrace vzorku c [g/100 ml] jsou uvedeny pro každou látku zvlášť.

## 4.2 Připravené výchozí látky

### Obecný postup I: Příprava isatinů substituovaných na aromatickém kruhu 89h-k

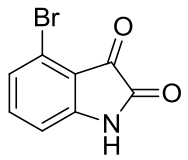



Postup A: K roztoku chloralhydrátu **87** (6,0 mmol) a $Na_2SO_4$ (49,1 mmol) v $H_2O$ (18,0 ml) byl přidán příslušný derivát anilinu **87h-k** (5,5 mmol) a koncentrovaná HCl (19,5 mmol; 0,5 ml). K této směsi byl za míchání přikapán roztok hydrochloridu hydroxylaminu (3,2M vodný roztok; 5,5 ml; 17,6 mmol). Reakční směs byla zahřívána pod zpětným chladičem na 80-90 °C po dobu 2 h. Během zahřívání se v rekční směsi tvořil precipitát. Po 2 h byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu. Pevný podíl reakční směsi byl získán filtrací, promyt vodou a sušen pod vysokým vakuem. Takto získaný pevný produkt byl bez předchozího přečištění použit do dalšího kroku reakce.




Ke koncentrované $H_2SO_4$ (10 ekv) zahřáté na 60 °C byla po částech přidávána látka **88h-k** (1 ekv) získaná v předchozím kroku reakce. Reakční směs byla míchána při 60 °C, po dobu 30 min. Poté byla reakční směs nalita na led. Vysrážená pevná látka byla odfiltrována promyta vodou a sušena pod vysokým vakuem. Charakterizační data připravených látek **89h-k** jsou popsána dále.

**4-Bromindol-2,3-dion (89h)**

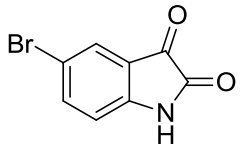



$C_8H_4BrNO_2$
Mr: 226,0269

Byl použit obecný postup I. Surový produkt látky **89h** byl rozpuštěn ve vodném roztoku NaOH (10%; 4 ml) při teplotě 60 °C. Po úplném rozpuštění byla směs okyselena kyselinou octovou (1,2 ml). Následně byla reakční směs ochlazena na cca 35 °C, vzniklý precipitát byl odfiltrován, promyt vodou a sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 368 mg (38 %) oranžové pevné látky **89h**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[104]

**$^1$H NMR** (300 MHz, DMSO) δ = 11.15 (brs, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_8H_4BrNO_2$ [M + Na] = 247.9, nalezeno: 248.0.

**5-Bromindol-2,3-dion (89i)**

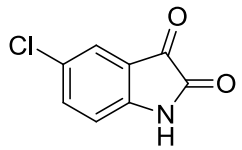



$C_8H_4BrNO_2$
Mr: 226,0269

Byl použit obecný postup I. Bylo připraveno 790 mg (63 %) oranžové pevné látky **89i**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[102]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 11.11 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_8H_4BrNO_2Na$ [M + Na] = 247.9, nalezeno: 248.0.

**5-Chlorindol-2,3-dione (89j)**

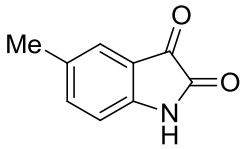


$C_8H_4ClNO_2$
Mr: 181,5759

Byl použit obecný postup I. Bylo připraveno 485 mg (49 %) světle hnědé pevné látky **89j**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[102]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 11.11 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_8H_4ClNO_2Na$ [M + Na] = 204.0, nalezeno: 204.0.

**5-Methylindol-2,3-dion (89k)**

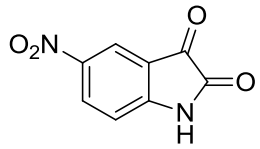


$C_9H_7NO_2$
Mr: 161,1574

Byl použit obecný postup I. Bylo připraveno 664 mg (37 %) hnědo-červené pevné látky **89k**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[102]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ =10.91 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_9H_7NO_2Na$ [M + Na] = 184.0, nalezeno: 184.0.

**5-Nitroindol-2,3-dion (89m)**

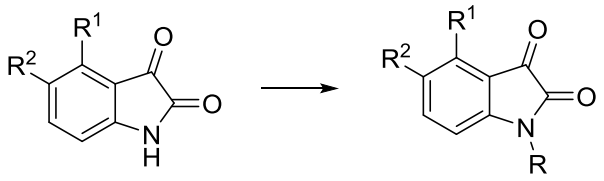


$C_8H_4N_2O_4$
Mr: 192,1284

Ke směsi $H_2SO_4$ (3,3 ml; 62,5 mmol) a $HNO_3$ (1,7 ml; 41,3 mmol) byl při teplotě 0 °C po částech přidáván isatin (4,00 g; 27,2 mmol). Po přidání veškerého isatinu **85a** byla reakční směs zahřívána při 60 °C po dobu 1h. Poté byla reakční směs nalita na ledovou drť. Z vodného roztoku se vysrážel oranžový precipitát, který byl odfiltrován, promyt vodou a sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 3,31 g (63 %) hnědé pevné látky **89m** ve výtěžku. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[102]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ = 11.64 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.7, *J'* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_8H_4N_2O_4Na$ [M + Na] = 215.0, nalezeno: 215.0.

## *N*-funkcionalizace isatinů

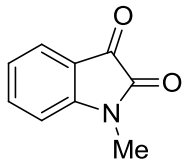



**85a**
**89h-m**

**85b-g**
**90h-m**

R = Bn, $CH_3$, Ac, Allyl, MOM
$R^1$ = H, Br
$R^2$ = H, Br, Cl, Me, $NO_2$

### *N*-1-Methylindol-2,3-dion (85b)

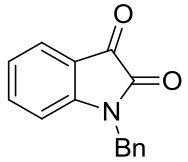



$C_9H_7NO_2$
Mr: 161,1574

Do baňky pod argonem obsahující roztok isatinu **85a** (1,47 g; 10,0 mmol) v DMF (20 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%; 0,48 g; 12,0 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán methyljodid (0,7 ml; 11,0 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C dalších 30 min. Poté byla přidána destilovaná voda (30 ml) a extrahováno $CH_2Cl_2$ (3 x 30 ml). Spojené organické fáze byly sušeny $Na_2SO_4$. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **85b** přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan/ethyl-acetát 3:1). Bylo připraveno 1,28 g (79 %) červené pevné látky **85b**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[101]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 – 7.54 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_9H_7NO_2Na$ [M + Na] = 184.0374, nalezeno: 184.0.

### *N*-1-Benzylindol-2,3-dion (85c)



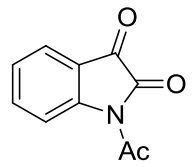

$C_{15}H_{11}NO_2$
Mr: 237,2533

K roztoku isatinu **85a** (1,32 g; 9,0 mmol) v DMF (45 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%; 0,38 g; 9,6 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán benzylbromid (1,2 ml; 9,9 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C dalších 15 min. Poté byla přidána destilovaná voda (150 ml) a vysrážený precipitát byl odfiltrován, promyt vodou a sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 2,05 g (96 %) oranžové

pevné látky **85c**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[89]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.8, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{15}H_{11}NO_2Na$ [M + Na] = 260.1, nalezeno: 260.0.

***N*-1-Acetylindol-2,3-dion (85d)**

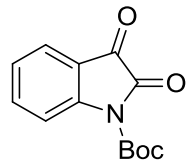



$C_{10}H_7NO_3$
Mr: 189,1675

Směs isatinu **85a** (1,47 g; 10,0 mmol) a acetanhydridu (3,4 ml; 35,8 mmol) byla zahřívána pod zpětným chladičem při teplotě 140 °C po dobu 3 h. Poté byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a vysrážený precipitát byl odfiltrován, promyt etherem a sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 1,4 g (76 %) žluté pevné látky **85d**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[90]

**$^1$H NMR** (300 MHz, DMSO) δ = 8.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 – 7.68 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{10}H_7NO_2$ [M] = 189.0, nalezeno: 189.2.

***terc*-Butyl 2,3-dioxoindol-*N*-1-karboxylát (85e)**

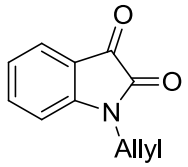



$C_{13}H_{13}NO_4$
Mr: 247,2466

K roztoku DMAP (55 mg; 0,45 mmol) v THF (45 ml) byl přidán isatin **85a** (1,32 g; 9,00 mmol) a $(Boc)_2O$ (2,16 g; 9,90 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 7 h. Následně byla k reakční směsi přidána destilovaná voda (100 ml). Z reakční směsi vypadl žlutý precipitát, který byl odfiltrován, promyt vodou a sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 2,09 g (94 %) žluté pevné látka **85e**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[89]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 2H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 1.65 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{13}H_{13}NO_4Na$ [M + Na] = 270.1, nalezeno: 270.0.

