

Disertační práce

Využití *Eschenmoserovy* reakce při syntéze biologicky
aktivních sloučenin

Autor: Ing. Lukáš Marek

Vedoucí práce: prof. Ing. Jiří Hanusek, Ph.D.

2024

Prohlašuji, že tuto disertační práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejm. se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 25.7.2024

Ing. Lukáš Marek

Poděkování

Velké díky patří mému školiteli, prof. Ing. Jiřímu Hanuskovi, Ph.D. Děkuji za Váš čas, který jste mi věnoval nejen v rámci postgraduálního studia, ale téměř celou dobu mého působení na Univerzitě Pardubice. Děkuji za všechno, co jste mne za roky práce pod Vaším vedením naučil.

Rád bych poděkoval i prof. Mgr. Janě Roithové, Ph.D., která mi umožnila absolvovat stáž na Radboud University v Nizozemsku a během ní využít moderní instrumentaci k získání cenných informací relevantních k této práci.

Dále děkuji mým nejbližším, mé rodině. Byli jste mi během celého studia velkou oporou, bez Vás bych nikdy nedošel až sem.

Děkuji své drahé polovičce Kateřině za možnost okusit kouzlo digitálního nomádství v průběhu sepisování těchto řádků.

Lukáš Marek

ANOTACE:

Ústředním motivem této disertační práce je využití α -bromovaných laktamů coby nových substrátů pro provedení *Eschenmoserovy* reakce (ECR). Při reakcích s primárními a sekundárními thioamidy vykazuje transformace mechanismem ECR unikátní chování, ve většině případů není nutná přítomnost thiofilního činidla, ani přídavek katalyzující báze. To z ní činí metodu vhodnou pro syntézu celé řady derivátů 3-aminoakrylamidového typu.

V první části práce byly zkoumány vztahy struktura-reaktivita, přičemž byly prověřeny vlivy strukturních modifikací elektrofilní i nukleofilní komponenty. Důležité závěry byly vyvozeny i z vlivů použitého reakčního prostředí, zejm. polaritu použitého rozpouštědla. Získané poznatky jsou podpořeny kvantově-chemickými výpočty.

Vzhledem k výborným výsledkům, získaných při reakcích 3-bromoxindolu a 4-bromisochinolin-1,3-dionu s jednoduchými thioamidy, byly prověřeny možnosti aplikace ECR v tomto uspořádání v syntéze známých inhibitorů kináz, a to jak experimentálních léčiv, tak látek zavedených do klinické praxe. To vedlo k úspěšnému zvládnutí syntézy *Nintedanibu* a *Hesperadinu*, dále bylo připraveno několik zástupců inhibitorů cyklin-dependentních kináz. Celkové výtěžky tohoto syntetického přístupu konkurují nejlepším z dosud publikovaných metod.

V poslední části práce byl zkoumán mechanismus ECR 3-bromoxindolu s thiobenzamidem s využitím moderních hmotnostně spektrometrických metod, zejm. HRMS ve spojení s iontovou mobilitou a iontovou spektrometrií IRPD. Klíčovým výstupem této části práce je především experimentální detekce polysirných intermediátů a objasnění jejich autokatalytické role v ECR probíhající bez přítomnosti thiofilního činidla.

Mezi další výstupy práce lze zařadit syntézu nové třídy tricklických thiazolů, objev neobvyklé O \rightarrow N acylové migrace v *N*-acetylisatinu, případně originální metodu thioacylace a thioformylace arylaminů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Eschenmoserova reakce, *Eschenmoserova* sulfidová kontrakce, α -bromamid, α -bromlaktam, thioamid, thiofil

ANNOTATION:

This dissertation thesis explores the use of α -brominated lactams as novel substrates for the *Eschenmoser* coupling reaction (ECR). These substrates exhibit unique reactivity when combined with primary or secondary thioamides, often eliminating use of a thiophilic agent or a catalytic base. This makes the method highly suitable for the synthesis of a broad spectrum of 3-aminoacrylamide derivatives.

The first section focuses on exploring the structure-reactivity relationships, examining how modifications of both electrophilic and nucleophilic components influences the reaction. Additionally, the effects of the reaction environment, particularly solvent polarity, were analyzed, leading to important insights, which were further supported by DFT calculations.

Given the promising results obtained from the reactions of 3-bromooxindole and 4-bromoisoquinoline-1,3-dione with simple thioamides, the potential application of ECR for the synthesis of known kinase inhibitors was further explored. This approach was successfully employed in the synthesis of both experimental drugs and clinically established compounds, including *Nintedanib* and *Hesperadin*, as well as several cyclin-dependent kinase inhibitors. The overall yields of the mentioned synthetic approach are comparable to the best methods published to date.

The final section delves into the mechanism of ECR between 3-bromooxindole and thiobenzamide, utilizing advanced mass spectrometry techniques such as HRMS combined with ion mobility and IRPD ion spectroscopy. The key finding is the experimental detection of polysulfide intermediates and the elucidation of their autocatalytic role in ECR, which proceeds without the assistance of a thiophilic agent.

Additional contributions include the synthesis of a novel class of tricyclic thiazoles, the discovery of unusual O \rightarrow N acyl migration in *N*-acetylisatin, and new general robust methods for thioacylation and thioformylation of arylamines.

KEYWORDS:

Eschenmoser reaction, *Eschenmoser* sulfide contraction, α -bromoamide, α -bromolactam, thioamide, thiophile

Obsah

1	Úvod	5
2	Teoretická část – současný stav problematiky	7
2.1	Mechanismus <i>Eschenmoserovy</i> reakce	7
2.1.1	Důkazy existence aminothiiranového intermediátu	8
2.1.2	Extruze síry z thiiranového cyklu	10
2.2	Vztahy struktura-reaktivita	17
2.2.1	<i>Eschenmoserova</i> reakce s prim. thioamidy	17
2.2.2	<i>Eschenmoserova</i> reakce se sek. thioamidy a <i>N</i> -nesubstitovanými thiolaktamy	21
2.2.3	<i>Eschenmoserova</i> reakce s terc. thioamidy a <i>N</i> -subst. thiolaktamy	29
2.3	Stereochemické aspekty <i>Eschenmoserovy</i> reakce	31
2.4	(<i>Z</i>)-3-Aminoakrylamidové deriváty s biologickou aktivitou	33
3	Cíle práce	36
4	Experimentální část	37
4.1	Přístrojové vybavení	37
4.2	Substráty a činidla	39
4.3	Vztahy struktura-reaktivita pro <i>Eschenmoserovu</i> reakci 3-bromoxindolů	40
4.3.1	Syntézy jednoduchých thioamidů	40
4.3.2	Syntézy elektrofilních komponent <i>Eschenmoserovy</i> reakce	46
4.3.3	<i>Eschenmoserova</i> reakce 3-bromoxindolů 6a-e s thiobenzamidy 1a-d	71
4.3.4	<i>Eschenmoserova</i> reakce 3-bromoxindolů 6a-e se sek. thioamidy 2a-j	77
4.3.5	<i>Eschenmoserova</i> reakce 3-bromoxindolu (6a) s thioacetamidy 33a-c	85
4.3.6	<i>Eschenmoserova</i> reakce oxindolů s alternativní odstupující skupinou	87
4.4	Obecnost <i>Eschenmoserovy</i> reakce α -bromamidů	92
4.4.1	Reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4 <i>H</i>)-onu (15) s thiobenzamidy	92
4.4.2	<i>Eschenmoserova</i> reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4 <i>H</i>)-onu (15) s thiobenzanilidem (2a) – optimalizace	99
4.4.3	<i>Eschenmoserova</i> reakce 4-bromisochinolin-1,3(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dionů (17a-b) s thioamidy 1a, 2a,d a 33c	104
4.4.4	Reakce acyklických α -bromamidů 28a-d s thiobenzamidem (1a)	109
4.4.5	Reakce 1-brom-1 <i>H</i> -indan-2(3 <i>H</i>)-onu (29) s thioamidy 1a a 2a	112
4.5	Využití <i>Eschenmoserovy</i> reakce α -bromamidů v syntéze léčiv	115
4.5.1	Aplikace při syntéze léčiv s oxindolovým farmakoforem	115
4.5.2	Aplikace při syntéze léčiv s isochinolin-1,3-dionovým farmakoforem	139

5	Výsledky a diskuze	151
5.1	<i>Eschenmoserova</i> reakce 3-bromoxindolu (6a) s thioamidy	151
5.1.1	Syntéza výchozích látek	151
5.1.2	Reakce 3-bromoxindolů s prim. thioamidy	153
5.1.3	Reakce 3-bromoxindolů se sek. thioamidy	154
5.1.4	Reakce 3-bromoxindolů s terc. thioamidy	155
5.1.5	Shrnutí reaktivity 3-bromoxindolů s thioamidy	156
5.2	<i>Eschenmoserova</i> reakce oxindolů s alternativní odstupující skupinou v α -poloze	158
5.2.1	Reakce diethyl-oxindol-3-yl fosfátu (10a) s thiobenzamidem (1a)	159
5.2.2	Reakce 3-chloroxindolu (10b) s thiobenzamidem (1a)	160
5.2.3	Příprava oxindol-3-yl-trifluormethansulfonátů 12d-f a jejich reakce s thioamidy 160	
5.3	Zobecnění <i>Eschenmoserovy</i> reakce pro α -bromamidy a α -bromlaktamy	163
5.3.1	Příprava a reaktivita 4-brom-1,2-dihydroisochinolin-3(4 <i>H</i>)-onu (15a)	165
5.3.2	Příprava 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4 <i>H</i>)-onu (15b)	167
5.3.3	Reaktivita 4-bromisochinolin-1,3(2 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dionu (17a)	177
5.3.4	Pokus o syntézu 3-brom-1 <i>H</i> -benzo[<i>de</i>]chinolin-2(3 <i>H</i>)-onu (72)	179
5.3.5	Reakce acyklických α -bromamidů 28a-d s thioamidy	182
5.3.6	Příprava a reaktivita neamidických α -bromkarbonylových sloučenin	185
5.3.7	Shrnutí reaktivity α -bromovaných amidů	186
5.4	Využití <i>Eschenmoserovy</i> reakce v syntéze léčiv s oxindolovým skeletem	192
5.4.1	Syntéza methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (6f)	195
5.4.2	Syntéza „ <i>Hesperadin thioamidu</i> “ (48)	197
5.4.3	Syntéza <i>Nintedanib thioamidu</i> (52)	199
5.4.4	Syntéza <i>Hesperadinu</i> (58h) a jeho analogů (58a-g)	207
5.4.5	Syntéza <i>Nintedanibu</i> (59b)	210
5.5	<i>Eschenmoserova</i> reakce thioformanilidů a její využití v syntéze biologicky aktivních sloučenin	213
5.6	Konfigurace produktů <i>Eschenmoserovy</i> reakce	219
5.7	Mechanismus extruze síry při ECR α -bromlaktamů s thioamidy	222
5.7.1	Úvodní experimenty s využitím ESI-MS a iontové mobility při studiu reakčního mechanismu	222
5.7.2	CID experimenty a iontová spektroskopie při studiu struktury reakčních intermediátů	225
5.7.3	Studium závislosti zastoupení (poly)sirných intermediátů na koncentraci reaktantů	233
5.7.4	Využití konceptu DLR při získání přesných kinetických dat reaktivních intermediátů	235

5.7.5	Doplňující experimenty	240
5.7.6	Mechanismus <i>Eschenmoserovy</i> reakce – shrnutí.....	243
6	Závěr	246
7	Seznam použité literatury	248
8	Přílohy	271
8.1	Přílohy ke kapitole Výsledky a diskuze (kap. 4).....	271

Seznam použitých zkratk

Ac - acetyl

ACN – acetonitril

Ar - aryl

Bn - benzyl

DBU - 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DCM - dichlormethan

DIPEA – *N,N*-diisopropylethylamin

DMF – *N,N*-dimethylformamid

DMSO – dimethylsulfoxid

ECR – z angl. *Eschenmoser* Coupling Reaction – *Eschenmoserova* kopulační reakce

EDG – z angl. electron-donating group – elektrondonorní skupina

EGME – ethylenglykol monomethyl ether (2-methoxyethanol)

EWG – z angl. electron-withdrawing group – elektronakceptorní skupina

IR – z angl. infrared – infračervený, v tomto případě infračervená spektroskopie

IUPAC – z angl. International Union of Pure and Applied Chemistry - Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii

MsO - methansulfonyl

NMR – nukleární magnetická resonance

NOE – nukleární Overhauserův efekt

NOESY – z angl. Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy – NMR technika využívající NOE

Pe - pentyl

Ph - fenyl

RUS – rychlost určující stupeň (nebo též rychlost limitující stupeň)

S_EAR – substituce elektrofilní aromatická

TBDMS – *t*-butyldimethylsilyl

TEA - triethylamin

TfO - trifluormethansulfonát

TMS - trimethylsilyl

TS – tranzitní stav

1 Úvod

V literatuře nalezneme pod pojmem *Eschenmoserova* reakce dvě odlišné strukturní transformace. Při první z nich reaguje *S*-thiokyselina s α -halogenketonem za vzniku 1,3-dikarbonylové sloučeniny. Druhým případem je pak reakce thioamidu s karbonylovou sloučeninou (keton, ester), nesoucí v α -poloze dobrou odstupující skupinu (halogen, triflát). Produktem je vinylamin, nazývaný taktéž vinylogenní amid/karbamát (**Schéma 1**). V angl. literatuře jsou obě reakce shodně označovány jako „*Eschenmoser coupling reaction*“ (ECR), nebo „*Eschenmoser sulfide contraction*“.

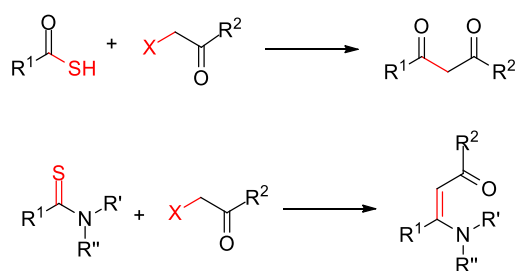


Schéma 1 – Varianty *Eschenmoserovy* reakce.

Tyto zdánlivě zcela odlišné reakce využívají stejný princip konstrukce nové C–C vazby. V počáteční fázi reakce se uplatní nukleofilita atomu síry, kdy skrze tento atom dojde ke spojení obou reakčních komponent (vznik *S*-thioesteru, resp. α -thioiminiové soli); atom síry v těchto sloučeninách tak tvoří spojku („*linker*“). Síra je poté odstraněna přidáním vhodného činidla, přičemž dochází ke vzniku nové vazby uhlík-uhlík.

Obě reakce využívající tento důmyslný princip nesou jméno po prof. *Albertu Eschenmoserovi*, který koncem 60. let jako první pozoroval kontrakci aminoskupinou substituovaných thiiranových cyklů za vzniku derivátů vinylaminového typu.^{1,2} V další dekádě na jeho práci navázala řada dalších autorů, přičemž tato metodika byla rozpracována a s úspěchem využita při syntéze biologicky aktivních sloučenin a jejich analog.^{3,4,5}

V této práci bude pod názvem *Eschenmoserova* reakce dále diskutována pouze její „thioamidová“ varianta.

Jelikož na téma obecnosti *Eschenmoserovy* reakce a jejích aplikací v syntéze biologicky aktivních látek existuje velké množství prací, které byly shrnuty v několika excelentních review^{3,5}, je s ohledem na téma této disertační práce teoretická část rozdělena do následujících, tematicky ucelených kapitol. V první části je podrobně diskutován mechanismus *Eschenmoserovy* reakce, a to především s důrazem na poznatky týkající se reakce probíhající

s asistencí a bez asistence thiofilního činidla. V samostatné podkapitole jsou dále diskutovány důležité zákonitosti vyplývající ze vztahů struktura-reaktivita. Krátce je věnována pozornost stereochemickým aspektům této strukturní transformace. Poslední podkapitola Teoretické části, a to zejména s ohledem na dosažené experimentální výsledky, představuje stručné shrnutí biologicky aktivních sloučenin obsahujících (Z)-3-aminoakrylamidový skelet, jelikož tyto sloučeniny jsou synteticky dostupné *Eschenmoserovou* reakcí α -halogenlaktamů s thioamidy.

2 Teoretická část – současný stav problematiky

2.1 Mechanismus *Eschenmoserovy* reakce

ECR vychází ze dvou základních reakčních komponent. První z nich představují α -halogenketony, α -halogenestery nebo další α -halogenované deriváty karboxylových kyselin (např. amidy, laktamy), obecného vzorce (**E**)*, případně příbuzné deriváty, nesoucí v α -poloze karboxylové funkce jinou dobrou odstupující skupinu (TfO, MsO). Druhou reakční komponentou jsou thioamidy nebo thiolaktamy (**TA**). Obecně přijímaný mechanismus *Eschenmoserovy* reakce je znázorněn následujícím schématem (**Schéma 2**).

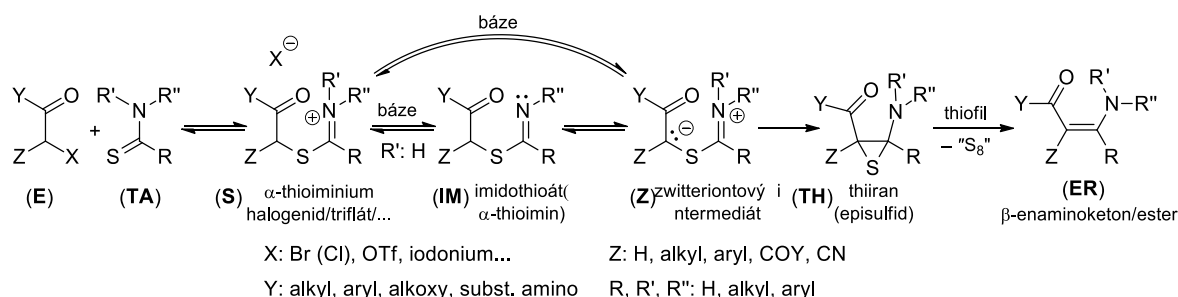


Schéma 2 – Mechanismus *Eschenmoserovy* reakce probíhající na thioamidech.

První reakční krok ECR představuje jednoduchou nukleofilní substituci volným elektronovým párem atomu síry. Odstupující skupinou (X) je ve většině popsanych případů bromid, může se ale jednat i o další halogenidy a skupiny, jako jsou například sulfonáty. Touto reakcí vzniklá kationtová částice je v literatuře označována jako α -thioiminiová sůl (**S**), ačkoliv podle nejnovějších doporučení komise IUPAC je pro toto *species* správným názvem *N*-(di)subst. alkylsulfanyl(alkyl/aryl)-methaniminium.

Pokud je na atomu dusíku přítomen alespoň jeden vodík (R' nebo $\text{R}'' = \text{H}$), může docházet k rychlému protontransferu na jakoukoliv dostatečně silnou bázi, přítomnou v reakčním systému, a tím ke vzniku neutrálního *S*-alkyl-*N*-alkyl imidothioátu (**IM**). V literatuře je tato sloučenina často, i když ne zcela správně, nazývána α -thioimin.

V dalším kroku reakční sekvence dochází k odtržení kyselého vodíku z α -polohy karboxylové funkce za vzniku zwitterionu (**Z**). α -Vodík je okyselován jak samotnou karboxylovou/karboxylovou funkcí, tak i atomem síry a v řadě případů jsou v literatuře⁶

* Notace sloučenin diskutovaných v teoretické části je provedeno s využitím římských číslic. Často se opakující struktury, jako elektrofil (E), thioamid (TA), α -thioiminiová sůl (S), α -imidothioát (IM), zwitterion (Z), thiiran (TH) a produkt ECR (ER) mají vlastní číselné řady s předřazeným prefixem (v závorce). Pro notaci sloučenin připravených v rámci této práce (Kapitola 4 a dále) je z důvodu minimalizace rozsahu použito číslování arabskými číslicemi.

uvedeny i substráty, kdy elektronovou hustotu v systému snižuje též další elektronakceptorní skupina Z (Z = Ar, COY, CN).

V dalším kroku elektronový pár vzniklého C-karbaniontu atakuje elektronově chudý uhlík iminové funkční skupiny. Tím dochází k uzavření tříčlenného cyklu, označovaného jako thiiran (**TH**) (ve starší literatuře i jako episulfid). Vzniklý aminothiiran je sloučeninou, která obsahuje dva atomy s elektronovým párem v geminálním uspořádání. To podmiňuje jeho omezenou stabilitu (chemickou i termodynamickou; analogie např. s poloacetyly) – elektronový pár jednoho heteroatomu interakcí s antivazebným orbitalem vazby uhlík-druhý heteroatom ($\eta_N - \sigma_{C-S}$ a $\eta_S - \sigma_{C-N}$) tuto vazbu oslabuje.

Klíčový krok *Eschenmoserovy* reakce představuje rozpad aminothiiranového cyklu (**TH**) za vzniku konečného produktu – β -enaminoketonu nebo β -enaminoesteru (**ER**). Pro provedení eliminace síry z thiiranového cyklu (tzv. extruze) s dostatečnou chemoselektivitou je ve většině popsáných případů nutný přídavek činidla, tzv. thiofilu, které síru váže.

2.1.1 Důkazy existence aminothiiranového intermediátu

Rešerší dostupné literatury bylo zjištěno, že 2-aminothiiranové intermediáty nebyly nikdy izolovány v chemicky čisté formě, a dokonce nebyl popsán ani jeden případ, kdy by se podařilo existenci této sloučeniny přímo experimentálně prokázat (např. spektrálně). Navzdory tomuto faktu jsou aminothiirany obecně přijímány³⁻⁵ jako meziprodukty vystupující v *Eschenmoserově* reakci a to na základě několika nepřímých důkazů.

Za nepřímý důkaz existence aminothiiranového intermediátu (**TH-I**) lze považovat zejména vznik chemicky stálých produktů následných transformací tohoto tříčlenného cyklu, které byly popsány jako vedlejší produkty při řadě *Eschenmoserových* reakcí⁷⁻⁹. Jak bylo diskutováno výše, atakem volného elektronového páru dusíku do antivazebného σ^* -orbitalu vazby C–S může docházet k otevírání thiiranového cyklu za vzniku zwitteriontového, iminiumthiolátového intermediátu (**I**). Pro jeho přeměnu na stabilní reakční produkt existují dvě možnosti. V případě, že je na uhlíku nesoucím thiolát zároveň přítomen vodík (Z: H), dochází k jeho eliminaci a vzniku nenasycené sloučeniny β -sulfanylvinyaminového typu (**II**). Pokud je však uhlík nesoucí síru již kvartérní, dochází k protontransferu a konečným produktem reakce je β -sulfanylimin (**III**). Popisované transformace jsou znázorněny schématem níže (**Schéma 3**).

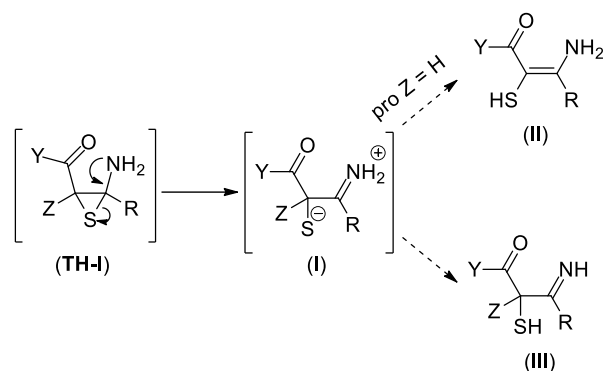


Schéma 3 – Bočné reakce thiiranového cyklu.

Například při reakcích imidothioátů **IM-I**, odvozených od piperidin-2-thionu (**TA-I**), byl za specifických podmínek izolován⁷ β-sulfanylimin (**IV**) jako hlavní reakční produkt, zatímco produkt *Eschenmoserovy* reakce (**ER-I**) byl získán v menším výtěžku (**Schéma 4**). *Roth et al.*⁸ při pokusech o termickou desulfurizaci 4-[(acylmethyl)thio]pyrimidinonů (**V**) odvozených od α-halogenketonů a 4-sulfanylpyrimidin-2(1*H*)-onu kromě produktu extruze síry **ER-II** izolovali i produkt **VI**, obsahující v molekule SH skupinu (**Schéma 5**).

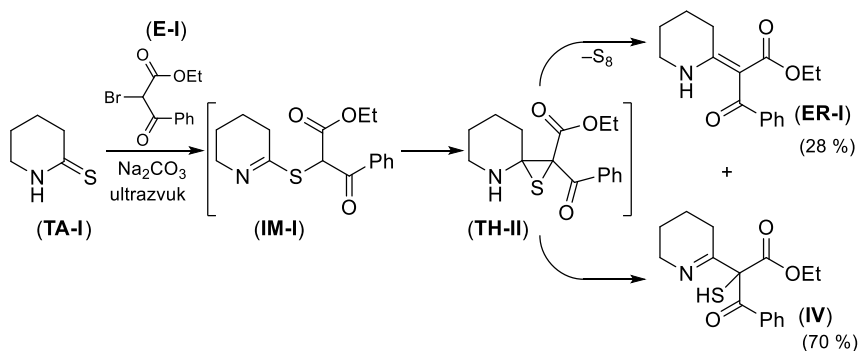


Schéma 4 – Vznik thiolu při pokusu o provedení *Eschenmoserovy* reakce.⁷

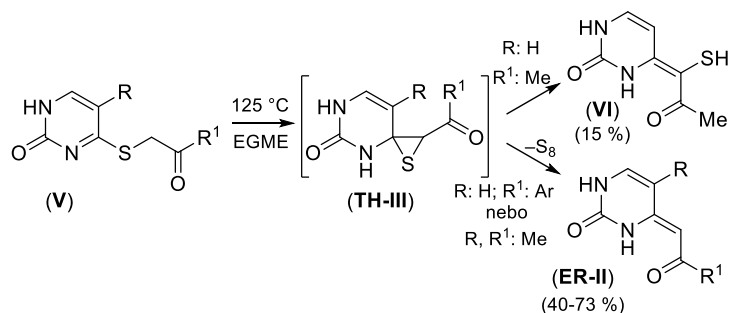


Schéma 5 – Termicky indukovaná eliminační reakce 4-[(acylmethyl)thio]pyrimidinonů.⁸

Mimoto literatura⁹ popisuje i vznik nežádoucích disulfidů (**VIII**) u reakcí prováděných v atmosféře s obsahem kyslíku (**Schéma 6**). Tyto sloučeniny představují produkty oxidativního zdvojení intermediárního thiolu/thiolátu (**VII**).

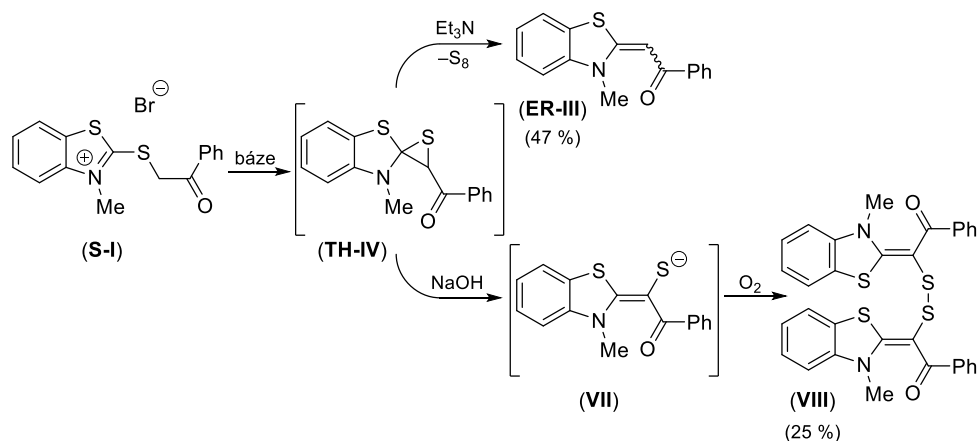


Schéma 6 – Vznik disulfidů při *Eschenmoserově* reakci benzthiazoliových solí.⁹

Dalším nepřímým důkazem existence thiiranu je pozitivní vliv tzv. thiofilních činidel (viz níže) na průběh *Eschenmoserovy* reakce. V řadě případů bylo popsáno jak zvýšení rychlostní konstanty reakce (což nepřímo indikuje, že rozpad thiiranu může být rychlost určujícím krokem celé reakční sekvence), tak i zlepšení chemoselektivity.³⁻⁵

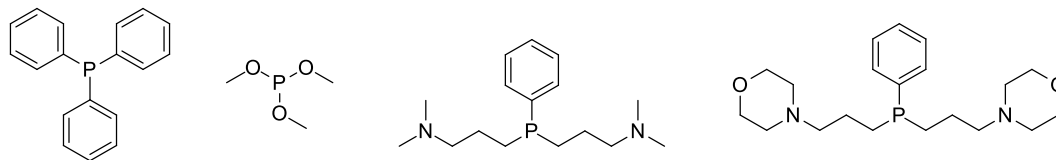
Přítomností thiiranových reakčních intermediátů byly v nedávné době vysvětleny i některé komplexní strukturní transformace, například kondenzace 2-aminobenzonitrilu a acetofenonů v přítomnosti hydrogensulfidu sodného za vzniku derivátů 3-aminoindolu¹⁰, reakce β -ketothioamidů s glyoxaly poskytující subst. furany¹¹ nebo kondenzace 2,3-dichlornaftalen-1,4-dionu s thiosemikarbazidy poskytující 1-aminobenzo[g]ftalazin-5,10-diony.¹²

2.1.2 Extruze síry z thiiranového cyklu

2.1.2.1 Extruze s asistencí thiofilu

Nejběžněji používanými a nejdéle známými¹² thiofily jsou sloučeniny fosforu ve formálním oxidačním stupni +III: fosfiny a fosfity. Hnací silou desulfurizační reakce je vznik energeticky bohaté vazby P=S. Dochází tedy k redoxní reakci, kdy se snižuje formální oxidační stav uhlíků thiiranového cyklu a fosfor se oxiduje ze stavu P^{+III} na P^{+V}. Problémem, který tradičně provází využití některých fosfinů v syntetických aplikacích, je obtížná separace vzniklých fosfin-sulfidů ze surových reakčních směsí. Často je nutné provedení opakované, a tedy velmi ztrátové krystalizace nebo sloupcové chromatografie.¹⁴ Tento problém může být vyřešen použitím fosfitů, jelikož například trimethyl-thiofosfát vzniklý z trimethyl-fosfitu lze po reakci odstranit azeotropickou destilací s ethanolem.¹⁵ Nicméně afinita fosfitů k síře (tj. jejich thiofilita) je v porovnání s fosfiny podstatně nižší a v řadě případů nepostačuje k úspěšnému provedení *Eschenmoserovy* reakce. Proto byla pro účely desulfurizace vyvinuta

fosfinová činidla, nesoucí ionizovatelnou skupinu¹⁶, které lze po reakci odstranit prostou acidobazickou extrakcí. Příkladem takovéto ionizovatelné skupiny jsou amoniové soli, které jsou zpravidla dobře rozpustné ve vodě. Příklady nejběžněji používaných thiofilů jsou znázorněny na obrázku níže (**Obrázek 1**).



Obrázek 1 – Nejběžnější thiofilní činidla.

Dalším známým, ale nepříliš často užívaným thiofilem je *Raneyův* nikl.¹⁷ Thiofilní chování bylo popsáno i u oktaedrálních komplexů molybdenu¹⁸ a manganu.¹⁹

Pro fosfiny zprostředkovanou extruzi thiiranů bylo navrženo několik mechanismů. Při prvním⁵ z nich (Schéma 7, a) je samotné extruzi **TH-V** předřazena protonace atomu síry, následovaná heterolytickým štěpením vazby C–S, tedy otevřením thiiranového cyklu. Atakem elektronového páru fosforu na síru dochází k vytržení síry ze vzniklého thiolu **IX**. Vzniklé sulfanyltrifenylfosfonium ($[\text{PPh}_3\text{SH}]^+$; **X**) dále ztrácí proton, čímž dochází ke vzniku trifenylfosfin-sulfidu (**XII**). Autoři navrženého mechanismu konstatují, že tento průběh by měl být preferován v případech, kdy se v β -poloze štěpené SH skupiny nachází atom/skupina s volným elektronovým párem ($Y = \text{NR}_2, \text{X}, \text{OR}$), který po otevření kruhu při následné desulfurizaci akceptuje elektronový pár štěpící se vazby C–S. Tento průběh reakce by však nutně musel být spojen se ztrátou stereochemické informace, obsažené ve výchozí látce. Vzhledem k tomu, že většina popsaných extruzí vykazuje výraznou míru stereoselektivity, jeví se tento návrh mechanismu jako velmi nepravděpodobný.

U řady extruzí fosfiny/fosfity bylo naopak pozorováno, že stereochemická informace u molekuly zůstává z větší části nebo zcela zachována, tj. reakce je stereoselektivní, nebo dokonce stereospecifická. Na základě tohoto pozorování byl formulován a experimentálně ověřen druhý mechanismus²⁰, který se uplatňuje především pro thiiranové cykly nesoucí stericky objemné substituenty **TH-VII**. Je jím jednostupňový, spřažený nukleofilní atak thiofilního činidla přímo na síru thiiranového cyklu **TH-VII** (Schéma 7, b). Průběh tímto mechanismem podporuje především pozorovaná nízká závislost rychlostní konstanty na relativní permitivitě solventu (nepolarizovaný, resp. nepolární symetrický TS **XI**) a právě výše zmíněná stereospecifita.

V některých případech²¹, zejm. u thiiranů nesoucích na kruhu elektroakceptor (**TH-VIII**), byly popsány stereospecifické extruze spojené s inverzí konfigurace na dvojně vazbě. Toto pozorování naopak vyvrací možnost uplatnění spráženého mechanismu a lze je vysvětlit²² vznikem „Wittig-like“ intermediátů **XIV/XV**, tedy thiobetaínů, příp. 1,2-thiafosfetanů (Schéma 7, c).

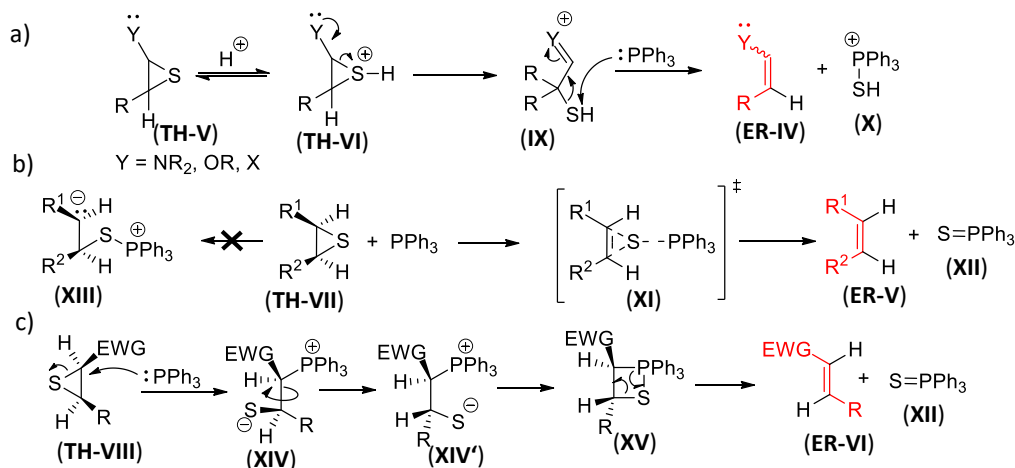


Schéma 7 – Extruze síry z thiiranového cyklu vazbou na atom fosforu.

2.1.2.2 Extruze síry bez asistence thiofilu

V literatuře byla rovněž popsána^{23–29} řada reakcí, při kterých dochází k transformaci thiiranového cyklu na substituovaný alken bez přítomnosti thiofilního činidla. K extruzi síry z thiiranového cyklu přitom může docházet buď spontánně²⁹, nebo termicky^{25,26} (tj. provedením reakce při vyšší teplotě). V této souvislosti bylo popsáno několik případů, kdy ke spontánní extruzi síry v elementární podobě docházelo i při *Eschenmoserově* reakci.^{15,30–33}

Za účelem zjištění přesného mechanismu tohoto procesu bylo provedeno několik studií.^{34–38} Například studie³⁴ eliminace síry z nesubstituovaného thiiranu (**TH-IX**) provedená v plynné fázi při 250 °C a při tlaku >15 kPa přinesla zjištění, že reakce se řídí kinetikou prvního řádu a její aktivační energie $E_a = 168 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ je menší, než energie potřebná k úplnému rozštěpení vazby C–S. I aktivační entropie $\Delta S^\ddagger = -11 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ indikuje proces, při kterém dochází jen k malé ztrátě stupňů volnosti, což by mohlo odpovídat zachování struktury tříčlenného tranzitního stavu. Vychytávací experimenty s využitím pent-1-enu coby zametače dále prokázaly, že jako reaktivní produkt extruze nevzniká monoatomární síra. Eliminace *cis*-/*trans*-1,2-dimethylthiiranů vedla za těchto podmínek ke vzniku alkenů s retencí konfigurace (99 % pro *trans*-but-2-en; >90 % pro *cis*-but-2-en). Na základě získaných experimentálních výsledků autoři práce formulovali hypotézu, že rychlost určující stupeň extruze síry zahrnuje vznik elektronicky excitované částice **TH-IX***, která teprve následně

reaguje s další neexcitovanou molekulou thiiranu (**TH-IX**) za vzniku dvou molekul alkenů (**XVII**) a diatomární molekuly síry (S₂; **XVI**) (**Schéma 8**).

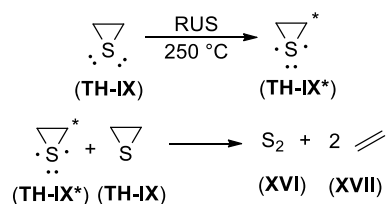


Schéma 8 – Navržený mechanismus extruze síry z thiiranu v plynné fázi.³⁴

V návaznosti na tato experimentální zjištění se *Steudel et al.*³⁹ navržený mechanismus rozpadu **TH-X** pokusili ověřit *ab initio* kvantovým výpočtem. Provedené výpočty potvrdily, že homolytické štěpení vazby C–S na diradikál (**XIX**, resp. **XIX'**), případně její heterolytické štěpení na zwitterion (**XX**, resp. **XX'**) by vyžadovalo mnohem vyšší aktivační energii ($\Delta G^\ddagger = 212$ resp. $222 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), než je dříve experimentálně zjištěná³⁴ aktivační energie ($E_a = 168 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). Pokusy najít stabilní relaxovaný tripletový stav pro thiiran však selhaly, což vedlo ke zpochybnění mechanismu navrženého ve **Schématu 8**. Na základě kvantových výpočtů byla také vyloučena spekulace o homolytickém/heterolytickém štěpení vazby C–S. Jako energeticky nejvýhodnější varianta se na základě výpočtů jeví bimolekulární transfer síry (**Schéma 9**) z thiiranu na thiiran za vzniku thiiran-*S*-sufidu (**XVIII**) a ethylenu (**XVII**), který je jen mírně endothermní ($\Delta H_{298}^0 = 55 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) a je následován monomolekulárním rozpadem ($\Delta H_{298}^0 = 84 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) thiiran-*S*-sufidu (**XVIII**) na ethen (**XVII**) a molekulu disíry v excitovaném singletovém stavu - S₂(¹D₂) (**XVI'**). S mechanismem formulovaným v předchozím odstavci je však toto v kontradikci z důvodu zmíněné monomolekularity experimentálně provedené reakce. Je tedy zřejmé, že extruze síry z thiiranového cyklu je ve skutečnosti složitějším procesem.

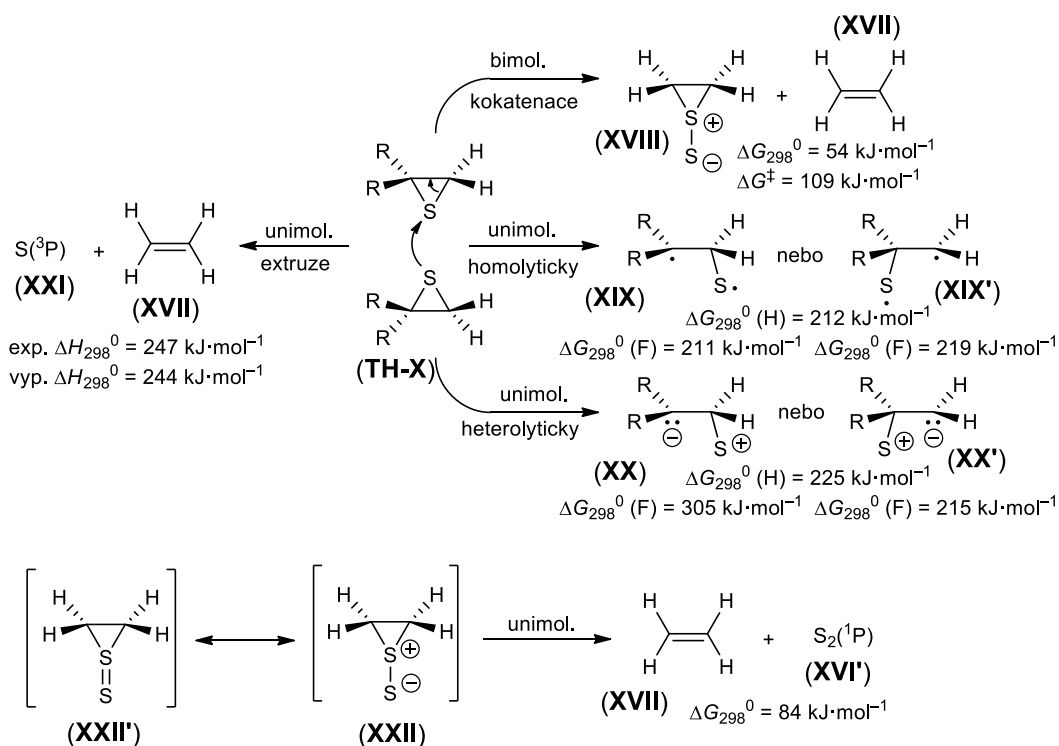


Schéma 9 – Mechanismy extruze síry navržené na základě výpočtů *ab initio*.³⁹

Mechanismus extruze síry byl studován i v roztoku. *Vollhardt a Bergman* zjistili³⁵, že zahříváním *cis*- a *trans*-1,2-diethynylthiiranů v toluenu při 90 °C dochází ke ztrátě síry za vzniku odpovídajících hex-3-en-1,5-dínyňů s velmi dobrou retencí konfigurace (>90 %). V různých fázích reakce bylo pozorováno chování podle kinetiky prvního a druhého řádu.

Stejné chování bylo pozorováno³⁶ i při studii extruze síry z 3',3'-dichlorspiro[fluoren-9,2'-thiiranu] v dekalinu při 100 °C. *Lutz a Biellmann* zjistili, že při nízkých počátečních koncentracích thiiranu chování reakce neodpovídá prvnímu řádu, což lze vysvětlit uplatněním počáteční indukční periody reakce. Uvedení autoři si toto chování vysvětlovali existencí kineticky aktivní částice - jakéhosi interního thiofilu - který vzniká právě v rámci indukční periody v počáteční fázi reakce. Struktura tohoto katalytického *species* však jimi zůstala neobjasněna.

Stejná reakce byla později předmětem dalších kinetických studií.^{37,38} Extruze byla prováděna v různých rozpouštědlech při 80 °C. Autoři použili metodu počátečních rychlostí, které parabolicky rostou s rostoucí počáteční koncentrací výchozího substrátu **TH-XI**. Z této závislosti byli autoři schopni odhadnout rychlostní konstanty jak pro mono-, tak i bimolekulární průběh reakce, i když s vysokou směrodatnou odchylkou ($R = 0,3 - 0,6$). Obě konstanty pak vykazovaly značnou závislost na polaritě použitého rozpouštědla, což vedlo k formulaci hypotézy, že v reakci vystupuje dipolární částice. Autoři navrhli dva paralelní mechanismy

extruze síry (**Schéma 10**). Každý z nich zahrnuje postupné narůstání siřného řetězce až do celkového počtu osmi atomů síry (**XXV**, resp. **XXVIII**), poté následuje odštěpení termodynamicky nejstabilnějšího cyklického alotropu síry - S₈. V každém kroku zároveň vzniká molekula alkenu (**XXIX**). Přídavek kyseliny octové vedl ke značnému zpomalení reakce, což podporuje tezi, že reaktivní částicí, způsobující desulfurizaci (extruzi síry) je sloučenina s (poly)sulfidickým řetězcem (thiiran-S-sulfid **XXIII** a siřná homologa jako **XXIV** nebo zwitteriont **XXVI**), mající na terminální síře záporný náboj. Zároveň byl v pokusech s přídavkem „zametačů“ radikálů vyloučen radikálový průběh reakce.

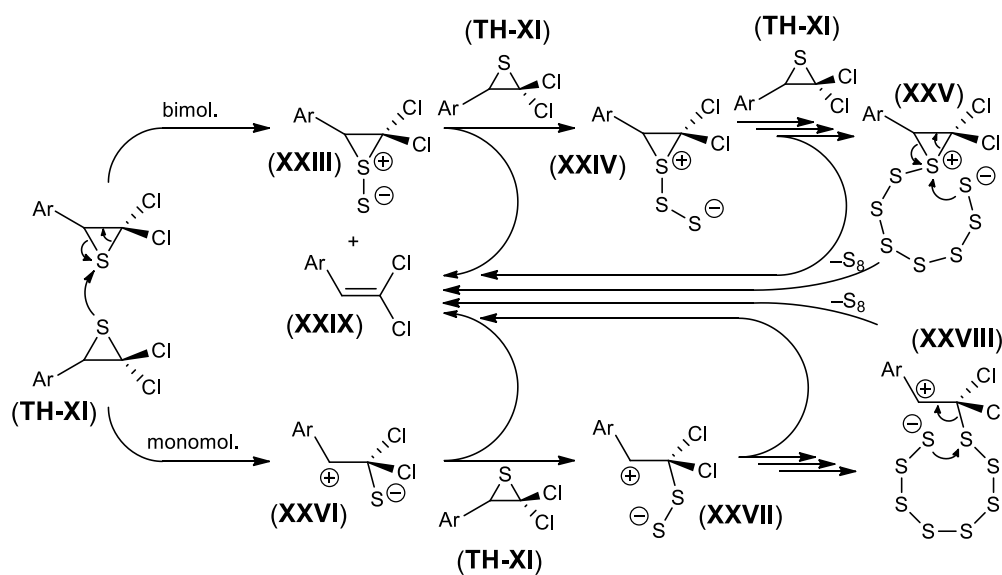


Schéma 10 – Mechanismus extruze síry s účastí polysulfidických intermediátů.³⁷

Poslední studii, která se touto problematikou zabývá, publikoval *Huisgen*.⁴⁰ Ten zjistil, že desulfurizace 2,2,3-trifenylthiiranu (**TH-XII**) v DMSO-*d*₆ při 35 °C je katalyzována přídavkem thiofenoxidu (**XXX**). Reakce samotná se v počáteční fázi řídí kinetikou druhého řádu, později dochází ke změně na první řád, přičemž katalýza thiofenoxidem se nejvíce projevuje zejména v první ze zmíněných fází. Pokud došlo k přídavku thiofenoxidu po uplynutí určité reakční doby, přídavek katalyzátoru měl na reakci již zanedbatelný vliv. Z perspektivy reakčního mechanismu to znamená, že v počáteční fázi reakce dochází ke vzniku katalytických *species* (**XXXI**, **XXXII** a dalších polysiřných analog), a v pozdější fázi se tak může projevit autokatalýza. Klíčovým poznatkem je popisované zjištění, že disulfid disodný, případně tetrasulfid disodný, tj. látky mající na terminálních atomech thiolátový aniont, mají dvojnásobnou katalytickou aktivitu oproti (poly)thiofenoxidům. To znamená, že terminální (poly)thiofenoxidový/(poly)sulfidový (di)aniont má klíčovou roli při extruzi síry z thiiranového

cyklu **TH-XII** (**Schéma 11**), zatímco další sírné atomy v řetězci, případně přítomnost organické části molekuly, nemají na katalytickou aktivitu žádný vliv.

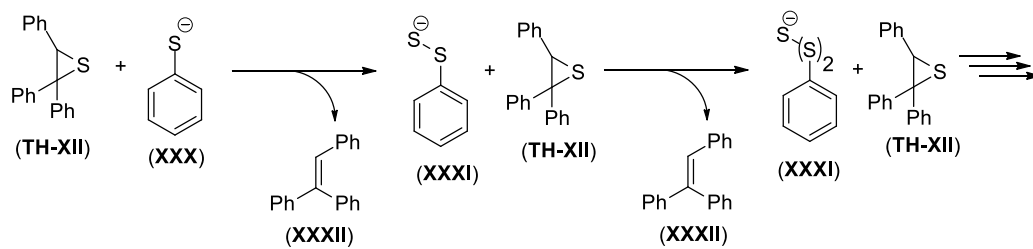


Schéma 11 – Huisgenem navržený⁴⁰ mechanismus extruze síry s účastí thiofenoxidu.

2.2 Vztahy struktura-reaktivita

2.2.1 Eschenmoserova reakce s prim. thioamidy

Dostupné literární prameny^{3,4,7} se shodují v konstatování, že primární thioamidy (**TA-II**) obecně nepředstavují vhodný výchozí substrát pro *Eschenmoserovu* reakci, a zdůvodňují to tím, že α -thioiminiové sole **S-II** a z nich dále odvozené imidothioáty **IM-II** snadno podléhají eliminaci za vzniku nitrilu (**XXXV**). Ve skutečnosti se při reakci primárních thioamidů (**TA-II**) s α -halogenketony nebo α -halogenovanými deriváty karboxylových kyselin (**E**) mohou kromě samotné *Eschenmoserovy* reakce a zmíněné eliminace uplatnit ještě další dvě reakční cesty (**Schéma 12**). Navzdory těmto alternativním cestám je v literatuře popsáno několik případů úspěšného provedení ECR na primárních thioamidech.

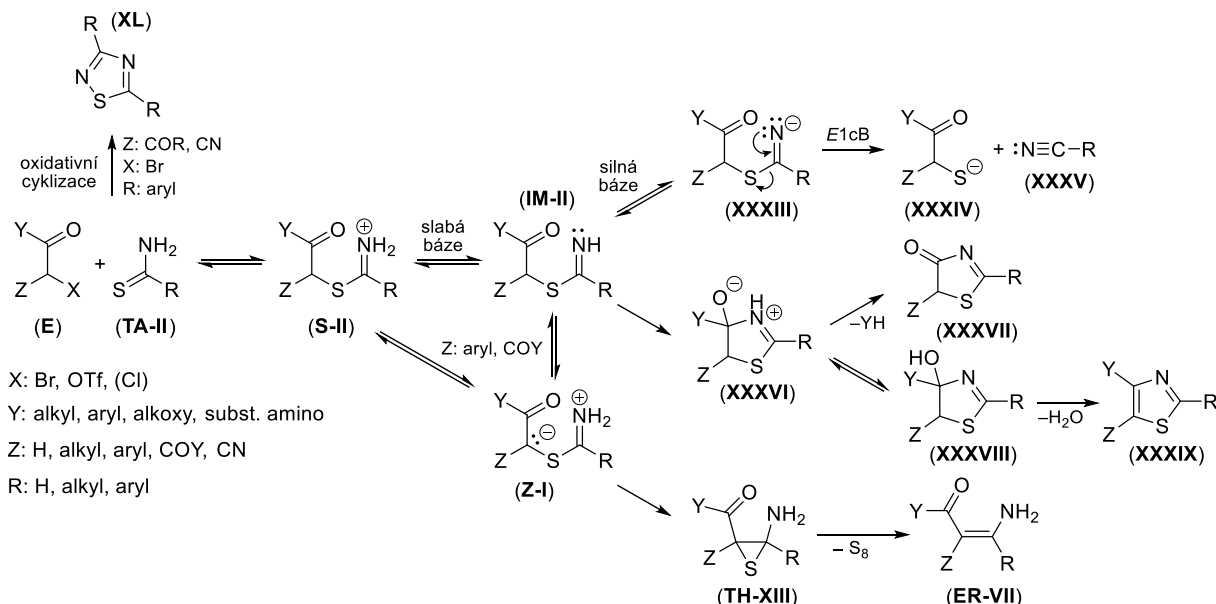


Schéma 12 – Možné produkty reakce α -halogenketonů, esterů a amidů s thioamidy.

Primárně vzniklá α -thioiminiová sůl **S-II** může v závislosti na substituentu karboxylové skupiny (Y) podléhat buď výše zmíněné eliminaci za vzniku nitrilu (**XXXV**) a thiolu (**XXXIV**)^{41–43}, nebo cyklizaci^{44–47} za vzniku thiazolu (**XXXIX**) nebo thiazolonu (**XXXVII**). Protože pK_a primárních alifatických/aromatických α -thioiminiových solí **S-II** ve vodě⁴⁸ je menší než 7, resp. 6, již vlivem středně silné báze (uhlíctan, *terc.* amin s hodnotami pK_a cca 10) může snadno docházet ke vzniku volného imidothioátu (α -thioiminu) **IM-II**. Literatura uvádí⁴⁹, že v polárních aprotických rozpouštědlech jako jsou DMSO nebo DMF, která se někdy používají coby solventy vhodné pro provedení ECR, by pK_a α -thioiminiových solí měla být velmi podobná jako je tomu při transferu voda-DMSO, resp. voda-DMF u jednoduchých amoniiových solí.

Deprotonací vzniklý imidothioát snadno podléhá cyklizaci za vzniku energeticky výhodného pětičlenného thiazolinového cyklu **XXXVI**, který poté buď eliminuje odstupující skupinu Y^- (pro Y : RO, R_2N , X) nebo molekulu vody (pro Y : alkyl, aryl). Tato reakční cesta představuje dobře známou *Hantzschovu* syntézu thiazolů.^{45,46} Pokud je imidothioát **IM-II** dále deprotonován na dusíku silnou bází (např. NaOH/ H_2O , EtONa/DMF), otevírá se již zmíněná reakční cesta probíhající pravděpodobně “E1cB-like” mechanismem.⁵⁰ Ta poskytuje jako produkty nitril (**XXXV**) a thiolát (**XXXIV**). Vzniklý thiolát **XXXIV** může být dále alkylován přebytkem α -halogenderivátu (**E**) za vzniku symetrického sulfidu. Pro *S*-ethyl-ethanimidothioát a benzimidothioát ve vodném prostředí se tato reakční cesta otevírá⁵⁰ při pH > 6, resp. 8.

Pouze v několika případech, kdy je výchozí imidothioát **IM-II** alifatický ($Y =$ alkyl) a obsahuje vhodnou okyselující skupinu Z ($Z =$ EWG: CN, COR, COOR), může dojít k protontransferu z α -uhlíku na iminový dusík. Následuje atak karbaniontu na sousední iminiovou skupinu za vzniku tříčlenného thiiranového kruhu **TH-XIII**. Ten se pak spontánně rozkládá na produkt ECR (**ER-VII**) bez externího přídavku thiofilu^{7,51} (**Schéma 13**).

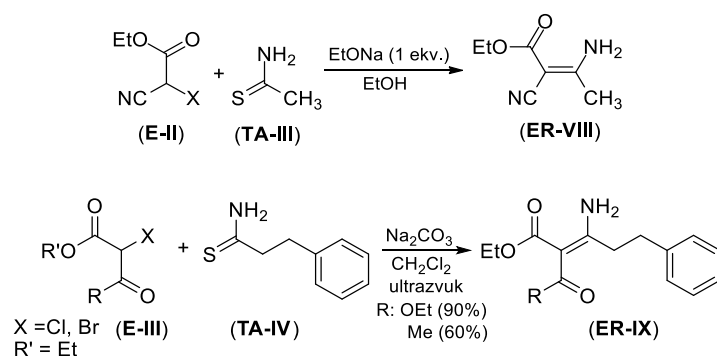


Schéma 13 – Eschenmoserova reakce na “C-kyselých” substrátech.⁷

Okyselující účinek skupiny Z však zřejmě není jediným předpokladem pro úspěšné provedení *Eschenmoserovy* reakce, jelikož ve většině případů 2-halogenmalonáty (**E-II**)^{47,52} a 2-chloracetoacetáty (**E-III**)⁵³ poskytují při reakcích s primárními thioamidy příslušné thiazoly **XXXIX**, resp. thiazolony **XXXVII** a to ve vysokých výtěžcích (70 – 95 %). Vliv použitého solventu a případná přítomnost báze se ukazují být klíčové pro průběh reakce, resp. pro složení reakčních produktů. V toluenu, iontových kapalinách nebo v ethanolu bez přítomnosti báze^{47,52,53} nebo s přídavkem slabě bazického pyridinu^{54–56} ($pK_a = 5,23$ ve vodě; 3,4 v DMSO; 3,3 v DMSO a 5,44 v MeOH⁴⁹) je preferován vznik thiazolu/thiazol-4-onu. Naproti tomu při provedení reakce těchto komponent v chlorovaných rozpouštědlech (DCM, CHCl_3)

s přidavkem alespoň jednoho ekvivalentu silné báze (nebo přebytku báze v tomto systému nerozpustné) dochází ke vzniku produktu *Eschenmoserovy* reakce **ER-VIII** a **ER-IX** (**Schéma 13**).

Jak již bylo zmíněno výše, kromě transformace na produkt *Eschenmoserovy* reakce mohou α -thioiminiové soli **S-III** vzniklé reakcí primárních thioamidů (**TA-V**) s α -halogenovanými deriváty karboxylových kyselin (malonáty, acetoacetáty) podléhat přeměně na thiazoly **XLI**, resp. **XLII** (**Schéma 14**). Tato reakční cesta je upřednostněna zejména v případech, kdy je jako solventu využito silně polárních, protických alkoholů (MeOH, EtOH) a reakce je provedena s přidavkem pouze slabé dusíkaté báze (obvykle je použit pyridin v nadbytku), případně báze úplně absentuje. V literatuře popsané reakce jsou shrnuty v níže uvedené **Tabulce 1**. Reakce malonátů ($R^1 = OR^2$; příklady č. 1 - 13) poskytují estery 4-hydroxythiazol-5-karboxylových kyselin (**XLI**)^{44,49,51,52,56}, v případě acetoacetátů ($R^1 = \text{alkyl}$; příklady č. 14 - 28) je produktem *Hantzschovy* thiazolové syntézy ester 4-alkylthiazol-5-karboxylové kyseliny (**XLII**).^{53,58-61} Dostupné literární zdroje se shodují v závěru, že thiazoly **XLI/XLII** vznikají ve vysokých výtěžcích (obvykle 70 – 90 %), přičemž elektronické efekty přítomných substituentů (zejm. R^2) mají na výtěžnost reakce zanedbatelný vliv a nelze v nich pozorovat jednoznačné trendy. Žádný z uvedených literárních zdrojů nezmiňuje vznik produktu *Eschenmoserovy* reakce jako bočnou reakci.

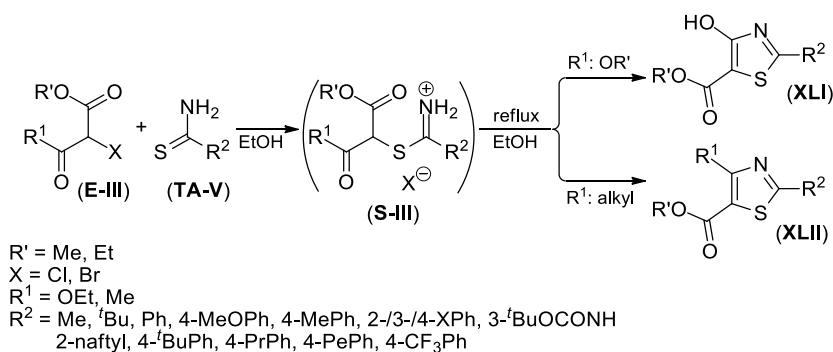


Schéma 14 – Přeměna α -thioiminiových solí mechanismem *Hantzschovy* thiazolové syntézy.

PŘÍKLAD Č.	R ⁰	R ¹	R ²	X	BÁZE (EKV.)	VÝTĚŽEK XLI/XLII [%]	REF.
1	Et	OEt	Me	Br	pyridin (3)	78	55
				Cl	–	80 ^a	47
2	Et	OEt	^t Bu	Br	pyridin (4)	15	54
3	Et	OEt	Ph	Cl	–	95 ^a	47
				Br	–	70 ^b	52
				Br	pyridin (3)	87 ^c	56
				Br	–	70 ^d	61
4	Et	OEt	4-MeOPh	Br	pyridin (4)	69	54
5	Et	OEt	4-MePh	Br	–	75 ^b	52
				Cl	–	85	58
6	Et	OEt	4-ClPh	Br	–	71 ^b	52
7	Et	OEt	3-ClPh	Br	–	71 ^b	52
8	Et	OEt	4-FPh	Br	–	71 ^b	52
9	Et	OEt	3-FPh	Br	–	75 ^b	52
10	Et	OEt	2-Py	Br	pyridin (3)	78 ^c	56
11	Et	OEt	4-Py	Br	pyridin (3)	84 ^c	56
12	Et	OEt	3-BrPh	Br	–	72 ^d	61
13	Et	OEt	3- ^t BuCONH	Br	pyridin (3)	85	57
						Me	–
14	Et	Me	Ph	Cl	–	80 ^a	47
	Et	–	–	–	–	83	59
15	Me	Me	2-ClPh	Cl	–	73	53
16	Me	Me	3-BrPh	Cl	–	70	53
17	Me	Me	4-BrPh	Cl	–	75	53
18	Me	Me	2-BrPh	Cl	–	75	53
19	Me	Me	4-FPh	Cl	–	70	53
	Et	–	–	–	–	75	–
20	Me	Me	2-FPh	Cl	–	80	53
21	Me	Me	4-MeOPh	Cl	–	79	53
22	Me	Me	3,4-Cl ₂ Ph	Cl	–	88	53
23	Me	Me	2-naftyl	Cl	–	49	53
24	Me	Me	4-IPh	Cl	–	86	53
25	Me	Me	4- ^t BuPh	Cl	–	92	53
	Et	–	–	–	–	95	–
26	Me	Me	4-PrPh	Cl	–	51	53
27	Me	Me	4-PePh	Cl	–	55	53
28	Me	Me	4-CF ₃ Ph	Cl	–	96	60
	Et	–	–	–	–	89	58

a - reakce provedena v 1-(*n*-butyl)-3-methylimidazolium-triflátu při 20 °C; b - mikrovlnný ohřev na 100 °C; c - v toluenu za refluxu; d - v dioxanu za refluxu

Tabulka 1 – Reakce vedoucí ke vzniku thiazolů **XLI/XLII**.

Poslední komplikací u reakcí aromatických primárních thioamidů (**TA-II** kde R = Ar) je jejich snadná oxidace elektronově chudými α -halogenestery (**E**, kde Z = EWG; acetoacetáty a α -kyanacetáty). Již v roce 1976 *Potts & Marshall* pozorovali⁶², že ethyl-2-brom-2'-nitrobenzoylacetát reaguje s thiobenzamidem za vzniku nejen předpokládaného 4-(2-nitrofenyl)-2-fenylthiazol-5-karboxylátu, ale dochází také ke vzniku produktu dimerizace thiobenzamidu - 3,5-difenyl-1,2,4-thiadiazolu (**XL**). Podobná reaktivita byla pozorována i u dalších thiobenzamidů.^{63,64} Autoři dospěli k závěru, že relativní zastoupení 1,2,4-thiadiazolů (**XL**) při *Hantzschově* reakci s největší pravděpodobností závisí na sterické náročnosti výchozích α -haloketonů/esterů.

2.2.2 Eschenmoserova reakce se sek. thioamidy a N-nesubstitovanými thiolaktamy

Obecný popis reaktivity sekundárních thioamidů a thiolaktamů (**TA-VI**) je o poznání méně komplikovaný. Zavedení substituentu (alkylového nebo arylového) na dusík thioamidické funkce totiž zcela zablokuje reakční cestu vedoucí k nitrilům **XXXV** (viz **Schéma 12** výše). Přítomnost alkylového substituentu zároveň zvyšuje pK_a α -thioiminiové sole (**S-IV**) o cca 0,6 – 1 logaritmické jednotky.⁴⁸ Naproti tomu přítomnost arylskupiny způsobuje výrazný pokles pK_a (podobně jako např. u *N*-arylamínů) z důvodu delokalizace volného elektronového páru dusíku. To znamená, že i přítomnost slabé báze (např. hydrogenuhličitanu s pK_a 6,4) stále postačuje ke vzniku volného imidothioátu **IM-III**. Přítomnost substituentu na dusíku zároveň nevyklučuje možnost vzniku thiazoliových solí **XLVI**^{65–68} nebo zwitteriontových thiazolů **XLIV**^{69,70} – *N*-substituovaných thiazolium-4-olátů, které jsou v literatuře též nazývány “thioisomünchnony”. Syntéza thioisomünchnonů využívající α -halogenestery/ketony však v literatuře není popsána, byly publikovány metody s použitím α -halogenacylchloridů^{71,72}, případně α -halogenovaných karboxylových kyselin^{65,73,74} (**Schéma 15**).

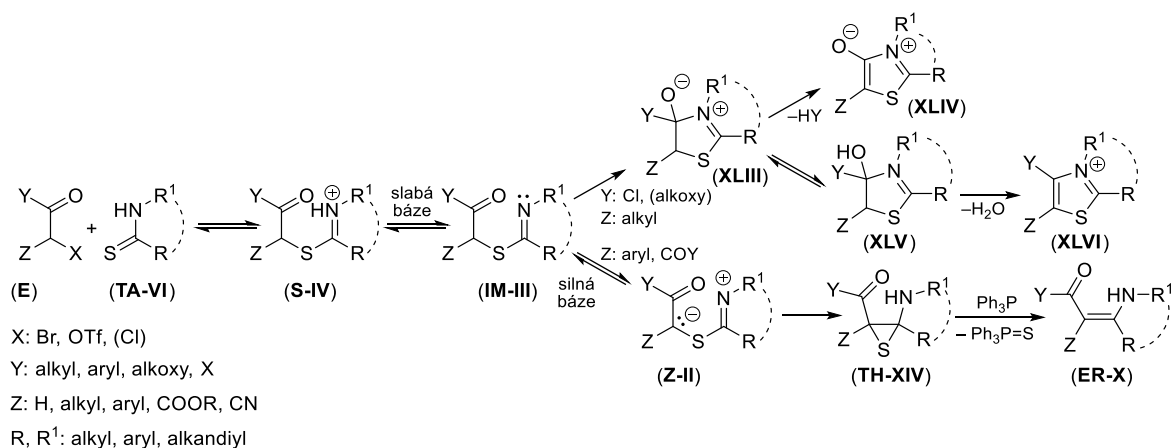


Schéma 15 – Chemické přeměny α -thioiminiových solí (**S-IV**) odvozených od sekundárních thioamidů/thiolaktamů (**TA-VI**).

(Hydroxy)thiazoliové soli **XLVIII** vzniklé z α -halogenketonů (**E-IV**) opět představují převážně labilní kinetický produkt², vznikající za nepřítomnosti báze a při nižší reakční teplotě (< 50 °C), zatímco termodynamický produkt ECR **ER-XI** vzniká skrze imidothioátový intermediát **IM-IV** za přítomnosti báze, případně při zvýšené teplotě (**Schéma 16**). Důležité je zmínit, že pro úspěšné provedení *Eschenmoserovy* reakce je v tomto případě vždy nutný přídavek vhodného thiofilu (fosfin nebo fosfit).

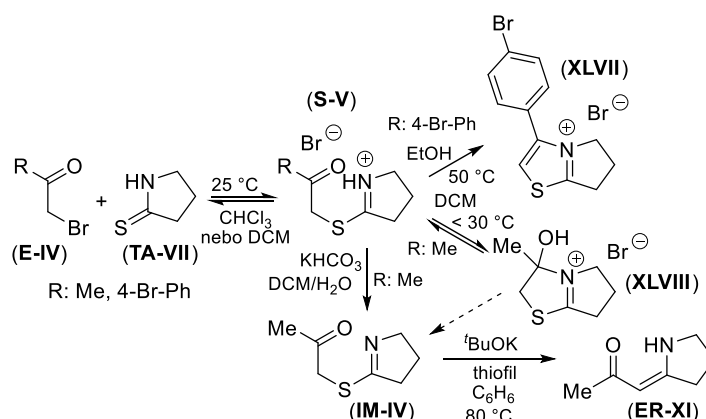


Schéma 16 – Chemické přeměny α -thioiminiových solí (**S-V**) odvozených od α -bromovaných ketonů (**E-IV**).²

Přítomnost thiazoliových intermediátů **XLIX** byla pozorována při reakcích⁷⁵ šestičlenných thiolaktamů **TA-VIII** s α -halogenketony (**E-IV**) (**Schéma 17**), ačkoliv jejich izolace a charakterizace nebyla ve všech případech provedena.

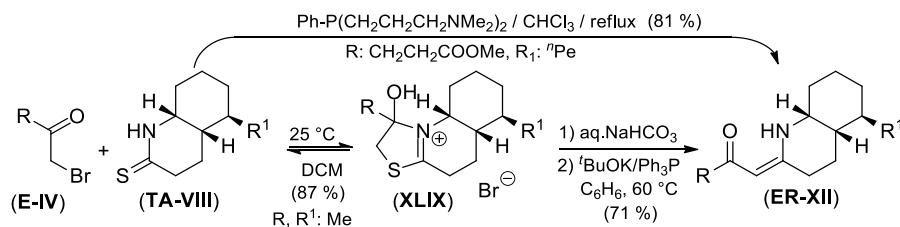


Schéma 17 – Reakce šestičlenných thiolaktamů **TA-VIII**.⁷⁵

Nutnost použití báze pro zdárný průběh ECR v případě thiolaktamů (**TA-IX**) a cyklických α -halogenketonů (**E-V**) závisí také na velikosti kruhu obou reakčních komponent. Zatímco pro reakci imidothioátu odvozeného od pyrrolidin-2-thionu (m = 1) nebyl nutný přídavek žádné externí báze, pro analogický azepanový derivát (m = 3) byla nutná přítomnost silné báze (*t*-BuOK) (**Schéma 18**). V obou diskutovaných případech⁷⁶ byly získány produkty *Eschenmoserovy* reakce **ER-XIII/ER-XIV** pouze v nízkých výtěžcích (27 resp. 15 %).

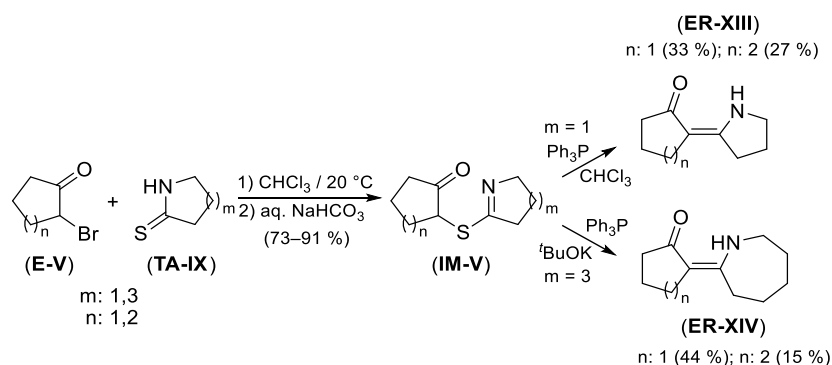


Schéma 18 – Přeměny thioiminiových solí odvozených od pyrrolidin-2-thionu a azepan-2-thionu.⁷⁶

Pro provedení ECR na cyklických dithiokarbamátech (TA-X) nebo thiolaktamech (TA-XI) jsou jako elektrofilní činidla často využívány α -halogenestery E-VI. Esterová funkční skupina (analogicky ke karbonylu v ketonu) imidothioátového intermediátu je náchylná k intramolekulárnímu ataku elektronového páru dusíku^{77,78}, přičemž dochází ke vzniku thiazolium-4-olátu L/LII (thioisomünchnonu; Schéma 19 a 20).

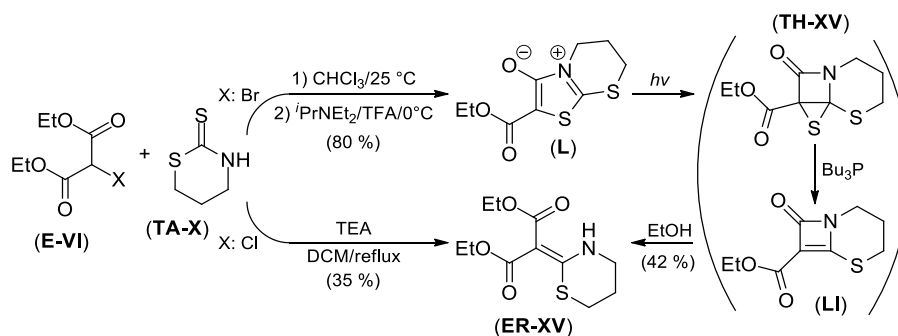


Schéma 19 – Reakce solí odvozených od thiazin-2-thionu (TA-X) a 2-brommalonátu (E-VI).⁷⁷

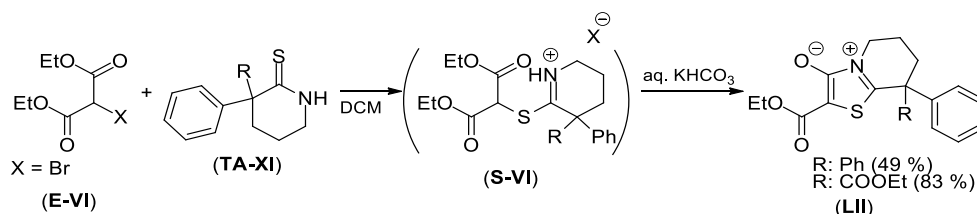


Schéma 20 – Reakce solí odvozených od piperidin-2-thionu a 2-brommalonátu.⁷⁸

Ačkoli zwitterionický thiazolium-4-olát (L) coby intermediát během *Eschenmoserovy* reakce nebyl nikdy experimentálně potvrzen, jeho přítomnost na reakční cestě vedoucí k produktu extruze síry nelze vyloučit. Provedenými experimenty bylo zjištěno^{77,79}, že tyto sloučeniny mohou být snadno převedeny na produkt ER-XV nebo ER-XVI, a to fotochemicky ($\lambda = 200 - 400 \text{ nm}$) za asistence vhodného thiofilu. Je předpokládáno, že reakce probíhá přes stádium intermediárního thiiranu TH-XV/TH-XVI, přičemž konečné

produkty **ER-XV** a **ER-XVI** vznikají alkoholýzou azet-2(1*H*)-onových derivátů **LI/LIV** (Schéma 19 a 21).

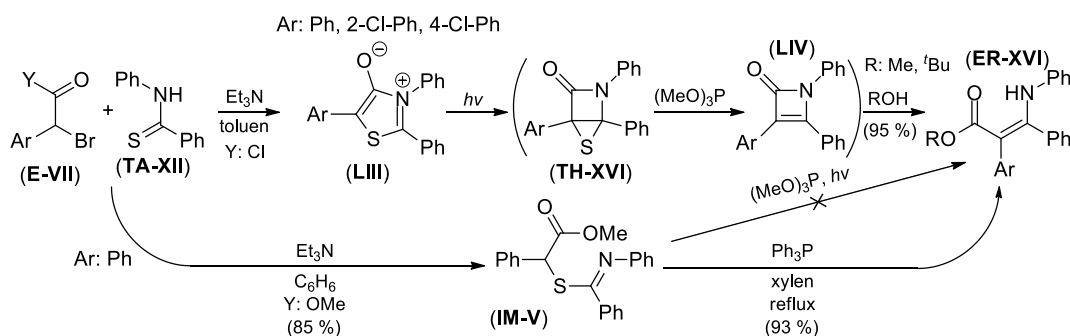


Schéma 21 – Fotochemicky indukovaný přesmyk a desulfurizace thiazolium-4-olátů.⁷⁷

V rámci zkoumání mechanismu znázorněné transformace autoři navrhli⁷⁷ dva reaktivní intermediáty, přičemž dokázali azet-2(1*H*)-onový derivát **LIV** detekovat s využitím IR spektroskopie. Dalším argumentem, podporujícím jimi navržený mechanismus, je nereaktivita nezávisle připraveného imidothioátu **IM-V** v přítomnosti trimethyl-fosfitu za ozařování UV světlem. Tento imidothioát (**IM-V**) byl však s úspěchem převeden na odpovídající produkt ECR **ER-XVI** účinkem trifenylofosfinu v xylenu⁷⁹ za refluxu. Reakce byla uskutečněna bez přítomnosti báze, což podporuje tezi o dříve diskutovaném intramolekulárním protontransferu (z α -uhlíku na dusík), který je následován vznikem thiiranu; ten je urychlován elektronickými efekty *N*-fenylo skupiny.

Vhodné, v literatuře často popisované substráty pro *Eschenmoserovu* reakci jsou také thiolaktamy (cyklické thioamidy, Schéma 22) bez substituce na dusíku (**TA-XIII**). Z nich odvozené imidothioáty **IM-VI** mohou podléhat transformaci na produkt **ER-XVII**, obsahující exocyklickou dvojnou vazbu, v případě, že α -vodík imidothioátu (H_a) je méně kyselý než α -vodík iminu (H_b). Kyselost H_a a H_b je ovlivněna zejm. přítomnými substituenty R^1 a R^2 , přičemž skupiny Ph a COOEt vystupují jako elektroakceptory, kdežto alkylskupiny jako elektrondonory.

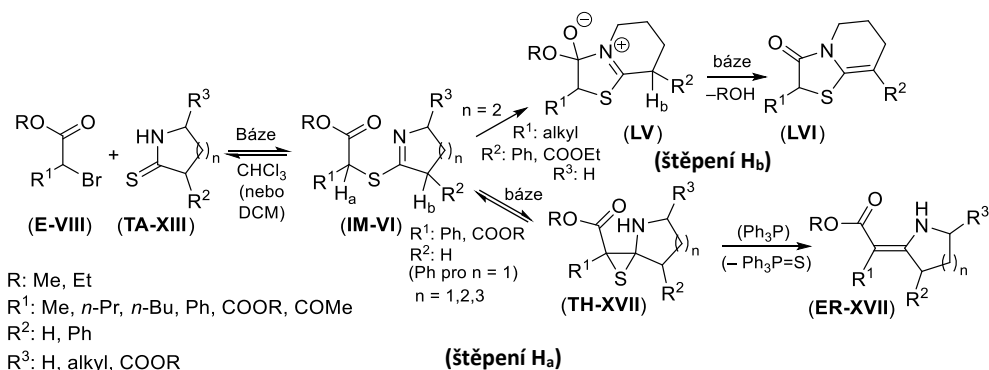


Schéma 22 – *Eschenmoserova* reakce na *N*-nesubstituovaných thiolaktamech.

PŘ. Č.	R	R ¹	R ²	R ³	n	SOLVENT	BÁZE	THIOFIL	VÝTĚŽEK (%)		REF.	
									ECR	Thiazolon LVI		
										(imidothioát IM-VI)		
1	Me	COOMe	H	H	1	CH ₂ Cl ₂	aq. KHCO ₃	–	91	–	1	
	Et	COOEt	H	H	1	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	–	98	–	7	
2	Et	COOEt	H	H	2	CH ₂ Cl ₂	aq. KHCO ₃	–	91	–	78	
3	Me	COOMe	H	H	3	CH ₂ Cl ₂	aq. KHCO ₃	–	90	–	1	
4	Et	COMe	H	H	1	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	–	84	–	7	
5	Me	Ph	H	H	1	CHCl ₃	Et ₃ N	Ph ₃ P	69	–	80	
							DBU	Ph ₃ P	86	–		
6	Me	2-Br-4,5-(MeO) ₂ -Ph	H	H	1	CHCl ₃	DBU	–	97	–	81	
7	Et	COOEt	H	CH ₂ OTBDMS	1	CH ₂ Cl ₂	aq. KHCO ₃	–	97	–	82	
8	Et	COOEt	H	COOEt	1	CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃	–	73	–	7	
							NaHCO ₃	–	100	–	83	
9	Et	COMe	H	COOEt	1	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	–	71	–	84,85	
10	Me	COMe	H	<i>cis</i> -CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₁₃	1	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	–	84	–	86	
11	Et	COPh	H	COOEt	1	CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃	–	74 ^a	–	7	
12	Me	Ph	H	H	2	CHCl ₃	DBU	–	60	–	87	
13	Et	COOEt	H	CH ₂ OTBDMS	2	CH ₂ Cl ₂	aq. K ₂ CO ₃	–	81	–	88	
14	Et	COOEt	H	COOMe	2	CH ₂ Cl ₂	Et ₃ N	–	72	–	89	
15	Et	COOEt	Ph	H	1	CH ₂ Cl ₂	aq. KHCO ₃	–	84	–	78	
16	Et	COOEt	Ph	H	2	CH ₂ Cl ₂	aq. K ₂ CO ₃	–	–	70	78	
17	Et	COOEt	COOEt	H	2	CH ₂ Cl ₂	aq. KHCO ₃	–	–	17 ^b	78	
18	Et	COMe	H	H	2	CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃	–	47	–	7	
19	Et	COPh	H	H	2	CH ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃	–	28 ^c	–	7	
20	Me	Me	H	H	2	CHCl ₃	DBU	–	–	88	80	
21	Et	<i>n</i> -Pr	H	H	2	CHCl ₃	DBU	–	–	91	80	
22	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	2	CHCl ₃	DBU	–	–	94	80	
										Na ₂ CO ₃		–
										(Ph ₃ P)		–
23	Et	H	H	H	1	CH ₂ Cl ₂ /xylen	NaHCO ₃ /	(Ph ₃ P)	–	–	1,7	
						CH ₂ Cl ₂ /xylen	^t BuOK	Ph ₃ P	76	–		
						CH ₂ Cl ₂ /xylen	KHCO ₃ /	Ph ₃ P	55	–		
							^t BuOK					
24	Me	Me	H	H	1	CHCl ₃	DBU	–	–	(87) ^d	80,87	
25	Et	<i>n</i> -Pr	H	H	1	CHCl ₃	DBU	–	–	(92/89) ^d	80,87	
26	Et	<i>n</i> -Bu	H	H	1	CHCl ₃	DBU	–	–	(94/91) ^d	80,87	

^asměs *E/Z*-izomerů; ^bvzniká dimer thiazolonu; ^cvzniká majoritně produkt otevření thiiranového cyklu – thiol (izol. výtěžek 70 %); ^djediným produktem reakce je odpovídající imidothioát, který se rozkládá přidávkem báze/Ph₃P

Tabulka 2 – Shrnutí v literatuře popsanych *Eschenmoserových* reakcí na thiolaktamech **TA-XIII**.