***N*-1-Allylindol-2,3-dion (85f)**

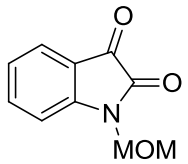



$C_{11}H_9NO_2$
Mr: 187,1947

Isatin **85a** (1,32 g; 9,00 mmol) byl rozpuštěn v DMF (45 ml), roztok byl ochlazen na 0 °C a za této teploty byl po částech přidán NaH (60%; 0,38 g). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přikapán allylchlorid (1,2 g; 9,9 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě 24 h. Po té byla přidána destilovaná voda (60 ml) a extrahováno etherem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze byly sušeny $MgSO_4$. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **85f** přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; hexan/ethyl-acetát 5:1). Bylo připraveno 1,47 g (87 %) červené pevné látky **85f**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[103]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.8, *J'* = 1.4 Hz, 1H), 7.12 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (dt, *J* = 7.9, *J'* = 0.7 Hz, 1H), 5.92 – 5.78 (m, 1H), 5.33 (dtd, *J* = 11.9, *J'* = 1.6, *J''* = 0.9 Hz, 1H), 5.29 (dtd, *J* = 5.0, *J'* = 1.6, *J''* = 0.9 Hz, 1H), 4.37 (dt, *J* = 5.4, 1.6 Hz, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M]^+$ = 187.1, nalezeno: 187.0.

***N*-1-(Methoxymethyl)indol-2,3-dion (85g)**

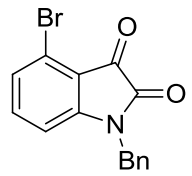



$C_{10}H_9NO_3$
Mr: 191,1834

K roztoku isatinu **85a** (1,32 g; 9,00 mmol) v DMF (45 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%, 9,60 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán MOM-Cl (0,75 ml; 9,90 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C dalších 15 min a poté při laboratorní teplotě přes noc. Po té byla přidána destilovaná voda (60 ml) a extrahováno etherem (3 x 100 ml). Spojené organické fáze byly sušeny $MgSO_4$. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **85g** přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; hexan/ethyl-acetát 5:1). Bylo připraveno 1,48 g (87 %) oranžové pevné látky **85g**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[108]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.18 (td, *J* = 7.6, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 7.9, *J'* = 0.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.38 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{10}H_9NO_3$ [M + Na] = 214.0, nalezeno: 214.0.

***N*-1-Benzyl-4-bromindol-2,3-dion (90h)**

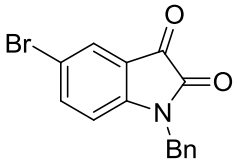



$C_{15}H_{10}BrNO_2$
Mr: 316,1494

K roztoku isatinu **89h** (350 mg; 1,55 mmol) v DMF (8 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%, 65 mg; 1,63 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán benzylbromid (0,2 ml; 1,70 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C 15 min a pak při laboratorní teplotě 1 h. Poté byla přidána destilovaná voda (30 ml) a vysrážený precipitát byl odfiltrován, promyt vodou a nakonec sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 396 mg (81 %) oranžové pevné látky **90h**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[89]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.16 (m, 7H), 6.73 (dd, *J* = 7.7, *J'* = 0.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{15}H_{10}{}^{81}BrNO_2$ [M + Na] = 340.0, nalezeno: 340.0.

***N*-1-Benzyl-5-bromindol-2,3-dion (90i)**

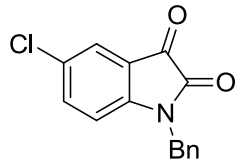



$C_{15}H_{10}BrNO_2$
Mr: 316,1494

K roztoku isatinu **89i** (500 mg; 2,21 mmol) v DMF (11 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%, 93 mg 2,32 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán benzylbromid (0,3 ml; 2,43 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C 15 min a pak při laboratorní teplotě 1h. Poté byla přidána destilovaná voda (35 ml) a vysrážený precipitát byl odfiltrován, promyt vodou a nakonec sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 692 mg (98 %) oranžové pevné látky **90i**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[89]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, *J'* = 2.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{15}H_{10}{}^{81}BrNO_2$ [M + Na] = 340.0, nalezeno: 340.0.

***N*-1-Benzyl-5-chlorindolin-2,3-dion (90j)**

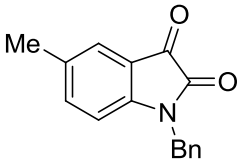



$C_{15}H_{10}ClNO_2$
Mr: 271,6984

K roztoku isatinu **89j** (400 mg; 2,20 mmol) v DMF (11 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%, 93 mg; 2,31 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán benzylbromid (0,3 ml; 2,42 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C 15 min a pak při laboratorní teplotě 1h. Poté byla přidána destilovaná voda (35 ml) a vysrážený precipitát byl odfiltrován, promyt vodou a nakonec sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 568 mg (95 %) hnědé pevné látky **90j**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[101]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.4, *J'* = 2.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{15}H_{10}ClNO_2$ [M + Na] = 294.0, nalezeno: 294.0.

***N*-1-Benzyl-5-methylindol-2,3-dion (90k)**

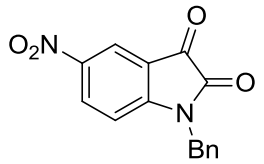



$C_{16}H_{13}NO_2$
Mr: 251,2799

K roztoku isatinu **89k** (500 mg; 3,10 mmol) v DMF (16 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%, 130 mg; 3,256 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán benzylbromid (0,4 ml; 3,41 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min a pak při laboratorní teplotě 1 h. Poté byla přidána destilovaná voda (50 ml) a vysrážený precipitát byl separován filtrací, promyt vodou a nakonec sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 574 mg (74 %) tmavě červené pevné látky **90k**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[89]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.50 – 7.21 (m, 8H), 6.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{16}H_{13}NO_2$ [M + Na] = 274.1, nalezeno: 274.0.

### *N*-1-Benzyl-5-nitroindol-2,3-dion (90m)



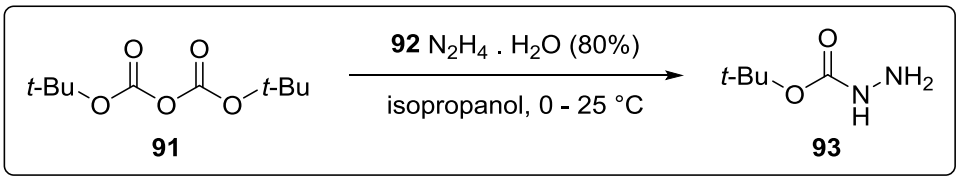

$C_{15}H_{10}N_2O_4$
Mr: 282,2509

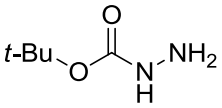
K roztoku isatinu **89m** (1,0 g; 5,2 mmol) v DMF (26 ml) byl za teploty 0 °C po částech přidán NaH (60%; 218 mg; 5,5 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min. Následně byl přidán benzylbromid (0,7 ml; 5,7 mmol) a rekční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 min a pak při laboratorní teplotě 3 h. Po té byla přidána destilovaná voda (40 ml) a bylo extrahováno etherem (3 x 70). Spojené organické fáze byly sušeny $MgSO_4$. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **90l** přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; hexan/ethyl-acetát 5:1). Bylo připraveno 544 mg (37 %) světle hnědé pevné látky **90m**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[89]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 8.7, *J'* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{16}H_{13}NO_2$ [M + Na] = 305.1, nalezeno: 305.0.

## Příprava aza-Wittigova činidla

### *terc*-Butyl hydrazinkarboxylát (93)



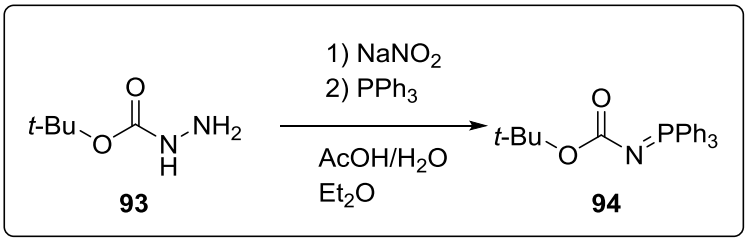



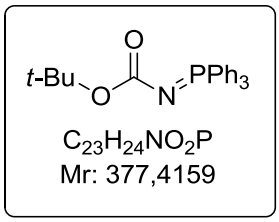

$C_5H_{12}N_2O_2$
Mr: 132,1610

Roztok hydrazin monohydrátu **92** (80%; 3,3 g; 52,0 mmol) v isopropanolu (5 ml) byl po kapkách přidán k roztoku $Boc_2O$ **91** (5,0 g; 23,0 mmol) v isopropanolu (25 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty do plné konverze výchozích látek. Následně byla reakční směs zahuštěna na RVO. Rezidua byla rozpuštěna v $CH_2Cl_2$ a sušena $MgSO_4$. Po odfiltrování sušidla a odpaření $CH_2Cl_2$ byl produkt dosušen pod vysokým vakuem. Bylo získáno 2,9 g (94 %) bílé olejovité látky **93**, která byla použita v dalším kroku bez předchozího přečištění. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[93]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.06 (bs, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_5H_{12}N_2O_2Na$ [M + Na] = 155.1, nalezeno: 155.2

***terc*-Butyl (trifenyl-λ5-fosfanyliden)karbamát (94)**

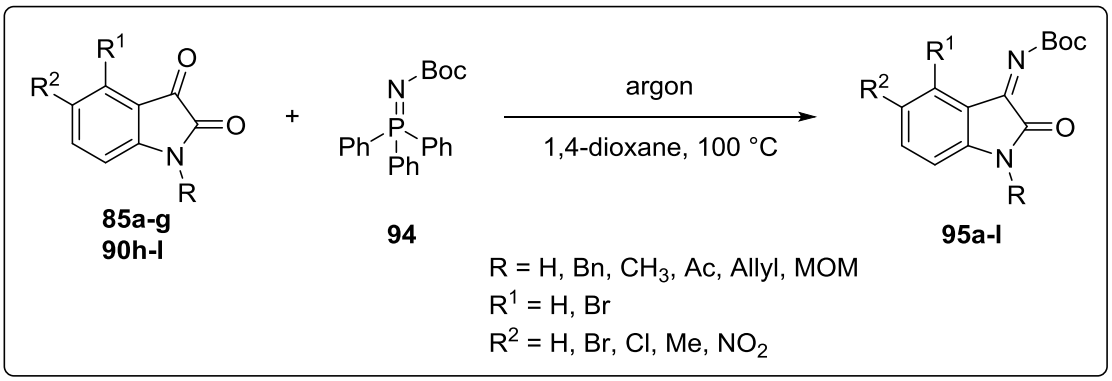



Roztok *terc*-butyl hydrazinkarboxylatu **93** (2,9 g; 21,6 mmol) v $CH_3COOH$ (8,7 ml) a $H_2O$ (17,4 ml) byl ochlazen na 0 °C. Za této teploty byl přidán $NaNO_2$ (1.6 g, 23,8 mmol). Reakční směs byla míchána za 0 °C po dobu 45 min. Poté byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě do plné konverze výchozích látek. Reakční směs byla extrahována $Et_2O$ (3 x 27 ml). Spojené organické fáze byly promyty $H_2O$ (30 ml), nasyceným roztokem $NaHCO_3$ (20 ml) a solankou (20 ml). Organická fáze byla sušena $Na_2SO_4$. Tento roztok azidu v $Et_2O$ byl rovnou použit do dalšího kroku reakce. Roztok byl zchlazen na 0 °C a za této teploty byl po malých částech přidáván $Ph_3P$ (5,7 g, 21,6 mmol). Je pozorován silný vývoj dusíku způsobený adicí $Ph_3P$. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 h, následně pak při laboratorní teplotě další 1 h. Reakce poskytla bílou krystalickou látku, která byla získána filtrací s následným promytím $Et_2O$. Produkt byl sušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 4,7 g (58 %) bílé pevné látky **94**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[106]

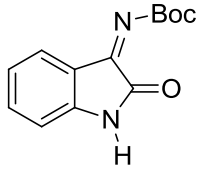
**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.77-7.70 (m, 6H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.48-7.42 (m, 6H) 1.37 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{23}H_{24}NO_2PNa$ [M + Na] = 400.1442, nalezeno: 400.2.

## Obecný postup II: Příprava ketiminů 95a-l




Do vysušené baňky pod argonem byl předložen isatin (10 mmol) a aza-Wittigovo činidlo (12 mmol). Po přidání bezvodého 1,4-dioxanu (20 ml) byla reakční směs zahřívána na 100 °C pod zpětným chladičem do plné konverze výchozího isatinu. Následně bylo odpařeno rozpouštědlo a směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan/ethyl-acetát 7:1). Charakterizační data připravených ketiminů **95a-l** jsou popsána dále.

### (*Z*)-*terc*-Butyl (2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95a)

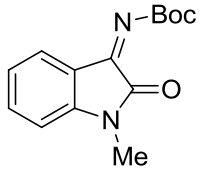



$C_{13}H_{14}N_2O_3$
Mr: 246,2619

Látka **95a** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85a** (291 mg; 2,0 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (900 mg; 2,4 mmol). Bylo získáno 265 mg (54 %) žluté pevné látky **95a**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[52]

**$^1$H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ = 8.04 (bs, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{13}H_{14}N_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 269.0902, nalezeno 269.

### (*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-methyl-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95b)



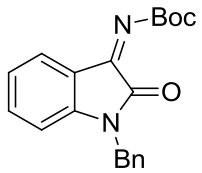

$C_{14}H_{16}N_2O_3$
Mr: 260,2884

Látka **95b** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85b** (500 mg; 3,1 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (1,405 g; 3,7 mmol). Bylo získáno 524 mg (54 %) žluté pevné látky **94b**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[52]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dt, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 4.0 Hz, 6H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.21

(s, 3H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{14}H_{16}N_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 283.1, nalezeno 283.1.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95c)**

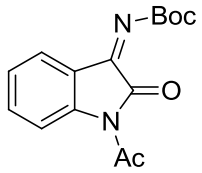



$C_{20}H_{20}N_2O_3$
Mr: 336,3844

Látka **95c** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85c** (590 mg; 2,5 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (1,130 g; 3,0 mmol). Bylo získáno 450 mg (53 %) žluté pevné látky **95c**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[52]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (bs, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.65 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{20}H_{20}N_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 359.1, nalezeno 359.1.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-acetyl-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95d)**

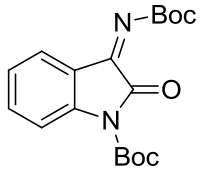



$C_{15}H_{16}N_2O_4$
Mr: 288,2985

Látka **95d** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85d** (470 mg; 2,5 mmol) a aza-Wittigova činidla (1,130 g; 3,0 mmol). Bylo získáno 505 mg (70 %) žluté pevné látky **95d**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[52]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (7, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.63 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{15}H_5N_2O_4$ $[M^-]$: 287.1, nalezeno 287.0.

**(*Z*)-*tert*-Butyl 3-((*terc*-butoxykarbonyl)imin)-2-oxoindol-*N*-1-karboxylát (95e)**

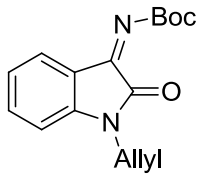



$C_{18}H_{22}N_2O_5$
Mr: 346,3777

Látka **95e** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85e** (620 mg; 2,5 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (1,130 g; 3,0 mmol). Bylo získáno 324 mg (37 %) žluté pevné látky **95e**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[52]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{19}H_{23}N_2O_6Na$ $[M + MeOH + Na]^+$: 401.2, nalezeno 401.1.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-allyl-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95f)**

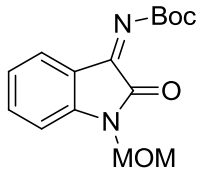



$C_{16}H_{18}N_2O_3$
Mr: 286,3257

Látka **95f** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85f** (500 mg; 2,7 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (1,209 g; 3,2 mmol). Bylo získáno 564 mg (74 %) žluté pevné látky **95f**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[105]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (dt, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 4.0 Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 6H), 7.08 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.77-5.86 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{16}H_{28}N_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 309.1, nalezeno 309.1.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-(methoxymethyl)-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95g)**

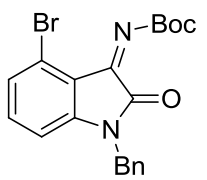



$C_{15}H_{18}N_2O_4$
Mr: 290,3144

Látka **95g** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **85g** (480 mg; 2,5 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (1,130 g; 3,0 mmol). Bylo získáno 594 mg (81 %) žluté pevné látky **95g**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[52]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.68 (bs, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.62 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{15}H_{18}N_2O_4Na$ $[M + Na]^+$: 313.1, nalezeno 313.0.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-4-brom-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95h)**



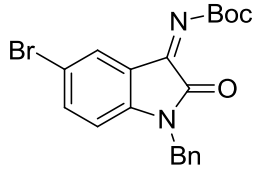

$C_{20}H_{19}BrN_2O_3$
Mr: 415,2805

Látka **95h** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **90h** (500 mg; 1,6 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (720 g; 1,9 mmol). Bylo získáno 312 mg (50 %) žluté pevné látky **95h**.

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 – 7.15 (m, 7H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.68 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.98, 156.48, 151.61, 148.74, 135.05, 134.20, 128.96 (2C), 128.47, 128.09, 127.24 (2C), 120.88, 117.70, 109.01, 83.68, 43.94, 28.06 ppm. **IR** (KBr): ν = 2983, 2932, 1733, 1718, 1682, 1604, 1580, 1497, 1449, 1371, 1329, 1311,

1257, 1228, 1138, 1084, 1048, 875, 848, 791, 776, 764, 704 $cm^{-1}$. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{20}H_{19}BrN_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 437.0477, nalezeno 437.0471.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-5-brom-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95i)**

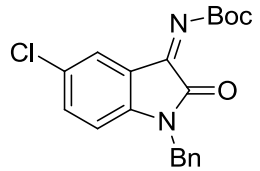



$C_{20}H_{19}BrN_2O_3$
Mr: 415,2805

Látka **95i** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **90i** (500 mg; 1,6 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (720 mg; 1,9 mmol). Bylo získáno 328 mg (50 %) žluté pevné látky **95i**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[105]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.77 (bs, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{20}H_{19}{}^{81}BrN_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 439.1, nalezeno 439.0.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-5-chlor-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95j)**

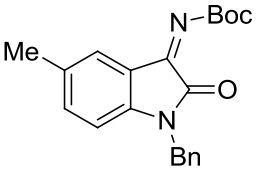



$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$
Mr: 370,8295

Látka **95j** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **90j** (500 mg; 1,8 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (830 mg; 2,2 mmol). Bylo připraveno 288 mg (42 %) žluté pevné látky **95j**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[105]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.62 (bs, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.64 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{20}H_{19}ClN_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 393.1, nalezeno 393.0.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-5-methyl-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95k)**

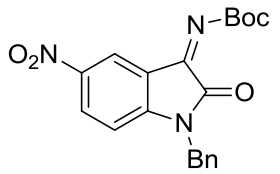



$C_{21}H_{22}N_2O_3$
Mr: 350,4110

Látka **95k** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **90k** (500 mg; 2,0 mmol) a aza-Wittigova činidla **94** (900 mg; 2,4 mmol). Bylo připraveno 324 mg (46 %) žluté pevné látky **95k**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[105]

**$^1$H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.46 (bs, 1H), 7.27 – 7.34 (m, 5H), 7.15 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J'* = 4.0 Hz, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.65 (s, 9H) ppm. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{21}H_{22}N_2O_3Na$ $[M + Na]^+$: 373.2, nalezeno 373.1.