Kyselost H_b navíc závisí také na stereoelektronických faktorech - konkrétně na velikosti thiolaktamového kruhu **TA-XIII** a jeho konformační flexibilitě. Zatímco piperidin-2-thion (R², R³: H, n = 2) reaguje s ethyl-2-bromalkanoáty bez přítomnosti thiofilu výlučně za vzniku bicyklických thiazolonů **LVI** (výtěžky 88 - 94 %; příklady č. 16, 20-22 ve **Schématu 22**), s ethyl-2-brom-2-fenylacetátem poskytuje produkt ECR (**ER-XVII**) ve výtěžku 60 % (Schéma 25, příklad č. 12). Analogické pyrrolidin-2-thiony (R², R³: H, n = 1) jako reakční produkty poskytují vždy pouze imidothioáty **IM-VI** (výtěžky 87 - 96 %; příklady č. 23 - 26), které se v přítomnosti dusíkaté báze a thiofilu rozkládají (s výjimkou fenylderivátu; R¹: Ph).

V případě fenylderivátu (příklad č. 5) byl postupným smícháním s DBU a poté s Ph₃P získán odpovídající **ER-XVI** ve výtěžku 86 %.⁸⁰ V kontrastu ke klíčové roli substituentu R² v α -poloze nemá substituent R³ (příklady č. 7-11, 13, 14)^{82–86,88,89}, případně další substituenty thiolaktamového kruhu^{81,82}, žádný zřetelný vliv na průběh *Eschenmoserovy* reakce, a to i v případech, kdy je uhlík sousedící s laktamovým dusíkem disubstituován^{1,90,91} nebo se jedná o spirosubstituci.^{92–94} Pokud se jako báze namísto TEA nebo DBU použije silně bazického *t*-BuOK (pK_a cca 17) a reakce se provádí v xylenu, dochází ke vzniku produktů ECR (**ER-XVI**)⁹⁵ dokonce i v případě kombinace substituentů R¹–R³ = H (výtěžky 55 – 76 %, příklad č. 23).

Pro **IM-VI** odvozené od pyrrolidin-2-thionů mohou být reakční podmínky potřebné pro úspěšné provedení ECR, tj. síla báze a případná nutnost použití thiofilu, zobecněny následovně: pokud je ve struktuře obsažen silný elektroakceptor (R¹ = COOR, COR), reakce probíhá bez nutnosti asistence thiofilu a s přidavkem slabé báze (KHCO₃, příklady č. 1 a 4)^{1,7}, nebo dokonce i bez ní. V případně středně silných elektroakceptorů (R¹ = Ar; příklad č. 5)⁸⁰ je obvykle nutno použít thiofilní činidlo (Ph₃P) a také je nezbytná přítomnost báze (většinou dusíkaté; TEA, DBU). Neaktivované **IM-VI** (R¹ = H) poskytují produkt **ER-XVII** pouze za přítomnosti silné nenukleofilní báze (*t*-BuOK; příklad č. 23) a thiofilu. U derivátů obsahujících elektrondonorní skupinu (R¹ = alkyl; příklady č. 24-26) *Eschenmoserova* reakce selhává^{81,87}; působením báze/thiofilu na příslušný **IM-VI** dochází k jeho rozkladu. Toto bylo pozorováno zejména pro imidothioáty odvozené od ϵ -thiokaprolaktamu. Výjimku v tomto ohledu tvoří případy, kdy je v α -poloze diskutované struktury obsažen další elektroakceptor (R² = COOR, COR) – pak opět může docházet ke vzniku produktu ECR. Všechny výše diskutované reakce thiolaktamů **TA-XIII** jsou shrnuty tabulkou pod **Schématem 22** výše (**Tabulka 2**).

Podobný rozdíl v reaktivitě analogických pyrrolidin-2-thionů (**TA-XIV**), resp. od nich odvozených imidothioátů/ α -thioiminiových solí (**IM-VII/S-VII**), byl popsán v publikaci zabývající se syntézou skeletu alkaloidu *Nakadomarinu A*.³³ Když byla reakce provedena bez přítomnosti báze, produktem byl thiazolon **LVIII**, vzniklý následnou elektrofilní a nukleofilní substitucí. Pokud však byla vzniklá thioiminiová sůl deprotonována silnou bází (hydridem sodným), došlo k přeměně mechanismem ECR za vzniku **ER-XVIII**, a to s vysokým výtěžkem (**Schéma 23**). Ani jedna z popsaných reakcí nebyla provedena s přidavkem thiofilního činidla.

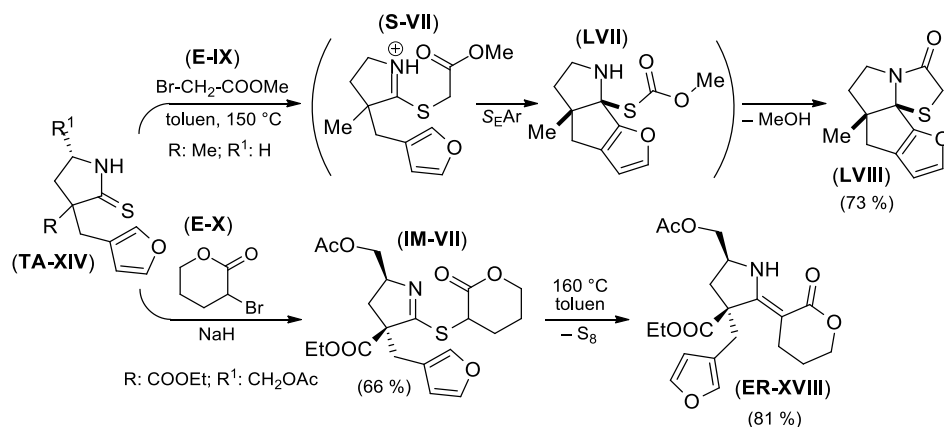


Schéma 23 – Eschenmoserova reakce na pyrrolidin-2-thionu.³³

Podrobně byla zkoumána *Eschenmoserova* reakce 2-brommalonátů (**E-XI**) se subst. pyrrolidin-2-thionem **TA-XV** (**Schéma 24**) z důvodu její využitelnosti při syntéze intermediátu corrinového skeletu **ER-XIX**. Všichni autoři pro její provedení zvolili reakční systém obsahující jak bázi (DBU), tak thiofil (Ph_3P). Publikované experimenty shrnuje tabulka níže (**Tabulka 3**).

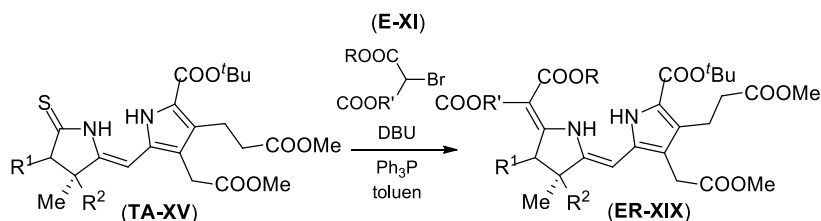


Schéma 24 – Využití sulfidové kontrakce při syntéze fragmentů skeletu corrinu.

PŘÍKLAD Č.	R	R'	R ¹	R ²	VÝTĚŽEK [%]	REF.
1	^t Bu	^t Bu	H	Me	41	96
2	Bn	^t Bu	H	Me	67	96,97
3	^t Bu	^t Bu	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$	CH_2COOMe	40	98
4	Bn	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}_3$	H	Me	67	97

Tabulka 3 – Experimenty provedené při syntéze fragmentů corrinu –.

Jsou známy⁹⁹ i reakce strukturně podobných indolin-2-thionů (**TA-XVI**) s ethyl-2-bromacetátem (**E-XI**). Vzniklé imidothioáty (2-(alkoxykarbonylmethylsulfanyl)indoly; výtěžky 23 – 46 %) jsou však stabilní a v přítomnosti thiofilních činidel nepodléhají extruzi síry. ECR probíhá pouze za předpokladu, že skelet neobsahuje vodík v poloze 3 indolinového cyklu (např. u **TA-XVI** je poloha 3 substituována dvěma fenylyskupinami, **Schéma 25**). Pro provedení reakce je však nutná participace silné báze (NaH) z toho důvodu, že α -uhlík není okyselován žádnou elektronakceptorní skupinou. Použití mírnějších podmínek, například směsi TEA/ Ph_3P v acetonitrilu nevedlo k přeměně imidothioátu na produkt *Eschenmoserovy* reakce.

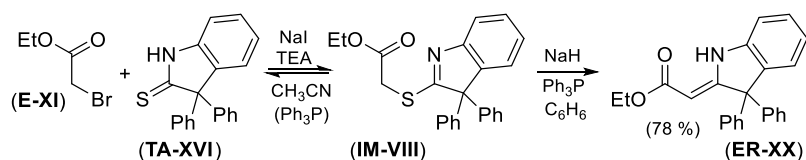


Schéma 25 – Eschenmoserova reakce subst. indolin-2-thionů.⁹⁹

Byly učiněny pokusy o provedení sulfidové kontrakce sekundárních thiolaktamů (**TA-XVII**) a neaktivovaných esterů, např. **E-XII**. V případě pětičlenných kruhů bylo dosaženo pouze průměrných výtěžků (okolo 40 %) ^{2,95}, pro šestičlenné thiolaktamy pak reakce zcela selhala.⁸⁰ Reakce sloučenin tohoto strukturního typu byla s úspěchem provedena¹⁰⁰ využitím syntetické strategie, kdy se nejdříve na dusíkatou funkci zavede chránicí skupina (bází štěpitelný alkoxykarbonylethyl v intermediátu **LIX**), následně se provede ECR za vzniku **ER-XXI** a poté se dusík ochrání. Sulfidová kontrakce poskytuje v závislosti na podmínkách výtěžky až 80 % (**Schéma 26**).

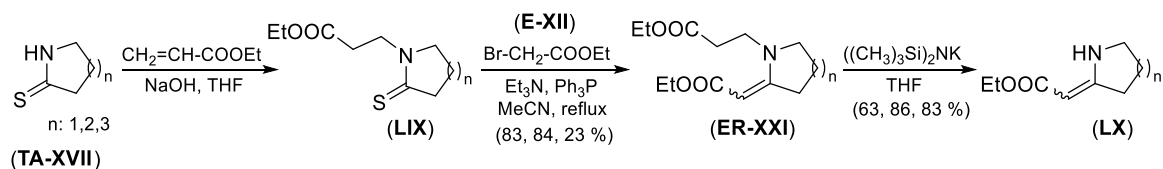


Schéma 26 – ECR se zavedením báží štěpitelné chránicí skupiny.¹⁰⁰

Další syntetickou strategií, která s úspěchem řeší nedostatečnou reaktivitu neaktivovaných esterů, je použití zástupných elektroakceptorních skupin, které jsou po provedení ECR odstraněny dekarboxylací/deacetylací.⁹⁶⁻⁹⁸ Příkladem může být reakce substituovaných pyrrolidin-2-thionů (**TA-XVIII**) a dialkyl-2-brommalonátů nebo esterů 2-bromacetové kyseliny (**E-III**) (**Schéma 27**). Tuto metodiku poprvé použili *Tanino et al.*⁹², přičemž byly získány vinylaminové deriváty **ER-XXII** ve výtěžcích 43 – 84 %. Pro dosažení vysokého celkového výtěžku byla klíčová spíše volba optimálního činidla a podmínek pro provedení deacetylace/dekarboxylace (za vzniku **LXI**), než samotná kondenzační reakce. Pokud se pro dekarboxylaci derivátů kyseliny malonové ($R^1 = OR'$) použije vodný roztok báze, může docházet k retro-kondenzaci na pyrrolidin-2-on.¹⁰¹ Tato metodologie syntézy byla později s úspěchem využita při přípravě tolyporphinu¹⁰² a prekurzorů *d,l*-histriocotoxinu⁹³ a halichlorinu⁹⁴ odvozených od piperidin-2-thionu. V literatuře popsané příklady jsou sumarizovány tabulkou níže (**Tabulka 4**).

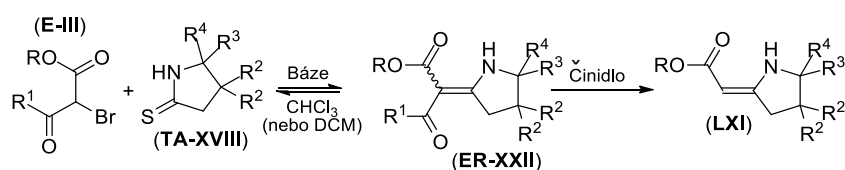


Schéma 27 – Reakce α -bromovaných esterů **E-III** následovaná dekarboxylací.

PŘÍKLAD Č.	R	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ČINIDLO (2. KROK)	VÝTĚŽEK LXI [%]; KROK 1. A 2.	REF.
1	Et	Me	H	*-CH ₂ OTBDMS	H	EtONa/EtOH	71 a 55	84,85
2	Me	Me	H	<i>cis</i> -CH ₂ -CH=CH-C ₆ H ₁₃	H	Na/MeOH	84 a 84	86
3	Et	Me	H	H	H	MeSO ₃ H/EtOH	84 a 55-65	7,103
4	Et	OEt	Me	H	H	EtONa/EtOH	– ^a a 46	104
5	Me	O ^t Bu	Me	CN	Me	CF ₃ COOH	– ^a a 57	105
6	^t Bu	OCH ₂ CH ₂ SiMe ₃	Me	CN	Me	Bu ₄ N ⁺ F ⁻	– ^a a 43	105

^alátko připravena jinou cestou (1. krok)

Tabulka 4 - Reakce α -bromovaných esterů **E-III** následovaná dekarboxylací.

2.2.3 Eschenmoserova reakce s terc. thioamidy a *N*-subst. thiolaktamy

V případě α -thioiminiových solí **S-VIII**, odvozených od terciárních thioamidů, je vlivem substituce dusíku zablokována reakční cesta vedoucí k inkorporaci thioamidického dusíku do vznikajícího thiazoliového, resp. thiazolium-4-olátového cyklu, která byla diskutována pro deriváty sekundárních thioamidů (**Schéma 15** výše). Pro **S-VIII** se však otevírá nová reakční cesta – pokud je v α -poloze iminové skupiny přítomen CH₂ můstek, může na něm docházet k deprotonaci působením silné báze (NaH, NaOMe). Vzniklý karbanion **LXII** pak atakuje karbonylovou funkci a dochází k uzavření pětičlenného cyklu. Konsekutivní eliminace vody spojená s aromatizací pak vede ke vzniku subst. 2-aminothiofenového derivátu **LXIII**.^{106–108} V případě přítomnosti další okyselující skupiny (R = CH₂-EWG) k výše uvedené deprotonaci a cyklizaci dochází i účinkem středně silné báze (TEA, DIPEA). Tato reakce byla popsána i pro strukturální analoga, kdy dochází k adici C-nukleofilu na iminiovou funkci namísto karbonylu, přičemž je dále eliminován amoniak, resp. amin (**Schéma 28**).¹⁰⁹

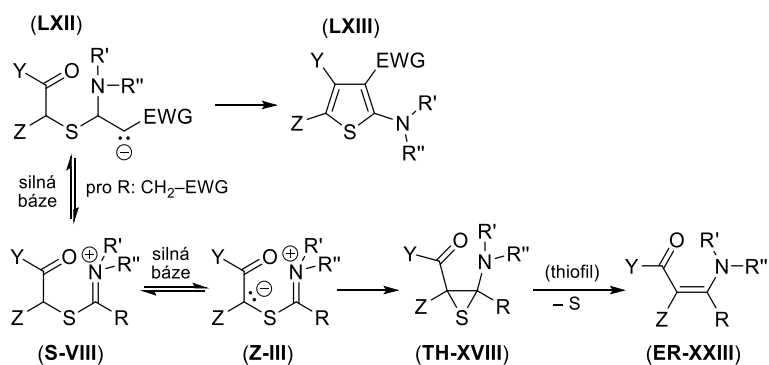


Schéma 28 – Možné transformace α -thioiminiových solí **S-VIII** odvozených od terc. thioamidů.

Problémem provázejícím využití terciárních thioamidů v ECR je poněkud nižší nukleofilita atomu síry (zejm. pokud R, R', R'' = EWG), která limituje rychlost vzniku samotné α -thioiminiové soli (**S-VIII**), resp. polohu rovnováhy této vratné reakce.¹¹⁰ V případech, kdy je rovnováha tvorby **S-VIII** posunuta ve směru k výchozím látkám, může řešení představovat použití reaktivnější elektrofilní komponenty, nesoucí nenukleofilní

odstupující skupinu¹⁶ (např. OTf). Další možností je provedení reakce v takovém uspořádání, kdy se ke směsi výchozích látek postupně přidává směs thiofilu a báze¹¹⁰, čímž dochází k postupnému vychytávání vznikající α -thioiminiové soli (**S-VIII**). Pokud pro reakci v daném uspořádání nepředstavuje problém poloha rovnováhy, ale rychlost vzniku **S-VIII**, lze využít reaktivnějších α -jodovaných karbonylových sloučenin. Ty jsou z důvodu omezené stability připravovány „*in situ*“ z příslušných bromderivátů *Finkelsteinovou* reakcí. Za tímto účelem se k reakčním směsím přidává jodid sodný, přičemž mnohdy postačuje jeho katalytické množství.^{80,111–113}

Především z důvodu následné syntetické aplikovatelnosti byla *Eschenmoserova* reakce zkoumána zejména pro pěti- (příklady č. 1-5; 10 – 16)^{100,113–122} a šestičlenné (příklady č. 6-9; 17)^{110,123–125} *N*-substituované thiolaktamy (**TA-XIX**; **Schéma 29**).^{3,5} Jako rozpouštědlo se nejlépe osvědčil polární aprotický acetonitril, který byl použit ve většině v literatuře popsaných příkladů. V některých případech bylo toto rozpouštědlo použito pouze k přípravě odpovídající α -thioiminiové soli, a následná desulfurizace vedoucí k **ER-XXIV** byla provedena v dichlormethanu^{100,124}. Pro úspěšné provedení reakce je vždy nutný přídavek organické báze (TEA) a silného thiofilního činidla. Pouze v ojedinělých případech^{118,121} postačoval přídavek slabšího thiofilu – trimethyl-fosfitu (příklad č. 11 a 15). *Eschenmoserova* reakce poskytuje dobré výtěžky jak pro α -bromované deriváty karboxylových kyselin (příklady č. 1 – 9), tak pro halogenketony (příklady č. 10 – 17). Byly popsány i reakce probíhající na jiných derivátech karboxylových kyselin, než jsou estery, například na *Weinrebových* amidech.¹²⁶ Jako elektrofilní komponenta může být použit i malonát.¹¹⁶ Z důvodů popsaných výše je však reakce omezena pro thiolaktamy vykazující dostatečnou nukleofilitu na atomu síry ($R^1 = \text{alkyl/EDG}$).³ Vybrané příklady v literatuře uvedených reakcí shrnuje tabulka níže (**Tabulka 5**).

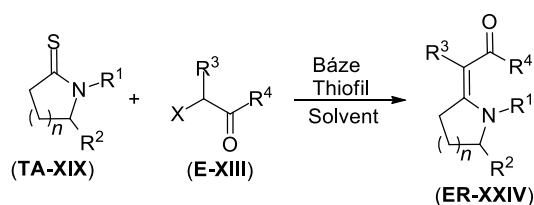


Schéma 29 – *Eschenmoserova* reakce pěti- a šestičlenných *N*-subst. thiolaktamů **TA-XIX**.

PŘÍKLAD Č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	n	SOLVENT	BÁZE	THIOFIL	VÝTĚŽEK ER-XXIV (%)	REF.
1	Bz	COOtBu	H	OMe	Br	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	90	114
2	CH ₂ -EWG	H	H	OMe	Br	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	65-75	115
3	(CH ₂) ₂ COOMe	H	H	OEt	Br	1	ACN/DCM	TEA	Ph ₃ P	83	100
4	Alk	H	H	N(Me)OMe	Br	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	91	126
5	1-Me-Bz	H	Ph	OEt	Br ^[a]	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	66	113
6	Bz	CH ₂ OBz	H	OMe	Br	2	ACN	TEA	Ph ₃ P	92	123
7	Bz	(CH ₂) ₂ OBz	H	OEt	Br	2	ACN/DCM	TEA	Ph ₃ P	91	124
8	Me	H	H	OEt	Br ^[a]	2	ACN	TEA	Ph ₃ P	80	110
9	Bz	H	H	OEt	Br ^[a]	2	ACN	TEA	Ph ₃ P	72	110
10	(CH ₂) ₂ OAc	H	H	Me	Br	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	95	117
11	CH ₂ COOEt	H	H	4-(CN)Ph	Br	1	ACN	TEA	(MeO) ₃ P	92	118
12	CH ₂ TMS	CH ₂ COOR'	H	Et	Br	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	92	119
13	2,5-diMeOPh	H	COOEt	Et	Br	1	DCM	TEA	Ph ₃ P	85	116
14	Bz	COOtBu	H	(CH ₂) ₂ COOEt	Br	1	ACN	TEA	Ph ₃ P	91	120
15	(CH ₂) ₂ CN	H	H	Ph	Br	1	ACN	TEA	(MeO) ₃ P	86	121
16	Me	COOEt	H	4-MeOPh	Br	1	ACN/DCM	TEA	Ph ₃ P	83	122
17	Me	H	H	H	Br	2	ACN	TEA	Ph ₃ P	40 ^[b]	125

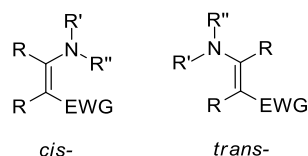
[a] s přidavkem NaI, [b] izolováno jako pikrát

n

Tabulka 5 – Shrnutí popsaných reakcí pěti- a šestičlenných *N*-subst. thiolaktamů.

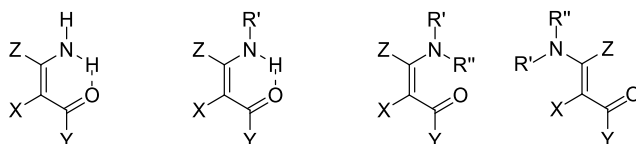
2.3 Stereochemické aspekty *Eschenmoserovy* reakce

Při *Eschenmoserově* reakci dochází ke vzniku dvojné vazby, jejím produktem tak mohou být dvě sloučeniny s rozdílnou konfigurací (*E/Z*-izomery, resp. *cis/trans*-izomery; **Obrázek 2**) na dvojné vazbě.



Obrázek 2 – Možné stereoizomerní produkty.

Již skupinou A. *Eschenmosera*² bylo prokázáno, že reakcí sekundárních thiolaktamů s α -halogenestery vznikají výlučně *Z*-izomery. Stejně tak tomu je i v případě reakcí primárních thioamidů. Důvodem této preference je tvorba vodíkové vazby mezi atomem kyslíku a kyselým N-H vodíkem; tímto dochází k uzamknutí konformace do enthalpicky výhodného šestičlenného kruhu (**Obrázek 3**, první dvě struktury zleva).⁷ V případě reakcí primárních a sekundárních thioamidů sterické nebo elektronické efekty skupin (X, Y, Z) nehrají roli a produktem jsou vždy sloučeniny v *cis*- konfiguraci.³ Například naší výzkumnou skupinou bylo pozorováno, že vznikají výlučně *cis*-izomery i při silné repulzi skupin X-Z (X = Z = Ph).^{30,31}



Obrázek 3 – Stereoizomery vzniklé při *Eschenmoserově* reakci prim., sek. a terc. thioamidů.

Pro terciární thioamidy je situace odlišná. Z důvodu absence kyselého vodíku, který by se mohl podílet na tvorbě vodíkové vazby, je možný vznik obou konfiguračních izomerů. Zpravidla tak vznikají směsi *Z*- a *E*- produktů (**Obrázek 3**, první dvě struktury zprava). V tomto případě platí, že termodynamicky je upřednostněn vznik produktů v *trans*- uspořádání,^{117,118} přičemž na distribuci produktů *E/Z* mají vliv především sterické a elektronické efekty přítomných substituentů *X*, *Y*, *Z*. V řadě popsaných případů byl *E*-produkt jediným izolovaným, za současné dobré výtěžnosti reakce (>90 % teorie). Takové chování bylo pozorováno jak pro reakce terciárních thioamidů s α -halogenestery¹¹⁴, tak pro reakce s α -halogenketony.¹¹⁷ Mechanistická studie vysvětlující toto chování v literatuře doposud nebyla publikována, nicméně se lze domnívat, že se významnou měrou uplatní repulze volných elektronových párů kyslíku a dusíku ($\eta_N \leftrightarrow \eta_O$) v některém z reakčních intermediátů, jež mají jako linker těchto funkčních skupin jednoduchou vazbu, kolem které může probíhat volná rotace. Zároveň platí, že stericky objemné substituenty *Y*, *Z* *trans*- selektivitu narušují a dochází ke vzniku směsi produktů.^{30,114} Vznikající *E/Z*-konfigurační izomery jsou často izolovány jako neseparovatelné směsi,¹¹⁰ což ukazuje na nízkou energetickou bariéru, která je navzájem odděluje.

Jednou z prací, která se detailně zabývá distribucí jednotlivých produktů, publikovali *Marchand et al.*¹¹⁰ Bylo zjištěno, že reakcí *N*-subst. (R¹ = Me, Bn) thiopyrrolidonů **TA-XX** s α -bromkarboxyláty **E-XIV** (**Schéma 30**) dochází přednostně ke vzniku produktů v *Z*-konfiguraci (**ER-XXV**). V případě substituce α -uhlíku elektrofilní komponenty stericky nenáročnou methylskupinou (R² = Me) je *trans*-izomer zastoupen z 85 %. Se zvyšující se velikostí substituentu (R² = Et, Pr, CH₂-CH₂-COOMe) jeho množství klesá, v případě přítomnosti benzenového jádra (R² = Ph) jsou *E/Z* izomery zastoupeny téměř v poměru 1:1. Zajímavý je i vliv repulze dusíkového substituentu (Příklad č. 1 – 4: R¹ = Bn, Příklad č. 5 – 7: R¹ = Me) – u stericky objemné benzylskupiny je preferován vznik *E*-produktu (**Tabulka 6**).

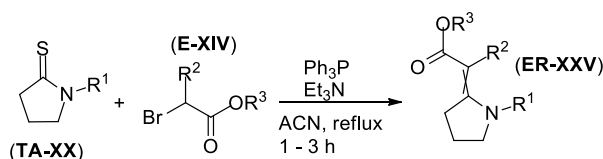


Schéma 30 – Reakce *N*-subst. thiopyrrolidonu s deriváty α -fenylacetátu.¹¹⁰

PŘÍKLAD Č.	R ¹	R ²	R ³	VÝTĚŽEK ER-XXV	POMĚR E/Z
1	Bn	Me	Et	80	85:15
2	Bn	Et	Et	82	80:20
3	Bn	Pr	Et	60	70:30
4	Bn	Bu	Et	85	80:20
5	Me	Me	Et	86	80:20
6	Me	Et	Et	83	65:35
7	Me	Pr	Et	70	60:40
8	Bn	Ph	Me	66	55:45
9	Bn	(CH ₂) ₂ COOMe	Me	58	65:35

Tabulka 6 – Zastoupení jednotlivých konfiguračních izomerů **ER-XXV** při reakci terc. thiolaktamů (**TA-XX**) s deriváty α -bromfenylacetátu (**E-XIV**).¹¹⁰

Strukturní informace o charakteru dvojné vazby může být získána nepřímo například ¹H^{30,127}/NOESY¹¹⁸/Cycle NOE⁸⁰ NMR experimenty, případně z charakteristických vlnočtů^{2,110} vibrací N-H vazby v IR spektrech. Pro přímý důkaz geometrického uspořádání v molekule bylo v některých pracích využito i rentgenové krystalografie.¹²⁸

2.4 (Z)-3-Aminoakrylamidové deriváty s biologickou aktivitou

Ústředním motivem této práce je *Eschenmoserova* reakce α -thioiminiových solí odvozených od α -halogenlaktamů (**E-XV**) a thiokarbonylových sloučenin (**TA-XXI**), při které dochází ke vzniku β -enaminových sloučenin (**ER-XXVI**), které lze formálně považovat za deriváty (Z)-3-aminoakrylamidu (**Schéma 31**).

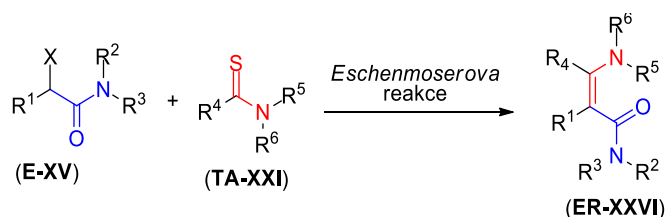
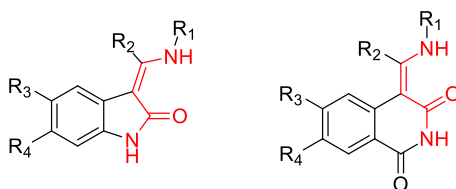


Schéma 31 – *Eschenmoserova* reakce α -halogenlaktamů s thioamidy.

Z pohledu medicínské chemie nalezneme mezi sloučeninami tohoto strukturního typu mnoho zajímavých molekul. Všechny látky jsou odvozeniny cyklických α -halogenlaktamů (místek R¹-R²/R¹-R³ ve **Schématu 31**) a lze je rozdělit do dvou tříd – na deriváty oxindolu (1,3-dihydro-2*H*-indol-2-onu)^{129–134} (**Obrázek 4**, vlevo) a isochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionu^{135–137} (**Obrázek 4**, vpravo). Všechny v literatuře popsané látky mají primární nebo sekundární vinylaminovou funkci, přítomnost kyselého vodíku podmiňuje vznik intramolekulární vodíkové vazby. Důsledkem její existence se naprostá většina látek tohoto strukturního typu vyskytuje v termodynamicky stabilnější *Z*-konfiguraci na dvojné vazbě.

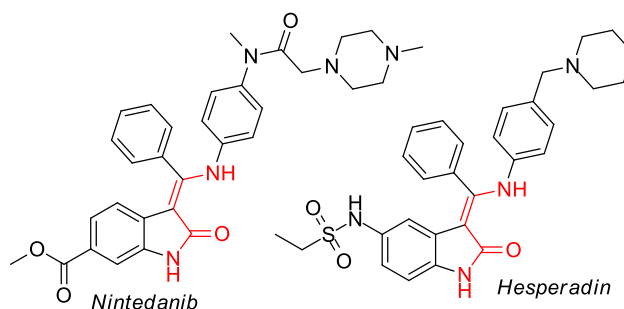


Obrázek 4 – Farmakofory obsahující 3-aminoakrylamidový strukturní motiv.

Významnější jsou deriváty oxindolu.^{138,139} Počátek studia těchto sloučenin se datuje na počátek milénia, kdy skupina farmaceutické společnosti *Boehringer Ingelheim* vedená *Rothem* zkoumala¹³⁰ možnosti inhibice nově objevených signálních drah zapojených do angiogeneze, kterou zprostředkovává enzymatická třída tyrosin-kináz. Pomocí dokovací studie byl právě oxindolový (resp. aminomethylidenoxindolový) skelet určen coby farmakofor. Tím byl položen základní kámen pro celou třídu nových léčiv.^{140–142} Optimalizace afinit k tyrosin-kinázovým receptorům SAR studií vedla k molekule s pracovním názvem BIBF1120, která byla později pojmenována jako *Nintedanib* (**Obrázek 5**, vlevo). Ta byla po úspěšných klinických zkouškách¹⁴³ komercializována a v roce 2015¹⁴⁴ zavedena do klinické praxe jako vůbec první léčivo na idiopatickou plicní fibrózu. Inhibiční aktivita na klíčových růstových faktorech, zejm. VEGFR (vascular-endothelial growth factor receptor) a FGFR (fibroblast growth factor receptor)¹³² dále nalézají uplatnění v léčbě některých typů karcinomu^{131,145,146} a neurodegenerativních onemocnění.¹⁴⁷

Kategorii terapeutik s podobným mechanismem účinku, mezi nimiž najdeme několik zástupců sloučenin s oxindolovým skeletem, představují inhibitory Aurora A/B mitotických kináz.¹⁴⁸ Tyto enzymy jsou podtřídou serin/threoninových kináz, přičemž Aurora kinázy hrají důležitou roli v buněčné proliferaci.¹⁴⁹ Jejich inhibice tedy přináší nové možnosti v léčbě onkologických onemocnění.^{150,151} Zástupcem této skupiny látek je sloučenina *Hesperadin*¹⁵² (**Obrázek 5**, vpravo), která se aktuálně nachází ve 3. fázi klinických studií.¹⁴⁴ Byla též popsána schopnost *Hesperadinu* selektivně inhibovat růst některých prvoků a tím pomáhat v léčbě protozoálních onemocnění.^{129,153}

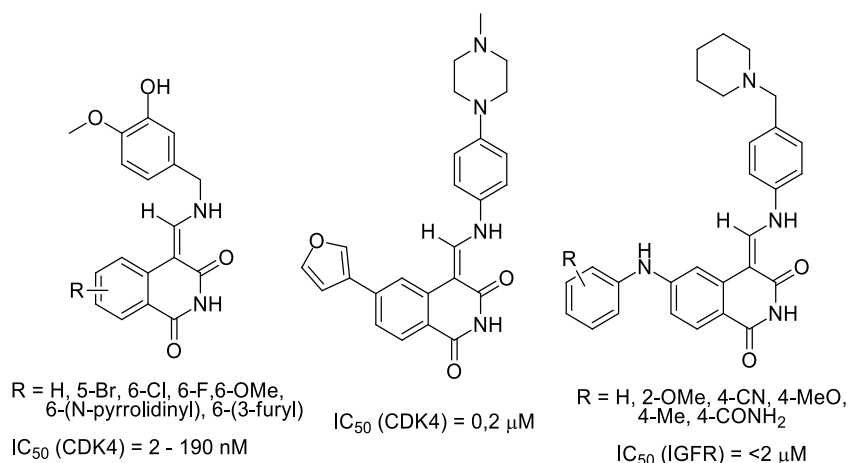
Obě diskutované látky s oxindolovým skeletem jsou potentní terapeutika s nanomolární inhibiční aktivitou ($IC_{50} = 5 - 250$ nM). Strukturní vzorce sloučenin jsou znázorněny obrázkem níže (**Obrázek 5**).



Obrázek 5 – Strukturní vzorce nejznámějších kinázových inhibitorů s oxindolovým skeletem.

Další farmakologicky významnou skupinou látek jsou deriváty isochinolin-1,3(2*H*, 4*H*)-dionu.^{135,136,154} U těchto sloučenin byla zjištěna inhibiční aktivita¹³⁵ na cyklin-dependentních kinázách (CDK4)^{155,156}, další podtřídě serin/threoninových kináz. U těchto enzymů, které řídí přechod buňky z G1 do S cyklu, byla pozorována selektivní inhibice bez zkřížené aktivity na dalších kinázových receptorech. Faktorem limitujícím použití těchto látek je jejich omezená rozpustnost ve vodě, zprostředkovaná pouze fenolickou funkcí (**Obrázek 6**, vlevo). Další optimalizace struktury využitím „*high-throughput*“ screeningu vedla k přípravě vysoce potentních a dobře rozpustných derivátů.¹³⁵ Jako klíčové se ukázalo zavedení objemného substituentu do polohy 6 isochinolinového cyklu. Dále byl do molekuly zaveden terciární alifatický dusík (např. piperazin, viz **Obrázek 6**, uprostřed), což mělo za následek znatelné zvýšení rozpustnosti.

U podobných derivátů isochinolin-1,3-dionu byla zjištěna afinita k dalším tyrosin-kinázovým receptorům – IGF-R1 (insulin-like growth factor receptor). Náhrada substituentu v poloze 6 za funkcionalizovaný anilin (**Obrázek 6**, vpravo) vedla k úplnému potlačení aktivity na CDK4.¹³⁷ Látky s touto inhibiční aktivitou jsou v současnosti studovány z důvodu jejich potenciálního uplatnění v léčbě onkologických onemocnění, zejména leukémie.^{157,158}



Obrázek 6 – Strukturní vzorce kinázových inhibitorů s isochinolin-1,3-dionovým skeletem.

3 Cíle práce

Tato disertační práce tematicky navazuje na práci *Kammela*^{127,128}, který zkoumal reaktivitu α -thioiminiových solí odvozených od 3-bromoxindolu a thiobenzamidů. Původně byl předpokládán vznik produktů *Hantzschovy* thiazolové syntézy, nicméně bylo zjištěno, že za specifických podmínek (termodynamické řízení reakce) může být reakčním produktem látka vzniklá transformací mechanismem ECR (viz kapitola 5.1), přičemž popisovaný systém vykazoval toto chování velmi atypicky (viz kapitola 2) bez asistence jakéhokoliv thiofilního činidla.

Tato reakce představuje vůbec první případ ECR probíhající na α -bromovaných amidech. Mým cílem bylo tento nově objevený fenomén blíže prozkoumat a získat další poznatky o této zajímavé strukturní transformaci. Byly vytyčeny následující dílčí cíle práce:

- a) Prozkoumat vliv periferní substituce obou reakčních komponent při ECR 3-bromoxindolu s thioamidy,
- b) prozkoumat vliv odstupující skupiny na 3-bromoxindolovém skeletu,
- c) prověřit možnost provedení ECR i pro další alfa-Lg-substituované laktamy a prim., sek. a terc. thioamidy,
- d) provedené studie použít pro nalezení obecnějších vztahů mezi strukturou, reakčním prostředím a reaktivitou,
- e) podrobně prozkoumat mechanismus desulfurizačního kroku ECR,
- f) využít získané poznatky k návrhu syntézy strukturně složitějších biologicky aktivních sloučenin, spadajících do třídy kinázových inhibitorů (viz kapitola 2.4).

4 Experimentální část

4.1 Přístrojové vybavení

^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístrojích Bruker Avance III 400 MHz nebo Bruker Ascend 500 MHz. Kalibrace získaných spekter byla provedena buď na tetramethylsilan (0 ppm) nebo vůči signálu residuálního rozpouštědla; $\delta(\text{DMSO-}d_6) = 2,50 \text{ ppm } (^1\text{H}), 39,6 \text{ ppm } (^{13}\text{C})$; $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,26 \text{ ppm } (^1\text{H}), 77,0 \text{ ppm } (^{13}\text{C})$; $\delta(\text{DMF-}d_7) = 8,03 \text{ ppm } (^1\text{H}), 29,75 \text{ ppm } (^{13}\text{C})$; $\delta(\text{THF-}d_8) = 1,73 \text{ ppm } (^1\text{H}), 25,37 \text{ ppm } (^{13}\text{C})$, $\delta(\text{MeOH-}d_4) = 3,31 \text{ ppm } (^1\text{H})$ a $49,15 (^{13}\text{C})$.

Hmotnostní spektrometrie MALDI byla provedena na přístroji MALDI LTQ Orbitrap XL s použitím dusíkového laseru (337 nm, 60 Hz, 8-20 μJ) v pozitivním modu. Jako matrice byla použita buď kyselina 2,5-dihydroxybenzoová (DHB) nebo *trans*-2-[3-(4-*terc*-butylfenyl)-2-methylprop-2-en-1-yliden]malonitril (DCTB).

Experimenty využívající spojení hmotnostní spektrometrie s iontovou mobilitou byly provedeny na přístroji timsTOF (Bruker) vybaveném zdrojem ESI. Elektrosprejová ionizace byla provedena v pozitivním režimu s napětím zdroje +5,5 kV, nebulizérem o tlaku 0,2 bar a průtokem sušícího plynu 2 l/min. Hmotnostní rozsah snímáný analyzátozem ToF byl 100-1000 Da. Experimenty TIMS byly prováděny v režimu imeX Detect skenováním iontové mobility v rozmezí 0,3 do 1,5 $\text{V}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-2}$. Akumulační doba byla nastavena na 20 ms.

Experimenty v průtočném uspořádání byly provedeny s využitím sestavy pump Labm8® a software Labm8 Web Control.

Experimenty IRPD byly provedeny s využitím upraveného¹⁵⁹ přístroje TSQ-7000. Uváděná IČ spektra byla škálována koeficientem 0,98 pro rozsah pod 2500 cm^{-1} a 0,96 pro rozsah nad 2500 cm^{-1} .

Plynová chromatografie s hmotnostní detekcí byla prováděna na přístroji 6890N Gas Chromatograph a Agilent Network 5973 MS detector (Agilent Technologies).

Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Reveleris® X2-UV Flash Chromatography System nebo na přístroji Biotage® Selekt Automated Flash Purification System. Ve všech případech bylo použito „dry load“ metody nanášení vzorku. Separace byly provedeny na standardizovaných kolonách s náplní sferického SiO_2 (množství stacionární

fáze specifikováno u každé z připravených látek) s gradientovou elucí. Specifikace metod (mobilní fáze, gradient) použitých při separacích jsou taktéž uvedeny u každé připravené látky.

Elementární analýza byla provedena na přístroji EA Flash 2000 CHNS Organic Element Analyser (ThermoFisher). Pro stanovení obsahu halogenů byla použita merkurimetrická titrace.

Body tání (b.t.) připravených sloučenin byly měřeny na bodotávku M-560 (Büchi) nebo na bodotávku OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems), body tání jsou uváděny bez korekce.

Chromatografie na tenké vrstvě (TLC) byla prováděna na deskách Fluorochem® Aluminium Backed TLC Plates, SiO₂ porozity 60Å, dopovaných luminiscentním indikátorem (254 nm).

DFT kalkulace byly provedeny na úrovni pravděpodobnosti B3LYP-GD3BJ/6-311+G(2d,p)47-49¹⁶⁰ s využitím software *Gaussian*¹⁶¹ verze 16.50. Všechny uvedené struktury odpovídají minimům potenciální energie. Uváděné energie zahrnují korekce na vibrační energii nulového bodu a tepelné korekce vypočtené na stejné úrovni pravděpodobnosti.

4.2 Substráty a činidla

Nečíslované výchozí organické sloučeniny byly zakoupeny od komerčních dodavatelů (Merck/Sigma-Aldrich, Thermofisher/Acros Organics, Fluorochem, Combi-Blocks, TCI). Anorganická činidla a rozpouštědla byla použita kvality p.a./pro syntézu (Lach-Ner, Penta, Merck/Sigma-Aldrich).

p-Anisidin, *p*-toluidin a 4-chloranilin byly před použitím krystalizovány ze směsi H₂O/EtOH s přidavkem karborafinu.

Anilin (b.v. 65 - 66 °C/9 mbar), benzylamin (b.v. 184 – 185 °C), cyklohexylamin (b.v. 134 – 135 °C), pentylamin (b.v. 103 – 105 °C) a *N*-methylanilin (b.v. 193 – 195 °C) byly před použitím čištěny pomocí rektifikace za atmosferického tlaku s vyloučením vzdušného kyslíku¹⁶² nebo vakuovou destilací.

Rozpouštědla použitá jako reakční prostředí byla vždy kvality p.a. nebo vyšší (HPLC/UV grade). Acetonitril, dimethylformamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon, toluen, triethylamin, pyridin a sirouhlík byly min. 48 h před použitím skladovány nad aktivovaným molekulovým sítem 4Å. Diethylether a tetrahydrofuran byl vysušen destilací ze směsi Na/benzofenon a skladován nad molekulovým sítem 4Å.

Thiobenzamidy **1a-d** byly připraveny thiolýzou¹⁶³ odpovídajících nitrilů účinkem NaSH/MgCl₂ v DMF.

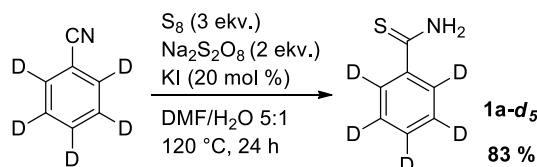
Thioacetamid (**33a**) byl použit komerční, *N*-methylthioacetamid¹⁶⁴ (**33b**) a thioacetanilid¹⁶⁵ (**33c**) byly připraveny thionací odpovídajících amidů s využitím *Lawessonova* činidla.

4.3 Vztahy struktura-reaktivita pro *Eschenmoserovu* reakci 3-bromoxindolů

4.3.1 Syntézy jednoduchých thioamidů

4.3.1.1 Primární thioamidy

Thiobenzamid-*d*₅ (1a-*d*₅)



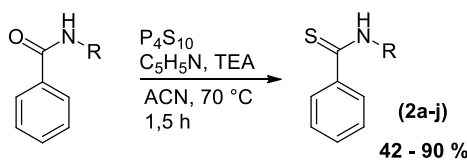
Do 50 ml tlakové zkumavky¹⁶⁶ se šroubovacím uzávěrem byl předložen benzonitril-*d*₅ (252 mg, 2,4 mmol) a rozpuštěn ve směsi DMF/H₂O 5:1 (20 ml). Dále byla přidána elementární síra (230 mg, 7,2 mmol), KI (80 mg, 0,48 mmol, 20 mol%) a jemně rozetřený peroxidisíran sodný (1,14 g, 4,8 mmol). Reakční směs byla za intenzivního míchání zahřívána na teplotu 120 °C po dobu 24 h, kdy bylo GC-MS analýzou potvrzeno úplné zreagování výchozí látky. Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu (80 °C, <1 mbar), residuum rozpuštěno v DCM (75 ml). Získaný roztok byl promyt vodou (2 × 25 ml), solankou (25 ml) a po vysušení bezv. Na₂SO₄ byl roztok odpařen s neporézní aluminou (5 g). Následná flash chromatografie (SF: SiO₂ (24 g), MF A: CHCl₃, MF B: EtOAc, gradient 0 – 5 % složky B během 15 min) poskytla produkt čistoty asi 95 % (dle ¹H NMR). Dále provedená sloupcová chromatografie (SF: SiO₂, MF: 100 % DCM) poskytla spektrálně čistý produkt.

Výtěžek: 236 mg (83 %) světle žluté látky s b.t. 118 – 120 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (bs, 1H, ½ NH₂); 7,24 (bs, 1H, ½ NH₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202,9 (s); 139,0 (s); 131,7 – 131,2 (m); 128,2 – 127,6 (m); 126,8 – 126,2 (m). **EI-MS (70 eV), m/z (%):** 142 (100, [M]), 126 (40), 108 (80), 82 (30).

4.3.1.2 Sekundární thioamidy (2a-j)



Látka	R	Zpracování	Výtěžek [%]
2a	Ph	A	56
2b	4-MeOPh	A	84
2c	4-MePh	B	87
2d	4-ClPh	A	42
2e	4-CF ₃ Ph	B	66
2f	4-NO ₂ Ph	C	73
2g	Me	A	60
2h	CH ₃ (CH ₂) ₄	D	79
2i	Bn	A	81
2j	cHex	D	90

Tabulka 7 – Thionační reakce vedoucí k N-subst. thioamidům 2a-j.

Obecný postup:

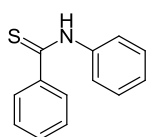
Reakce byly provedeny pod inertní atmosférou.

Do 250 ml tříhrdlé baňky opatřené septem, zátkou a chladičem s přívodem inertu byl předložen P₄S₁₀ (11,11 g, 25 mmol) a suspendován v suchém ACN (100 ml). Dále byl přidán suchý pyridin (5,65 ml, 70 mmol) a suspenze byla ohřáta na teplotu 50 °C. Poté byl přidán TEA (7,0 ml, 50 mmol) a směs byla uvedena do varu. Při teplotě varu byla reakční směs udržována do rozpuštění veškerého P₄S₁₀. Vzniklý roztok byl ochlazen na cca 60 °C a v jedné dávce byl přidán odpovídající amid (100 mmol). Reakční směs byla refluxována a průběžně monitorována pomocí GC-MS (vzorek analyzován po nalití do přebytku EtOH). Po úplném zreagování výchozí látky byla reakční směs ochlazená na 25 °C, po kapkách přidána voda (10 ml) a poté ve vakuu odpařeno asi 70 ml rozpouštědla. K zahuštěné směsi byla přidána voda (125 ml). Dále byl za intenzivního míchání přidáván NaHCO₃ (15,0 g, 179 mmol). V případě, že došlo k vysrážení pevného produktu, byl tento zfiltrován na vakuu a filtrační koláč promyt 20 % vodným MeOH (50 ml), vodou (3 × 50 ml) a látka vysušena ve vakuu. V případě, že byl surovým produktem olej, byla provedena extrakce DCM (3 × 50 ml),

organická fáze promyta vodou (2 × 50 ml), solankou (50 ml) a po vysušení bezv. Na₂SO₄ provedeno odpaření ve vakuu.

Zpracování: Surový produkt byl krystalizován za horka z minimálního množství 50% vodného MeOH s karborafinem (zpracování **A**), IPA/*n*-heptan 2:1 s bazickým silikagelem (zpracování **B**), EtOH/aceton 8:1 (zpracování **C**) nebo rozpuštěn v DCM (50 ml), odpařen s silikagelem (5 g) a podroben flash chromatografii (80 g silikagelu; mobilní fáze A: DCM, B: MeOH s gradientem 0-4 % složky B během 10 min.).

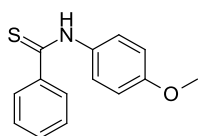
Thiobenzanilid (2a)



Výtěžek: 11,7 g (55 %) žluté krystalické látky s b.t. 102 – 103,5 °C (lit.¹⁶⁷ uvádí 100 – 102 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,79 (bs, 1H, NH); 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H, Ar-H); 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,51 – 7,42 (m, 4H, Ar-H); 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 197,7; 142,8; 140,2; 130,9; 128,6; 128,2; 127,6; 126,4; 124,3. Spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁶⁸

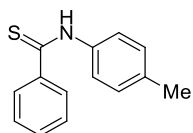
4'-Methoxythiobenzanilid (2b)



Výtěžek: 20,4 g (84 %) žluté krystalické látky s b.t. 127 – 130 °C (lit.¹⁶⁹ uvádí 127 – 129 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,71 (bs, 1H, NH); 7,89 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,86 – 7,79 (m, 2H, Ar-H); 7,57 – 7,44 (m, 3H, Ar-H); 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar-H); 3,80 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 197,0; 157,4; 142,2; 133,3; 130,8; 128,2; 127,6; 125,8; 113,7; 55,4. NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁰

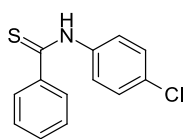
4'-Methylthiobenzanilid (2c)



Výtěžek: 19,8 g (87 %) žluté krystalické látky s b.t. 127 – 129 °C (lit.¹⁷¹ uvádí 128 – 129 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,97 (bs, 1H, NH); 7,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 2,37 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 198,3; 142,8; 136,9; 136,4; 131,2; 129,5; 128,5; 126,7; 123,9; 21,2. NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁰

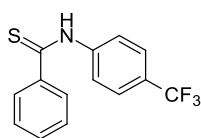
4'-Chlorthiobenzanilid (2d)



Výtěžek: 13,1 g (53 %) žluté krystalické látky s b.t. 150 - 153 (lit.¹⁷² uvádí 152 - 153 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,38 (bs, 1H, NH); 7,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,53 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 165,8; 138,3; 134,8; 131,8; 128,6; 128,5; 127,8; 127,4; 122,0. Pozn.: Spektrum neobsahuje signál thiokarbonylu, pravděpodobně kvůli krátké *t_R*. Spektra se shodují s literaturou.¹⁷³

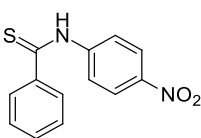
4'-Trifluormethylthiobenzanilid (2e)



Výtěžek: 18,6 g (66 %) žluté krystalické látky s b.t. 151 - 153 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,07 (bs, 1H, NH); 8,02 - 7,93 (m, 2H, Ar-H); 7,84 - 7,77 (m, 2H, Ar-H); 7,72 - 7,68 (m, 2H, Ar-H); 7,56 - 7,52 (m, 1H, Ar-H); 7,48 - 7,44 (m, 2H, Ar-H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 199,2; 141,9; 131,6; 128,8; 128,6 (q, ²*J*_{C-F} = 55 Hz); 126,7; 126,3 (q, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz); 125,1; 123,8 (q, ¹*J*_{C-F} = 244 Hz); 123,4. NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁰

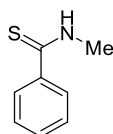
4'-Nitrothiobenzanilid (2f)



Výtěžek: 18,9 g (73 %) žluté krystalické látky s b.t. 144 - 146 (lit.¹⁷⁴ uvádí 146 - 147 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,81 (bs, 1H, NH); 8,27 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar-H); 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 7,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 166,4; 145,6; 145,5; 142,6; 134,3; 134,3; 132,3; 128,6; 128,0; 124,9; 119,9; 119,9. Pozn.: ve spektru nebyl pozorován signál náležící thiokarbonylu, pravděpodobně z důvodu krátkého *t_R*. Ostatní signály NMR spekter jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁰

N-Methylthiobenzamid (2g)

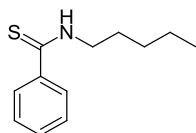


Výtěžek: 9,1 g (60 %) žluté krystalické látky s b.t. 80 - 81 °C (lit.¹⁷⁵ uvádí 78 - 80 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,29 (bs, 1H, NH); 7,78 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H); 7,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 3,16 (d, *J* = 4,5 Hz,

3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 197,6; 141,0; 130,7; 128,1; 127,2; 33,6. Spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁶

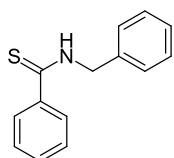
N-Pentylthiobenzamid (2h)



Výtěžek: 16,4 g (79 %) žluté olejovité látky.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H); 7,66 (bs, 1H, NH); 7,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar-H); 3,78 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, NCH₂); 1,74 (p, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH₂); 1,42 – 1,36 (m, 4H, 2×CH₂); 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 198,9; 141,8; 130,9; 128,4; 126,6; 46,8; 29,2; 27,7; 22,3; 14,0.

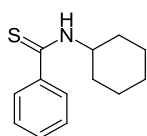
N-Benzylthiobenzamid (2i)



Výtěžek: 18,4 g (81 %) žluté krystalické látky s b.t. 82 – 84 °C (lit.¹⁷⁷ uvádí 81 – 83 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,81 (bs, 1H, NH); 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H); 7,50 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar-H); 7,41 – 7,33 (m, 4H, Ar-H); 7,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 5,02 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 197,9; 141,2; 137,5; 130,8; 128,5; 128,1; 127,7; 127,4; 127,2; 49,1. NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁸

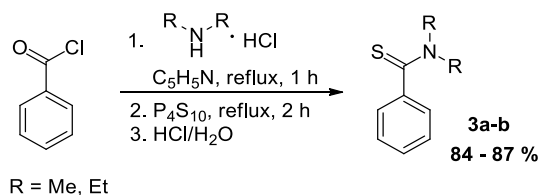
N-Cyklohexylthiobenzamid (2j)



Výtěžek: 19,7 g (90 %) žluté krystalické látky s b.t. 84 – 86 °C (lit. ¹⁷⁹ uvádí 84 – 86 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,68 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H); 7,50 (bs, 1H, NH); 7,42 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar-H); 4,73 – 4,22 (m, 1H, CH); 2,19 – 2,09 (m, 2H, CH₂); 1,82 – 1,72 (m, 2H, CH₂); 1,72 – 1,61 (m, 1H, ½ CH₂); 1,50 – 1,38 (m, 2H, CH₂); 1,38 – 1,17 (m, 3H, CH₂ + ½ CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197,5; 142,2; 130,8; 128,4; 126,6; 54,9; 31,5; 25,4; 24,7. NMR spektra jsou ve shodě s literaturou.¹⁷⁰

4.3.1.3 Terciární thioamidy (3a-b)



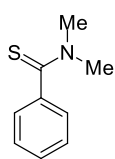
Látka	R	Výtěžek [%]
3a	Me	87
3b	Et	84

Tabulka 8 – „One pot“ příprava terc. thioamidů 3a-b.

Obecný postup:

Do 250 ml baňky byl předložen odpovídající amin hydrochlorid (110 mmol). Ten byl suspendován/rozpuštěn v suchém pyridinu (100 ml) a za míchání byl asi během 3 min přikapán benzoylchlorid (14,1 g, 100 mmol). Reakční směs byla refluxována po dobu 1 h s vyloučením vzdušné vlhkosti. Po ochlazení na cca 50 °C byl za intenzivního míchání přidán P₄S₁₀ (22,2 g, 50 mmol) a reakční směs byla dále refluxována 2 h. Po ochlazení na 25 °C byla reakční směs vlita do 5 % HCl (500 ml) a míchána 2 h. Dále byla provedena extrakce Et₂O (3 × 100 ml), získaná organická fáze promyta 5 % vodnou HCl (100 ml), vodou (100 ml), 5% vodným NaHCO₃, vodou (100 ml) a solankou (75 ml). Po vysušení bezv. Na₂SO₄ bylo rozpouštědlo odpařeno na vakuu.

N,N-Dimethylthiobenzamid (3a)

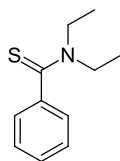


Výtěžek: 14,4 g (87 %) žluté olejovité látky.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,41 – 7,31 (m, 3H, Ar-H); 7,31 – 7,24 (m, 2H, Ar-H); 3,50 (s, 3H, NCH₃); 3,10 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 199,0; 143,3; 128,3; 128,1; 125,7; 43,8; 42,8.

N,N-Diethylthiobenzamid (3b)



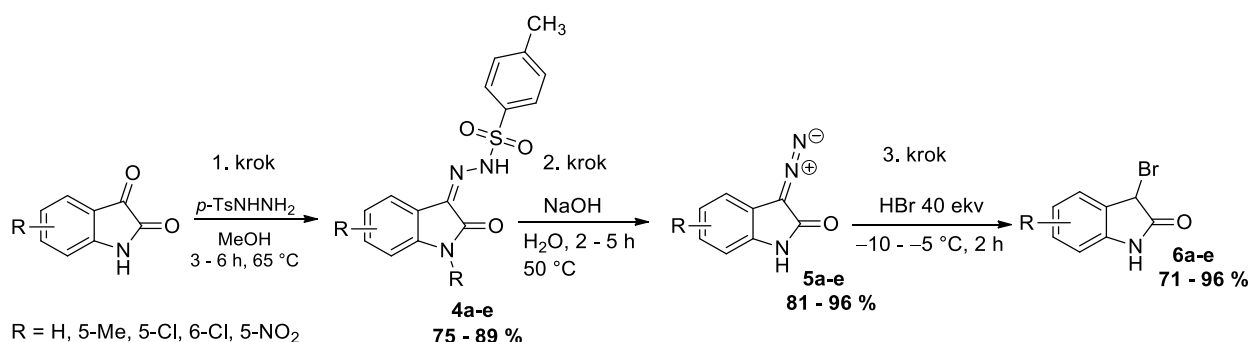
Výtěžek: 16,2 g (84 %) žluté olejovité látky.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,41 – 7,34 (m, 2H, Ar-H); 7,34 – 7,29 (m, 1H, Ar-H); 7,23 – 7,17 (m, 2H, Ar-H); 4,04 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 3,37 (q, *J* = 7,8 Hz, 2H, CH₂); 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃); 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 198,7; 143,7; 128,2; 127,8; 124,9; 47,6; 45,6; 13,6; 11,1.

4.3.2 Syntézy elektrofilních komponent *Eschenmoserovy* reakce

4.3.2.1 Příprava subst. 3-bromoxindolů (6a-e)



1. krok: *p*-toluensulfonylhydrazony (subst.) isatinů (4a-e)

Látka	R	n_{isatin} [mmol]	m_{isatin} [g]	V_{MeOH} [ml]	t_R [h]	Výtěžek [g]	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
4a	H	24	3,53	100	3	6,2	82	199 - 202
4b	5-Me	12,5	2,01	40	6	3,3	79	194 - 196
4c	5-Cl	41	7,44	135	3	12,8	89	232 - 233
4d	6-Cl	14	2,54	65	3	3,7	75	210 - 211
4e	5-NO ₂	20	3,84	90*	4	5,4	75	209 - 210

*reakce provedena v THF

Tabulka 9 – Reakce isatinů s *p*-toluensulfonylhydrazinem.

Obecný postup:

K suspenzi příslušného isatinu (n_{isatin} , mmol) v MeOH (V_{MeOH} , ml) ohřáté na 50 °C byl v jedné dávce přidán *p*-toluensulfonylhydrazin (1,1 ekv.). Reakční směs byla refluxována po dobu t_R , kdy bylo TLC analýzou (SiO₂, MF: *n*-hexan/EtOAc 3:1) prokázáno úplné zreagování výchozí látky. Reakční směs byla poté ochlazena na 25 °C a ve vakuu zahuštěna na asi ½ objemu. Suspenze byla ochlazena na 5 °C v lázni s ledem a dále míchána po dobu 30 min. Vyloučená látka byla izolována filtrací na vakuu a filtrační koláč promyt studeným (0 °C) MeOH (na 1 mmol výchozí látky 2 × 1 ml rozpouštědla).

Výtěžnost provedených reakcí shrnuje tabulka výše (Tabulka 9). Získané *p*-toluensulfonylhydrazony 4a-e byly bez dalšího čištění použity do následujícího kroku.

2. krok: (subst.) 3-diazooxindoly (5a-e)

Látka	R	n_{hydrazon} [mmol]	m_{hydrazon} [g]	m_{NaOH} [g]	t_{R} [hod]	Výtěžek [g]	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
5a	H	15,8	5,0	2,84	3	2,4	96	165 - 167
5b	5-Me	9,1	3,0	1,63	3	1,5	96	190 - 194
5c	5-Cl	20,0	7,0	3,60	2	3,5	89	219 - 222
5d	6-Cl	8,6	3,0	1,55	2	1,5	92	192 (rozklad)
5e	5-NO ₂	13,9	5,0	2,50	5	2,3	81	255 (rozklad)

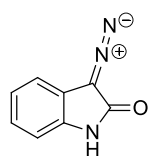
Tabulka 10 – Reakce vedoucí k 3-diazooxindolům (5a-e).

Obecný postup:

K suspenzi odpovídajícího *p*-toluensulfonylhydrazonu **4a-e** (n_{hydrazon} , mmol) ve vodě (10 ml na 1 mmol výchozí látky) ohřáté na 50 °C byl v jedné dávce přilít 10% vodný NaOH (přípravený z m_{NaOH} g, 4,5 ekv). Reakční směs byla míchána po dobu t_{R} , dokud nedošlo k homogenizaci roztoku. Reakční směs byla poté ochlazena na 25 °C a provedena extrakce EtOAc (4 x 175 ml). Organická fáze byla promyta vodou (2 x 50 ml), solankou (50 ml) a po vysušení bezv. Na₂SO₄ bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu.

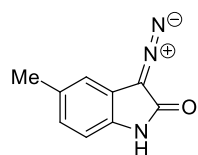
Výtěžnost provedených reakcí shrnuje tabulka výše (**Tabulka 10**). Získané 3-diazooxindoly **5a-e** byly bez dalšího čištění použity do následujícího kroku.

3-Diazooxindol (5a)



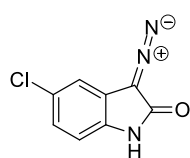
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,66 (bs, 1H, NH); 7,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 6,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 6,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 167,9 (C=O); 132,7; 125,2; 121,3; 119,3; 117,1; 110,0; 60,3 (>C=N⁺=N⁻).

5-Methyl-3-diazooxindol (5b)



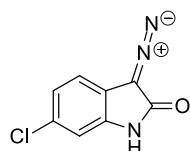
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,53 (bs, 1H, NH); 7,18 (s, 1H, Ar-H); 6,88 (d, $J = 8,0$, 1H, Ar-H); 6,79 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,1 (C=O); 130,5; 130,4; 125,9; 119,7; 117,2; 109,8; 60,1 (>C=N⁺=N⁻); 20,9 (CH₃).

5-Chlor-3-diazooxindol (5c)



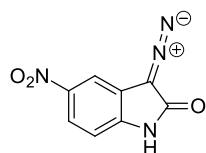
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,77 (bs, 1H, NH); 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,09 (dd, *J* = 8,3 a 2,2 Hz, 1H, Ar-H); 6,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,4 (C=O); 131,4; 125,3; 124,7; 119,1; 119,0; 111,1; 60,8 (>C=N⁺=N⁻).

6-Chlor-3-diazooxindol (5d)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,79 (bs, 1H, NH); 7,38 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,00 (dd, *J* = 8,2 a 1,6 Hz, 1H, Ar-H); 6,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,7 (C=O); 133,7; 129,4; 121,0; 120,4; 116,1; 110,0; 60,6 (>C=N⁺=N⁻).

5-Nitro-3-diazooxindol (5e)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar-H); 8,01 (dd, *J* = 8,7 a 2,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,05 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar-H); 3,62 (bs, 1H, NH). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,8 (C=O); 141,8; 138,5; 121,6; 118,5; 114,9; 109,7; 61,7 (>C=N⁺=N⁻).

3. krok: (subst.) 3-bromoxindoly (6a-e)

Látka	R	<i>n</i> _{diazo} [mmol]	<i>m</i> _{diazo} [g]	V _{HBr} [ml]	Výtěžek [g]	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
6a	H	15,1	2,4	72	2,6	82	162 - 163
6b	5-Me	15,0	2,6	68	2,4	71	173 - 174
6c	5-Cl	13,0	2,5	61	3,1	96	179 (rozklad)
6d	6-Cl	10,5	2,0	50	2,4	92	162 - 163
6e	5-NO ₂	10,8	2,2	51	3,1	91	205 (rozklad)

Tabulka 11 – Reakce vedoucí k 3-bromoxindolům (6a-e).

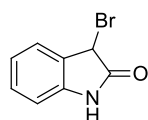
Obecný postup:

K vodné 46 % HBr (*V*_{HBr} ml, 40 ekv.) vychlazené na -10 °C (v lázni led + NaCl) byl během 0,5 h postupně přidán odpovídající 3-diazooxindol **5a-e** (*n*_{diazo} mmol); přidávání bylo vedeno takovou rychlostí, aby se reakční teplota držela v rozmezí -10 - -5 °C. Po přidání veškeré výchozí látky byla reakční směs míchána další 2 h. Poté byla reakční směs vyjmuta z chladicí lázně a ponechána doreagovat další 2 h při laboratorní teplotě. Po této době byla provedena TLC kontrola na obsah výchozího diazoderivátu (SiO₂, MF: CHCl₃/MeOH

20:1). Suspenze byla zfiltrována na vakuu a filtrační koláč byl dále promýván vodou, dokud neměl vytékající filtrát neutrální pH. Získaná látka byla vysušena na vakuu ($T < 40\text{ }^{\circ}\text{C}$) do konstantní hmotnosti.

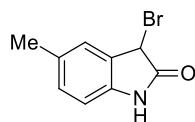
Výtěžnost provedených reakcí shrnuje tabulka výše (**Tabulka 11**).

3-Bromoxindol (6a)



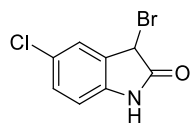
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,79 (bs, 1H, NH); 7,33 (d, $J = 7,59$ Hz, 1H, Ar-H); 7,29 – 7,25 (m, 1H, Ar-H); 7,02 (td, $J = 1,02$ a 7,59 Hz, 1H, Ar-H); 6,85 (d, $J = 7,59$ Hz, 1H, Ar-H); 5,72 (s, 1H, CH). **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 174,7 (C=O); 140,9; 130,4; 126,6; 126,3; 123,4; 110,6; 38,9.

3-Brom-5-methyloxindol (6b)



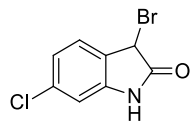
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,67 (bs, 1H, NH); 7,14 (s, 1H, Ar-H); 7,06 (d, $J = 7,9$ Hz 1H, Ar-H); 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 5,66 (s, 1H, CH); 2,25 (s, 3H, CH_3). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 173,7 (C=O); 140,0; 131,4; 130,6; 127,2; 126,6; 110,0; 40,8; 20,6.

3-Brom-5-chloroxindol (6c)



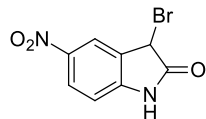
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,90 (bs, 1H, NH); 7,38 (s, 1H, Ar-H); 7,31 (dd, $J = 8,3$ a 2,0 Hz, 1H, Ar-H); 6,87 (d, $J = 8,3$ Hz; 1H, Ar-H); 5,69 (s, 1H, CH). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 173,4 (C=O); 141,3; 130,1; 129,2; 126,2; 126,0; 111,8; 39,6.

3-Brom-6-chloroxindol (6d)



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,92 (bs, 1H, NH); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,07 (dd, $J = 8,0$ a 1,7 Hz, 1H, Ar-H); 6,88 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, Ar-H); 5,71 (s, 1H, CH). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 173,7 (C=O); 143,9; 134,4; 127,5; 126,1; 122,1; 110,3; 39,6.

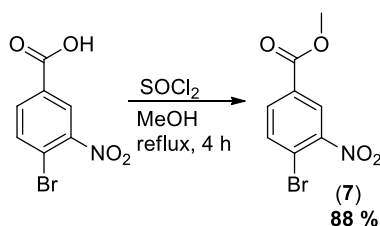
3-Brom-5-nitroxindol (6e)



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,49 (bs, 1H, NH); 8,22 (dd, $J = 8,7$ a 1,8 Hz, 1H, Ar-H); 8,18 (s, 1H, Ar-H); 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, Ar-H); 5,82 (s, 1H, CH). **^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 174,1 (C=O); 148,8; 142,6; 128,4; 127,3; 121,6; 110,6; 38,7.

4.3.2.2 Methyl-3-bromoxindol-6-karboxylát (6f)

Methyl-3-brom-4-nitrobenzoát (7)

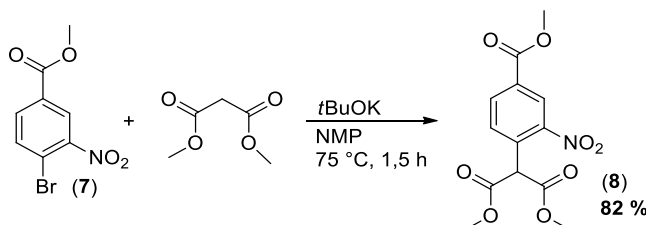


Do 250 ml baňky byla předložena kyselina 4-brom-3-nitrobenzoová (20,0 g, 81,3 mmol) a rozpuštěna v MeOH (130 ml). Po kapkách byl přidán SOCl_2 (4,2 ml, 60 mmol) a reakční směs byla zahřívána k mírnému refluxu po dobu 4 h. Poté byl obsah baňky ochlazen na $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a vyloučená látka zfiltrována na vakuu, koláč promyt vychlazeným ($-10\text{ }^\circ\text{C}$) MeOH (20 ml) a získaná látka vysušena na vakuu při $45\text{ }^\circ\text{C}$.

Výtěžek: 18,51 g (88 %) nažloutlé krystalické látky s b.t. $74 - 77\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,43 (t, $J = 1,0\text{ Hz}$, 1H); 8,05 (d, $J = 1,1\text{ Hz}$, 2H); 3,89 (s, 3H). $^1\text{H NMR}$ je ve shodě s literaturou.¹⁸⁰

Dimethyl-[(4-methoxykarbonyl)-2-nitrofenyl]propandioát (8)



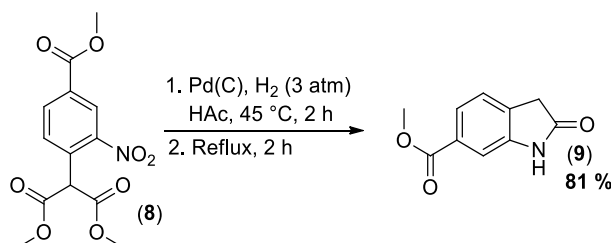
Reakce¹⁸¹ byla prováděna pod inertní atmosférou.

Ve 100 ml tříhrdlé baňce byl suspendován *t*-BuOK (22,0 g, 196 mmol) v suchém NMP (70 ml) a směs byla ohřáta na $70\text{ }^\circ\text{C}$. Přes septum byl přidán dimethyl-malonát (26,4 g, 200 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 5 min. Přes septum byl poté přidán methyl-4-nitro-3-brombenzoát (7) (24,0 g, 92 mmol), který byl předem rozpuštěn v horkém ($60\text{ }^\circ\text{C}$) NMP (50 ml). Po přidání veškerého esteru byla reakční směs zahřívána po dobu 1,5 h při $75\text{ }^\circ\text{C}$. Po uplynutí reakční doby byla baňka s reakční směsí ochlazená na $25\text{ }^\circ\text{C}$ a za míchání pomalu vлита do vodné HCl (1:5, 200 ml). Poté byla provedena extrakce EtOAc ($3 \times 150\text{ ml}$), org. fáze promyta vodou ($2 \times 100\text{ ml}$), solankou (100 ml), vysušena na bezv. Na_2SO_4 a odpařena ve vakuu.

Výtěžek: 23,6 g (82 %) žluté krystalické látky s b.t. $199 - 202\text{ }^\circ\text{C}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,63 (s, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,71 (s, 6H).

Methyl-oxindol-6-karboxylát (9)

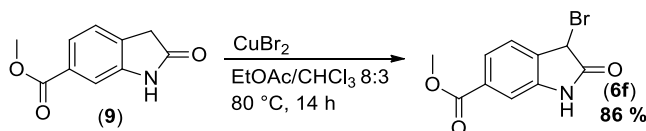


Do 250 ml autoklávu¹⁸¹ byl předložen malonát **8** (13,0 g, 41,8 mmol) a rozpuštěn v AcOH (85 ml). Dále bylo přidáno 10 %-ní palladium na uhlíku (1,2 g) a směs byla ohřata na 45 °C. Autokláv byl napuštěn vodíkem a provedena hydrogenace při tlaku 3 atm po dobu 2 h, teplota byla během reakce udržována mezi 40 – 50 °C. Po ukončení hydrogenace byla reakční směs ochlazena na 30 °C a přelita do 250 ml baňky, autokláv vypláchnut AcOH (10 ml) a reakční směs byla refluxována po dobu 2 h. Poté byla baňka s reakční směsí ochlazena na 25 °C a palladium odděleno filtrací přes vrstvu cellitu. K filtrátu byla přilita teplá (60 °C) voda (90 ml) a roztok byl za intenzivního míchání ochlazen na teplotu 5 °C, při které byl míchán dalších 30 min. Vyloučená látka byla zfiltrována na vakuu, promyta vodou (3 × 20 ml) a vysušena na vakuu při 45 °C.

Výtěžek: 6,5 g (81 %) bílé krystalické látky s b.t. 206 – 209 °C (lit.¹⁸² uvádí 208 – 211 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,55 (s, 1H); 7,57 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H); 7,33 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,56 (s, 2H). ¹H NMR spektrum se shoduje s literaturou¹⁸¹ a je identické se vzorkem látky zakoupeným od firmy Fluorochem.

Methyl-3-bromoxindol-6-karboxylát (6f)



Do 250 ml baňky byl předložen methyl-oxindol-6-karboxylát (**9**) (1,91 g, 10 mmol) a rozpuštěn ve směsi EtOAc/CHCl₃ (8:3; 110 ml). Suspenze byla zahřívána do rozpuštění veškeré výchozí látky (50 °C) a poté byl v jedné dávce za intenzivního míchání přidán CuBr₂ (456 mg, 2 mmol). Reakční směs zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 14 h. Po ochlazení na 25 °C byla reakční směs zfiltrována přes vrstvu křemeliny (cca 2 cm sloupec) a filtrační

koláč (Cu⁺ soli) byl promyt CHCl₃ (2 × 25 ml). Filtrát byl odpařen ve vakuu bez tepelného namáhání látky (T_{lázne} max. 30 °C).

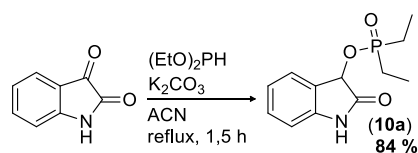
Surový produkt (2,49 g) byl suspendován ve směsi *n*-heptan/THF 1:1 (70 ml). Směs byla zahřívána do úplné homogenizace (65 °C), poté byl přidán cellit (0,5 g), roztok byl uveden k varu a za horka zfiltrován přes skládaný filtr. K filtrátu byl přidán další *n*-heptan (40 ml) a stále homogenní roztok byl ochlazen (v lázni aceton + suchý led) na teplotu -70 °C, při které byl s vyloučením vzdušné vlhkosti udržován další hodinu. Vyloučená látka byla zfiltrována a vysušena na vakuu při teplotě 40 °C.

Výtěžek: 2,3 g (86 %) šedé krystalické látky s b.t. 147 – 149 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,99 (bs, 1H); 7,63 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H); 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,35 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 3,84 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 173,9; 166,2; 143,3; 132,8; 131,6; 126,8; 124,1; 110,6; 53,0; 39,9. **HRMS:** pro C₁₀H₉BrNO₃ [M+H⁺] vypočteno: 269,9761, nalezeno: 269,9765. Hlavním signálem ve spektru je [M-Br+H⁺] C₁₀H₉NO₃, vypočteno: 191,0582; nalezeno: 191,0582. **Elementární analýza:** pro C₁₀H₈BrNO₃ vypočteno: C: 44,47; H: 2,99; N: 5,19; Br: 29,59; nalezeno: C: 44,72; H: 2,93; N: 5,03; Br: 29,81.

4.3.2.3 Příprava oxindolů s odstupující skupinou v poloze 3

4.3.2.3.1 Diethyl-oxindol-3-yl-fosfát (10a)

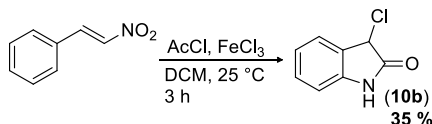


Reakce¹⁸³ byla prováděna pod inertní atmosférou. Do 100 ml baňky byl předložen isatin (4,40 g, 30 mmol) a suspendován v suchém ACN (50 ml). Dále byl přidán diethyl-fosfit (4,15 g, 30 mmol) a bezvodý, jemně třený K₂CO₃ (0,44 g, 3 mmol, 10 mol %). Reakční směs byla zahřívána na 60 °C po dobu 1,5 h, po této době TLC analýza (SiO₂; MF: *n*-hexan/EtOAc 1:1; *R*_f výchozí látka = 0,3, *R*_f produkt = 0,15) prokázala úplné zreagování výchozí látky. Reakční směs byla zfiltrována, filtrační koláč promyt ACN (2 × 10 ml) a filtrát odpařen na vakuu. Surová látka (8,50 g, 99 %) byla rozpuštěna v EtOAc (40 ml) a odpařena s Al₂O₃ (30 g, neutrální alumina). Byla provedena flash chromatografie, SF: 80 g SiO₂, MF A: *n*-hexan, MF B: EtOAc; gradient 0 – 100 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 7,14 g (84 %) bezbarvé olejovité látky, která asi po týdnu stání při 25 °C tuhne na bílou látku s b.t. 86 – 88 °C. (lit.¹⁸⁴ udává 89 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,59 (bs, 1H, NH); 7,50 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 5,58 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, CH); 4,09 – 4,34 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,28 – 1,45 (m, 6H, 2 × CH₃).

4.3.2.3.2 3-Chloroxindol (10b)



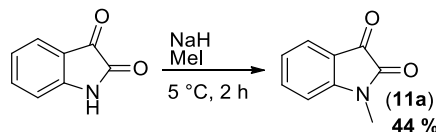
Do 100 ml baňky¹⁸⁵ byl předložen DCM (50 ml) a v něm rozpuštěn *trans*-β-nitrostyren (3,2 g, 14 mmol) a acetylchlorid (2,1 ml, 30 mmol). K reakční směsi byl za chazení v lázni s vodou (15 °C) asi během 15 min. přidán ve třech dávkách bezvodý FeCl₃ (4,64 g, 29 mmol) a reakční směs byla dále míchána 3 h. Směs byla poté vlita do 3% vodné HCl (200 ml) a provedena extrakce DCM (3 × 50 ml). Organická fáze byla promyta vodou (2 × 50 ml), solankou (50 ml) a po usušení bezv. Na₂SO₄ odpařena na vakuu. Surová směs byla rozpuštěna v DCM (70 ml) a odpařena s SiO₂ (15 g). Čistá látka byla získána separací surové směsi s využitím flash chromatografie (SF: 40 g SiO₂, MF A: CHCl₃, MF B: MeOH; gradient 0 – 5 % složky B během 15 min). Získaná látka (1,1 g) byla krystalizována z minimálního množství toluenu (cca 30 ml).

Výtěžek: 0,8 g (35 %) bílé krystalické látky s b.t. 161 – 162 °C (lit.¹⁸⁵ uvádí 163 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,77 (bs, 1H, NH); 7,36 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,03 (td, *J* = 7,6, 0,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 5,57 (s, 1H, CH). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 173,3; 142,5; 130,4; 126,6; 125,7; 122,4; 110,2; 52,3.

4.3.2.3.3 1-Methyl-3-hydroxyoxindol (12a)

N-Methylisatin (11a)



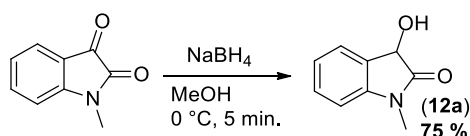
Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou.

Do 250 ml *Schlenkovy* baňky byl předložen isatin (4,41 g, 30 mmol) a rozpuštěn v suchém DMF (130 ml). Po ochlazení na 5 °C v lázni s ledem byl pod nátokem inertu v jedné dávce přidán NaH (60 % disperze v oleji, 1,4 g, 35 mmol). Po 5 min. míchání byl po kapkách přidán MeI (4,97 g, 2,20 ml, 35 mmol). Reakční směs byla dále míchána při 5 °C po dobu 2 h a přes noc (14 h) při laboratorní teplotě. Poté byla nalita do 10% vodného NH₄Cl (400 ml) a provedena extrakce EtOAc (4 × 75 ml). Smíchané organické fáze byly promyty vodou (2 × 50 ml) a solankou (75 ml). Surová látka (5 g) byla krystalizována z min. mn. směsi toluen/EtOH 2:1.

Výtěžek: 2,14 g (44 %) červené látky s b.t. 125 – 128 °C (lit.¹⁸⁶ udává 126 – 128 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,55 – 7,64 (m, 2H, Ar-H); 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-H); 3,26 (s, 1H, CH₃). Spektrum se shoduje s literaturou.¹⁸⁶

1-Methyl-3-hydroxyoxindol (12a)



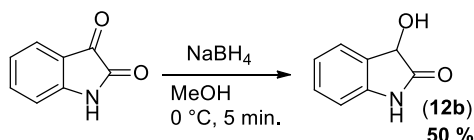
Do 100 ml baňky byl předložen *N*-methylisatin (**11a**, 2,5 g, 15,5 mmol) a suspendován v MeOH (45 ml). Po ochlazení na 0 °C v lázni led+NaCl byl v jedné dávce přidán NaBH₄ (0,75 g, 19,8 mmol). Během pěti minut došlo k homogenizaci roztoku a jeho odbarvení. Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu (*T*_{lázne} <30 °C; při vyšší teplotě dochází k rozkladu) a získané residuum bylo rozpuštěno v EtOAc (100 ml). Získaný roztok byl promyt vodou (2 × 20 ml) a solankou (40 ml). Po vysušení bezv. Na₂SO₄ bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Surový produkt (2,35 g) byl krystalizován z min. mn. MeOH (5 ml), za horka nasycený roztok byl míchán při teplotě –20 °C po dobu 30 min.