**(*Z*)-*terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-5-nitro-2-oxoindol-3-yliden)karbamát (95m)**



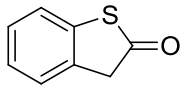

$C_{20}H_{19}N_3O_5$
Mr: 381,3820

Látka **95m** byla připravena podle obecného postupu II z isatinu **90m** (500 mg; 1,8 mmol) a aza-Wittigova činidla **90** (800 mg; 2,1 mmol). Bylo připraveno 141 mg (21 %) žluté pevné látky **95m**.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.32 (dd, *J* = 8.8, *J'* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 6H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.66 (s, 9H) **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 159.32, 157.03, 151.51, 151.03, 144.05, 133.47, 130.78, 129.21 (2C), 128.52, 127.35 (2C), 119.90, 110.24, 84.48, 66.33, 44.43, 27.97 ppm. **IR** (KBr): ν = 2983, 2932, 1748, 1718, 1622, 1527, 1482, 1455, 1371, 1347, 1278, 1254, 1177, 1147, 1123, 1081, 842, 794, 752, 704, 665, 546, 462 cm$^{-1}$. **MS** (ESI) vypočítáno pro $C_{20}H_{19}N_3O_5Na$ $[M + Na]^+$: 404.1222, nalezeno 404.1215.

## Deriváty benzothiofenonu

**Benzo[b]thiofen-2(3*H*)-on (97)**




$C_8H_6OS$
Mr: 150,1976

K roztoku boronové kyseliny **96** (2,0 g; 11,2 mmol) v ethanolu (20 ml) byl přidán $H_2O_2$ (30%; 11,2 mmol; 3,8 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě do plné konverze boronové kyseliny (TLC, hexan/ethyl-acetát 3:1). Reakční směs byla zahuštěna na RVO. Rezidua byla rozmíchána v destilované vodě a extrahována chloroformem (5 x 40 ml). Spojené organické fáze byly sušeny $MgSO_4$. Po odfiltrování sušidla a odpaření rozpouštědla na RVO byl produkt dosušen pod vysokým vakuem. Bylo připraveno 1,4 g (83 %) světle hnědé olejovité látky **97**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[95]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 3.98 (s, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_8H_5OS^-$ $[M^-]$ = 149.0, nalezeno: 149.1.

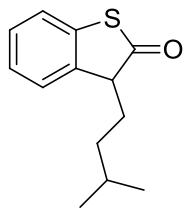
**3-Benzylbenzo[b]thiofen-2(3*H*)-on (98)**

$C_{15}H_{12}OS$
Mr: 240,3202

Benzothiofenon **97** (500 mg; 3,33 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (7 ml), následně byl přidán morfolin (29 mg; 0,33 mmol), kyselina octová (20 mg; 0,33 mmol) a benzaldehyd (287 mg; 6,66 mmol). Poté byla reakční směs míchána při 100 °C pod zpětným chladičem do plné konverze výchozích látek. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs přefiltrována přes krátký sloupec silikagelu s ethyl-acetátem jako mobilní fází. Po odpaření rozpouštědla na RVO byla rezidua rozpuštěna v ethyl-acetátu (5 ml). Reakční směs byla zchlazena na 0 °C a při této teplotě bylo přidáno Pd/C (10%; 350 mg). Poté byla baňka pomocí vakua naplněna vodíkem a ponechána míchat při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes křemelinu a po odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **98** přečištěna sloupcovou chromatografií (silikagel; hexan/ethyl-acetát 15:1). Bylo připraveno 768 mg (96 %) nažloutlé olejovité látky **98**. Naměřené $^1$H NMR spektrum odpovídá údajům uvedeným v literatuře.[96]

**$^1$H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.62 – 6.86 (m, 9H), 4.08 (dd, *J* = 7.8, *J'* = 4.7 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 21.5, *J'* = 13.8, *J''* = 6.3 Hz, 2H) ppm. **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{15}H_{11}OS^-$ [$M^-$] = 239.1, nalezeno: 239.1.

**3-Isopentylbenzo[b]thiofen-2(3*H*)-on (99)**




$C_{13}H_{16}OS$
Mr: 220,3305

Benzothiofenon **97** (250 mg; 1,67 mmol) byl rozpuštěn v toluenu (5 ml), následně byl přidán morfolin (15 mg; 0,17 mmol), kyselina octová (10 mg; 0,17 mmol) a isovaleraldehyd (287 mg; 3,33 mmol). Poté byla reakční směs míchána při 100 °C pod zpětným chladičem do plné konverze výchozích látek. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs přefiltrována přes krátký sloupec silikagelu s ethyl-acetátem jako mobilní fází. Po odpaření rozpouštědla na RVO byla rezidua rozpuštěna v ethyl-acetátu (5 ml). Reakční směs byla zchlazena na 0 °C a při této teplotě bylo přidáno Pd/C (10%; 200 mg). Poté byla baňka pomocí vakua naplněna vodíkem a ponechána míchat při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes křemelinu a po odpaření rozpouštědla na RVO byla látka **99** přečištěna sloupcovou

chromatografií (silikagel; hexan/ethyl-acetát 30:1). Bylo připraveno 279 mg (76 %) nažloutlé olejovité látky **99**.

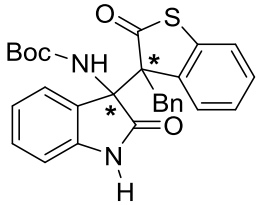
**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.36 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.24 (s, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.94 (m, 1H), 1.50 (tq, *J* = 13.7, *J'* = 6.8 Hz, 1H), 1.28 – 1.15 (m, 1H), 1.14 – 1.05 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 206.65, 136.88, 136.13, 128.14, 126.09, 124.48, 122.92, 56.96, 33.48, 30.40, 28.03, 22.35, 22.20 ppm. **IR** (KBr): ν = 3067, 2953, 2926, 2869, 1703, 1622, 1589, 1467, 1446, 1386, 1368, 1341, 1278, 1254, 1213, 1192, 1129, 1090, 1009, 914, 740, 701 cm$^{-1}$ **MS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{13}H_{15}OS^-$ [$M^-$] = 219.0849, nalezeno: 219.

## 4.3 Produkty adiční reakce

### Obecný postup III: Adiční reakce derivátů benzothiofenonu na ketiminy

Roztok benzothiofenonu **98-99** (0,15 mmol) v toluenu (0,5 ml) byl ochlazen na -25 °C. Při této teplotě byl po kapkách přidán roztok Soósova katalyzátoru (0,001 mmol) v toluenu (115 µl). Následně byl přidán roztok ketiminu **95a-l** (0,10 mmol) v toluenu (0,5 ml). Reakční směs byla míchána při -25 °C do plné konverze ketiminu (monitorováno pomocí TLC), reakční směs byla čištěna sloupcovou chromatografií (silikagel, hexan/ethyl acetát 15:1). Charakterizační data připravených adičních produktů **100a-m** jsou popsána dále.

***terc*-Butyl (3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-2-oxoindol-3-yl)karbamát (100a)**



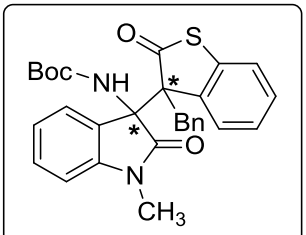

$C_{28}H_{26}N_2O_4S$
Mr: 486,5860

Látka **100a** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95a** (24,6 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 23,1 mg (48 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100a**. Látka **100a** byla získána jako směs diastereoizomerů.

**Majoritní diastereoizomer: $^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.22 (d, *J* = 45.1 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.9, *J'* = 3.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 6.86 –

6.72 (m, 3H), 6.46 (dd, $J$ = 18.7, $J'$ = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (dd, $J$ = 194.0, $J'$ = 11.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 210.36, 174.62, 154.21, 140.22, 138.55, 135.28, 134.32, 133.43, 130.49 (2C), 129.38, 129.05, 127.70 (2C), 126.57, 126.41, 125.52, 122.92, 122.09, 110.47, 109.39, 80.72, 66.30, 64.83, 36.39, 28.23 (3C) ppm. **Minoritní diastereoizomer: $^{1}$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.78 (s, 1H), 7.71 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.41 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 16.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J$ = 7.8, $J'$ = 3.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 2H), 6.95 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 6.69 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 6.00 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, $J$ = 229.8, $J'$ = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.76, 175.83, 154.56, 142.26, 133.53, 133.16, 130.45 (2C), 130.00, 129.68, 127.80 (2C), 126.92, 125.92, 125.69, 125.25, 125.01, 123.88, 122.76, 121.93, 112.41, 80.79, 64.39, 62.98, 39.63, 28.10 (3C) ppm. **Směs diastereoizomerů: $[\alpha]_D^{rt}$** = +21.4 ° (c = 0,63 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3384, 3285, 3064, 3031, 2980, 2929, 2866, 2848, 1773, 1679, 1619, 1491, 1473, 1392, 1368, 1326, 1254, 1204, 1159, 1102, 1075, 1021, 1006, 949, 923, 875, 824, 755, 701, 683 cm$^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 509.1511, nalezeno: 509.1504. **HPLC** analýza *dr* = 1.8:1, majoritní diastereoizomer: *ee* = 38 %, (Daicel Chiracel) IA kolona, heptan/*iso*-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, λ = 210 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 35.513 min, $t_{minor}$ = 73.231 min, minoritní diastereoizomer: *ee* = 59 %, (Daicel Chiracel) IA kolona, heptan/*iso*-propanol, 95:5, 1.0 mL/min, λ = 210 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 17.207 min, $t_{minor}$ = 21.510 min.

***terc*-Butyl (3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-*N*-1-methyl-2-oxoindol-3-yl)karbamát (100b)**



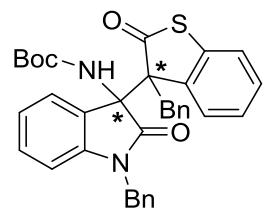

$C_{29}H_{28}N_2O_4S$
Mr: 500,6130

Látka **100b** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95b** (26,0 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **97** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 49,1 mg (98 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100b**. Látka **100b** byla získána jako směs diastereoizomerů.

**Majoritní diastereoizomer: $^{1}$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.52 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (td, $J$ = 7.8, $J'$ = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (brs, 1H), 7.17 (td, $J$ = 7.6, $J'$ = 1.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.88 (td, $J$ = 7.7, $J'$ = 1.2 Hz, 2H), 6.80 (dd, $J$ = 7.6, $J'$ = 1.3 Hz, 2H), 6.72 (d, $J$ =

7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 5.91 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, $J$ = 257.3, $J'$ = 13.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.56, 173.93, 154.22, 153.90, 145.08, 136.76, 133.64, 133.33, 130.45 (2C), 129.96, 129.21, 127.77 (2C), 126.86, 125.77, 124.80, 124.60, 122.71, 122.27, 108.37, 80.45, 68.16, 64.62, 39.51, 28.03 (3C), 25.81 ppm. **Minoritní diastereoizomer: $^{1}$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.36 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (td, $J$ = 7.6, $J'$ = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, $J$ = 7.7, $J'$ = 1.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.88 (td, $J$ = 7.7, $J'$ = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, $J$ = 200.6, $J'$ = 14.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 210.10, 172,95, 154.22, 153.90, 142.82, 135.49, 134.44, 133.76, 130.49 (2C), 129.33, 129.04, 127.69 (2C), 126.52, 125.89, 124.95, 122.20, 121.99, 109.84, 107.22, 80.36, 68.09, 66.57, 36.49, 28.22 (3C), 26.15 ppm. **Směs diastereoizomerů: $[\alpha]_D^{rt}$** = +44.0 ° (c = 0,63 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3363, 3064, 3031, 2980, 2932, 1715, 1676, 1613, 1497, 1470, 1449, 1368, 1347, 1278, 1254, 1162, 1123, 1102, 1087, 1027, 1006, 955, 920, 884, 842, 818, 755, 701, 579, 540 cm$^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 523.1662, nalezeno: 523.1665. **HPLC** analýza $dr$ = 2.4:1, majoritní diastereoizomer: $ee$ = 89 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 75:25, 0.5 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 19.122 min, $t_{minor}$ = 11.699 min, minoritní diastereoizomer: $ee$ = 52 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 75:25, 0.5 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 23.280 min, $t_{minor}$ = 13.383 min.

***terc*-Butyl (*N*-1-benzyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-2-oxoindol-3-yl)karbamát (100c)**



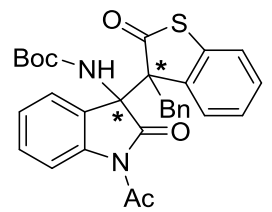

$C_{35}H_{32}N_2O_4S$
Mr: 576,7110

Látka **100c** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95c** (33,6 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 47,1 mg (82 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100c**.

**$^{1}$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.60 (d, $J$ = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (td, $J$ = 7.8, $J'$ = 1.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 6H), 7.01 (t, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 6.82 (td, $J$ = 7.8, $J'$ = 1.0 Hz, 1H), 6.72 (d, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 6.68 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 6.57 (t, $J$ = 11.9 Hz, 1H), 5.93 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 4.56 (dd, $J$ = 258.5, $J'$ = 15.7 Hz, 2H), 3.67 (dd, $J$ = 262.3, $J'$ = 12.9 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.78, 174.71, 154.45, 144.68, 136.95, 135.24,

133.76, 133.18, 130.48 (2C), 129.88, 129.37, 128.48 (2C), 127.77 (2C), 127.07, 126.96 (2C), 126.89, 126.24, 125.34, 124.65, 122.81, 122.37, 109.57, 80.47, 67.73, 64.44, 44.27, 40.01, 28.12, 28.07 (3C) ppm. $[\alpha]_D^{rt}$ = +121,6 ° (c = 0,51 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3360, 3064, 3031, 2977, 2923, 2851, 1718, 1685, 1613, 1494, 1464, 1362, 1278, 1257, 1165, 1105, 1087, 1030, 1009, 949, 917, 881, 818, 755, 698 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 599.1975, nalezeno: 599.1984. **HPLC** analýza *ee* = 93 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 29.166 min, $t_{minor}$ = 7.141 min.

***terc*-Butyl (*N*-1-acetyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiopfen-3-yl)-2-oxoindol-3-yl)karbamát (100d)**

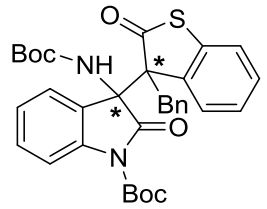



$C_{30}H_{28}N_2O_5S$
Mr: 528,6230

Látka **100d** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95d** (28,8 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 39,6 mg (75 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100d**. Látka **100d** byla získána jako směs diastereoizomerů.

**Majoritní diastereoizomer: $^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (ddd, *J* = 8.2, *J'* = 1.0, *J''* = 0.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (brs, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, *J'* = 1.3 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.8, *J'* = 1.3, *J''* = 0.5 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (td, *J* = 7.7, *J'* = 1.3 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 226.7, *J'* = 13.0 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 207.89, 175.33, 169.40, 154.32, 141.52, 136.22, 132.82, 132.62, 130.43 (2C), 130.30, 129.96, 127.90 (2C), 127.83, 127.07, 126.10, 125.70, 124.96, 124.38, 122.59, 116.84, 81.20, 68.34, 64.90, 39.17, 27.97 (3C), 25.47 ppm. **Směs diastereoizomerů: $[\alpha]_D^{rt}$** = +40,0 ° (c = 0,55 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3372, 3061, 3034, 2980, 2929, 2848, 1772, 1688, 1604, 1473, 1371, 1335, 1305, 1278, 1248, 1168, 1105, 1042, 1018, 917, 752 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 551.1611, nalezeno: 551.1608. **HPLC** analýza *dr* = 11.7:1, majoritní diastereoizomer: *ee* = 72 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 20.412 min, $t_{minor}$ = 6.716 min, minoritní diastereoizomer: *ee* = 69 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 90:10, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 10.864 min, $t_{minor}$ = 7.961 min.

***terc*-Butyl 3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-3-((*terc*-butoxykarbonyl)amino)-2-oxoindol-*N*-1-karboxylát (100e)**

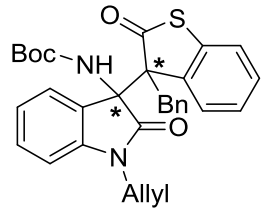



$C_{33}H_{34}N_2O_6S$
Mr: 586,7030

Látka **100e** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95e** (34,6 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 57,2 mg (98 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100e**. Látka **100e** byla získána jako směs diastereoizomerů.