Výtěžek: 1,9 g (75 %) bílé krystalické látky s b.t. 151 – 152 °C (lit.¹⁸⁷ udává 149 – 150 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 5,12 (s, 1H, CH); 4,71

(bs, 1H, OH); 3,18 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177,4; 143,7; 129,7; 127,1; 125,1; 123,2; 108,4; 69,8; 26,2. NMR spektra se shodují s literaturou.¹⁸⁸

4.3.2.3.4 3-Hydroxyoxindol (12b)



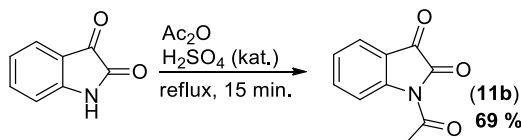
Látka byla připravena z isatinu (4,56 g, 31 mmol) a NaBH₄ (1,50 g, 19,8 mmol) v MeOH (60 ml) při teplotě 0 °C způsobem analogickým k 3-hydroxy-*N*-methyloxindolu (12a). Získaná látka byla triturována Et₂O (15 ml) při 5 °C.

Výtěžek: 2,3 g (50 %) bílé krystalické látky s b.t. 165 – 167 °C (lit.¹⁸⁹ udává 166 – 168 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,23 (bs, 1H, NH); 7,28 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 6,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 6,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, CH); 4,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, OH). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 178,1 (C=O); 142,3; 129,4; 129,1; 124,9; 121,7; 109,6; 69,3. NMR spektra se shodují s literaturou.¹⁹⁰

4.3.2.3.5 1-Acetyl-3-hydroxyoxindol (12c)

N-Acetylisatin (11b)



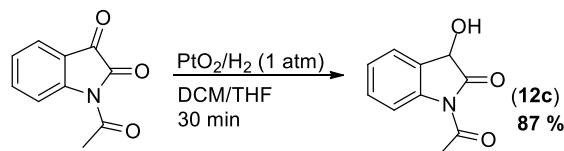
Reakce byla provedena pod inertní atmosférou.

Do 250 ml *Schlenkovy* baňky byl předložen isatin (20,0 g, 136 mmol) a suspendován v Ac₂O (69,4 g, 674 mmol, 5 ekv). Dále bylo přidáno katalytické množství konc. H₂SO₄ (0,5 ml) a reakční směs byla refluxována 15 minut. TLC analýza (*n*-hexan/EtOAc 1:1; *R_f* produktu = 0,6) prokázala úplné zreagování výchozího isatinu. Reakční směs byla ochlazená v lázni led+NaCl na –15 °C a při této teplotě udržována asi 0,5 h. Vyloučená látka byla zfiltrována na vakuu a koláč promyt EtOH (3 × 30 ml), který byl předem vychlazen na –20 °C. Surová látka (23,4 g) byla krystalizována ze směsi *n*-hexan/EtOAc 2:3 (cca 650 ml) s přídatkem karborafinu.

Výtěžek: 16,9 g (69 %) žluté krystalické látky s b.t. 141 – 142,5 °C (lit.¹⁹¹ udává 141 – 143 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,73 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 2,74 (s, 3H, CH₃).
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 180,1; 169,7; 157,9; 148,5; 138,9; 126,1; 125,2; 119,1; 118,2; 26,4.

1-Acetyl-3-hydroxyindolin-2-on (12c)

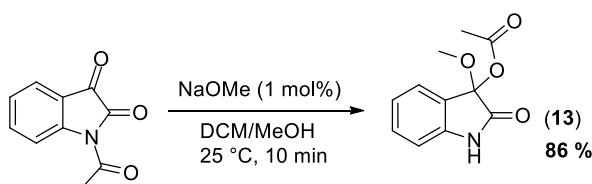


Do aparatury pro nízkotlakou hydrogenaci (promývačka, promývací nástavec s fritou porozity S2 sahající ke dnu nádoby, trubice s *Hoffmanovou* tlačkou, balonek) byl předložen *N*-acetylisatin (**11b**) (1 g, 5,3 mmol) a rozpuštěn ve směsi DCM (10 ml) a THF (45 ml). Aparatura byla propláchnuta inertem a dále přidán PtO₂ (*Adamsův* katalyzátor v neredukované formě, 60 mg). Takto připravená směs byla za intenzivního míchání sycena vodíkem při tlaku 1 atm po dobu 30 minut, dokud nedošlo k odbarvení směsi. Provedená TLC analýza (*n*-hexan/EtOAc 1:1; *R_f* produktu = 0,3) prokázala úplné zreagování výchozí látky. Poté byl katalyzátor odstraněn filtrací přes PTFE stříkačkový filtr (porozita 0,45 μm), filtrát byl zbaven rozpouštědel na vakuu. K olejovitému zbytku (1 g) byl přidán Et₂O (3 ml) a vzniklý roztok byl ponechán krystalizovat. Po vyloučení produktu byl přidán *n*-pentan (15 ml) a další Et₂O v takovém množství, aby se vytvořila míchatelná masa (3 ml). Suspenze byla zfiltrována přes nástavec s fritou (porozita S3) a získaná látka vysušena ve vakuu.

Výtěžek: 0,9 g (87 %) šedé krystalické látky s b.t. 183 – 184 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,22 – 7,31 (m, 1H, Ar-H); 5,19 (s, 1H, C-H); 3,42 (bs, 1H, OH); 2,65 (s, 3H, CH₃).

4.3.2.4 Bazicky katalyzovaný přesmyk *N*-acetylisatinu (**11b**) - 3-methoxy-2-oxoindolin-3-yl-acetát (**13**)



Před provedením vlastní reakce byl připraven čerstvý roztok methoxidu sodného (1M) rozpuštěním kovového sodíku (230 mg) v suchém MeOH (10 ml).

Do 250 ml baňky byl předložen *N*-acetylisatin (**11b**) (2,5 g, 13,2 mmol) a rozpuštěn ve směsi MeOH (75 ml) a DCM (25 ml). Poté byl přidán předem připravený methanolický roztok NaOMe (130 μ l, 0,13 mmol, 1 mol %). Reakční směs byla míchána 10 minut při 25 °C. Provedená TLC analýza (*n*-hexan/EtOAc 1:1; R_f produktu = 0,45) prokázala úplné zreagování výchozí látky. Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu, residuum rozpuštěno v EtOAc (100 ml) a vzniklý roztok promyt vodou (2 \times 40 ml) a solankou (40 ml). Po usušení bezv. Na₂SO₄ a filtraci byl roztok zahuštěn va vakuu na objem asi 20 ml. Poté byl přidán *n*-heptan (60 ml) a škrábáním stěny baňky skleněnou tyčinkou byla indukována krystalizace produktu. Po počátku krystalizace byla na vakuu odpařena ještě část solventu (asi 30 ml). Získaná suspenze byla ochlazena v lázni s ledem na 5 °C, zfiltrována na vakuu a filtrační koláč promyt *n*-pentanem (2 \times 10 ml).

Výtěžek: 2,5 g (86 %) bílé látky s b.t. 112,5 – 113,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,08 (bs, 1H, NH); 8,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,61 – 7,76 (m, 2H, Ar-H); 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 4,00 (s, 3H, OCH₃), 2,27 (s, 3H, CH₃).

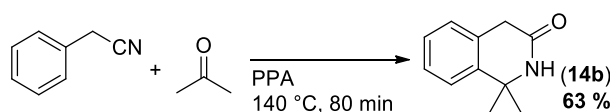
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190,3 (C=O); 169,5 (C=O); 163,9 (C_q); 142,7 (C_q); 137,2 (CH); 133,5 (CH); 122,6 (CH); 120,7 (CH); 116,9 (C_q); 53,0 (OCH₃), 25,5 (CH₃).

HRMS: pro pro C₁₁H₁₂NO₄ [M+H⁺] vypočteno: 222,0761; nalezeno: 222,0764.

Elementární analýza: pro C₁₁H₁₁NO₄ vypočteno: C: 59,73; H: 5,01; N: 6,33; nalezeno: C: 60,03; H: 4,98; N: 6,06.

4.3.2.5 Příprava 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**15b**)

1,1-Dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-on (**14b**)



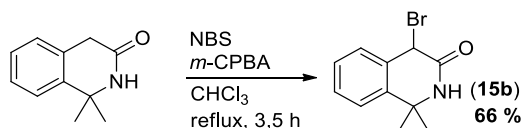
Do 1000 ml čtyřhrdlé baňky opatřené hřídelovým míchadlem, teplotním čidlem, příkápávací nálevkou s vyrovnáváním tlaku a chladičem s přívodem inertu byla předložena předem predehřátá (100 °C) PPA (115 % H₃PO₄; 450 g). Po transferu do baňky byla aparatura uzavřena, propláchnuta inertem a teplota v reakční baňce zvýšena na 130 °C. Během asi 3 min byl přidán benzylnitril (60 g, 0,51 mol). Směs byla míchána asi 10 minut, během této doby byla teplota zvýšena na 135 – 140 °C. Z příkápávací nálevky byl přidáván aceton (80 ml, 62,7 g, 1,08 mol) takovou rychlostí, aby se teplota udržovala v rozmezí 135 – 140 °C. Přidávání trvalo asi hodinu. Poté byla reakční směs zahřívána na stejnou teplotu 1 h, poté přidán další aceton (15 ml) a mícháno dalších 20 minut. Poté byla baňka s reakční směsí ochlazena

na cca 100 °C a obsah baňky vlit vody (1500 ml). Vzniklá směs byla míchána do homogenizace (5 min). Poté byla provedena extrakce DCM (3× 500 ml), spojené organické fáze promyty vodou (600 ml) a 5% roztokem NaHCO₃ (2 × 500 ml). Organická fáze byla vlita na fritu se silikagelem (60 g, asi 4 cm vysoký sloupec), který byl předem rozmíchán s EtOAc. Po filtraci byl silikagel promyt směsí EtOAc/MeOH 100/5 (1200 ml). Filtrát byl na vakuu zahuštěn na objem asi 50 ml a byl přidán Et₂O (250 ml). Vyloučená látka byla po 30 min. míchání izolována vakuovou filtrací a vysušena na vzduchu.

Výtěžek: 52,2 g (63 %) světle žluté látky s b.t. 131 – 131,5 °C (lit.¹⁹² uvádí 110 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,86 (bs, 1H, NH); 7,21 – 7,33 (m, 3H, Ar-H); 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-H); 3,65 (s, 2H, CH₂); 1,60 (s, 6H, 2 × CH₃). Spektrum se shoduje s literaturou.¹⁹² **EI-MS (70 eV), *m/z* (rel. int. %):** 175 (M, >5); 160 (100); 132 (30%); 117 (20).

4-Brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-on (15b)



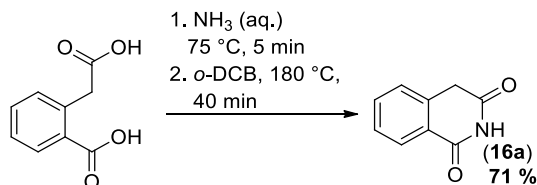
Do 250 ml baňky předložen 1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-on (**14b**) (4,10 g, 23,4 mmol) a rozpuštěn v CHCl₃ (150 ml, stabilizovaný amylenem). Dále byl přidán NBS (4,32 g, 24,3 mmol) a *m*-CPBA (0,6 g, kat. mn.; 70% w/w s H₂O, 10 mol%). Reakční směs byla refluxována 3,5 h. Dle TLC (*n*-hexan/EtOAc 1:1) reakční směs obsahovala pouze stopy výchozí látky (*R_f* = 0,6), hlavní produkt (*R_f* = 0,4) a minoritní podíl látky s *R_f* = 0,25 (nejspíše 4,4-dibromderivátu). Po ochlazení na 25 °C byla směs přelita do dělicí nálevky a extrahována vodou (50 ml), 3% vodným NaHCO₃ (40 ml), vodou (50 ml) a solankou (50 ml). Po odpaření rozpouštědla ve vakuu bylo residuum krystalizováno ze směsi ACN/THF 2:1 (60 ml).

Výtěžek: 3,9 g (66 %) bílé krystalické látky s b.t.: 206 – 207 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (bs, 1H, NH); 7,36 - 7,43 (m, 2H); 7,29 – 7,36 (m, 2H); 5,52 (s, 1H, CHBr); 1,72 (s, 3H, CH₃); 1,71 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167,3; 141,2; 131,5; 129,8; 129,5; 128,1; 124,6; 57,0; 41,7; 31,4; 30,4. **Elementární analýza:** pro C₁₁H₁₂BrNO; vypočteno: C: 51,99; H: 4,76; Br: 31,44; N: 5,51; nalezeno: C: 52,63; H: 4,77; Br: 31,10; N: 5,30. **HRMS:** pro C₁₁H₁₃BrNO [M+H⁺]; vypočteno: 254,0175, nalezeno: 254,0178.

4.3.2.6 Příprava 4-bromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionů (17a-b)

Isochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dion (16a)

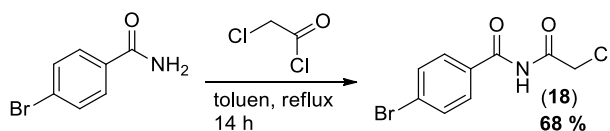


Do 100 ml kulaté baňky byla předložena kyselina homoftalová (10,0 g, 55,6 mmol) a pomalu přikapán vodný amoniak (25 %, 15 ml, 200 mmol). Suspenze byla pomalu zahřívána na teplotu 75 °C, kdy došlo k rozpuštění veškeré výchozí látky. Po ochlazení na 25 °C byly těkavé látky odpařeny ve vakuu. K residuu byl přidán další amoniak (10 ml, 134 mmol), směs za míchání zahřívána do rozpuštění a roztok poté do sucha odpařen ve vakuu. K residuu byl přidán *o*-dichlorbenzen (22 ml), baňka umístěna do topného bloku (DrySyn) a směs za míchání zahřívána na teplotu 175 – 180 °C po dobu 20 min. (bez chladiče). Poté byla teplota topného bloku zvýšena na 225 °C a *o*-DCB byl odpařen v proudu inertu; ten byl přiváděn dlouhou jehlou ke dnu baňky. Směs byla během 20 min. odpařena téměř do sucha. K residuu byl po ochlazení přidán MeOH (30 ml) a směs byla ochlazená v lázni s ledem. Vyloučená látka byla vakuově zfiltrována a promyta studeným (5 °C) MeOH (2 × 5 ml).

Výtěžek: 6,8 g (71 %) bílé krystalické látky s b.t. 237 – 238 °C (lit.¹⁹³ uvádí 236 – 238 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,30 (bs, 1H); 8,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,45 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 4,03 (s, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 171,1; 165,5; 136,8; 133,6; 128,0; 127,6; 127,3; 125,1; 36,1. NMR spektra se shodují s literaturou.¹⁹³

4-Brom-*N*-(2-chloracetyl)benzamid (18)

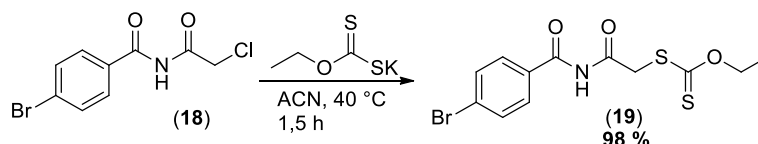


Do 500 ml baňky byl předložen 4-brombenzamid (20,0 g, 100 mmol) a suspendován v suchém toluenu (200 ml). Za míchání byl najednou přidán chloracetylchlorid (16,9 g, 11,9 ml, 150 mmol, 1,5 ekv.). Reakční směs byla za intenzivního míchání refluxována po dobu 14 h, po této době bylo TLC analýzou (SiO₂; *n*-hexan/EtOAc 1:1) potvrzeno zreagování veškerého 4-brombenzamidů (*R*_f = 0,45). Získaný roztok byl ochlazen na 5 °C a vyloučený produkt zfiltrován na vakuu, promyt studeným (5 °C) toluenem (2 × 25 ml) a vysušen ve vakuu.

Výtěžek: 18,9 g (68 %) bílé krystalické látky s b.t. 209 – 211 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,50 (bs, 1H, NH); 7,86 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,75 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 4,76 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 168,5; 165,8; 131,8; 131,7; 130,7; 127,2; 45,9.

S-(2-(4-Brombenzamido)-2-oxoethyl) O-ethyl karbonodithioát (19)

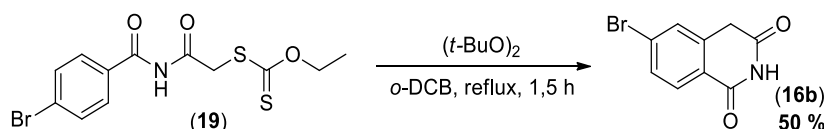


Ve 100 ml baňce byl imid **18** (12,5 g, 42 mmol) suspendován v suchém v ACN (110 ml). Po ohřevu na 50 °C byla za míchání přidána draselná sůl ethyl-xanthátu¹⁹⁴ (7,4 g, 46 mmol, 1,1 ekv.). Po krátké době (cca 5 min) došlo k odbarvení reakční směsi, ta byla dále míchána 1,5 h. Poté byla přilita voda (50 ml) a vyloučená látka vakuově zfiltrována, koláč promyt ACN (2 × 10 ml) a získaná látka vysušena na vakuu.

Výtěžek: 15,3 g (98 %) bílé krystalické látky s b.t. 157 – 158 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,51 (bs, 1H); 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,60 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,50 (s, 2H); 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 213,3; 168,6; 165,9; 132,0; 131,7; 130,7; 127,1; 70,8; 41,4; 13,6.

6-Bromoisochinolin-1,3(2H,4H)-dion (16b)



Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou.

Do 500 ml tříhdle baňky opatřené septem, vzdušným chladičem s přívodem inertu a příkapávací nálevkou s vyrovnáváním tlaku byl předložen xanthátimid **19** (18,5 g, 53 mmol) a suspendován v *o*-dichlorbenzenu (210 ml). Směs byla uvedena k mírnému refluxu (185 °C na sondě v DrySyn topném bloku) a udržována při téže teplotě po dobu 15 min. Z příkapávací nálevky byl poté pomalu přidán roztok (*t*-BuO)₂ (7,9 g, 54 mmol) v *o*-dichlorbenzenu (90 ml). Přidávání trvalo 90 minut. Po pomalém ochlazení na 5 °C došlo k vyloučení produktu, směs byla dále míchána při 5 °C po dobu 10 min. Vyloučená látka byla vakuově zfiltrována, promyta ledovým (5 °C) MeOH (15 ml), Et₂O (3 × 15 ml), *n*-pentanem (2 × 25 ml) a vysušena ve vakuu.

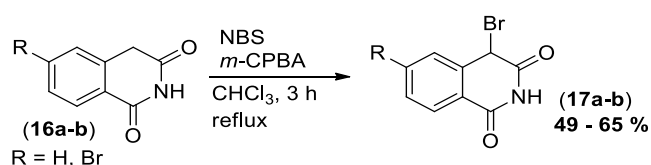
Výtěžek: 5,2 g (41 %) béžové látky s b.t. 281 – 283,5 °C (lit.¹⁹⁵ uvádí 278 – 280 °C).

Získaný matečný louh byl zbaven většiny těkavých látek (včetně *o*-DCB) ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 95$ °C; <2 mbar), zahuštěním na objem cca 15 ml. Poté byl přidán MeOH (20 ml) a vzniklá suspenze ochlazena na 25 °C. Vyloučená látka byla izolována vakuovou filtrací, promyta MeOH (5 ml) a Et₂O (2 × 10 ml). **Výtěžek:** 1,1 g (9 %) béžové látky s b.t. °C. 279 – 282 °C.

Celkový výtěžek: 6,3 g (50 %).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,38 (bs, 1H); 7,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,73 – 7,50 (m, 2H); 4,03 (s, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,6; 164,9; 139,1; 130,7; 130,4; 129,5; 127,5; 124,4; 35,8. NMR spektra se shodují s literaturou.¹⁹⁵

Bromace isochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionů (17a-b)



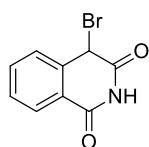
Laktam	Navážka [mmol]	V_{CHCl_3} [ml]	V_{ACN} [ml]	V_{THF} [ml]	Výtěžek [%]
17a	5	60	10	1	65
17b	11	135	70	30	49

Tabulka 12 – Bromace laktamů 16a-b.

Obecný postup:

Do 250 ml baňky byl předložen odpovídající isochinolin-1,3-dion **16a-b** (*n*, mmol) a suspendován v CHCl₃ (V_{CHCl_3} ; stab. amylenem). Dále byl přidán NBS (1 ekv.) a *m*-CPBA ($w = 0,75$; 10 mol%). Reakční směs byla refluxována 3 h. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu a residuum za varu rozpuštěno ve směsi ACN (V_{ACN}) a THF (V_{THF}). Směs byla míchána za chlazení v lázni s ledem po dobu 2 h. Vyloučená látka byla vakuově zfiltrována a promyta ACN (2 × 1 ml). Provedené experimenty shrnuje tabulka výše (**Tabulka 12**).

4-Bromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dion (17a)



Výtěžek: 0,8 g (65 %) světle hnědé krystalické látky s bodem tání 174 – 176 °C.

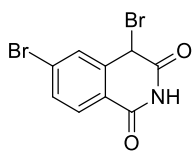
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,52 (s, 1H); 8,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,55 - 7,62 (m, 2H); 5,66 (s, 1H). **¹³C NMR (125 MHz,**

CDCl₃) δ (ppm): 167,6; 163,1; 136,5; 134,8; 130,1; 129,5; 129,2; 123,8; 38,1.

HRMS: Pro C₉H₇BrNO₂ [M+H⁺]; vypočteno: 239,9655; nalezeno: 239,9658.

Elementární analýza: pro C₉H₆BrNO₂ vypočteno: C: 45,03; H: 2,52; N: 5,83; Br: 33,29; nalezeno: C: 44,68; H: 2,56; N: 5,97; Br: 33,41.

4,6-Dibromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dion (17b)



Výtěžek: 1,7 g (49 %) béžové krystalické látky s bodem tání 194 – 196 °C.

¹H NMR (500 MHz, THF-*d*₈) δ (ppm): 10,78 (bs, 1H); 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,72 – 7,61 (m, 1H); 5,76 (s, 1H). **¹³C NMR**

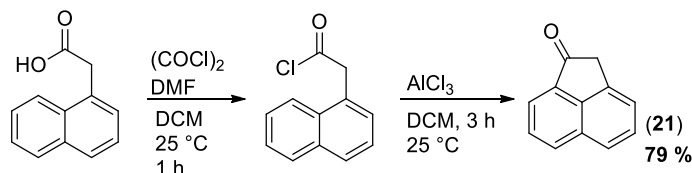
(125 MHz, THF-*d*₈) δ (ppm): 168,4; 163,9; 141,0; 133,8; 133,3; 131,0; 129,3; 124,9; 39,4.

HRMS: pro C₉H₆Br₂NO₂ [M+H]⁺; vypočteno: 318,8760; nalezeno: 318,8764. Majoritním signálem ve spektru je iont C₉H₆BrNO₂ [M+H-Br]⁺; vypočteno: 238,9576; nalezeno: 238,9580.

Elementární analýza: pro C₉H₅Br₂NO₂ vypočteno: C: 33,89; H: 1,58; N: 4,39; Br: 50,10; nalezeno: 34,12; H: 1,54; N: 4,28; Br: 50,02.

4.3.2.7 Pokusy o syntézu 3-brom-1*H*-benzo[*de*]chinolin-2(3*H*)-onu (20)

Acenaften-1(2*H*)-on (21)



Ve 250 ml baňce byl k roztoku kys. α -naftyloctové (14,6 g, 78 mmol) v DCM (160 ml) přidán DMF (0,25 ml). Během asi 10 minut byl dále po kapkách přidán oxalylchlorid (9,4 ml, 108 mmol, 1,4 ekv). Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při teplotě 25 °C. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu, residuum rozpuštěno v DCM (200 ml) a těkavé látky byly znovu odpařeny ve vakuu.

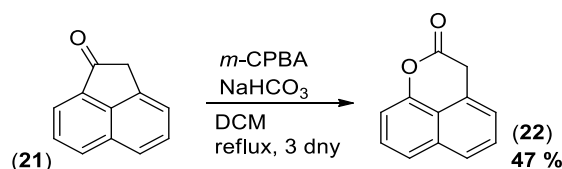
Surový acylchlorid byl rozpuštěn v DCM (105 ml) a za chlazení v lázni s vodou byl během 5 min. přidán AlCl₃ (17,1 g, 128 mmol). Reakční směs změnila barvu na žlutohnědou a byla dále míchána 3 h při teplotě 25 °C. Poté byla vlita na led (250 g) a směs ponechána stát přes noc. Druhý den byla suspenze přelita do dělicí nálevky, organická fáze oddělena a vodná fáze extrahována DCM (2 × 75 ml). Organická fáze byla promyta solankou (75 ml) a po usušení bezv. Na₂SO₄ bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Residuum bylo rozpuštěno v DCM (50 ml) a nalito na krátký sloupec z SiO₂ (ca 30 g). Sloupec byl promýván DCM, dokud vytékal žlutý eluát (ca 400 ml); na silikagelu zůstala zachycena vrstva hnědých balastních látek. Eluát byl odpařen ve vakuu.

Výtěžek: 10,4 g (79 %) žluté látky s b.t. 109 – 111 °C (lit.¹⁹⁶ uvádí 101 – 102 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,92 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,59 – 7,53 (m, 1H,

Ar-H); 7,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, Ar-H); 3,78 (s, 2H, CH₂). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 202,9 (C=O); 142,8; 134,9; 134,5; 131,4; 130,8; 128,3; 127,9; 123,8; 121,3; 120,9; 41,9. Spektra se shodují s literaturou.¹⁹⁶ EI-MS (70 eV, m/z): 168 (M⁺), 140, 113.

Benzo[de]chromen-2(3H)-on (22)

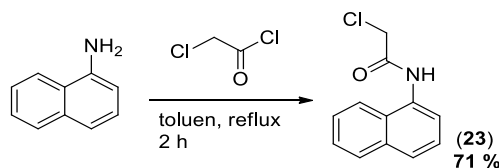


Do 250 ml baňky opatřené chladičem Findenser® byl předložen acenaftenon **21** (2,5 g, 15 mmol) a rozpuštěn v DCM (80 ml). Dále byl přidán NaHCO₃ (10,9 g, 130 mmol) a kyselina *m*-chlorperoxybenzoová ($w = 0,75$, 11 g, 48 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a refluxována 3 dny. Poté byla provedena filtrace přes vrstvu cellitu, filtrační koláč promyt DCM (3 × 20 ml). Získaný filtrát byl promyt 2 % vodným Na₂SO₃ (50 ml), 5 % vodným NaHCO₃ (40 ml) a solankou (25 ml). Po vysušení bezv. Na₂SO₄ byl získaný roztok odpařen s neporézní aluminou (10 g). Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂ (krátký sloupec, cca 12 cm); MF: PET/EtOAc 9:1.

Výtěžek: 1,3 g (47 %) bílé krystalické látky s b.t. 118 – 120 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,46 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,81 (s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203,0; 142,9; 134,9; 134,6; 131,4; 130,9; 128,3; 128,0; 123,9; 121,4; 121,0; 42,0. Spektra se shodují s literaturou.¹⁹⁶

2-Chlor-*N*-(naftalen-1-yl)acetamid (23)

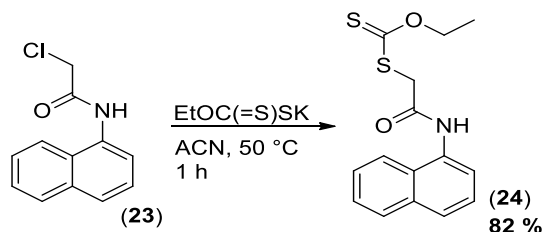


Do 500 ml kulaté baňky byl předložen α -naftylamin (14,3 g; 100 mmol) a rozpuštěn v suchém toluenu (300 ml). Dále byl přidán chloroacetylchlorid (10,5 ml, 14,9 g, 132 mmol, 1,3 ekv.) a reakční směs byla refluxována po dobu 2 h, po které TLC analýza (SiO₂; *n*-hexan/EtOAc 2:1) prokázala úplné zreagování výchozí látky. Reakční směs byla ochlazena na 10 °C v lázni s ledem a vyloučená látka izolována vakuovou filtrací. Filtrační koláč byl promyt toluenem (75 ml), vodou (3 × 50 ml) a Et₂O (2 × 50 ml).

Výtěžek: 15,7 g (71 %) fialové krystalické látky s b.t. 164 – 165,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,30 (s, 1H); 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,98 – 7,93 (m, 1H); 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,50 – 7,61 (m, 3H), 4,46 (s, 2H).
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 165,8; 133,8; 132,9; 128,3; 127,9; 126,3; 126,2; 126,0; 125,7; 122,7; 122,1; 43,5.

***O*-Ethyl-*S*-(2-(naftalen-1-ylamino)-2-oxoethyl)karbodithioát (24)**

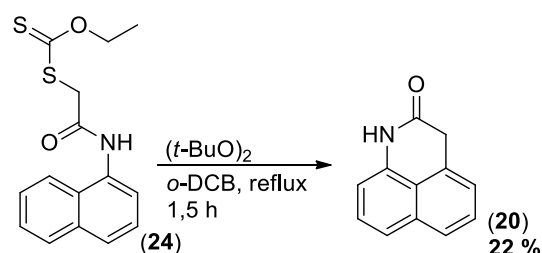


Do 500 ml baňky byl předložen xanthát **23** (20,0 g; 91 mmol) a suspendován v ACN (285 ml). Po ohřevu na 50 °C byl v jedné dávce přidán ethyl-xanthát draselný (16,0 g, 100 mmol). Po asi 30 min reakční směs ztuhla a byla naředěna vodou (150 ml). Látka byla izolována vakuovou filtrací, filtrační koláč byl promyt ACN (3 × 10 ml). Surová látka byla zkrystalizována ze směsi MeOH/acetone 3:1 (cca 100 ml) s přidávkem karborafinu.

Výtěžek: 22,8 g (82 %) bílé krystalické látky s b.t. 139 – 140,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,31 (bs, 1H); 8,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 8,00 – 7,88 (m, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,52 – 7,59 (m, 2H); 7,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,65 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,32 (s, 2H); 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 213,5; 165,9; 133,8; 133,3; 128,3; 127,9; 126,2; 126,0; 125,7; 122,8; 121,8; 70,7; 39,7; 13,7.

1*H*-Benzo[*de*]chinolin-2(3*H*)-on (20)



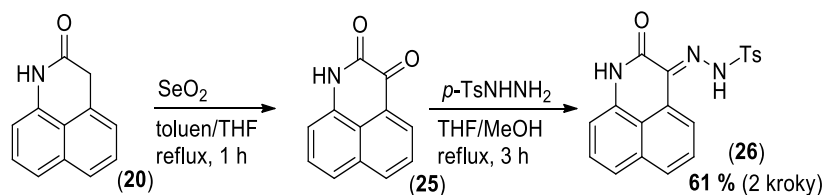
Do 1000 ml tříhrdlé baňky opatřené přívodem inertu, vzdušným chladičem a 250 ml přikapávací nálevkou s vyrovnáváním tlaku byl předložen xanthát **24** (18,3 g, 60 mmol) a suspendován v 1,2-dichlorbenzenu (250 ml). Směs byla uvedena k mírnému refluxu (185 °C na sondě v DrySyn) a udržována při téže teplotě po dobu 10 min. Z přikapávací nálevky byl poté přidán roztok (*t*-BuO)₂ (9,07 g, 62 mmol) v 1,2-dichlorbenzenu (180 ml). Přidávání

trvalo asi 90 minut. Poté byla reakční směs ochlazena na 25 °C a přidán Et₂O (500 ml). Za míchání byla reakční směs ochlazena v lázni s ledem na 5 °C a při této teplotě udržována 10 minut. Došlo k vyloučení hnědé balastní látky, která byla zfiltrována na vakuu a filtrační koláč promyt Et₂O (20 ml). Filtrát byl odpařen na vakuu (97 °C na lázni; <1 mbar). Odparek (1,97 g) byl míchán s DCM (95 ml) po dobu 10 min. Nerozpuštěná látka byla zfiltrována na vakuu a promyta DCM (2 × 10 ml).

Výtěžek: 2,4 g (22 %) žluté látky s b.t. 228 – 232 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,62 (bs, 1H); 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,49 – 7,38 (m, 2H); 7,37 – 7,31 (m, 1H); 7,26 (dd, *J* = 7,1, 1.0 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,09 (s, 2H). **¹³C NMR (125 MHz DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,5; 136,6; 133,2; 130,7; 127,0; 127,0; 125,4; 124,2; 121,0; 119,0; 108,5; 35,9. **HRMS:** pro C₁₂H₁₀NO [M+H⁺]; vypočteno: 184,0757, nalezeno: 184,0759. **Elementární analýza:** pro C₁₂H₉NO vypočteno: C: 78,67; H: 4,95; N: 7,65; nalezeno: C: 78,92; H: 4,88; N: 7,41. **EI-MS (70 eV, *m/z*):** 183 (M⁺), 154, 127, 77.

(*E/Z*)-4-Methyl-*N'*-(2-oxo-1*H*-benzo[*de*]chinolin-3(2*H*)-yliden)benzenesulfonhydrazid (26)



a) 1*H*-Benzo[*de*]chinolin-2,3-dion (25)

Do 250 ml b. tříhrdlé baňky opatřené chladičem, přívodem inertu a zátkou byl předložen laktam **20** (1,16 g; 6,3 mmol) a suspendován ve směsi THF (45 ml) a toluenu (65 ml). Po zahřátí na 80 °C (DrySyn) byl ve třech dávkách během 15 min přidán SeO₂ (0,91 g; 8,20; 1,3 ekv). Poté byla reakční směs udržována další 1 h na teplotě refluxu. Po odstavení zdroje tepla byl přidán Na₂SO₃ (0,5 g) a za míchání byla reakční směs ponechána zchladnout na 25 °C. Poté byla provedena filtrace přes krátkou (l = 3 cm) vrstvu Al₂O₃ (neutrální dle *Brockmanna*, aktivita I). Filtrační koláč byl promyt směsí DCM/MeOH 5:1 (300 ml). Filtrát byl odpařen ve vakuu.

Výtěžek: 0,9 g hnědé látky. Dle ¹H NMR látka obsahovala asi 30 % nečistot a byla použita v následujícím reakčním stupni bez dalšího čištění.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,92 (bs, 1H, NH); 8,43 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H); 8,39 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,84 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H).

**b) (*E/Z*)-4-Methyl-*N'*-(2-oxo-1*H*-benzo[*de*]chinolin-3(2*H*)-yliden)benzensulfon-
-hydrazid (**26**)**

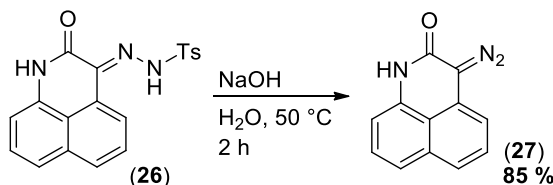
Ve 250 ml baňce byl k roztoku dionu **25** (0,84 g, 4,26 mmol) ve směsi THF/MeOH 1:1 (110 ml) přidán *p*-TsNHNH₂ (0,80 g, 4,30 mmol). Reakční směs byla refluxována po dobu 2 h. Poté byla provedena TLC analýza (SiO₂, MF: DCM/MeOH 20:1), která prokázala zreagování výchozí látky ($R_f = 0,20$). Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu. Residuum bylo rozpuštěno v DCM (200 ml) odpařeno s neporezní aluminou (5 g). Produkt byl izolován sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂ ($l = 20$ cm); MF: PET/EtOAc 3:2).

Výtěžek: 0,95 g (61 %) žluté látky s b.t.: 164 – 166 °C.

¹H NMR (500 MHz DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,73 (bs, 1H, NH); 11,72 (bs, 1H, NH); 8,03 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, Ar-H); 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); 7,66 – 7,56 (m, 2H, Ar-H); 7,47 – 7,40 (m, 3H, Ar-H); 7,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-H); 2,37 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 160,1; 144,5; 135,5; 133,3; 133,1; 133,1; 130,2; 129,7; 128,2; 127,8; 127,6; 127,3; 122,9; 121,0; 118,5; 111,2; 21,2. Pozn.: Látka je směsí *E/Z* izomerů v poměru asi 5:1; uveden je pouze výčet signálů dominantní formy (*Z*).

3-Diazo-1*H*-benzo[*de*]chinolin-2(3*H*)-on (27**)**



Do 250 ml baňky byl předložen tosylhydrazon **26** (0,95 g, 2,60 mmol) a suspendován ve vodě (70 ml). Dále byl přidán roztok NaOH (1,04 g, 26 mmol, 10 ekv.) ve vodě (10 ml). Reakční směs byla intenzivně míchána a zahřívána na teplotu 50 °C po dobu 2 h. Po ochlazení na 25 °C byla provedena extrakce CHCl₃ (4 × 150 ml), organická fáze byla promyta solankou (100 ml) a po vysušení bezv. Na₂SO₄ odpařena ve vakuu. Residuum (0,52 g) bylo rozpuštěno ve směsi CHCl₃/MeOH 3:1 (40 ml) a odpařeno s neporézním Al₂O₃ (5 g). Látka byla izolována flash chromatografií; SF: SiO₂ (25 g), MF A: CHCl₃, MF B: MeOH; gradient 0-8 % složky B během 20 min.

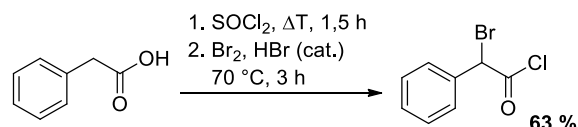
Výtěžek: 0,46 g (85 %) hnědé látky s b.t. 121 - 124 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,84 (bs, 1H, NH); 7,49 – 7,45 (m, 1H, Ar-H); 7,45 – 7,40 (m, 1H, Ar-H); 7,37 – 7,29 (m, 2H, Ar-H); 7,00 – 6,96 (m, 1H, Ar-H); 6,80 – 6,76 (m, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 160,8 (C=O); 136,6 (C_q); 134,2

(C_q); 128,1 (C-H); 128,0 (C-H); 123,4 (C-H); 122,0 (C_q); 120,5 (C-H); 117,2 (C_q); 115,0 (C-H); 108,7 (C-H); 67,2 (C=N₂). Za účelem provedení elementární analýzy byla provedena krystalizace vzorku látky ze směsi CHCl₃/EtOH 5:1. **Elementární analýza:** pro C₁₂H₇N₃O vypočteno: C: 68,89; H: 3,37; N: 20,09; nalezeno: C: 68,68; H: 3,39; N: 20,20.

4.3.2.8 Příprava *N*-subst. 2-bromfenylacetamidů (28a-d)

2-Brom-2-fenylacetylchlorid



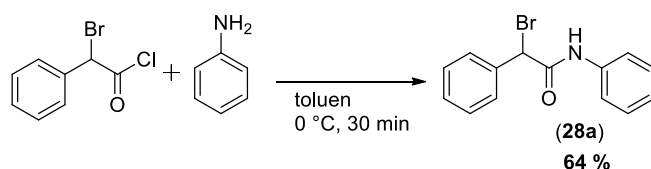
Látka byla připravena podle literatury¹⁹⁷ modifikovaným postupem.

Do 250 ml kulaté baňky byla předložena kyselina fenylactová (10,9 g, 80 mmol) a k ní přidán SOCl₂ (30 ml, 414 mmol). Reakční směs byla zahřívána na 60 °C pod chladičem s nasazenou chlorkalciovou zátkou po dobu 1,5 h. Po ochlazení na cca 35 °C byl přidán Br₂ (4,8 ml, 96 mmol, 1,2 ekv.) a HBr (48 % vodný roztok, 5 kapek). Reakční směs byla dále zahřívána na 60 °C po dobu 1 h a poté 2 h na 70 °C. Konverze výchozí látky byla sledována pomocí GC-MS, kdy byl vzorek reakční směsi (cca 30 μl) rozložen smícháním s MeOH (1,5 ml); analyzován byl poměr mezi methyl-fenylacetátem a methyl-2-brom-2-fenylacetátem. Po dosažení konverze >95% byly těkavé látky (cca 15 ml) oddestilovány na Mi-So nástavci a residuum destilováno za vakua přes krátkou vpichovou kolonu.

Výtěžek: 10,7 g (63 %) světle oranžové olejovité látky s b.v. 125 °C/12 mbar.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,42 – 7,48 (m, 2H, Ar-H); 7,41 – 7,35 (m, 3H, Ar-H); 5,66 (s, 1H, CHBr). Pozn.: ¹H NMR bylo měřeno v CDCl₃, který byl zbaven vody stáním nad bezv. K₂CO₃ po dobu 48 h a filtrací přes smotek vaty.

2-Brom-*N*,2-difenylacetamid (28a)



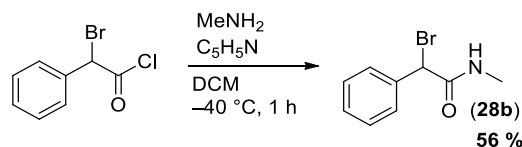
Připraveno podle literatury¹⁹⁸ s modifikací spočívající v krystalizaci surového produktu z ACN. Reakce byla provedena v toluenu namísto toxického benzenu.

Do roztoku α -brom-2-fenylacetylchloridu (2,14 g, 10 mmol) v suchém toluenu (15 ml) byl za chlazení v ledové lázni (5 °C) přikapán roztok čerstvě destilovaného anilinu (0,93 g, 10 mmol) v suchém toluenu (5 ml). Přidání bylo provedeno asi během pěti minut. Po přidání veškerého roztoku anilinu reakční směs během asi dalších 5 min. zcela ztuhla a stala se nemíchatelnou, byla ponechána doreagovat dalších 20 minut. Těkavé látky byly opařeny ve vakuu a residuum bylo rozmícháno s toluenem (20 ml). Následovalo opětovné odpaření na vakuu. Residuum bylo rozpuštěno v horkém (70 °C) ACN (25 ml) a vzniklý roztok byl ochlazen ve směsi CO₂ (s) + aceton na cca -40 °C. Během asi 15 minut se začal vylučovat produkt. Baňka s roztokem byla ponechána krystalizovat při -40 °C další hodinu. Vyloučená látka byla poté zfiltrována na vakuu, promyta ACN (5 ml) vychlazeným na -40 °C a vysušena na vakuu.

Výtěžek: 1,4 g (49 %) bílé krystalické látky s b.t. 141,5 – 143 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (bs, 1H); 7,48 – 7,56 (m, 4H); 7,29 – 7,42 (m, 5H); 7,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 5,55 (s, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 165,1; 137,0; 137,0; 129,3; 129,1; 128,4; 125,2; 120,0; 51,7. **HRMS:** pro C₁₄H₁₃BrNO [M+H⁺] vypočteno: 290,0175; nalezeno 290,0179. **Elementární analýza:** pro C₁₄H₁₂BrNO vypočteno: C: 57,95; H: 4,17; N: 4,83; Br: 27,54; nalezeno: C: 58,19; H: 4,19; N: 4,97; Br: 27,18.

***N*-Methyl-2-brom(fenyl)acetamid (28b)**

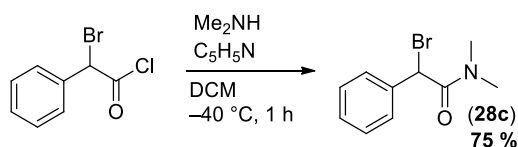


Do 100 ml baňky byl předložen suchý DCM (20 ml), methylamin (2M v THF, 5 ml, 10 mmol) a pyridin (0,97 ml, 12 mmol). Roztok byl ochlazen na -40 °C ve směsi aceton + CO₂ (s) a přes septum byl přidán roztok α -bromfenylacetylchloridu (2,14 g, 10 mmol) v DCM (10 ml). Přidávání trvalo 10 minut, poté byla reakční směs vyjmuta z lázně a míchána další 1 h. Poté byl přilít DCM (50 ml) a roztok přelit do dělicí nálevky. Roztok byl promyt zředěnou HCl (5:1, 75 ml), vodou (2 \times 40 ml), 5% NaHCO₃ (40 ml), vodou (40 ml) a solankou (40 ml). Po usušení bezv. Na₂SO₄ byla organická fáze odpařena ve vakuu. Surový produkt (1,9 g) byl krystalizován ze směsi CHCl₃/hexan (1:2, 22 ml).

Výtěžek: 1,2 g (52 %) bílé krystalické látky s b.t. 94 – 96 °C (lit.¹⁹⁹ uvádí 99 – 100 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,41-7,46 (m, 2H, Ar-H); 7,30-7,40 (m, 3H, Ar-H); 6,70 (bs, 1H, NH); 2,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H, CH₃). Spektrum se shoduje s literaturou.¹⁹⁹

2-Brom-*N,N*-dimethyl-2-fenylacetamid (28c)

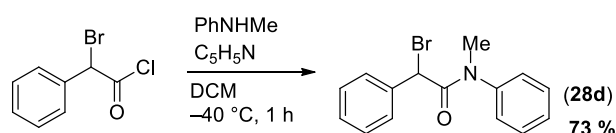


Připraveno postupem analogickým pro syntézu *N*-Methyl-2-brom(fenyl)acetamidu (28a), k reakci s acylchloridem byl použit dimethylamin (2M v THF, 5 ml, 10 mmol).

Výtěžek: 1,8 g (75 %) světle hnědé olejovité látky.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,52 – 7,56 (m, 1H); 7,45 – 7,52 (m, 1H); 7,42 – 7,29 (m, 3H); 5,71 a 5,74 (2 × s, celkem 1H); 3,00 a 3,04 (2 × s, celkem 6H). Pozn.: ¹H NMR spektrum obsahuje dva rotamery. **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 167,0; 136,1; 128,8; 128,6; 127,9; 46,9; 37,4; 36,5. Pozn.: ¹³C NMR spektrum obsahuje dva rotamery (bržděná rotace amidu).

2-Brom-*N*-methyl-*N*,2-difenylacetamid (28d)

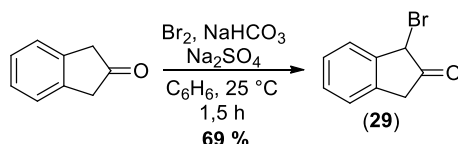


Připraveno postupem analogickým pro syntézu *N*-Methyl-2-brom(fenyl)acetamidu (28a), jako k reakci byl použit čerstvě destilovaný *N*-methylanilin (1,07 g, 10 mmol).

Výtěžek: 2,23 g (73 %) světle hnědé olejovité látky.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,41 – 7,47 (m, 2H), 7,36 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,27 (m, 3H), 7,05 – 7,25 (vbs, 2H), 5,34 (s, 1H), 3,29 (s, 3H). Spektrum se shoduje s literaturou.²⁰⁰

4.3.2.9 Syntéza 1-brom-1*H*-inden-2(3*H*)-onu (29)



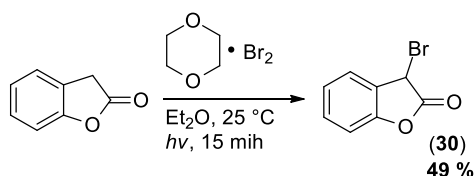
Do 250 ml baňky⁶⁶ opatřené příkapávací nálevkou s vyrovnáváním tlaku a chlorkalciovou zátkou byl předložen indan-2-on (6,0 g, 45,4 mmol) a rozpuštěn v suchém benzenu (90 ml). Dále byl přidán jemně rozetřený NaHCO₃ (4,6 g, 55 mmol) a bezv. Na₂SO₄ (2,3 g, 16 mmol). Do příkapávací nálevky byl předložen roztok Br₂ (2,50 ml, 48,6 mmol) v suchém benzenu (15 ml). Nejprve bylo k suspenzi přidáno několik kapek roztoku bromu a reakční směs byla ponechána míchat do odbarvení (cca 5 min). Poté byl po kapkách přidán

zbytek roztoku bromu během 20 min. Výsledný roztok byl dále ponechán míchat za laboratorní teploty po dobu 1,5 h. Reakční směs byla poté zfiltrována přes suspenzi NaHCO_3 v C_6H_6 . Filtrační koláč byl promyt dalším benzenem (3×10 ml) a získaný filtrát byl odpařen ve vakuu. Surová látka byla zkrystalizována z MeOH (16 ml) při -20 °C.

Výtěžek: 6,6 g (69 %) bílé krystalické látky s b.t. $86 - 89$ °C (lit.⁶⁶ uvádí $86 - 87,5$ °C).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,55 – 7,50 (m, 1H, Ar-H); 7,40 – 7,34 (m, 2H, Ar-H); 7,34 – 7,29 (m, 1H, Ar-H); 5,41 (s, 1H, CH); 3,75 (d, $J = 22,4$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2), 3,57 (d, $J = 22,3$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH_2). **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 207,5; 138,6; 136,7; 130,1; 128,4; 126,5; 125,2; 46,8; 40,4. ^1H NMR spektrum se shoduje s literaturou²⁰¹, ^{13}C NMR spektrum nebylo dosud publikováno.

4.3.2.10 Syntéza 3-brombenzofuran-2(3H)-onu (30)

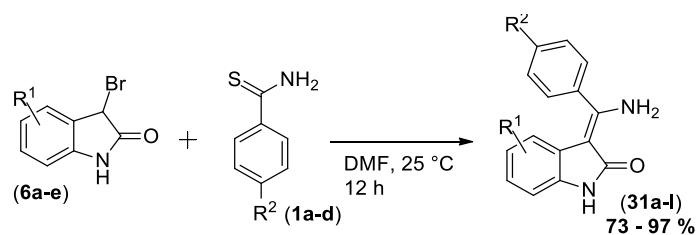


Do 100 ml baňky byl předložen²⁰² benzofuran-2(3H)-on (2,7 g, 20,1 mmol) a rozpuštěn v Et_2O (15 ml). V jedné dávce byl poté přidán čerstvě připravený dioxan dibromid²⁰³ (5,0 g, 20,3 mmol) v Et_2O (20 ml). Baňka s reakční směsí byla poté ozařována UV lampou (10 W LED lampa, 370 nm) po dobu 15 min, během této doby došlo k odbarvení roztoku. Reakční směs byla poté přelita do dělicí nálevky a promyta vodou (2×20 ml) a solankou (30 ml). Po usušení bezv. Na_2SO_4 byly těkavé látky odpařeny ve vakuu. Residuum bylo krystalizováno ze směsi *n*-heptan + EtOAc (10:1, 55 ml).

Výtěžek: 2,1 g (49 %) žluté krystalické látky s b.t. $90 - 93$ °C (lit.²⁰² uvádí $95 - 96$ °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,49 – 7,36 (m, 2H, Ar-H); 7,29 – 7,20 (m, 1H, Ar-H); 7,17 – 7,06 (m, 1H, Ar-H); 5,49 (s, 1H, CH).

4.3.3 Eschenmoserova reakce 3-bromoxindolů 6a-e s thiobenzamidů 1a-d



Látka	R ¹	R ²	Metoda zpracování	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
31a	H	H	a	88	239-240
31b	H	OMe	a	82	229,5-231
31c	H	Cl	a	93	237-238,5
31d	H	CF ₃	a	97	244-245
31e	5-Me	CF ₃	a	93	234-236
31f	5-Cl	OMe	a	73	235-237
31g	5-Cl	Cl	a	90	281,5-283
31h	5-Cl	CF ₃	a	76	235-238
31i	6-Cl	Cl	a	94	228-229,5
31j	6-Cl	CF ₃	a	78	292-295
31k	5-NO ₂	H	b	79	296-298
31l	5-NO ₂	Cl	b	78	>370

Tabulka 13 – ECR 3-bromoxindolů (6a-e) s prim. thioamidů 1a-d.

Obecný postup:

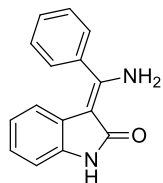
Do 20 ml HeadSpace vialky byl předložen subst. thioamid **1a-d** (2 mmol) a rozpuštěn v min. mn. suchého DMF (1 – 2,5 ml). K němu byl přidán roztok odpovídajícího subst. 3-bromoxindolu (**6a-e**) (2 mmol) a reakční směs byla míchána 12 h při 25 °C. Takto získané reakční směsi byly dále zpracovány postupy a) nebo b), viz dále.

Postup a) Byl přidán TEA (560 µl, 4 mmol, 2 ekv.) a po 5 min. míchání byla reakční směs vlita do vody (100 ml). Byla provedena extrakce DCM (3 × 50 ml), o.f. promyta vodou (2 x 40 ml), solankou (40 ml) a po usušení bezv. Na₂SO₄ bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Získané surové látky byly znovu rozpuštěny v DCM (100 ml), odpařeny s neporézním Al₂O₃ (10 g) a dále čištěny flash chromatografií.

Postup b) Po zreagování výchozí látky byla reakční směs vlita do studené (-10 °C) směsi EtOAc/EtOH (20:1; 80 ml) a při této teplotě dále míchána 30 minut. Vyloučená látka byla zfiltrována na vakuu a promyta EtOAc (2 x 5 ml). Takto získaná surová látka byla rozpuštěna ve vroucí směsi CHCl₃/MeOH (5:1, asi 125 – 150 ml) a prolita přes krátký

slopec silikagelu (ca 5 cm; z důvodu odstranění balastní síry). Silikagel byl promyt další směsí $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5:1, 50 ml) a získaný filtrát odpařen ve vakuu.

(Z)-3-[Amino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31a)

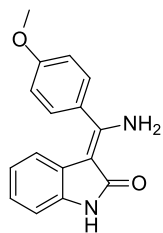


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 20 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 416 mg (88 %) žluté krystalické látky s b.t. 239 – 240 °C (EtOH).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,36 (s, 1H, CONH); 9,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 8,03 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 7,58 (dd, $J = 9,4, 4,9$ Hz, 3H, AA'XX' + Ar-H); 7,56 – 7,44 (m, 2H, Ar-H); 6,86 – 6,74 (m, 2H, AA'XX'); 6,51 (dd, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1H, Ar-H); 6,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H). **HRMS:** pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočteno: 237,1028; nalezeno: 237,1028. Spektrum se shoduje s literaturou.¹²⁷

(Z)-3-[Amino(4-methoxyfenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31b)

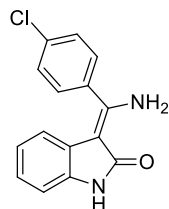


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 30 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 437 mg (82 %) světle žluté látky s b.t. 229,5 – 231 °C (toluen:MeOH).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,34 (s, 1H, CONH); 9,47 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 7,91 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, AA'XX'); 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, AA'XX'); 6,88 – 6,72 (m, 2H, Ar-H); 6,57 (dd, $J = 10,6, 4,1$ Hz, 1H, Ar-H); 6,24 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,3; 160,7; 160,5; 136,0; 129,6; 127,9; 124,9; 122,3; 119,5; 117,3; 114,3; 108,7; 93,7; 55,4. **HRMS:** pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: vypočteno: 267,1134; nalezeno: 267,1132.

(Z)-3-[Amino(4-chlorofenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31c)



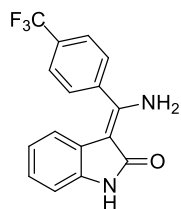
Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 40 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 504 mg (93 %) žluté látky s b.t. 237,5 – 238,5 °C (toluen:MeOH).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,39 (s, 1H, CONH); 9,41 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 8,03 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, AA'XX'); 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, AA'XX'); 6,91 – 6,77 (m, 2H, Ar-H); 6,57 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H); 6,07 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,2; 158,9; 136,2; 134,8;

134,5; 123,0; 129,1; 124,4; 122,7; 119,7; 117,2; 108,9; 94,0. **HRMS:** pro $C_{15}H_{12}ClN_2O$ $[M+H]^+$: vypočteno: 271,0638; nalezeno: 271,0637.

(Z)-3-[Amino(4-trifluormethylfenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31d)

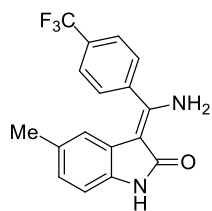


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 80 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 589 mg (97 %) žluté látky s b.t. 244 – 245 °C (toluen).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,43 (s, 1H, CONH); 9,43 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ NH₂); 8,09 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ NH₂); 7,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, AA'XX'); 7,77 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, AA'XX'); 6,94 – 6,74 (m, 2H, Ar-H); 6,55 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, Ar-H); 5,95 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H). Spektrum se shoduje s literaturou.¹²⁷ **HRMS:** pro $C_{16}H_{12}F_3N_2O$ $[M+H]^+$: vypočteno: 305,0902; nalezeno: 305,0902.

(Z)-3-[Amino(4-trifluormethylfenyl)methyliden]-5-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31e)

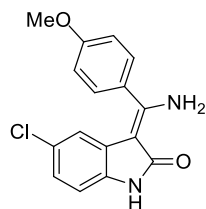


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 80 % složky B během 15 min.

Výtěžek: 590 mg (93 %) žluté látky s b.t. 234 – 236 °C (*n*-heptan:toluen).

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,31 (s, 1H, CONH); 9,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH₂); 8,06 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH₂); 7,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, AA'XX'); 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, AA'XX'); 6,67 (dt, $J = 7,9, 4,3$ Hz, 1H, Ar-H); 5,68 (s, 1H, Ar-H); 1,93 (s, 3H, CH₃). **^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,5; 158,4; 139,9; 134,5; 130,6 (q, $^2J_{C-F} = 32,0$ Hz); 129,3; 128,0; 126,1 (q, $^3J_{C-F} = 3,7$ Hz); 124,5; 124,3 (q, $^1J_{C-F} = 270$ Hz); 123,6; 118,1; 108,9; 94,5; 21,4. **HRMS:** pro $C_{17}H_{14}F_3N_2O$ $[M+H]^+$: vypočteno: 319,1058; nalezeno: 319,1059.

(Z)-3-[Amino(4-methoxyfenyl)methyliden]-5-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31f)



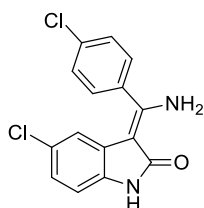
Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 50 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 439 mg (73 %) žluté látky s b.t. 235 – 237 °C (toluen:MeOH; trituration *n*-pentanem).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,48 (s, 1H, CONH); 9,54 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ NH₂); 8,21 (s, 1H, $\frac{1}{2}$ NH₂); 7,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, AA'XX'); 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, AA'XX'); 6,85 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H, Ar-H); 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, Ar-H); 6,13 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, Ar-H); 3,87

(s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,2; 161,7; 161,0; 134,5; 129,6; 127,3; 126,8; 123,7; 121,5; 116,6; 114,4; 109,8; 93,0; 55,5. HRMS: pro C₁₆H₁₄ClN₂O₂ [M+H]⁺: vypočteno: 301,0744; nalezeno: 301,0744. Elementární analýza: pro C₁₆H₁₃ClN₂O₂ vypočteno: C: 63,90; H: 4,36; N: 9,31; Cl: 11,79; nalezeno: C: 63,70; H: 4,37; N: 9,31; Cl: 11,79.

(Z)-3-[Amino(4-chlorfenyl)methyliden]-5-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31g)

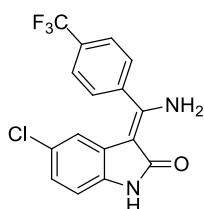


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO₂ (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 40 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 550 mg (90 %) žluté látky s b.t. 281,5 – 283 °C (EtOH:H₂O).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H, CONH); 9,51 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, ½ NH₂); 8,35 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H, ½ NH₂); 7,76 – 7,65 (m, 2H, AA'XX'); 7,65 – 7,53 (m, 2H, AA'XX'); 6,87 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H, Ar-H); 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 5,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, Ar-H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,2; 160,4; 135,4; 135,0; 134,1; 130,1; 129,5; 126,6; 124,0; 122,1; 116,7; 110,2; 93,5. HRMS: pro C₁₅H₁₁Cl₂N₂O [M+H]⁺: vypočteno: 305,0249; nalezeno: 305,0251. Elementární analýza: pro C₁₅H₁₀Cl₂N₂O vypočteno: C: 59,04; H: 3,30; N: 9,18; Cl: 23,24; nalezeno: C: 59,41; H: 3,17; N: 8,95; Cl: 22,92.

(Z)-3-[Amino(4-trifluormethylfenyl)methyliden]-5-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31h)

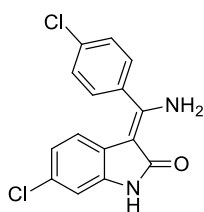


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO₂ (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 80 % složky B během 15 min.

Výtěžek: 715 mg (76 %) žluté látky s b.t. 235 – 238 °C (toluen:MeOH; trituration *n*-pentanem).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,58 (s, 1H, CONH); 9,52 (s, 1H, ½ NH₂); 8,41 (s, 1H, ½ NH₂); 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, AA'XX'); 7,78 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, AA'XX'); 6,87 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H, Ar-H); 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 5,76 (s, 1H, Ar-H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,0; 159,6; 139,1; 135,0; 130,7 (q, ²*J*_{C-F} = 32,1 Hz); 129,0; 126,1 (q, ³*J*_{C-F} = 5,0 Hz); 124,0 (q, ¹*J*_{C-F} = 270 Hz); 123,8; 122,1; 116,5; 110,0; 93,5. HRMS: pro C₁₆H₁₁ClF₃N₂O [M+H]⁺: vypočteno: 339,0512; nalezeno: 339,0516.

(Z)-3-[Amino(4-chlorfenyl)methyliden]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31i)

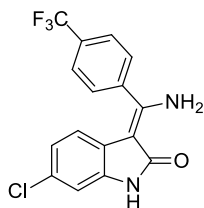


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO₂ (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 60 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 574 mg (94 %) žluté látky s b.t. 228 – 229,5 °C (MeOH:H₂O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,54 (s, 1H, CONH); 9,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, ½ NH₂); 8,23 (s, 1H, ½ NH₂); 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, AA'XX'); 7,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, AA'XX'); 6,81 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar-H); 6,62 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1H, Ar-H); 6,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,1; 159,6; 137,2; 135,1; 134,1; 129,9; 129,2; 126,7; 123,4; 119,4; 118,0; 108,7; 93,2. **HRMS:** pro C₁₅H₁₁Cl₂N₂O [M+H]⁺: vypočteno: 305,0249; nalezeno: 305,0247. **Elementární analýza:** pro C₁₅H₁₀Cl₂N₂O vypočteno: C: 59,04; H: 3,30; N: 9,18; Cl: 23,24; nalezeno: C: 59,41; H: 3,19; N: 8,85; Cl: 22,97.

(Z)-3-[Amino(4-trifluormethylfenyl)methyliden]-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31j)

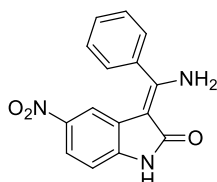


Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO₂ (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 60 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 528 mg (78 %) žluté látky s b.t. 292 – 295 °C (toluen:MeOH).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,59 (s, 1H, CONNH); 9,46 (s, 1H, ½ NH₂); 8,29 (s, 1H, ½ NH₂); 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, AA'XX'); 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, AA'XX'); 6,82 (s, 1H, Ar-H); 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 5,91 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,1; 159,1; 139,3; 137,4; 130,6 (q, ²*J*_{C-F} = 32,1 Hz); 129,0; 126,9; 126,1 (q, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz); 124,1 (¹*J*_{C-F} = 271 Hz); 123,2; 119,4; 117,9; 108,8; 93,4. **HRMS:** pro C₁₆H₁₁ClF₃N₂O [M+H]⁺: vypočteno: 339,0512; nalezeno: 339,0518.

(Z)-3-[Amino(fenyl)methyliden]-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31k)



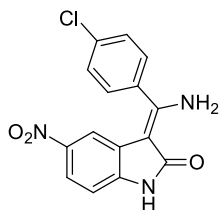
Postup uvedený výše vedl k získání analyticky čisté látky.

Výtěžek: 445 mg (79 %) žluté látky s b.t. 295 – 298 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,12 (s, 1H, CONH); 9,56 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H, ½ NH₂); 8,69 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H, ½ NH₂); 7,81 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,73 – 7,68 (m, 1H, Ar-H); 7,68 – 7,61 (m, 2H, AA'XX'); 7,60 – 7,53 (m, 2H, AA'XX'); 6,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-H); 6,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,6; 163,1; 141,5; 140,9; 134,8; 131,0; 129,5; 128,0; 125,5;

119,2; 112,2; 108,6; 92,7. **HRMS:** pro $C_{15}H_{11}N_3O_3Na$ $[M+Na]^+$: vypočteno: 304,0698; nalezeno: 304,0696. **Elementární analýza:** vypočteno: C: 64,05; H: 3,94; N: 14,94; nalezeno: C: 64,20; H: 3,90; N: 14,55.

(Z)-3-[Amino(4-chlorfenyl)methyliden]-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (311)



Postup uvedený výše vedl k získání analyticky čisté látky.

Výtěžek: 489 mg (78 %) žluté látky rozkládající se bez tání při 372 °C.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,14 (s, 1H, CONH); 9,52 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH $_2$); 8,69 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ NH $_2$); 7,82 (dd, $J = 8,6$; 2,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,77 – 7,68 (m, 2H, AA'XX'); 7,65 – 7,56 (m, 2H, AA'XX'); 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-H); 6,87 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,6; 161,6; 141,7; 140,9; 135,7; 133,6; 130,1; 129,6; 125,3; 119,4; 112,1; 108,7; 92,8. **HRMS:** pro $C_{15}H_{11}ClN_3O_3$ $[M+H]^+$, intenzita 30 %: vypočteno: 316,0489; nalezeno: 316,0490 (majoritní signál je fragment $[M+H - O]^+$ s $m/z = 300,0541$). **Elementární analýza:** pro $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ vypočteno: C: 57,07; H: 3,19; N: 13,31; nalezeno: C: 57,13; H: 3,10; N: 13,10.

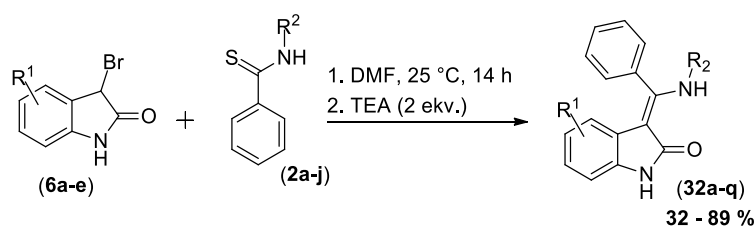
Izolace bočného produktu reakce, polysirného intermediátu $C_{15}H_{14}N_2OS_n$

Do 20 ml zvážené vialky byl k roztoku 3-bromoxindolu (**5a**) (212 mg, 1 mmol) v DMF (1 ml) přidán roztok thiobenzamidu (**1a**) (137 mg, 1 mmol) v DMF (1 ml). Reakční směs byla míchána 12 h a poté bez míchání ponechána stát přes noc. Druhý den byla provedena filtrace přes kanylu, filtrační koláč promyt DMF (3 \times 3 ml; vždy ponecháno 0,5 h míchat), EtOAc (2 \times 2 ml) a *n*-pentanem (2 ml). Získaná látka byla vysušena na vakuu do konstantní hmotnosti. Surová látka (42 mg) byla refluxována v toluenu (8 ml) po dobu 0,5 h, suspenze byla poté ochlazena na 25 °C, zbavena matečného louhu filtrací přes kanylu a vysušena ve vakuu do konstantní hmotnosti (50 °C, <2 mbar, 4 h).

Výtěžek: 37 mg žluté amorfni látky.

Elementární analýza: pro $C_{15}H_{14}N_2OS_{20}$ vypočteno: C: 21,26; H: 1,66; N: 3,31; S: 71,88; nalezeno: C: 19,68 %; H: 1,93 %; N: 3,62 %, S: 73,44 %.

4.3.4 Eschenmoserova reakce 3-bromoxindolů 6a-e se sek. thioamidů 2a-j



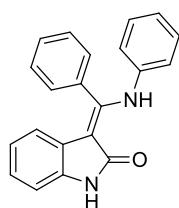
Látka	R ¹	R ²	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
32a	H	Ph	77	322,5-325
32b	H	4-MeOPh	88	271-273
32c	H	4-ClPh	48	286,5-288
32d	H	4-CF ₃ Ph	43	282-284
32e	H	4-NO ₂ Ph	32	281-283,5
32f	H	Me	76	256-258
32g	H	CH ₃ (CH ₂) ₄	71	214-216
32h	H	Bn	71	231-234
32i	H	cHex	64	343-346
32j	5-Me	Ph	69	258-261
32k	5-Cl	Ph	89	242-243
32l	6-Cl	Ph	72	319-322
32m	5-NO ₂	Ph	74	267-269
32n	5-Me	Me	66	255-257,5
32o	5-Cl	Me	71	256-258
32p	6-Cl	Me	84	274-276,5
32q	5-NO ₂	Me	74	332,5-335

Tabulka 14 – ECR 3-bromoxindolů (6a-e) se sek. thioamidů 2a-j.

Obecný postup:

Ve 20 ml HeadSpace vialce byl rozpuštěn odpovídající subst. 3-bromoxindol (6a-e) (3,15 mmol, 1,05 ekv.) a rozpuštěn v suchém DMF (4 ml). Dále byl přidán roztok odpovídajícího thioamidu (3 mmol) v DMF (4 ml). Reakční směs byla míchána 14 h při 25 °C. Poté byl přidán TEA (830 µl, 6 mmol, 2 ekv.). Po 5 min. míchání byl DMF odpařen ve vakuu (T_{lázňe} = 80 °C, <2 mbar), residuum rozpuštěno v min. mn. směsi CHCl₃/MeOH (3:1) a vzniklý roztok odpařen s neporézním Al₂O₃ (10 g). Následovala separace popsaná níže.

(Z)-3-[Fenyl(fenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32a)

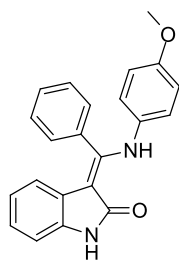


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: *n*-hexan/EtOAc 3:2.

Výtěžek: 722 mg, (77 %) žluté látky s b.t. 322,5 – 325 °C (EtOAc:EtOH).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,01 (bs, 1H, NH); 10,73 (bs, 1H, NH); 7,52 – 7,61 (m, 3H, Ar-H); 7,44 – 7,51 (m, 2H, Ar-H); 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H); 6,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 6,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,77 – 6,82 (m, 2H, Ar-H); 6,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 5,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,3; 155,5; 138,3; 136,9; 132,5; 131,8; 130,3; 129,6; 128,7; 124,7; 124,0; 123,8; 120,2; 118,3; 116,4; 109,3; 98,7. **HRMS:** pro C₂₁H₁₇N₂O [M+H⁺] vypočteno: 313,1341; nalezeno: 313,1343. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₁₆N₂O vypočteno: C: 80,75; H: 5,16; N: 8,97; nalezeno: C: 80,80; H: 5,09; N: 8,74.

(Z)-3-[4-Methoxyfenylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32b)

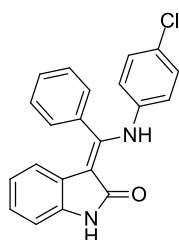


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 20:1:0,1.

Výtěžek: 904 mg (88 %) žluté krystalické látky s b.t. 271 – 273 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,89 (bs, 1H, NH); 10,66 (bs, 1H, NH); 7,48 – 7,56 (m, 3H, Ar-H); 7,39 – 7,47 (m, 2H, Ar-H); 6,79 – 6,91 (m, 4H, Ar-H); 6,72 (AA'XX', *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 6,52 (dt, *J* = 7,3; 1,2 Hz, 1H, Ar-H); 5,74 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H₄); 3,65 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,2; 157,2; 156,4; 136,4; 132,8; 131,4; 129,9; 129,3; 128,6; 125,2; 124,2; 123,2; 119,9; 117,8; 114,1; 109,1; 96,9; 55,2. **HRMS:** pro C₂₂H₁₉N₂O₂ [M+H⁺] vypočteno: 343,1441; nalezeno: 343,1448. **Elementární analýza:** pro C₂₂H₁₈N₂O₂ vypočteno: C: 77,17; H: 5,30; N: 8,18; nalezeno: C: 77,56; H: 5,25; N: 8,20.

(Z)-3-[4-Chlorfenylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32c)



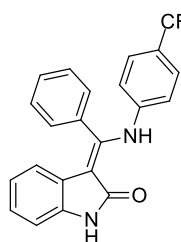
Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 10:1:0,1.

Výtěžek: 499 mg (48 %) žluté krystalické látky s b.t. 286,5 – 288 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): δ 11,95 (bs, 1H, NH); 10,75 (bs, 1H, NH); 7,51 – 7,62 (m, 3H, Ar-H); 7,41 – 7,51 (m, 2H, Ar-H); 7,18 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H); 6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,81 (AA'XX',

$J = 8,8$ Hz, 2H, Ar-H); 6,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 5,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,3; 155,7; 137,8; 136,9; 132,5; 130,3; 129,6; 128,9; 128,7; 128,3; 124,4; 124,0; 123,9; 120,2; 118,3; 109,4; 98,6. **HRMS:** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$] vypočteno: 347,0946; nalezeno: 347,0953. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$ vypočteno: C: 72,73; H: 4,36; N: 8,08; Cl: 10,22; nalezeno: C: 72,76; H: 4,33; N: 7,99; Cl: 9,93.

(Z)-3-[Fenyl(4-trifluormethylfenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32d)

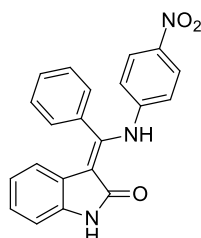


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 20:1:0,1.

Výtěžek: 491 mg (43 %) žluté látky s b.t. 282 – 284 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,11 (bs, 1H, NH); 10,83 (bs, 1H, NH); 7,56 – 7,67 (m, 3H, Ar-H); 7,50 – 7,55 (m, 2H, Ar-H); 7,47 (AA'XX', $J = 8,6$ Hz, 2H, Ar-H); 6,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, Ar-H); 6,84 – 6,91 (m, 3H, Ar-H); 6,56 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 5,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,3; 154,5; 142,7; 137,3; 132,5; 130,6; 129,8; 128,6; 126,1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,6$ Hz); 124,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272$ Hz); 124,5; 123,6; 123,6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,1$ Hz); 121,7; 120,3; 118,7; 109,5; 100,1. **HRMS:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: vypočteno: 381,1209; nalezeno: 381,1216.

(Z)-3-[4-Nitrofenylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32e)

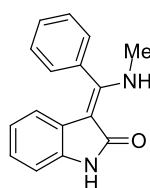


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: SiO_2 , MF: DCM/MeOH/amoniak 20:1:0,05.

Výtěžek: 343 mg (32 %) oranžové krystalické látky s b.t. 281-283,5 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,19 (bs, 1H, NH); 10,89 (bs, 1H, NH); 7,97 (AA'XX', $J = 9,1$ Hz, 2H, Ar-H); 7,60 – 7,70 (m, 3H, Ar-H); 7,53 – 7,59 (m, 2H, Ar-H); 6,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 6,87 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H); 6,82 (AA'XX', $J = 9,1$ Hz, 2H, Ar-H); 6,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, Ar-H); 5,88 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 170,2; 153,0; 145,6; 142,0; 137,8; 132,4; 130,9; 130,0; 128,6; 125,2; 125,0; 123,3; 120,52; 120,48; 119,1; 109,7; 102,0. **HRMS:** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: vypočteno: 358,1186; nalezeno: 358,1195. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: C: 68,84; H: 4,40; N: 11,47; nalezeno: C: 68,82; H: 4,37; N: 11,25.

(Z)-3-[Methylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32f)

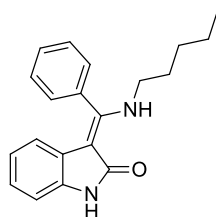


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, MF: EtOAc/petrolether 4:1.

Výtěžek: 570 mg (76 %) světle žluté krystalické látky s b.t. 256 – 258 °C (toluen:MeOH).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,40 (bs, 1H, NH); 10,09 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, NH); 7,59 – 7,65 (m, 3H, Ar-H); 7,34 – 7,47 (m, 2H, Ar-H); 6,73 – 6,83 (m, 2H, Ar-H); 6,40 – 6,50 (m, 1H, Ar-H); 5,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 2,74 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,0; 161,9; 135,7; 132,9; 129,9; 129,6; 127,5; 125,0; 122,0; 119,6; 116,7; 108,8; 94,1, 30,5. **HRMS:** pro C₁₆H₁₅N₂O [M+H⁺]: vypočteno: 251,1184; nalezeno: 251,1191. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₄N₂O vypočteno: C: 76,78; H: 5,64; N: 11,19; nalezeno: C: 76,46; H: 5,54; N: 11,11.

(Z)-3-[*n*-Pentylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32g)

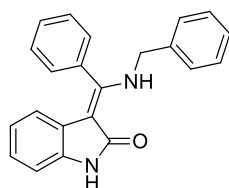


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 20:1:0,1.

Výtěžek: 653 mg (71 %) žluté látky s b.t. 214 – 216 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NH); 9,29 (bs, 1H, CONH); 7,52 – 7,63 (m, 3H, Ar-H); 7,34 – 7,45 (m, 2H, Ar-H); 6,84 – 6,98 (m, 2H, Ar-H); 6,54 – 6,61 (m, 1H, Ar-H); 5,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,11 (dd, *J* = 13,5; 6,8 Hz, 2H, NCH₂); 1,51 – 1,63 (m, 2H, CH₂); 1,19 – 1,38 (m, 4H, 2 × CH₂); 0,87 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR-APT (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 170,8 (C=O); 161,9 (C_q); 135,0 (C_q); 133,2 (C_q); 129,6 (C-H); 129,3 (C-H); 127,6 (C-H); 125,2 (C_q); 122,1 (C-H); 120,2 (C-H); 117,4 (C-H); 109,0 (C-H); 94,6 (C_q); 43,9 (CH₂); 30,4 (CH₂); 28,7 (CH₂); 22,2 (CH₂); 13,9 (CH₃). **HRMS:** pro C₂₀H₂₁N₂O [M+H⁺] vypočteno: 307,1805; nalezeno: 307,1809. **Elementární analýza:** pro C₂₀H₂₀N₂O·0,5 H₂O vypočteno: C: 78,40; H: 7,24; N: 9,14; nalezeno: C: 78,40; H: 7,27; N: 8,98.

(Z)-3-[Benzylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32h)

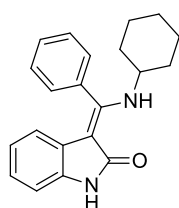


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 30:1:0,1.

Výtěžek: 695 mg (71 %) světle žluté látky s b.t. 231 – 234 °C (MeOH:H₂O).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,52 (bt, *J* = 5,8 Hz, 1H, NH); 8,85 a 8,91 (2×bs, 1H, NH); 7,40 – 7,59 (m, 3H, Ar-H); 7,28 – 7,37 (m, 4H, Ar-H); 7,23 – 7,28 (m, 1H, Ar-H); 7,17 – 7,23 (m, 2H, Ar-H); 6,85 – 6,93 (m, 2H, Ar-H); 6,58 (dt, *J* = 7,0; 1,9 Hz, 1H, Ar-H); 5,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 4,34 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂). **¹³C NMR-APT (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 170,8; 161,6; 138,3; 135,1; 132,7; 129,8; 129,4; 128,7; 127,7; 127,4; 126,8; 125,1; 122,6; 120,4; 117,7; 109,1; 95,6; 47,6. **HRMS:** pro C₂₂H₁₉N₂O [M+H⁺] vypočteno: 327,1492; nalezeno: 327,1498. **Elementární analýza:** pro C₂₂H₁₈N₂O vypočteno: C: 80,96; H: 5,56; N: 8,58; nalezeno: C: 81,30; H: 5,41; N: 8,35.

(Z)-3-[Cyklohexylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32i)

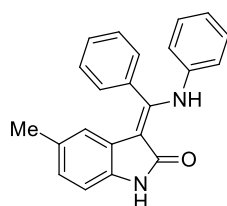


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 20:1:0,1.

Výtěžek: 611 mg (64 %) světle žluté látky s b.t. 343 – 346 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,47 (bs, 1H, NH); 10,41 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, NH); 7,66 – 7,71 (m, 3H, Ar-H); 7,47 – 7,51 (m, 2H, Ar-H); 6,80 – 6,85 (m, 2H, Ar-H); 6,44 – 6,53 (m, 1H, Ar-H); 5,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 3,05 – 3,16 (m, 1H, NCH); 1,76 – 1,84 (m, 2H, 2 × ½CH₂); 1,63 – 1,72 (m, 2H, 2 × ½CH₂); 1,07 – 1,52 (m, 6H, 3 × CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,9; 160,1; 135,6; 133,0; 129,9; 129,6; 127,4; 124,8; 122,0; 119,5; 116,6; 108,7; 94,0; 51,4; 33,7; 24,8; 23,9. **HRMS:** pro C₂₁H₂₃N₂O [M+H⁺] vypočteno: 319,1805; nalezeno: 319,1810. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₂₂N₂O vypočteno: C: 79,21; H: 6,96; N: 8,80; nalezeno: C: 79,31; H: 6,99; N: 8,69.

(Z)-5-Methyl-3-[fenyl(fenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32j)



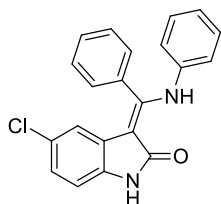
Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, MF: DCM/MeOH/amoniak 20:1:0,05.

Výtěžek: 677 mg (69 %) žluté krystalické látky s b.t. 258 – 261 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,03 (bs, 1H, CONH); 10,62 (bs, 1H, NH); 7,52 – 7,59 (m, 3H, Ar-H); 7,46 (dd, *J* = 7,5; 1,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 6,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 6,73 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H); 5,60 (s, 1H, Ar-H); 1,92 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,4; 155,9; 138,8; 134,6; 132,9; 130,1; 129,4; 129,0; 128,66; 128,29; 124,22; 124,16; 124,13; 122,6; 119,04; 119,01; 108,9; 98,2; 21,2. **HRMS:** pro C₂₂H₁₉N₂O

[M+H⁺] vypočteno: 327,1492; nalezeno: 327,1501. **Elementární analýza:** pro C₂₂H₁₈N₂O: vypočteno: C: 80,96; H: 5,56; N: 8,58; nalezeno: C: 81,10; H: 5,52; N: 8,58.

(Z)-5-Chlor-3-[fenyl(fenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32k)

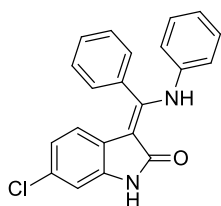


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, MF: DCM/MeOH/ 99:1.

Výtěžek: 927 mg (89 %) žluté látky s b.t. 242 - 243 °C (EtOAc:*n*-heptan).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,98 (bs, 1H, NH); 8,62 (bs, 1H, NH); 7,50 – 7,59 (m, 3H, Ar-H); 7,39 – 7,43 (m, 2H, Ar-H); 7,13 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H), 7,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 6,92 (dd, *J* = 8,2; 2,0 Hz, 1H, Ar-H); 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 6,78 – 6,82 (m, 2H, Ar-H); 5,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 170,7; 158,2; 138,4; 133,8; 132,4; 130,3; 129,5; 128,8; 128,5; 126,14; 126,09; 124,8; 123,3; 123,1; 118,8; 109,9; 97,1. **HRMS:** pro C₂₁H₁₆ClN₂O [M+H⁺] vypočteno: 347,0946; nalezeno: 347,0958. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₁₅ClN₂O: vypočteno: C: 72,73; H: 4,36; N: 8,08; Cl: 10,22; nalezeno: C: 72,28; H: 4,19; N: 7,97; Cl: 10,52.

(Z)-6-Chlor-3-[fenyl(fenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32l)

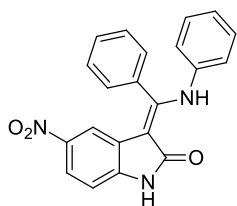


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 20:1:0,1.

Výtěžek: 750 mg (72 %) žluté krystalické látky s b.t. 319 – 322 °C (EtOAc:*n*-hexan).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,98 (bs, 1H, NH); 10,87 (bs, 1H, NH); 7,51 – 7,59 (m, 3H, Ar-H); 7,46 (m, 2H, Ar-H); 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 6,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H); 6,60 (dd, *J* = 8,3; 1,8 Hz, 1H, Ar-H); 5,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,2; 156,9; 138,4; 137,7; 132,5; 130,3; 129,5; 129,0; 128,5; 127,6; 124,6; 123,0; 123,0; 119,7; 118,9; 109,1; 97,1. **HRMS:** pro C₂₁H₁₆ClN₂O [M+H⁺]: vypočteno: 347,0946; nalezeno: 347,0954. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₁₅ClN₂O vypočteno: C: 72,73; H: 4,36; N: 8,08; Cl: 10,22; nalezeno: C: 72,82; H: 4,36; N: 8,09; Cl: 10,01.

(Z)-5-Nitro-3-[fenyl(fenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32m)

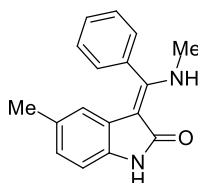


Surová směs byla separována flash chromatografií, SF: SiO₂ (40 g); MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3 % TEA. Gradient 0 – 50 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 792 mg (74 %) oranžové krystalické látky s b.t. 267 – 269 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,98 (vbs, 2H, 2× NH); 7,85 (dd, *J* = 8,6; 2,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,54 – 7,67 (m, 3H, Ar-H); 7,50 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, Ar-H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H); 7,05 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-H); 7,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, Ar-H); 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H); 6,60 (s, 1H, Ar-H₄). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 60 °C) δ (ppm):** 170,5; 158,6; 141,8; 141,0; 138,0; 131,8; 130,2; 129,3; 128,7; 128,2; 124,9; 124,6; 123,3; 119,5; 112,8; 108,6; 96,4. **HRMS:** pro C₂₁H₁₅NaN₃O₃ [M+Na⁺]: vypočteno: 380,1011; nalezeno: 380,1016. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₁₅N₃O₃ vypočteno: C: 70,58; H: 4,23; N: 11,76; nalezeno: C: 70,79; H: 4,22; N: 11,61.

(Z)-5-Methyl-3-[methylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32n)

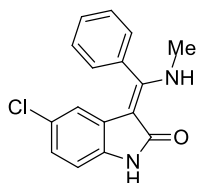


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 25:1:0,1.

Výtěžek: 523 mg (66 %) béžové látky s b.t. 255 – 257,5 °C (MeOH:CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,27 (bs, 1H, NH); 10,06 (bq, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 7,58 – 7,67 (m, 3H, Ar-H); 7,37 – 7,44 (m, 2H, Ar-H); 6,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 6,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 5,31 (s, 1H, Ar-H₄); 2,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, NCH₃); 1,87 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,1; 161,6; 133,6; 133,0; 129,7; 129,6; 127,6; 127,5; 125,1; 122,5; 117,5; 108,4; 94,2; 30,4; 21,3. **HRMS:** pro C₁₇H₁₇N₂O [M+H⁺] vypočteno: 265,1335; nalezeno: 265,1339. **Elementární analýza:** pro C₁₇H₁₆N₂O: vypočteno: C: 77,25; H: 6,10; N: 10,60; nalezeno: C: 77,36; H: 6,08; N: 10,43.

(Z)-5-Chlor-3-[methylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32o)

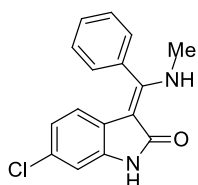


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 30:1:0,1.

Výtěžek: 604 mg (71 %) žluté krystalické látky s b.t. 256 – 258 °C (MeOH:H₂O).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,54 (bs, NH, 1H); 10,17 (bq, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 7,61 – 7,71 (m, 3H, Ar-H); 7,39 – 7,46 (m, 2H, Ar-H); 6,72 – 6,81 (m, 2H, Ar-H); 5,36 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, Ar-H); 2,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, NCH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,8; 162,8; 134,2; 132,5; 130,1; 129,8; 127,3; 126,8; 123,8; 121,2; 116,1; 109,8; 93,5; 30,6. **HRMS:** pro C₁₆H₁₄ClN₂O [M+H⁺] vypočteno: 285,0789; nalezeno: 285,0793. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₃ClN₂O vypočteno: C: 67,49; H: 4,60; N: 9,84; Cl: 12,45; nalezeno: C: 67,30; H: 4,57; N: 10,08; Cl: 12,38.

(Z)-6-Chlor-3-[methylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32p)

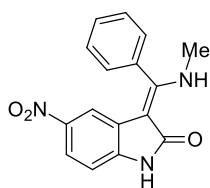


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 15:1:0,1.

Výtěžek: 719 mg (84 %) žluté krystalické látky s b.t. 274 – 276,5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,54 (bs, 1H, NH); 10,10 (bq, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 7,57 – 7,71 (m, 3H, Ar-H); 7,38 – 7,45 (m, 2H, Ar-H); 6,77 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H, Ar-H); 6,49 (dd, *J* = 8,3; 2,0 Hz, 1H, Ar-H); 5,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 2,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, NCH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,8; 162,4; 136,6; 132,6; 130,1; 129,7; 127,4; 126,0; 124,0; 119,2; 117,3; 108,6; 93,6; 30,6. **HRMS:** pro C₁₆H₁₄ClN₂O [M+H⁺] vypočteno: 285,0789; nalezeno: 285,0795. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₃ClN₂O vypočteno: 67,49; H: 4,60; N: 9,84; Cl: 12,45; nalezeno: C: 67,76; H: 4,56; N: 10,01; Cl: 12,27.

(Z)-3-[Methylamino(fenyl)methyliden]-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32q)

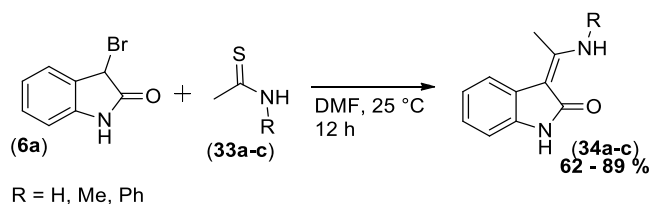


Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 15:1:0,1.

Výtěžek: 658 mg (74 %) oranžové krystalické látky s b.t. 332,5 – 333,5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,12 (bs, 1H, CONH); 10,21 (bq, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 7,76 (dd, *J* = 8,6 a 2,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,65 – 7,73 (m, 3H, Ar-H); 7,42 – 7,52 (m, 2H, Ar-H); 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, Ar-H); 6,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, Ar-H); 2,82 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, NCH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,2; 163,9; 140,78; 140,76; 132,0; 130,4; 129,9; 127,2; 125,5; 118,5; 111,5; 108,3; 92,9; 30,9. **HRMS:** pro C₁₆H₁₄N₃O₃ [M+H⁺] vypočteno: 296,1030; nalezeno: 296,1023. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₃N₃O₃ vypočteno: C: 65,08; H: 4,44; N: 14,24; nalezeno: C: 65,40; H: 4,27; N: 14,09.

4.3.5 Eschenmoserova reakce 3-bromoxindolu (6a) s thioacetamidy 33a-c



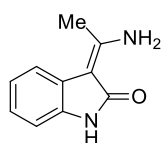
Látka	R	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
34a	H	89	261-262,5
34b	Me	85	281-283
34c	Ph	62	222-223,5

Tabulka 15 – ECR 3-bromoxindolu (6a) s deriváty thioacetamidu 33a-c.

Obecný postup:

Do 20 ml HeadSpace vialky byl odvážen příslušný thioacetamid **33a-c** (2 mmol) a rozpuštěn v DMF (2 ml). Za míchání byl najednou přidán roztok 3-bromoxindolu (**6a**) (424 mg, 2 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc (12 h), poté byl přidán TEA (560 μ l, 4 mmol, 2 ekv.) a po 5 min. míchání byly těkavé látky odpařeny na vakuum ($T_{\text{lázně}} = 85 \text{ } ^\circ\text{C}$, $<2 \text{ mbar}$). Residuum bylo rozpuštěno v DCM (40 ml), k roztoku přidán neporézní Al_2O_3 (5 g) a rozpouštědlo bylo vakuově odpařeno.

(Z)-3-(1-Aminoethyliden)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (34a)



Surová směs byla čištěna sloupcovou chromatografií, SF: Al_2O_3 neutrální, MF: EtOAc/MeOH/TEA 6:1:0,05.

Výtěžek: 309 mg (89 %) bílé látky s b.t. 261 – 262,5 $^\circ\text{C}$ (EtOAc:MeOH 6:1).

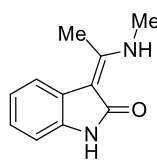
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,18 (bs, 1H); 9,31 (vbs, $\frac{1}{2}$ NH_2); 7,95 (vbs, 1H, $\frac{1}{2}$ NH_2); 7,22 (d, $J = 6,7 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 6,90 (t, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 6,85 (dd, $J = 7,4$; 6,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,81 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 2,37 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 169,3; 161,1; 135,5; 125,5; 121,8; 120,1; 118,1; 108,7; 93,3; 20,7. **HRMS:** pro $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; vypočteno: 175,0866, nalezeno: 175,0865.

EI-MS (70eV), m/z (%): 174 ([M], 100), 157 (50), 129 (50), 104 (20).

Elementární analýza: pro $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: C: 68,95; H: 5,79; N: 16,08; nalezeno: C: 68,86; H: 5,76; N: 16,14.

(Z)-3-[1-(Methylamino)ethyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (34b)

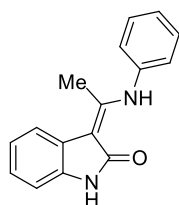


Surová látka byla čištěna flash chromatografií; SF: SiO₂ (24 g), MF A: DCM; MF B: MeOH + 5 % TEA, gradient 0 – 5 % složky B během 15 min.

Výtěžek: 319 mg (85 %) bílé látky s b.t. 281 – 282 °C.

¹H NMR (400 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,34 (s, 1H, CONH); 10,05 (s, 1H, NH); 7,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H, Ar-H); 6,67 – 7,04 (m, 3H, Ar-H); 3,06 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H, NCH₃); 2,43 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,4; 161,8; 135,0; 125,2; 121,0; 119,6; 117,4; 108,4; 93,2; 28,9; 15,1. **HRMS:** pro C₁₁H₁₃N₂O [M+H⁺]; vypočteno: 189,1022, nalezeno: 189,1020. **Elementární analýza:** pro C₁₁H₁₂N₂O vypočteno: C: 70,19; H: 6,43; N: 14,88; nalezeno: C: 70,07; H: 6,42; N: 15,00.

(Z)-3-[1-(Fenylamino)ethyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (34c)



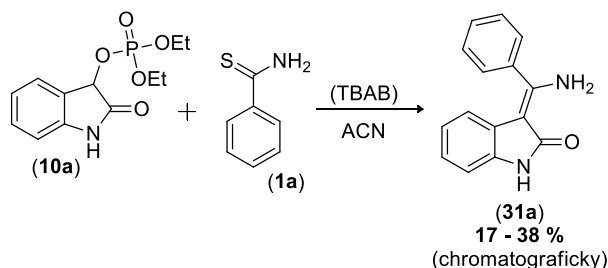
Surová látka byla čištěna flash chromatografií; SF SiO₂ (24 g), MF A: DCM; MF B: MeOH + 5 % TEA, gradient 0 – 5 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 312 mg (62 %) žluté látky s b.t. 222 – 223,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,02 (bs, 1H, NH); 8,74 (bs, 1H, NH); 7,41 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,24 – 7,29 (m, 1H, Ar-H); 7,20 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, Ar-H); 6,97 – 7,10 (m, 3H, Ar-H); 2,51 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, 60 °C, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,6; 156,9; 137,7; 136,0; 129,1; 125,3; 124,5; 124,2; 122,5; 120,1; 118,7; 108,8; 96,8; 16,9. **HRMS:** pro C₁₆H₁₅N₂O [M+H⁺] vypočteno: 251,1179, nalezeno: 251,1177. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₄N₂O vypočteno: C: 76,78; H: 5,64; N: 11,19; nalezeno: C: 76,56; H: 5,59; N: 11,35.

4.3.6 Eschenmoserova reakce oxindolů s alternativní odstupující skupinou

4.3.6.1 Reakce diethyl-oxindol-3-yl fosfátu (10a) s thiobenzamidem (1a)



Exp. č.	T [°C]	Ekv. fosfátu	t [h]	Konverze 1a	Konverze 10a	Obsah 31a
1	25	1	150	5	4	stopy (0,2)
2	80	1	6	25	17	2
			32	91	>99	21
3	80	2	6	29	22	5
			32	98	>99	38
4	80	3	6	36	18	9
			32	>99	>99	37
5	80	4	6	41	10	15
			32	>99	>99	31
6	80	1*	19	27	94	17

*přídavek 20 mol % TBAB

Tabulka 16 – Eschenmoserova reakce diethyl-oxindol-3-yl fosfátu (10a) s thiobenzamidem (1a).

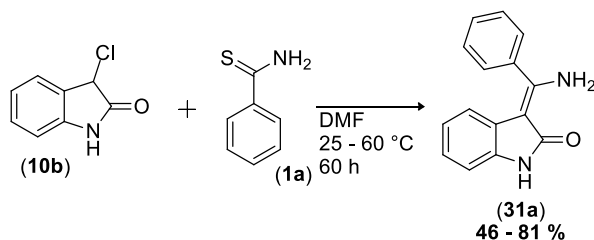
Obecný postup:

Do 10 ml HeadSpace vialky byl navážen thiobenzamid (1a, 343 mg, 0,25 mmol) a rozpuštěn v suchém ACN (2,50 ml). V jedné dávce přidán diethyl-oxindol-3-yl fosfát (10a, 0,25 – 1 mmol, 1 – 4 ekv), případně TBAB (161 mg, 20 mol%). Reakční směs byla míchána po dobu t při teplotě T. Z reakční směsi byly odebrány vzorky a analyzovány pomocí HPLC.

HPLC metoda: kolona Phenomenex Synergi Polar-RP 250 x 4,6 mm; isokratický mód, MF: ACN/H₂O 1:1, průtok 1 ml·min⁻¹, detekce UV při 245 nm.

Pro výchozí thiobenzamid (1a) a pro produkt (31a) byly zkonstruovány třibodové kalibrační řady. Úbytek thiobenzamidu a zastoupení produktu byl pak počítán s využitím lineární regrese. Úbytek výchozího fosfátu byl počítán na pokles relativní odezvy detektoru (se znalostí I [arb.u.] v t₀). Byla sledována konverze výchozích látek a obsah produktu. Výsledky jsou shrnuty tabulkou výše (Tabulka 16).

4.3.6.2 Reakce 3-chloroxindolu (10b) s thiobenzamidem (1a)



Exp. č.	Ekv. 10b	T [°C]	Výtěžek [mg]	Výtěžek [%]
1	1	25	/	stopy*
2	1	60	109	34
3	2	60	189	62

*detekce ESI-MS, izolováno <5 mg

Tabulka 17 – ECR 3-chloroxindolu (10b) s thiobenzamidem (1a).

Obecný postup:

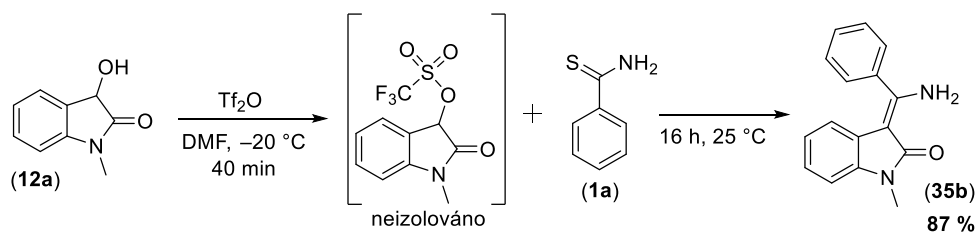
Do 20 ml HeadSpace vialky byl předložen 3-chloroxindol (**10b**) (1-2 mmol) a rozpuštěn v min. mn. DMF (2 – 4 ml). Dále byl přidán roztok thiobenzamidu (**1a**) (137 mg, 1 mmol) a reakční směs byla dále míchána při teplotě uvedené tabulkou výše po dobu 48 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu a odparek rozpuštěn v DCM (100 ml). Získaný roztok byl odpařen s neporezní aluminou (5 g) a provedena flash chromatografie; SF: SiO₂ (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 20 % složky B během 20 min. Výtěžky jsou specifikovány tabulkou výše.

(Z)-3-[Amino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31a)

Žlutá krystalická látka s b.t. 237 – 239 °C a ¹H NMR shodným s látkou připravenou z **6a** a **1a** v DMF.

4.3.6.3 Reakce oxindol-3-yl-triflátů s thioamidy

„One pot“ triflate 3-hydroxy-N-methyloxindolu (12a) a reakce s thiobenzamidem (1a)



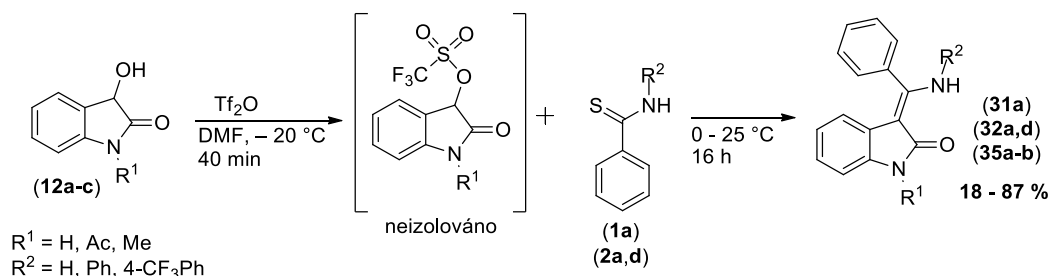
Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou. Do 50 ml Schlenkovy baňky byl předložen 3-hydroxy-N-methyloxindol (**12a**) (163 mg, 1 mmol), rozpuštěn v suchém DMF

(10 ml) a roztok byl ochlazen na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ v lázni EtOH/CO₂ (s). Přes septum byl pomocí plynotěsné stříkačky po kapkách přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (160 μL , 1 mmol). Reakční směs byla dále míchána při konstantní teplotě 20 minut a poté vyjmuta z chladicí lázně. Po dosažení teploty $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přes septum přidán roztok thiobenzamidů (**1a**, 137 mg, 1 mmol) v DMF (1 ml) a reakční směs byla dále míchána 16 h při laboratorní teplotě. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75\text{ }^{\circ}\text{C}$, $<2\text{ mbar}$), residuum rozpuštěno v DCM (25 ml) a vzniklý roztok odpařen spolu s SiO₂ (5 g). Byla provedena separace flash chromatografií, SF: SiO₂ (25 g); MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3 % TEA, gradient 0 – 20 % složky B během 20 minut.

Výtěžek: 222 mg (87 %) žluté krystalické látky s b.t. $174 - 176\text{ }^{\circ}\text{C}$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,47 (bd, $J = 3,7\text{ Hz}$, 1H, $\frac{1}{2}\text{NH}_2$); 8,16 (bd, $J = 3,4\text{ Hz}$, 1H, $\frac{1}{2}\text{NH}_2$); 7,43-7,67 (m, 5H, Ar-H); 6,82-7,02 (m, 2H, Ar-H); 6,57-6,65 (m, 1H, Ar-H); 6,10 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 3,27 (s, 3H, CH₃). Spektrum látky se shoduje s literaturou.¹²⁷

„One pot“ triflace 3-hydroxy-*N*-(subst.)oxindolů **12a-c** a reakce s thioamidy



Exp. č.	R ¹	R ²	Produkt	Výtěžek [%]
1	H	H	31a	59
2	H	Ph	32a	36
3	H	4-CF ₃ Ph	32d	18
4	Ac	Ph	35a	23
5	Me	H	35b	87

Tabulka 18 – „One pot“ ECR „O-triflovaných“ 3-hydroxyoxindolů **12a-c** s thioamidy **1a**, **2a,d**.

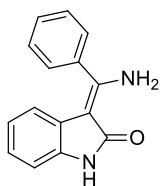
Obecný postup:

Reakce byly provedeny pod inertní atmosférou.

Do 50 ml Schlenkovy baňky byl předložen odpovídající 3-hydroxyoxindol **12a-c** (1 mmol) a rozpuštěn s suchým DMF (4 ml). Po ochlazení na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ v lázni EtOH/CO₂ (s)

byl po kapkách přidán TiF_2O (185 μl , 310 mg, 1,1 mmol). Po přidání veškerého triflačního činidla byla reakční směs dále míchána 40 minut při konstantní teplotě. Poté byl po kapkách přidán roztok odpovídajícího thioamidu **1a**, **2a** nebo **2d** (1,05 mmol) v suchém DMF (2 ml). Reakční směs byla vyjmuta z lázně a míchána přes noc (16 h) při 25 °C. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75\text{ °C}$, $<2\text{ mbar}$) a residuum rozpuštěno v DCM (10 ml). Vzniklý roztok byl odpařen s SiO_2 (5 g).

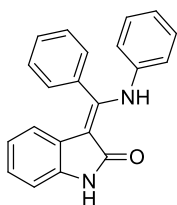
(Z)-3-[Amino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (31a)



Surová látka byla přečištěna flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: DCM, MF B: EtOAc + 3% TEA, gradient 0 – 20 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 139 mg (59 %) žluté krystalické látky s b.t. 237 – 249 °C a $^1\text{H NMR}$ shodným s látkou připravenou z 3-bromoxindolu (**6a**) a thiobenzamidu (**1a**).

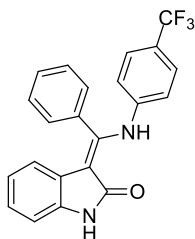
(Z)-3-[Fenylamino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32a)



Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: *n*-hexan/EtOAc 3:2.

Výtěžek: 112 mg (36 %) žluté krystalické látky s b.t. 322 – 325 °C a $^1\text{H NMR}$ shodným s látkou připravenou z 3-bromoxindolu (**6a**) a thiobenzanilidu (**2a**).

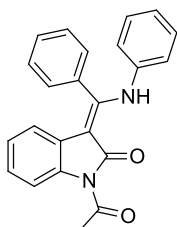
(Z)-3-[Fenyl(4-trifluormethylfenylamino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32d)



Surová směs byla separována sloupcovou chromatografií, SF: neutrální alumina, MF: DCM/IPA/amoniak 20:1:0,1.

Výtěžek: 69 mg (18 %) žluté látky s b.t. 280 – 283 °C a $^1\text{H NMR}$ shodným s látkou připravenou z 3-bromoxindolu (**6a**) a 4'-trifluomethylthiobenzanilidu (**2e**).

(Z)-1-Acetyl-3-(fenyl(fenylamino)methyliden)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (35a)

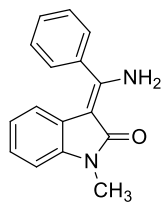


Výtěžek: 82 mg (23 %) žluté krystalické látky s b.t. 173 – 174 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,97 (bs, 1H, NH); 8,29 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 7,46 – 7,56 (m, 3H, Ar-H); 7,36 – 7,40 (m, 2H, Ar-H); 7,13 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 2H, Ar-H); 7,00 – 7,07 (m, 2H, Ar-H), 6,73 – 6,83 (m, 3H, Ar-H); 5,90 (d, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1H; H_4); 2,83 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,3; 169,4; 158,6; 138,1; 134,5; 132,4; 130,3; 129,4; 128,9; 128,6; 125,1; 124,9; 124,2; 123,7; 123,5; 118,2; 115,8; 96,7; 27,1. **HRMS:** pro $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ vypočteno:

355,1441; nalezeno: 355,1442. **Elementární analýza:** pro C₂₃H₁₈N₂O₂ vypočteno: C: 77,95; H: 5,12; N: 7,90; nalezeno: C: 77,81; H: 5,14; N: 7,95.

(Z)-1-Methyl-3-[amino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (35b)

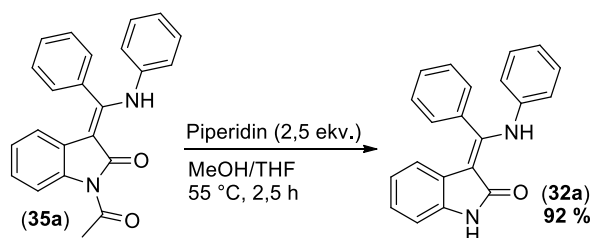


Výtěžek: 216 mg (87 %) žluté krystalické látky s b.t. 174 – 176 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,47 (bd, *J* = 3,7 Hz, 1H, ½NH₂); 8,16 (bd, *J* = 3,4 Hz, 1H, ½NH₂); 7,43-7,67 (m, 5H, Ar-H); 6,82-7,02 (m, 2H, Ar-H); 6,57-6,65 (m, 1H, Ar-H); 6,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 3,27 (s, 3H, CH₃).

¹H NMR spektrum se shoduje s literaturou.¹²⁷

(Z)-3-[Amino(fenyl)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (32a) deprotekcí *N*-acylovaného prekursoru 35a



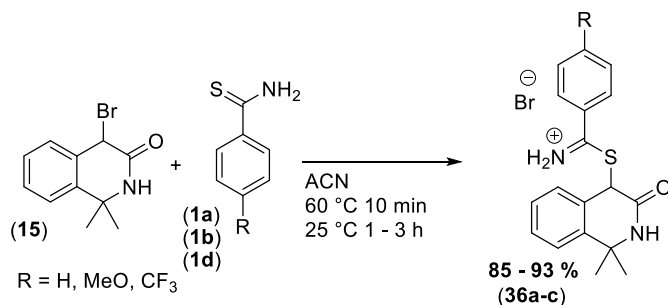
Do 10 ml Headspace vialky byl předložen *N*-acylovaný derivát **35a** (60 mg, 0,17 mmol) a suspendován ve směsi MeOH (4 ml) a THF (2,5 ml). Dále byl přidán piperidin (42 µl, 0,43 mmol, 2,5 ekv). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 55 °C po dobu 2,5 h, po této době kontrolní TLC analýza (DCM/EtOH 25:1) prokázala úplnou konverzi výchozí látky. Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu, residuum rozpuštěno ve vroucím EtOH (20 ml) a vzniklý roztok byl znovu odpařen do sucha. Surová látka byla separována sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂; nejprve eluce čistým DCM a poté směsí DCM/IPA/NH₃ (aq.) 30:1:0,1.

Výtěžek: 49 mg (92 %) žluté látky s b.t. 321 – 323 °C a ¹H NMR spektrem shodným s látkou připravenou dle postupu uvedeného v odstavci 3.3.4.

4.4 Obecnost *Eschenmoserovy* reakce α -bromamidů

4.4.1 Reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (15) s thiobenzamidy

4.4.1.1 Příprava α -thioiminiových solí 36a-c



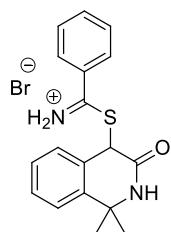
Látka	R	t [min]	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
36a	H	60	93	175-177
36b	MeO	60	93	181-182
36c	CF ₃	180	85	217 (rozklad)

Tabulka 19 – Reakce vedoucí k solím 36a-c.

Obecný postup:

Do 50 ml baňky byl předložen 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-on (15) (381 mg, 1,5 mmol) a rozpuštěn v min. mn. ACN (15 ml) při teplotě 60 °C. Za míchání byl přidán roztok odpovídajícího thioamidu 1a, 2a nebo 4a (1,5 mmol) v ACN (5 ml). Reakční směsi byly míchány při 60 °C po dobu 10 minut a dále při 25 °C po dobu specifikovanou v tabulce. Po uplynutí reakční doby (TLC kontrola na obsah výchozího thioamidu) byly vyloučené látky zfiltrvány na vakuu, promyty ACN (2 x 2 ml), Et₂O (2 x 2 ml) a vysušeny ve vakuu.

N-(Fenyl)(1,1-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-ylsulfanyl)methaniminium hydrobromid (36a)

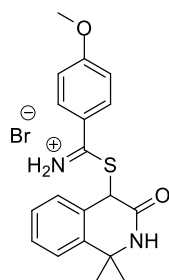


Výtěžek: 548 mg (93 %) světle žluté látky s b.t. 175 – 177 °C.

IR (cm⁻¹): 3025 (s), 2891 (s), 1635 (s), 1423 (m), 1329 (m), 767 (m). **HRMS:** pro C₁₈H₁₉N₂OS [M+H⁺]; vypočteno: 311,1213, nalezeno: 311,1216.

Elementární analýza: pro C₁₈H₁₉BrN₂OS vypočteno: C: 55,25; H: 4,89; Br: 20,42; N: 7,16; S: 8,19; nalezeno: C: 55,15; H: 4,92; Br: 20,51; N: 7,12; S: 8,26.

***N*-(4-Methoxyfenyl)(1,1-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-ylsulfanyl)-
-methaniminium hydrobromid (36b)**



Výtěžek: 586 mg (93 %) světle žluté látky s b.t. 181 – 182 °C.

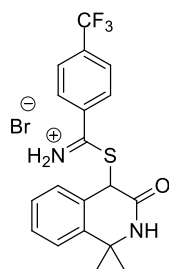
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,52 (bs, 1H); 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,78 – 7,73 (m, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,53 – 7,43 (m, 2H); 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 1,66 (s, 3H); 1,54 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 184,5; 167,6; 166,1; 141,6; 132,5; 130,4; 129,9; 128,5; 126,0; 125,2; 121,8; 115,3; 56,8; 56,3; 46,8; 33,5; 29,8.

IR (cm⁻¹): 3031 (s), 2977 (s), 2895 (s), 1602 (m), 1431 (m), 1275 (m).

HRMS: Pro C₁₉H₂₁N₂O₂S [M+H⁺]; vypočteno: 341,1318; nalezeno: 341,1323. **Elementární analýza:** pro C₁₉H₂₁BrN₂O₂S vypočteno: C: 54,16; H: 5,02; Br: 18,96; N: 6,65; S: 7,61; nalezeno: C: 53,97; H: 5,06; Br: 19,09; N: 6,60; S: 7,80.

***N*-(4-Trifluoromethylfenyl)(1,1-dimethyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-4-ylsulfanyl)methaniminium hydrobromid (36c)**

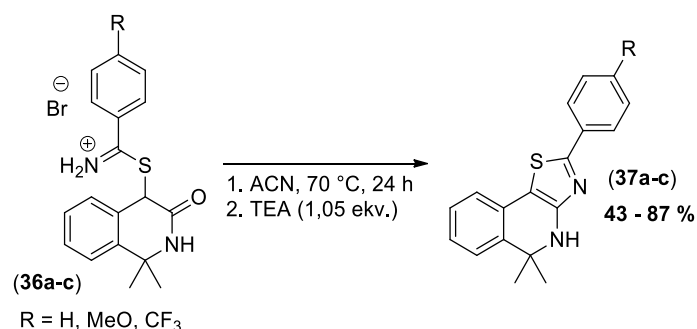


Výtěžek: 585 mg (85 %) světle oranžové látky tající za rozkladu při 217 °C.

IR (cm⁻¹): 3109 (s), 3037 (m), 2897 (s), 1645 (m), 1424 (m), 1323 (s).

HRMS: Pro C₁₉H₁₈F₃N₂OS [M+H⁺]; vypočteno: 379,1086; nalezeno: 379,1090.

4.4.1.2 Cyklizace α-thioiminiových solí 36a-c – syntéza 4,5-dihydrothiazolo[4,5-*c*]isochinolinů (37a-c)

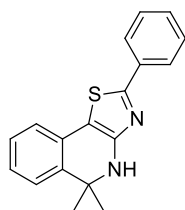


Látka	R	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
37a	H	72	86-89
37b	MeO	87	102-105
37c	CF ₃	43	135-137

Tabulka 20 – Transformace solí 36a-c na tricyklické thiazoly 37a-c.

Do 50 ml baňky umístěné v topném bloku (DrySyn) byla předložena odpovídající α -thioiminiová sůl **36a-c** (1 mmol) a suspendována v ACN (30 ml). Suspenze byla za intenzivního míchání zahřívána na teplotu 70 °C po dobu 24 h. Během této doby došlo k rozpuštění veškeré výchozí látky. Směs byla zfiltrována přes smotek vaty a k filtrátu byl přidán TEA (146 μ l, 1,05 mmol). Vzniklý žlutý roztok byl odpařen ve vakuu s neporézni aluminou a látka dále izolována sloupcovou chromatografií na krátkém sloupci (SiO₂, MF: petrolether/EtOAc 6:1 - 4:1).

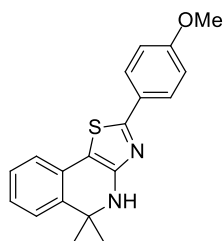
5,5-Dimethyl-2-fenyl-4,5-dihydrothiazolo[4,5-c]isochinolin (37a)



Výtěžek: 211 mg (72 %); oranžový olej; stáním za laboratorní teploty tuhne na pevnou látku s b.t. 86 – 89 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,85 – 7,96 (m, 2H, Ar-H); 7,35 – 7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,19 (td, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 2H, Ar-H); 7,13 (td, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 2H, Ar-H); 4,62 (s, 1H, NH); 1,56 (s, 6H, 2 \times CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 164,4; 155,4; 136,5; 133,7; 129,8; 128,8; 128,4; 127,5; 126,2; 125,8; 123,6; 122,3; 105,1; 55,9; 29,8. **HRMS:** pro C₁₈H₁₇N₂S [M+H⁺]; vypočteno: 293,1113; nalezeno: 293,1108. Vzorek na elementární analýzu byl připraven následujícím způsobem: látky byla rozpuštěna v min. mn. vroucího Et₂O a přidán pětinasobek objemu *n*-pentanu. Roztok byl ponechán stát přes noc v mrazáku při –25 °C. Druhý den byla vyloučená látka zfiltrována a vysušena ve vakuu. **Elementární analýza:** pro C₁₈H₁₆N₂S vypočteno: C: 73,94; H: 5,52; N: 9,58; S: 10,97; nalezeno: C: 73,69; H: 5,56; N: 9,81; S: 11,02.

2-(4-Methoxyfenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydrothiazolo[4,5-c]isochinolin (37b)

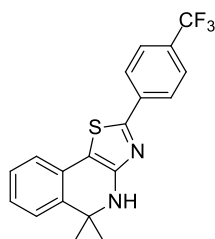


Výtěžek: 281 mg (87 %); oranžový olej, stáním za laboratorní teploty tuhne na pevnou s b.t. 102 – 105 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, AA'XX', Ar-H); 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,05 – 7,14 (m, 2H, Ar-H); 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, AA'XX', Ar-H); 4,51 (vbs, 1H, NH); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 1,55 (s, 6H, 2 \times CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 164,6; 161,0; 155,2; 136,3; 128,5; 127,4; 127,4; 126,6; 125,8; 123,5; 122,0; 114,2; 103,8; 55,8; 55,3; 29,7. **HRMS:** pro C₁₉H₁₉N₂O_s [M+H⁺]: vypočteno: 323,1213; nalezeno: 323,1212. Vzorek na elementární analýzu byl připraven následujícím způsobem: látky byla rozpuštěna v min. mn. vroucího Et₂O a přidán pětinasobek objemu *n*-pentanu. Roztok byl ponechán stát přes noc v mrazáku při –25 °C. Druhý den byla vyloučená látka zfiltrována a vysušena ve vakuu při laboratorní teplotě.

Elementární analýza: pro C₁₉H₁₈N₂OS vypočteno: C: 70,78; H: 5,63; N: 8,69; S: 9,94; nalezeno: C: 70,95; H: 5,61; N: 8,51; S: 9,99.

5,5-Dimethyl-2-[4-(trifluoromethyl)fenyl]-4,5-dihydrothiazolo[4,5-c]isochinolin (37c)



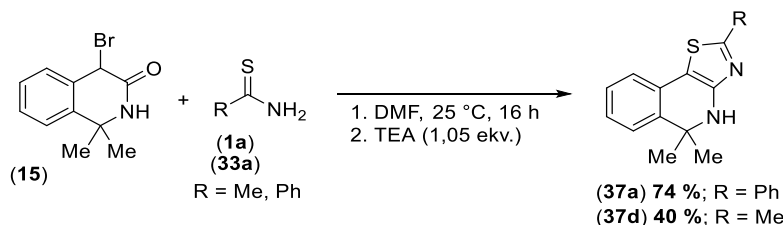
Výtěžek: 155 mg (43 %) oranžové látky s b.t. 135 – 137 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,99 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, AA'XX', Ar-H); 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, AA'XX', Ar-H), 7,12 – 7,28 (m, 4H, Ar-H); 4,61 (bs, 1H, NH); 1,58 (s, 6H, 2 × CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm): 162,1; 155,7; 136,79; 136,76; 131,1 (q, ²*J*_{C-F} = 32,6 Hz); 128,0;

127,6; 126,7, 125,9 (d, ³*J*_{C-F} = 8,7 Hz); 123,9 (q, ¹*J*_{C-F} = 272,2 Hz); 123,7; 122,6; 106,5; 56,0; 30,0. **HRMS:** pro C₁₉H₁₆F₃N₂S [M+H⁺]: vypočteno: 361,0981; nalezeno: 361,0979.

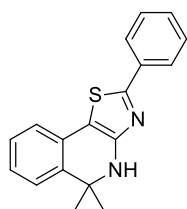
4.4.1.3 „One pot“ syntéza 4,5-dihydrothiazolo[4,5-c]isochinolinů (37a) a (37d)



Obecný postup:

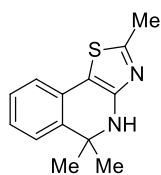
V 10 ml HeadSpace vialce byl smíchán roztok 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**15**) (254 mg, 1 mmol) v DMF (1,5 ml) s roztokem thiobenzamidu (**1a**) (137 mg, 1 mmol) nebo thioacetamidu (**33a**) (75 mg, 1 mmol) v DMF (1 ml). Reakční směs byla míchána 16 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán TEA (146 μl, 1,05 mmol) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu (*T*_{lázne} = 75 °C, < 2 mbar). Odparek byl rozpuštěn ve směsi DCM/MeOH 3:1 (50 ml) a odpařen s neporezní aluminou (5 g). Byla provedena separace sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂ MF: PET/EtOAc 4:1 – 2:1.

5,5-Dimethyl-2-fenyl-4,5-dihydrothiazolo[4,5-c]isochinolin (37a)



Výtěžek: 216 mg (74 %) žluté látky s b.t. 97 – 89 °C. ¹H a ¹³C NMR shodné s látkou připravenou z α-thioiminiové sole **36a**.

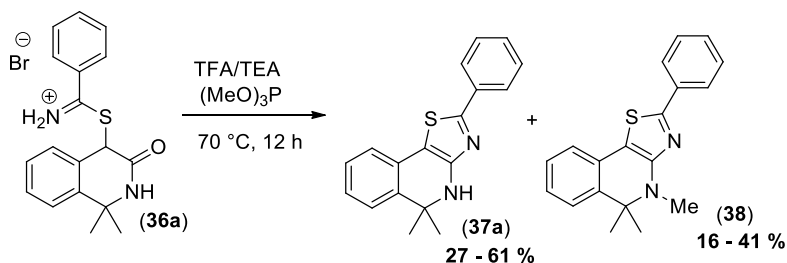
2,5,5-Trimethyl-4,5-dihydrothiazolo[4,5-c]isochinolin (37d)



Výtěžek: 92 mg (40 %) hnědé krystalické látky s b.t. 104 – 107 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 6,66 (bs, 1H, NH); 2,57 (s, 3H, Ar-CH₃); 1,44 (s, 6H, 2 × CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 163,2; 155,4; 136,1; 128,7; 127,3; 125,3; 123,6; 121,1; 100,2; 55,2; 29,8; 19,4; **HRMS:** pro C₁₃H₁₅N₂S [M+H⁺]; vypočteno: 231,0951; nalezeno: 231,0951. **Elementární analýza:** pro C₁₃H₁₄N₂S vypočteno: C: 67,79; H: 6,13; N: 12,16; S: 13,92; nalezeno: C: 67,42; H: 6,16; N: 12,31; S: 14,02.

4.4.1.4 Reakce α-thioiminiové soli 36a s trimethyl-fosfitem, vliv přidavku kyseliny, báze



Exp. č.	T [°C]	Aditivum	Aditivum [mol%]	Výtěžek 37a	Výtěžek 38
1	70	-	-	36	16
2	70	TFA	50	61	26
3	70	TFA	100	54	28
4	70	TFA	250	34	41
5	70	TEA	50	27	18

Tabulka 21 – Reakce soli 36a s (MeO)₃P a vliv acidobazické katalýzy.

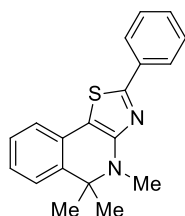
Obecný postup:

Do 10 ml Headspace vialky byla předložena thioiminiová sůl **36a** (200 mg, 0,51 mmol) a suspendována v MeO₃P (2 ml). Reakce byla provedena buď pouze v trimethyl-fosfitu, nebo byla přidána TFA (50 - 250 mol%) nebo TEA (21 μl, 0,15 mmol, 50 mol%). Reakční směs byla míchána 12 h při 70 °C. U všech vzorků došlo k rozpuštění výchozí látky a vzniku žlutého, fluoreskujícího roztoku. TLC kontrolou (*n*-hexan/EtOAc 10:1) bylo zjištěno, že směs obsahuje vždy dvě látky, R_f = 0,30 a 0,55. Vzniklý roztok byl naředěn DCM (10 ml), přidána neporézní alumina (5 g) a těkavé látky odpařeny ve vakuu (<2 mbar, T_{lázň} = 75 °C).

Takto připravený vzorek byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie na dlouhém sloupci SiO₂ (50 g). Eluce nejdříve *n*-hexan/EtOAc 20:1, po vymytí první látky byla druhá složka směsi eluována směsí *n*-hexan/EtOAc 3:2.

Tabulka shrnující reakční podmínky a distribuci produktů je uvedena výše (**Tabulka 21**).

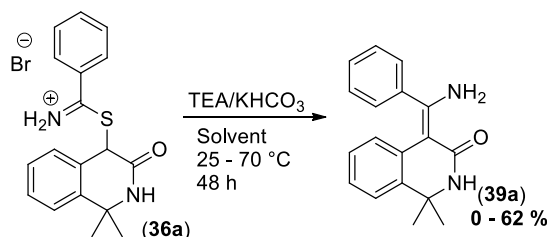
4,5,5-Trimethyl-2-fenyl-4,5-dihydrothiazolo[4,5-*c*]isochinolin (38)



Bod tání: 104 – 105 °C, oranžová látka.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,94 (dd, *J* = 8,2, 1,2 Hz, 2H, Ar-H); 7,33 - 7,42 (m, 3H, Ar-H); 7,24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,18 (dt, *J* = 7,4, 1,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,08 - 7,13 (m, 2H, Ar-H); 3,27 (s, 3H, NCH₃); 1,56 (s, 6H, 2 × CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 162,8; 157,6; 136,2; 134,0; 129,5; 128,8; 128,7; 127,5; 125,9; 125,8; 123,7; 122,0; 104,9; 59,7; 31,0; 24,3. **HRMS:** pro C₁₉H₁₉N₂S [M+H⁺]: vypočteno: 307,1264; nalezeno: 307,1262. V HRMS spektru je patrný i signál [M⁺] s *m/z* = 306,1189 (teorie: 306,1191). **Elementární analýza:** pro C₁₉H₁₈N₂S vypočteno: C: 74,47; H: 5,92; N: 9,14; S: 10,46; nalezeno: C: 74,71; H: 5,90; N: 9,01; S: 10,42.

4.4.1.5 Reakce α-thioiminiové soli 36a v přítomnosti báze – screening



Exp. č.	Solvent	T [°C]	Báze	Báze ekv.	Zastoupení 39a [%]
1	ACN	25	TEA	1	0 ^a
2	ACN	70	TEA	1	0 ^a
3	DCM	25	KHCO ₃	3	15-60 ^b
4	DCM	25	TEA	1	27
5	CHCl ₃	55	KHCO ₃	3	20-40 ^b
6	CHCl ₃	55	TEA	1	0
7	ACN	25	KHCO ₃	3	55 ^c
8	DMF	25	KHCO ₃	3	62 ^d
9	DMF	25	KHCO ₃	10	58

^a obsahuje 20-30 % benzonitrilu, ^b rozmezí výtěžnosti ze třech experimentů

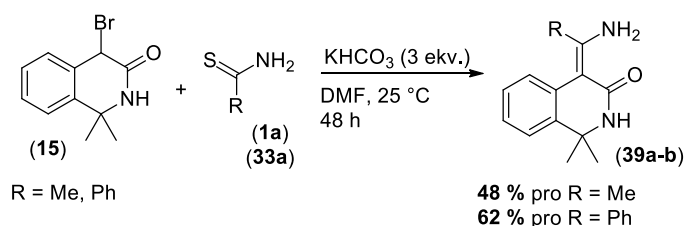
^c obsahuje cca 30 % thiobenzamidu ^d obsahuje 20 % thiobenzamidu

Tabulka 22 – ECR soli 36a – screening.

Obecný postup:

Do 10 ml HeadSpace vialky byla předložena α -thioiminiová sůl **36a** (78 mg, 0,25 mmol) a suspendována v příslušném rozpouštědle (5 ml). Dále byl přidán buď TEA (35 μ l, 1 ekv.) nebo jemně třený KHCO_3 (75 – 250 mg; 0,75 – 2,50 mmol, 3 – 10 ekv.). Reakční směs byla dále zahřívána při uvedené teplotě po dobu 48 h. Po ochlazení na 25 °C byly reakční směsi s přídatkem KHCO_3 zfiltrány přes smotek vaty, rozpouštědlo odpařeno va vakuu a odparky analyzovány s využitím ^1H NMR. Výsledky provedených experimentů shrnuje tabulka výše.

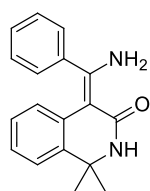
4.4.1.6 Reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onu (**15**) s prim. thioamidy **1a** a **33a** – preparativní experiment



Obecný postup:

Do 20 ml HeadSpace vialky byl předložen α -bromlaktam **15** (508 mg, 2 mmol) a rozpuštěn v min. mn. DMF (2 ml). Dále byl přidán roztok odpovídajícího thioamidu **1a** nebo **33a** (2 mmol) v DMF (2 ml) a poté jemně třený KHCO_3 (601 mg, 6 mmol, 3 ekv.). Reakční směs byla míchána 48 h při laboratorní teplotě, poté naředěna acetonitrilem (25 ml) a provedena filtrace přes vrstvu cellitu. Těkávké látky byly odpařeny ve vakuu. Residuum bylo rozpuštěno v MeOH (20 ml) a odpařeno s neporezní aluminou (10 g) a provedena separace postupem uvedeným dále.

(Z)-4-(Amino(fenyl)methyliden)-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (**39a**)



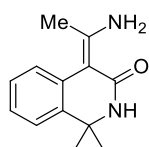
Byla provedena separace flash chromatografií, SF: SiO_2 (40 g), MF A: *n*-hexan, MF B: EtOAc, 10 – 100 % složky B během 25 min.

Výtěžek: 345 mg (62 %) žluté krystalické látky s b.t. 227 – 229 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9,60 (bs, 1H, $\frac{1}{2}\text{NH}_2$); 7,35-7,43 (m, 3H, Ar-H); 7,29-7,34 (m, 2H, Ar-H); 7,15 (dd, $J = 7,7$ a 0,9 Hz, 1H, Ar-H); 6,91 (dt, $J = 7,6$, 1,1 Hz, 1H, Ar-H); 6,71 (dt, $J = 7,6$, 1,2 Hz, 1H, Ar-H); 6,41 (dd, $J = 8,0$; 0,8 Hz, 1H, Ar-H); 5,76 (bs, 1H, NH); 5,58 (bs, 1H, $\frac{1}{2}\text{NH}_2$); 1,62 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,1; 156,1; 139,3; 138,7; 133,2; 129,6; 128,9; 128,7; 128,4; 125,6; 123,6; 121,9; 96,7; 54,3; 29,5. **HRMS:** pro $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$ vypočteno 279,1492; nalezeno 279,1490.

Elementární analýza: pro C₁₈H₁₈N₂O vypočteno: C: 77,67; H: 6,52; N: 10,06; nalezeno: C: 77,66; H: 6,56; N: 10,32.

(Z)-4-(1-Aminoethyliden)-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (39b)

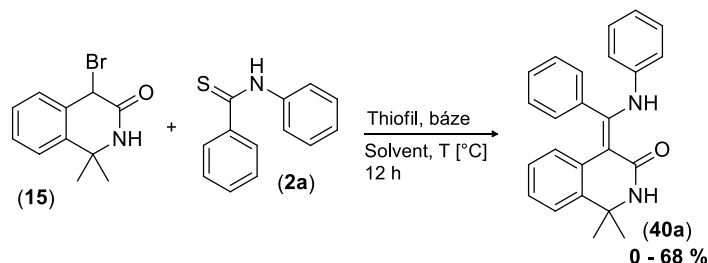


Byla provedena separace sloupcovou chromaografií; SF: SiO₂; nejdříve eluce PET/EtOAc 1:1 – 1:9, poté 3% MeOH v EtOAc. Takto získaná látka dle ¹H NMR obsahovala cca 10 % neidentifikovatelných nečistot. Dále byla provedena druhá separace sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂, MF: EtOAc/PET 3:1.

Výtěžek: 209 mg (48 %) světle žluté krystalické látky s b.t. 186 – 188 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,24 (vbs, 1H, ½NH₂); 7,16-7,24 (m, 2H, Ar-H); 7,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 5,82 (bs, 1H, NH); 4,55 (vbs, 1H, ½NH₂); 2,25 (s, 3H, CH₃); 1,50 (s, 6H, 2 × CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 171,2; 153,8; 139,9; 133,6; 126,6; 126,1; 123,8; 122,1; 97,0; 54,2; 29,3; 21,8. **HRMS:** pro C₁₃H₁₇N₂O [M+H⁺]: vypočteno: 217,1335; nalezeno: 217,1338. **Elementární analýza:** pro C₁₃H₁₆N₂O: vypočteno: C: 72,19; H: 7,46; N: 12,95; nalezeno: C: 71,94; H: 7,46; N: 12,91.

4.4.2 Eschenmoserova reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onu (15) s thiobenzanilidem (2a) – optimalizace



Exp. č.	Solvent	T [°C]	Thiofil	Thiofil ekv.	Báze	Báze ekv.	Výtěžek [%]
1	DMF	25	/	/	/	/	17
2	DMF	60	/	/	/	/	32
3	DMF	100	/	/	/	/	0 (rozklad)
4	DMF	60	Ph ₃ P	1	/	/	chrom. neseparovatelné
5	DMF	60	/	/	TEA	1	5
6	DMF	60	(MeO) ₃ P	1,05	/	/	66
7	DMF	60	(MeO) ₃ P	1,25	/	/	68
8	DMSO	60	(MeO) ₃ P	1,25	/	/	rozklad

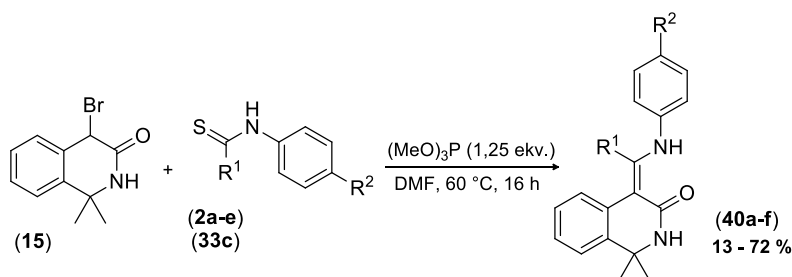
Tabulka 23 – ECR bromderivátu 15 a thiobenzanilidem (2a) – screening.

Obecný postup:

Do 10 ml HeadSpace vialky byl předložen α -bromlaktam **15** (254 mg, 1 mmol) a rozpuštěn v min. mn. uvedeného rozpouštědla (2,5 ml). Dále by přidán roztok thiobenzanilidu (**2a**) (213 mg, 1 mmol) ve stejném rozpouštědle (1 ml). Po 5 min. míchání byl přidán buď TEA (139 μ l, 1 mmol), Ph_3P (262 mg, 1 mmol) nebo $(\text{MeO})_3\text{P}$ (124 μ l, 1,05 mmol/148 μ l, 1,25 mmol). Vialka s reakční směsí byla dále za míchání zahřívána na uvedenou teplotu po dobu 12 h. Poté byly těkavé látky odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 85\text{ }^\circ\text{C}$, $<2\text{ mbar}$), residuum po rozpuštění ve směsi MeOH/DCM 1:1 odpařeno s neporézní aluminou (5 g) a provedena separace flash chromatografií (Exp. č. 1,2). Pokud chromatografie nevedla k získání čisté látky, bylo residuum triturováno studeným ($0\text{ }^\circ\text{C}$) EtOAc (4 ml) a produkt izolován vakuovou filtrací (Exp. č. 5-7).

Charakterizace produktu viz dále.

4.4.2.1 Eschenmoserova reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onu **15** s thiobenzanilidy **2a-e** a thioacetanilidem **33c** – preparativní experimenty



Látka	R ¹	R ²	Výtěžek [%]	B.t. [°C]
40a	Ph	H	65	231-232
40b	Ph	CF ₃	13	234,5-236
40c	Ph	Cl	32	222-224
40d	Ph	Me	50	253-254
40e	Ph	OMe	72	208-210,5
40f	CH ₃	H	51	191-193

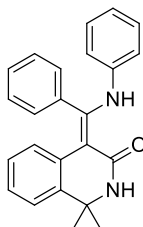
Tabulka 24 – ECR bromderivátu **15** se sec. thioamidy **2a-e** a **33c**.

Obecný postup:

Do 10 ml HeadSpace vialky byl předložen 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (**15**) (508 mg, 2 mmol) a rozpuštěn v min. mn. DMF (5 ml). Poté byl přidán roztok odpovídajícího sec. thioamidu **2a-e** nebo **33c** (2 mmol) v minimálním množství DMF (1,5 ml). Po pěti minutách míchání za laboratorní teploty byl přidán trimethyl-fosfit (295 μ l, 2,5 mmol,

1,25 ekv), vialka byla vložena do topného bloku předehřátého na 60 °C a míchána po dobu 16 h. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 85 \text{ °C}$, $<2 \text{ mbar}$), residuum bylo rozpuštěno ve směsi $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 1:1 (100 ml), vzniklý roztok odpařen s neporézni aluminou (10 g) a provedeno zpracování viz dále.

(Z)-1,1-Dimethyl-4-[fenyl(fenylamino)methyliden]-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (40a)

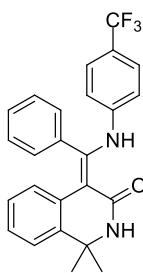


Látka byla izolována sloupcovou chromatografií, SF: SiO_2 , MF: *n*-hexan/EtOAc 6:1 – 4:1.

Výtěžek: 461 mg (65 %) žluté krystalické látky s b.t. 231 – 232 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,81 (bs, 1H, NH); 7,24 - 7,30 (m, 3H); 7,18 - 7,23 (m, 2H); 7,16 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,03 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 2H); 6,93 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H); 6,84 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 6,70 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H); 6,62 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H); 6,36 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H); 6,26 (s, 1H); 1,65 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 171,2; 152,1; 140,7; 140,3; 134,5; 132,9; 130,8; 129,2; 129,0; 128,6; 128,4; 125,6; 124,0; 122,4; 122,3; 121,8; 101,1; 54,4; 29,1. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ vypočteno: C: 81,33; H: 6,26; N: 7,90; nalezeno: C: 81,16; H: 6,30; N: 7,93. **HRMS:** pro $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; vypočteno: 355,1805; nalezeno: 355,1806.

(Z)-1,1-Dimethyl-4-{fenyl[(4-trifluormethyl)fenylamino]methyliden}-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (40b)

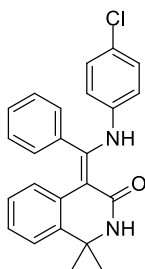


Látka byla izolována sloupcovou chromatografií, SF: SiO_2 , MF: *n*-hexan/EtOAc 6:1 – 4:1). Látka po první separaci dle $^1\text{H NMR}$ obsahovala asi 30% nečistot. Byla provedena krystalizace z minimálního množství směsi MeOH/EtOAc (2:1).

Výtěžek: 112 mg (13 %) žluté krystalické látky s b.t. 234,5 – 236 °C.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11,86 (bs, 1H, NH); 7,32 - 7,37 (m, 1H); 7,23 - 7,30 (m, 6H), 7,19 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 6,98 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H); 6,74 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H); 6,60 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H); 6,40 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H); 6,06 (s, 1H); 1,67 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 170,9; 150,3; 144,1; 140,7; 134,0; 132,2; 130,6; 129,7; 129,2; 129,0; 125,8; 125,7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3,7 \text{ Hz}$), 124,7; 124,3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 269,5 \text{ Hz}$); 123,4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32,7 \text{ Hz}$); 122,01; 121,0; 103,2; 54,7; 29,4. **HRMS:** pro $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; vypočteno: 423,1679; nalezeno: 423,1682.

(Z)-1,1-Dimethyl-4-[fenyl(4-chlorfenylamino)methyliden]-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (40c)

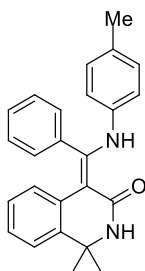


Látka byla izolována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, MF: *n*-hexan/EtOAc 6:1 – 4:1).

Výtěžek: 251 mg (32 %) žluté krystalické látky s b.t. 222 – 224 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,78 (bs, 1H); 7,27 - 7,33 (m, 1H); 7,20 - 7,26 (m, 4H); 7,17 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,03 – 6,90 (m, 3H); 6,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,25 (s, 1H); 1,65 (s, 6H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 171,1; 151,5; 140,3; 139,4; 134,2; 132,6; 130,7; 129,4; 129,0; 128,8; 128,4; 127,4; 125,7; 124,3; 123,4; 121,9; 101,7; 54,5; 29,2. **HRMS:** pro C₂₄H₂₂ClN₂O [M+H⁺]; vypočteno: 389,1415; nalezeno: 389,1417. **Elementární analýza:** Pro C₂₄H₂₁ClN₂O: vypočteno: C: 74,12; H: 5,44; N: 7,20; Cl: 9,12; nalezeno: 74,34; H: 5,46; N: 7,09; Cl: 8,97.

(Z)-1,1-Dimethyl-4-[fenyl(4-methylfenylamino)methyliden]-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (40d)

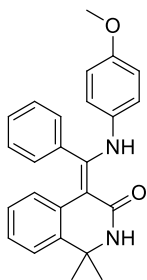


Látka byla izolována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, SF: *n*-hexan/EtOAc 6:1 – 4:1. Látka po separaci dle ¹H NMR obsahovala asi 20 % nečistot. Byla provedena krystalizace z minimálního množství směsi MeOH/CHCl₃ (5:1).

Výtěžek: 368 mg (50 %) žluté krystalické látky s b.t. 253 – 254 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,78 (s, 1H); 7,30 – 7,23 (m, 3H); 7,17 - 7,23 (m, 2H); 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,69 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 5,86 (s, 1H); 2,18 (s, 3H); 1,65 (s, 6H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 171,2; 152,8; 140,0; 138,0; 134,7; 133,1; 132,0; 130,8; 129,1; 129,0; 128,9; 128,6; 125,6; 123,8; 122,7; 121,8; 100,3; 54,4; 29,2; 20,7. **HRMS:** pro C₂₅H₂₅N₂O [M+H⁺]; vypočteno: 369,1961; vypočteno: 393,1960. **Elementární analýza:** pro C₂₅H₂₄N₂O; vypočteno: C: 81,49; H: 6,57; N: 7,60; nalezeno: C: 81,48; H: 6,52; N: 7,77.

(Z)-1,1-Dimethyl-4-[fenyl(4-methoxyfenylamino)methyliden]-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (40e)

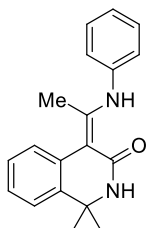


Látka byla izolována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, MF: *n*-hexan/EtOAc 4:1 – 3:1. Byla provedena krystalizace z minimálního množství směsi MeOH/EtOAc (2:1).

Výtěžek: 477 mg (62 %) žluté krystalické látky s b.t. 209 – 210,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,76 (bs, 1H, NH); 7,21 - 7,27 (m, 3H); 7,21 – 7,11 (m, 3H); 6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,65 – 6,55 (m, 4H); 6,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,00 (s, 1H); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 1,64 (s, 6H, 2 x CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 171,3; 155,3; 153,5; 139,9; 134,6; 133,7; 133,1; 130,9; 129,0; 128,8; 128,5; 125,5; 113,6; 99,7; 55,3; 54,3; 29,2. **HRMS:** pro C₂₅H₂₅N₂O₂ [M+H⁺]; vypočteno: 385,1911; nalezeno: 385,1910. **Elementární analýza:** pro C₂₅H₂₄N₂O₂; vypočteno: C: 78,10; H: 6,29; N: 7,29; nalezeno: 78,30; H: 6,37; N: 7,36.

(Z)-1,1-Dimethyl-4-[1-(fenylamino)ethyliden]-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (40f)

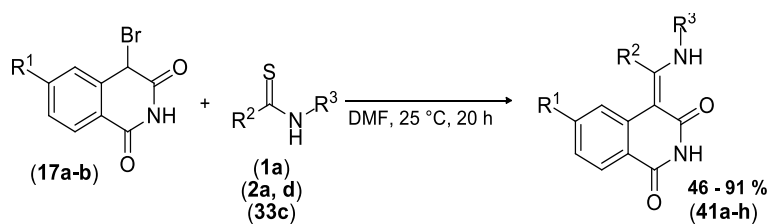


Látka byla izolována sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂, MF: *n*-hexan/EtOAc 6:1 – 4:1. Byla provedena krystalizace z minimálního množství směsi MeOH/EtOAc (3:1).

Výtěžek: 296 mg (51 %) světle žluté krystalické látky s b.t. 191 – 193 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,05 (bs, 1H); 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,20 - 7,27 (m, 3H); 7,14 - 7,19 (m, 3H); 7,07 - 7,12 (m, 1H); 5,74 (s, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,55 (s, 6H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 171,3; 153,5; 140,1; 139,7; 133,6; 128,9; 127,0; 126,2; 125,0; 124,7; 124,0; 122,2; 98,4; 54,3; 29,4; 19,5. **HRMS:** pro C₁₉H₂₁N₂O [M+H⁺]; vypočteno: 293,1648; nalezeno: 293,1646. **Elementární analýza:** pro C₁₉H₂₀N₂O; vypočteno: C: 78,05; H: 6,89; N: 9,57; nalezeno: 78,32; H: 7,00; N: 9,35.

4.4.3 Eschenmoserova reakce 4-bromisochinolin-1,3(2H,4H)-dionů (17a-b) s thioamidy 1a, 2a,d a 33c



Látka	R ¹	R ²	R ³	Výtěžek [%]
41a	H	Ph	H	75(67 ^a)
41b	H	Ph	Ph	91
41c	H	Ph	4-ClPh	73
41d	Br	Ph	Ph	59
41e	Br	Ph	4-ClPh	46
41f	H	Me	H	78
41g	H	Me	Ph	71
41h	Br	Me	Ph	73

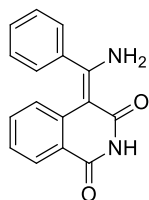
^a Reakce provedená v ACN při 80 °C po dobu 24 h.

Tabulka 25 – Reakce 4-bromisochinolin-1,3(2H,4H)-dionů 17a-b s thioamidy.

Obecný postup:

V 10 ml HeadSpace vialce byl k roztoku odpovídajícího thioamidu **1a**, **2a**, **d** nebo **33c** (1 mmol) v DMF (1,5 ml) přidán roztok odpovídajícího 4-bromlaktamu **17a-b** (1 mmol) v min. množství DMF (1,5 – 3 ml). Reakční směs byla dále míchána 20 h při 25 °C. Reakční směsi byly poté zpracovány postupem uvedeným níže.

(Z)-4-[Amino(fenyl)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41a)



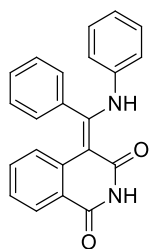
Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75 \text{ °C}$, $<2 \text{ mbar}$) a residuum rozpuštěno ve směsi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1 (100 ml). Po přidání neporézní aluminy (5 g) byla suspenze odpařena do sucha ve vakuu. Produkt byl izolován flash chromatografií; SF: SiO_2 (40 g), MF A: CHCl_3 , MF B: MeOH, gradient 0 – 8 % složky B během 15 min.

Výtěžek: 198 mg (75 %) žluté látky s b.t. 282 – 283 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,08 (bs, 1H); 10,80 (bs, 1H); 8,60 (s, 1H); 7,93 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H); 7,57 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,50 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H); 7,42 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 2H); 7,03 – 6,92 (m, 2H); 6,33 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):**

166,9; 166,1; 163,9 137,7; 137,4; 131,0; 130,7; 129,3; 128,6; 127,2; 125,5; 122,7; 122,4; 92,4.
HRMS: pro C₁₆H₁₃N₂O₂ [M+H⁺]: vypočteno: 265,0972; nalezeno: 265,0974. Pro účely provedení elementární analýzy byla provedena krystalizace látky ze směsi EtOAc/MeOH 5:1.
Elementární analýza: pro C₁₆H₁₂N₂O₂ vypočteno: C: 72,72; H: 4,58; N: 10,60; nalezeno: C: 72,55; H: 4,51; N: 10,40.

(Z)-4-[Fenyl(fenylamino)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41b)

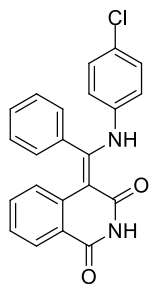


Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75 \text{ } ^\circ\text{C}$, $<2 \text{ mbar}$), residuum rozpuštěno ve směsi CHCl₃/MeOH 2:1 (100 ml) a po přidání neporézní aluminu (5 g) byla suspenze odpařena do sucha ve vakuu. Produkt byl izolován flash chromatografií; SiO₂ (40 g), MF A: CHCl₃, MF B: MeOH, gradient 0 – 8 % složky B během 15 min.

Výtěžek: 310 mg (91 %) žluté látky s b.t. 268 – 270 °C.

¹H NMR (500 MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 13,12 (bs, 1H); 11,41 (bs, 1H); 7,97 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,44 (t, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 1H); 7,39 – 7,24 (m, 4H); 7,15 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H); 7,01-7,08 (m, 2H); 6,96 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H); 6,86 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 2H); 6,25 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 167,7; 163,8; 161,7; 138,4; 136,9; 133,5; 131,1; 130,5; 130,2; 129,4; 128,8; 127,3; 126,1; 125,4; 125,1; 123,5; 123,2; 96,1. **HRMS:** pro C₂₂H₁₇N₂O₂ [M+H⁺]; vypočteno: 341,1285; nalezeno: 341,1288. Pro účely provedení elementární analýzy byla provedena triturace látky v MeOH (25 ml). **Elementární analýza:** pro C₂₂H₁₆N₂O₂ vypočteno: C: 77,63; H: 4,74; N: 8,23; nalezeno: C: 77,90; H: 4,66; N: 8,19.

(Z)-4-[(4-Chlorfenyl)amino](fenyl)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41c)



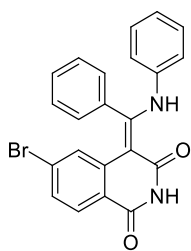
Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75 \text{ } ^\circ\text{C}$, $<2 \text{ mbar}$) residuum rozpuštěno ve směsi CHCl₃/EtOH 100:1 (650 ml). Vzniklý roztok byl prolit přes krátký sloupec silikagelu (cca 15 g, $l = 3 \text{ cm}$). Sloupec byl promyt dalším množstvím tohoto solventu (300 ml). Eluát byl odpařen ve vakuu. K residuu byl přilít MeOH (30 ml), směs uvedena k varu a poté ponechána zchladnout přes noc. Produkt byl izolován vakuovou filtrací.

Výtěžek: 274 mg (73 %) žluté krystalické látky s b.t. 307 – 309 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12,97 (bs, 1H); 11,42 (bs, 1H); 7,97 (dd, $J = 7,8, 1,1 \text{ Hz}$, 1H); 7,46 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,37 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H); 7,32 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H); 7,21 (t, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 2H); 7,07 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,03 – 6,93 (m, 1H); 6,89 (d, $J = 8,7 \text{ Hz}$, 2H); 6,26 (d,

$J = 8,3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 167,7; 163,9; 161,2; 137,5; 136,8; 133,3; 131,2; 130,7; 130,4; 129,6; 129,5; 128,8; 127,3; 126,8; 126,3; 123,8; 123,3; 96,8. **HRMS:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; vypočteno: 375,0895; nalezeno: 375,0898. Za účelem elementární analýzy byla provedena krystalizace látky ze směsi EtOH/ CHCl_3 3:1. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ vypočteno: C: 70,50; H: 4,03; N: 7,47; Cl: 9,46; nalezeno: 70,31; H: 4,09; N: 7,80; Cl: 9,35.

(Z)-6-Brom-4-[fenyl(fenylamino)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41d)

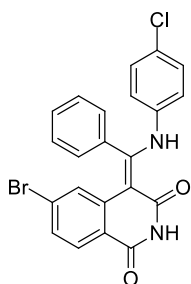


Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a residuum rozpuštěno ve směsi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1 (250 ml). Vzniklý roztok byl odpařen s neporezní aluminou (5 g). Produkt byl separován sloupcovou chromatografií; SF: SiO_2 , 20 cm sloupec; MF: PET/DCM 1:1, poté 100 % DCM, poté 3 % MeOH v DCM. Produkt se eluuje až v mobilní fázi s přidavkem MeOH. Získaný produkt byl dále triturován v refluxujícím MeOH (40 ml), suspenze poté ochlazená na 25 °C a produkt izolován filtrací na vakuu.

Výtěžek: 249 mg (59 %) žluté krystalické látky s b.t. 272 – 274 °C.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,28 (bs, 1H); 11,54 (bs, 1H); 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,49 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,41 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 7,34 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,25 – 7,13 (m, 3H); 7,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 6,26 (s, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 167,6; 163,2; 162,8; 138,8; 138,0; 133,0; 130,7; 130,0; 129,6; 129,3; 128,9; 128,5; 126,2; 125,8; 125,8; 125,4; 121,9; 95,0. **HRMS:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]; vypočteno: 419,0390; nalezeno: 419,0393. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ vypočteno: C: 63,02; H: 3,61; N: 6,68; Br: 19,06; nalezeno: C: 62,91; H: 3,52; N: 6,48; Br: 18,79.

(Z)-6-Brom-4-[(4-chlorfenyl)amino](fenyl)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41e)

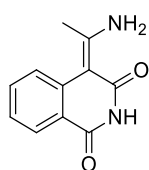


Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a residuum rozpuštěno ve směsi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 2:1 (250 ml). Vzniklý roztok byl odpařen s neporezní aluminou (5 g). Produkt byl separován sloupcovou chromatografií; SF: SiO_2 , 20 cm sloupec; MF: PET/DCM 1:1, poté 100 % DCM, poté 3 % MeOH v DCM. Produkt se eluuje až v mobilní fázi s přidavkem MeOH. K získané látce byl přidán MeOH (20 ml) a byla provedena homogenizace v ultrazvuku při 25 °C po dobu 20 min. Produkt byl izolován filtrací na vakuu.

Výtěžek: 208 mg (46 %) žluté krystalické látky s b.t. 274 – 276 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,14 (bs, 1H); 11,53 (bs, 1H); 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,28 – 7,19 (m, 3H); 6,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,26 (s, 1H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,5; 163,1; 162,3; 138,6; 137,1; 132,8; 130,8; 130,1; 130,0; 129,6; 129,2; 128,8; 128,6; 127,0; 126,3; 125,7; 122,0; 95,6. **HRMS:** pro C₂₂H₁₅BrClN₂O₂ [M+H]⁺; vypočteno: 453,0000; nalezeno: 453,0003. **Elementární analýza:** pro C₂₂H₁₄BrClN₂O₂ vypočteno: C: 58,24; H: 3,11; N: 6,17; nalezeno: C: 58,37; H: 3,05; N: 6,00.

(Z)-4-(1-Aminoethyliden)isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41f)

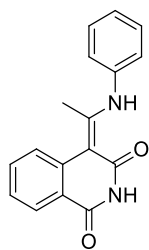


Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a residuum rozpuštěno ve směsi DCM/MeOH 2:1 (150 ml). Vzniklý roztok byl odpařen s neporezní aluminou (5 g). Látka byla izolována sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂; MF: nejprve čistý EtOAc, poté EtOAc s 5 % MeOH.

Výtěžek: 157 mg (78 %) světle žluté krystalické látky s b.t. 278 – 280,5 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,87 (bs, 1H, NH); 10,80 (bs, 1H, ½NH₂); 8,47 (bs, 1H, ½NH₂); 8,03 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, Ar-H); 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 7,53 (t, *J* = 7,7, 2H, Ar-H); 7,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H); 2,51 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 166,4; 165,9; 163,7; 138,0; 132,2; 127,5; 124,7; 122,1; 93,2; 23,8. **HRMS:** pro C₁₁H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺; vypočteno: 203,0815, nalezeno: 203,0816. **Elementární analýza:** pro C₁₁H₁₀N₂O₂ vypočteno: C: 65,34; H: 4,98; N: 13,85; nalezeno: C: 65,40; H: 4,95; N: 13,99.

(Z)-4-[1-(Fenylamino)ethyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41g)



Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a residuum rozpuštěno ve směsi CHCl₃/MeOH 2:1 (250 ml). Vzniklý roztok byl odpařen s neporezní aluminou (5 g). Produkt byl separován sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂, 20 cm sloupec; MF: PET/EtOAc 1:1, poté 100 % EtOAc, poté 5 % MeOH v EtOAc. Produkt se eluuje až v mobilní fázi s přidavkem MeOH.

Výtěžek: 198 mg (71 %) oranžové krystalické látky s b.t. 272 – 273 °C.

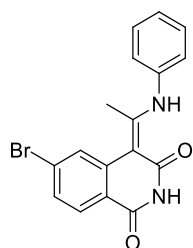
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,78 (bs, 1H); 11,23 (bs, 1H); 8,09 – 8,04 (m, 1H); 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,63 – 7,56 (m, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,39 – 7,31 (m, 3H); 7,26 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 2,52 (s, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 166,3; 163,7;

163,3; 137,6; 137,5; 132,4; 129,5; 128,6; 127,1; 125,8; 125,2; 123,8; 122,9; 96,3; 21,7.

HRMS: pro $C_{17}H_{15}N_2O_2$ $[M+H^+]$; vypočteno: 279,1128; nalezeno: 279,1128.

Elementární analýza: pro $C_{17}H_{14}N_2O_2$ vypočteno: C: 73,37; H: 5,07; N: 10,07; nalezeno: C: 73,22; H: 4,99; N: 9,93.

(Z)-6-Brom-4-[1-(fenylamino)ethyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (41h)

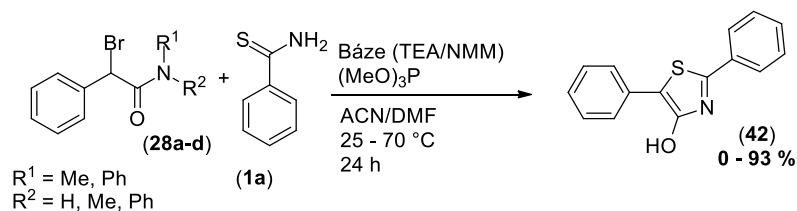


Těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a residuum rozpuštěno ve směsi $CHCl_3/MeOH$ 2:1 (250 ml). Vzniklý roztok byl odpařen s neporezní aluminou (5 g). Produkt byl separován sloupcovou chromatografií; SF: SiO_2 , 20 cm sloupec; MF: PET/EtOAc 1:1, poté 100 % EtOAc, poté 5 % MeOH v EtOAc. Produkt se eluuje až v mobilní fázi s přidavkem MeOH.

Výtěžek: 261 mg (73 %) oranžové krystalické látky s b.t. 253 – 254 °C.

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,80 (bs, 1H); 11,35 (bs, 1H); 7,94 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); 7,84 (s, 1H); 7,48 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H); 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 7,31 – 7,38 (m, 3H); 2,52 (s, 3H). **^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 166,8; 164,5; 163,0; 139,2; 137,4; 129,6; 129,6; 127,7; 127,0; 126,7; 126,3; 125,4; 121,6; 95,5; 21,5. **HRMS:** pro $C_{17}H_{14}BrN_2O_2$ $[M+H^+]$; vypočteno: 357,0233; nalezeno: 357,0237. **Elementární analýza:** pro $C_{17}H_{13}BrN_2O_2$ vypočteno: C: 57,16; H: 3,67; N: 7,84; Br: 22,37; nalezeno: C: 56,88; H: 3,71; N: 7,84; Br: 22,62.

4.4.4 Reakce acyklických α -bromamidů **28a-d** s thiobenzamidem (**1a**)



Exp. č.	Br-amid	Solvent	Teplota	Báze (ekv.)	Thiofil	Výtěžek [%]
1	28a	ACN	25	/	/	63
2	28a	ACN	70	/	/	93
3	28a	ACN	25	TEA(1)	/	0 ^a
4	28a	ACN	25	/	(MeO) ₃ P	53
5	28a	ACN	70	/	(MeO) ₃ P	89
6	28a	ACN	25	NMM ^b (1)	(MeO) ₃ P	44
7	28a	DMF	25	/	/	80
8	28c	ACN	70	/	/	66
9	28c	DMF	25	/	/	51
10	28d	ACN	70	/	/	88
11	28d	DMF	25	/	/	70
12	28a	ACN	25	KHCO ₃ (3)	/	41
13	28b	ACN	25	KHCO ₃ (3)	/	35

^a chromatograficky neseparovatelné, ^b *N*-methylmorfolin

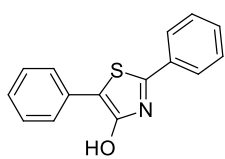
Tabulka 26 – Screening reaktivity acyklických amidů **28a-d** s thiobenzamidem (**1a**).

Obecný postup:

Do 10 ml Headspace vialky byl předložen odpovídající α -bromamid **28a-d** (1 mmol) a rozpuštěn v ACN nebo DMF (2 ml). Dále byl přidán roztok thiobenzamidu (**1a**) (137 mg, 1 mmol) ve stejném rozpouštědle. U vybraných experimentů byl po 5 min. míchání dále přidán TEA (140 μ l, 1 mmol), *N*-methylmorfolin (110 μ l, 1 mmol) nebo trimethyl-fosfit (88 μ l, 1 mmol). Reakční směs byla míchána při uvedené teplotě po dobu 24 h. Poté byla provedena analýza reakční směsi s využitím TLC (petrolether/EtOAc 1:1) a ESI-MS. K reakcím, které probíhaly bez přídavku báze, byl dále přidán TEA (140 μ l, 1 mmol) a po 5 min. míchání byly těkavé látky odpařeny ve vakuu. Residuum bylo rozpuštěno v DCM (50 ml) a odpařeno s neporézním Al₂O₃ (5 g). Byla provedena separace směsi s využitím flash chromatografie, SF: SiO₂ (24 g), MF A: *n*-hexan, MF B: EtOAc; gradient 0-50 % složky B během 20 min.

Výsledky jednotlivých experimentů shrnuje tabulka výše (**Tabulka 26**).

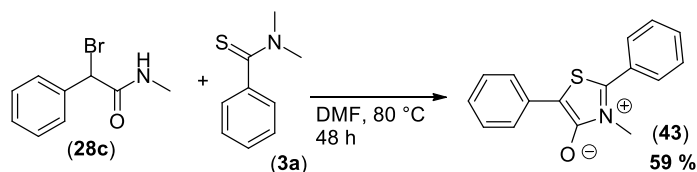
2,5-Difenylthiazol-4-ol (42)



Žlutá krystalická látka s b.t. 214 – 216 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,64 (bs, 1H, OH); 7,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, Ar-H); 7,73 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,46 – 7,55 (m, 3H, Ar-H); 7,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, Ar-H). Bod tání a ¹H NMR spektrum se shodují s literaturou.²⁰⁴

2,5-difenyl-3-methylthiazolium-4-olát (43)

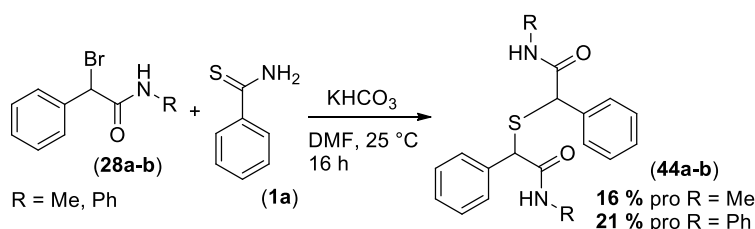


Do 10 ml Headspace vialky byl předložen *N*-methyl- α -bromofenylacetamid (**28c**) (456 mg, 2 mmol) a rozpuštěn v DMF (1 ml). Dále byl přidán *N,N*-dimethylthiobenzamid (**3a**) (331 mg, 2 mmol) a reakční směs byla zahřívána 48 h při 80 °C. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu, residuum rozpuštěno v CHCl₃ (35 ml) a provedena separace sloupcovou chromatografií; SF: SiO₂, MF: CHCl₃.