**Majoritní diastereoizomer: $^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 5H), 7.04 – 6.96 (m, 3H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H) 3.84 (dd, *J* = 109.4, *J'* = 13.5 Hz, 2H), 1.70 (s, 9H), 1.39 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 209.73, 172.31, 154.32, 153.96, 148.51, 139.04, 135.47, 134.05, 133.34, 130.51 (2C), 129.54, 129.35, 127.75 (2C), 126.95, 126.64, 125.33, 123.77, 122.57, 122.41, 114.40, 84.30, 83.51, 67.06, 64.82, 36.77, 28.18 (3C), 27.76 (3C) ppm. **Minoritní diastereoizomer: $^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, *J'* = 1.2 Hz, 1H) 7.16 – 7.03 (m, 3H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.7, *J'* = 1.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 249.8, *J'* = 11.8 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.10 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.08, 171.38, 153.96, 153.42, 147.97, 141.23, 136.63, 133.08, 132.80, 130.46 (2C), 130.08, 129.58, 127.84 (2C), 126.04, 125.89, 125.24, 124.45, 124.12, 122.64, 113.65, 80.97, 80.73, 68.33, 64.92, 39.01, 27.99 (3C), 27.41 (3C) ppm. **Směs diastereoizomerů: $[\alpha]_D^{rt}$** = +56,0 ° (c = 0,63 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3381, 2980, 2929, 1802, 1778, 1724, 1679, 1607, 1482, 1470, 1371, 1347, 1293, 1248, 1147, 1099, 1057, 1030, 1006, 875, 839, 752, 698 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 609.2030, nalezeno: 609.2028. **HPLC** analýza *dr* = 2.2:1, majoritní diastereoizomer: *ee* = 86 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 95:5, 15 °C, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 97.728 min, $t_{minor}$ = 33.596 min, minoritní diastereoizomer: *ee* = 82 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 95:5, 15 °C, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 46.907 min, $t_{minor}$ = 30.019 min.

***terc*-Butyl (*N*-1-allyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (100f)**

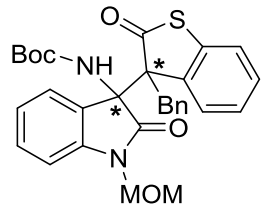



$C_{31}H_{30}N_2O_4S$
Mr: 526,6510

Látka **99f** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **94f** (28,6 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **97** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 41,3 mg (81 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100f**.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.8, *J'* = 0.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.7, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 11.1, *J'* = 4.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.97 – 4.88 (m, 3H), 3.95 (dd, *J* = 318.9, *J'* = 13.5 Hz, 2H), 3.62 (dd, *J* = 256.0, *J'* = 12.9 Hz, 2H), 1.30 (s, *J* = 15.9 Hz, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.67, 173.68, 154.30, 144.41, 136.97, 133.78, 133.27, 131.26, 130.48 (2C), 129.80, 129.21, 127.77 (2C), 126.87, 126.61, 126.15, 125.20, 124.62, 122.73, 122.24, 117.59, 109.23, 80.44, 67.95, 64.55, 42.47, 39.64, 28.05 (3C) ppm. **$[\alpha]_D^{rt}$** = +114,0 ° (c = 0,61 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3363, 3064, 3031, 3010, 2977, 2920, 2854, 1718, 1682, 1616, 1488, 1470, 1359, 1275, 1254, 1162, 1102, 1033, 1009, 988, 952, 923, 878, 752, 701 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 549.1818, nalezeno: 549.1820. **HPLC** analýza *ee* = 95 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 11.261 min, $t_{minor}$ = 5.380 min.

***terc*-Butyl (3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (100g)**



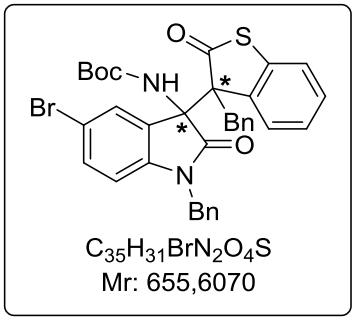

$C_{30}H_{30}N_2O_5S$
Mr: 530,6390

Látka **100g** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95g** (29,0 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 43,4 mg (82 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100g**.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ =7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.8, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 7.7, *J'* = 1.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.8, *J'* = 1.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.63 (dd, *J* = 246.4, *J'* = 12.9 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.63, 174.99, 154.40,

143.80, 136.85, 133.73, 133.10, 130.45 (2C), 130.14, 129.45, 127.79 (2C), 126.93, 126.17, 125.31, 124.74, 122.87, 122.70, 109.96, 80.56, 71.64, 68.19, 64.37, 55.90, 39.88, 28.04 (3C) ppm. $[\alpha]_D^{rt}$ = +96,6 ° (c = 0,60 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3357, 3064, 3031, 2980, 2929, 1718, 1691, 1616, 1491, 1461, 1350, 1278, 1245, 1165, 1120, 1090, 1075, 1024, 1009, 958, 914, 887, 758, 701 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 553.1768, nalezeno: 553.1765. **HPLC** analýza *ee* = 95 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 9.379 min, $t_{minor}$ = 5.149 min.

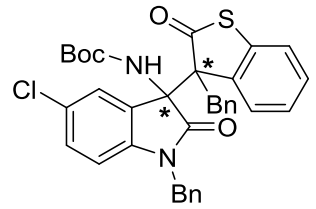
***terc*-Butyl (1-benzyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-5-bromo-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (100i)**




Látka **100i** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95i** (39,4 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0; 0,15 mmol). Bylo získáno 41,4 mg (63 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100i**.

$^1$**H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.68 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, *J'* = 1.7 Hz, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.7, *J'* = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J* = 200.3, *J'* = 15.7 Hz, 2H), 3.60 (dd, *J* = 269.6, *J'* = 12.9 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H) ppm. $^{13}$**C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.35, 174.27, 154.49, 143.72, 136.98, 134.73, 133.45, 132.81, 132.70, 130.50, 130.46 (2C), 129.58, 128.56 (2C), 127.84 (2C), 127.66, 127.27, 127.03, 126.91 (2C), 126.04, 125.48, 122.99, 115.11, 110.96, 80.86, 67.67, 64.18, 44.34, 39.95, 28.13 (3C) ppm. $[\alpha]_D^{rt}$ = +129.5 ° (c = 0,56 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3360, 3064, 3028, 2980, 2926, 2857, 1724, 1685, 1610, 1479, 1452, 1425, 1344, 1278, 1254, 1162, 1114, 1099, 1078, 1009, 952, 881, 821, 752, 704 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 677.1080, nalezeno: 677.1080. **HPLC** analýza *ee* = 90 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 17.036 min, $t_{minor}$ = 5.775 min.

***terc*-Butyl (1-benzyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-5-chloro-2-oxoindolin-3-yl)karbamát (100j)**

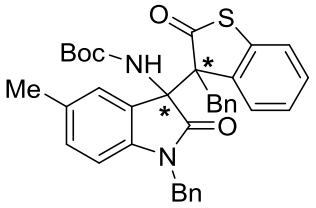



$C_{35}H_{31}ClN_2O_4S$
Mr: 611,1530

Látka **100j** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95j** (37,1 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 41,1 mg (67 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100j**.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, *J'* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (td, *J* = 7.7, *J'* = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 207.2, *J'* = 15.8 Hz, 2H), 3.63 (dd, *J* = 270.1, 12.9 Hz, 2H), 1.37 (s, *J* = 44.0 Hz, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.37, 174.39, 154.51, 143.26, 137.00, 134.78, 133.47, 132.82, 130.47 (2C), 129.80, 129.58, 128.56 (2C), 127.90, 127.84 (2C), 127.73, 127.26, 127.02, 126.92 (2C), 126.06, 125.47, 124.97, 122.99, 110.46, 80.84, 67.73, 64.18, 44.36, 39.93, 28.12 (3C) ppm. $[\alpha]_D^{rt}$ = +119.7 ° (c = 0,64 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3360, 3067, 3037, 2974, 2923, 2851, 1727, 1682, 1610, 1482, 1455, 1428, 1365, 1281, 1257, 1162, 1096, 1075, 1030, 1009, 952, 881, 824, 749, 701 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 633.1585, nalezeno: 633.1586. **HPLC** analýza *ee* = 89 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 17.727 min, $t_{minor}$ = 5.718 min.

***tert*-Butyl (1-benzyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-3-yl) 5-methyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (100k)**



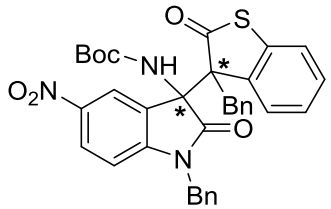

$C_{36}H_{34}N_2O_4S$
Mr: 590,7380

Látka **100k** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95k** (35,0 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0; 0,15 mmol). Bylo získáno 45,8 mg (78 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100k**.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.6, *J'* = 1.0 Hz, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 6H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* =

8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, $J$ = 207.3, $J'$ = 15.6 Hz, 2H), 3.63 (dd, $J$ = 247.7, $J'$ = 12.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 208.90, 174.61, 154.52, 142.30, 136.95, 135.37, 133.87, 133.27, 131.87, 130.52, 130.47 (2C), 130.23, 129.34, 128.44 (2C), 127.77 (2C), 127.02, 126.98 (2C), 126.90, 126.31, 125.47, 125.31, 122.75, 109.32, 80.43, 67.87, 64.40, 44.24, 40.03, 28.11 (3C), 21.33 ppm. **$[\alpha]_D^{rt}$** = +121.4 ° (c = 0,56 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3360, 3067, 3034, 2980, 2923, 2851, 1718, 1688, 1622, 1601, 1500, 1452, 1371, 1281, 1245, 1159, 1099, 1081, 1030, 1009, 875, 812, 749, 704 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 613.2131, nalezeno: 613.2137. **HPLC** analýza *ee* = 95 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 190 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 21.0305 min, $t_{minor}$ = 5.376 min.