Výtěžek: 315 mg (59 %) oranžové látky s b.t. 159 – 161 °C (lit.⁷⁴ uvádí 161 – 162 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,93 – 7,97 (m, 2H); 7,51 – 7,60 (m, 5H); 7,32 – 7,38 (m, 2H); 7,11 – 7,15 (m, 1H); 3,74 (s, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 160,1; 149,9; 133,4; 131,2; 129,5; 128,6; 128,6; 128,3; 125,0; 123,9; 34,0. **HRMS:** pro C₁₆H₁₄NOS [M+H⁺] vypočteno: 268,0791, nalezeno: 268,0794.

Reakce α -bromovaných amidů 28a-b s thiobenzamidem (1a) v přítomnosti KHCO₃

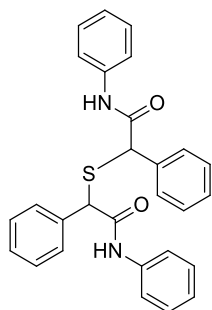


Obecný postup:

Do 20 ml Headspace vialky byl navážen odpovídající α -bromoamid **28a-b** (2 mmol) a rozpuštěn v ACN (10 ml). Dále byl přidán roztok thiobenzamidu (**1a**) (274 mg, 2 mmol) ve stejném rozpouštědle (5 ml). Do reakční směsi byl dále přidán jemně třený KHCO₃ (600 mg, 6 mmol, 3 ekv). Reakční směs byla dále míchána při 25 °C po dobu 16 h. Poté byla heterogenní směs zfiltrována a koláč promyt dalším ACN (2 × 5 ml). Filtrát

byl odpařen s neporézním Al₂O₃ (5 g). Byla provedena separace sloupcovou chromatografií, SF: SiO₂; MF: petrolether/DCM/EtOAc 25:10:4 (získán 2,5-difenyl-4-hydroxythiazol, **41**), poté DCM/EtOAc 3:1 a poté DCM/EtOAc/MeOH 30:10:1.

2,2'-Thiobis(*N*,2-difenylacetamid) (**44a**)

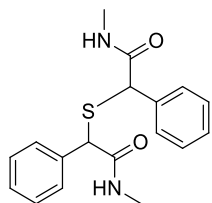


Výtěžek: 95 mg (21 %) bílé krystalické látky s b.t. 212 – 214 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,22 a 10,26 (2 × bs, 2H, 2 × NH); 7,56 a 7,52 (2 × d, *J* = 7,9; 7,5 Hz, 4H, Ar-H); 7,44-7,50 (m, 4H, Ar-H); 7,22-7,42 (m, 10H, Ar-H); 7,06 a 7,03 (2 × t, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-H); 4,69 a 4,63 (2 × s, 1H, 2 × CH). **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆)**

δ (ppm): 167,7 a 167,6 (C=O); 138,8 a 138,7 (C); 137,4 a 137,2 (C); 128,9 a 128,8 (CH); 128,8 a 128,7 (CH); 128,4 a 128,3 (CH); 128,2 a 128,1 (CH); 123,9 a 123,8 (CH); 119,6; 119,5 (CH); 53,8 a 53,5 (CH). Obě NMR spektra obsahují dvě sady signálů náležící dvěma velmi podobným spinovým systémům. Bylo provedeno měření za zvýšené teploty, s jejím růstem dochází k přibližování jednotlivých sad signálů. Ani při nejvyšší teplotě měření (75 °C) však nebylo dosaženo bodu koalescence. **HRMS:** pro C₂₈H₂₅N₂O₂S [M+H⁺]: vypočteno: 453,1631; nalezeno: 453,1639. **Elementární analýza:** pro C₂₈H₂₄N₂O₂S vypočteno: C: 74,31; H: 5,35; N: 6,19; S: 7,09; nalezeno: C: 74,64; H: 5,42; N: 5,82; S: 7,22.

2,2'-Thiobis(*N*-methyl-2-fenylacetamid) (**44b**)



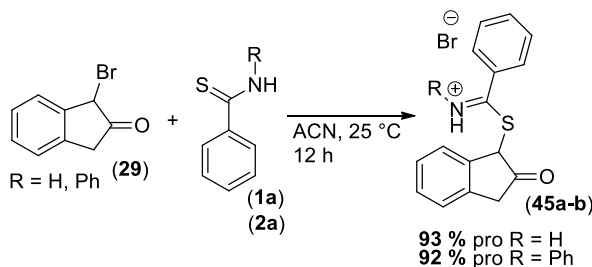
Výtěžek: 62 mg (19 %) bílé krystalické látky s b.t. 223 – 226 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,16 a 8,05 (2 × bq, *J* = 4,5 Hz, 1H, NH); 7,25-7,43 (m, 5H, Ar-H); 4,36 a 4,26 (2 × s, 1H, CH-S); 2,59 a 2,48 (2 × d, *J* = 4,5 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆)**

δ (ppm): 169,2 a 169,2 (C=O); 137,9 a 137,7; 128,4 a 128,1 (CH); 128,3 a 127,7 (CH); 127,7 a 127,5 (CH); 53,2 a 53,0 (CH); 26,0 a 25,8 (CH₃). **HRMS:** pro C₁₈H₂₁N₂O₂S [M+H⁺]: vypočteno: 329,1318; nalezeno: 329,1323. **Elementární analýza:** pro C₁₈H₂₀N₂O₂S; vypočteno: C: 65,83; H: 6,14; N: 8,53; S: 9,76; nalezeno: C: 65,72; H: 6,18; N: 8,89; S: 9,42.

4.4.5 Reakce 1-brom-1*H*-indan-2(3*H*)-onu (29) s thioamidy 1a a 2a

Příprava α -thioiminiových solí (45a-b)



Obecný postup:

Do 20 ml HeadSpace vialky byl předložen odpovídající thioamid **1a/2a** (2,37 mmol) a rozpuštěn v ACN (2 ml). Dále byl najednou přidán roztok 1-bromindan-2-onu (**29**) (0,50 g, 2,37 mmol) v ACN (2 ml). Vialky byly zabaleny do Al folie z důvodu zamezení přístupu světla a míchány po dobu 12 h při laboratorní teplotě. Poté byl přidán Et₂O (10 ml) a vialky byly umístěny do ultrazvukové lázně predehřáté na 40 °C, kde byla ponechány 10 minut. Vzniklá suspenze byla dále ponechána za míchání zchladnout na 25 °C. Produkt byl poté izolován vakuovou filtrací, filtrační koláč promyt Et₂O (2 × 2 ml) a usušen ve vakuu.

Fenyl(2-oxo-1*H*-indan-1(3*H*))ylsulfanylmethaniminium-bromid (45a)

Výtěžek: 765 mg (93 %) světle žluté látky tající za rozkladu při 196 – 198 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,66 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,55 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,44 – 7,40 (m, 1H, Ar-H); 7,29 – 7,23 (m, 3H, Ar-H); 5,33 (s, 1H, CH); 5,03 (s, 2H, NH₂); 3,70 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂); 3,52 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H, $\frac{1}{2}$ CH₂).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 173,9; 140,5; 139,0; 134,2; 129,6; 129,5; 128,9; 128,9; 127,9; 126,14; 125,0; 113,9; 62,3; 45,5.

Elementární analýza: pro C₁₆H₁₄BrNOS vypočteno: C: 55,18; H: 4,05; Br: 22,94; N: 4,02; S: 9,21, nalezeno: C: 54,80; H: 4,11; Br: 23,26; N: 3,98, S: 9,01.

N-Fenyl(fenyl)(2-oxo-1*H*-indan-1(3*H*))ylsulfanylmethaniminium-bromid (45b)

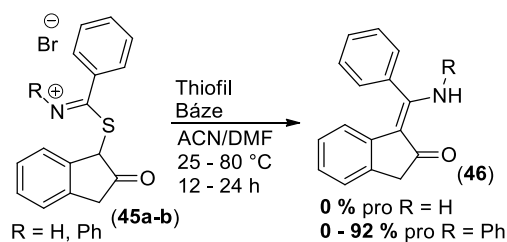
Výtěžek: 922 mg (92 %) žluté látky rozkládající se při 164 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,30 (bs, 1H, NH); 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,52 – 7,35 (m, 10H, Ar-H); 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, Ar-H); 7,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, Ar-H); 5,99 (s, 1H, CH); 3,48 (q, $J = 17,8$ Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 188,4; 137,4; 137,1; 135,2; 134,3; 130,7; 129,9; 129,9; 129,0; 128,8; 128,1; 126,4; 125,7; 124,9; 115,3; 60,6; 44,0.

Elementární analýza: pro C₂₂H₁₈BrNOS vypočteno: C: 62,27; H: 4,28; Br: 18,83; N: 3,30; S: 7,56; nalezeno: C: 61,94; H: 4,33; Br: 19,02; N: 3,09; S: 7,81.

Transformace α -thioiminiových solí 45a-b – screening



Exp. č.	R	Solvent	T [°C]	t [h]	Thiofil (ekv.)	Báze	Výtěžek [%] ^a	Pozn.
1	H	ACN	25	32	/	TEA	0	nereaguje
2	H	ACN	25	32	Ph ₃ P (1)	/	0	nereaguje
3	H	ACN	25	32	Ph ₃ P (1)	TEA	0	nereaguje
4	H	ACN	60	32	Ph ₃ P (1)	TEA	0	nereaguje
5	H	ACN	60	32	Ph ₃ P (1)	DBU	0	rozklad ^b
6	H	DMF	25	32	/	TEA	0	nereaguje
7	H	DMF	25	32	Ph ₃ P (1)	/	0	rozklad ^b
8	H	DMF	25	32	Ph ₃ P (1)	TEA	0	rozklad ^b
9	H	DMF	80	32	/	/	0	nereaguje
10	Ph	ACN	25	12	/	TEA	0	rozklad ^b
11	Ph	ACN	25	12	Ph ₃ P (1)	/	stopy ^c	
12	Ph	ACN	25	12	Ph ₃ P (1)	TEA	19	
13	Ph	ACN	25	12	Ph ₃ P (1)	DBU	0	rozklad ^b
14	Ph	ACN	60	12	Ph ₃ P (1)	TEA	11 ^e	
15	Ph	DMF	25	12	/	/	0	nereaguje
16	Ph	DMF	25	12	/	TEA	0	rozklad ^b
17	Ph	DMF	25	12	Ph ₃ P (1)	/	13 ^e	
18	Ph	DMF	80	12	Ph ₃ P (1)	/	0	rozklad ^b
19	Ph	DMF	25	6	Ph ₃ P (1)	TEA	88 ^e	
20	Ph	DMF	25	6	(MeO) ₃ P (1)	TEA	75 ^f	
21	Ph	DMF	25	6	(MeO) ₃ P (5)	TEA	92 ^f	
22	Ph	DMF	25	6	(MeO) ₃ P (5)	NMM ^d	61 ^f	

^a izolované výtěžky ^b hodnoceno dle ESI-MS a TLC analýzy ^c dle ESI-MS, neizolováno ^d *N*-methylmorfolin ^e nutná opakovaná chromatografie pro odstranění residuálního Ph₃P=S ^f po první chromatografii získán analyticky čistý produkt

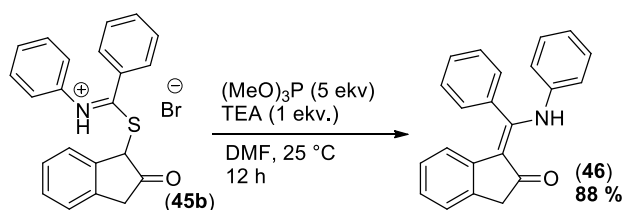
Tabulka 27 – Screening podmínek pro transformaci α -thioiminiových solí 45a-b.

Obecný postup:

Do 10 ml HeadSace vialky byla předložena odpovídající thioiminiová sůl **45a-b** (0,2 mmol) a rozpuštěna v uvedeném rozpouštědle (2 ml). K vybraným reakcím byl dále přidán thiofil (n ekv.) a/nebo báze (1 ekv.). Reakční směs byla míchána za teploty a doby specifikované tabulkou výše. Poté byla provedena analýza surových směsí s využitím TLC (SiO₂, *n*-hexan/EtOAc 2:1 a EtOAc/MeOH 50:1) a ESI-MS (pozitivní mód s přímým nástřikem vzorku). Vybrané experimenty byly dále zpracovány následujícím způsobem: těkavé látky byly odpařeny ve vakuu a odparek po rozpuštění ve směsi EtOAc/MeOH 10:1 (25 ml) znovu odpařen s neporézní aluminou (5 g). Dále byla provedena separace s využitím flash chromatografie, SF: SiO₂ (24 g), MF A: petrolether, MF B: EtOAc, gradient 5 – 40 % složky B během 15 min.

Charakterizace produktu viz následující experiment.

(Z)-1-[Fenyl(fenylamino)methyliden]-1*H*-indan-2(3*H*)-on (**46**) – preparativní experiment



Do 100 ml baňky byla předložena α -thioiminiová sůl **45b** (1,50 g, 3,5 mmol) a rozpuštěna v DMF (35 ml). Dále byl přidán trimethyl-fosfit (2,06 ml, 17,5 mmol) a po 5 min. míchání dále přidán TEA (0,53 ml, 3,5 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 6 h. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75 \text{ }^\circ\text{C}$, <2 mbar) a residuum bylo rozpuštěno v DCM (100 ml). Získaný roztok byl odpařen s neporézní aluminou (10 g). Následovala separace s využitím flash chromatografie, SF: SiO₂ (80 g), MF A: *n*-pentan, MF B: EtOAc, gradient 5 – 40 % složky B během 15 min.

Výtěžek: 0,97 g (88 %) žluté krystalické látky s b.t. 198 – 199 °C.

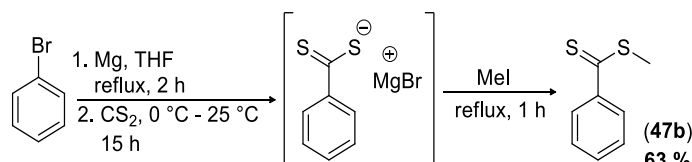
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,57 (bs, 1H, NH); 7,53 – 7,44 (m, 3H, Ar-H); 7,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,20 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, Ar-H); 7,09 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, Ar-H); 7,00 – 6,92 (m, 2H, Ar-H); 6,81 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H, Ar-H); 6,74 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, Ar-H); 5,82 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, Ar-H); 3,56 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 204,5 (C=O); 155,4; 141,1; 138,7; 134,1; 132,7; 129,9; 129,4; 128,7; 128,6; 126,4; 124,4; 124,2; 123,8; 123,2; 119,4; 108,8; 42,5. **HRMS:** pro C₂₂H₁₈NO [M+H⁺] vypočteno: 312,1383, nalezeno: 312,1381. Za účelem elementární analýzy byla provedena krystalizace látky z EtOAc. **Elementární analýza:** pro C₂₂H₁₇NO vypočteno: C: 84,86; H: 5,50; N: 4,50; nalezeno: C: 84,64; H: 5,53; N: 4,61.

4.5 Využití Eschenmoserovy reakce α -bromamidů v syntéze léčiv

4.5.1 Aplikace při syntéze léčiv s oxindolovým farmakoforem

4.5.1.1 Syntézy thioacylačních činidel

S-Methyl-dithiobenzoát (47b)



Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou.

Příprava fenylmagnesiumbromidu: Do *Schlenkovy* baňky byl navážen hořčík (4,80 g, 200 mmol) a suspendován v čerstvě destilovaném THF (150 ml). Dále byl přidán jod (100 mg) a po zahřátí na 40 °C byl přidán brombenzen (20,8 ml, 200 mmol) takovou rychlostí, aby se reakčním teplem udržoval mírný reflux (cca 40 minut). Po přidání veškerého brombenzenu byla reakční směs refluxována další 2 h.

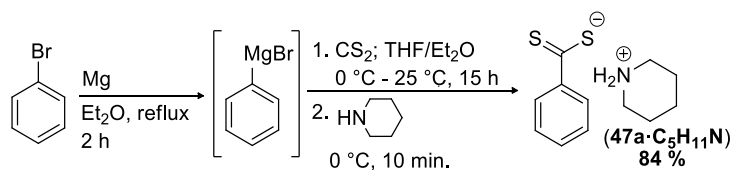
Adice na CS₂: Do vychlazeného (0 °C) roztoku fenylmagnesiumbromidu byl přikapán CS₂ (12,8 ml, 210 mmol). Po přidání veškerého sirouhlíku byla reakční směs vyjmuta z chladicí lázně, dále míchána 1 h a poté refluxována po dobu 30 minut. Po opětovném vychlazení (5 °C) byl k reakční směsi přikapán methyljodid (14,0 ml, 225 mmol) a po přidání byla reakční směs refluxována 1 h. Následovalo opatrné přidání vody (150 ml). Vzniklá heterogenní směs byla nasycena NaCl (10 g). Organická fáze byla oddělena a vodná extrahována Et₂O (150 ml). Spojené organické fáze byly promyty 5% vodným NaCl (2 × 40 ml) a vysušeny bezv. MgSO₄. Po filtraci bylo rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu.

Surový produkt (33,1 g) byl vakuově destilován přes krátkou vpichovou kolonu. Předkap (do 113 °C/2,5 mbar) byl odstraněn a byla jímána frakce vroucí při 113 – 115 °C/2,5 mbar.

Výtěžek: 21,2 g (63 %) červené kapaliny s b.v. 113 – 115 °C/2,5 mbar (lit.²⁰⁵ uvádí b.v. 118 °C/3 mbar).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,99 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 7,49 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,74 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 229,1; 144,9; 132,2; 128,2; 126,7; 20,6. Spektra se shodují s literaturou.²⁰⁶

Piperidinium dithiobenzoát (**47a**·C₅H₁₁N)



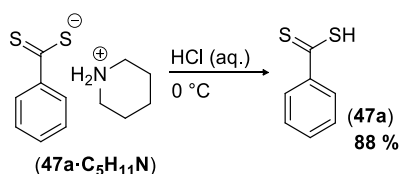
Příprava fenylmagnesiumbromidu: Roztok organokovového činidla byl připraven stejným způsobem jako v případě látky **47b**. K reakci bylo použito 4,80 g (200 mmol) hořčíku, 20,8 ml (200 mmol) brombenzenu a 100 ml Et₂O.

Reakce se sirouhlíkem: K roztoku fenylmagnesium bromidu (200 mmol; připraveného postupem popsaným výše) byl přidán čerstvě destilovaný THF (45 ml) a po ochlazení na 0 °C byl během 1 h po kapkách přidán sirouhlík (14,5 ml, 240 mmol, 1,1 ekv). Reakční směs byla dále míchána při 0 °C ještě 30 minut, poté vyjmuta z chladicí lázně a míchána přes noc. Po opětovném vychlazení (−5 °C) byla do reakční směsi pomalu přidána zředěná HCl (1:1, 100 ml) a po 2 min. míchání přilita solanka (50 ml). Heterogenní směs byla přelita do dělicí nálevky, kde byla oddělena org. fáze a co nejrychleji promyta solankou (2 x 50 ml). Organická fáze byla naředěna Et₂O (100 ml) a přímo v ledové lázni vysušena nejdříve bezv. Na₂SO₄ a poté bezv. MgSO₄ (stání 10 minut). Roztok surové kyseliny dithiobenzoové, nyní zbavený vody, byl zfiltrován do 1000 ml Erlenmeyerovy baňky a za chlazení (led + NaCl) a intenzivního míchání byl pomalu přikapáván roztok piperidinu (20,5 ml, 200 mmol) v Et₂O (200 ml). V průběhu přidávání bylo kontrolováno pH na navlhčený indikátorový papírek. Po dosažení pH = 8-9 bylo přidávání ukončeno (bylo spotřebováno asi 180 ml etherického roztoku piperidinu). Poté byla baňka ponechána 10 minut stát v chladicí lázni a produkt byl poté zfiltrován na vakuu, promyt Et₂O (5 x 35 ml) a vysušen ve vakuu.

Výtěžek: 40,1 g (84 %) červené krystalické látky s b.t. 112 – 115 °C (lit.²⁰⁷ uvádí 110 – 114 °C).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 8,20 – 8,12 (m, 2H, Ar-H); 7,37 – 7,26 (m, 1H, Ar-H); 7,26 – 7,16 (m, 2H, Ar-H); 3,16 – 3,11 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,82 – 1,74 (m, 4H, 2 x CH₂); 1,71 – 1,63 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ (ppm):** 154,6; 130,4; 127,8; 127,7; 127,7; 45,7; 23,8; 23,1. Spektra se shodují s literaturou.²⁰⁸

Kyselina dithiobenzoová (47a)



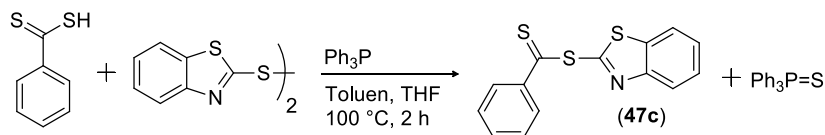
Kyselina dithiobenzoová je na vzduchu a za laboratorní teploty nestálá, proto je nutné ji připravovat těsně před použitím. Při skladování v mrazáku (−20 °C) lze látku uchovávat cca týden.

Do 500 ml dělicí nálevky byl předložen piperidinium dithiobenzoát (47a·C₅H₁₁N) (5,95 g, 25 mmol) a suspendován v *n*-pentanu (150 ml). K suspenzi byla přilita studená (5 °C) směs konc. HCl (60 ml) a vody (80 ml). Směs byla protřepávána do vymizení pevné fáze (2 min), vodná fáze byla poté vylita, org. fáze promyta studenou (5 °C) vodou (3 x 60 ml) a vysušena stáním s bezv. MgSO₄ (0,5 h). Roztok byl poté zfiltrován do zvážené baňky a rozpouštědlo bylo odpařeno na ve vakuu (teplota lázně max. 25 °C).

Výtěžek: 3,5 g (88 %) červené olejovité látky.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,14 – 8,01 (m, 2H, Ar-H); 7,62 – 7,55 (m, 1H, Ar-H); 7,44 – 7,36 (m, 2H, Ar-H); 6,42 (bs, 1H, OH).

S-(Benzothiazol-2-yl)-dithiobenzoát (47c)



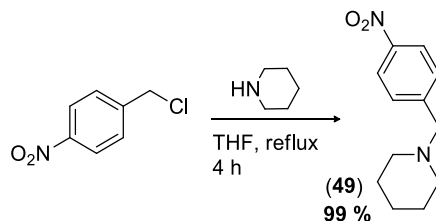
K suspenzi 2,2'-dithiobis(benzothiazolu) (3,32 g, 10 mmol) a Ph₃P (2,63 g, 10 mmol) v toluenu (30 ml) byl po kapkách přidán roztok čerstvě připravené kyseliny dithiobenzoové (47a) (1,91 g, 12,4 mmol) v THF (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 100 °C po dobu 2 h a poté ochlazená na 25 °C. Vyloučená látka byla zfiltrována a filtrát byl odpařen se silikagelem (10 g). Odparek byl podroben flash chromatografii (SiO₂; MF: *n*-hexan/DCM, gradient 5 – 50 % DCM během 18 minut). Získaná látka (2,68 g) byla rozpuštěna v DCM a vlita do *n*-hexanu (100 ml). Vyloučená látka byla zfiltrována a filtrát odpařen ve vakuu.

Výtěžek: 1 g červené látky, která dle ¹H NMR obsahuje asi 25 % Ph₃P=S coby kontaminantu.

Byly provedeny pokusy o krystalizaci získané látky z cyklohexanu, *n*-heptanu, *n*-hexanu/Et₂O, avšak žádný z nich nevedl k úspěšné separaci od trifenylofosfin sulfidu.

4.5.1.2 Příprava „Hesperadin thioamidu“ (48)

1-(4-Nitrobenzyl)piperidin (49)

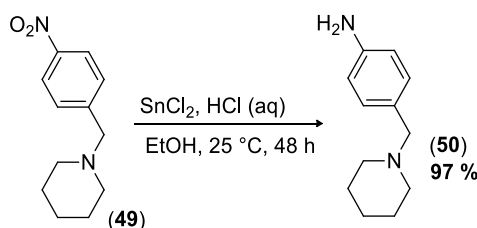


Do 100 ml baňky byl předložen THF (30 ml) a v něm rozpuštěn 4-nitrobenzylchlorid (5,0 g, 29 mmol). K roztoku byl najednou přidán piperidin (5,8 ml, 58 mmol, 2 ekv). Reakční směs byla refluxována po dobu 4 h a po jejím ochlazení na 25 °C byl vyloučený piperidinium chlorid oddělen filtrací na vakuu. Filtrát byl odpařen do sucha. K residuu byl přidán vodný 10 % NH₄Cl (50 ml) a směs byla extrahována EtOAc (3 × 70 ml). Organické extrakty byly promyty solankou (50 ml), usušeny bezv. Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu.

Výtěžek: 5,6 g (99 %) žluté olejovité látky stáním při 25 °C tuhnoucí na žlutou krystalickou látku, s b.t. 41-41,5 °C (lit.²⁰⁹ uvádí, že jde o olej, lit.²¹⁰ uvádí b.t. 34 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,54 (s, 2H); 2,38 (s, 4H); 1,61 - 1,55 (m, 4H); 1,48 - 1,41 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,0; 146,9; 129,3; 123,3; 62,8; 54,5; 25,9; 24,1.

4-(Piperidin-1-ylmethyl)anilin (50)

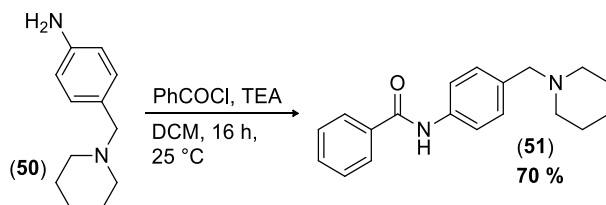


Do 1000 ml baňky byl předložen EtOH (96%, 350 ml) a v něm suspendován nitroderivát **49** (15,4 g, 70 mmol). K suspenzi byla pomalu přidána konc. HCl (35 ml). Za chlazení v lázni s vodou (maximální teplota reakční směsi 25 °C) byl v pěti dávkách asi během 30 minut přidán SnCl₂·2H₂O (52,5 g, 275 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 48 h. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu a residuum rozmícháno ve vodném NaOH (10%, 500 ml). Roztok byl dekantován od vyloučených solí cínu a poté extrahován DCM (3 × 250 ml). Spojené organické fáze byly promyty vodou (100 ml), solankou (75 ml) a po vysušení bezv. Na₂SO₄ bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu.

Výtěžek: 12,9 g (97 %) žluté amorfni látky s b.t. 88–90 °C (lit.²¹⁰ uvádí 87 – 88 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 6,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,61 (bs, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,34 (bs, 4H); 1,62 – 1,51 (m, 4H); 1,45 - 1,35 (m, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 145,2; 130,4; 128,1; 114,7; 63,3; 54,2; 25,9; 24,3.

***N*-(4-(Piperidin-1-ylmethyl)fenyl)benzamid (51)**

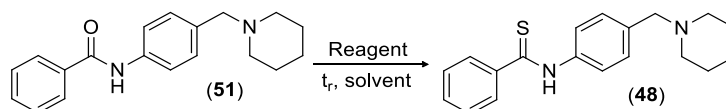


Ve 250 ml baňce byl v suchém DCM (125 ml) rozpuštěn anilin **50** (9,5 g, 50 mmol) a k roztoku přidán TEA (10,6 g, 105 mmol). Po ochlazení v lázni s ledem (5 °C) byl přikapán benzoylchlorid (8,0 g, 57 mmol) a reakční směs byla dále míchána 16 h za laboratorní teploty. Poté byla vlita do zředěné HCl (1:10 objemově, 350 ml), organická fáze oddělena a vodná fáze promyta DCM (150 ml). Vodná fáze byla alkalizována vodným amoniakem (26%) do pH = 11 a extrahována DCM (1 × 350 ml, 2 × 100 ml). Organické extrakty byly promyty solankou (100 ml) a po vysušení bezv Na₂SO₄ byly těkavé látky odpařeny ve vakuu. Surová látka (14,3 g) byla krystalizována z minimálního množství směsi EtOH/voda (4:1).

Výtěžek: 10,4 g (70 %) bílé krystalické látky s b.t. 161-162 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (bs, 1H, NH); 7,83 (dd, *J* = 5,2; 3,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,53 – 7,47 (m, 1H, Ar-H); 7,47 – 7,39 (m, 2H, Ar-H); 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 3,44 (s, 2H, CH₂); 2,36 (s, 4H, 2 × CH₂); 1,62 – 1,50 (m, 4H, 2 × CH₂); 1,48 – 1,38 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 165,8; 136,6; 135,0; 134,8; 131,7; 129,8; 128,6; 127,0; 120,0; 63,3; 54,4; 25,9; 24,3. **HRMS:** pro C₁₉H₂₂N₂O; [M-H⁺] vypočteno: 293,1659; nalezeno: 293,1663. **Elementární analýza:** pro C₁₉H₂₁N₂O vypočteno: C: 77,52; H: 7,53; N: 9,52; nalezeno: C: 77,72; H: 7,74; N: 9,25.

N-(4-(Piperidin-1-ylmethyl)fenyl)thiobenzamid (48) - screening



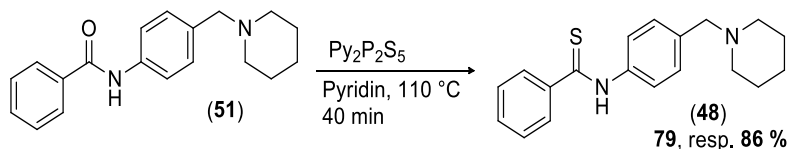
Exp. č.	Thionační činidlo (Reagent)	Ekv. t.č.	Solvent	t [h]	Konverze 51 [%] (GC)	Zastoupení produktu 48 [%] (GC)	Izol. výtěžek [%]
1	P ₄ S ₁₀	1	C ₆ H ₅ N	1	kvant.	75	62
2	P ₄ S ₁₀ /Na ₂ CO ₃	0,5	THF	5	kvant.	0	/
3	Lawesson. č.	0,5	Toluen	6	64	58	/
4	Lawesson. č.	0,5	Toluen	30	97	72	51
5	Py ₂ P ₂ S ₅	0,5	ACN	14	15	10	/
6	Py ₂ P ₂ S ₅	0,5	ACN	60	27	12	/
7	Py ₂ P ₂ S ₅	0,5	C ₆ H ₅ N	0,75	kvant.	95	86

Tabulka 28 – Screening podmínek pro thionaci amidu 51.

Obecný postup:

Do vialky byl předložen amid **51** (294 mg, 1 mmol) a rozpuštěn v minimálním množství rozpouštědla. V jedné dávce bylo přidáno thionační činidlo (0,5 – 1 mol. ekv.) a reakční směs byla zahřívána na teplotu odpovídající bodu varu použitého rozpouštědla. Průběh reakce (konverze **51** a relativní zastoupení produktu **48**) byl monitorován s využitím GC-MS (EI; 70 eV, nekalibrováno). Dosažené výsledky shrnuje tabulka výše (Tabulka 28). Vybrané vzorky byly po reakci zpracovány a separovány s využitím flash chromatografie; SF: SiO₂ (24 g), MF A: EtOAc, MF B: EtOAc/MeOH/NH₄OH 90:7:3; gradient 0 - 70 % fáze B během 15 min).

N-(4-(Piperidin-1-ylmethyl)fenyl)thiobenzamid (48) – syntéza v preparativním měřítku



Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou.

Do 100 ml Schlenkovy baňky byl předložen amid **51** (5,0 g, 19,5 mmol) a rozpuštěn v suchém pyridinu (50 ml). Po zahřátí na 70 °C byl do roztoku přidán Py₂P₂S₅ (3,2 g, 8,5 mmol, 0,5 ekv.). Reakční směs byla zahřívána těsně pod bod varu rozpouštědla (110 °C) po dobu 40 min.

Zpracování A: Homogenní roztok byl poté nalit do vody (500 ml) a byla provedena extrakce DCM (3 × 125 ml). Organická fáze byla promyta vodným roztokem NaHCO₃ (5 %, 150 ml) a solankou (2 × 100 ml) a po vysušení bezv. Na₂SO₄ a filtraci byl roztok odpařen společně s SiO₂ (30 g). Produkt byl izolován flash chromatografií, SiO₂ (80 g), MF A: EtOAc, MF B: EtOAc/MeOH/NH₃ (aq) 90:7:3; gradient 0 - 70 % složky B během 15 min. Získaná látka byla 2 × odpařena ze směsi CHCl₃ a *n*-heptanu (30 ml + 40 ml) z důvodu odstranění zbytků pyridinu.

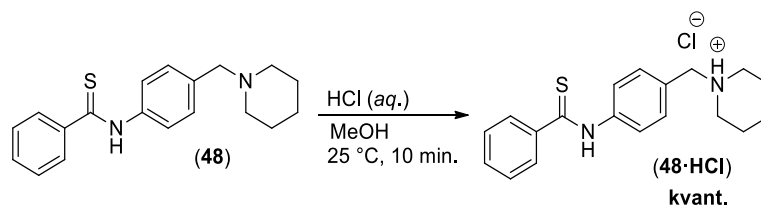
Výtěžek: 4,75 g (79 %) žluté krystalické látky s b.t. 138 – 139 °C.

Zpracování B: Po uplynutí uvedené reakční doby byla reakční směs ochlazena na 80 °C a přilita voda (10 ml). Roztok byl poté přelit do baňky obsahující silikagel (30 g) suspendovaný v EtOH (70 ml) a těkavé látky byly odpařeny ve vakuu. Následovala již popsaná flash chromatografie a odpaření ze směsi CHCl₃ a *n*-heptanu.

Výtěžek: 5,2 g (86 %) žluté krystalické látky s b.t. 138 – 140 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,02 (bs, 1H, NH); 7,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,54 – 7,48 (m, 1H, Ar-H); 7,44 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 3,48 (s, 2H, CH₂); 2,38 (bs, 4H, 2 × CH₂); 1,64 – 1,50 (m, 4H, 2 × CH₂); 1,44 (bs, 2H, CH₂). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 198,1; 143,3; 137,7; 131,2; 129,7; 128,7; 126,6; 123,3; 63,3; 54,5; 25,9; 24,3. **HRMS:** pro C₁₉H₂₂N₂S [M⁺] vypočteno: 311,1577; nalezeno: 311,1580. **Elementární analýza:** pro C₁₉H₂₂N₂S vypočteno: C: 73,51; H: 7,14; N: 9,02; S: 10,33; nalezeno: C: 73,74; H: 7,25; N: 8,82; S: 10,09.

***N*-(4-(Piperidin-1-ylmethyl)fenyl)thiobenzamid hydrochlorid (48·HCl)**



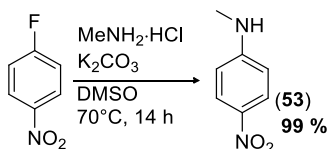
Do 250 ml baňky byl předložen thioamid **48** (4,5 g, 14,5 mmol) a suspendován v MeOH (75 ml). Za chlazení v lázni s vodou byla přikapána směs vodné HCl (36 %)/MeOH (1:10), pH reakční směsi bylo průběžně kontrolováno indikátorovým papírkem. Po dosažení pH = 2-3 byla již homogenní reakční směs míchána dalších 10 min. a těkavé látky poté vakuově odpařeny. Residuum bylo rozpuštěno ve směsi EtOH (45 ml) a toluenu (70 ml) a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Tento postup byl ještě jednou zopakován.

Výtěžek: 5 g (100 %) žluté látky s b.t. 199 – 201 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,92 (bs, 1H); 10,68 (bs, 1H); 7,96 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,82 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H); 7,67 (AA'XX', *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,48 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 4,25 (s, 2H); 2,84 a 3,27 (2 × m, 4H); 1,73-1,85 (m, 4H); 1,34 a 1,69 (2 × m, 2H). **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 198,0 (C_q); 142,8 (C_q); 141,0 (C_q), 131,8 (CH); 131,0 (CH); 128,2 (CH); 127,6 (CH); 124,0 (CH); 58,5 (CH₂); 51,6 (CH₂); 22,2 (CH₂); 21,6 (CH₂). **HRMS:** pro C₁₉H₂₃N₂S [M+H⁺] vypočteno: 311,1577; nalezeno: 311,1580. **Elementární analýza:** pro C₁₉H₂₃ClN₂S vypočteno: C: 65,78; H: 6,68; N: 8,07; S: 9,24; Cl: 10,22; nalezeno: C: 65,43; H: 6,63; N: 8,21; S: 9,21; Cl: 10,30.

4.5.1.3 Příprava thioamidu 52

N-Methyl-*N*-(4-nitrofenyl)anilin (53)

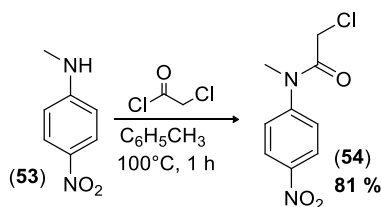


Ve 250 ml baňce opatřené hřídelovým míchadlem byl v suchém DMSO (80 ml) rozpuštěn 4-fluornitrobenzen (20,0 g, 142 mmol). Poté byl v jedné dávce přidán MeNH₂·HCl (19,5 g, 150 mmol) a dobře rozetřený, bezvodý K₂CO₃ (40 g, 148 mmol). Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 14 h a po ochlazení na 25 °C vlita do vody (500 ml). Vyloučená látka byla zfiltrována na vakuum, promyta vodou (5 × 50 ml) a vysušena na vzduchu.

Výtěžek: 21,3 g (99 %) žluté amorfnní látky s b.t. 147 – 150 °C (lit.²¹¹ udává 148 – 149 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,32 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H); 6,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H); 2,79 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H). Spektrum se shoduje s literaturou.²¹¹

N-Methyl-*N*-(4-nitrofenyl)-2-chloracetamid (54)

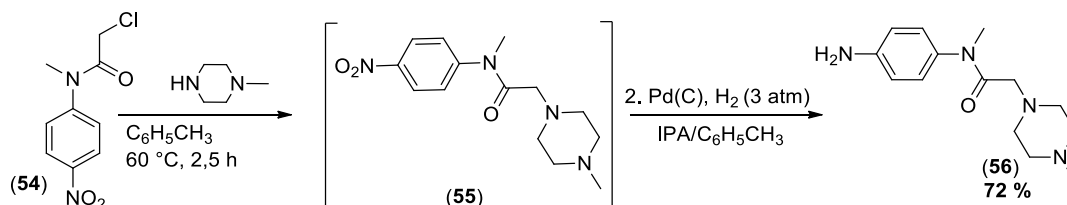


Do 250 ml baňky byl předložen anilin **53** (10,95 g, 74 mmol) a suspendován v suchém toluenu (80 ml). V jedné dávce byl přidán chloroacetylchlorid (12,0 ml, 150 mmol) a reakční směs byla zahřívána na teplotu 100 °C po dobu 1 h. Poté byla reakční směs odpařena do sucha ve vakuum a residuum zkrystalizováno z 80 % EtOH (70 ml) a přidavkem karborafinu (0,4 g). Získaná látka byla vysušena na vakuum.

Výtěžek: 14,1 g (81 %) bílé krystalické látky s b.t. 109 – 112 °C (lit.²¹² udává 109 – 110,5 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,30 – 8,25 (m, 2H); 7,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 4,34 (s, 2H); 3,31 (s, 3H). Spektrum se shoduje s literaturou.²¹² **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 165,7; 148,6; 145,7; 127,5; 124,7; 42,8; 37,3.

***N*-Methyl-*N*-(4-aminofenyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamid (56)**



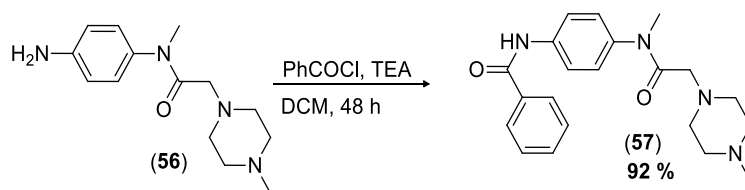
Acetamid **54** (8,4 g, 36,8 mmol) byl suspendován v toluenu (70 ml) a směs byla ohřáta na 45 °C. Poté byl během 5 min přidán *N*-methylpiperazin (10,8 ml, 98 mmol, 2,7 ekv.) a reakční směs míchána 2,5 h při teplotě 60 °C. Baňka s reakční směsí byla poté ochlazena na 25 °C a vyloučený *N*-methylpiperazin hydrochlorid zfiltrován na vakuu, filtrační koláč byl promyt toluenem (2 × 20 ml) a filtrát promyt vodou (20 ml). Organická fáze, obsahující surový nitroderivát **55**, byla zahuštěna ve vakuu na objem asi 20 ml a naředěna IPA (50 ml).

Roztok byl přelit do autoklávu, byl přidán 10% Pd/C (300 mg) a provedena hydrogenace za tlaku 3 atm., která trvala 3 h. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes vrstvu křemeliny, koláč promyt MeOH (20 ml) a filtrát zahuštěn ve vakuu na objem asi 15 ml. Po zredukování objemu byl k roztoku přilít Et₂O (30 ml). Roztok byl ponechán stát za laboratorní teploty, během asi 30 minut došlo k vysrážení produktu. Ten byl zfiltrován na vakuu, promyt Et₂O (2 × 10 ml) a vysušen ve vakuu.

Výtěžek: 6,7 g (72 %) bílé amorfnní látky s b.t. 154,5 – 156,5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 6,90 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 6,55 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 5,23 (bs, 2H, NH₂); 3,03 (s, 3H, Ar-NR-CH₃); 2,79 (s, 2H, CH₂); 2,31 (bs, 4H, 2 × CH₂); 2,23 (bs, 4H, 2 × CH₂); 2,09 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,0; 148,1; 131,5; 127,7; 114,1; 58,6; 54,7; 52,5; 45,8; 37,0. **HRMS:** pro C₂₇H₂₆N₄O₃; [M+H⁺] vypočteno: 263,1866; nalezeno: 263,1873.

N-(4-(*N*-Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)fenyl)benzamid (57)

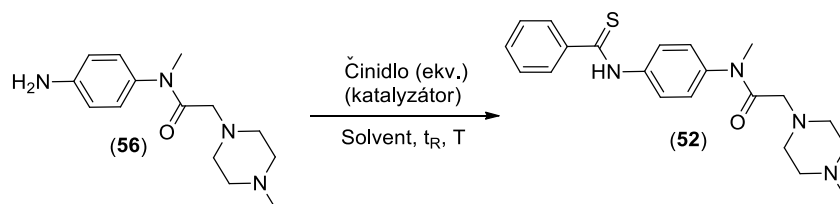


Do 250 ml baňky byl předložen anilin **56** (6,55 g, 25 mmol), rozpuštěn v suchém DCM (100 ml) a k roztoku byl přidán TEA (7,6 g, 75 mmol). Za chlazení v lázni s vodou (max. 25 °C) byl během 20 min přikapán benzoylchlorid (4,2 g, 30 mmol, 1,2 ekv.) a reakční směs byla ponechána míchat 48 h za laboratorní teploty. Poté byl do reakční směsi přilít MeOH (10 ml) a roztok promyt 5 % vodným NaCl (35 ml), poté byl přidán další methanol (15 ml) a organická fáze extrahována 10 % K₂CO₃ (25 ml) a promyta solankou (40 ml). Organická fáze byla vysušena Na₂SO₄ a po filtraci bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Produkt byl izolován flash chromatografií; SF: SiO₂ (80 g), MF A: CHCl₃, MF B: MeOH s 5 % NH₃ (aq), gradient 0 – 15 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 8,45 g (92 %) bílé amorfnní látky s b.t. 77 – 79 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,44 (s, 1H); 7,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,56 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 3,24 (s, 3H); 2,90 (s, 2H); 2,63 a 2,42 (2 × bs, 8H); 2,24 (s, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 169,6; 166,0; 139,2; 137,8; 134,6; 132,0; 128,7; 127,9; 127,1; 121,1; 59,5; 54,8; 53,2; 45,9; 37,4. **HRMS:** pro C₂₁H₂₇N₄O₂ [M+H⁺] vypočteno: 367,2129; nalezeno: 367,2146. Elementární analýza nebyla provedena z důvodu vysoké hygroskopicity této látky.

***N*-{4-[*N*-Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]-fenyl}thiobenzamid (**52**) - screening**



Exp. č.	Činidlo	Ekv. č.	Katalyzátor (mol%)	Solvent	tr [h]	T [°C]	Konverze 56 (¹ H NMR)	Zastoupení 52 [%] (¹ H NMR)	Izol. výtěžek [%]
1	47b	1	DMAP (10)	DCM	70	25	<5	n.d.	/
2	47b	1	CF ₃ SO ₃ H (5)	MeOH	60	25	<5	n.d.	/
3	47b	1	ZnCl ₂ (20)	Toluen	24	80	<5	n.d.	/
4	47b	1	La(OTf) ₃ (5)	CHCl ₃	72	60	<5	n.d.	/
5	47b	1	/	DMF	60	100	55	50	/
6	47b	2	/	DMF	60	100	kvant.	>95	86 ^a
7	47b	4	/	DMF	40	100	kvant.	>95	81 ^a
8	47b	1	/	DMSO ^b	60	100	50	35	/
9	47b	1	DBU (100)	DMSO ^b	60	100	60	40	/
10	47b	1	DBU (100)	DMF	60	100	20	15	/
11	47c	1,5	/	DCM/DMF ^c	12	60	kvant.	>95	86
12	(Bz) ₂ S ₂	0,5	I ₂ (10)	DMF	24	100	>95	n.d.	/
13	47e	1	/	DMSO ^b	24	100	>95	n.d.	/

^a izolováno jako dihydrochlorid ^b po uplynutí reakční doby bylo rozpouštědlo odpařeno azeotropickou destilací s *n*-heptanem ^c směs 1:1

Tabulka 29 – Screening činidel a podmínek pro thioacylaci anilinu **56**.

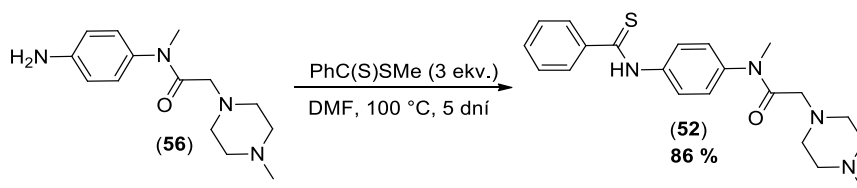
Obecný postup:

Do 10 ml Headspace vialky byl předložen anilin **56** (262 mg, 1 mmol) a rozpuštěn v příslušném rozpouštědle (5 ml). Poté bylo přidáno thioacylační činidlo (ekv. č.) a případně katalyzátor. Reakční směs byla zahřívána při teplotě T po dobu tr. Těkavé látky byly poté odpařeny ve vakuu. Získaný odparek byl analyzován s využitím ¹H NMR. Výsledky provedených experimentů shrnuje tabulka výše (**Tabulka 29**).

Vybrané experimenty byly zpracovány následujícím způsobem: Po uplynutí reakční doby byly těkavé látky odpařeny ve vakuu (T_{lázňe} = 75 °C, <2 mbar) a odparek byl rozpuštěn v DCM (20 ml). Roztok bylo opět odpařen s SiO₂ (5 g). Byla provedena separace flash chromatografií; SF: SiO₂ (24 g), MF A: EtOAc, MF B: 10 % NH₃ (aq.) v MeOH; nejdříve 7 minut 100 % složky A a poté během 5 min. gradient 0 - 60 % složky B.

Charakterizace produktu viz následující experiment.

N-{4-[*N*-Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]-fenyl}thiobenzamid (**52**)

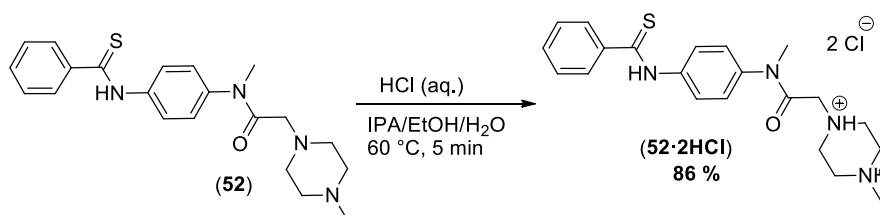


Do 100 ml baňky byl předložen anilin **56** (4,0 g, 15,2 mmol) a suchý DMF (15 ml). Po ohřevu na 70 °C byl v jedné dávce přidán *S*-methyl-dithiobenzoát (**47b**) (7,5 g, 45,5 mmol, 3 ekv.) a reakční směs byla zahřívána na teplotu 100 °C po dobu 5 dnů. DMF byl odpařen ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75 \text{ °C}$, $<2 \text{ mbar}$), residuum rozpuštěno v DCM (25 ml) a roztok odpařen se silikagelem (10 g). Dále byla provedena separace flash chromatografií; SF: SiO₂ (80 g), MF A: EtOAc, MF B: 10 % NH₃ (aq.) v MeOH; nejdříve 100 % složky A (vymytí červeného, nadbytečného dithiobenzoátu **47b**) a poté během 5 min. gradient 0 - 60 % složky B.

Výtěžek: 5,6 g (86 %) žluté olejovité látky, která stáním za laboratorní teploty tuhne na žlutou krystalickou látku s b.t. 69 – 71 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,83 (bs, 1H); 7,92 (m, 2H); 7,82 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H); 7,54 (t, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 1H); 7,47 (d, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H); 7,39 (AA'XX', 2H); 3,38 (bs, 2H); 3,16 (s, 3H); 2,90 a 2,15-2,48 (2 × m, 8H, 4 × CH₂); 2,12 (s, 3H). **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 197,7 (C_q); 168,7 (C_q); 142,8 (C_q); 141,1 (C_q); 139,1 (C_q); 131,0 (CH); 128,2 (CH); 127,6 (CH); 127,3 (CH); 124,8 (CH); 59,3 (CH₂); 54,7 (CH₂); 52,4 (CH₂); 45,8 (CH₃); 37,0 (CH₃). **HRMS:** pro C₂₁H₂₇N₄OS vypočteno: 383,1900, nalezeno: 381,1909. Elementární analýza nebyla provedena z důvodu vysoké hygroskopicity této látky.

N-{4-[*N*-Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]-fenyl}thiobenzamid dihydrochlorid (**52·2HCl**)



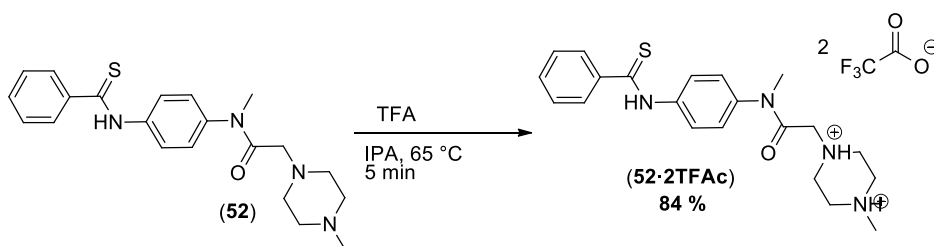
Ve 100 ml baňce byla volná báze thioamidu **52** (1,4 g, 3,70 mmol) rozpuštěna ve směsi IPA (35 ml), EtOH (96%, 5 ml) a vody (0,5 ml). Po ohřevu na 60 °C byla pomalu přidávána vodná HCl zředěná IPA (1:5) a pH bylo průběžně kontrolováno pH papírkem. Po dosažení hodnoty pH = 1 – 2 bylo přidávání kyseliny ukončeno a reakční směs byla dále míchána při 25 °C po dobu 1 h, během které došlo k vysrážení produktu. Ten byl zfiltrován na vakuu

a koláč promyt acetonem (2 × 15 ml). Získaná látka byla vysušena na vakuu do konstantní hmotnosti (50 °C, <1 mbar, 24 h).

Výtěžek: 1,5 g (86 %) žluté krystalické látky s b.t. 229 – 232 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,05 (AA'XX', *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,87 (AA'XX', *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,55 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,42–7,53 (m, 4H); 4,11 (s, 2H); 3,42–4,02 (m, 8H); 3,38 (s, 3H); 3,02 (s, 3H). **¹³C NMR-APT (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 202,1 (C_q); 165,7 (C_q); 145,4 (C_q); 143,0 (C_q); 140,6 (C_q); 133,0 (CH); 130,2 (CH); 129,8 (CH); 129,3 (CH); 127,9 (CH); 58,8 (CH₂); 52,2 (CH₂); 51,4 (CH₂); 44,2 (CH₃); 38,8 (CH₃). **HRMS:** pro C₂₁H₂₇N₄OS [M+H⁺] vypočteno: 383,1900; nalezeno: 383,1912. Vzorek na elementární analýzu byl připraven krystalizací látky z IPA a sušením do konstantní hmotnosti způsobem popsaným výše. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₂₈Cl₂N₄OS vypočteno: C: 55,38; H: 6,20; Cl: 15,57; N: 12,30; S: 7,04; nalezeno: C: 55,24; H: 6,22; Cl: 15,63; N: 12,32; S: 7,29.

***N*-{4-[*N*-Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]-fenyl}thiobenzamid bis(trifluoracetát) (52·2TFAc)**



Ve 100 ml baňce byla volná báze thioamidu **52** (5,61 g, 14,7 mmol) při 65 °C rozpuštěna v IPA (60 ml). Dále byla po kapkách přidána směs TFA (3,42 g, 30 mmol) a IPA (8 ml). Výsledný roztok byl míchán přes noc (16 h) při laboratorní teplotě. Druhý den byla suspenze vyloučeného produktu ochlazená na 5 °C v lázni s ledem a míchána další hodinu. Poté byl produkt izolován vakuovou filtrací, koláč byl promyt vychlazeným (0 °C) IPA (5 ml). Získaná látka byla vysušena ve vakuu do konstantní hmotnosti (50 °C, <1 mbar, 24 h).

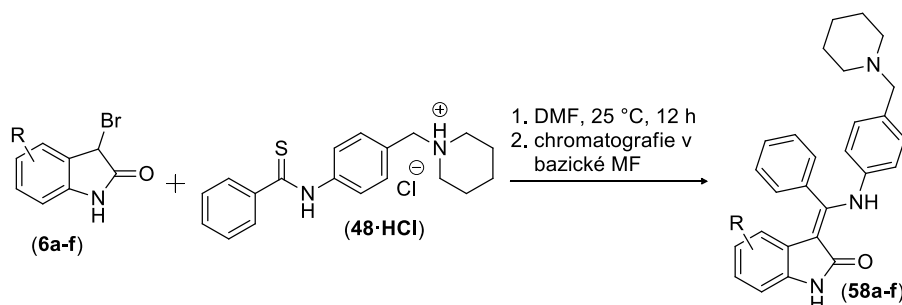
Výtěžek: 7,8 g (84 %) žluté krystalické látky s b.t. 179,5 – 181 °C.

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,98 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,88 (AA'XX', *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,54 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,39–7,51 (m, 4H); 3,55 (s, 2H); 3,35–3,47 (m, 4H); 3,33* (s, 3H); 3,00–3,21 (m, 4H); 2,92 (s, 3H). *pík NCH₃ se překrývá se signálem rozpouštědla. **¹³C NMR-APT (125 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 202,0 (C_q); 169,5 (C_q); 163,0 (q, ²*J*_{C-F} = 36,4 Hz, C=O); 145,3 (C_q); 142,5 (C_q); 142,0 (C_q); 133,0 (CH); 130,2 (CH); 129,5 (CH); 129,3 (CH); 127,8 (CH); 118,5 (q, ¹*J*_{C-F} = 290 Hz, CF₃); 59,8 (CH₂); 54,3 (CH₂); 51,5

(CH₂); 44,3 (CH₃); 38,8 (CH₃). **HRMS:** pro C₂₁H₂₇N₄OS [M+H⁺] vypočteno: 383,1900; nalezeno: 383,1905.

4.5.1.4 Syntéza *Hesperadinu* (**58h**) a analog (**58a-f**)

Reakce subst. 3-bromoxindolů (**6a-f**) s **48·HCl**



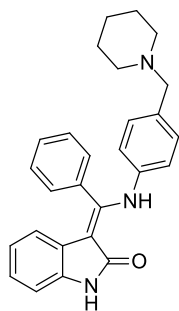
Látka	R	Výtěžek [%]
58a	H	97
58b	5-Me	71
58c	5-Br	83
58d	5-NO ₂	76
58e	6-Cl	93
58f	6-COOMe	80

Tabulka 30 – Shrnutí provedených reakcí subst. 3-bromoxindolů (**6a-f**) s thioamidem **48·HCl**.

Obecný postup:

Do 10 ml HeadSpace vialky byl předložen subst. 3-bromoxindol **6a-f** (1,1 mmol) a rozpuštěn v minimálním množství suchého DMF (0,5 - 2 ml). Poté byl v jedné dávce přidán roztok thioamidu **48·HCl** (346 mg, 1 mmol) v minimálním množství suchého DMF (2 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 12 h a po kontrole na přítomnost výchozího thioamidu (pomocí ESI-MS) byl ve vakuu oddestilován DMF. Residuum bylo rozpuštěno v CHCl₃ (10 ml), byl přidán *n*-heptan (15 ml) a roztok byl odpařen do sucha. Následovalo rozpuštění residua v DCM a odpaření se silikagelem (7,5 g). Surové produkty byly přečištěny flash chromatografií; SF: SiO₂ (40 g), MF A: EtOAc, MF B: EtOAc:MeOH:NH₃ (aq.) 90:7:3; gradient 0 - 60 % fáze B během 20 min. Za účelem elementární analýzy byly všechny získané sloučeniny zkrystalizovány ze směsi ACN/CHCl₃. Výsledky provedených experimentů jsou shrnuty v tabulce výše (**Tabulka 30**).

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino)methyliden]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58a)

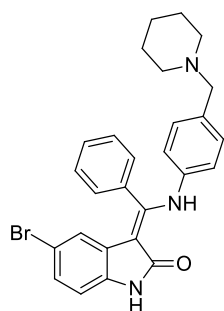


Výtěžek: 397 mg (97 %) žluté látky s b.t. 244 – 247 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,95 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 7,56 - 7,46 (m, 3H); 7,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H); 7,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,64 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 3,34 (s, 2H); 2,30 (s, 4H); 1,53 (dd, *J* = 10,8; 5,3 Hz, 4H); 1,40 (bs, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 170,8; 157,1;

137,5; 135,6; 134,6; 133,1; 129,9; 129,6; 129,3; 128,7; 124,6; 123,4; 122,5; 120,6; 118,8; 109,2; 97,7; 63,11; 54,4; 25,9; 24,3. **HRMS:** pro C₂₇H₂₆N₃O; [M+H⁺] vypočteno: 410,2227; nalezeno: 410,2235. **Elementární analýza:** pro C₂₇H₂₅N₃O vypočteno: C: 79,19; H: 6,65; N: 10,26; nalezeno: C: 79,09; H: 6,67; N: 10,14.

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino)methyliden]-5-brom-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58b)

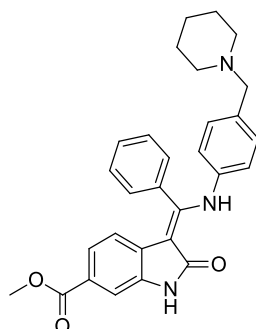


Výtěžek: 405 mg (83 %) žluté látky s b.t. 239,5 – 242 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,05 (s, 1H); 10,87 (s, 1H); 7,63 – 7,54 (m, 3H); 7,46 (dd, *J* = 7,8; 1,3 Hz, 2H); 7,07 – 7,01 (m, 3H); 6,81 - 6,76 (m, 3H); 5,72 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H); 3,26 (s, 2H); 2,20 (bs, 4H); 1,46 - 1,38 (m, 4H); 1,38 - 1,27 (bs, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 169,9; 157,6; 136,9; 135,4; 135,3; 132,4; 130,4; 129,6; 129,3;

128,4; 126,4; 125,5; 122,8; 120,3; 112,2; 110,9; 96,8; 62,1; 53,9; 25,6; 24,1. **HRMS:** pro C₂₇H₂₇BrN₃O; [M+H⁺] vypočteno: 488,1332; nalezeno: 488,1351. **Elementární analýza:** pro C₂₇H₂₆BrN₃O vypočteno: C: 66,40; H: 5,37; N: 8,60; Br: 16,36; nalezeno: C: 6,27; H: 5,34; N: 8,71; Br: 16,20.

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}-6-methoxykarbonyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58c)

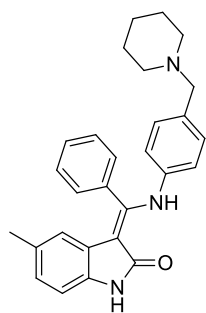


Výtěžek: 374 mg (80 %) žluté látky s b.t. 239 – 242 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,23 (s, 1H); 10,97 (s, 1H); 7,63 – 7,53 (m, 3H); 7,47 (dd, *J* = 8,0; 1,3 Hz, 2H); 7,42 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H); 7,18 (dd, *J* = 8,3; 1,5 Hz, 1H); 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,79 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,27 (s, 2H); 2,21 (bs, 4H); 1,47 - 1,39 (m, 4H); 1,34 (bs, 2H). **¹³C NMR (125 MHz,**

DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,3; 166,5; 158,9; 136,7; 136,1; 135,6; 132,2; 130,5; 129,6; 129,3; 128,4; 123,9; 123,0; 121,6; 117,2; 109,5; 97,1; 79,2; 62,1; 53,9; 51,9; 25,6; 24,0. **HRMS:** pro C₂₉H₃₀N₃O₃; [M+H⁺] vypočteno: 468,2282; nalezeno: 468,2290. **Elementární analýza:** pro C₂₉H₂₉N₃O₃ vypočteno: C: 74,50; H: 6,25; N: 8,99; nalezeno: C: 74,37; H: 6,25; N: 8,88.

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}-5-methyl-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58d)

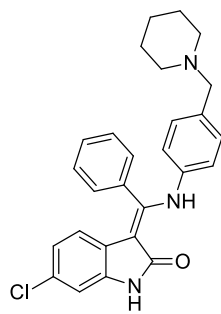


Výtěžek: 301 mg (71 %) žluté látky s b.t. 254 – 257 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,00 (s, 1H); 10,60 (s, 1H); 7,62 – 7,53 (m, 3H); 7,45 (dd, *J* = 7,8; 1,4 Hz, 2H); 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,72 (dd, *J* = 11,1; 7,6 Hz, 4H); 5,55 (s, 1H); 3,26 (s, 2H); 2,21 (bs, 4H); 1,91 (s, 3H); 1,46 - 1,39 (m, 4H); 1,34 (bs, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,4; 156,0; 137,4; 134,6; 134,5; 132,9; 130,1; 129,4; 129,3;

128,6; 128,3; 124,1; 122,3; 122,1; 118,9; 108,9; 97,9; 62,1; 53,9; 25,6; 24,1; 21,2. **HRMS:** pro C₂₈H₃₀N₃O [M+H⁺] vypočteno: 424,2383; nalezeno: 424,2389. **Elementární analýza:** pro C₂₈H₂₉N₃O vypočteno: C: 79,40; H: 6,90; N: 9,92; nalezeno: C: 79,17; H: 6,94; N: 9,71.

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58e)

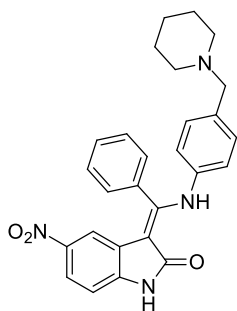


Výtěžek: 413 mg (93 %) žluté látky s b.t. 224 – 226 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11,89 (s, 1H); 9,49 (s, 1H); 7,56 – 7,45 (m, 3H); 7,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,93 (s, 1H); 6,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 5,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 3,34 (s, 2H); 2,30 (s, 4H); 1,60 – 1,50 (m, 4H); 1,40 (s, 2H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 171,0; 157,5; 137,2; 136,5;

134,9; 132,8; 130,1; 129,6; 129,3; 128,7; 128,6; 123,2; 122,7; 120,6; 119,3; 109,6; 97,0; 63,1; 54,4; 25,9; 24,3. **HRMS:** pro C₂₇H₂₆ClN₃O [M+H⁺] vypočteno: 444,1837; nalezeno: 444,1846. **Elementární analýza:** pro C₂₇H₂₅ClN₃O vypočteno: C: 73,04; H: 5,90; N: 9,46; Cl: 7,99; nalezeno: C: 73,04; H: 5,94; N: 9,17; Cl: 7,81.

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}-5-nitro-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58f)



Výtěžek: 345 mg (76 %) žluté látky s b.t. 243 – 245 °C.

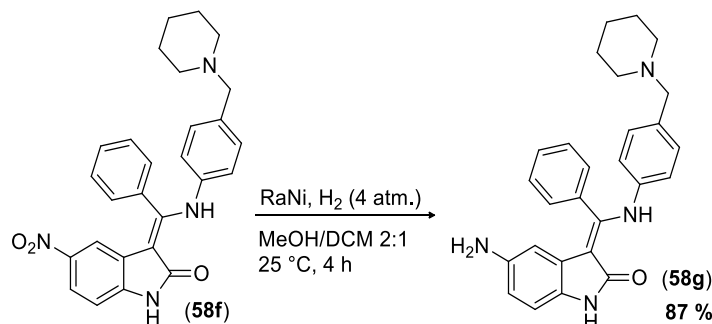
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,00 (s, 1H); 11,43 (bs, 1H); 7,85 (dd, *J* = 8,6; 2,3 Hz, 1H); 7,64 (dd, *J* = 8,5; 6,3 Hz, 1H); 7,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,01 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 6,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 3,27 (s, 2H); 2,20 (bs, 4H); 1,46 - 1,39 (m, 4H); 1,33 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,5; 158,9; 141,7; 141,0; 136,5; 135,8; 131,9; 130,6; 129,7; 129,4; 128,4; 124,7; 123,3; 119,9; 112,9; 109,0; 96,2; 62,1; 53,9; 25,6; 24,1.

HRMS: pro C₂₇H₂₆N₄O₃ [M+H⁺] vypočteno: 455,2078; nalezeno: 455,2087.

Elementární analýza: pro C₂₇H₂₅N₄O₃ vypočteno: C: 71,35; H: 5,77; N: 12,33; nalezeno: C: 71,24; H: 5,80; N: 12,06.

(Z)-3-{Fenyl[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}-5-amino-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (58g)



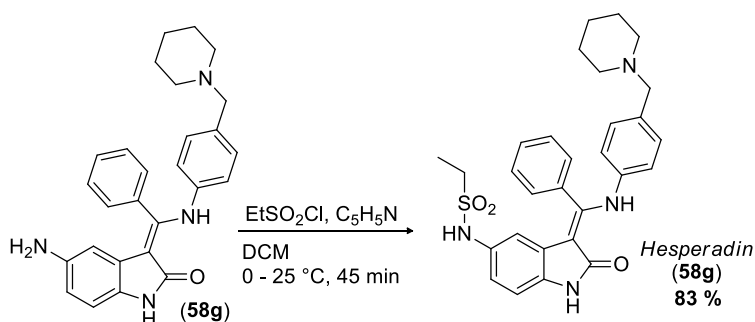
Do autoklávu byl předložen 5-nitroderivát **58f** (540 mg, 1,19 mmol) s rozpuštěn ve směsi MeOH/DCM (2:1, 30 ml), k roztoku byla dále přidána suspenze RaNi v MeOH²¹³ (1 ml, cca 0,6 g aktivního katalyzátoru). Autokláv byl propláchnut proudem Ar pro odstranění vzdušného kyslíku a poté napuštěn vodíkem na tlak 4 atm. Hydrogenace byla prováděna za intenzivního míchání a konverze výchozí látky byla průběžně sledována pomocí ESI-MS. Po uplynutí 4 h již nebylo možné detekovat výchozí látku. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes vrstvu cellitu, filtrační koláč promyt MeOH (10 ml). Filtrát byl odpařen ve vakuu. Surová látka (562 mg) byla rozpuštěna MeOH (20 ml) a odpařena s SiO₂ (5 g).

Byla provedena flash chromatografie; SF: SiO₂ (12 g), MF A: EtOAc, MF B: EtOAc/MeOH/NH₃ (aq.) 90:7:3, gradient 0 – 70 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 443 mg (87 %) žluté látky s b.t. 226 – 228 °C; rozkládající se od 223 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,10 (s, 1H, CONH); 10,27 (s, 1H, NH); 7,61 – 7,48 (m, 3H, Ar-H); 7,40 – 7,46 (m, 2H, Ar-H); 7,00 (AA'XX', *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,65 (AA'XX', *J* = 8,1 Hz, 2H); 6,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, Ar-H); 6,21 (dd, *J* = 8,1; 1,0 Hz, 1H, Ar-H); 5,23 (s, 1H, Ar-H); 4,12 (bs, 2H, NH₂); 3,25 (s, 2H, CH₂); 2,21 (bs, 4H, 2 × CH₂); 1,50 – 1,39 (m, 4H, 2 × CH₂), 1,29 – 1,38 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,4; 155,4; 142,0; 137,8; 134,2; 132,8; 130,1; 129,4; 129,2; 128,6; 128,2; 124,6; 122,0; 110,7; 109,4; 105,6; 98,6; 62,2; 53,9; 25,6; 24,1. **HRMS:** pro C₂₇H₂₉N₄O [M+H⁺] vypočteno: 425,2336; nalezeno: 425,2334. **Elementární analýza:** pro C₂₇H₂₈N₄O·0,25 H₂O vypočteno: C: 5,58; H: 6,70; N: 13,06; nalezeno: C: 75,73; H: 6,68; N: 13,03.

(Z)-N-{2-Oxo-3-[fenyl(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}indolin-5-yl)ethansulfonamid; *Hesperadin* (58h)



Reakce byla provedena pod inertní atmosférou.

Do *Schlenkovy* baňky byl předložen 5-aminoderivát **58f** (400 mg, 0,93 mmol) a rozpuštěn ve směsi suchého pyridinu (18 ml) a DCM (10 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a přes septum byl během pěti minut přikapán roztok ethansulfonylchloridu (205 μl, 2,16 mmol, 2,25 ekv.) v DCM (4 ml). Reakční směs byla vyjmuta z chladicí lázně, dále míchána za laboratorní teploty a sledována pomocí TLC (MF: DMF/MeOH/NH₃ (aq.) 10:1:0,1). Po uplynutí 45 minut již reakční směs neobsahovala žádnou výchozí látku. Reakce byla ukončena přidavkem EtOH (20 ml) a reakční směs byla odpařena s SiO₂ (5 g).

Byla provedena flash chromatografie; SF: SiO₂ (24 g), MF A: DCM, MF B: MeOH/NH₃ (aq.) 95:5; gradient: 5 minut 100 % A, poté během 15 minut 0 - 80 % složky B.

Získaná látka byla suspendována v chloroformu (10 ml), suspenze byla uvedena k varu a za míchání byl pomalu přikapáván MeOH do homogenizace roztoku (asi 1,5 ml). Poté byl roztok pomalu a za intenzivního míchání ochlazen na 25 °C a při této teplotě míchána další 1 h. Vyloučená látka byla zfiltrována na vakuu a promyta DCM (2 ml).

Výtěžek: 398 mg (83 %) žluté látky s b.t. 237 – 238,5 °C (lit.²¹⁴ uvádí 235 °C).

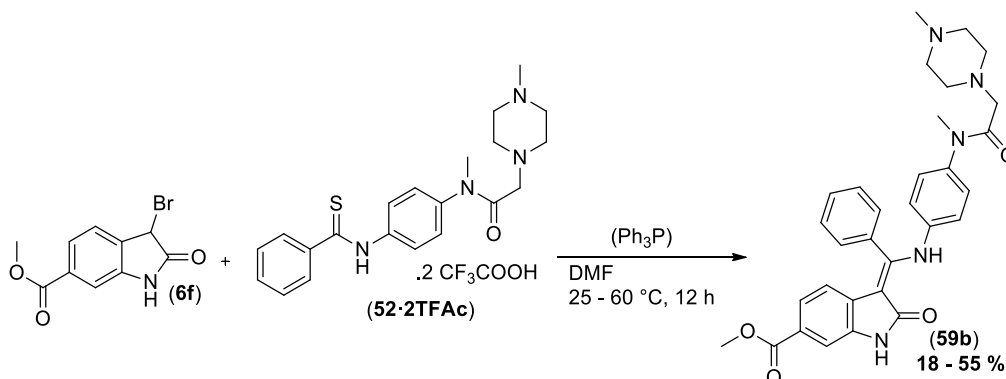
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,12 (s, 1H, CONH); 10,78 (s, 1H, NH); 10,66 (bs, 1H, NH⁺); 9,08 (s, 1H, NH); 7,51 - 7,63 (m, 3H, Ar-H); 7,45 - 7,50 (m, 2H, Ar-H); 7,37 (AA'XX', *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 6,70 - 6,83 (m, 4H, AA'XX' + Ar-H); 5,88 (s, 1H, Ar-H); 4,08 (s, 2H, CH₂); 3,15 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H, CH₂), 2,72 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H, CH₂ překryv s bs, CH₂); 1,56 - 1,84 (m, 5H, 2 × CH₂ + ½CH₂); 1,19 - 1,39 (m, 1H, ½CH₂); 1,08 (t, *J* = 7,3 Hz, CH₃).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,4 (C=O), 155,9; 139,8; 134,3; 132,2; 130,5; 130,4; 129,7; 128,4; 125,2; 124,4; 122,0; 121,8; 119,6; 113,8; 109,5; 98,7; 58,2; 51,4; 44,4; 22,2; 21,5; 8,1. **HRMS:** pro C₂₉H₃₃N₄O₃S [M+H⁺] vypočteno: 517,2268; nalezeno: 517,2262.

Elementární analýza: pro C₂₉H₃₂N₄O₃S; vypočteno: C: 67,42; H: 6,24; N: 10,84; S: 6,21; nalezeno: C: 67,66; H: 6,21; N: 10,99; S: 6,16.

4.5.1.5 Syntéza Nintedanibu (59b)

Reakce methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (6f) s thioamidem 52·2TFAc – úvodní pokusy



Exp. č.	T [°C]	Thiofil	Postup	Výtěžek izol. [%]
1	25	/	A	22
2	25	Ph ₃ P	A	0
3	60	/	A	46
4	60	/	B	53
5	60	/	C	55

Tabulka 31 – Shrnutí provedených reakcí 3-bromoxindolu (6f) s thioamidem 52·2TFAc.

Postup A: Do 10 ml HeadSpace vialky byl předložen thioamid 52·2TFAc (305 mg, 0,5 mmol) a rozpuštěn v DMF (2 ml). V jedné dávce byl přidán roztok methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (6f) (176 mg, 0,65 mmol) v DMF (1,5 ml) a případně trifenylofosfin (179 mg, 0,75 mmol, 1,5 ekv.) v DMF (0,5 ml). Reakční směs byla míchána přes noc (12 h) při teplotě uvedené v tabulce výše. DMF byl poté odpařen ve vakuu. Residuum bylo rozmícháno s MeOH (50 ml) přehřátým na 50 °C, což vedlo k vysrážení 6,6-bis(methoxykarbonyl)isoindiga

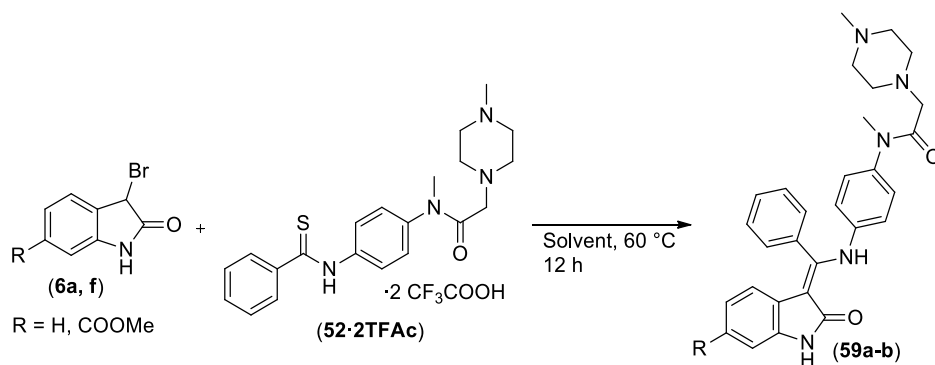
a rozpuštění produktu. Suspenze byla zfiltrována na vakuu a koláč promyt horkým (60 °C) MeOH (2 x 5 ml). Filtrát byl odpařen se silikagelem (5 g). Takto připravený vzorek byl čištěn flash chromatografií SF: SiO₂ (24 g), MF A: EtOAc, MF B: MeOH s 5 % NH₃ (aq.), gradient 0 – 15 % složky B během 20 min. Analýzou získané látky (152 mg) pomocí ESI-MS bylo zjištěno, že obsahuje zbytky výchozího thioamidu **52**. Ten byl odstraněn sloupcovou chromatografií; SF: Al₂O₃ neutrální dle *Brockmanna*; MF: CHCl₃/MeOH/NH₃ (aq.) 90:7:3.

Postup B: Reakce provedena ve stejných navážkách a objemech rozpouštědla, s tím rozdílem, že předem připravený roztok výchozího methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (**6f**) byl k míchanému roztoku thioamidu **52·2TFAc** přidán v celkem pěti dávkách v intervalech 30 minut, tedy asi během 2,5 h. Po míchání přes noc při 60 °C byla reakční směs zpracována stejným způsobem. Po první (flash) chromatografii byl kontrolou s využitím ESI-MS opět detekován výchozí thioamid **52** ($m/z = 383$ pro $[M+H^+]$). Stejně jako v prvním případě následovala sloupcová chromatografie na neutrální alumině.

Postup C: Reakce provedena ve stejných navážkách a objemech rozpouštědla, ale výchozí thioamid byl rozpuštěn ve veškerém DMF (3,5 ml) a methyl-3-bromoxindol-6-karboxylát (**6f**) byl přidáván v pevné formě. Přidávání bylo provedeno stejně jako v předchozím případě, tedy v pěti dávkách během 2,5 h. Separace čistého *Nintedanibu* **59b** opět vyžadovala použití dvou chromatografií jako v předchozích dvou případech.

Výtěžky jsou shrnuty tabulkou výše (**Tabulka 31**), charakterizace produktu viz dále.

Reakce subst. 3-bromoxindolů 6a a 6f s thioamidem 52·2TFAc – optimalizace



Exp. č.	R	Solvent	Složení reakční směsi dle ESI-MS [%]			Izol. výtěžek [%]
			Thioamid 52	Amid 57	Produkt 59b	
1	H	Aceton	9	2	89	67
2	H	ACN	n.d.	3	97	74
3	H	DMSO	4	75	21	/
4	H	DMF	16	0	84	/
5	H	THF	27	1	72	/
6	COOMe	ACN	2	16	82	74
7	COOMe	ACN ¹	0	7	93	85
8	COOMe	DMF	29	2	69	/
9	COOMe	DMSO	2	86	13	/

¹ Reakce provedena pod inertní atmosférou v čerstvě destilovaném ACN (z CaH₂), který byl degassován dvěma „freeze-pump-thaw“ cykly.

Tabulka 32 – „Solvent scope“ pro Eschenmoserovu reakci thioamidu **52·2TFAc**.

Příprava standardu pro stanovení poměru absorbancí výchozího thioamidu a produktu, korekce $A_{(52·2TFAc)}/A_{(59b)}$:

V MeOH (10 ml) byl rozpuštěn *Nintedanib* (**59b**) (27 mg, 0,05 mmol) a thioamid **52·2TFAc** (30,4 mg, 0,05 mmol). Vzorek byl po naředění MeOH (1:100) analyzován pomocí ESI-MS v pozitivním módu.

$$A_{(52·2TFAc)} = 49743, A_{(59b)} = 90407; A_{\text{korekce}} = 1,82$$

Příprava standardu, korekce $A_{(52·2TFAc)}/A_{(59a)}$:

V MeOH (10 ml) byl rozpuštěn (**59a**) (24,0 mg, 0,05 mmol) a thioamid **52·2TFAc** (30,4 mg, 0,05 mmol). Vzorek byl po naředění MeOH (1:100) analyzován pomocí ESI-MS.

$$A_{\text{TA-NINT}} = 327\,235, A_{\text{H-NINT}} = 550\,490; A_{\text{korekce}} = 1,68$$

Příprava standardu pro stanovení poměru produktu desulfurizace (amidu 57) a produktu, korekce $A_{(57)}/A_{(59b)}$:

Ve směsi MeOH/DCM 1:1 (10 ml) byl rozpuštěn *Nintedanib* (**59b**) (27 mg, 0,05 mmol) a amid **57** (18,3 mg, 0,05 mmol). Vzorek byl po naředění MeOH (1:100) analyzován pomocí ESI-MS.

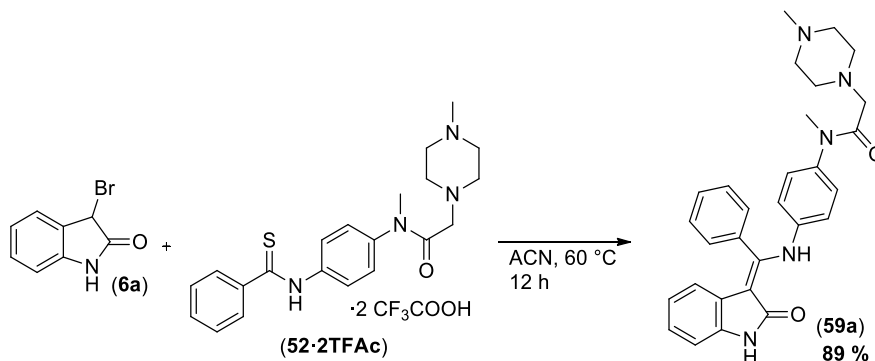
$A_{(57)} = 258794$, $A_{(59b)} = 378475$; $A_{\text{korekce}} = 1,46$

Obecný postup:

Do 10 ml HeadSpace vialky byl navážen thioamid **52·2TFAc** (30,5 mg, 0,05 mmol) a rozpuštěn v suchém rozpouštědle (0,75 ml, při 60 °C se látka rozpustila ve všech solventech kromě CHCl_3). Do *Eppendorf* vialky byl navážen odpovídající subst. 3-bromoxindol **6a** nebo **6f** (0,065 mmol), rozpuštěn ve stejném rozpouštědle (0,75 ml) a proveden kvantitativní transfer k roztoku thioamidu. Reakční směs byla míchána 12 hodin při 60 °C (temperovaný blok). Po uplynutí reakční doby byly některé vzorky nehomogenní, obsahovaly vysráženou žlutou látku (THF, ACN), k těm byla za míchání přidávána směs $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1 do rozpouštění (asi 2 ml). Z reakční směsi byl poté odebrán vzorek k měření na ESI-MS, to bylo provedeno za identických podmínek jako měření standardů.