***terc*-Butyl (1-benzyl-3-(3-benzyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-5-nitro-2-oxoindol-3-yl)karbamát (100m)**



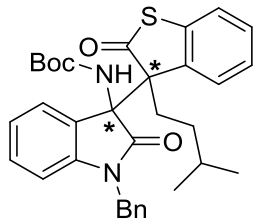

$C_{35}H_{31}N_3O_6S$
Mr: 621,7080

Látka **100m** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95m** (38,1 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **98** (36,0; 0,15 mmol). Bylo získáno 61,6 mg (99 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100m**. Látka **100m** získána jako směs diastereoizomerů.

**Majoritní diastereoizomer: $^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = δ 8.15 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.46 (d, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.06 (t, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (td, $J$ = 7.4, $J'$ = 4.9 Hz, 2H), 6.82 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 6.76 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, $J$ = 423.5, $J'$ = 15.5 Hz, 2H), 3.91 (dd, $J$ = 148.2, $J'$ = 13.9 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 209.09, 175.12, 153.08, 148.32, 142.70, 134.08, 130.47 (2C), 129.88, 129.39, 128.86 (2C), 127.96, 128.74 (2C), 127.82 (2C), 127.61, 127.16, 126.92, 126.86, 126.78, 126.30, 125.96, 125.46, 122.74, 118.48, 81.19, 66.12, 64.30, 44.85, 36.58, 28.20 (3C) ppm. **Minoritní diastereoizomer: $^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.43 (s, 1H), 8.29 (dd, $J$ = 8.8, $J'$ = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.10 (t, $J$ = 7.3 Hz, 1H) 7.06 (t, $J$ = 7.2 Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.97 – 6.90 (m, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 1H), 6.65 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.61 (dd, $J$ = 154.6, $J'$ = 16.1 Hz, 2H), 3.66 (dd, $J$ = 320.0, $J'$ = 12.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm. **$^{13}$C NMR** (600 MHz,

$CDCl_3$) δ = 207.82, 173.58, 154.62, 150.17, 143.23, 137.03, 135.31, 134.03, 133.72, 133.06, 132.88, 132.39, 130.45 (2C), 129.67, 128.86 (2C), 128.74 (2C), 127.91 (2C), 125.69, 125.60, 123.30, 120.05, 109.06, 108.04, 81.29, 67.24, 64.06, 44.58, 39.95, 28.12 (3C) ppm. **Směs diastereoizomerů: $[\alpha]_D^{rt}$** = +51.2 ° (c = 0,63 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3384, 3067, 3034, 2974, 2932, 1736, 1718, 1685, 1613, 1601, 1521, 1488, 1452, 1392, 1368, 1335, 1275, 1251, 1162, 1102, 1078, 1030, 1012, 964, 937, 917, 878, 827, 752, 701, 570, 555 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{35}H_{32}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 644.1825, nalezeno: 644.1831. **HPLC** analýza *dr* = 1.8:1, majoritní diastereoizomer: *ee* = 17 %, (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 207 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 10.589 min, $t_{minor}$ = 13.466 min. *ee* = 17 %, minoritní diastereoizomer: *ee* = 83 % (Daicel Chiracel) AD kolona, heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, λ = 207 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 18.539 min, $t_{minor}$ = 28.616 min.

***terc*-Butyl (1-benzyl-3-(3-isopentyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiofen-3-yl)-5-nitro-2-oxoindol-3-yl)karbamát (100n)**



$C_{33}H_{36}N_2O_4S$
Mr: 556,7210

Látka **100n** byla připravena podle obecného postupu III z ketiminu **95c** (33,6 mg; 0,10 mmol) a benzothiofenonu **99** (33,0 mg; 0,15 mmol). Bylo získáno 31,8 mg (57 %) lehce nažloutlé pevné pěnovité látky **100n**.

**$^1$H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.14 (dt, *J* = 20.6, *J'* = 7.0 Hz, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.53 (td, *J* = 12.6, *J'* = 4.3 Hz, 1H), 2.13 (td, *J* = 12.7, *J'* = 3.8 Hz, 1H), 1.42 (dq, *J* = 19.8, *J'*= 6.5 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 3.8 Hz, 9H), 1.10 – 0.99 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.48 – 0.34 (m, 1H) ppm. **$^{13}$C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ = 209.31, 174.76, 154.35, 144.60, 136.72, 135.31, 134.49, 129.67, 129.15, 128.47 (2C), 127.05, 126.92 (2C), 125.63, 125.31, 124.60, 122.90, 122.14, 109.42, 80.33, 67.94, 63.60, 44.22, 32.41, 31.81, 28.21, 28.05 (3C), 28.00, 22.38, 22.10 ppm. **$[\alpha]_D^{rt}$** = +29,5 ° (c = 0,62 v $CHCl_3$). **IR** (KBr): ν = 3369, 3061, 2956, 2929, 2869, 1721, 1679, 1613, 1488, 1467, 1365, 1272, 1254, 1165, 1099, 1081, 1030, 1006, 964, 884, 755, 695, 549 $cm^{-1}$. **HRMS** (ESI) m/z vypočítáno pro $C_{33}H_{36}N_2O_4S$ $[M + Na]^+$ = 579.2288, nalezeno: 579.2289. **HPLC** analýza *ee* = 91 %, (Daicel Chiracel) AD kolona,

heptan/*iso*-propanol, 80:20, 1.0 mL/min, $\lambda$ = 207 nm, retenční čas: $t_{major}$ = 13.491 min, $t_{minor}$ = 4.715 min.

# 5 Závěr

Tato diplomová práce se zabývá stereoselektivními adičními reakcemi derivátů benzothiofenonu na ketiminy odvozené od isatinu.

V první části práce byly připraveny výchozí látky. Isatiny **85b-g** nesoucí různé funkční skupiny na amidovém dusíku byly připraveny ve velmi dobrých výtěžcích 76-94 %. Různě substituované isatiny na aromatickém kruhy **89h-l** byly připraveny v akceptovatelných výtěžcích 30-59 %, následnou benzylační reakcí byly převedeny na *N*-benzyl isatiny **90h-l** ve výtěžcích 37-98 %. Z isatinů **85a-g**, **90h-l** byly reakcí s aza-Wittigovým činidlem **94** získány příslušné ketiminy **95a-l** ve výtěžcích 21-81 %. Derivátů benzothiofenonu **98** a **99** byly připraveny dvou krokovou syntézou z boronové kyseliny **96** v celkových výtěžcích 80 % a 63 %.

Dále byla věnována pozornost optimalizaci reakčních podmínek stereoselektivní adiční reakce mezi ketiminem **95c** a derivátem benzothiofenonu **98**. Optimalizací reakčních podmínek stereoselektivní adiční reakce bylo dosaženo dobrého výtěžku reakce 81 %, excelentní diastereoselektivity 20:1 a vysoké enatioselektivity reakce 93 %. Nalezené optimální reakční podmínky organokatalytické reakce byly následně aplikovány na studium rozsahu v reakci použití ketiminů **95a-m** s benzothiofenony **98** a **99**. Byly připraveny adukty **100a-n** ve výborných výtěžcích až 99 %, diastereoselektivitou 20:1 a enantiomerními přebytky až 95 % pro majoritní diastereoisomer. V rámci této práce bylo celkem připraveno 45 látek, z toho 13 nových, které byly plně charakterizovány.

# 6 Seznam literatury


1 Caprio, V.; Williams, J. M. J. *Catalysis in Asymmetric Synthesis*, Wiley-Blackwell, Ames, Iowa, 2009, 2.vydání.

2 Bartek, L.; Klusoň, P.; Červený, L. *Chem. Listy* **2004**, *98*, 157.

3 Červinka, O. *Mechanismy organických reakcí*, SNTL, Praha **1981**, 2. vydání.

4 Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principales and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **2001**.

5 Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis*, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2013.

6 Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.

7 List, B.; *Asymmetric Organocatalysis*, Springer GmbH, Berlin, Germany, **2010**.

8 Werner, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1469.

9 List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.

10 Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6158.

11 Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.

12 Zhou, J. *Multi-catalyst system in asymmetric catalysis*, Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2015**.

13 Peters, R. *Cooperative Catalysis: Designing Efficient Catalysts for Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2015**.

14 Pasteur, L. *C. R. Hebd., Seances Acad. Sci.*, **1853**, *37*, 162.

15 Rabe, P.; Kindler, K. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1918**, *51*, 466.

16 a) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849. b) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.

17 Gilbert Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, R. A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239.

18 Bryant, L. A.; Fanelli, R.; Cobb, A. J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 429.

19 Babu, S. A.; Anand, R. V.; Ramasastry, S. S. V. *Recent Patents on Catalysis* **2013**, *2*, 47.

20 Breding, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

21 Pracejus, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.

22 Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.

23 Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1738.

24 a) Kolb, H. C.; Vannieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; b) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968; c) Sharpless K. B. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

25 Sun, Y.-L.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Cat. Chem.* **2016**,

26 Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

27 Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686.

28 a) Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 15110; b) Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625; c) Rampalakos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785;

29 Shi, Y.-L.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2129 – 2135

30 a) Wang, J.; Li, P.; Choy, P. Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 917; b) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9413; c) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

31 Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

32 Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Synthesis* **2015**, *47*, 1210.