Vybrané experimenty byly dále zpracovány. Po odpaření rozpouštědla ve vakuu byl odparek rozpuštěn ve směsi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20 ml) a vzniklý roztok odpařen s SiO_2 (2 g). Surové reakční směsi z Exp. č. 1 a 6 byly zpracovány flash a následnou sloupcovou chromatografií. Flash LC: SF: SiO_2 (24 g), MF A: EtOAc, MF B: MeOH s 5 % NH_3 (aq.), gradient 0 – 15 % složky B během 20 min. Sloupcová chromatografie: SF: Al_2O_3 neutrální dle *Brockmanna*; MF: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ (aq.) 90:7:3. Reakční směsi z Exp. č. 2 a 7 poskytly již po flash chromatografii produkty **59a-b** analytické čistoty.

(Z)-N-Methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-N-{4-[[((2-oxoindolin-3-yliden)(fenyl)methyl)-amino]fenyl]acetamid (59a**)**



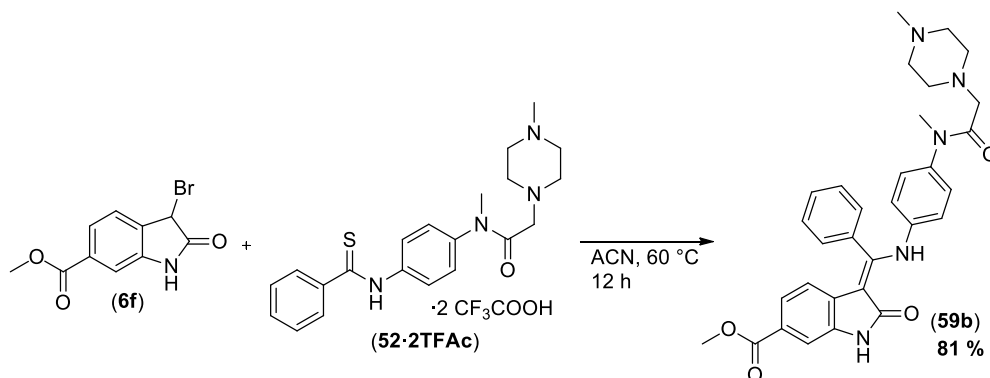
Reakce byla provedena pod inertní atmosférou. Acetonitril byl refluxován s CaH₂ (asi 5 % váhově) po dobu 5 h, poté predestilován a ponechán stát nad molekulovým sítem po dobu 48 h. Následně byla provedena filtrace s vyloučením vzdušné vlhkosti a proveden odplyňovací cyklus („freeze-pump-thaw“; 3×).

Do 20 ml HeadSpace vialky byl předložen thioamid **52·2TFAc** (611 mg, 1 mmol), suspendován v ACN (10 ml) a vialka zahřívána do vzniku homogenního roztoku (cca 50 °C). Poté byl najednou přidán roztok 3-bromoxindolu **6a** (276 mg, 1,3 mmol) v horkém (60 °C) ACN (10 ml). Reakční směs byla míchána 12 h při teplotě 60 °C. Kontrolou reakční směsi pomocí ESI-MS bylo prokázáno úplně zreagování výchozího thioamidu. K vzniklé suspenzi byl přidáván MeOH do homogenizace (30 ml), poté byl roztok odpařen s SiO₂ (5 g). Produkt byl izolován flash chromatografií; SF: SiO₂ (40 g), MF A: CHCl₃, MF B: MeOH/NH₃ (aq.) 15:1; gradient 0 – 20 % složky B během 20 min. Frakce obsahující produkt byly odpařeny ve vakuu, znovu rozpuštěny ve vroucím MeOH (25 ml) a získaný, stále homogenní roztok byl ve vakuu zahuštěn na 1/5 původního objemu. Poté byl přidán Et₂O (10 ml), což vedlo ke krystalizaci produktu. Baňka byla ponechána v klidu 30 minut za laboratorní teploty a vyloučená látka poté zfiltrována na vakuu a promyta Et₂O (2 × 2 ml).

Výtěžek: 429 mg (89 %) žluté látky tající za rozkladu při 279 – 281 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,03 (bs, 1H); 10,73 (bs, 1H); 7,53–7,61 (m, 3H); 7,45–7,51 (m, 2H); 7,09 (AA'XX', *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 6,80 (AA'XX', *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,53 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,80 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 3,04 (s, 3H, CH₃); 2,68 (s, 2H, CH₂); 2,00 – 2,40 (bs, 8H, 4 × CH₂); 2,10 (s, 3H, CH₃). Spektrum se shoduje s literaturou.¹⁸¹ **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 170,3 (C_q); 168,7 (C_q); 155,7 (C_q); 139,4 (C_q); 137,9 (C_q); 136,9 (C_q); 132,7 (C_q); 130,3 (CH); 129,5 (CH); 128,6 (CH); 127,8 (CH); 123,9 (C_q); 123,8 (CH); 123,1 (CH); 120,1 (CH); 118,3 (CH); 109,3 (CH); 98,5 (C_q), 59,2 (CH₂); 54,7 (CH₂), 52,5 (CH₂); 45,9 (CH₃); 36,8 (CH₃). **HRMS:** pro C₂₉H₃₁N₅O₂; [M+H⁺] vypočteno: 482,2551; nalezeno: 482,2557.

(Z)-Methyl-3-[[4-(N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido)fenyl]-amino(fenyl)methyliden]-2-oxoindolin-6-karboxylát, Nintedanib (59b)



Reakce byla provedena pod inertní atmosférou v suchém, degassovaném acetonitrilu.

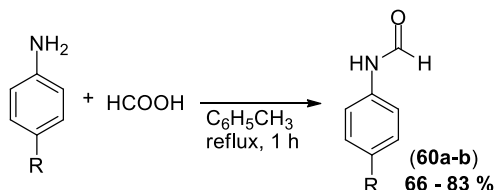
Do 200 ml *Schlenkovy* baňky byl předložen methyl-3-bromoxindol-6-karboxylát (6f) (877 mg, 3,25 mmol), suspendován v ACN (60 ml) a suspenze zahřívána do vzniku homogenního roztoku (55 °C). Poté byl najednou přidán roztok thioamidu 52·2TFAc (1,53 g, 2,5 mmol) v horkém (60 °C) ACN (35 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 12 h při teplotě 60 °C. Ke vzniklé suspenzi byl při stejné teplotě přidáván MeOH (60 ml), což vedlo k rozpuštění produktu a vysrážení většiny 6,6'-bis(methoxykarbonyl)isoindiga. Suspenze byla zfiltrována přes vrstvu cellitu a koláč promýván MeOH, dokud se filtrát barvil žlutě (3 × 5 ml). Byla provedena flash chromatografie; SF: SiO₂ (40 g), MF A: CHCl₃, MF B: MeOH/NH₃ (aq.) 15:1; gradient 0 – 15 % složky B během 20 min.

Výtěžek: 1,35 g (81 %) žluté látky s b.t.: 249 – 251 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,23 (bs, 1H, NH); 11,00 (bs, 1H, NH); 7,54 – 7,65 (m, 3H, Ar-H); 7,47–7,53 (m, 2H, Ar-H); 7,42 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,19 (dd, *J* = 8,2; 1,5 Hz, 1H, Ar-H); 7,13 (AA'XX', *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,89 (AA'XX', *J* = 8,1 Hz, 2H); 5,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,05 (s, 3H, CH₃); 2,69 (s, 2H, CH₂); 2,20 – 2,40 (vbs, 8H, 4 × CH₂); 2,13 (s, 3H, CH₃). Spektrum se shoduje s literaturou.¹³²
¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,3 (C_q); 168,6 (C_q); 166,5 (C_q); 158,5 (C_q); 140,3 (C_q); 137,2 (C_q); 136,4 (C_q); 132,1 (C_q); 130,6 (CH); 129,6 (CH); 129,1 (C_q); 128,6 (CH); 127,8 (CH); 124,2 (C_q); 124,0 (CH); 121,6 (CH); 117,4 (CH); 109,6 (CH); 97,7 (C_q); 59,2 (CH₂); 54,6 (CH₂); 52,3 (CH₂); 51,9 (CH₃); 45,7 (CH₃); 36,8 (CH₃). **HRMS:** pro C₃₁H₃₄N₅O₄; [M+H⁺] vypočteno: 540,2611; nalezeno: 540,2614.

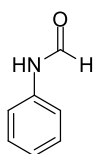
4.5.2 Aplikace při syntéze léčiv s isochinolin-1,3-dionovým farmakoforem

Formanilidy (60a-b)



Do 250 ml tříhrdlé baňky opatřené teploměrem (rozsah 25 – 200 °C) sahajícím ke dnu baňky a *Dean-Starkovým* nástavcem s chladičem byl předložen příslušný čerstvě predestilovaný/krytalizovaný anilin (0,20 mol), kyselina mravenčí (85%, 15 ml, 0,32 mol) a toluen (60 ml). Reakční směs byla podrobena azeotropické destilaci, dokud nebylo odděleno 12 ml s vody. Poté byl za atmosferického tlaku oddestilován toluen, dokud teplota uvnitř baňky (destilačního zbytku) nedosáhla 150 °C. Vzniklá tavenina byla přelita do kádinky a ochlazena v lázni s ledem. Po ochlazení byl přidán *n*-hexan (40 ml) a třením skleněnou tyčinkou byla indukována krystalizace. Vyloučený surový produkt byl izolován vakuovou filtrací a filtrační koláč byl promyt směsí *n*-hexan/Et₂O (4:1, 3 × 15 ml).

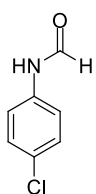
Formanilid (60a)



Výtěžek: 20,2 g (83 %) bílé krystalické látky s b.t. 48 – 50 °C (lit.²¹⁵ udává 49 – 50 °C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,09 (bs, 1H, NH); 8,70 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, COH); 8,33 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, COH); 8,23 (bs, 1H, NH); 7,60 – 7,49 (m, 2H, Ar-H); 7,32 (m, 4H, Ar-H); 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,15 – 7,04 (m, 3H, Ar-H). Pozn.: pozorované spektrum obsahuje dva rotamery v poměru asi 1:1, signály odpovídající Ar-H z důvodu překryvu nelze rozlišit. Spektrum se shoduje s literaturou.²¹⁶ **EI-MS (70 eV, m/z (%)):** 121 (100), 93 (90), 66 (50).

4-Chlorformanilid (60b)

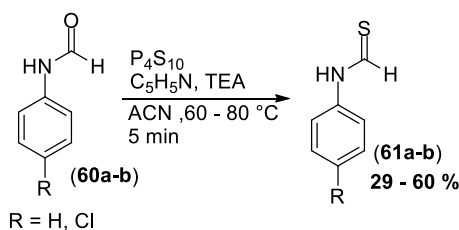


Výtěžek: 20,4 g fialové látky s b.t. 102 – 104 °C (lit.²¹⁷ uvádí 103 – 105 °C)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,64 (d, *J* = 11,3 Hz, 0,5H, ½ NH); 8,37 (s, 1H, CH); 7,86 (bs, 0,5H, ½ NH); 7,49 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 7,30 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H). Spektrum se shoduje s literaturou.²¹⁶

Pozn.: spektrum obsahuje dva rotamery v poměru 3:2; udáván je pouze výčet signálů dominantní formy.

Thioformanilidy (61a-b)



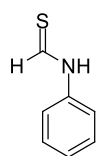
Obecný postup:

Reakce byla prováděna pod inertní atmosférou.

Do 100 ml baňky byl předložen suchý ACN (50 ml) a v něm suspendován sulfid fosforečný (6,0 g, 13,5 mmol). Dále byl přidán pyridin (2,8 ml, 34,6 mmol) a směs byla ohřata na 80 °C. Poté byl přidán TEA (3,8 ml, 27 mmol) a reakční směs zahřívána do rozpuštění veškerého P₄S₁₀ (cca 15 min). Připravený roztok thionačního činidla byl ponechán volně chladnout na 70 °C a poté byl přidán roztok odpovídajícího formanilidu **60a-b** (50 mmol) v ACN (7 ml). Reakční směs byla dále míchána po dobu 5 minut, po této době bylo s využitím GC-MS prokázáno úplné zreagování výchozí látky. Reakce byla ukončena pomalým přidáním MeOH (5 ml) a vody (5 ml). Po přidání dalšího MeOH (25 ml) byla reakční směs zahuštěna ve vakuu na objem asi 40 ml. Poté byla přidána voda (75 ml) a EtOAc (40 ml). Heterogenní směs byla dekantována od balastních látek usazených na dně nádoby. Získaný roztok byl promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 × 50 ml, 1 × 25 ml), vodou (25 ml), 5% vodnou HCl (25 ml), vodou (25 ml) a solankou (25 ml). Po usušení bezv. Na₂SO₄ byly těkavé látky odpařeny ve vakuu.

Thioformanilid (61a)

Surová látka (5,90 g) byla zkrystalizována ze směsi *n*-heptan/EtOAc 4:5 (45 ml) s přidavkem karborafinu (0,5 g).

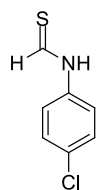


Výtěžek: 4,1 g (60 %) světle žluté krystalické látky s b.t. 140 – 141 °C (lit.²¹⁸ udává 137 °C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10,38 (bs, 1H, NH); 9,82 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,38 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,18 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar-H). Spektrum se shoduje v literaturou.²¹⁸

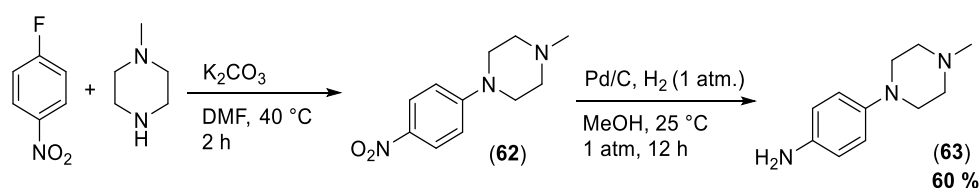
4'-Chlorthioformanilid (61b)

Surová látka (4,34 g) byla zkrystalizována z min. mn. 70 % vodného ethanolu s přidavkem karborafinu.



Výtěžek: 2,5 g (29 %) žluté krystalické látky s b.t. 193 – 194 °C (lit.²¹⁹ uvádí 189 – 190 °C). **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 9,33 (s, 1H, NH); 7,36 (AA'XX', 2H, Ar-H); 7,08 (AA'XX', 2H, Ar-H). Pozn.: spektrum látky obsahuje dva rotamery (brzděná rotace amidického karbonylu) v poměru cca 2:1, uveden je výpis signálů majoritní formy.

4-(4-Methylpiperazin-1-yl)anilin (62)

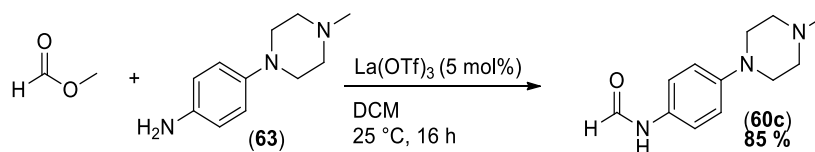


V 500 ml baňce byl k roztoku 4-fluornitrobenzenu (15,0 g, 106 mmol) v DMF (300 ml) přidán *N*-methylpiperazin (11,2 g, 112 mmol) a dobře rozetřený K₂CO₃ (44,0 g, 318 mmol, 3 ekv.). Reakční směs byla míchána 2 h při teplotě 40 °C. Po kontrolní GC-MS analýze, která prokázala úplné zreagování výchozí látky, byla reakční směs nalita do studené vody (600 ml) a míchána po dobu 20 minut. Vyloučená látka byla vakuově zfiltrována a promyta vodou (3 × 50 ml). Surový produkt **62** (18 g) byl bez sušení transferován do 500 ml aparatury pro nízkotlakou hydrogenaci, suspendován v MeOH (250 ml), přidáno 5% Pd/C (2 g) a provedena hydrogenace za atmosferického tlaku po dobu 12 h. Po této době bylo pomocí GC-MS ověřeno úplné vymizení nitrolátky **62**. Poté byla suspenze zbavena palladiového katalyzátoru filtrací přes vrstvu cellitu (15 g) a koláč promyt MeOH (50 ml). Tmavě hnědý filtrát byl vakuově odpařen, residuum rozpuštěno v absolutním EtOH (50 ml) a roztok byl znovu odpařen do sucha (odstranění vody). Residuum bylo rozpuštěno v DCM a provedena separace sloupcovou chromatografií (300 g SiO₂, MF: DCM/MeOH/NH₃ (aq.) 100:10:1; *R_f* produktu je 0,35).

Výtěžek: 12,2 g (60 %) světle žluté látky s b.t. 87 – 89 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 3,41 (bs, 2H); 3,03 - 3,07 (m, 4H); 2,53 - 2,58 (m, 4H); 2,34 (s, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 144,5; 140,0; 118,5; 116,1; 55,3; 50,8; 46,1. **EI-MS (70 eV; *m/z*, %):** 191 (100), 147 (20), 120 (70), 92 (20), 71 (30).

N-[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)fenyl]formamid (**59c**)

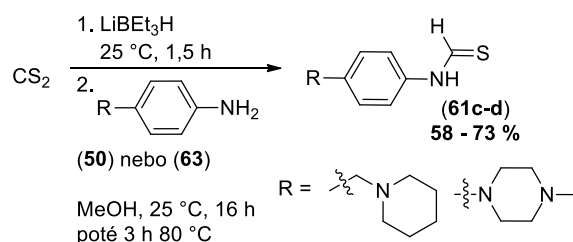


Do 10 ml HeadSpace vialky byl předložen anilin **63** (1,91 g, 10 mmol), přidán methyl-formiát (0,72 g, 12 mmol) a suchý DCM (7 ml). Poté byl přidán $\text{La}(\text{OTf})_3$ (0,29 g, 0,5 mmol, 5 mol%) a reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 16 h. Poté byl roztok nanesen na sloupec silikagelu (40 g) a provedena sloupcová chromatografie SF: SiO_2 , MF: DCM/MeOH/ NH_3 (aq.) 120:10:1.

Výtěžek: 1,9 g (85 %) žluté látky s b.t. 130 – 132 °C.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,47 - 8,52 (m, 1H); 8,28 (bs, $\frac{1}{2}$ H, $\frac{1}{2}$ C(=S)NH); 7,81 (bs, $\frac{1}{2}$ H, $\frac{1}{2}$ C(=S)NH); 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 6,94 – 6,84 (m, 2H); 3,17 (d, $J = 4,0$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 2,57 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 2,35 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H, CH_3). **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 163,0; 158,9; 149,3; 148,5; 129,2; 128,7; 121,4; 121,2; 116,9; 116,4; 55,0; 54,9; 49,3; 49,2; 46,0. Pozn.: v získaných spektrech jsou pozorovatelné dva rotamery (bržděná rotace amidu). **EI-MS (70 eV; m/z , %):** 219 (100); 175 (10); 148 (40); 119 (30), 71 (30). **HRMS:** pro $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; vypočteno: 220,1444, nalezeno: 220,1445. Vzorek na elementární analýzu byl připraven krystalizací z ACN s přidavkem karborafinu. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ vypočteno: C, 65,73; H, 7,81; N, 19,16; nalezeno: 65,99; H: 7,77; N: 19,08.

Thioformylace arylaminů



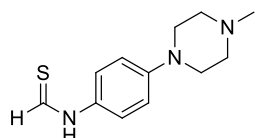
Obecný postup:

Reakce byly prováděny pod inertní atmosférou.

Ve 100 ml *Schlenkově* baňce byl pod Ar smíchán suchý, degassovaný THF (30 ml) a CS_2 (1,00 ml, 16 mmol). Během 15 min. byl za chlazení v lázni s vodou ($T_{\text{max}} = 25$ °C) přidán LiBEt_3H (1M v THF, 16 ml, 16 mmol). Reakční směs byla míchána 1,5 h za laboratorní teploty. Poté byl po kapkách přidán roztok příslušného anilinu **50** nebo **63** (10 mmol) v MeOH (15 ml).

Reakční směs byla dále míchána 16 h při 25 °C a poté 3 h udržována při teplotě refluxu. Po ochlazení na 25 °C byl přidán SiO₂ (15 g) a těkavé látky byly odpařeny ve vakuu. Residuum bylo naneseno na sloupec SiO₂ (12 cm) a provedena eluce směsí DCM/MeOH/NH₃ (aq.) 100:10:1 (ca 400 ml; chromatografie byla prováděna do počátku eluce hnědých nečistot). Eluát byl odpařen ve vakuu a residuum krystalizováno z MeOH (35 ml); roztok byl za horka zfiltrován přes stříkačkový PTFE filtr porozity 0,45 μm. Po ochlazení v lázni s ledem byla vyloučená látka promyta studeným (5 °C) MeOH (3 × 2 ml).

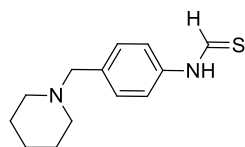
***N*--(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)fenyl)thioformanilid (61c)**



Výtěžek: 1,5 g (64 %) žluté krystalické látky s b.t. 146 – 147 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,97 (bs, 1H, NH); 9,61 (s, 1H, CH=S); 7,06 (AA'XX', *J* = 8,7 Hz, 2H, Ar-H); 6,89 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H, Ar-H); 3,26 – 3,16 (m, 4H, 2 × CH₂); 2,63 – 2,54 (m, 4H, 2 × CH₂); 2,35 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 186,2; 149,8; 131,1; 119,0; 116,7; 54,9; 48,8; 46,0. **HRMS:** pro C₁₂H₁₈N₃S [M+H⁺] vypočteno: 236,1216; nalezeno: 236,1217. **Elementární analýza:** pro C₁₂H₁₇N₃S; vypočteno: C: 61,24; H: 7,28; N: 17,85; S: 13,62; nalezeno: C: 61,06; H: 7,25; N: 18,01; S: 13,50.

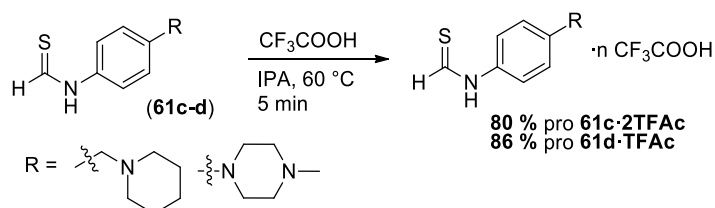
***N*--(4-(Piperidin-1-yl)methyl)fenyl)thioformanilid (61d)**



Výtěžek: 1,7 g (73 %) světle žluté látky s b.t. 113 – 114 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9,95 (bs, 1H, NH); 9,77 (s, 1H, CH=S); 7,33 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,09 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 3,45 (s, 2H, CH₂); 2,37 (s, 4H, 2 × CH₂); 1,60 – 1,51 (m, 4H, 2 × CH₂); 1,49 – 1,32 (m, 2H, CH₂). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 187,1; 137,4; 137,2; 130,6; 117,3; 63,0; 54,4; 25,9; 24,3. **HRMS:** pro C₁₃H₁₉N₂S [M+H⁺] vypočteno: 235,1264; nalezeno: 235,1265. Vzorek analytické čistoty pro účely provedení elementární analýzy byl připraven krystalizací ze směsi EtOAc/MeOH 5:1. **Elementární analýza:** pro C₁₃H₁₈N₂S vypočteno: C: 66,62; H: 7,74; N: 11,95; S: 13,68; nalezeno: 66,49; H: 7,70; N: 12,18; S: 13,41.

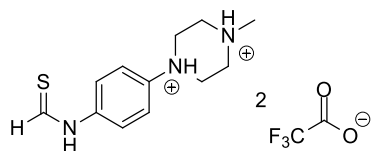
Převedení formanilidů (61c-d) na soli kyseliny trifluoroctové (61c·2TFAc a 61d·TFAc)



Obecný postup:

Do 50 ml baňky byl předložen příslušný thioformanilid **61c-d** (3,57 mmol) a rozpuštěn ve vroucím *i*PrOH (15 ml). Po ochlazení na cca 60 °C byla za míchání v jedné dávce přidána TFA (278 μ l, 3,64 mmol, 1,02 ekv. pro **61d**; resp. 447 μ l, 7,28 mmol, 1,02 ekv. pro **61c**). Do cca 1 min. od přidání TFA se z roztoku začala vylučovat žlutá látka. Po uplynutí 5 min. byl k suspenzi přidán Et₂O (15 ml) a směs ochlazena na 5 °C (v lázni voda+led). Při této teplotě byla suspenze míchána další 0,5 h. Poté byla vyloučená látka vakuově zfiltrována a promyta *i*PrOH (2 \times 1 ml) a *n*-pentanem (5 ml). Získaná látka byla vysušena ve vakuu do konstantní hmotnosti (50 °C, 1 mbar, 0,5 h).

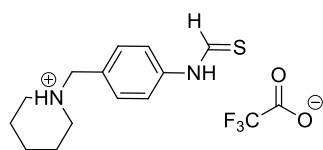
N-(4-(4-Methylpiperazin-1-yl)fenyl)thioformanilid bis(trifluoracetát) (**61c**·2TFAc)



Výtěžek: 1,3 g (80 %) žluté krystalické látky tající za rozkladu při 220 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,10 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H); 10,21 (bs, 1H, N⁺H); 9,80 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,39 (s, 8H); 2,85 (s, 3H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 187,0; 158,5; (q, ²*J*_{C-F} = 31 Hz); 147,3; 132,8; 118,5; 117,6 (q, ¹*J*_{C-F} = 287 Hz); 117,0; 52,3; 45,8; 42,2. **HRMS:** pro C₁₂H₁₈N₃S [M+H⁺] vypočteno: 236,1216; nalezeno: 236,1219.

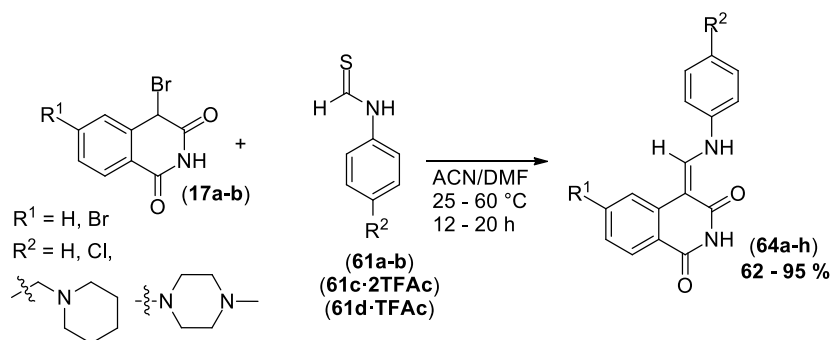
N-(4-(Piperidin-1-ylmethyl)fenyl)thioformanilid trifluoracetát (**61d**·TFAc)



Výtěžek: 1,1 g (86 %) žluté krystalické látky s b.t. 154 – 155 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,32 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H); 10,06 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H); 10,03 (bs, 1H, N⁺H, overlap); 7,51 – 7,42 (m, 4H); 4,23 (s, 2H); 3,43 (s, 1H); 2,83 (s, 2H); 1,77 (s, 2H); 1,65 (s, 4H); 1,34 (s, 1H). **¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 189,5; 158,7 (q, ²*J*_{C-F} = 31 Hz); 140,5; 132,8; 126,5; 117,4; 117,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 299 Hz); 58,5; 51,7; 25,6; 22,5; 21,4. Pozn.: v získaných spektrech jsou pozorovatelné dva rotamery v poměru cca 1:0,15. **HRMS:** pro C₁₃H₁₉N₂S [M+H⁺] vypočteno: 235,1264; nalezeno: 235,1265.

Eschenmoserova reakce bromderivátů **17a-b** s thioformanilidy **61a-d**



Látka	R ¹	R ²	Solvent	T [°C]	Výtěžek [%] (lit. [%]) ^a
64a	H	H	ACN	60	49 ^b
64a	H	H	DMF	25	74 ^b
64a	H	H	DMF	25	86 ^c (92 ²²⁰)
64b	H	Cl	DMF	25	73 ^c (79 ²²⁰)
64c	H	piperidin-1-ylmethyl	DMF	25	chrom. nesept.
64c	H	piperidin-1-ylmethyl	ACN	60	93 ^c (51 ¹³⁵)
64d	H	4-methylpiperazin-1-yl	ACN	60	76 ^c (90 ¹³⁵)
64e	Br	H	DMF	25	69 ^c
64f	Br	Cl	DMF	25	62 ^c
64g	Br	piperidin-1-ylmethyl	ACN	60	79 ^c (63 ¹³⁵)
64h	Br	4-methylpiperazin-1-yl	ACN	60	95 ^c (55 ¹³⁵)

^avýtěžnost kondenzační reakce 4-(methoxymethyliden)isochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionu s příslušnými aminy^{135,220} ^breakce provedená s ekvimolárním množstvím substrátů ^creakce provedená s 1,2 ekv. α -bromamidu

Tabulka 33 – ECR 4-bromisochinolin-1,3-dionů (**17a-b**) s thioformanilidy (**61a-d**), resp. jejich solemi.

Obecný postup:

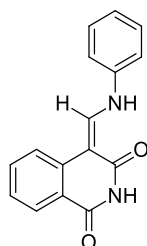
Postup provedení reakce v DMF: Do 20 ml Headspace vialky byl předložen odpovídající bromisochinolin-1,3-dion (**17a-b**) (1,2 mmol) a rozpuštěn v minimálním množství DMF (3 ml). Za míchání byl přidán roztok thioformanilidu (**61a-b**) (1 mmol) v DMF (2 ml) a reakční směs byla míchána 12 h při teplotě 25 °C. Poté bylo rozpouštědlo odpařeno ve vakuu ($T_{\text{lázně}} = 75\text{ }^\circ\text{C}$, <2 mbar) a residuum rozpuštěno ve směsi $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 (50 ml). Získaný roztok byl odpařen s neporézní aluminou (5 g) a provedeno zpracování viz níže.

Postup provedení reakce v ACN: Do 100 ml baňky byl předložen thioformanilid **60c**·2TFAc nebo **61d**·TFAc (1 mmol) a rozpuštěn v min. mn. ACN (25 – 40 ml) při teplotě 60 °C. K roztoku byl za míchání přilít za teploty varu nasycený roztok příslušného 4-bromisochinolin-1,3-dionu (**17a-b**) (1,2 mmol) v ACN (10 – 15 ml). Reakční směs byla dále míchána při teplotě 60 °C po dobu 20 h. Po ochlazení na 25 °C byl přidán TEA (279 μl , 2 mmol). Pokud byla po neutralizaci v reakční směsi stále přítomna pevná látka, byla

rozpuštěna přidáním minimálního množství směsi CHCl₃/MeOH 5:1 (10 - 75 ml). Získaný roztok byl odpařen s neporézní aluminou (5 g) a provedeno zpracování viz níže. Výťažnost provedených experimentů shrnuje **Tabulka 33**.

(Z)-4-[(Fenylamino)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64a)

Produkt byl izolován s využitím flash chromatografie; SF: SiO₂ (25 g), MF A: *n*-heptan, MF B: EtOAc/EtOH 97:3, gradient 20 – 100 % složky B během 20 min.

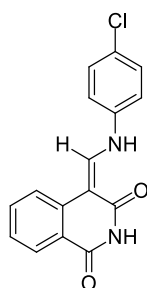


Výtěžek: 233 mg (86 %) žluté látky s b.t. 242 – 243 °C (lit.²²⁰ uvádí 234 – 235 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,41 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, NH); 11,34 (bs, 1H, NH); 8,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, CH); 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, Ar-H); 8,03 (dd, *J* = 7,9; 1,2 Hz, 1H, Ar-H); 7,62 (dt, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,0 (C=O); 163,9 (C=O); 144,9 (CH); 139,4 (C_q); 136,7 (C_q); 133,3 (CH); 129,8 (CH); 127,6 (CH); 124,7 (CH); 124,4 (CH); 121,1 (C_q); 120,2 (CH); 117,7 (CH); 95,7 (C_q). **HRMS:** pro C₁₆H₁₃N₂O₂ [M+H⁺] vypočteno: 265,0972; nalezeno: 265,0972. Analyticky čistý vzorek pro účely provedení elementární analýzy byl získán krystalizací látky ze směsi MeOH/CHCl₃ 2:1. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₂N₂O₂ vypočteno: C: 72,72; H: 4,58; N: 10,60; nalezeno: C: 72,74; H: 4,66; N: 10,35.

(Z)-4-[[4-Chlorfenyl]amino]methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64b)

Produkt byl izolován s využitím sloupcové chromatografie; SF: SiO₂, MF DCM/aceton/MeOH 20:1:0,05.



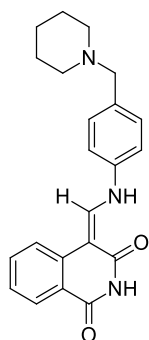
Výtěžek: 217 mg (73 %) žluté krystalické látky s b.t. 304 – 307 °C (lit.²²⁰ uvádí 260 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,37 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, NH); 11,37 (bs, 1H, NH); 8,86 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CH); 8,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 8,03 (dd, *J* = 7,9; 1,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,69 – 7,55 (m, 3H, Ar-H); 7,46 (AA'XX', *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 167,0 (C=O); 163,9 (C=O); 144,7 (C_q); 138,5 (CH); 136,5 (CH); 133,3 (C_q); 129,5 (CH); 128,4 (C_q); 127,6 (CH); 124,6 (CH); 121,2 (C_q); 120,3 (CH); 119,4 (CH); 96,2 (C_q). **HRMS:** pro C₁₆H₁₂ClN₂O₂ [M+H⁺] vypočteno: 299,0587; nalezeno: 299,0583.

Elementární analýza: pro C₁₆H₁₁ClN₂O₂ vypočteno: C: 64,33; H: 3,71; N: 9,38; Cl: 11,87; nalezeno: 64,01; H: 3,77; N: 9,44; Cl: 12,00.

(Z)-4-[[4-(Piperidin-1-ylmethyl)fenyl]amino]methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64c)

Produkt byl izolován s využitím sloupcové chromatografie; SF: SiO₂, MF DCM/MeOH/NH₃ (aq.) 100:8:1.



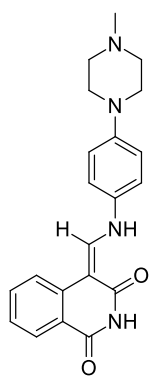
Výtěžek: 342 mg (93 %) žluté krystalické látky s b.t. 189 – 191 °C (lit.¹³⁵ uvádí 185 – 186 °C).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,41 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, NH); 11,33 (bs, 1H, NH); 8,87 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, CH); 8,15 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, Ar-H); 8,02 (dd, *J* = 7,9; 1,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,61 (dt, *J* = 7,7; 1,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,49 (AA'XX', *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,31 (AA'XX', *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-H); 7,27 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H); 3,39 (s, 2H, NCH₂Ar); 2,30 (s, 4H, 2 × NCH₂); 1,53 – 1,41 (m, 4H, 2 × CH₂); 1,43 – 1,29 (m, 2H, CH₂). Spektrum se shoduje s literaturou.¹³⁵

¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 166,9 (C=O); 163,9 (C=O); 145,0 (CH); 138,1 (C_q); 136,7 (C_q); 135,2 (C_q); 133,3 (CH); 130,1 (CH); 127,7 (CH); 124,3 (CH); 121,1 (C_q); 120,1 (CH); 117,5 (CH); 95,5 (C_q); 62,3 (NCH₂); 53,9 (NCH₂); 25,7 (CH₂); 24,1 (CH₂). **HRMS:** pro C₂₂H₂₄N₃O₂ [M+H⁺] vypočteno: 362,1863; nalezeno: 362,1867. **Elementární analýza:** pro C₂₂H₂₃N₃O₂ vypočteno: C: 73,11; H: 6,41; N: 11,63; nalezeno: C: 72,82; H: 6,59; N: 11,59.

(Z)-4-[[4-(4-Methylpiperazin-1-yl)fenyl]amino]methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64d)

Produkt byl izolován s využitím sloupcové chromatografie; SF: SiO₂, MF DCM/MeOH/NH₃ (aq.) 130:10:1 s následnou krystalizací z min. množství vroucího EtOH.



Výtěžek: 275 mg (76 %) oranžové krystalické látky s b.t. 242 – 244 °C (lit.¹³⁵ uvádí 242 – 244 °C).

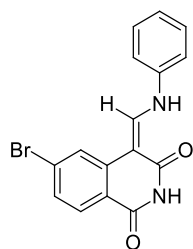
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 12,24 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, NH); 8,93 (bs, 1H, NH); 8,36 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H, CH); 8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-H); 7,65 – 7,51 (m, 2H, Ar-H); 7,25 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,15 (AA'XX', *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar-H); 6,96 (AA'XX', *J* = 8,9 Hz, 2H, Ar-H); 3,27 – 3,20 (m, 4H, 2 × NCH₂); 2,65 – 2,56 (m, 4H, 2 × NCH₂); 2,38 (s, 3H, NCH₃). **¹³C NMR-APT**

(125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166,3 (C=O); 164,1 (C=O); 149,1 (C_q); 144,1 (CH); 136,6 (C_q); 133,5 (CH); 131,5 (C_q); 128,8 (CH); 124,3 (CH); 121,1 (C_q); 118,7 (CH); 117,9 (CH); 117,0

(CH); 95,0 (C_q); 54,9 (NCH₂); 49,0 (NCH₂); 46,0 (CH₃). **HRMS:** pro C₂₁H₂₃N₄O₂ [M+H⁺] vypočteno: 363,1816; nalezeno: 363,1815. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₂₂N₄O₂ vypočteno: C: 69,59; H: 6,12; N: 15,46; nalezeno: C: 69,78; H: 6,06; N: 15,21.

(Z)-6-Brom-4-[(fenylamino)methyliden]isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64e)

Produkt byl izolován s využitím sloupcové chromatografie; SF: SiO₂, MF: DCM/EtOAc/MeOH 100:7,5:0,5.



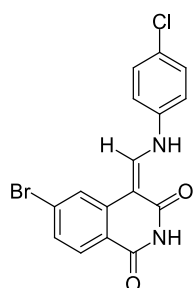
Výtěžek: 240 mg (69 %) žluté látky s b.t. 267 – 268 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,53 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, NH); 11,43 (bs, 1H, NH); 8,96 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H, CH); 8,47 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, Ar-H); 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, Ar-H); 7,48 – 7,38 (m, 3H, Ar-H); 7,20 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-H). **¹³C NMR-APT**

(125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 166,8 (C=O); 163,3 (C=O); 146,1 (CH); 139,1 (C_q); 138,7 (C_q); 129,7 (CH); 129,7 (CH); 128,2 (C_q); 127,2 (CH); 125,0 (CH); 122,7 (CH); 120,0 (C_q); 118,0 (CH); 94,8 (C_q). **HRMS:** pro C₁₆H₁₂BrN₂O₂ [M+H⁺] vypočteno: 343,0082; nalezeno: 343,0083. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₁BrN₂O₂ vypočteno: C: 56,00; H: 3,23; N: 8,16; Br: 23,28; nalezeno: C: 56,36; H: 3,21; N: 8,12; Br: 23,01.

(Z)-6-Brom-4-[(4-chlorfenyl)amino]methyliden}isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64f)

Produkt byl izolován s využitím sloupcové chromatografie; SF: SiO₂, MF: DCM/THF/MeOH 400:100:1.



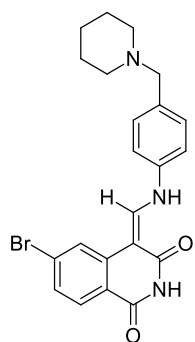
Výtěžek: 234 mg (62 %) žluté krystalické látky s b.t. 305 – 307 °C.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,46 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, NH); 11,45 (bs, 1H, NH); 8,87 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CH); 8,43 (s, 1H, Ar-H); 7,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,63 (AA'XX', *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,44 (AA'XX', *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-H); 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H).

¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 166,8 (C=O); 163,3 (C=O); 145,8 (CH); 138,5 (C_q); 138,2 (C_q); 129,6 (CH); 129,4 (CH); 128,7 (C_q); 128,2 (C_q); 127,3 (CH); 122,8 (CH); 120,1 (C_q); 119,7 (CH); 95,3 (C_q). **HRMS:** pro C₁₆H₁₁BrClN₂O₂ [M+H⁺] vypočteno: 376,9687; nalezeno: 376,9692. **Elementární analýza:** pro C₁₆H₁₀BrClN₂O₂ vypočteno: C: 50,89; H: 2,67; N: 7,42; nalezeno: C: 50,81; H: 2,63; N: 7,26.

(Z)-6-Brom-4-[(4-(piperidin-1-ylmethyl)fenyl)amino]methyliden}isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64g)

Látka byla připravena z 0,65 mmol **61d**·TFAc a 0,70 mmol **17b** s následující modifikací: Reakční směs byla ochlazena na $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ a vyloučená látka byla izolována vakuovou filtrací. Surový produkt (318 mg) byl vsypán do dělicí nálevky, do které byl předem předložen DCM (75 ml). Dále byl přidán roztok K_2CO_3 (200 mg) ve vodě (10 ml). Směs byla protřepávána do vymizení pevné fáze. Organická fáze byla oddělena a vodná fáze extrahována DCM (25 ml). Získaná organická fáze byla po usušení bezv. Na_2SO_4 a filtraci odpařena ve vakuu. Residuum (260 mg) bylo rozpuštěno ve vroucím MeOH (125 ml) a roztok byl ponechán volně krystalizovat přes noc při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vyloučená látka byla vakuově zfiltrována a promyta MeOH ($2 \times 2\text{ ml}$).



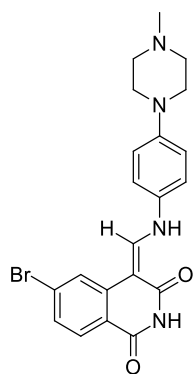
Výtěžek: 226 mg (79 %) žluté krystalické látky s b.t. $229 - 231\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit.¹³⁵ uvádí $222 - 225\text{ }^{\circ}\text{C}$ pro 0,3 hydrát).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,53 (d, $J = 12,7\text{ Hz}$, 1H, NH); 11,42 (bs, 1H, NH); 8,94 (d, $J = 12,7\text{ Hz}$, 1H, CH); 8,46 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 7,91 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 7,54 (AA'XX', $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H, Ar-H); 7,40 (dt, $J = 9,9, 4,9\text{ Hz}$, 1H, Ar-H); 7,33 (AA'XX', $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H, Ar-H);

3,41 (s, 2H, NCH_2Ar); 2,31 (m, 4H, $2 \times \text{NCH}_2$); 1,53 – 1,43 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 1,43 – 1,31 (m, 2H, CH_2). **^{13}C NMR-APT (125 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):** 166,8 (C=O); 163,3 (C=O); 146,2 (CH); 138,7 (C_q); 137,8 (C_q); 135,6 (C_q); 130,0 (CH); 129,7 (CH); 128,2 (C_q); 127,1 (CH); 122,6 (CH); 119,9 (C_q); 117,8 (CH); 94,6 (C_q); 62,3 (NCH_2Ar); 53,9 (NCH_2); 25,7 (CH_2); 24,1 (CH_2). **HRMS:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$] vypočteno: 440,0968, nalezeno: 440,0973. **Elementární analýza:** pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2$ vypočteno: C: 60,01; H: 5,04; N: 9,54; Br: 18,15; nalezeno: C: 59,91; H: 4,97; N: 9,26; Br: 18,41.

(Z)-6-Brom-4-[(4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenyl)amino]methyliden}isochinolin-1,3(2H,4H)-dion (64h)

Produkt byl izolován s využitím sloupcové chromatografie; SF: SiO_2 , MF: DCM/MeOH/ NH_3 (aq.) 400:30:3. Frakce obsahující produkt byly odpařeny ve vakuu a residuum (441 mg) bylo refluxováno s EtOH (50 ml) po dobu 5 min. Po ochlazení na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ byla provedena vakuová filtrace.



Výtěžek: 417 mg (95 %) žluté krystalické látky s b.t. 246 – 247 °C (lit.¹³⁵ uvádí 220 – 223 °C pro 0,4 hydrát).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,59 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, NH); 11,35 (bs, 1H, NH); 8,87 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, CH); 8,42 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H, Ar-H); 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 7,44 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, Ar-H); 6,98 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, Ar-H); 3,18 – 3,10 (m, 4H, 2 × NCH₂); 2,47 – 2,40 (m, 4H, 2 × NCH₂); 2,21 (s, 3H, NCH₃).

Spektrum se shoduje s literaturou.¹³⁵ **¹³C NMR-APT (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm):** 166,5 (C=O); 163,2 (C=O); 148,8 (C_q); 145,9 (CH); 139,0 (C_q); 130,7 (C_q); 129,6 (CH); 128,0 (C_q); 126,6 (CH); 122,3 (CH); 119,6 (C_q); 119,0 (CH); 116,1 (CH); 93,6 (C_q); 54,6 (NCH₂); 48,2 (NCH₂); 45,8 (NCH₃). **HRMS:** pro C₂₁H₂₂BrN₄O₂ [M+H⁺] vypočteno: 441,0921; nalezeno: 441,0923. **Elementární analýza:** pro C₂₁H₂₁BrN₄O₂ vypočteno: C: 57,15; H: 4,80; N: 12,70; Br: 18,11; nalezeno: C: 56,84; H: 4,64; N: 12,80; Br: 17,82.

5 Výsledky a diskuze

5.1 Eschenmoserova reakce 3-bromoxindolu (6a) s thioamidů

Již dříve bylo naší výzkumnou skupinou zjištěno^{127,128,204}, že reakce 3-bromoxindolu s primárními thiobenzamidů v acetonitrilu poskytuje jako primární (kinetický) produkt 2,5-diaryl-4-hydroxythiazoly, které se již pouhým zahříváním přeměňují na (termodynamický) produkt *Eschenmoserovy* reakce.

V rámci mé diplomové práce²²¹ jsem zjistil, že pokud se tato reakce provádí v polárnějším DMF namísto v ACN, intermediární 2,5-diaryl-4-hydroxythiazoly překvapivě vůbec nevznikají a jediným produktem reakce jsou přímo 3-[amino(aryl)methyliden]oxindoly. První zkoumanou problematikou této disertace proto bylo studium univerzálnosti a robustnosti reakce substituovaných 3-bromoxindolů (**6a-e**) s různými primárními, sekundárními a terciárními thioamidů (**1a-d**, **2a-j**, **3a-b**) a to zejména ve vztahu k reakčním podmínkám a k vlivu substituce výchozích komponent. Pro tento účel byla navržena a mnou realizována podrobná studie³⁰, ve které byla struktura 3-bromoxindolu (**6a**) modifikována jak substitucí na benzenovém jádře, tak i na dusíku a původní řada primárních 3- a 4-substituovaných thiobenzamidů byla doplněna alifatickým thioacetamidem a jejich *N*-substituovanými (alkyl, aryl) deriváty. Protože tyto látky svou strukturou připomínají v úvodu zmíněné inhibitory různých typů kináz, bylo dalším logickým úkolem této disertační práce prověřit aplikační potenciál studované reakce.

5.1.1 Syntéza výchozích látek

5.1.1.1 Syntézy thioamidů

Výchozí thioamidů byly připraveny podle postupů známých z literatury.^{163,174,222} Pouze ve specifických případech byly tyto postupy více či méně modifikovány. U primárních thioamidů (**1a-d**) se nejlépe osvědčila¹⁶³ thiolýza odpovídajících nitrilů za katalýzy chloridem hořečnatým. Izotopicky značený thiobenzamid-*d*₅ (**1a-d**₅), použitý při zkoumání mechanismu ECR (viz kapitola 5.7), pak byl připraven selektivní oxidativní thiolýzou benzonitrilu-*d*₅¹⁶⁶ účinkem peroxidisíranu sodného a elementární síry za katalýzy jodem. Zmíněný postup použitý pro syntézu ostatních prim. thioamidů (NaSH/MgCl₂ v DMF) pro tento derivát selhal, thiolýza deuterovaného benzonitrilu za těchto podmínek vedla ke vzniku chromatograficky neseparovatelné směsi.

Pro syntézu sekundárních thioamidů (**2a-j**) byla použita thionace odpovídajících amidů, snadno dostupných²²³ reakcí acylchloridu a aminu v acetonu. Postup inspirovaný prací *Bergmana*²²² (předem připravený $\text{Py}_2\text{P}_2\text{S}_5$ v ACN) byl optimalizován, thionační činidlo bylo připraveno *in situ* a byl použit přídavek TEA coby nukleofilnější báze, což vedlo k podstatnému zkrácení reakční doby, zejm. pro deriváty nesoucí silně elektroakceptorní funkční skupiny (CF_3 , NO_2). Většinu látek se podařilo připravit v dobré čistotě bez použití sloupcové chromatografie.

Terciární thioamidy (**3a-b**) byly připraveny „*one pot*“ amidací/thionací¹⁷⁴ z benzoylchloridu, odpovídajícího aminu a sulfidu fosforečného. Citovaná literatura explicitně neuvádí přesný postup zpracování reakční směsi, nicméně po ukončení reakce protickým rozpouštědlem a promytí surových směsí slabou kyselinou, vodou a roztokem slabé báze (NaHCO_3) byly získány terciární thioamidy (**3a-b**) dostatečné čistoty.

5.1.1.2 Syntézy 3-bromoxindolů

Výchozí 3-bromoxindoly se substitucí na jádře (**6a-e**) byly připraveny v naší skupině již osvědčenou metodou dle *Tacconiho*²²⁴, která byla mnou²²¹ dříve optimalizována (**Schéma 32**). Tato tříkroková reakční sekvence používá jako výchozí látky komerčně dostupné isatiny (1*H*-indol-2,3-diony). Ty jsou v prvním kroku převedeny na odpovídající *p*-toluensulfonylhydrazony **4a-e**. Následuje *E1cB* eliminace za vzniku 3-diazoderivátů **5a-e**. V posledním kroku je provedena substituce reaktivní diaz skupiny za brom a vodík, a to reakcí s vodnou kyselinou bromovodíkovou. Celková výtěžnost se pohybuje v rozmezí 54 – 76 % (přes 3 kroky), velkou výhodou představuje absence využití sloupcové chromatografie. Syntéza je dobře škálovatelná a může sloužit pro přípravu těchto α -bromlaktamů v množství i desítek gramů na šarži, což má jistý význam pro případnou aplikaci. Výtěžky jednotlivých stupňů jsou shrnuty **Tabulkami 9-11**.

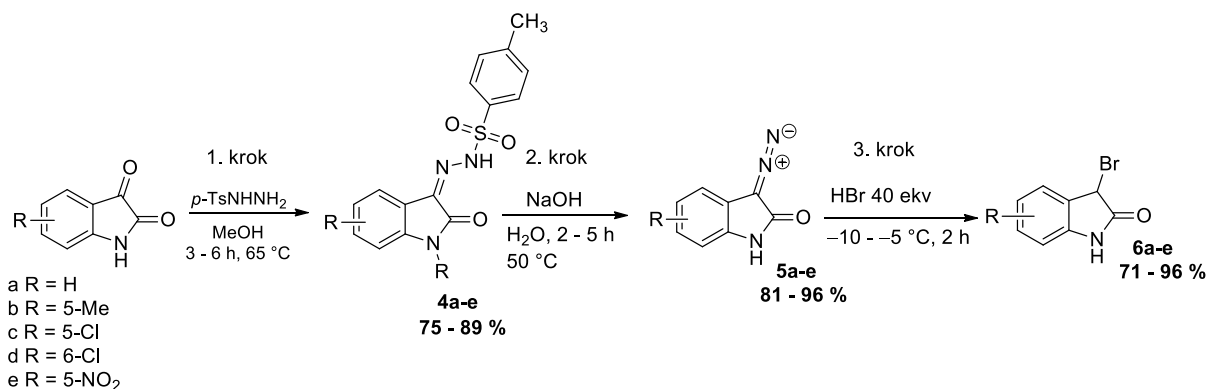


Schéma 32 – Syntéza 3-bromoxindolů (**6a-e**) vycházející z isatinů.

5.1.2 Reakce 3-bromoxindolů s prim. thioamidy

První zkoumanou sérií byly reakce na jádře substituovaných 3-bromoxindolů (**6a-e**) s primárními thiobenzamidy (**1a-d**), nesoucími substituent v poloze 4 (**Schéma 33**).

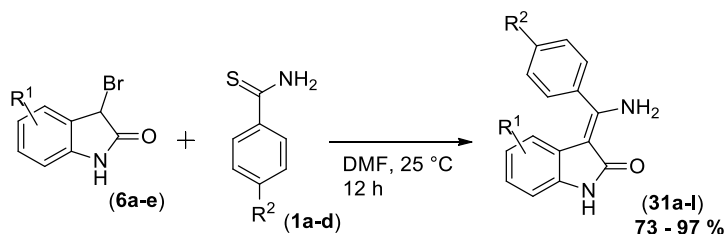
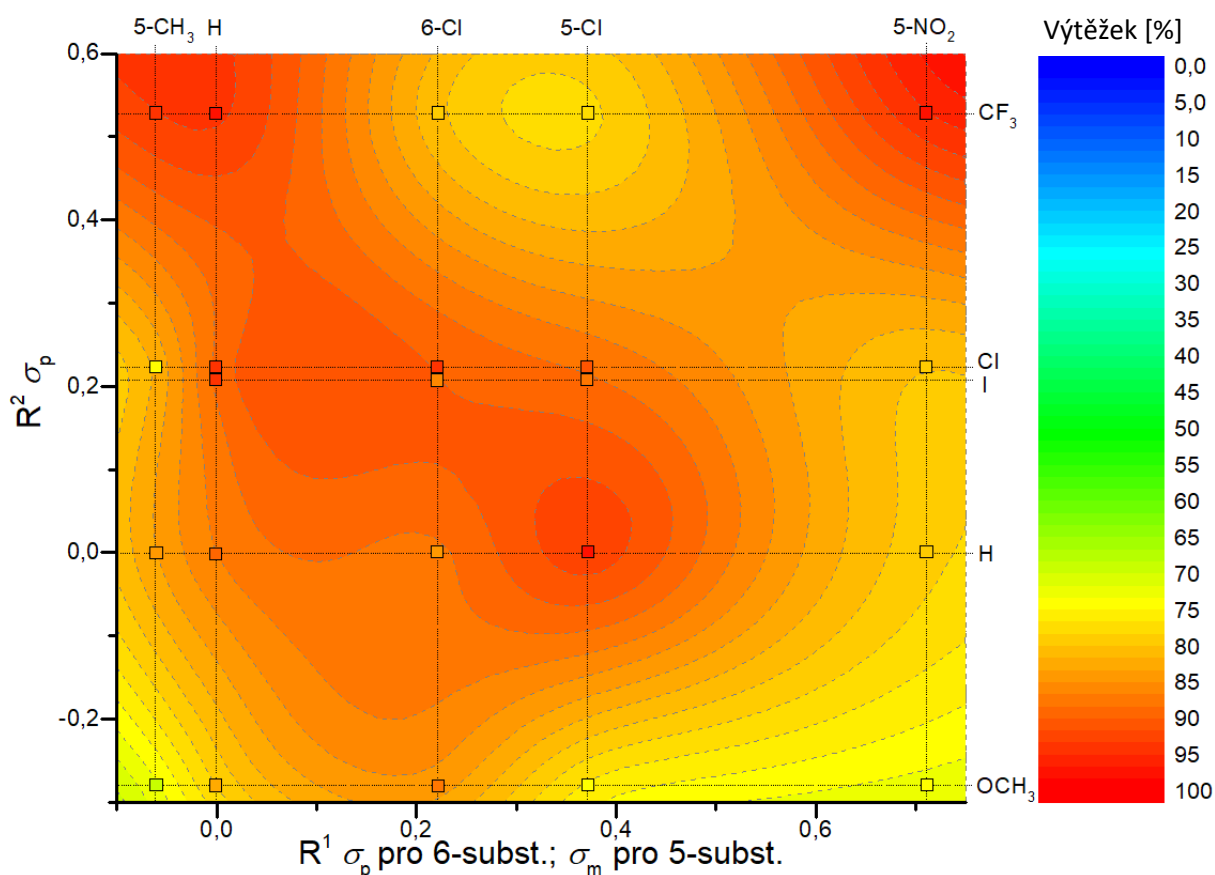


Schéma 33 – ECR 3-bromoxindolů (**6a-e**) s prim. thioamidy (**1a-d**).

Záměrně byly zvoleny substituenty ve škále od silně elektrondonorních (MeO) až po silně elektroakceptorní (NO₂, CF₃). Reakce těchto substrátů probíhá v suchém DMF snadno již za laboratorní teploty; pro úspěšný průběh *Eschenmoserovy* reakce není zapotřebí přítomnost žádného thiofilního činidla (samovolný rozpad thiiranového cyklu, viz kapitola 2.1.2) ani báze, což značně usnadňuje finální separaci produktu. Po úplné konverzi výchozích látek, sledované pomocí TLC, byl vzniklý bromovodík zneutralizován přídavkem TEA (2 ekv.) a reakční směsi poté zpracovány sloupcovou nebo automatizovanou flash-chromatografií s isokratickou nebo gradientovou elucí. Pouze deriváty **31k** a **31l**, odvozené od 3-brom-5-nitroxindolu (**6e**), vykazovaly velmi omezenou rozpustnost, a proto byly zpracovány odlišným způsobem – triturací směsí EtOAc a EtOH, čímž došlo k odstranění barevných vedlejších produktů reakce (5,5'-dinitroisoidiga). Poté následovalo rozpuštění produktu ve vroucí směsi CHCl₃/MeOH a filtrace přes krátký sloupec silikagelu. Již zmíněná triturace poskytla dle ¹H NMR produkt dostatečné kvality, nicméně při provedení CHNS analýzy bylo zjištěno, že takto získaný produkt obsahuje síru (cca 5 %). Následná filtrace přes silikagel tak vedla k efektivnímu odstranění tohoto kontaminantu. Vznik thiazolu (viz **Schéma 36** níže) nebyl ani u jedné z provedených reakcí pozorován, a to ani ve stopovém množství. Zde se s výhodou dalo využít skutečnosti, že zatímco 4-hydroxythiazoly **42** vykazují intenzivní modrou fluorescenci²⁰⁴, produkty *Eschenmoserovy* reakce nikoliv. Vzorky reakčních směsí ani v jednom případě nevykazovaly fluorescenci, takže lze předpokládat, že vznik thiazolů byl buďto zcela potlačen, nebo přinejmenším nedocházelo k akumulaci tohoto kinetického produktu ve větším množství. Důvody vysvětlující potlačení vzniku thiazolu budou diskutovány v kapitole věnované mechanismu reakce (viz kapitola 5.3). Provedené reakce bromoxindolů s prim. thioamidy lze shrnout konstatováním, že nejví významnější závislost výtěžku na substituci obou reagujících komponent. Reakce vedená v DMF za laboratorní

teploty poskytla ve všech případech dobré až vynikající izolované výtěžky produktů *Eschenmoserovy* reakce, a to v rozmezí 73 – 97 % teorie. Vliv kombinace substitučních efektů obou reaktantů na výtěžnost reakce může být graficky znázorněn s využitím *Hammetových* σ_m (pro 6-subst. oxindolový skelet) a σ_p (pro 4- subst. thioamidy a 5-subst. oxindolový skelet) konstant²²⁵ (**Obrázek 7**). Z něj je patrné, že o něco lepší výtěžky poskytují thiobenzamidy s elektronakceptorními substituenty (4-CF₃, 4-Cl).



Obrázek 7 – Graf závislosti substituce oxindolového jádra (R^1) a jádra thioamidu (R^2) na výtěžnosti reakce.

5.1.3 Reakce 3-bromoxindolů se sek. thioamidy

Další zkoumaná reakční série zahrnovala reakce 3-bromoxindolů (**6a-e**) s thiobenzanilidy (**2a-f**), resp. *N*-monosubstituovanými thiobenzamidy (**2g-j**) (**Schéma 34**). V případě 4'-substituovaných benzanilidů se vliv elektronických efektů přítomných substituentů projevil významně. Nejvyšší výtěžek poskytla reakce **6a** s 4'-methoxythiobenzanilidem (**2b**), a to 88 %. V případě thiobenzanilidů s elektronakceptorními substituenty pak výtěžek klesá se snižující se elektronovou hustotou na thiokarbonylové funkci, kterou kvantifikuje σ_p -konstanta substituentu na benzenovém jádře. S rostoucí hodnotou σ_p (4-Cl: 0,22; 4-CF₃: 0,53 a 4-NO₂: 0,81) klesá výtěžek na 48, 43 a 32 %

teorie. V souladu s tímto pozorováním byly při reakcích sekundárních thioamidů s dusíkem substituovaným alifatickými substituenty (**2g-j**) získány odpovídající produkty *Eschenmoserovy* reakce (**32f-q**) ve vyšších výtěžcích, v rozmezí 64 – 76 %. Nejnižší izolovaný výtěžek této série (64 % teorie) poskytla reakce *N*-cyklohexylthiobenzamidu (**2j**), což může souviset s vyšší sterickou náročností cyklohexylové skupiny.

Vliv substituce oxindolového jádra se naproti tomu ukázal být pro reakci méně významný a kvalitativně opačný. Nejnižší výtěžek (69 %) byl získán pro reakci thiobenzanilidu s 3-brom-5-methyloxindolem (**6b**), a postupně narůstal pro 6-chlor (**6d**), 5-nitro (**6e**) a 5-chlor-3-bromoxindol (**6c**) v řadě 72 %, 74% a 89 %. Nižší výtěžek 5-nitroderivátů **32m** a **32q** souvisí spíše s horší separovatelností produktu, než s reaktivitou. V případě reakcí s *N*-methylthiobenzamidem byly pak izolované výtěžky látek **32f** a **32o-q** v rozmezí 66 – 84 % teorie, přičemž k postupnému nárůstu docházelo prakticky ve stejném pořadí substituentů. Obecně lze konstatovat, že výtěžnost ECR se sekundárními thiobenzamidy je překvapivě o něco nižší než v případě reakcí s primárními thioamidy.

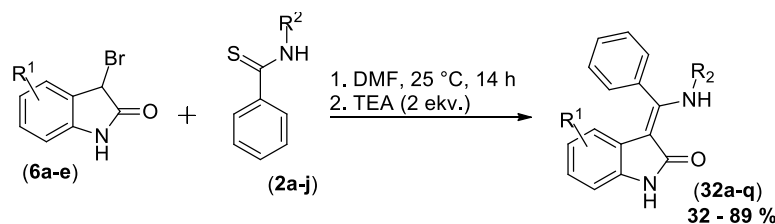


Schéma 34 – ECR 3-bromoxindolů (6a-e) se sec. thioamidy (2a-j).

Reakce 3-bromoxindolu (**6a**) s alifatickými primárními a sekundárními thioamidy (thioacetamid (**33a**), *N*-methylthioacetamid (**33b**) a *N*-fenylothioacetamid (**33c**); *Schéma 35*) pak měla výtěžnost 62 – 89 %. Nejnižší výtěžek (69 %) poskytla reakce vedoucí k produktu **34c** odvozeného od *N*-fenylacetamidu (**33c**), což je opět v souladu s elektroakceptorní povahou benzenového jádra. Jinak je výtěžnost reakcí srovnatelná s thiobenzamidy.

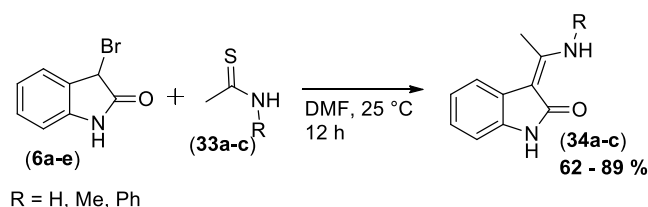


Schéma 35 – ECR 3-bromoxindolu (6a-e) s deriváty thioacetamidu (33a-c).

5.1.4 Reakce 3-bromoxindolů s *terc.* thioamidy

Pro úplnost diskuze reaktivity 3-bromoxindolů s thioamidy je na místě zmínit, že v naší výzkumné skupině byla zkoumána i reakce těchto substrátů s *terc.* thioamidy, které se věnoval

Kolman ve své bakalářské práci.²²⁶ Ten při zkoumání reakcí 3-bromoxindolu (**6a**) s *N,N*-dimethylthiobenzamidem (**3a**) zjistil, že reakce těchto dvou komponent je velmi pomalá a ve značné míře dochází ke znehodnocení výchozí látky formou přeměny na isoindigo (cesta c ve **Schématu 36** níže). Vzhledem k tomu, že úvodní mechanistické experimenty vedly k hypotéze, že rychlost určujícím stupněm pro tuto reakci je rozpad thiiranového cyklu (viz dále kapitola 5.7), byly provedeny experimenty s přidavkem thiofilního činidla do reakční směsi. Prvním vyzkoušeným byl Ph_3P , avšak přidavek toho činidla vedl ještě k menší chemoselektivitě reakce. Až přidavek trimethyl-fosfitu – $(\text{MeO})_3\text{P}$, přinesl kýžený efekt. Množství tohoto činidla bylo *Kolmanem* dále optimalizováno na 1,5 molového ekvivalentu, přidavek 1 ekv. měl pouze mírný vliv na výtěžnost, přidavek většího přebytku (3 ekv.) vedl k redukci 3-bromoxindolu (**6a**) na oxindol. Výtěžnost provedených reakcí byla 19 – 83 % teorie, přičemž na nízkých výtěžcích některých z provedených reakcí se podepsala zejména velmi obtížná separace hlavních produktů.

5.1.5 Shrnutí reaktivity 3-bromoxindolů s thioamidy

Klíčovým faktorem úspěšného provedení ECR se při reakcích **6a-e** s thioamidy (**1a-d**, **2a-j**) jeví rozpouštědlo. O něco menší vliv má i periferní substituce thioamidu. Naopak, přítomnost báze a thiofilu je oproti tradičním předpokladům zdárného průběhu ECR spíše kontraproduktivní. Pozorované rozdíly v reaktivitě výchozích látek v ACN a DMF lze racionálně vysvětlit následujícím způsobem:

Prvním meziproduktem reakce je α -thioiminiová sůl **65**, jejíž vznik probíhá v obou polárních aprotických rozpouštědlech velmi rychle. Pro ECR je však klíčovým krokem vznik zwitteriontového intermediátu **66**, který cyklizuje na thiiran (**67**, viz diskusi mechanismu v kapitole 4.7) a pak následuje extruze síry. Vodík v poloze C^3 však není v acetonitrilu dostatečně kyselé. Je známo, že v acetonitrilu jsou hodnoty $\text{p}K_a$ více než o 10 logaritmických jednotek vyšší než ve vodě (standardní rozpouštědlo), kdežto v DMF je snížení acidity vzhledem k vodě mnohem menší.⁴⁹ Dále platí obecný princip, že změna rozpouštědla se více projevuje u disociace neutrálních kyselin na ionty (zde $\text{CH} \rightarrow \text{C}^- + \text{H}^+$), než u disociace kationtů (zde $>\text{C}=\text{NH}_2^+ \rightarrow \text{C}=\text{NH} + \text{H}^+$). To znamená, že v acetonitrilu mnohem snadněji disociuje proton z dusíku α -thioiminiové soli **65**, než z jejího C^3 uhlíku. Následně pak v ACN přednostně dochází k ataku elektronového páru dusíku vzniklého benzenkarbimidothioátu **70** na oxindolový karbonyl (cesta b ve **Schématu 36** níže), což vede ke vzniku thiazolu **71**. Tuto cestu usnadňují elektroakceptorní substituenty na aromatickém jádře oxindolu, protože zlepšují nukleofugalitu oxindolového dusíku. Elektroakceptorní substituent na jádře

thiobenzamidu zase zvyšuje kyselost α -thioiminiové funkce ($>C=NH_2^+$) **65**, což povede k vyšší rovnovážné koncentraci její konjugované báze (imidothioátu **70**), a tím podporuje reakční cestu vedoucí k thiazolu **71**. Tuto skutečnost pozoroval již *Kammel*¹²⁷, který zjistil, že thiobenzamidy s elektronakceptorním substituentem poskytovaly v ACN thiazol snadno, avšak v případě thiobenzamidu nesoucího silně elektrondonorní 4-methoxy substituent se odpovídající thiazol vůbec nepodařilo izolovat.

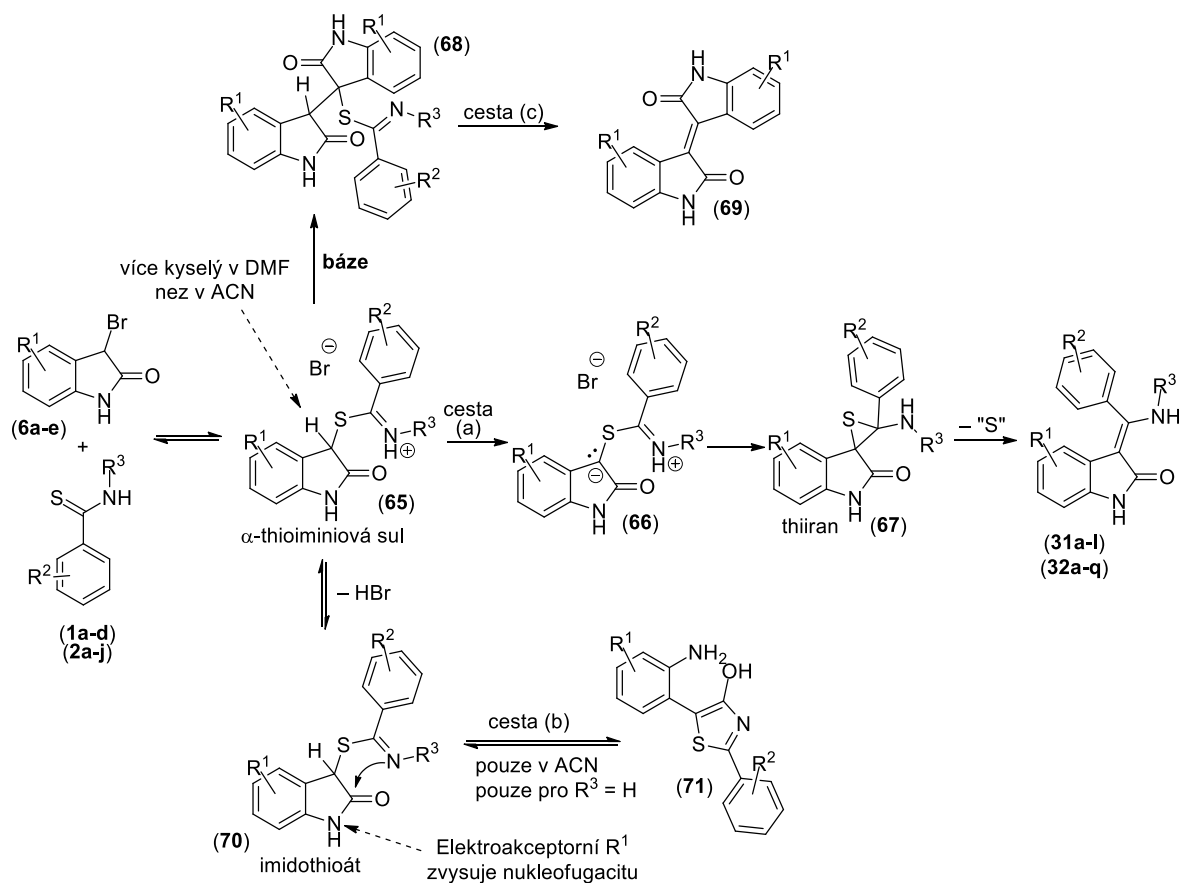


Schéma 36 – Možné přeměny α -thioiminiové soli **65** odvozené od 3-bromoxindolů **6a-e** a thiobenzamidů **1a-d** a **2a-j**.

Po přidavku externí báze se sice požadovaný C^3 karbaniont **66** vytvoří, avšak namísto intramolekulárního ataku iminové skupiny přednostně atakuje další molekulu volného imidothioátu **70** nebo soli **65** a vzniklý meziprodukt **68** pak podléhá eliminaci za vzniku derivátu isoindiga **69** (cesta c ve Schématu 36). Substituent na dusíku (R^3) silně ovlivňuje polohu rovnováhy mezi volným imidothioátem **70** a jeho konjugovanou kyselinou (thioiminiovou solí **65**). Elektronické efekty mají rovněž značný vliv na schopnost imidothioátu **70** tvořit C^3 karbaniont **66** intramolekulární abstrakcí protonu. Ačkoliv přítomnost elektronakceptorní skupiny R^3 na dusíku snižuje rovnovážnou koncentraci α -thioiminiové soli

65 (jejíž iminiová funkce je mnohem reaktivnější pro nukleofilní adici), zároveň zvyšuje reaktivitu volného imidothioátu **70**. Tyto dva efekty jsou pro diskutovaný průběh protichůdné.

5.2 *Eschenmoserova reakce oxindolů s alternativní odstupující skupinou v α -poloze*

Doposud diskutovaná reaktivita se týkala reakcí, kde jako elektrofilní komponenta vystupuje 3-bromoxindol (**6a**). Bromid však není jediný nukleofug vhodný pro tento účel. α -Poloha elektrofilní komponenty může být substituována jakoukoli odstupující skupinou (Lg; z angl. „*leaving group*“), která má dostatečnou nukleofugalitu a umožňuje tak rychlý vznik α -thioiminoové soli. Zároveň by tato Lg měla být co nejméně nukleofilní, aby se předešlo zpětné reakci (s α -thioiminoovou solí na výchozí látce). Literatura^{3,5} uvádí, že tato kritéria jsou ve většině případů splněna pro bromidový a jodidový aniont. V poslední době se však v literatuře objevilo několik případů provedení ECR reakce s alternativními Lg.^{227–229} Proto jsem se rozhodnul prověřit reaktivitu oxindolů nesoucích další odstupující skupiny Lg v poloze 3 (**Schéma 37** níže). Možné použití těchto alternativních derivátů oxindolu je zajímavé i kvůli jejich snadné syntetické dostupnosti. Tato studie vlivu odstupující skupiny v poloze 3 proto zahrnovala následující Lg: chlorid, fosfát a trifluormethansulfonát (triflát). Potřebný 3-chloroxindol (**10b**) (X = Cl) jsem připravil podle literatury¹⁸⁵ jedнокrokovou oxidativní cyklizací β -nitrostyrenu a acetylchloridu, diethyl-oxindol-3-yl-fosfát (**10a**) (X = OP(=O)(OEt)₂) byl připraven nedávno popsanou¹⁸³ fosfa-variantou *Brookova* přesmyku z isatinu a diethyl-hydrogenfosfátu. Z praktického hlediska představuje zajímavou variantu i aktivace (zlepšení „*leaving ability*“) hydroxylové funkce 3-hydroxyoxindolů, které jsou snadno dostupné redukcí karbonylové funkce isatinů. Nejhojněji používanou metodou pro tento účel je zavedení triflátové skupiny – tj. převedení na ester kyseliny trifluormethansulfonové; (pK_a konjugované kyseliny je –12 ve vodě a 0,7 v ACN).²³⁰ Reaktivita 3-jodoxindolu, který by do studie nukleofugalitě rovněž dobře zapadal, nebyla zkoumána pro jeho nestabilitu a špatnou syntetickou dostupnost.²³¹

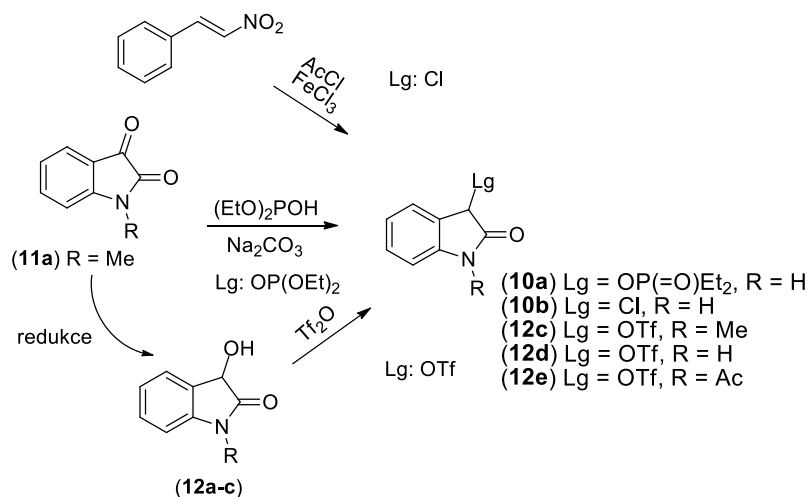


Schéma 37 - Syntézy oxindolů s různou odstupující (Lg) skupinou v poloze 3.

5.2.1 Reakce diethyl-oxindol-3-yl fosfátu (10a) s thiobenzamidem (1a)

Ze série substrátů obsahující alternativní odstupující skupiny byla jako první zkoumána reaktivita diethyl-oxindol-3-yl-fosfátu (**10a**). Byla provedena série reakcí tohoto substrátu s thiobenzamidem (**1a**) v analytickém (0,25 mmol) měřítku. Průběh reakce – tj. úbytek reaktantů a vznik produktu *Eschenmoserovy* reakce **31a** – byl sledován s využitím HPLC s UV detekcí. Jako rozpouštědla bylo ve všech případech použito acetonitrilu. Provedené experimenty jsou shrnuty **Tabulkou 16**. Reakce ekvimolárních množství reaktantů za pokojové teploty (Exp. č. 1) je velmi pomalá, po 150 h byla zjištěna zanedbatelná konverze výchozích látek **10a/1a** ($\approx 5\%$) a pouze stopy produktu **31a** v reakční směsi ($<0,5\%$). Z tohoto důvodu byl další experiment proveden při teplotě $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Exp. č. 2), což vedlo ke zvýšení reakční rychlosti. Reakce samotná však vykazovala velmi špatnou chemoselektivitu – po šesti hodinách zreagovala asi čtvrtina výchozího množství obou reaktantů, avšak v reakční směsi byla detekována pouhá 2% produktu *Eschenmoserovy* reakce **31a**. Reakce byla dále monitorována pomocí APCI/ESI-MS až do vymizení signálu výchozího fosfátu (**10a**, $m/z = 286$ pro $[\text{M}+\text{H}]^+$), což trvalo 32 hodin. Poté bylo opět provedeno HPLC. Reakční směs obsahovala zbytkových 9% thiobenzamidu (**1a**) a 21% produktu ECR (**31a**). Zvýšení přebytku výchozího **10a** na 2 – 4 ekvivalenty (Exp. č. 3 – 5) vedlo sice k urychlení reakce (kinetika 2. řádu) a vymizení veškerého výchozího thiobenzamidu (**1a**), nicméně maximální zjištěný obsah produktu *Eschenmoserovy* reakce (**31a**) v surové reakční směsi byl pouze 38% . Nadbytek 3 ekvivalentů výchozího fosfátu (**10a**) vedl překvapivě k ještě většímu snížení chemoselektivity. Posledním provedeným experimentem (Experiment č. 6) byl pokus s přidavkem tetra-*n*-butylamonium bromidu (TBAB) do reakční směsi; tento vycházel z předpokladu, že bromidový iont, jehož je TBAB zdrojem, může nejprve substituovat

fosfátovou skupinu za vzniku 3-bromoxindolu (**6a**) a chovat se tak jako nukleofilní katalyzátor. Přídavek 20 molárních % TBAB do reakční směsi vedl k částečnému zlepšení selektivity ve vztahu k thioamidické komponentě – po 19 h reakčního času 27 % původně přítomného thiobenzamidu (**1a**) zreagovalo na produkt *Eschenmoserovy* reakce (**31a**) se selektivitou 63 %. Docházelo však k rychlejšímu znehodnocení elektrofilní komponenty **10a** – té bylo po 16 h v reakční směsi obsaženo pouze zbytkových 6 %. Pozorovaná reaktivita je nejspíše zapříčiněna relativně nízkou nukleofugalitou fosfátu (pK_a konjugované kyseliny je 1,39²³²).

5.2.2 Reakce 3-chloroxindolu (**10b**) s thiobenzamidem (**1a**)

Reaktivita 3-chloroxindolu (**10b**) je do značné míry podobná fosfátu **10a**, diskutovanému v předchozí kapitole. Za laboratorní teploty je reakce tohoto substrátu s thiobenzamidem (**1a**) pomalá a hlavní reakční cestou je vznik isoindiga (**69** kde $R^1 = H$). TLC analýzou bylo zjištěno, že ekvimolární směs reaktantů po 60 h reakčního času obsahuje pouze stopy výchozí látky **10b** a značné množství nezreagovaného thiobenzamidu (**1a**). V ESI-MS bylo možné detekovat pík produktu ECR **31a** ($m/z = 237$ pro $[M+H^+]$), následnou chromatografií však jej bylo izolováno pouze zanedbatelné množství této látky. Podstatnou změnu v reaktivitě přineslo zvýšení reakční teploty na 60 °C, kdy bylo za stejných podmínek izolováno 34 % produktu **31a**, nicméně reakční směs obsahovala značné množství isoindiga (**69**, kde $R^1 = H$). Na základě zkušeností s fosfátem **10a** byl zvýšen přebytek elektrofilní komponenty na 2 molové ekvivalenty. Reakce za těchto podmínek vedla ke zreagování veškerého thiobenzamidu (**1a**), produkt ECR **31a** byl izolován ve výtěžku 62 % teorie. Provedené experimenty shrnuje **Tabulka 17**.

5.2.3 Příprava oxindol-3-yl-trifluormethansulfonátů **12d-f** a jejich reakce s thioamidy

Oba potřebné oxindol-3-yl-trifluormethansulfonáty (**12d-f**) nebyly v literatuře doposud popsány. Jako vhodná (a standardní) metoda jejich přípravy se mi jevila reakce odpovídajících 3-hydroxyoxindolů (**12a-c**) s trifluormethansulfonylanhydridem (Tf_2O). Protože 3-hydroxyoxindol (**12b**) by s tímto činidlem potenciálně mohl reagovat i na dusíku, rozhodnul jsem se jej nejprve použít v *N*-chráněné (*N*-acetylované) podobě **12c**. Ani tento *N*-acetylderivát však selektivně nelze připravit přímou acetylací 3-hydroxyoxindolu (**12b**). Proto jsem navrhnul strategii vycházející z *N*-acetylovaného isatinu (**11b**), který by redukcí ketoskupiny poskytl požadovaný *N*-chráněný 3-hydroxyoxindol (**12c**). *N*-acetylisatin (**11b**) byl připraven acetylací isatinu acetanhydridem postupem popsaným v literatuře.²³³ Následná redukce karbonylové funkce již přímo pro tento derivát popsána nebyla

– na základě analogie jsem se rozhodnul použít NaBH₄ v methanolu. Namísto produktu redukce byl však izolován produkt adice methanolu a přesmyku acetylskupiny **13** (Schéma 38). Tento vcelku neobvyklý přesmyk acetylskupiny z dusíku na kyslík (běžnější je opačná varianta) nebyl doposud v literatuře popsán. Zřed'ovacím experimentem bylo prokázáno, že musí probíhat intramolekulárně (rychlost reakce se zředěním neklesá). Strukturní analýza viz příloha (Obrázek D1 a D2[†]).