33 a) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Comm.* **2001**, 2030; b) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.

34 Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Ind. Ed.* **2005**, *44*, 6576.

35 Li, B. J.; Jiang, L.; Liu, M.; Chen, Y.-C. ; Ding, L.-S.; Wu, Y. *Synlett* **2005**, *4*, 603.

36 Vakulya, B.; Varga, S.; Csàmpai, A.; Soòs, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

37 Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481.

38 McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.

39 Xi, Y.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8583.

40 Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Xie, H.; Duan, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12652.

41 Wang, Y.; Han, R.-G.; Zhao, Y.-L.; Yang, S.; Xu P.-F.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9834.

42 Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156.

43 Li, L.; Song, B.-A.; Bhadury, P. S.; Zhang, Y.-P.; Hu, D.-Y.; Yang, S. *Eur. J. Org. Chem*. **2011** (25), 4743.

44 Dou, X.; Lu, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8315.

45 Zhu, N.; Ma, B.-Ch.; Zhang, Y.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1291.

46 Meninno, S.; Zullo, L.; Overgaard, J.; Lattanzi, A. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, Ahead of Print.

47 a) Xie, H.; Song, A.; Zhang, X.; Chen, X.; Li, H.; Sheng, Ch.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 928; b) Wang, F.; Liu, X.; Cui, X.; Xiong, Y.; Zhou, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 589.

48 Hammar, P.; Marcelli, T.; Hiemstra, H.; Himo, F. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2537.

49 Zhao, H.-W.; Tian, T.; Pang, H.-L.; Li, B.; Chen, X.-Q.; Yang, Z.; Meng, W.; Song, X.-Q.; Zhao, Y.-D.; Liu, Y.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2619.

50 Zhong, F.; Luo, J.; Chen, G.-Y.; Dou, X.; Lu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10222.

51 Huang, L.-J.; Weng, J.; Wang, S.; Lu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 993.

52 Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao,D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512.

53 Layer, R. W. *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 489.

54 Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008,** *108,* 2853.

55 Merino, P.; Delso, I.; Tejero, T.; Roca-López, D.; Isasi, A; Matute, R. *Current Organic Chemistry* **2011***, 15*, 2184.

56 a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289; b) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.

57 Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 5713.

58 a) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. Heterocycles **2008**, *75*, 493; b) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. Heterocycles **2008**, *75*, 757.

59 Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666.

60 a) Takemoto Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299; b) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418; c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187.

61 a) Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffers, I.; Zani, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758; b) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; c) Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909; d) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.

62 a) Kauffman, G. S.; Harris, G. D.; Dorow, R. L.; Stone, B. R. P.; Parsons, R. L.; Pesti, J. A.; Magnus, N. A. ; Fortunak, J. M.; Confalone, P. N. ; Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3119; b) Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, *J. Org. Lett.* **2011**, *13*, 3826; c) Li, T.-Z.; Wang, X.-B.;Sha, F.; Wu, X.-Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4332; d) George, J.; Sridharb, B.; Subba Reddy, B. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1595.

63 Remy H.: *Anorganická chemie I,* SNTL, Praha **1971**.

64 McMurry, J. *Organická chemie*. V Brně: VUTIUM, **2007**. Překlady vysokoškolských učebnic.

65 Tarbell, D. Stanley; Harnish, Donald P. *Chemical Reviews* **1951**, *49*, 1

66 Sakamoto, M.; Shigekura, M.; Saito, A.; Ohtake, T.; Mino T.; Fujita, T. *Chem. Commun.* **2003**, 2218.

67 Padwa, A.; Jacquez, M. N.; Schmidt, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 33.

68 Yadav, L. D. S.; Singh, S. *Synthesis* **2003**, 340.

69 Tendeloo, H. J. C. U.S. Patent 2225573 A, **1940**; *Chem. Abstr.* **1941**, *35*, 2269.

70 Mackinney, H. W. U.S. Patent 2962457 A, **1960**; *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 6009.

71 Kaufmann, H. P.; Schickel, R. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* **1963**, *65*, 625.

72 a) Schirmeister, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2647; b) Calvo-Flores, F. G.; Garcia-Mendoza, P.; Hernandez-Mateo, F.; Isac-Garcia, J; Santoyo-Gonzalez, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3944; c) Muyake, Y. *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 61.

73 Asiri, A. M.; Khan, S. A. *Molecules* **2011**, *16*, 523.

74 Bondock, S.; Fadaly, W.; Metwally, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3692.

75 a) Parai, M. K.; Panda, G.; Chaturvedi, V.; Manju, Y. K.; Sinha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 289; b) Lu, X.; Wan, B.; Franzblau, S. G.; You, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3551.

76 a) Mabkhot, Y. N.; Barakat, A.; Al-Majid, A. M.; Alshahrani, S.; Yousuf, S.; Choudhary, M. I. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7*, 112; b) Queiroz, M.-J. R. P.; Ferreira, I. C. F. R.; Calhelha, R. C.; Estevinho, L. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1788.

77 Russell, R. K.; Press, J.B. *2.12 - Thiophenes and their Benzo Derivatives: Applications*, str. 679-729, v *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vydáno: Katritzky, A. R.; Rees, Ch. W.; Scriven, E. F. V. Pergamon, Oxford, **1996**.

78 Kumar, P. R.; Raju, S.; Goud, P. S.; Sailaja, M.; Sarma, M. R.; Reddy, G. O.; Kumar, M. P.; Reddy, V. V. R. M. K.; Suresh, T.; Hegde, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1221.

79 Hansen, F. K.; Khankischpur, M.; Tolaymat, I.; Mesaros, R.; Dannhardt, G.; Geffken, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5031.

80 Al-Said M. S.; Bashandy M. S.; Al-Qasoumi S. I.; Ghorab M. M. Eur. J. Med. Chem. **2011**, *46*, 137.

81 Jain, A. K.; Vaidya, A.; Ravichandran, V.; Kashaw, S. K.; Agrawal, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378.

82 Rathod, I. S.; Patel, H. U. *Ind. J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *15*, 271.

83 Wang, J.; Yang, Ch.; Ding, H.; Yan, X.; Wu, X.; Xie, Y. *Ind. J. of Chem.* **2006**, *45B*, 318.

84 Vasudeva, N.; Gupta, P.; Sharma, S. K. *Ind. J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *16*, 303.

85 Master, H. E.; Khan, S. I.; Poojari, K. A. *Ind. J. Chem.* **2008**, *47B*, 97.

86 Jayabharathi, J.; Thanikachalam, V.; Thangamani, A.; Padmavathy, M. *Med. Chem. Res.* **2007**, *16*, 266.

87 Brodie, M. J. *Epilepsia* **1995**, *36*, 7.

88 Almsherqi,Z. A.; McLachlan,C. S.; Mossop, P.; Deng, Y. *Inter. J. Cardiol.* **2007**, *114*, 101.

89 Hunziker, M. E.; Suehs, B. T.; Bettinger, T. L.; Crismon, M. L. *Clin. Ther.* **2005**, *27*, 1126.

90 a) Xu, Z.; Zhang, S.; Gao, Ch.; Fan, J.; Zhao, F.; Lv, Z.-S.; Feng, L-S *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 159; b) Khan, F. A.; Maalik, A.; Noor, T.; Zaidi, A; Farooq, U.; Bukhari, S. M. *Trop. J. Pharm. Res.* **2015**, *14*, 1937.

91 a) Al Nakib, T.; Meegan, M. J.; Looney, A. M.; Burke, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 971; b) Jung, D. I. *Asian J. Chem.* **2013**, *25*, 5325.

92 Li, J.; Wang, N.; Li, Ch.; Jia, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9645.

93 Aikawa, K.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, (1), 62.

94 Nayyar, A.; Jain, R. *Indian J. Chem.* **2008**, *47B*, (1), 117.

95 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. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 935.

96 Siddiqui, N.; Alam, M. S.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2236.

97 Bredihhin, A.; Maeorg, U. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6788.

98 Cali, P.; Begtrup, M. *Synthesis* **2002**, (1), 63.

99 Banerjee, P. S.; Zuniga, E. S.; Ojima, I.; Carrico, I. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 4985.

100 Ohmatsu, Kohsuke et al *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3645.

101 Gui, Jiangyang; Guihua Chen, G.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 554.

102 Radhy, H. A.; Fadhil, G. F.; Perjessy, A.; E. Kolehmainen, E.; Fabian, W. M. F.; Šamalikova, M.; K. Laihia, K.; Šustekova, Z. *Heterocyklic comm.* **2001**, *7*, 387.

103 Bouhfid, R.; Joly, N.; Massoui, M.; Cecchelli, R.; Lequart, V.; Martin, P.; Mokhtar Essassi, E. M. *Heterocycles* **2005**, *65*, 2949.

104 Lindsay-Scott, P. J.; Barlow, H. *Synlett* **2016**, *27*, 1516.

105 Hu, F.-L.; Wei, Y.; Shi, M.; Pindi, S.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1921.

106 Armstrong, A.; Jones, L. H.; Knight, J. D.; Kelsey, R. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 713.

107 Yi Zhu, Y.; Zhang, E.; Luo, Ch.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4090.

108 Itoh, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854.