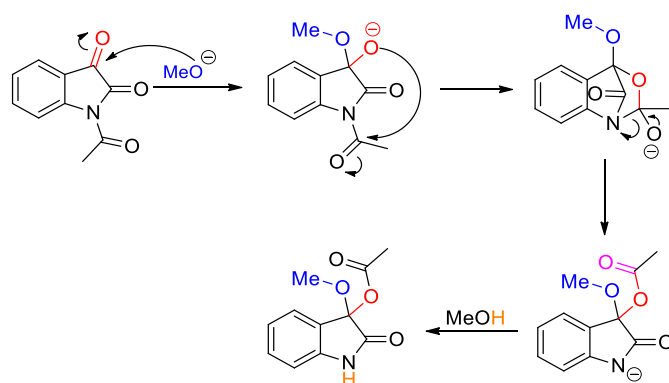


Schéma 38 – Navržený mechanismus vzniku 3-acetoxy-3-methoxyoxindolu (**13**).

V literatuře je popsána řada případů *N*→*O* acylové migrace, přičemž většina těchto reakcí byla objevena při výzkumu v oblasti peptidové syntézy.^{234,235} Dobře jsou popsány migrace acylových chránících skupin na *N*-koncích aminokyselin, které často probíhají reverzibilně (*N*→*O*; *O*→*N*) přes oxazolinový, resp. hydroxyoxazolidinový meziprodukt.²³⁶ Migrace s předřazenou adicí nukleofilu na karbonyl, kdy dochází ke vzniku nového centra nukleofily, jsou však vzácné. Takovýmto přesmykem byl například vysvětlen vznik produktů při fotooxidaci pyrazin-2-onů, ve kterých jako intermediáty vystupují *N*-acyl- α -oxoamidy.²³⁷

Z důvodu selhání NaBH₄ byly vyzkoušeny další metody redukce látky **11b**. Bez úspěchu byla k tomuto účelu odzkoušena v literatuře popsaná²³⁸ redukce v systému Zn/NH₄Cl. Pokus využívající dithioničitan sodný ve vodě²³⁹ vedl ke vzniku složité směsi produktů. Účinkem kyseliny fosforé v systému dioxan/voda¹⁹⁰ se isatinový karbonyl sice redukuje, dochází však současně k ochránění amidického dusíku – tímto způsobem byl izolován 3-hydroxyoxindol (**12b**) ve výtěžku 80 % teorie. Jelikož všechny v literatuře popsané postupy pro redukcí isatinového karbonylu **11b** selhaly, bylo nutné i pro takto jednoduchou molekulu najít originální cestu přípravy. Byly zavrženy všechny obvyklé postupy redukce, u nichž je využito kyselých

[†] Vybrané přílohy této kapitoly, které nejsou zcela nezbytné pro porozumění předkládaného textu, jsou důvodu minimalizace rozsahu této kapitoly řazeny chronologicky v samostatné části příloh této práce (viz kapitola 8.1) a jsou označeny prefixem D.

a bazických činidel. Látka **12c** byla nakonec s úspěchem připravena v dobrém výtěžku (87 % teorie) redukcí vodíkem s využitím *Adamsova* katalyzátoru (PtO₂) ve směsi DCM/THF. 3-Hydroxyoxindol (**12b**) a 3-hydroxy-*N*-methyloxindol (**12a**) byly připraveny z odpovídajícího isatinu redukcí karbonylové funkce v systému NaBH₄/MeOH (výtěžky 50, resp. 75 %).

Paralelně s experimenty, týkajícími se přípravy *N*-acetyl-3-hydroxyoxindolu (**12c**) byla prověřena i možnost přímé "triflace" na dusíku nechráněného 3-hydroxyoxindolu (**12b**) trifluormethansulfonanhydridem (**Tabulka 18**). Reakce byla prováděna v dichlormethanu a sledována pomocí ¹H a ¹⁹F NMR. Úvodní experimenty ukázaly, že selektivita reakce je silně závislá na teplotě. Při 25 °C byl produktem reakce *N*-(trifluormethansulfonyl)-3-hydroxyoxindol **12g** a oxindol-3-yl-trifluormethansulfonát **12e** v poměru cca 2:1, přičemž bylo zastoupeno i větší množství další sloučeniny, pravděpodobně O,N dvojnásobně trifluormethansulfonylovaného produktu **12h**. Reakce provedená při -20 °C již poskytla požadovaný produkt **12e** ve výtěžku 80 %. Při pokusech o izolaci této látky však bylo zjištěno, že se rozkládá při chromatografii, a to jak na kyselém silikagelu, tak na neutrální alumině. Proto byla příprava triflátu **12e** i samotná ECR v DMF provedena bez izolace reaktivního meziprojektu. Toto „one pot“ uspořádání *Eschenmoserovy* reakce 3-hydroxyoxindolu (**12b**) s Tf₂O následně s thiobenzamidem (**1a**; Exp. č. 1) poskytlo produkt **31a** ve výtěžku 59 %. Reakce s thiobenzanilidem (**2a**) provedená za identických podmínek měla výtěžnost **32a** pouze 36 % (Exp. č. 2). V případě, kdy byl k reakci použit málo nukleofilní 4'-trifluoromethylbenzanilid (**2e**; Exp. č. 3) pak reakce téměř selhala (izolovaný výtěžek **32d** 18 % teorie). Izolované výtěžky jsou o 20-30 % nižší, než u reakcí provedených se stejnými thioamidy a 3-bromoxindolem (**6a**). Jako jeden z možných důvodů poklesu výtěžku se jevila přítomnost kyselého vodíku oxindolu na dusíku. Proto byl dále proveden experiment s *N*-acetylovaným 3-hydroxyoxindolem (**12c**). Jeho reakce s Tf₂O a s thiobenzanilidem (**2a**; Exp. č. 4) však poskytla produkt **35a** v ještě menším výtěžku (23 %), než v případě na dusíku nechráněného derivátu **12b**. Následná deprotektce dusíku piperidinem ve směsi THF a MeOH postupem dle lit.²⁴⁰ sice proběhla snadno (výtěžek látky **32a** byl 92 %), avšak velmi nízký výtěžek předchozího kroku tuto cestu zcela diskvalifikuje. Poslední experiment (Exp. č. 5) vycházel z *N*-methyl-3-hydroxyoxindolu (**12a**). Ten byl opět nejprve aktivován "triflací" a podroben reakci s thiobenzamidem (**1a**). V tomto případě reakce proběhla velmi selektivně a poskytla produkt *Eschenmoserovy* reakce **35b** ve vysokém výtěžku 87 % teorie. Vezmeme-li v úvahu celkové výtěžky obou reakčních sekvencí od isatinu až k produktu **35b**, které vedou přes **6a** a **12d**, je metoda využívající triflát **12d** kratší (redukce **11a** na **12a**, aktivace hydroxyly

převedením na triflát **12d**, ECR) a její celkový výtěžek je o něco vyšší. V naší skupině dříve provedená reakce *N*-methyl-3-bromoxindolu s thiobenzamidem (**1a**) poskytla¹²⁷ produkt ECR **35b** ve výtěžku 79 %, výchozí látku lze připravit³⁰ z *N*-methylisatinu (**11a**) ve výtěžku 54 % (přes 3 kroky). Celkový výtěžek reakční sekvence tak je 42 % teorie. Naproti tomu celkový výtěžek alternativní cesty využívající redukce *N*-methylisatinu (**11a**, výtěžnost 75 %) následované one pot triflací/ECR (výtěžnost 87 % látky **35b** přes dva kroky) byl 65 % teorie. Reakce s triflátem coby odstupující skupinou se tak jeví jako synteticky užitečná pouze pro *N*-alkylované deriváty oxindolu. Její nevýhodou je naopak nutnost práce ve striktně bezvodém prostředí, za nízkých teplot a použití toxického Tf₂O. Z tohoto důvodu je praktický význam metody využívající triflátovou odstupující skupinu relativně malý.

5.3 Zobecnění *Eschenmoserovy* reakce pro α -bromamidy a α -bromlaktamy

Z doposud uvedených poznatků vyplývá, že 3-bromoxindol (**6a**) a jeho na jádře i dusíku substituované deriváty (**6b-f**) mohou ve smyslu ECR reagovat s celou řadou thioamidů, přičemž reakce velmi atypicky (vyjímaje terc. thiobenzamidy) nevyžaduje přítomnost báze ani thiofilního činidla. To z ní činí velmi užitečný nástroj pro syntézu 3-[amino(aryl)methyliden]oxindolů, probíhající za velmi mírných reakčních podmínek. Nabízí se však logická otázka, zda i další strukturně příbuzné α -bromlaktamy, resp. α -bromamidy budou vykazovat stejnou reaktivitu.

3-Bromoxindol (**6a**) je jako cyklický laktam vcelku unikátní struktura – jeho α -uhlík sousedí jak s karbonylovou skupinou laktamu, tak i s benzenovým jádrem, které se podílí na stabilizaci karbaniontu (**Schéma 39**), jehož vznik je nutnou podmínkou pro zdárný průběh ECR (viz **Schéma 36**). S benzenovým jádrem je zároveň v konjugaci i laktamový dusík (resp. jeho elektronový pár), který tak umožňuje aromatický charakter enolátové formy karbaniontu.

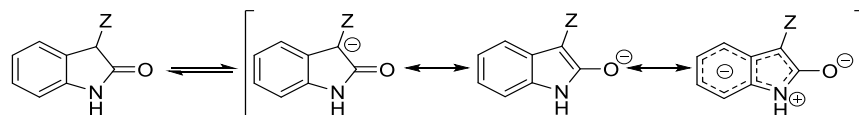
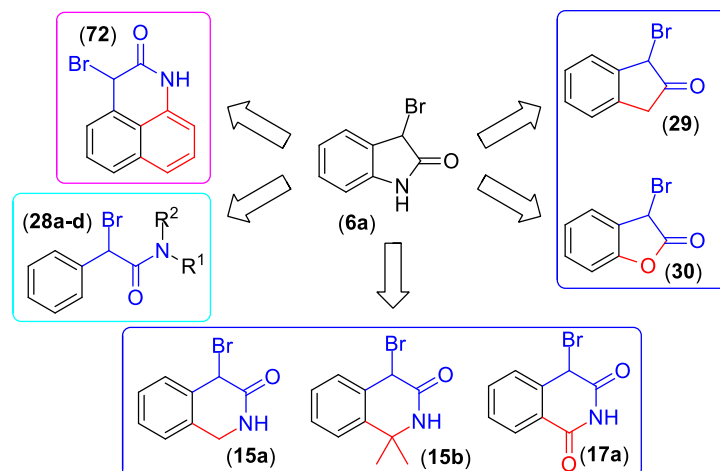


Schéma 39 – Možné rezonanční struktury aniontu odvozeného od 3-subst. oxindolu.

S ohledem na nutné zachování acidity α -vodíku bylo k ověření reaktivity α -bromamidů s thioamidem ve smyslu ECR navrženo celkem sedm analogických struktur (**Obrázek 8**), jejichž společným rysem je retence fenylacetylového uspořádání, nesoucího brom na α -uhlíku. Kromě toho byla pozornost věnována i možnosti aromatizace karbaniontu zapojením volného elektronového páru na jiném heteroatomu (N \rightarrow O) a zabránění této aromatizaci odstraněním heteroatomu (N \rightarrow CH₂), resp. rozšířením kruhu (N \rightarrow N-CH₂, N-C=O), nebo přerušením vazby

heteroatomu s benzenovým jádrem. Takto bylo navrženo 6 typově podobných α -bromlaktamů/amidů a 1 α -bromketon.



Obrázek 8 – Sloučeniny strukturně příbuzné 3-bromoxindolu (**6a**).

Strukturně nejbližší homologa 3-bromoxindolu (**6a**) představují deriváty isochinolin-3-onu **15a-b**, resp. isochinolin-1,3-dionu **17**. První zástupce, 4-brom-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (**15a**), je šestičlenný analog s přerušenou konjugací mezi aromatickým jádrem a amidickým dusíkem. Příbuznou sloučeninou je i 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (**15**), u něhož je poloha 1- kvarterním centrem, které je blokováno přítomností dvou methylskupin. Dalším příkladem analogické sloučeniny s blokovanou polohou 1- je 4-bromoisochinolin-1,3(2H,4H)-dion (**17a**), v tomto případě se jedná o šestičlenný cyklický imid – v poloze 1- je na uhlíku navázán elektroakceptorní atom kyslíku.

3-Bromoxindolu (**6a**) strukturně velmi příbuznou sloučeninou představuje i 3-brom-1H-benzo[de]chinolin-2(3H)-on (**72**) – tato látka z pohledu struktury splňuje vše, co bylo řečeno pro 3-bromoxindol (**6a**). Formálně se jedná o 1,8-substituovaný derivát naftalenu, tyto polohy představují „linker“ šestičlenného laktamu.

α -Bromfenylacetamidy **28a-d** pak reprezentují acyklická analoga doposud zmíněných sloučenin. *N*-Fenyl- α -bromfenylacetamid (**28a**) představuje sloučeninu strukturně nejbližší 3-bromoxindolu (**6a**). *N*-methyl- α -bromfenylacetamid (**28b**) je pak strukturně příbuzný derivátům 4-bromisochinolin-3-onu (**15a-b**). Dále jsem se rozhodl prověřit reaktivitu *N,N*-dimethyl- α -bromfenylacetamidu (**28c**) a *N*-fenyl-*N*-methyl- α -bromfenylacetamidu (**28d**) analogických sloučenin s terciární amidickou funkcí.

Mezi další homologa 3-bromoxindolu (**6a**) lze zařadit i látky, u kterých je amidický dusík nahrazen jiným atomem. Mezi takové patří 1-brom-1H-inden-2(3H)-on (**29**), kde je atom

dusíku nahrazen uhlíkem – jedná se o α -bromketon. Poslední sloučeninou je α -bromovaný lakton, 3-brombenzofuran-2(3*H*)-on (**30**).

5.3.1 Příprava a reaktivita 4-brom-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**15a**)

Syntéza sloučeniny **15a** v literatuře nebyla dosud popsána, relativně nedávno však byla publikována syntéza *N*-benzylderivátu oxidativní cyklizací *N,N*-dibenzyl-2-bromacetamidu.²⁴¹ Známa je i řada syntetických cest vedoucích k nebromovanému laktamu **14a**, z nichž byl jako synteticky nejschůdnější zvolen *Schmidtův* přesmyk indan-2-onu.²⁴²

Pro přípravu bromderivátu **15a** přímou bromací **14a** v literatuře neexistuje precedens, a výše zmíněná oxidativní cyklizace²⁴¹ vedoucí k *N*-benzylderivátu je nepoužitelná pro substráty se sekundární amidickou funkcí. Je pouze známo, že 1,4-dihydroisochinolin-3-ony se velmi snadno aromatizují účinkem oxidačních činidel, jako jsou například NBS^{243–245}, chinony²⁴¹ nebo thioly.²⁴⁶ Přesto jsem se o bromaci látky **14a** pokusil, a to s využitím různých bromáčnických činidel a podmínek (**Schéma 40**). Surové reakční směsi byly vždy analyzovány s využitím ¹H NMR a ve všech případech bylo zjištěno, že ke vzniku bromderivátu **15a** nedochází (absence charakteristického signálu CHBr s $\delta = 5,5 - 6,5$ ppm). Nezávislé na tom, zda byla reakce vedena radikálově nebo iontově, byl jako majoritní produkt ve všech případech identifikován aromatický isochinolin-3-ol (**73**) jehož identita byla potvrzena srovnáním spektra z literaturou.²⁴⁷ Pokus o bromaci bromidem měďnatým, úspěšně použitým u oxindolu, vedl pouze k postupnému vysrážení části výchozí látky ve formě komplexu s tímto činidlem.

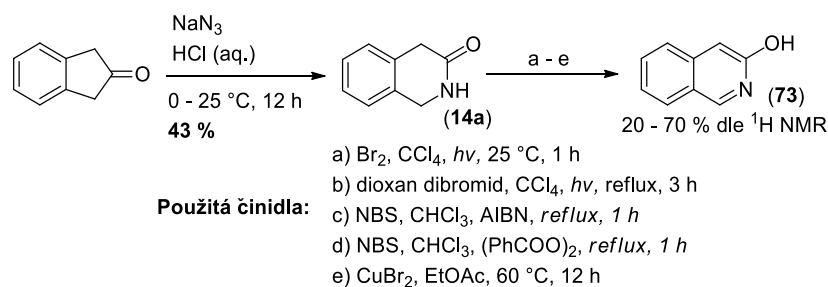


Schéma 40 – Příprava laktamu (**14a**) a pokusy o jeho bromaci.

Na základě literatury²⁴² potvrzující existenci analogického *N*-benzylderivátu jsem došel k závěru, že nežádoucí aromatizaci by mohla omezit náhrada vodíku na dusíku methylskupinou. Proto byla prověřena i možnost bromace 2-methyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**14c**), resp. jeho 7-chlorovaného analoga **14d**. Tyto výchozí látky byly připraveny²⁴⁸ cyklizací *N*-methylfenylacetamidu, resp. *N*-methyl(4-chlorfenyl)acetamidu s paraformaldehydem v přítomnosti *Eatonova* činidla (roztok P₂O₅ v kyselině methansulfonové). Pokusy o bromaci

14c za podmínek popsaných pro NH-analog **14a** však opět selhaly a docházelo pouze k aromatizaci skeletu. Produktem těchto reakcí tak vždy byl 2-methylisochinolin-2-ium-3-olát²⁴⁹ (**74a**), případně jeho chlorovaný analog **74b**. Tyto látky byly v surových směsích zastoupeny z 60 – 80 % (dle ¹H NMR; **Schéma 41**).

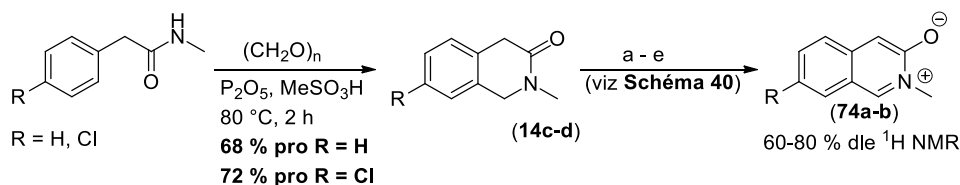


Schéma 41 – Příprava *N*-methylovaných laktamů (**14c-d**) a pokusy o jejich bromaci.

Z důvodu selhání popsaných bromačních metod jsem se pokusil připravit bromderiváty (**15c-d**) moderní metodou syntézy, která byla v patentové literatuře²⁵⁰ popsána pro přípravu labilních α -bromovaných amidů. Tato metoda spočívá v deprotonaci α -vodíku amidu silnou bází (LiHDMS), *O*-silylaci, další deprotonaci na sp^2 uhlíku a reakcí tohoto aniontu s NBS. Vzniklý α -bromovaný silylenolether byl v posledním kroku opatrně hydrolyzován vodným NH_4Cl . Celou reakční sekvenci (**Schéma 42**) je možné provést v tzv. „one pot“ uspořádání. Tímto způsobem se mi podařilo připravit požadovaný 4-brom-1,2-dihydro-2-methylisochinolin-3(4*H*)-on (**15c**), avšak pouze v chemické čistotě cca 80 %. Z důvodu lability se produkt zcela nepodařilo separovat od rozkladných produktů THF. Analogický 7-chlorderivát **15d** však byl s využitím chromatografie připraven ve formě analyticky čisté látky. Z tohoto důvodu jsem dále zkoumal reaktivitu této sloučeniny **15d**.

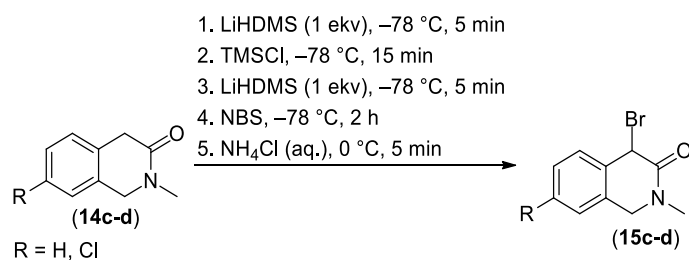


Schéma 42 – Metoda přípravy α -bromamidů využívající kaskádu deprotonace/silylace/deprotonace/bromace/hydrolyza.

Při následných experimentech se látka **15d** ukázala být velmi nestálá, a to z pohledu své chemické i termodynamické stability. Je nutné ji skladovat pod inertní atmosférou při $-20\text{ }^\circ\text{C}$, na vzduchu se rychle rozkládá. V roztocích polárních aprotických rozpouštědel, používaných pro ECR (aceton, ACN, DMF, DMSO) rychle degraduje. Například po rozpuštění v DMSO roztok již po 30 min dle TLC neobsahuje původně rozpuštěnou látku. Čerstvě připravený roztok bromderivátu **15d** se účinkem thiobenzamidu (v DMF) téměř okamžitě rozkládá na složitou

směs produktů, z nichž byl s využitím ESI-MS identifikován pouze 4-sulfanyl-2-methyl-3,4-dihydroisochinolin-2-ium-3-olát (**75**, Schéma 43).

Z důvodů nízké stability a neselektivity bylo dalších pokusů s touto látkou upuštěno.

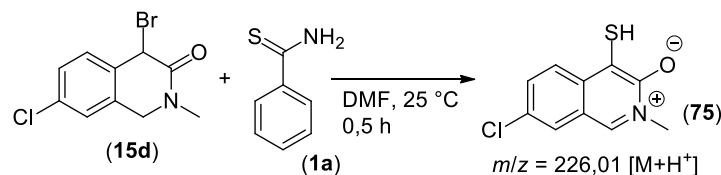


Schéma 43 – Neúspěšný pokus o reakci bromderivátu (**15d**) s thiobenzamidem.

5.3.2 Příprava 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onu (**15b**)

Z důvodu příliš snadné aromatizace výše popsaných 1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onů bylo nutné upravit základní skelet tak, aby k této nežádoucí reakci nedocházelo. Jako vhodná strukturální změna se mi tak jevilo zavedení dvou methylových skupin do polohy 1. Takto vzniklé kvarterní centrum by již mělo nežádoucí aromatizaci zcela potlačit. Samotný 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (**15b**), doposud v literatuře popsán nebyl.

Výchozí 1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-on (**14b**) lze snadno připravit kyselé katalyzovanou kondenzací¹⁹² fenylethannitrilu (benzylkyanidu) s acetonem. Reakci popsanou v citované literatuře s výtěžkem 40 % jsem optimalizoval tím způsobem, že v průběhu kondenzační reakce byl oproti původnímu postupu po 1 h reakčního času při 130 °C přidán další aceton. Zcela odlišně jsem pak provedl zpracování reakční směsi, jelikož opakování originálního postupu nevedlo k úplné separaci balastních, dehtovitých látek, které reakcí za uvedených podmínek vznikají. Po nalití reakční směsi do vody byl produkt extrahován do DCM, kyselá residua odstraněna extrakcí vodným roztokem hydrogenuhličitanu a takto získaný roztok byl zbaven polymerních vedlejších produktů filtrací přes tenkou vrstvu silikagelu, z níž byly zbytky produktu, zachycené na sorbentu, vymyty směsí EtOAc/MeOH. Po zahuštění filtrátu byla krystalizace produktu indukována přidávkem Et₂O. Tímto způsobem bylo získáno 63 % analyticky čistého laktamu **14b**.

Bromace sloučeniny **14b** není sice v literatuře popsána, v mém případě však byla inspirována patentovou literaturou²⁵¹, která uvádí syntézu analogického 4,6-dibromderivátu. Jako bromočního činidla bylo použito NBS, jako iniciátoru *m*-chlorperoxybenzoové kyseliny a reakce byla iniciována termicky. V originálním postupu použitý toxický CCl₄ byl s úspěchem zaměněn za chloroform, avšak pro úspěšné provedení reakce bylo nutné použít rozpouštědlo stabilizované amylenem, nikoli EtOH (komerčně dostupné jsou běžně obě varianty). Po provedení bromace byly sukcinimid a 3-chlorbenzoová

kyselina odstraněny acidobazickou extrakcí. Získaný surový produkt však vždy obsahoval i zbytky výchozí látky **14b** a 4,4-dibromderivát. Zejména druhou jmenovanou látku bylo obtížné odstranit, pro krystalizaci byla vyzkoušena celá řada rozpouštědel a jejich směsí. Úspěch přinesla až krystalizace ze směsi ACN/THF, přičemž nejlepší dosažený výtěžek **15b** byl 66 % teorie.

Celkový výtěžek syntézy (**Schéma 44**) byl 42 % (počítáno na výchozí nitril).

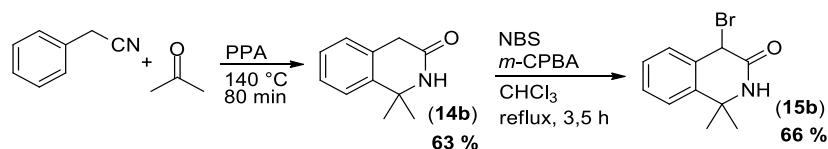
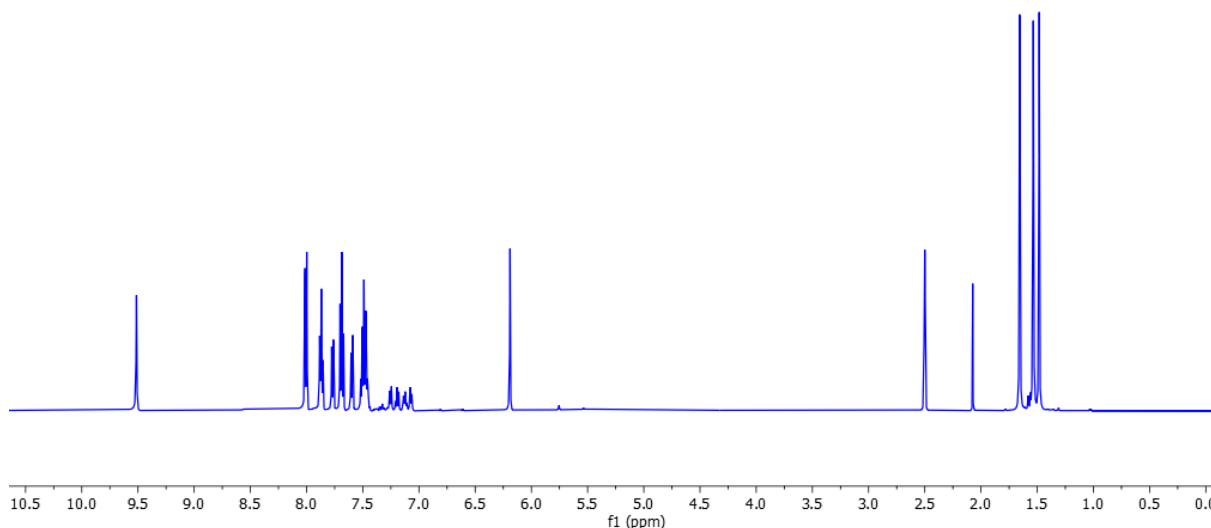


Schéma 44 – Příprava α -bromlaktamu (**15b**).

5.3.2.1 Reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onu (**15b**) s prim. thioamidy

Reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4H)-onu (**15b**), na rozdíl od 3-bromoxindolů (**6a-e**), poskytla reakcí s thiobenzamidy (**1a-b**, **1d**) stabilní a izolovatelné α -thioiminiové soli **36a-c**. Jako rozpouštědlo byl použit ACN, avšak z důvodu velmi malé rozpustnosti bromderivátu **15b** v tomto solventu byla reakce vedena za zvýšené teploty (70 °C). Po smíchání za horka nasycených roztoků reakčních komponent se z reakční směsi již po 5 min. vyloučily odpovídající α -thioiminiové soli **36a-c**. Bez ohledu na substituci výchozích thiobenzamidů byla pozorována jejich prakticky kvantitativní konverze na produkt. Po ochlazení na laboratorní teplotu byly vzniklé soli **36a-c** izolovány filtrací ve výtěžcích 85 – 93 % teorie.

Jejich charakterizace pomocí ^1H NMR je však až na výjimky prakticky nemožná. V rozpouštědlech, ve kterých tyto látky **36a-c** vykazují dobrou rozpustnost (DMSO- d_6 a methanol- d_4), dochází rychle k jejich rozkladu (**Obrázek 9**). Ve spektrech změřených bezprostředně po rozpuštění lze pozorovat charakteristickou sadu signálů, typickou pro α -thioiminiové soli (především signál vodíku H_4 s chemickým posunem $\delta = 6,02$ ppm v CD_3OD a 6,19 ppm v DMSO- d_6). Jako nejstabilnější se ukázala být sůl **36b** připravená 4-methoxythiobenzamidem (**1b**). U ní bylo možno změřit ^1H i ^{13}C NMR spektra (v DMSO- d_6 , viz přílohy), v nichž se nachází jen cca 10-15 % rozkladných produktů. Všechny připravené soli **36a-c** byly charakterizovány pomocí bodu tání, HRMS, elementární analýzy a IR. Důkazem dobré chemické čistoty jsou především ostré body tání a elementární analýza odpovídající vypočtené kompozici s odchylkou do 0,4 %.



Obrázek 9 – ^1H NMR spektru, α -thioiminiové soli **36a** v $\text{DMSO-}d_6$ měřené bezprostředně po přípravě vzorků ($t = 1$ min).

Pokud se vzniklá α -thioiminiová sůl **36a** neizoluje, ale její suspenze v ACN se dále zahřívá na $70\text{ }^\circ\text{C}$, dochází k pozvolné homogenizaci a červenání reakční směsi. Po 20 h byla reakční směs homogenní, a pomocí ESI-MS nebylo možné detekovat výchozí sůl (**36a**, $m/z = 311$ pro $[\text{M}+\text{H}^+]$). Ve směsi však nebyla detekována ani přítomnost produktu *Eschenmoserovy* reakce (**39a**, $m/z = 279$ pro $[\text{M}+\text{H}^+]$). Po neutralizaci reakční směsi TEA (1,05 ekv.) došlo ke změně barvy na sytě žlutou, vzniklý roztok navíc vykazoval výraznou fluorescenci. Podle mé předchozí zkušenosti s deriváty oxindolu silná fluorescence indikuje možný vznik produktu s thiazolovým skeletem (uplatnění *Hantzschovy* thiazolové syntézy). Thiazol vzniklý touto reakcí, analogickou jako v případě oxindolů (viz **Schéma 36** v kapitole 4.1.5), by však musel být izomerem výchozí α -thioiminiové soli **36a**. Při ESI-MS experimentech by tak nemělo dojít k vymizení signálu pozorovaného od počátku reakce. Sloupcovou chromatografií byl izolován neznámý produkt s přesnou molekulovou hmotností 293,1108, což odpovídá složení $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ (pro $[\text{M}+\text{H}^+]$). Diference $m/z = -18$ oproti hmotě výchozí soli pak indikuje vznik molekuly spojený se ztrátou vody, což následně potvrdila i elementární analýza. Na základě provedených analýz, zejm. ^1H a ^{13}C NMR spekter, byl produkt identifikován jako tricyklický thiazol **37a**.

Analogické tricyklické thiazoly **37a-c** byly připraveny i v preparativním měřítku, a to z izolovaných α -thioiminiových solí **36a-c**. Bylo však zjištěno, že při chromatografické separaci dochází k jejich pozvolnému rozkladu na použité stacionární fázi (SiO_2). Sloupcovou chromatografií je tedy nutné provádět svižně. V použitém uspořádání stacionární fáze (SiO_2) a mobilní fáze (petrolether/EtOAc) se složky surové reakční směsi dělí dobře ($\Delta R_f > 0,4$),

proto je možné použít krátký sloupec ($l = \max 10 \text{ cm}$). V případě pomalu provedené chromatografie ($> 0,5 \text{ h}$) silně klesá výtěžnost, ale stále se elují produkty v dobré chemické čistotě – produkty rozkladu zůstávají zachyceny na stacionární fázi a uvedenou mobilní fází se nevymývají. Vzorky nesubstituovaného derivátu **37a** a MeO-derivátu **37b** analytické čistoty (pro provedení elementární analýzy) byly připraveny krystalizací ze směsi Et₂O/pentan při $-25 \text{ }^\circ\text{C}$. Reakce bromderivátu **15b** s thioamidy poskytla nejvyšší výtěžek (87 %) s 4-methoxythiobenzamidem (**1b**), s EWG substituentem (4-CF₃, **1d**) pouze 43 %. Izolovaný výtěžek nesubstituovaného derivátu **37a** byl 72 % teorie. Schéma popisované reakce je znázorněno níže (Schéma 45). Klesající výtěžek koreluje s klesající nukleofilitou intermediárního imidothioátu, což nepřímo ukazuje na rychlost určující atak iminového dusíku na málo reaktivní karbonylovou skupinu laktamu.

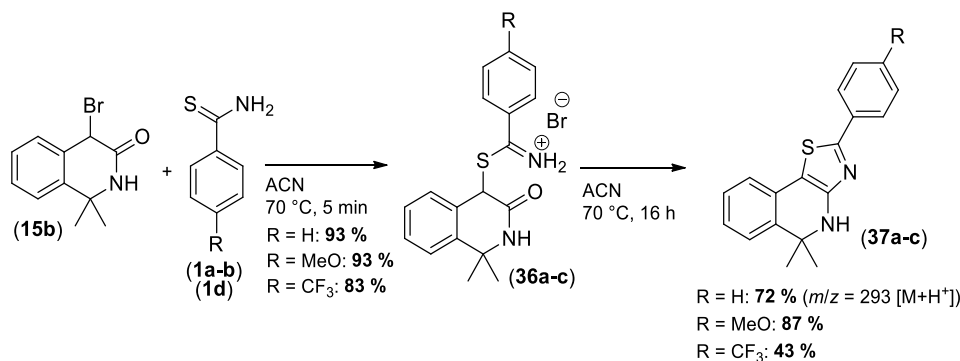


Schéma 45 – Reakce bromovaného laktamu (**15b**) s thiobenzamidem (**1a-b**, **1d**) vedoucí ke vzniku thiazolů (**37a-c**).

Dále bylo zjištěno, že analogicky probíhá reakce bromlaktamu **15b** s primárními thioamidy i v DMF, a je možné ji provést bez izolace intermediární α -thioiminiové soli (Schéma 46). Vlivem vyšší polaritativnosti rozpouštědla dochází ke vzniku thiazolů již za laboratorní teploty. Izolovaný výtěžek byl pro nesubstituovaný derivát **37a** srovnatelný s reakcí provedenou v ACN (76 %), tímto způsobem byl připraven i derivát **37d**, odvozený od thioacetamidu (**33a**), ve výtěžku 40 % teorie.

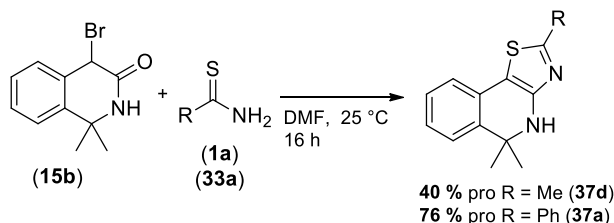
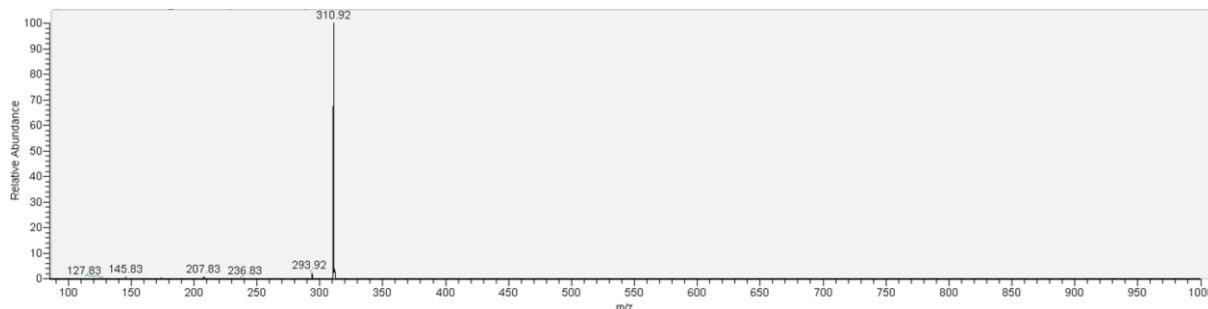


Schéma 46 - Reakce bromlaktamu (**15b**) s thioamidy (**1a**, **33a**) v DMF.

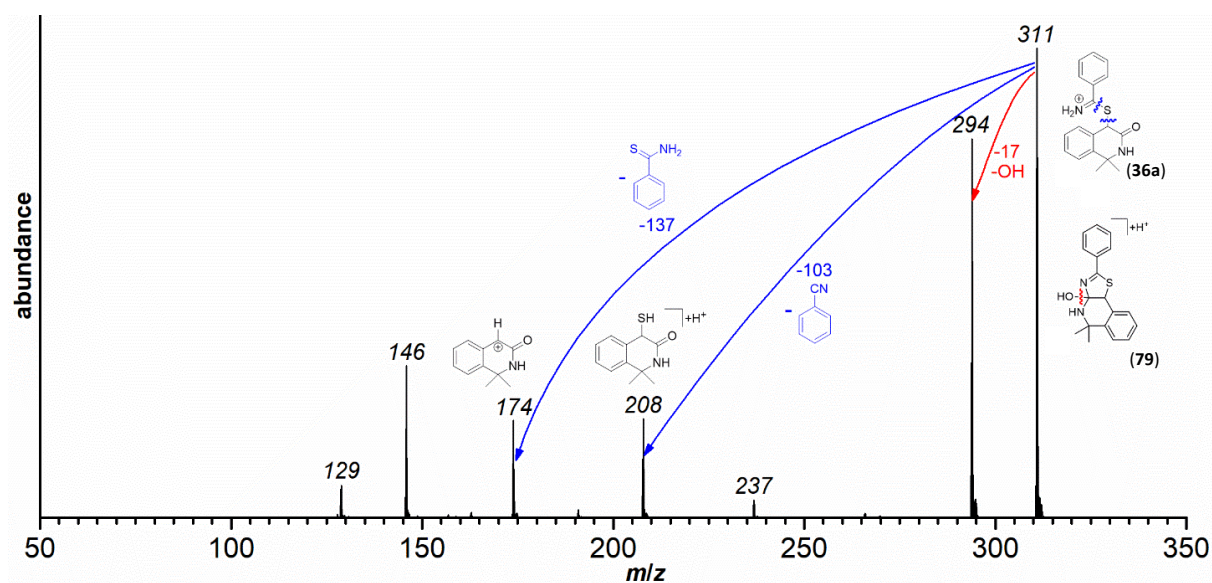
Průběh reakce byl studován s využitím hmotnostní spektrometrie (ESI-MS). Při analýze vzorku reakční směsi, odebraného v rané fázi reakce (po 5 min), bylo získáno velmi jednoduché

hmotnostní spektrum. V něm je na první pohled přítomna pouze jedna látka, s dominantním signálem $m/z = 311$, odpovídajícím zmíněnému složení $C_{18}H_{17}N_2S$ (**Obrázek 9**).



Obrázek 9 - MS spektrum reakční směsi laktamu (**15b**) s thiobenzamidem (**1a**) po 5 min.

Pokud se však tento iont vyselektuje na iontové pasti a provede se CID („collision-induced dissociation“) experiment (**Obrázek 10**), je možné pozorovat dva rozdílné fragmentační kanály. První z nich odpovídá jednoznačně α -thioiminiové soli **36a** – v souladu s očekáváním dochází přednostně ke štěpení slabé vazby C–S. Jsou pozorovatelné dva fragmenty, první s $m/z = 174$, odpovídá dihydroisochinolin-3-onovému skeletu a ztráta $137 m/z$ indikuje thiobenzamid jako neutrální fragment. Dále fragment $m/z = 208$ odpovídá iontu v němž je stále přítomen atom síry (štěpení druhé vazby C–S), neutrální ztráta $137 m/z$ odpovídá benzonitrilu. Klíčovým je pak fragmentační kanál vedoucí k iontu s $m/z = 294$, odpovídající ztrátě vody. Z literatury mi není znám mechanismus, kterým by amid, resp. α -thioiminiová sůl **36a** mohly přímo ztrácet vodu (jako neutrální fragment) bez předešlého štěpení jiných vazeb nebo přesmyků.²⁵² Vysvětlením je tak existence aduktu **79**, který vystupuje jako poslední intermediát před konečným vznikem konjugovaného, tricyklického produktu **37a**.



Obrázek 10 – MS^2 experiment izolované hmoty $m/z = 311$.

Reakční mechanismus (Schéma 47) transformace α -thioiminiové soli **36a** tak pravděpodobně zahrnuje rovnovážný vznik volného imidothioátu **76** (konjugované báze α -thioiminiové sole **36a**), který cyklizuje na tricyklický intermediát **77**, z něhož mohou protontransferem vzniknout dva izomery **78** a **79**. Původně předpokládané otevírání na dusíku protonovaného, zwitteriontového intermediátu **78** ve smyslu *Hantzschovy* thiazolové syntézy (ve schématu znázorněno červeně) však neprobíhá z důvodu nízké nukleofugality aminového dusíku. Výhodnější cestou je tak vznik alkoholu **79**, jehož existenci naznačuje výše popsáný CID experiment. Vzhledem k tomu, že reakce probíhá v kyselém prostředí (úvodní disociací α -thioiminiové sole vzniká rovnovážně HBr), snadno dochází ke kyselé katalyzované dehydrataci, spojené se vznikem aromatického, tricyklického systému.

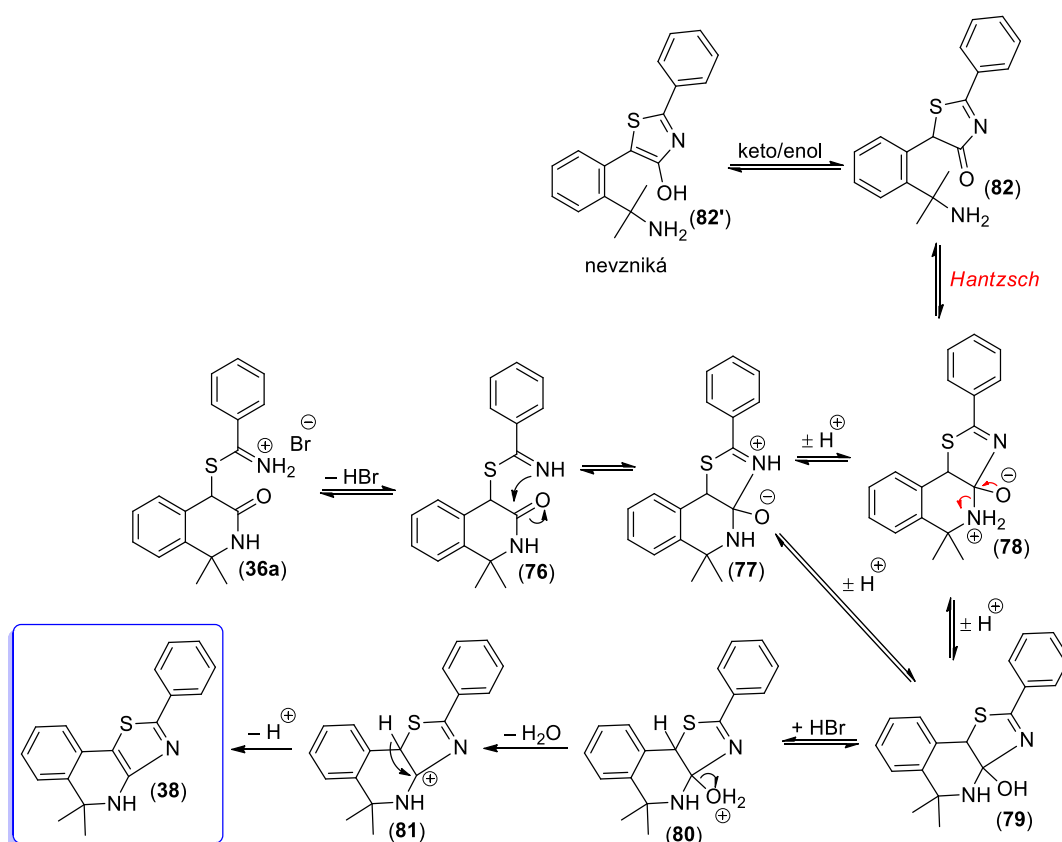
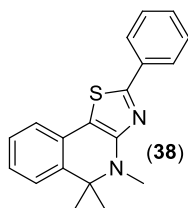


Schéma 47 – Předpokládaný mechanismus vzniku tricyklického thiazolu (**38**).

Dále jsem se zaměřil na hledání podmínek, za kterých by došlo ke změně reaktivity α -thioiminiové soli **36a** ve smyslu *Eschenmoserovy* reakce. Je známo^{3,5}, že řadě případů je pro průběh tímto mechanismem nutná asistence thiofilního činidla. Proto jsem provedl pokusy o transformaci soli **36a** s jejich přidavkem. Při prvním experimentu byl v DMF k „*in situ*“ připravené soli **36a** přidán Ph_3P . To vedlo k okamžitému rozkladu za vzniku černé, dehtovité látky. Stejně tak dopadl přidavek Ph_3P k téže látce (**36a**) suspendované v ACN při 70 °C. V dalším pokusu byl proto použit slabší thiofil – trimethyl-fosfit, který byl pro účely

screeningových reakcí použit ve velkém přebytku a sloužil tak zároveň jako rozpouštědlo (je polárním aprotickým rozpouštědlem, dielektrická konstanta²⁵³ této sloučeniny je 21,6). Po 12 h zahřívání na teplotu 70 °C byla provedena TLC analýza, která odhalila vznik nové, fluorescentní látky s $m/z = 307,1262$, což odpovídá sumárnímu vzorci $C_{19}H_{19}N_2S$ (pro $[M+H^+]$). Tato látka byla izolována sloupcovou chromatografií a pomocí podobnosti NMR spektra s **37a** (rozdílem je pouze přítomnost singletu, odpovídajícímu CH_3 skupině a absence kyselého NH) identifikována jako *N*-methylovaný thiazol **38** (**Obrázek 11** níže a **Obrázky D3** a **D4** v příloze). Kromě této nové sloučeniny bylo získáno i 36 % tricyklického thiazolu **37a**.

N-Methylace byla dále potvrzena 2D HMBC analýzou (viz **Obrázek D5** v příloze), ve spektru jsou jasně viditelné vícevazebné korelace s C_4 thiazolu i C_1 dihydroisochinolin-3-onového skeletu (i přilehlými methylskupinami). HSQC analýza (**Obrázek D6** v příloze) pak vyloučila jednovazebnou interakci s uhlíkovým skeletem, což potvrzuje methylaci heteroatomu.



Obrázek 11 – Struktura látky **38** vzniklé reakcí *α*-thioiminoové soli **36a** s trimethyl-fosfitem.

Schopnost trialkyl-fosfitů vystupovat v roli alkylačních činidel je z literatury známa.²⁵⁴ Byla popsána alkylace řady heteroatomů, například *O*-alkylace fenolů a příbuzných derivátů²⁵⁵, *N*-alkylace anilinů²⁵⁶ a publikovány byly dokonce i *C*-alkylační reakce.²⁵⁷ Typově se jedná, stejně jako u ostatních alkylací atomů nesoucích volné elektronové páry, o S_N na α -uhlíku alkylačního činidla. Vedlejším produktem je diethyl-fosfit, přičemž jeho nukleofugalita by měla být ovlivněna acidobazickou katalýzou. Z tohoto důvodu byl experimentálně ověřen vliv přídavku *Brønstedovy* kyseliny (TFA) a báze (TEA) k reakčnímu systému.

Provedené experimenty shrnuje **Tabulka 21**. Bez přítomnosti katalyzátoru (Exp. č. 1) byl výtěžek *N*-H derivátu **37a** 36 % teorie, zatímco *N*-Me analoga **38** pouze 16 % (poměr **37a** /**38** 2,3:1). Přídavek 50 mol. % TFA (Exp. č. 2) značně zvýšil celkový výtěžek reakce, *N*-H derivát **37a** byl izolován ve výtěžku 61 % teorie, *N*-Me derivát **38** pak ve výtěžku 26 %, avšak obdobný poměr 2,4:1 neukazuje na preferenci jedné z cest za účasti kyselého katalýzy. Přídavek jednoho molárního ekvivalentu TFA (Exp. č. 3) vedl k izolaci *N*-H derivátu **37a** ve výtěžku 54 % teorie, *N*-Me derivát **38** byl získán ve výtěžku 28 % (poměr 1,9:1). Přídavek

2,5 mol. ekv. TFA (Exp. č. 4) však vedl k získání 34 % *N*-H derivátu **37a** a 41 % *N*-Me derivátu **38**; poměr 0,83:1. Přebytek kyseliny tedy upřednostňuje vznik *N*-methylované látky. Naopak přidavek báze (50 mol. % TEA; Exp. č. 5) vedl ke snížení celkového výtěžku, bylo získáno 27 % *N*-H derivátu **37a** a 18 % *N*-Me derivátu **38**.

Z doposud získaných informací se jako jedna z možných cest vzniku derivátu **38** jeví methylace NH derivátu **37a**. Proto byla provedena reakce nezávisle připraveného *N*-H derivátu **37a** s trimethyl-fosfitem za shodných podmínek (bez i s katalýzou TFA), avšak ani po 12 h zahřívání na 70 °C nebyl pomocí TLC (SiO₂; *n*-hexan/EtOAc 4:1; R_f = 0,40 pro *N*-H derivát **37a**, 0,55 pro **38**) pozorován vznik produktu methylace (**38**, Schéma 48).

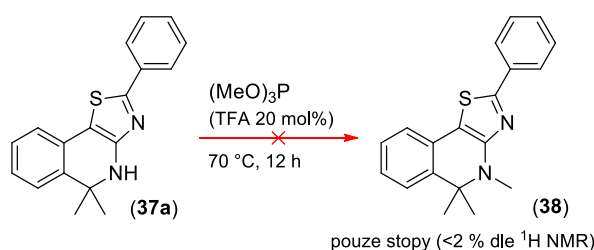


Schéma 48 – Pokus o reakci tricyklického thiazolu **37a** s (MeO)₃P.

K inkorporaci methylskupiny do molekuly tak musí docházet v některém z předešlých reakčních stupňů, ve kterém je atom dusíku reakčního intermediátu více nukleofilní. V látce **37a** je elektronový pár isochinolinového dusíku v konjugaci s π-systémem, což značně omezuje jeho nukleofilitu²⁵⁸ (snížení *E*_{HOMO}). Výsledný poměr *N*-H **37a** a *N*-methylderivátů **38** při transformaci α-thioiminiové soli **36a** v trimethyl-fosfitu je pak určen rychlostí dvou kompetičních reakcí – eliminací vody spojené s aromatizací a methylací dusíku, po které opět následuje eliminace molekuly vody.

Dále byla zkoumána reaktivita α-thioiminiové soli **36a** v přítomnosti různých bazí, nyní bez přítomnosti thiofilu. Byla provedena série experimentů v analytickém měřítku a surové reakční směsi byly po odpaření rozpouštědla analyzovány s využitím ¹H NMR. Provedené pokusy shrnuje **Tabulka 22** v experimentální části práce. V acetonitrilu s jedním ekvivalentem TEA (p*K*_a = 10,6) za laboratorní teploty (Exp. č. 1) i zvýšené teploty (Exp. č. 2) byly v reakční směsi detekovány pouze produkty rozkladu – zejména benzonitril (vznikající pravděpodobně *E*1cB eliminací, viz kapitola 2.2.1). Vzhledem k probíhající eliminaci bylo rozhodnuto o použití slabší báze. Literatura uvádí, že pro provedení ECR se v případě labilních substrátů často osvědčilo použití KHCO₃ v chlorovaných rozpouštědlech.^{83,91,259} Transformace α-thioiminiové soli **36a** provedená v DCM se třemi ekvivalenty KHCO₃ (Exp. č. 3) skutečně zčásti poskytla produkt *Eschenmoserovy* reakce **39a**, ve směsi byl zastoupen ze 38 %. Další

opakování tohoto experimentu ale odhalilo špatnou reprodukovatelnost výsledku – za identických podmínek byl opakovanými pokusy pozorován vznik produktu **39a** v rozmezí 15 - 60 % teoretické výtěžnosti. Tento značný rozptyl ve výsledcích je pravděpodobně dán heterogenním uspořádáním reakce, jejíž průběh závisí i na faktorech, jako velikost částic báze, rychlost míchání a dalších faktorech (morfologie povrchu, adsorbovaná vlhkost). Stejná reakce provedená v systému chloroform/ KHCO_3 při zvýšené teplotě (Exp. č. 5) poskytla produkt **39a** v o něco menším výtěžku, bohužel opět se špatnou reprodukovatelností – bylo pozorováno zastoupení ECR produktu **39a** v rozmezí 20 – 40 %. Stejný pokus byl proveden v DCM, ale tentokrát s TEA coby bází, tedy v homogenním prostředí (Exp. č. 4). Tento pokus poskytl produkt **39a** v 27 % zastoupení, tentokrát již reprodukovatelně. Použití TEA v CHCl_3 vedlo k úplnému rozkladu směsi (Exp. č. 6). Všechny popsané problémy s kolísající výtěžností, provázející reakci v heterogenním prostředí, byly potlačeny použitím dříve osvědčených polárních aprotických rozpouštědel. Například reakce s KHCO_3 v ACN provedená při 25 °C poskytla reprodukovatelný výtěžek 55 % ECR produktu **39a** (Exp. č. 7). Reakce v DMF pak poskytla výtěžek **39a** ještě o něco vyšší – 62 % (Exp. č. 8). Zvýšení přebytku báze v systému (10 ekvivalentů namísto 3) již nemělo na výtěžnost produktu **39a** pozitivní vliv, v reakční směsi ho bylo zjištěno 58 %.

S využitím optimalizovaných podmínek byla reakce realizována v preparativním měřítku, a to bez izolace intermediární α -thioiminiové soli. Tímto způsobem byly připraveny odpovídající produkty *Eschenmoserovy* reakce **39a-b** v uspokojivých izolovaných výtěžcích - 48 % teorie v případě thioacemidu (**33a**), 62 % teorie v případě thiobenzamidu (**1a**).

5.3.2.2 *Eschenmoserova* reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**15b**) s thiobenzanilidy (**2a-j**) – optimalizace podmínek a syntéza

α -Thioiminiové soli vzniklé reakcí bromderivátu **15b** s thiobenzanilidem (**2a**) jsou neizolovatelné a ihned podléhají následné chemické přeměně. Reakce provedená v DMF při 25 °C poskytla složitou směs látek, která ale dle ESI-MS obsahuje i molekulární iont, odpovídající produktu *Eschenmoserovy* reakce **40a**. Po značném úsilí (opakovaná sloupcová chromatografie a krystalizace) byl tento produkt izolován v čisté formě, avšak pouze ve výtěžku 17 %. Proto byly podmínky reakce dále optimalizovány.

Výsledky shrnuje **Tabulka 23**. Provedení reakce v DMF při teplotě 60 °C (Exp. č. 2) přineslo zlepšení výtěžku na 32 %, avšak další zvýšení teploty na 100 °C (Exp. č. 3) již vedlo k úplnému rozkladu reakční směsi (vznik dehtovitých, polymerních látek). Přídavek silného

thiofilu - trifenylfosfinu (1 ekv.; Exp. č. 4) rovněž vedl ke vzniku složité směsi látek, kterou se ani opakovanou sloupcovou chromatografií nepodařilo rozdělit na chemická individua. Přídavek 1 ekv. TEA (Exp. č. 5) také vedl k rozkladu vzniklé soli. Konečně, přídavek 1,05 ekv. trimethyl-fosfitu (Exp. č. 6) přinesl kýžené zvýšení výtěžku reakce (izolovaný výtěžek **40a** 66 %). Další zvýšení nadbytku použitého thiofilu (1,25 ekv.; Exp. č. 7) již mělo jen zanedbatelný vliv (výtěžek 68 %). Použití DMSO jako rozpouštědla ze stejné skupiny polárních aprotických solventů pak (Exp. č. 8) za identických reakčních podmínek překvapivě vedlo k okamžitému rozkladu reakční směsi. Důvodem může být o něco vyšší bazicita DMSO než DMF (hodnoceno *Kammler-Taftovým* parametrem bazicity β_{DMSO}).

Za použití optimalizovaných podmínek byla provedena série reakcí s řadou sekundárních thioamidů (**2a-j**), přičemž byla opět věnována pozornost vlivu substituce. Reakce s 4'-trifluormethylthiobenzanilidem (**2e**) téměř selhala (výtěžek **40b** 13 %), s rostoucím elektronodorním charakterem substituentu na jádře v alternující poloze k thioamidickému dusíku však výtěžnost reakce rostla. Nejvyšší výtěžek preparativních experimentů byl získán při reakci 4'-methoxythiobenzanilidu (**2b**), a to 72 % teorie. Reakce s *N*-fenylothioacetamidem (**33c**) poskytla taktéž produkt ECR **40f** ve výtěžku 51 %.

Připravené látky **40a-e** vykazují zelenou fluorescenci v pevné fázi – nikoliv však v roztoku.

5.3.2.3 Reakce 4-brom-1,1-dimethyl-1,2-dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**15b**) s terc. thioamidy (**3a-b**)

Byla zkoumána i reakce bromderivátu **15b** s terciárními thioamidy – *N,N*-dimethylthiobenzamidem (**3a**) a *N,N*-diethylthiobenzamidem (**3b**). S pomocí hmotnostní spektrometrie a TLC analýzy bylo zjištěno, že obě reakce probíhají pouze do stádia rovnováhy s příslušnou α -thioiminiovou solí. U reakce prováděné v ACN došlo k ustavení rovnováhy po cca 10 – 15 h (sledováno pouze orientačně dle TLC). Sůl byla po tomto čase zastoupena v poměru cca 1:2 vůči výchozím látkám. Vznik žádného dalšího produktu za těchto podmínek nebyl pozorován. Zahřátí reakční směsi na 70 °C, vedlo k rozkladu soli a ani přídavek thiofilu (trimethyl-fosfit, trifenylfosfin) nebo báze (TEA, DBU, *t*-BuOK, KHCO₃, K₂CO₃) nevedly k sulfidové kontrakci. Z uvedených důvodů nebyla reakcím terc. thioamidů nadále věnována pozornost.

5.3.3 Reaktivita 4-bromisochinolin-1,3(2H,4H)-dionu (17a)

Dalším derivátem isochinolin-3-onu s blokovanou polohou 1- je 4-bromisochinolin-1,3(2H,4H)-dion (**17a**); strukturně se jedná o cyklický imid. Z hlediska elektronických efektů je karbonylový můstek komplementární ke skupině $>C(CH_3)_2$ v derivátu **15b**, jelikož se jedná o silný elektroakceptor.

5.3.3.1 Příprava 4-bromisochinolin-1,3(2H,4H)-dionů (17a-b)

Jako výchozí látky pro syntézu 4-bromisochinolin-1,3(2H,4H)-dionu (**17a**) a 4,6-dibromisochinolin-1,3(2H,4H)-dionu (**17b**) byly použity odpovídající laktamy **16a-b**. Nesubstituovaný derivát **16a** byl připraven²⁶⁰ z kyseliny homoftalové, ta byla v „one pot“ uspořádání převedena na amonnou sůl, která se v 1,2-dichlorbenzenu při 180 °C dehydratuje na odpovídající amid a ten dále cyklizuje na konečný produkt **16a** (Schéma 49, nahoře). Elegantní metodu pro přípravu na jádře substituovaných isochinolin-1,3(2H,4H)-dionů představuje cyklizace¹⁹⁵ xanthátových derivátů probíhající radikálovým mechanismem. Ta byla využita při přípravě laktamu s atomem bromu v poloze 6- **16b**. Jako výchozí látka byl použit 4-brombenzamid, který byl reakcí s chloracetylchloridem v toluenu za refluxu převeden na příslušný imid **18** ve výtěžku 68 % teorie. Substitucí atomu chloru draselnou solí ethyl-xanthátu, která byla provedena v ACN, byl připraven *S*-substituovaný xanthátový derivát **19** v téměř kvantitativním výtěžku (98 % teorie). Ten byl v posledním kroku cyklizován účinkem di-*tert*-butylperoxidu ve vroucím 1,2-dichlorbenzenu. Zpracování reakční směsi postupem uvedeným v literatuře poskytlo produkt **16b** ve výtěžku 41 % teorie, následným zpracováním matečných louhů byl získán další podíl produktu (9 %).

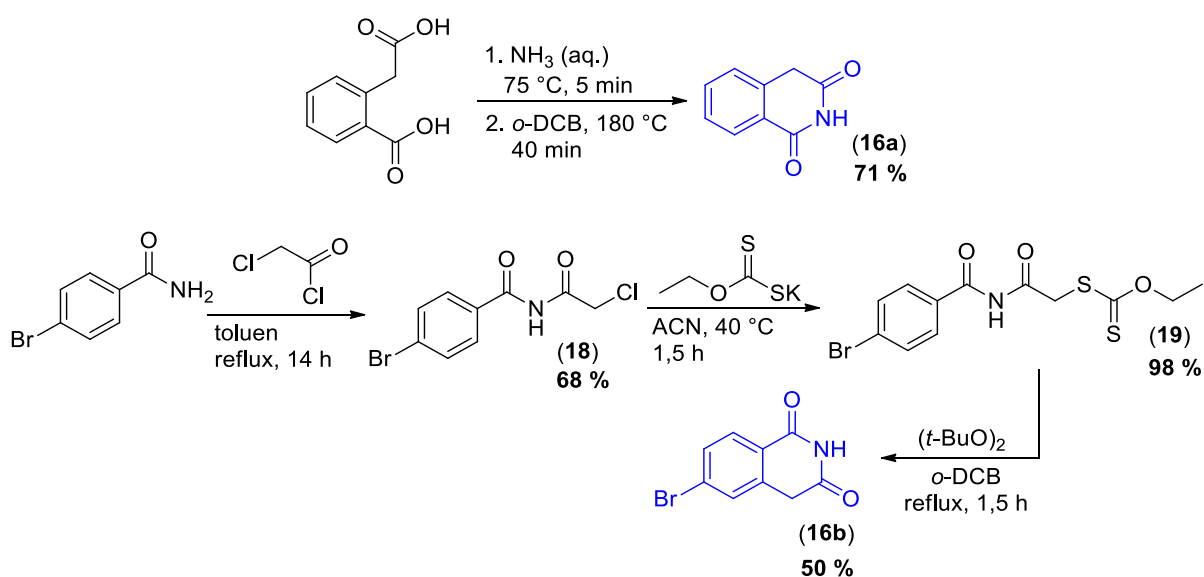


Schéma 49 – Příprava laktamu²⁶⁰ **16a** a 6-bromovaného analogu¹⁹⁵ **16b**.

Celkový výtěžek **16b** byl tedy 50 % teorie (literatura¹⁹⁵ uvádí 60 %). Celkový výtěžek popisované série čtyř reakcí (**Schéma 49**, dole) byl 33 % (počítáno na 4-brombenzamid).

Připravené isochinolin-1,3-diony **16a-b** byly dále bromovány (**Schéma 50**) v systému NBS/*m*-CPBA/chloroform, tedy za optimalizovaných podmínek, které byly s úspěchem využity při syntéze 1,1-dimethylanaloga **15b**. V případě nesubstituovaného laktamu **16a** dle ¹H NMR surová reakční směs obsahovala cca 80 % produktu, který byl ve spektru snadno identifikován podle signálu CHBr s charakteristickým posunem $\delta = 5,66$ ppm. Zpracování surové reakční směsi na analyticky čistou látku se ukázalo být značně problematické, protože kyselé vedlejší produkty reakce (kyselina 3-chlorbenzoová a sukcinimid) nemohly být odstraněny extrakcí roztokem NaHCO₃, který způsoboval i rozklad produktu **17a**. Ani sloupcová chromatografie nebyla úspěšná, i při ní vznikalo mnoho rozkladných produktů. Látku **17a** se v čisté formě podařilo vyizolovat až s využitím krystalizace ze směsi ACN a THF. Tato směs rozpouštědel kombinuje dobrou rozpustnost sukcinimidu (v ACN) a výchozí látky **16a** s produktem dibromace (v THF). Izolovaný výtěžek látky **17a** byl 65 %. Stejným způsobem, pouze s jiným poměrem ACN a THF, se podařilo získat čistý 4,6-dibromderivát **17b** ve výtěžku 49 % teorie.

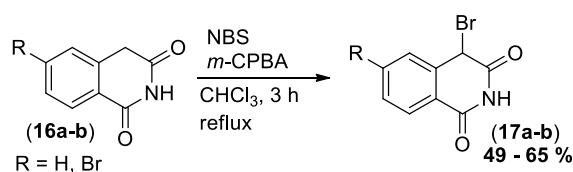


Schéma 50 – Bromace laktamů **16a-b** s využitím NBS/*m*-CPBA.

5.3.3.2 Reakce 4-bromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionu (**17a**) s thioamidy

Chování 4-bromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionu (**17a**) při reakcích s thioamidy se poněkud liší od reaktivity analogického šestičlenného 1,1-dimethylderivátu **15b**. Reakcí tohoto substrátu (**17a**) s primárními a sekundárními thioamidy vznikají výlučně produkty *Eschenmoserovy* reakce **41a-h**, a to bez nutnosti asistence jakékoli báze a/nebo thiofilu (**Schéma 51**). Intermediární α -thioiminiové soli nebyly v žádném z provedených pokusů izolovatelné.

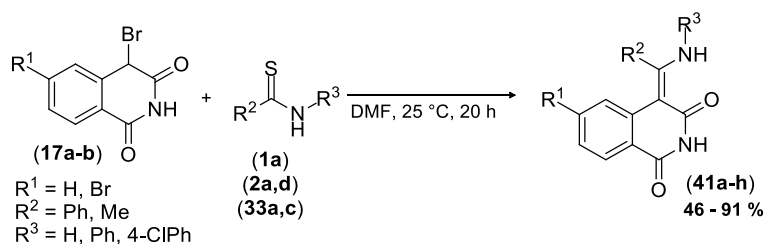


Schéma 51 – Reakce 4-bromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionů **17a-b** s thioamidy.

Například reakce bromderivátu **17a** s thiobenzamidem (**1a**) uskutečněná v ACN při 80 °C po dobu 24 h poskytla vinylaminový derivát **41a** ve výtěžku 67 % teorie, reakce uskutečněná v DMF za laboratorní teploty pak měla výtěžnost 75 %. Proto byly reakce dalších thioamidů provedeny v DMF již bez další optimalizace podmínek. Stejně snadný průběh byl pozorován i při reakcích bromderivátů **17a-b** se sekundárními thioamidy **2a** a **2d**. S thiobenzanilidem (**2a**) reakce poskytla dokonce vyšší výtěžek produktu ECR **41b**, než v případě thiobenzamidu, a to 91 %. O něco nižší výtěžek 73 % teorie byl získán v případě elektronově chudšího 4'-chlorthiobenzanilidu **2d**, což je ve shodě s trendem pozorovaným pro ostatní α -bromlaktamy (**6a-e**, **15b**). Reakce 4,6-dibromderivátu **17b** s thiobenzanilidem (**2a**), resp. 4'-chlorthiobenzanilidem (**2d**) však poskytla s oběma zmíněnými thiobenzanilidy výtěžky nižší (59 resp. 46 % teorie). V tomto případě zjevně závisí i na dalších faktorech (rozpuštnost aj.), než jen na elektronických efektech periferních substituentů. Produkty *Eschenmoserovy* reakce byly získány i reakcí těchto substrátů **17a-b** s thioacetanilidy **33a** a **33c**. Reakce s thioacetamidem (**33a**) poskytla nejvyšší výtěžek produktu ECR (**41f**, 78 % teorie), reakce *N*-fenylthioacetamidu (thioacetanilidu, **33c**) s těmito α -bromlaktamy pak poskytla produkty **41g-h** ve výtěžcích 71, resp. 73 %.

V rámci zkoumání mechanismu byla reakce thiobenzamidu (**1a**) s bromderivátem **17a** sledována s využitím hmotnostní spektrometrie. V ESI-MS spektru byly pozorovány pouze signály α -thioiminiové sole ($m/z = 297$ pro $[M+H^+]$) a produktu desulfurizace **41a** ($m/z = 265$ pro $[M+H^+]$). Ionť odpovídající α -thioiminiové soli byl vyselektován na ionťové pasti a podroben MS² experimentu, a to za stejných podmínek, které byly popsány pro sůľ **36a** odvozenou od strukturně příbuzného 4-brom-1,1-dimethylderivátu **15b**. Byly pozorovány pouze fragmenty s hmotnostmi odpovídajícími ztrátě thiobenzamidu (–139) resp. benzonitrilu (–103) jako neutrálních fragmentů. Na základě tohoto pozorování lze vyloučit byť i jen dočasný vznik thiazolu, příp. dalších „*Hantzschovských*“ reakčních intermediátů (viz kapitola 5.1.5 a 4.3.2).

5.3.4 Pokus o syntézu 3-brom-1*H*-benzo[*de*]chinolin-2(3*H*)-onu (**72**)

Dalším navrženým substrátem pro provedení *Eschenmoserovy* reakce byl 3-brom-1*H*-benzo[*de*]chinolin-2(3*H*)-on (**72**), jehož syntéza nebyla v literatuře dosud popsána. Při jejím plánování jsem se rozhodl vyzkoušet dva syntetické přístupy, a to přímou bromací laktamu **20**, která byla s úspěchem využita při syntéze analogických sloučenin (**15b**, **17a-b**), a transformací odpovídajícího diazoderivátu **27**, která se v naší výzkumné skupině dříve osvědčila při přípravě 3-bromoxindolů (**6a-e**) (Schéma 52).

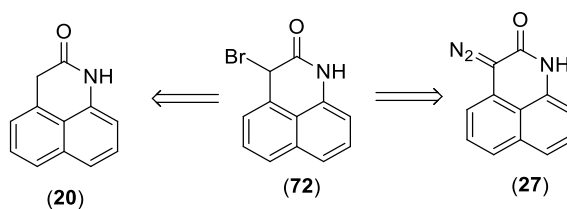


Schéma 52 – Retrosyntéza bromderivátu **72**.

Syntetické práce (**Schéma 53**) byly zahájeny přípravou acenaftenu-1(2H)-onu (**21**), který je snadno dostupný²⁶¹ z kyseliny 1-naftylacetové, která se chloriduje v přítomnosti oxalylchloridu za katalýzy DMF a výsledný naftalen-1-ylacetylchlorid podléhá intramolekulární *Friedelově-Craftsově* reakci. Acylchlorid byl použit v dalším reakčním stupni bez dodatečné purifikace, výtěžnost diskutovaných reakcí byla 73 % teorie (přes dva reakční stupně). Pokusy o *Schmidťův* přesmyk vedoucí k amidu **20** však selhaly. Byly vyzkoušeny dvě metody inspirované literaturou, a to reakce s azidem sodným v nadbytku kyseliny methansulfonové²⁶² (podmínky *a*) ve **Schématu 53**) a reakce²⁶³ s azoimidem generovaným ve vodné kyselině trifluoroctové (podmínky *b*) ve **Schématu 53**). Obě tyto reakce vedly ke vzniku složitých směsí produktů, z nichž nebyly (sloupcovou chromatografií) izolovány ani amid **20**, ani izomerní sloučenina **83**. Proto byla provedena *Baeyerova–Villigerova* oxidace acenaftenu (**21**), vedoucí k laktonovému derivátu¹⁹⁶ **22** (izolovaný výtěžek 47 % teorie). Následně bylo plánováno provést aminolýzu tohoto derivátu, převést volnou fenolickou funkci na dobrou odstupující skupinu (trifluoromethansulfonát) a provést opětovnou cyklizaci na amid s využitím *Buchwaldovy-Hartwigovy* reakce (Pd katalyzovaný C–N coupling). Pokusy o aminolýzu laktonu **22** však úplně selhaly. Lakton **22** je překvapivě nereaktivní vůči amoniaku v THF při 50 °C (podmínky *c*) ve **Schématu 53**). Za tvrdších podmínek k reakci dochází – při zahřívání látky **22** s vodným amoniakem v EtOH na 110 °C (autokláv) po 16 h reakční směs neobsahuje žádnou výchozí látku. Produktem však není očekávaný 1-(8-hydroxynaftyl)acetamid (**84**), ale neznámá látka, která je prakticky nerozpustná ve většině běžných rozpouštědel, jako jsou MeOH, THF, CHCl₃, DMSO ani DMF a to ani za zvýšené teploty. Omezeně rozpustný je vzniklý produkt v DCM, takže v DCM-*d*₂ bylo možné změřit jeho ¹H NMR spektrum (**Obrázek D7** v příloze). Dle vzhledu spektra lze usuzovat na dimerizaci (celkem 12 × Ar-H), zachována zůstala pouze jedna CH₂ skupina (s vysokým posunem δ = 4,61 ppm). Látka však nemá kyselé vodíky. HRMS analýzou byla určena přesná *m/z* = 319,1115 (**Obrázek D8** v příloze) odpovídající sumárnímu vzorci C₂₄H₁₄O (*m/z* = 319,1110 pro [M+H⁺]). Přesnou strukturou jsem se však již dále nezabýval.

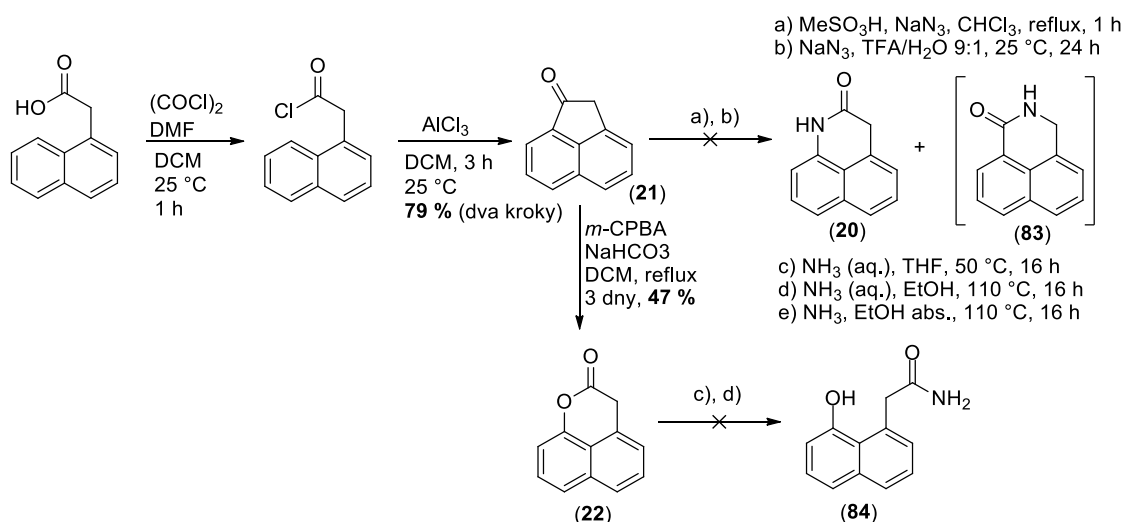


Schéma 53 – Neúspěšné pokusy o syntézu amidu **20**.

Laktam **20** byl nakonec připraven originální cestou (**Schéma 54**), inspirovanou již dříve využitou radikálovou cyklizací xanthátů.¹⁹⁵ V prvním kroku byl výchozí 1-naftylamin reakcí s chloracetylchloridem převeden na 2-chloramid **23** ve výtěžku 71 %. Substituce atomu chloru ethyl-xanthátem draselným provedená v ACN při 50 °C poskytla derivát **24**. Ten byl následně cyklizován za podmínek popsaných pro syntézu homoftalimidů, tedy v *o*-dichlorbenzenu účinkem $(t\text{-BuO})_2$ za teploty refluxu. Ochlazení reakční směsi a srážení přídavkem Et_2O vedlo k vyloučení části vedlejších produktů reakce, takže odpaření vysokovroucího rozpouštědla poskytlo směs s majoritním zastoupením laktamu **20**. Promytí dichlormethanem vedlo k odstranění balastních látek a získání chemicky čistého laktamu **20**. Výtěžek posledního kroku je pouze 22 %, nicméně vzhledem k faktu, že jediná dostupná literatura²⁶⁴ uvádí vznik této látky pouze coby vedlejšího produktu vznikajícího při syntéze tetrazolových derivátů (který je navíc nutné čistit sublimací), lze dosažené výsledky hodnotit jako úspěch. Původní obava, že cyklizace by alternativně mohla probíhat do polohy 2 namísto polohy 8 (za vzniku **85**) se NMR analýzou naštěstí nepotvrdila.

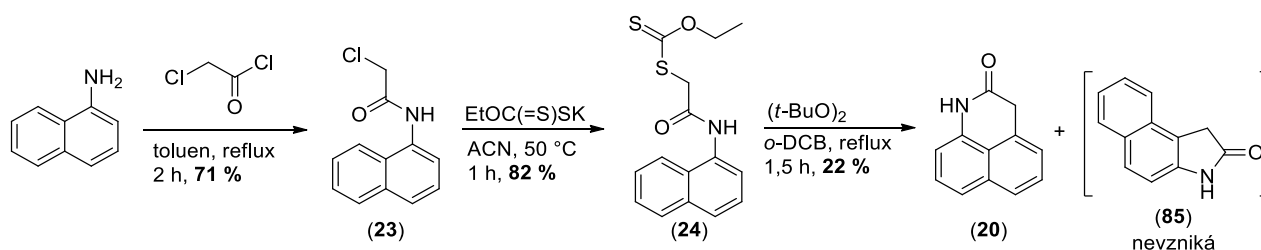


Schéma 54 – Originální metoda přípravy laktamu **20**.

Po úspěšné přípravě laktamu **20** byly provedeny pokusy o jeho transformaci na α -bromderivát **72** (**Schéma 55**), avšak aplikací všech již dříve uvedených činidel nebylo

dosáženo úspěchu. Směsí NBS/*m*-CPBA v tetrachlormetanu dochází za teploty refluxu z bromací aromatického jádra (vznik **86**; isomer nebyl určen), reakcí s CuBr₂ ve směsi EtOAc/CHCl₃ dochází pouze k postupnému vyloučení aduktu reaktantu **20** s tímto činidlem ve formě černé sraženiny. Z tohoto důvodu byly provedeny pokusy o zavedení atomu bromu alternativní cestou, která byla použita pro 3-bromoxindoly (viz kapitola 5.1.1). Z tohoto důvodu byla nejprve provedena α -oxidace oxidem seleničitým. Reakce však není zcela selektivní a požadovaný α -oxoderivát **25** byl v surové směsi zastoupen asi ze 70 %. Jeho izolace v čisté formě se ukázala jako velmi obtížná a proto byla surová reakční směs bez dalšího čištění použita do dalšího reakčního stupně. Reakcí s *p*-toluensulfonylhydrazidem vznikl prakticky čistý a jen málo rozpustný tosylhydrazon **26** ve výtěžku (zahrnujícím oba stupně) 61 %, kdežto přítomné nečistoty zůstaly rozpuštěny. Následně byl hydrazon **26** bez problému převeden na α -diazosloučeninu **27**, avšak veškeré snahy o finální transformaci diazoderivátu **27** na α -bromovaný laktam **72** v heterogenním i homogenním uspořádání selhaly (podmínky *a-d* ve Schématu 55).

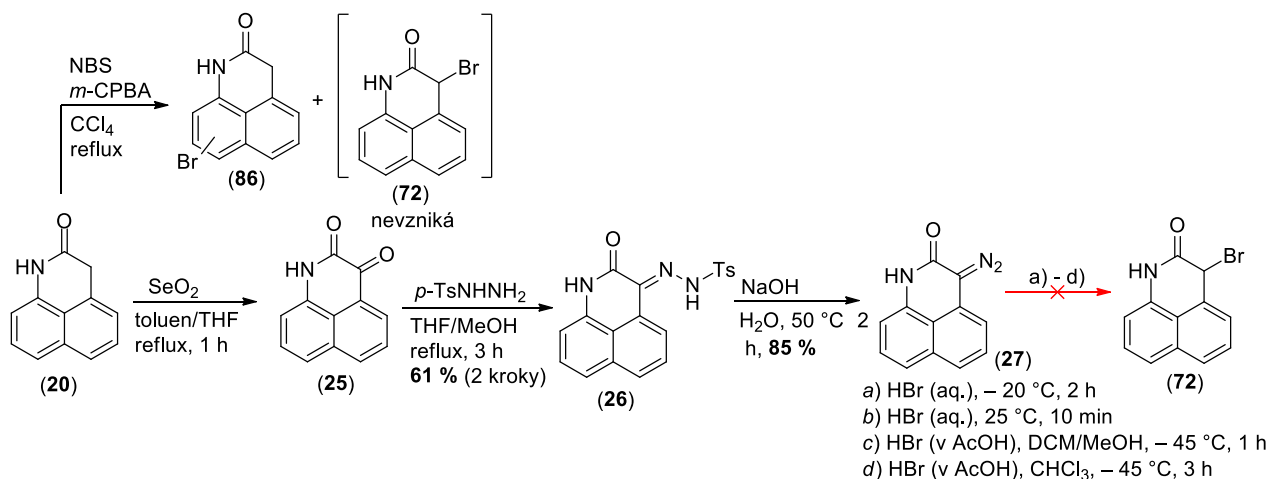


Schéma 55 – Neúspěšné pokusy o syntézu α -bromovaného laktamu **72**.

5.3.5 Reakce acyklických α -bromamidů **28a-d** s thioamidy

Z acyklických α -bromamidů je zkoumanému 3-bromoxindolu (**6a**) strukturně nejbližší *N*-fenyl- α -bromfenylacetamid (**28a**). Detailně byla proto prozkoumána jeho reaktivita vůči thiobenzamidu (**1a**), a to opět v dříve osvědčených rozpouštědlech (ACN a DMF). Surové reakční směsi byly analyzovány s využitím ESI-MS. Bylo zjištěno, že bez přídavku báze je majoritním produktem reakce je 2,5-difenyl-4-hydroxythiazol (**42**).

V acetonitrilu dokonce docházelo k postupnému vylučování **42** ve směsi s anilinium bromidem. Po jednoduchém zpracování reakční směsi byl čistý 2,5-difenyl-4-hydroxythiazol (**42**) izolován sloupcovou, resp. flash chromatografií.

Všechny provedené reakce *N*-subst. α -bromfenylacetamidů **28a-d** s thiobenzamidem (**1a**) shrnuje **Tabulka 26**. Reakce *N*-fenyl- α -bromfenylacetamidu (**28a**) s thiobenzamidem uskutečněná v ACN za laboratorní teploty poskytla thiazol **42** ve výtěžku 63 % (Exp. č. 1). U reakce provedené při 70 °C bylo dosaženo téměř kvantitativního výtěžku (93 %, Exp. č. 2). Přídavek jednoho ekvivalentu TEA na počátku reakce (Exp. č. 3) naopak vedl k rozkladu reakčních komponent (pravděpodobně vzniklé α -thioiminiové soli), dle TLC došlo ke vzniku složité směsi produktů. Ani přídavek slabšího thiofilu (trimethyl-fosfitu) nevedl ke změně reaktivity ve smyslu ECR – byl opět izolován thiazol **42**, avšak v o něco menším výtěžku (53 %, Exp. č. 5). Reakce s přídavkem fosfitu provedená při 70 °C poskytla výtěžek thiazolu (**42**) 89 % (Exp. č. 6). To vede k závěru, že na výtěžnost reakce má vliv spíše reakční teplota, než thiofil. Dále bylo zjištěno, že přídavkem slabší báze – *N*-methylmorfolinu, k rozkladu reaktantů nedochází. Ani kombinace této báze a trimethyl-fosfitu však nevedla ke vzniku produktu *Eschenmoserovy* reakce (Exp. č. 6). Bylo provedeno několik analýz surové reakční směsi s využitím ESI-MS, nicméně ani v jednom případě nebyl detekován molekulový iont odpovídající produktu desulfurizace α -thioiminiové soli ($m/z = 315$ pro $[M+H^+]$), a to ani ve stopových množstvích. Reakce provedená v DMF poskytla dobrý výtěžek thioazolu **42** (80 %) již při 25 °C (Exp. č. 7). Je tedy zjevné, že thiazolový derivát lze v polárním rozpouštědle (DMF vs. ACN) připravit v dobrém výtěžku za mírných podmínek. Stejným výsledkem dopadly i experimenty s využitím terciárních fenylacetamidů – *N,N*-dimethyl- α -bromfenylacetamidu (**28c**) a *N*-methyl-*N*-fenyl- α -bromfenylacetamidu (**28d**). Reakce v ACN při 70 °C a v DMF při 25 °C poskytla pouze 2,5-diaryl-4-hydroxythiazol (**42**) ve výtěžcích 51 - 88 % (Exp. 8 – 11).

Dále bylo zjištěno, že pokud reakce probíhá v heterogenním uspořádání v přítomnosti slabé anorganické báze, $KHCO_3$ (Exp. 11, 12), uplatní se dvě reakční cesty. První je již popsáný vznik 2,5-difenyl-4-hydroxythiazolu (**42**) (výtěžky 41 % pro *N*-fenyl- α -bromfenylacetamid (**28a**) a 35 % pro *N*-methyl- α -bromfenylacetamid (**28b**)). Při těchto experimentech byl však izolován i další produkt, kterým se po důkladné analýze (NMR, HRMS, elementární analýza) ukázal být sulfid (**44a-b**, **Schéma 56**).

Pro jeho vznik byla v souladu s literaturou^{7,9} navržena eliminace vzniklé α -thioiminiové sole **87** (resp. její volné báze, imidothioátu **88**) na thiolát **89** a nitril. Tento předpoklad potvrzuje zejména fakt, že v surové reakční směsi byl ¹H NMR analýzou identifikován benzonitril. Atakem thiolátového iontu na molekulu výchozího α -bromamidu (S_N) pak vzniká stabilní sulfid, který byl izolován ve výtěžcích 11 % pro *N*-fenylderivát **44a** a 16 % pro *N*-methylderivát **44b**.

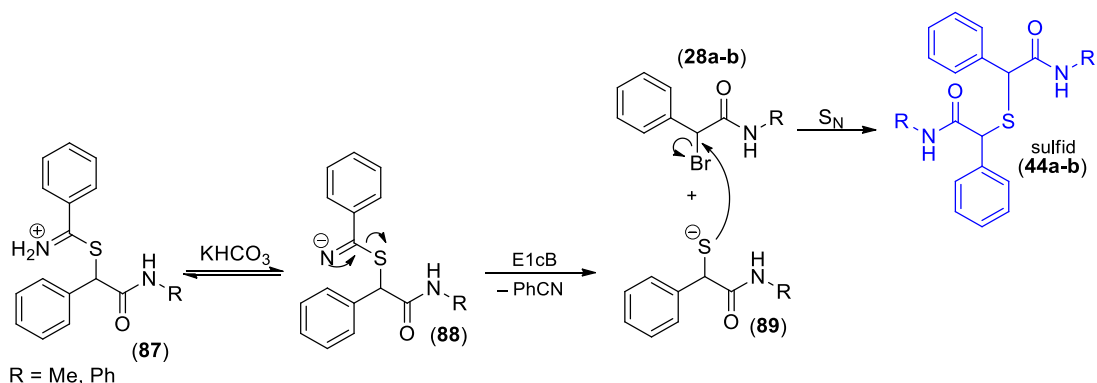


Schéma 56 – Možné reakční cesty vedoucí k sulfidu zahrnující E1cB eliminaci α -thioiminiové sole 87.

Dále byla provedena řada obdobných experimentů, vycházejících z *N*-fenyl- α -bromfenylacetamidu (**28a**), *N*-methyl- α -bromfenylacetamidu (**28b**), *N,N*-dimethyl- α -bromfenylacetamidu (**28c**) a *N*-fenyl-*N*-methyl- α -bromfenylacetamidu (**28d**) s thiobenzanilidem (**2a**), *N*-methylthiobenzamidem (**2g**), a *N,N*-dimethylthiobenzanilidem (**3a**). Reakce všech výše zmíněných α -bromovaných amidů se thiobenzanilidem poskytla nezávislé na reakčních podmínkách vždy složité směsi produktů. Zajímavé bylo zjištění, že při reakci *N*-methyl- α -bromfenylacetamidu (**28b**) a thiobenzamidem (**1a**) uskutečněné v ACN je vedlejším produktem i 3-methyl-2,5-difenylthiazol-3-ium-4-olát (**43**) (izolovaný výtěžek 59 % teorie, **Schéma 57**). Tato látka je v literatuře známa – existují dva zdroje, které uvádí syntézu této thiazoliové soli buď z α -bromfenylactové kyseliny a *N*-methylthiobenzamidem⁷⁴ nebo moderní „click“ reakcí²⁶⁵ iminosydonu s difenylacetylenem.

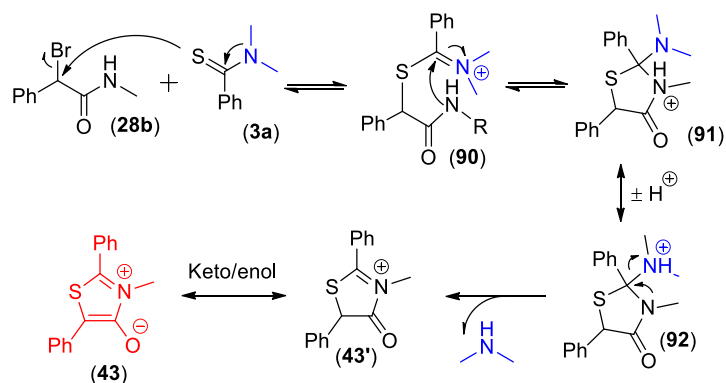


Schéma 57 – Předpokládaný mechanismus vzniku 2,5-diaryl-3-methylthiazolium-4-olátu (**43**).

Experimentální poznatky o reaktivitě α -thioiminiových solí odvozených od acyklických α -bromovaných amidů **28a-d** lze tedy shrnout tak, že jejich transformace na produkty *Eschenmoserovy* reakce není možná. Toto platí nezávisle na substituci amidického/thioamidického dusíku, polaritě rozpouštědla, přítomnosti báze i thiofilu.

5.3.6 Příprava a reaktivita neamidických α -bromkarbonylových sloučenin

Výchozí 1-bromindan-2-on (**29**) byl připraven bromací indan-2-onu podle postupu⁶⁶ uvedeného v literatuře. Jako bromačního činidla bylo použito elementárního bromu, NaHCO₃ jako báze a jako rozpouštědlo byl použit benzen. Po krystalizaci surového produktu z methanolu byl získán 1-bromindan-2-on (**29**) ve výtěžku 69 % (literatura⁶⁶ uvádí 80 %).

Reakce 1-bromindan-2-onu (**29**) s thiobenzamidem (**1a**), resp. thiobenzanilidem (**2a**) poskytla stabilní α -thioiminiové soli **45a-b**. Reakce byla provedena v ACN za laboratorní teploty, po konverzi výchozích látek (zjištěné TLC analýzou; SiO₂; *n*-hexan/EtOAc 2:1) byl produkt vysrážen přidáním Et₂O. V případě soli **45b** došlo k vyloučení oleje, emulze byla proto sonifikována v ultrazvukové lázni, což vedlo k ztuhnutí produktu. Prostou filtrací byly izolovány analyticky čisté produkty **45a-b** ve výtěžcích 93, resp. 92 % teorie.

Dále byla provedena série pokusů o transformaci získaných solí **45a-b** na produkty ECR, a to účinkem thiofilních činidel a různě silných organických bazí jejichž výsledky jsou shrnuty v **Tabulce 27**.

Sůl odvozená od thiobenzamidu **45a** v ACN zůstává nezměněna jak účinkem samotného TEA (Exp. č. 1) nebo trifenylofosfinu (Exp. č. 2), tak i kombinací obou činidel (Exp. č. 3, 4). Přídavkem silnější báze – DBU (pK_a konjugované kyseliny je 13,5²³⁰) však dochází k rozkladu soli **45a** (Exp. č. 5). Za laboratorní teploty je tato látka **45a** nereaktivní vůči TEA i pokud se jako reakční prostředí použije polárnější DMF (Exp. č. 6). Účinkem samotného Ph₃P v tomto rozpouštědle však dochází k postupnému, neselektivnímu rozkladu (Exp. č. 7), ke zlepšení selektivity nevedlo ani použití kombinace Ph₃P/TEA (Exp. č. 8). K extruzi atomu síry nedochází ani při zahřívání látky **45a** v DMF na 80 °C (Exp. č. 9).

Oproti tomu sůl **45b** odvozená od thiobenzanilidu (**2a**) rozpuštěná v ACN se účinkem TEA rozkládá již za laboratorní teploty (Exp. č. 10). Účinkem samotného trifenylofosfinu (Exp. č. 11) v tomto rozpouštědle došlo již za laboratorní teploty k transformaci na složitou a neseparovatelnou směs produktů (dle TLC), nicméně v hmotnostním spektru byly detekovány stopy produktu ECR **46** ($m/z = 312$ pro [M+H⁺]). V dalším experimentu (Exp. č. 12) byl k soli **45b** po trifenylofosfinu přidán i jeden ekvivalent báze (TEA) a následnou flash chromatografií byl získán produkt ECR **46** ve výtěžku 19 % teorie. Výtěžnost diskutované reakce však nebylo možné zvýšit použitím silnější báze, DBU (Exp. č. 13) ani zvýšení teploty (pokus č. 14). Zlepšení přinesla až změna rozpouštědla a použití kombinace báze i thiofilu (Ph₃P/TEA; Exp. č. 19), kdy v DMF již za laboratorní teploty vznikl produkt *Eschenmoserovy* reakce **46**;

ten byl izolován opakovanou sloupcovou chromatografií. Z důvodu obtížné separace byl proto v dalším experimentu (Exp. č. 20) jako thiofil vyzkoušen trimetyl-fosfit, jelikož vznikající trimethyl-thiofosfát lze snadno odstranit azeotropickou destilací s ethanolem.¹⁵ Jako optimální množství trimethyl-fosfitu bylo použito 5 ekv. (Exp. č. 21), kdy bylo dosaženo excelentního výtěžku 92 %. Použití slabší báze, *N*-methylmorfolinu (Exp. č. 22) vedlo k výtěžku podstatně nižšímu, 61 % teorie.

V literatuře je známa transformace α -thioiminiové soli **45b** účinkem chloridačních činidel (SOCl₂/DMF nebo PCl₅/MeNO₂), přičemž reakčními produkty jsou tricyklické thiazoliové soli.⁶⁶

3-Brombenzofuran-2(3*H*)-on (**30**) byl připraven z 2-kumarononu (benzofuran-2(3*H*)-onu) účinkem dioxan dibromidu v diethyletheru za podmínek radikálové substituce (ozařování UV světlem), inspirovaný literaturou.²⁰² Krystalizace surového produktu ze směsi *n*-heptan/EtOAc, poskytla čistý bromderivát **30** ve výtěžku 49 % teorie.

Reakcí tohoto substrátu **30** s thiobenzamidem (**1a**) a thiobenzanilidem (**2a**) v ACN, acetonu a diethyletheru nebylo možné připravit stabilní α -thioiminiové soli. Po smísení těchto reagentů docházelo ve všech případech z pozvolnému rozkladu. Proto byla provedena řada experimentů, v rámci kterých byla ekvimolární směs 3-bromkumaron-2-onu (**30**) s thiobenzamidem/thiobenzanilidem (**1a/2a**) v ACN a DMF vystavena účinkům báze (TEA, DBU), thiofilního činidla (Ph₃P, (MeO)₃P) nebo jejich směsi, přičemž byly zopakovány všechny podmínky uvedené pro experimenty s 1-bromindan-2-onem (**29**) (viz **Tabulka 27**). Žádný z nich však bohužel nevedl k úspěchu, tedy transformaci mechanismem ECR. Účinkem báze dochází k rozkladu na složitou směs produktů, z nichž jako jedinný byl s využitím ESI-MS identifikován 3-sulfanylbenzofuran-2(3*H*)-on (*m/z* = 167 pro [M+H⁺]; pouze v případě reakce s thiobenzamidem). Účinkem thiofilních činidel na α -bromlakton **30** je majoritní reakční cestou redukce substrátu na 2-kumaranon.

5.3.7 Shrnutí reaktivity α -bromovaných amidů

Reakce α -bromamidů s thioamidy se ubírá dvěma hlavními směry, kterými jsou *Hantzschova* thiazolová syntéza a *Eschenmoserova* reakce. U 3-bromoxindolu (**6a**) byla již dříve naší výzkumnou skupinou^{127,128,204} pozorována ambivalentní reaktivita, tj. schopnost tvořit jak thiazol (kinetické řízení reakce), tak produkt ECR (termodynamické řízení reakce), přičemž reakci bylo možné řídit²²¹ polaritou rozpouštědla a teplotou.

Doposud diskutované zákonitosti mezi strukturou a reaktivitou výchozích látek při *Eschenmoserově* reakci ukazují, že nejen dříve popsany 3-bromoxindol (**6a**), ale i další α -bromované benzolaktamy (**15b**, **17a-b**) mají na rozdíl od ketonu **29** a laktonu **30** (L: CH₂ a O) unikátní schopnost poskytovat produkty této reakce s primárními thioamidy a to zpravidla bez přídavku thiofilního činidla a báze (**Schéma 58**). Jejich přídavek, běžný za standardních podmínek ECR, má na průběh reakce tímto mechanismem naopak negativní vliv, a způsobuje buď snížení výtěžku, nebo dokonce rozklad výchozích látek. Klíčová je i volba rozpouštědla. Namísto v literatuře doporučovaných^{5,16} chlorovaných rozpouštědel (DCM, CHCl₃) se osvědčila polární aprotická rozpouštědla – zejména DMF a v některých případech i ACN.

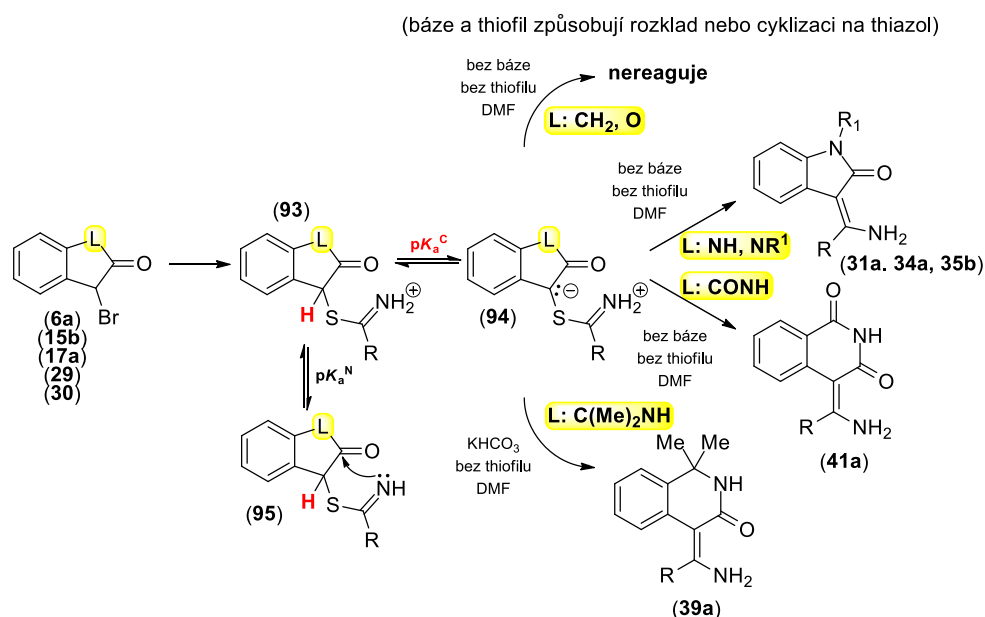


Schéma 58 – Obecný průběh ECR v závislosti na struktuře elektrofilní komponenty.

Ze srovnání s reaktivitou analogických α -brom(fenyl)acetamidů **28a-d** je zjevné, že samotné uspořádání Ph-CHBr-CO-N není pro zdárný průběh ECR jedinou podmínkou a klíčové je spojení uvedeného fragmentu do cyklické struktury. Produktem reakce acyklických α -bromamidů **28a-d** je vždy 2,5-diaryl-4-hydroxythiazol **42**, resp. thiazoliová sůl **43**, a reakci nelze zvrátit přítomností báze, ani silného thiofilu. Jak již bylo diskutováno v teoretické části této práce (viz kapitola 2.2), pro úspěšný průběh ECR je důležitá acidita vodíku intermediární α -thioiminiové soli (obecného vzorce **93**) na α -uhlíku (tedy pK_a^C) ale také na dusíku thioiminiové skupiny (tedy pK_a^N). Klíčovým *species* na cestě k produktům *Eschenmoserovy* reakce je totiž zwitteriontový intermediát **94** (**Schéma 59**).

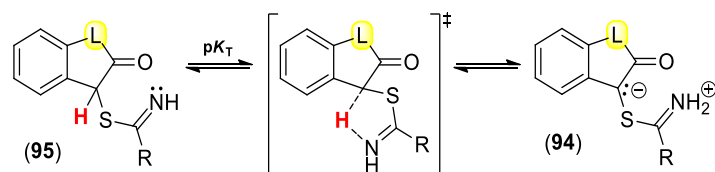
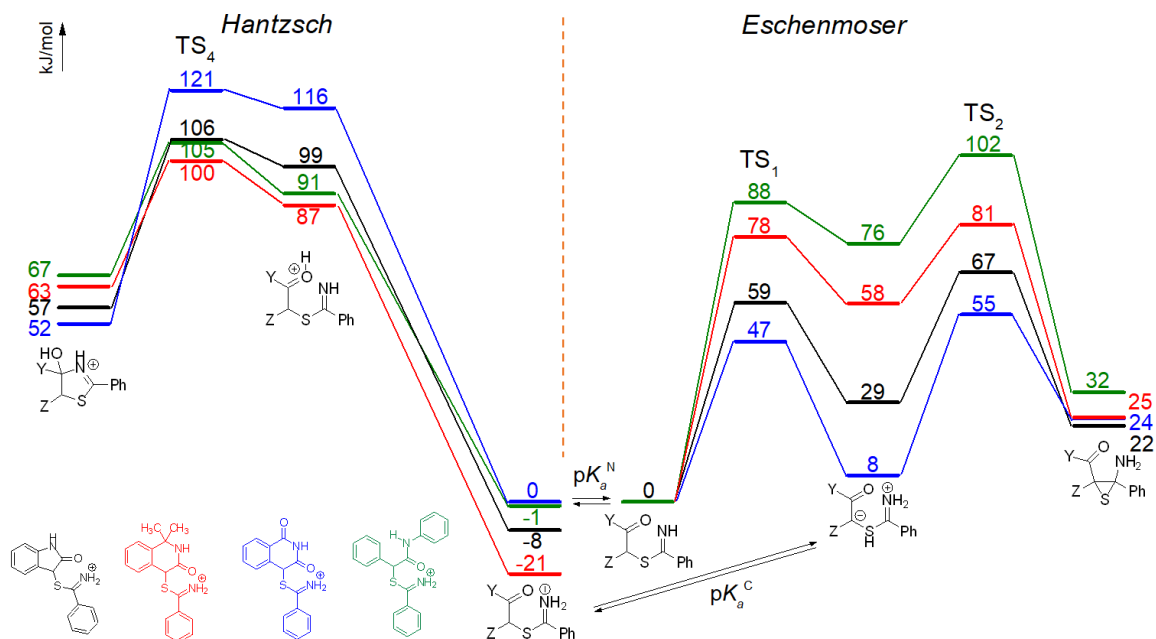


Schéma 59 – Vznik zwitterionického C_3 -aniontu přes 5-tičlenný TS.

Při disociaci protonu z dusíku α -thioiminiové soli **93** totiž vzniká neutrální α -imidothioát **95**, jehož iminoskupina již není dostatečně reaktivním centrem pro atak interního karbaniontu a naopak je nově vytvořeným nukleofilním centrem, které může atakovat karbonylovou skupinu. Tato reakční cesta se uplatňuje u necyklických amidů **28a-b**, laktonu **30**¹²⁸, ketonu **29**⁶⁶ a bez přítomnosti báze i u dimetylderivátu **15b** a oxindolu **6a** a vede tak k různým derivátům thiazolu. Kineticky je vznik **95** působením externí báze nepochybně rychlejší (deprotonace z elektronegativních atomů, jako je N, má rychlostní konstantu až $10^{10} \text{ l}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), než vznik **94** (deprotonace z uhlíku jsou obvykle pomalé). Nicméně **95** se může efektivně přeměňovat na reaktivní **94** intramolekulárním přenosem protonu z uhlíku na dusík přes termodynamicky výhodný 5-tičlankový tranzitní stav. Rovnováha mezi oběma intermediáty je kvantifikována hodnotou K_T (resp. $\text{p}K_T = \text{p}K^C - \text{p}K^N$), přičemž pro ECR je výhodná co nejvyšší hodnota K_T (co nejnižší $\text{p}K^T$). Energetický profil této rovnováhy, včetně kinetiky jejího ustavení, byl modelován pomocí kvantově-chemických metod (**Obrázek 12**, vpravo). Získané výsledky zcela korespondují s pozorovanou reaktivitou.



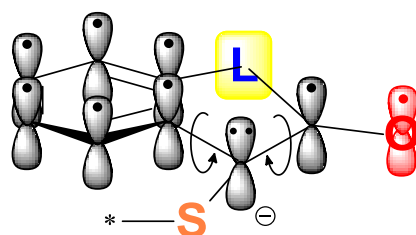
Obrázek 12 – Energetický diagram transformace α -thioiminiových solí odvozených od α -bromamidů **6a**, **15b**, **17a**, **28a** a thiobenzamidu (**1a**) cestou Hantzschovy thiazolové syntézy (vlevo) a mechanismem Eschenmoserovy reakce (vpravo). Výpočet na úrovni pravděpodobnosti B3LYP-D3/6-311++G(d,p) se zohledněním solvatace DMF (SMD).

Z energetického diagramu je jasně patrný trend postupného zvyšování pK_T , vedoucí ke stále nižší rovnovážné koncentraci pro ECR klíčového intermediátu **94**. Lze důvodně předpokládat, že tvorba intermediátu **95** z příslušné soli bude ve všech případech charakterizována zhruba stejnou hodnotou pK_a^N , protože periferní substituce na atomu síry na ni nebude mít podstatný vliv. To znamená, že klíčovým rozdílem musí být u jednotlivých solí jejich hodnota pK_a^C . Centrum acidity na uhlíku je mnohem blíže k té části skeletu, kde provádíme strukturní změny (linker L). Tomu odpovídá i pozorované pořadí reaktivity a vypočtené relativní energie zwitteriontu.

Nejsnadněji probíhá ECR u solí, odvozených od 4-bromisochinolindionů (**17a-b**), protože karbonylová skupina v *ortho*-poloze bude značně okyselovat ($-I$ i $-M$ -efektem) vodík na α -uhlíku. U solí odvozených od 3-bromoxindolu (**6a**) a 1,1-dimethyl-4-bromisochinolionu (**15b**) (zde se uplatní $+I$ efekt methylskupin) acidita na α -uhlíku postupně klesá a nejmenší je u solí odvozených z necyklických amidů, **28a-d**.

Dle výpočtů je vznik C-aniontu, tedy proces probíhající přes tranzitní stav TS_1 , energeticky nejvýhodnější pro imidothioát odvozený od 4-bromisochinolin-1,3(2*H*, 4*H*)-dionu (**17a**) ($\Delta G^\ddagger = 47 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) a 3-bromoxindolu (**6a**) ($\Delta G^\ddagger = 59 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). V případě oxindolu má vliv má také kruhové napětí – je známo^{266,267}, že C-acidita pětičlenných cyklů je vyšší než v případě šestičlennů nebo acyklických sloučenin. Pro analogické sloučeniny odvozené od 4-brom-1,1-dimethyl-1,4-dihydroisochinolin-3(2*H*)-onu (**15b**) a *N*-fenyl-2-brom(fenyl)-acetamidu (**28a**) byly určeny aktivační energie mohem vyšší, 78 resp. 88 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Trendy ve výpočtech plně odpovídají výše diskutovaným elektronickým efektům.

U α -thioiminiových solí odvozených od acyklických α -bromamidů **28a-d** kromě absence substituentu v *ortho*-poloze ke snížení acidity přispívá i entropický faktor (stupně volnosti vnitřní rotace) a nižší míra konjugace. Karbanionty odvozené od cyklických laktamů jsou planární (a rigidní) a jejich stabilizace rezonancí s přilehlým jádrem i karbonylem je velmi účinná, v případě isochinolin-1,3-dionu se navíc i karbonylová skupina polohy 1- účastní konjugace. U flexibilního karbaniontu amidu (linker L chybí) je míra rezonanční stabilizace menší (**Obrázek 13**).



L: NH, NR¹, NHC(CH₃)₂, NHC=O → rigidní konjugovaný systém

L: chybí → volná rotace okolo C–C snižuje míru konjugace

Obrázek 13 – Vizualizace konjugovaného systému ve zwitteriontech **94**.

Samotný atak karbaniontu na iminiovou skupinu (vznik thiiranu přes TS₂) již probíhá vcelku snadno – vypočtené hodnoty *Gibbsovy* energie jsou v rozmezí 26-47 kJ·mol⁻¹ a i celkové bariéry zahrnující předřazenou tvorbu reaktivního **94** jsou kromě amidu **28a** vcelku nízké (55-81 kJ·mol⁻¹).

„*Ab initio*“ byla prověřena i druhá z možných reakčních cest, *Hantzschova* thiazolová syntéza (**Schéma 60** a **Obrázek 12**, vlevo). Výpočtem bylo zjištěno, že na celkové energetické bariéře této reakční cesty se nejvíce podílí první reakční stupeň (přeměna **93** na **96**). Ten zahrnuje protontransfer z iminového dusíku na kyslík ($\eta_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{N-H}}^*$), a může tedy proběhnout jen v případě, že v reakčním systému není přítomna externí báze. Vzniká intermediát **96**, obsahující jak nukleofilní, tak elektrofilní centra – volnou aminoskupinu a protonovaný karbonyl. Právě protonace karbonylu je důvodem vysoké reaktivity ve smyslu adice nukleofilu, následná cyklizace vedoucí ke sloučenině **97** (probíhající přes TS₄) je velmi rychlá ($\Delta G^\ddagger = 5-15$ kJ·mol⁻¹). Vypočtené energetické bariéry jsou vyšší a rostou prakticky v opačném pořadí, než bylo vypočteno pro ECR - při této transformaci celkové (relativní) energetické bariéry klesají v pořadí **15b** > **17a** > **6a** > **28a**.

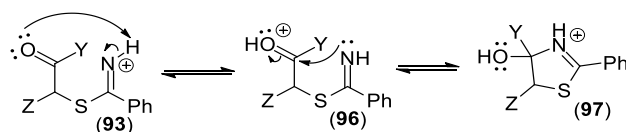


Schéma 60 – Klíčové kroky *Hantzschovy* thiazolové syntézy.

Na základě vypočtených reakčních profilů lze tedy formulovat závěr, že faktorem určujícím, zda reakce proběhne ve smyslu *Hantzschovy* thiazolové syntézy nebo *Eschenmoserovy* reakce je především N- a C-acidita α -thioiminiových solí **93**, tedy energetický rozdíl mezi protonovanou α -thioiminiovou solí **93** a imidothioátem **95** (pK_{a}^{N}) a energetický rozdíl mezi imidothioátem **95** a zwitterionickým C-aniontem **94** (pK_{a}^{C}). Absolutní hodnoty těchto disociačních konstant bohužel nejsou experimentálně zjištěitelné. Jejich stanovení pomocí

kvantových výpočtů také není zcela přesné, zejména kvůli nejistotě spojené s energií solvatovaného protonu.^{268,269} Výpočtem však lze získat dobrý odhad rozdílu relativních energií jednotlivých C-kyselin ve vztahu ke standardu, „nejkyselejší“ α -thioiminiové soli (odvozené od **17a**), přičemž zejm. vypočtené rozdíly v pK_a^C jsou značné – hodnoty disoціаčních konstant na α -uhlíku se od nejméně kyselého sloučeniny (odvozené od **28a**) liší o 15 řádů. Pozorované trendy v kyselosti α -thioiminiových solí **93** mohou být také vysvětlením, proč je v některých případech (zejm. v případě bromoxindolů (**6a-f**)) ECR preferována se vzrůstající polaritou rozpouštědla. Kyselost C-kyselin je mnohem nižší v ACN ve srovnání s dalšími polárními aprotickými rozpouštědly, jako například DMF nebo DMSO - rozdíl v hodnotě pK_a mezi ACN a DMF je 13 logaritmických jednotek.⁴⁹

5.4 Využití Eschenmoserovy reakce v syntéze léčiv s oxindolovým skeletem

Vzhledem k výborným výsledkům dosaženým u ECR 3-bromoxindolů (**6a-e**) s jednoduchými thiobenzanilidy (**2a-j**) se nabízí otázka možné aplikace této reakce v rámci syntézy strukturně složitějších sloučenin s 3-[amino(aryl)methyliden]oxindolovým skeletem. Příkladem takovýchto sloučenin jsou *Hesperadin* (**58h**) a *Nintedanib* (**59b**), látky s významnou inhibiční aktivitou vůči různým typům kináz, které byly zmíněny v úvodní části této práce (viz kapitola 2.4).

Ačkoliv existuje celá řada metod^{134,270–272} pro přípravu těchto sloučenin, v syntéze strukturně složitějších sloučenin farmakologického významu se ve větší míře uplatnil pouze jeden syntetický přístup (**Schéma 61**). Ten pro konstrukci uhlíkatého skeletu využívá oxindoly, jejichž amidická funkce je nejprve ochráněna, následuje reakce s orthoformiáty ve smyslu kondenzace. Výtěžek **98** (přes 2 stupně) se pohybuje v rozmezí cca 60 – 80 %. Intermediární *N*-chráněný (*E*)-3-[alkoxy(fenyl)methyliden]oxindol **99** poté podléhá nukleofilní vinylové substituci účinkem subst. anilinů, při které dochází k inverzi konfigurace na dvojně vazbě. Produkt substituce se neizoluje a je provedena „one pot“ deproteckce (pro acylovou chránící skupinu se nejčastěji používá piperidin) za vzniku finálního produktu, (*Z*)-3-[(arylamino(fenyl)]oxindolu **100**.

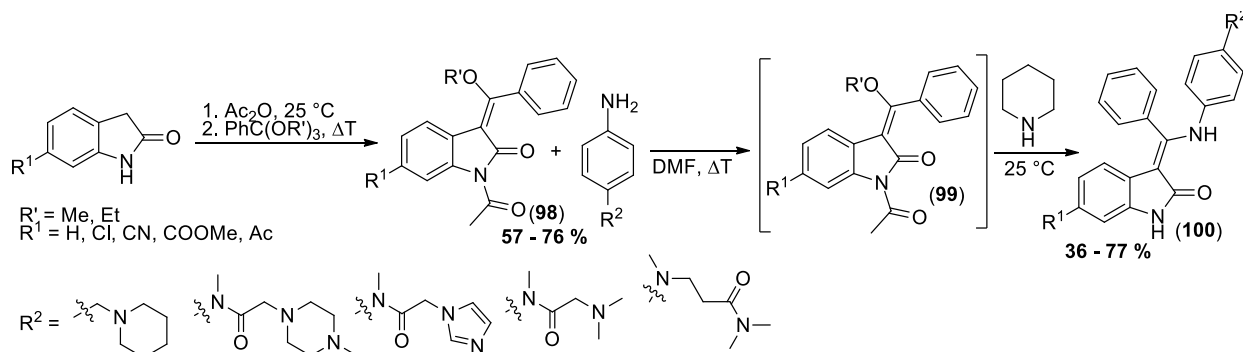


Schéma 61 – Standardní metoda přípravy farmakologicky významných (*Z*)-3-[(arylamino(fenyl)]oxindolů **100** dle literatury.^{132,133}

Inventorem této metody byla společnost *Boehringer Ingelheim*, resp. její skupina vedená *Geraldem Rothem*.^{130,132,133} Robustnost a obecnost tohoto přístupu a tolerabilita celé řady funkčních skupin pak byla postupem času ověřena při přípravě^{129,131,273} mnoha zástupců biologicky aktivních sloučenin tohoto strukturního typu.

Nejlepší výsledky dosažené při syntéze *Nintedanibu* (**59b**) popisuje patentová literatura. Například procesní patent²⁷⁴ popisuje přípravu této sloučeniny klíčovou kondenzací subst. (*E*)-methoxybenzylidenoxindolu **103** a aminem **56**, probíhající ve výtěžku 88 % (**Schéma 62**).

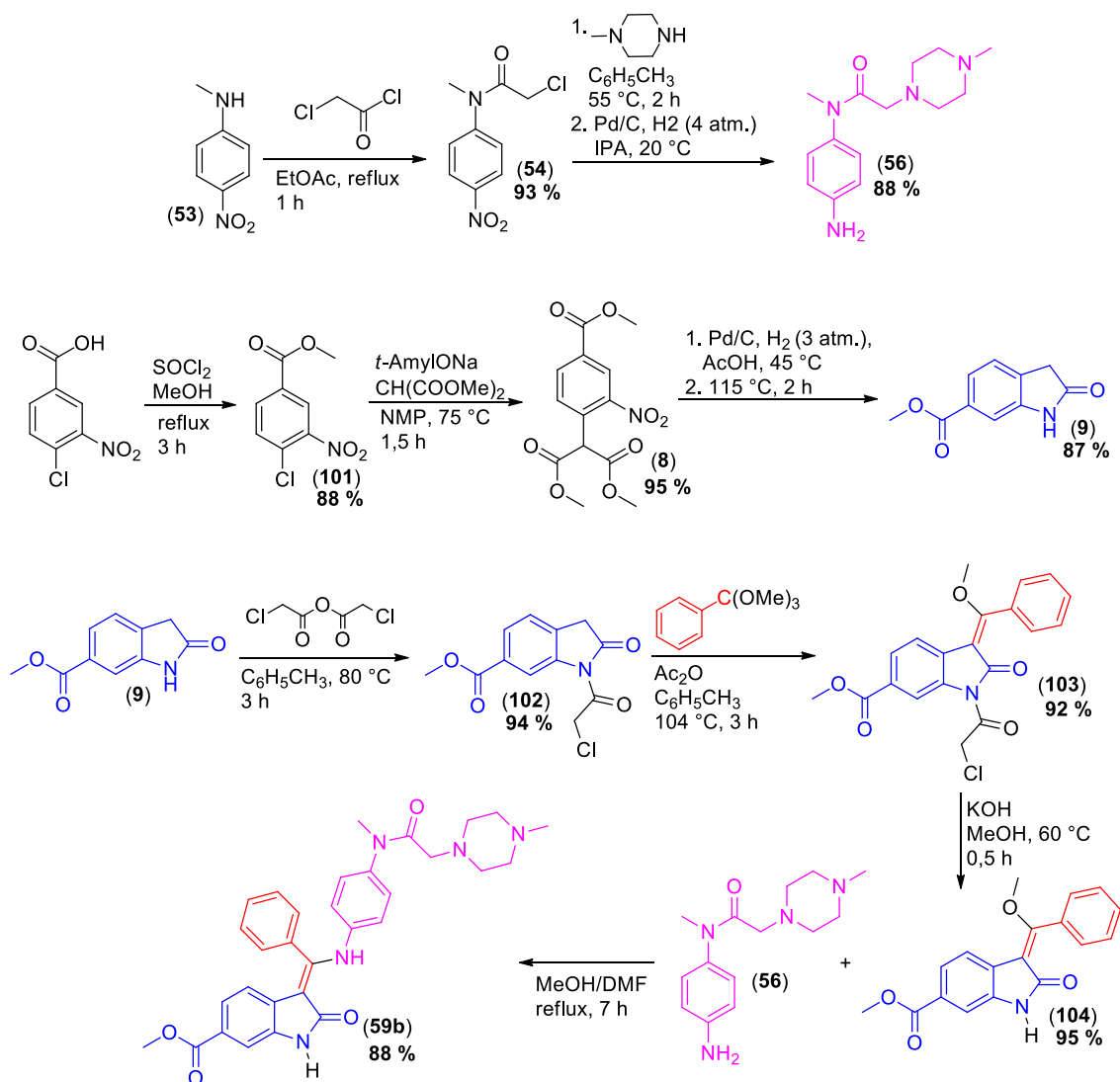


Schéma 62 – Procesní příprava Nintedanibu (**59b**).²⁷⁴

Literatura, zejména pak ta patentová, zmiňuje celou řadu variant této syntézy. Jednotlivé modifikace se liší v podmínkách posledního reakčního stupně^{275–277}, použitou odstupující skupinou^{131,181}, případně jsou zahrnuty alternativní způsoby²⁷⁸ konstrukce dvojné vazby v alkoxidovém intermediátu.

Naopak v případě syntézy *Hesperadinu* (**58h**), ačkoliv se jedná o látku běžně komerčně dostupnou, existuje pouze jeden literární zdroj²¹⁴ popisující její syntézu, opět se však jedná o patent (**Schéma 63**). Popsaný postup využívá analogických reakcí a je včetně výtěžků jednotlivých kroků uveden ve **Schématu 63**.

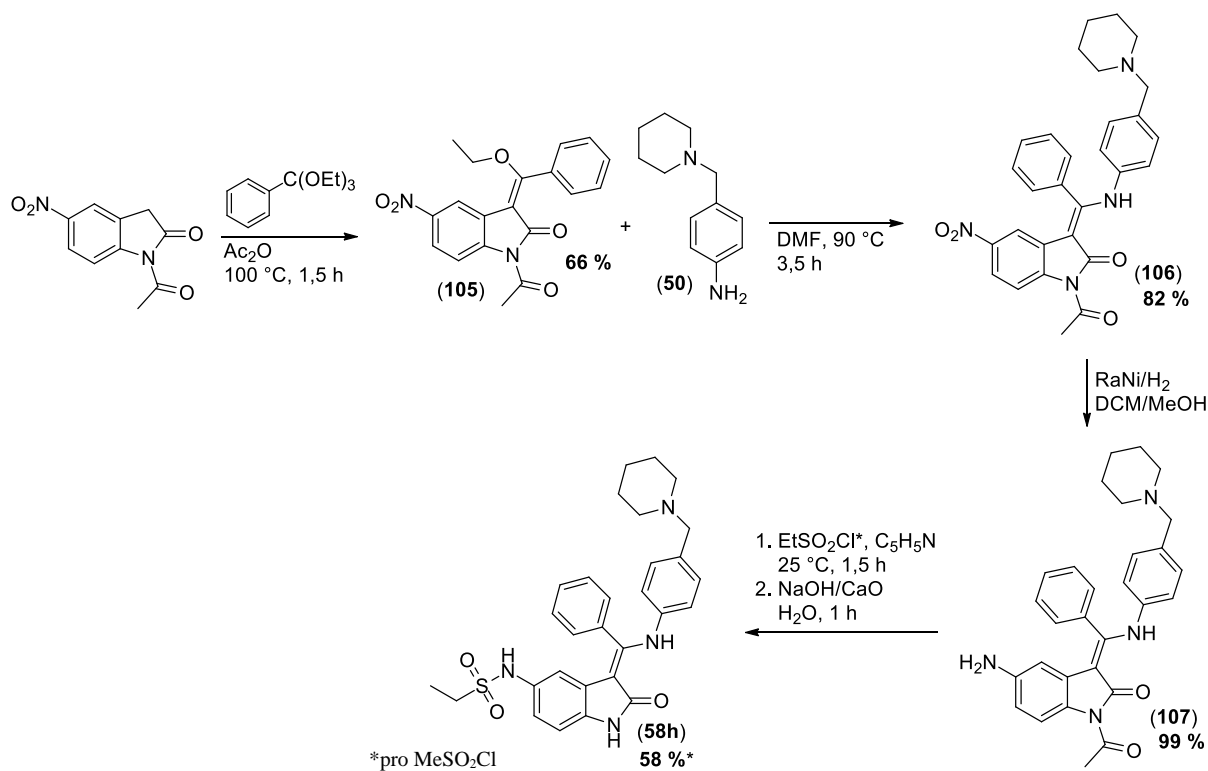


Schéma 63 – Syntéza Hesperadinu (**58h**).²¹⁴

Ze uvedených syntéz je zjevné, že konstrukce uhlíkatého skeletu vede vždy na stejné synthony (resp. jejich syntetické ekvivalenty) – v klíčové kondenzaci vystupuje oxindol jako d^2 -synthon, orthobenzoát jako a^1 -synthon. V následné vinylové substituci je pak z pohledu retrosyntézy alkoxybenzylidenový reaktant (**99** a analoga) a^2 -synthonem a anilínové komponenty d^0 -synthonem.

Na základě svých výsledků jsem navrhnul originální strategii přípravy *Nintedanibu* i *Hesperadinu* s využitím *Eschenmoserovy* reakce (**Schéma 64**). Tato strategie, využívající odlišného pořadí diskonekce vazeb, vede k synthonům a^2 (substituovaný 3-bromoxindol) a d^0 (sekundární thioamid). V případě *Nintedanibu* (**59b**) byl aplikován konvergentní přístup²⁷⁹ - v prvním retrosyntetickém kroku byla učiněna „*Eschenmoserovská*“ C–C diskonekce mezi sp^2 uhlíky, vedoucí k methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (**6h**) a derivátu thiobenzanilidu **52**. Zcela analogicky lze postupovat při retrosyntéze *Hesperadinu* (**58h**), s tím rozdílem, že samotné diskonekci C=C vazby předchází dvě obměny funkční skupiny na oxindolové části. Ty jsou nutné s ohledem na chemoselektivitu bromace a také na předpokládanou velmi omezenou rozpustnost²⁸⁰ reakčních intermediátů nesoucích ethansulfonamidový substituent. Diskonekce ve smyslu ECR pak vede na 3-brom-5-nitroxindol (**6e**) a derivát thiobenzanilidu **48**.

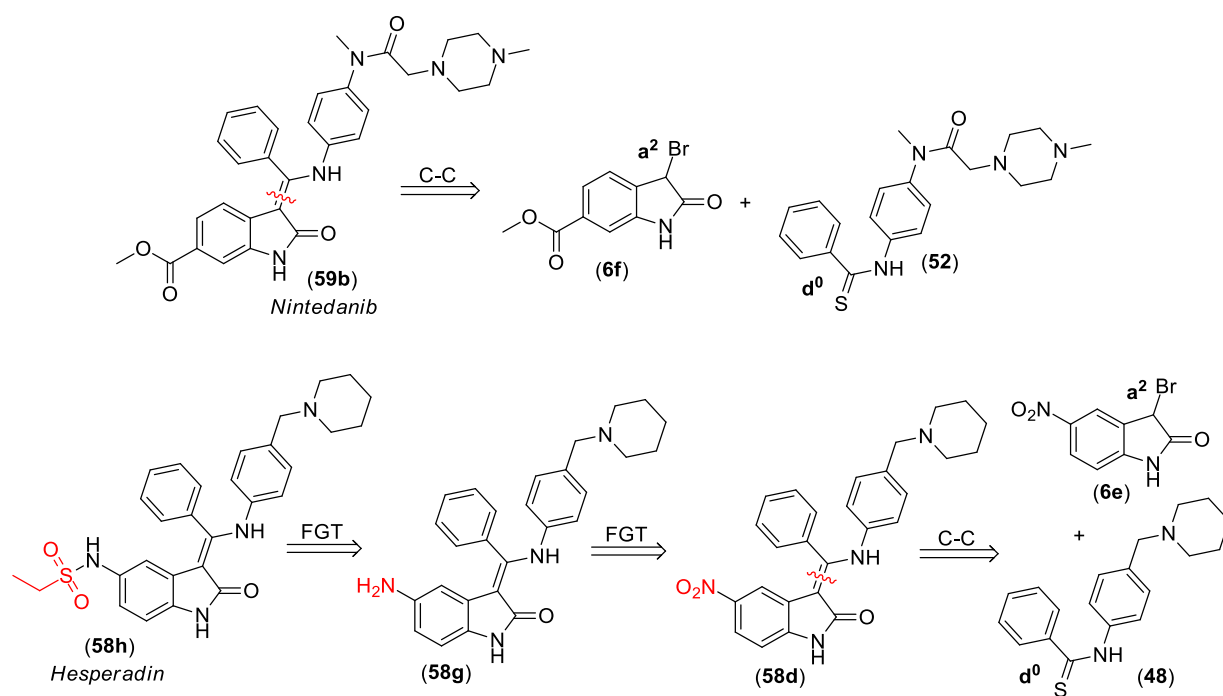


Schéma 64 – Retrosyntéza Nintedanibu (**59b**) a Hesperadinu (**58h**).

5.4.1 Syntéza methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (**6f**)

Retrosyntetická analýza, uvedená v předchozí kapitole ukázala, že potřebnou výchozí látkou je methyl-3-bromoxindol-6-karboxylát (**6f**), který však v literatuře doposud nebyl popsán. V rámci své práce a v návaznosti na předchozí práce popsané v literatuře jsem jako standardní metodu přípravy 3-bromoxindolů (**6a-e**) využíval tříkrokovou sekvenci, vycházející z isatinu.²²⁴ V rámci této reakční sekvence jsou však opakovaně používána činidla (hydrazin, hydroxid) a podmínky (vodné prostředí) nekompatibilní s esterovou skupinou. Navíc je tato sekvence poměrně zdlouhavá. Z uvedených důvodů jsem se tedy pokusil látku **6f** připravit přímou, jednokrokovou bromací odpovídajícího methyl-oxindol-6-karboxylátu (**9**).

Výchozí látka **9** byla připravena známým postupem ve čtyřech krocích ze 3-nitro-4-brombenzoové kyseliny. Ta byla v prvním kroku esterifikována²⁸¹ v systému $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$, (varianta *Fisherovy* esterifikace). Tato jednoduchá metoda poskytla odpovídající methylester **7** ve výtěžku 88 % teorie. Další dva kroky byly provedeny modifikovaným postupem popsaným v patentu²⁸² popisujícím procesní přípravu *Nintedanibu* (**59b**). První stupeň představovalo $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ na esteru **7**, jako nukleofilní komponenta byl použit karbanion odvozený od dimethyl-malonátu, jako báze byl použit *tert*-butoxid draselný (původní předpis uvádí použití *tert*-amylalkoholátu sodného a diethyl-malonát); reakce poskytla výtěžek 82 % teorie. Získaný 2-arylmalonát **8** byl dále redukován vodíkem na palladiu, v tomto kroku dochází k redukci aromatické nitroskupiny. Získaný anilinový meziprodukt **108**

nebyl izolován, ale po filtraci katalyzátoru dále transformován na finální produkt zahříváním k varu v kyselině octové, která byla použita jako rozpouštědlo v předchozím kroku. Za uvedených podmínek probíhá reakční sekvence zahrnující hydrolyzu, dekarboxylaci, nukleofilní atak dusíku na karbonylovou funkční skupinu, odštěpení methanolu za uzavření oxindolového cyklu, hydrolyzu druhé karboxylové funkce a finální dekarboxylaci. Popisovaným sledem reakcí, probíhajících v tzv. „one pot“ uspořádání, dochází ke vzniku methyl-oxindol-6-karboxylátu (**9**) ve výtěžku 81 % (zahrnujícím oba reakční kroky).

Pro klíčovou bromaci substrátu **9** byla vyzkoušena celá řada bromáčnických činidel za různých podmínek – elementární brom v CCl₄, *N*-bromsukcinimid a dioxan-dibromid v CHCl₃ a bromid měďnatý v EtOAc. Pouze poslední jmenované činidlo však poskytovalo požadovaný produkt monobromace do polohy 3-. V případě klasických bromáčnických činidel docházelo buď k neselektivní reakci za vzniku 3,3-dibromderivátu, k bromaci na jádro anebo ke vzniku polymerních produktů. Bromace s využitím CuBr₂ byla inspirována literaturou²⁸³ popisující přípravu 3,3-dibromoxindolu. Při optimalizaci bylo zjištěno, že pokud se namísto popsanych 4 ekv. bromáčnického činidla použijí pouze 2 ekvivalenty, je zastoupení produktu monobromace v surové směsi asi 65 - 70 % (dle ¹H NMR). Klíčové bylo zjištění, že pokud se reakce provede s přidavkem chloroformu, který se s tímto činidlem osvědčil jako kosolvent při analogické bromaci ketonů²⁸⁴, dochází ke značnému zlepšení chemoselektivity. Zastoupení reakčních produktů mono- a dibromace je velmi závislé na použitém poměru uvedených rozpouštědel, nejlépe se osvědčil objemový poměr EtOAc/CHCl₃ 8:3, kdy surová reakční směs obsahovala téměř výlučně (>90 %) monobromderivát (**6f**). Ten pak bylo v čisté formě možné izolovat filtrací surové směsi od balastních měďných solí a jednoduchou krystalizací ze směsi *n*-heptan/THF. Izolovaný výtěžek takto provedené reakce byl 86 % teorie. Pro samotnou bromaci je klíčová kvalita použitého CuBr₂. Činidlo²⁸⁵ nesmí obsahovat vodu, resp. oxybromid měďnatý, což bývá běžným jevem u starších a špatně skladovaných vzorků této látky.²⁸⁶ Obsah základní látky byl proto vždy ověřen argentometrickou titrací. Úspěšně provedené a reprodukovatelné bromace pak byly provedeny s CuBr₂ s obsahem Br⁻ stanoveným v rozmezí 70,97 – 71,24 % (teoretický obsah Br v CuBr₂ je 71,55 %). Naopak reakce provedená s látkou s obsahem 67,80 % Br téměř selhala. Namísto očekávaného produktu monobromace došlo ke vzniku velkého množství 6,6'-bis(methoxykarbonyl)isoindiga. Izolovaný výtěžek produktu bromace **6f** (chromatograficky) tak byl v rozmezí pouhých 25 - 35 %.

Klíčový methyl-3-bromoxindol-6-karboxylát (**6f**) byl tedy připraven celkem v pěti krocích (Schéma 65), kdy pro esterifikaci byla použita adaptace postupu popsaného²⁸¹ pro esterifikace strukturně příbuzných arylkarboxylových kyselin, další tři kroky obnášely optimalizaci již popsaných postupů a poslední krok představuje nová, originální cesta vedoucí k 3-bromovaným oxindolům. Celkový výtěžek látky **6f** byl 50 % (počítáno na kyselinu 3-nitro-4-brombenzoovou). S výjimkou posledního kroku jsou všechny předchozí stupně součástí patentované přípravy *Nintedanibu* (**59b**).

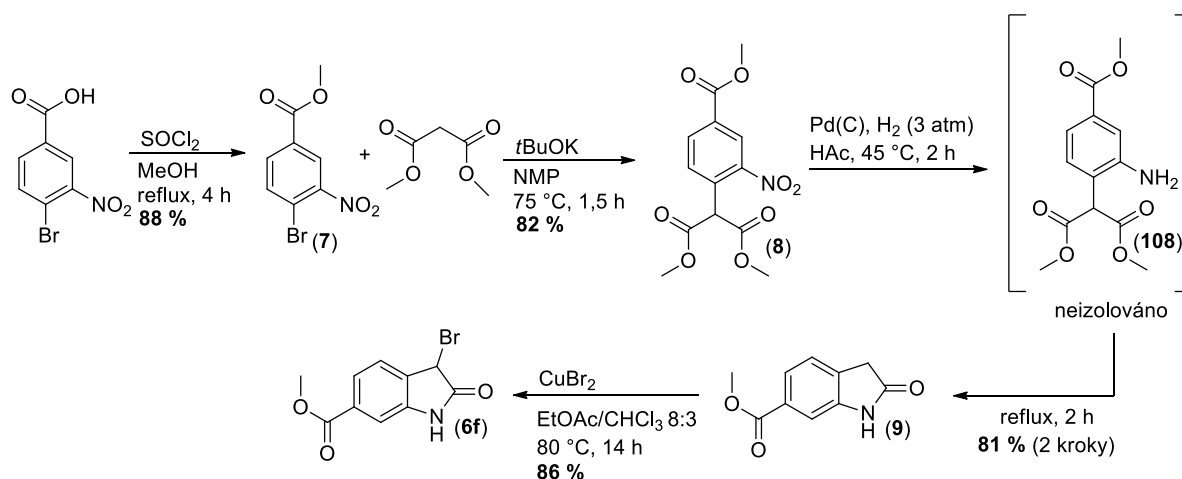


Schéma 65 – Syntéza methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (**6f**).

5.4.2 Syntéza „*Hesperadin thioamidu*“ (**48**)

Sekundární thioamid **48** byl připraven čtyřkrokovou syntézou z 4-nitrobenzylchloridu.

Nukleofilní substituce piperidinem s přidavkem ekvimolárního množství TEA jako báze²⁰⁹ poskytla surovou směs s obsahem *N*-(4-nitrobenzyl)piperidinu (**49**) asi 90 % čistoty (dle $^1\text{H NMR}$). Z důvodů problematické krystalizace byl produkt analytické čistoty získán sloupcovou chromatografií ve výtěžku 89 % teorie. S ohledem na potřebu pozdějšího zvětšení měřítka (*scale-up*) reakce však byla chromatografická separace nevhodná. Proto byl vyzkoušen postup, kde jako báze vystupuje piperidin v nadbytku.²⁸⁷ Tímto způsobem probíhá reakce prakticky kvantitativně a vznikající 4-nitrobenzylpiperidin (**49**) má bez další separace čistotu dostatečnou k provedení následujícího kroku.

Tím byla redukce aromatické nitroskupiny. První pokus o hydrogenaci na heterogenním katalyzátoru, palladiu na uhlíku²⁸⁸, skončil neúspěšně. Sledováním průběhu reakce GC-MS bylo zjištěno, že rychleji než redukce nitroskupiny probíhá (za podmínek uváděných citovanou literaturou) hydrogenolýza benzylové funkce. Hydrogenací 5,0 g (23 mmol) substrátu **49** a následným zpracováním reakční směsi bylo získáno 2,45 g (23 mmol, 98 %) piperidinu. Proto

bylo od redukce vodíkem upuštěno a bylo zvoleno alternativní činidlo, chlorid cínatý. Za podmínek popsanych v patentu²⁸⁷, tedy redukcí pomocí SnCl₂ v EtOH, byla po 48 h zjištěna konverze pouze asi 70 % (dle GC-MS). Postup byl proto modifikován přidavkem vodné HCl (v nadbytku) do reakční směsi, po 48 h byla zjištěna úplná (>99 % dle GC) konverze výchozího nitroderivátu **49**. Po zpracování byl získán odpovídající anilin **50** ve velmi dobrém výtěžku (97 %) a čistoty dostatečné k provedení dalšího kroku.

V něm byla provedena benzoylace aminové skupiny. K tomuto bylo použito standardních podmínek (benzoylchlorid/TEA v DCM). Po 16 h bylo v reakční směsi pomocí GC-MS prokázáno zreagování veškeré výchozí látky **50**. Po jednoduché krystalizaci byl získán odpovídající amid **51** ve výtěžku 70 % teorie.

Klíčovým krok v přípravě „*Hesperadin* thioamidu“ **48** představovala konverze amidické karbonylové funkce na thiokarbonylovou – thionace. Za tímto účelem byla vyzkoušena řada běžně používaných thionačních činidel (**Tabulka 28**), resp. reakčních podmínek, přičemž průběh reakce byl sledován s využitím GC-MS. Pokusy o thionaci amidu **51** byly zahájeny široce používaným sulfidem fosforečným (P₄S₁₀) v pyridinu²⁸⁹ (Exp. č. 1). To vedlo v relativně krátkém čase (1 h) ke zreagování veškeré výchozí látky, nicméně reakční směs obsahovala asi 20 % kontaminantu neznámé struktury. Pokus o thionaci s využitím aduktu P₂S₅ s Na₂CO₃ v THF²⁹⁰ (Exp. č. 2) vedl k postupnému vysrážení gelovité, pravděpodobně polymerní látky, což provázelo vymizení výchozí látky z reakční směsi; vznik produktu thionace nebyl vůbec pozorován. Thionace s využitím *Lawessonova* činidla²⁹¹ v toluenu (Exp. č. 3, 4) vedla k obdobné konverzi a zastoupení produktu jako při použití P₄S₁₀, ovšem byl třeba mnohem delší reakční čas (plná konverze po 30 h refluxu). Použití předem připraveného aduktu P₂S₅ na pyridin (Py₂P₂S₅)²²² v ACN (Exp. č. 5, 6) vedlo, stejně jako v případě P₂S₅ s Na₂CO₃, k postupnému znehodnocení části výchozí látky, přičemž thionace pokračovala velmi pomalu a s malou chemoselektivitou. Nejlepších výsledků bylo dosaženo použitím Py₂P₂S₅ v pyridinu. Za těchto podmínek byla již po 40 min. detekována úplná konverze výchozí látky, reakce také vykazovala nejlepší chemoselektivitu – dle GC byl již v surové reakční směsi zastoupen z 95 % pouze požadovaný produkt **48**.

Podmínky nalezené během optimalizační studie byly aplikovány pro syntézu thioamidu **48** ve větší navážce. Literatura²²² uvádí pro thionaci s využitím Py₂P₂S₅ nutnost vodné hydrolyzy vzniklých thiofosfátových vedlejších produktů, přičemž konečným produktem rozkladu je kyselina thiofosforečná. Za tímto účelem byly vyvinuty dvě metody zpracování surové směsi po thionační reakci. Při první z nich je hydrolyza provedena nalitím reakční směsi

do vody, po níž následuje standartní extrakce. Flash chromatografií byl získán produkt v dobrém výtěžku 79 % teorie (Zpracování A). Hydrolyza však může být provedena i malým množstvím vody přímo v reakční baňce. Surová směs se namísto extrakce před provedením chromatografie pouze zbaví pyridinu. Následnou chromatografií se získá produkt **48** ve výtěžku 86 % (Zpracování B), což odpovídá obsahu produktu v surové směsi detekované GC v předchozích experimentech. Tato metoda je vhodná zejména z důvodu omezení manipulace s hydrolytickými produkty thionační reakce. Při ^1H NMR analýze látky, získané odpařením frakcí z chromatografie, bylo pozorováno, že vzorek obsahuje signály s chemickými posuny, které odpovídají pyridinu, a to s integrální intenzitou odpovídající molárnímu poměru pyridinu vůči thioamidu přesně 1:1. Sušením vzorku za vakua ($50\text{ }^\circ\text{C}$, $<2\text{ mbar}$, 3 h) se obsah pyridinu nezměnil. Lze tedy předpokládat, že pyridin tvoří s látkou **48** stabilní adukt. Pyridin byl odstraněn rozpuštěním přečištěné látky v CHCl_3 a opakovanou azeotropickou destilací pyridinu s přidaným *n*-heptanem.

Z důvodů diskutovaných dále (viz kapitola 5.4.4) byla získaná látka **48** převedena na její hydrochlorid (**48·HCl**), a to prostým vytitrováním jejího methanolického roztoku vodnou HCl. Na rozdíl od metod obvykle užívaných v preparativní chemii (srážení báze z roztoku v Et_2O suchým HCl aj.) je metoda nenáročná na instrumentaci. Získaný hydrochlorid byl dvakrát odpařen ze směsi EtOH/toluen pro odstranění kyselých residuí.

Celkový výtěžek **48·HCl** zahrnující pět kroků byl 58 % teorie. Schéma provedené syntézy je znázorněno níže (Schéma 66).

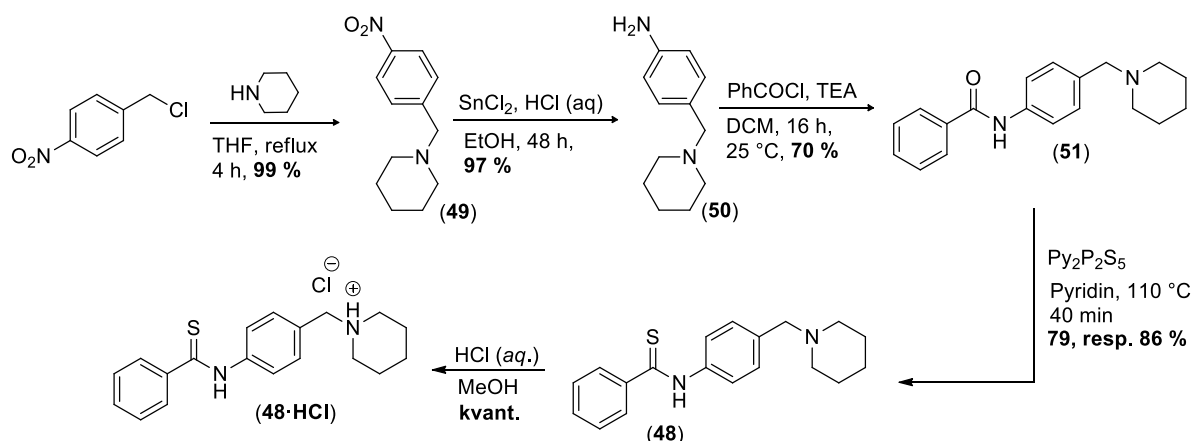


Schéma 66 – Syntéza „Hesperadin thioamidu“ **48**.

5.4.3 Syntéza Nintedanib thioamidu (52)

Na základě provedené literární rešerše a retrosyntetické analýzy byl jako meziprodukt pro syntézu Nintedanib thioamidu **52** zvolen anilinový derivát **56**, který byl využit i v první

popsané syntéze *Nintedanibu*.¹³² V současné době se používá i pro produkci tohoto léčiva v průmyslovém měřítku²⁸² a je i komerčně dostupný.

Pro přípravu klíčového thioamidu **52** připadají v úvahu dvě cesty. První z nich představuje dvoukroková syntéza spočívající v benzoylaci anilinového dusíku intermediátu **56** a následné selektivní thionaci látky **57**. Druhou cestou pak je přímá thioacylační reakce **56** na stejném atomu dusíku vedoucí k thiobenzamidovému derivátu **52** v jednom syntetickém kroku (**Schéma 67**).

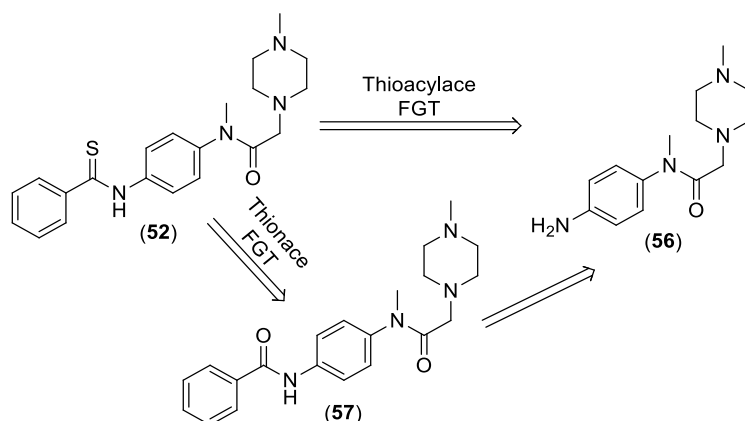


Schéma 67 – Retrosyntéza *Nintedanib* thioamidu (**52**).

Obě navržené metody však mají svá úskalí. Precedentem pro první zmíněnou, dvoukrokovou syntézu s amidickým meziproduktem, je práce *Bergmana*.²²² Ten demonstroval, že diazepin-5,11-dion, jako zástupce sloučeniny s dvěma rozdílně reaktivními amidickými centry, může být selektivně transformován na monothioderivát, přičemž přednostně reaguje sekundární amidická skupina. Za uvedených podmínek bylo možné připravit azepin-thion ve výtěžku 87 %, produkt dvojnásobné thionace vůbec nevznikal.

Kromě toho bylo v literatuře popsáno několik případů podobných selektivních thionací imidů²⁹², diimidů^{293,294} a pyrimidin-2,4-dionů.²⁹⁵ V literatuře popisovaná reaktivita je často v kontradikci, takže nezbylo než výše diskutovanou thionaci experimentálně prověřit.

Dále byla provedena rešerše thioacylačních reakcí, kterých je v literatuře popsána celá řada (**Schéma 68**). Použití thiobenzoylchloridu (**47f**), bylo zavrhnuto z důvodu jeho nestability a zdlouhavého procesu vedoucího k získání čistého reaktantu.^{296,297} Dále byla popsána řada případů^{206,298–300} aminolýzy methylesteru kyseliny dithiobenzoové (**47b**), nicméně ve všech popsáných případech bylo k aminolýze použito alifatických aminů a popisované reakční doby jsou dlouhé (řádově dny). Vzhledem k podstatně menší nukleofilně arylaminů lze předpokládat velice pomalý průběh reakce. Dalším zdrojem $C_6H_5C^+=S$ a¹ synthonu, nesoucího lepší

odstupující skupinu než thiolát, je 2-benzothiazolyl-dithiobenzoát³⁰¹ (**47c**). Jde o thioacylační činidlo s dobrou reaktivitou (doba reakce s alif. aminy je cca 1 min, doba reakce s arylaminy řádově hodiny). Toto činidlo bylo s úspěchem použito³⁰² i v případech, kdy selhaly pokusy o thioacylaci *S*-alkylestery dithiokarboxylových kyselin. Systémem pro thioacylace aminů je reakce využívající dibenzyl disulfid za přítomnosti oxidačního činidla (DMSO; v redox. systému se redukuje na dimethylsulfid) a katalyzátoru. Reakce byla popsána s využitím jodu^{303,304} jako katalyzátoru, moderněji pak za katalýzy sírou.³⁰⁵ Další možnou thioacylační metodu představuje použití dithiobenzoyldisulfidu (**47e**). Ač byly v literatuře³⁰⁶ popsány aminolýzy tohoto činidla, nevýhodou jsou nízké výtěžky (okolo 50 %), pokud je nukleofilem arylamin. Dalším záporem tohoto činidla je nízká „atom economy“, jelikož je při thioacylační reakci předána anilinovému substrátu pouze polovina molekuly thioacylačního činidla. Zdroj $C_6H_5C^+(=S)$ synthonu představují i bis(thioacyl)sulfidy^{302,307} (např. **47d**). Výtěžky thioamidů získaných aminolýzou tohoto činidla jsou uspokojivé (ca 60 – 90 %), pro získání čistého činidla je však nutno použít přečištěnou kyselinu dithiobenzoovou získanou kyselou hydrolyzou piperidiniových solí dithiokyselin²⁰⁷, tudíž je její experimentální získání poněkud složité.

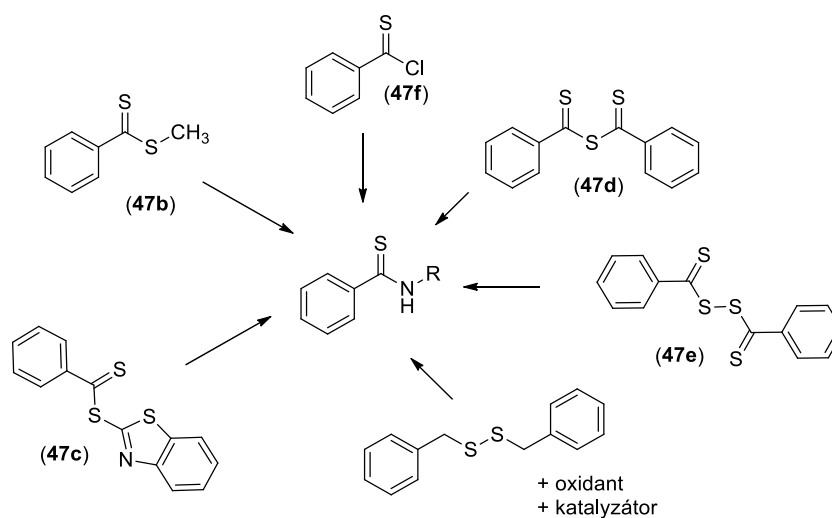


Schéma 68 – Přehled popsaných thioacylačních reakcí.

Syntéza anilinového derivátu **56** byla zahájena S_NAr s 4-fluornitrobenzenem jako výchozí látkou. Jako nukleofilní komponenta byl použit methylamin ve formě hydrochloridu, ten byl na volnou bázi převeden „*in situ*“ reakcí s uhličitanem draselným, který zároveň vystupoval jako báze pro tento reakční systém. Reakce provedená v suchém DMSO při 70 °C poskytla po 14 h reakčního času *N*-methyl-4-nitroanilin (**53**) v téměř kvantitativním výtěžku. Vzhledem k vysoké reakční koncentraci (1,8 mol/l) a přítomnosti heterogenních reaktantů (a vzniklé balastní soli) bylo nutné efektivní míchání výkonným hřídelovým míchadlem. Následovala acylace anilinového dusíku chloracetylchloridem. Jako rozpouštědla bylo využito

toluenu. Zajímavostí na provedené reakci je absence jakékoliv báze – reakce je řízena rozpustností chlorovodíku, který vzniká jako vedlejší produkt. Za použité reakční teploty (100 °C) je malá, dochází tak k odtékání tohoto vedlejšího produktu a tím k posunutí rovnováhy směrem k produktům. Po 2,5 h reakčního času již nebylo možné pomocí TLC detekovat žádnou výchozí látku. Po zpracování reakční směsi a jednoduché krystalizaci z vodného ethanolu byl získán chloracetamid **54** v dobrém výtěžku 81 % teorie. Následovala nukleofilní substituce atomu chloru; jako nukleofilní komponenta byl použit *N*-methylpiperazin v nadbytku, takže fungoval zároveň jako báze. Během reakce provedené v toluenu došlo k průběžnému vysrážení *N*-methylpiperazinium chloridu, ten byl po zreagování veškeré výchozí látky (2,5 h při 60 °C) odstraněn filtrací na vakuu. Vzniklý nitroderivát **55** nebyl izolován, po odpaření větší části rozpouštědla byl přidán isopropylalkohol a byla provedena hydrogenace za katalýzy palladiem na uhlíku. Po 3 h reakčního času při 3 atm. již nedocházelo k další absorpci vodíku, reakce byla proto ukončena a použitý katalyzátor odstraněn. Oproti v literatuře uvedenému postupu však nebyla takto získaná reakční směs odpařena do sucha (to vedlo ke vzniku olejovitého produktu čistoty asi 85 % (dle ¹H NMR), který bylo nutné dále čistit krystalizací). Namísto toho byla část rozpouštědla odpařena, přidán antisolvent (Et₂O) a směs ponechána krystalizovat. Tímto způsobem byl získán anilin **56** ve formě krystalické látky v chemické čistotě dostatečné (> 95%) k použití do dalších reakcí.

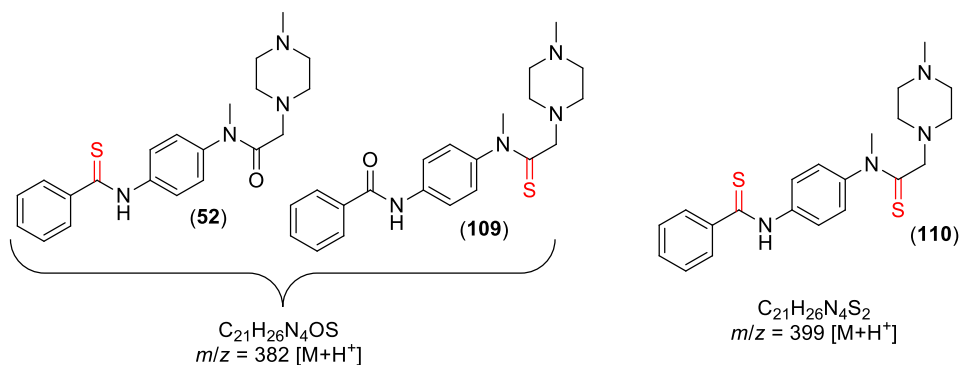
Dále byla prověřena první z navržených cest vedoucích k thioamidickému derivátu **52**, a to benzoylace s následnou selektivní thionací.

Jako nadějná se zprvu jevila klasická *Schottenova-Baumannova* benzoylace, využívající dvoufázové provedení v systému toluen/voda.³⁰⁸ Vzhledem k tomu, že výchozí anilin **56** je dobře rozpustný ve vodě a obsahuje bazická centra (piperazinová), nebyla při reakci použita externí báze. Konverze výchozí látky však při použití jednoho ekvivalentu benzoylchloridu byla nízká (<40 %). Při použití 3 ekvivalentů benzoylačního činidla se sice výrazně zlepšila, avšak zbytky výchozího aminu (**56**) nebylo možné odstranit žádnou z běžných metod (krystalizace, chromatografie) a to ani po předchozím převedení na dihydrochlorid. Další pokus o benzoylaci anilinového derivátu **56** benzoylchloridem byl proveden v THF za přítomnosti TEA, ale také nebyl úspěšný z důvodu nízké konverze. Lepších výsledků bylo dosaženo při provedení reakce v dichlormethanu. I zde však teprve zvýšení přebytku TEA (na 3 ekvivalenty) vedlo k úplné konverzi výchozí látky (dle TLC) na produkt benzoylace. Jako problematická se ukázala separace produktu **57**. Po promytí reakční směsi vodou a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (z důvodu odstranění residuí kyseliny benzoové) bylo získáno

jen asi 30 % teoretického výtěžku, protože většina produktu díky jeho velké rozpustnosti ve vodě zůstala v promývacím matečném louhu. Ani opakovaná extrakce vodného roztoku DCM nevedla k cíli a proto byla pro extrakci na základě literární inspirace³⁰² zvolena ternární směs voda/MeOH/DCM a promývání bylo prováděno nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve vodě. Tímto způsobem byl získán surový amid **57**, který byl následně dočištěn chromatografií. Ta vedla k získání čistého **57** výtěžku 92 % teorie.

Následně byly provedeny pokusy o selektivní thionaci získaného amidu **57**. Na základě literatury byl k tomuto účelu použit $\text{Py}_2\text{P}_2\text{S}_5$, u něhož je uváděna vysoká atomová ekonomie – pro thionaci jsou využitelné čtyři z pěti přítomných atomů síry. Z důvodu zamezení vzniku produktu dvojnásobné thionace bylo proto při úvodních pokusech použito pouze 0,25 ekvivalentu thionačního činidla v různých rozpouštědlech a při různých teplotách (pyridin, 110 °C; ACN, 70 °C a dimethylsulfon, 140 °C). Reakce byly průběžně monitorovány s využitím TLC a ESI-MS.

Reakce provedená v pyridinu dle TLC poskytla při neúplné konverzi výchozí látky dva produkty v poměru zhruba 1:1, se stejnou molekulovou hmotností ($m/z = 383$); odpovídající sumárnímu vzorci $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$. Ten odpovídá oběma produktům monothionace **52** a **109** (**Obrázek 14**) a ukazuje tak na špatnou chemoselektivitu reakce. Vznik produktu dvojnásobné thionace **110** ($m/z = 398$) nebyl pozorován.



Obrázek 14 – Možné produkty thionace amidu **57**.

Přidání thionačního činidla k roztoku amidu **57** v ACN vedlo k téměř okamžitému odbarvení reakční směsi a vzniku nerozpustné látky medovité konzistence. Obdobné chování bylo již dříve pozorováno³⁰⁹ při thionacích substrátů s bazickými (nukleofilními) centry. Dostupnými analytickými metodami se nepodařilo zjistit strukturu vzniklých produktů, avšak na základě informací z literatury lze očekávat struktury, u nichž je nukleofilní dusík pevně navázán na atom fosforu, např. **111**. Některé termodynamicky stabilní adukty

N-nukleofilů na polarizované vazby P=S jsou v literatuře známy.^{310–312} Jednu z možných, avšak nepotvrzených struktur vzniklého produktu (**112**) znázorňuje **Schéma 69**.

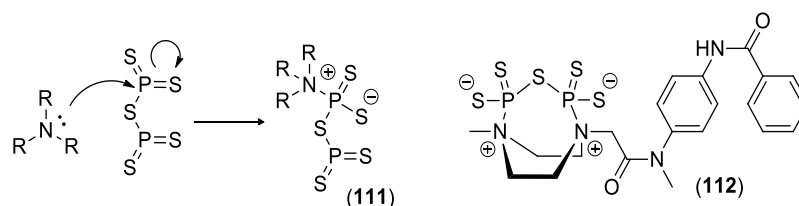
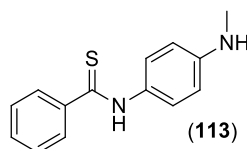


Schéma 69 – Schéma adice *N*-nukleofilů na sulfid fosforečný a strukturní vzorec možného produktu **112**.

Jako poslední rozpouštědlo pro thionace byl testován dimethylsulfon. Reakce byla provedena při vyšší teplotě než v předchozích případech (140 °C, b.t. dimethylsulfonu je 109 °C²²²). Za těchto podmínek však docházelo k rozkladu a v reakční směsi vůbec nebyl detekován produkt mono-, resp. dithionace. NMR analýza majoritního produktu ukázala absenci *N*-methylpiperazinového substituentu, což naznačuje hydrolyzu.

S využitím hmotnostní spektrometrie bylo zjištěno, že vzniklá látka má $m/z = 241$, což definitivně potvrdilo hydrolyzu amidu. Zároveň byl prokázán fakt, že amidická funkce byla úspěšně thionována. Strukturní vzorec vzniklé sloučeniny - 4'-(*N*-ethylamino)thiobenzanilidu (**113**, **Obrázek 15**) - je znázorněn na obrázku níže.



Obrázek 15 – Strukturní vzorec sloučeniny vzniklé thionací v Me_2SO_2 .

Vzhledem k neúspěchu při selektivní thionaci amidu **57** byla pozornost dále věnována pouze přímé thioacylační reakci anilinového derivátu **56**.

Za účelem zjištění vhodných podmínek pro thioacylaci anilinu **56** byly provedeny experimenty v semimikropreparativním měřítku (1 mmol) s řadou činidel (**47b-e**) diskutovaných v úvodu této kapitoly. Ty byly vyhodnoceny s využitím ¹H NMR (viz **Tabulka 29** v experimentální části). *S*-Methyl-dithiobenzoát (**47b**), pro který jsou v dichlormethanu za nukleofilní katalýzy popsány²⁹⁸ thioacylace primárních alifatických aminů (s katalýzou 10 mol% DMAP), je vůči tomuto arylaminovému substrátu **56** nereaktivní (Exp. č. 1). Za podmínek kyselé katalýzy CF_3SO_3H ²⁹⁹ v polárním protickém methanolu taktéž (Exp. č. 2). Stejně tak použití *Lewisových* kyselin – $ZnCl_2$ a $La(OTf)_3$ dopadlo bez úspěchu (Exp. č. 3,4). Vzhledem k tomu, že pro reakci je předpokládán vznik nabitého TS, byla reakce vyzkoušena bez katalýzy v silně polárním DMF, za zvýšené teploty (100 °C). V případě jednoho

ekvivalentu dithiobenzoátu **47b** byla po 60 h reakčního času zjištěna konverze 55 %, přičemž reakce probíhala i bez katalýzy s dobrou chemoselektivitou (Exp. č. 5). Zvýšení přebytku **47b** na dvojnásobek teoreticky potřebného množství (Exp. č. 7) vedlo po stejném čase ke kvantitativní konverzi výchozí látky, přičemž produkt **52** byl zastoupen z více než 95 %. Další zvýšení přebytku činidla **47b** na 4 molové ekvivalenty vedlo ke stejnému výsledku již po 40 h (Exp. č. 7). Další zvýšení polaroty prostředí (DMSO) však provázelo značné zhoršení chemoselektivity; byl pozorován vznik nežádoucích produktů neznámé struktury (Exp. č. 8). Reakce provedená v DMF/DMSO s přidavkem ekvimolárního množství DBU vedla buď k dalšímu zhoršení chemoselektivity (v případě DMSO, Exp. č. 9), nebo, poněkud překvapivě, ke snížení reakční rychlosti (v případě DMF, Exp. č. 10). Vliv přidavku kyselých i bazických katalyzátorů na reakci tak lze hodnotit jako negativní. Dalším vyzkoušeným činidlem byl *S*-(benzothiazol-2-yl)-dithiobenzoát (**47c**), kterého bylo použito 1,5 ekv.³⁰¹ Ve směsi DMF/DCM (ohřev v silnostěnné zkumavce s PTFE šroubovacím uzávěrem) byla již po 12 h reakčního času při 60 °C zjištěna kvantitativní konverze výchozí látky, a to se stejně dobrou chemoselektivitou, jako v případě **47b** (Exp. č. 11). Výhodou tohoto činidla je tedy vyšší reaktivita a s ní spojený kratší reakční čas. Nevýhodou je naopak nesnadná příprava, resp. dostupnost. Pokusy o thiobenzoylaci v systému dibenzylsulfid/I₂^{303,304} (Exp. č. 12) a dibenzoyldisulfidem (**47e**)^{307,313} (Exp. č. 13) vedly pouze k úplnému rozkladu výchozí látky.

Hodnocení výsledků reakcí bylo ve všech případech provedeno pomocí ¹H NMR, a to srovnáním integrálních intenzit signálů *p*-substituovaných jader výchozí látky ($\delta = 6,67$ resp. 6,92 ppm) a produktu ($\delta = 7,25$ ppm), které byly od zbytku signálů dobře separovány. Spektrum v příloze (**Obrázek D9**) demonstruje příklad vyhodnocení vč. přiřazení jednotlivých signálů v oblasti aromatických posunů. Jednotlivé zastoupení složek reakční směsi je v tabulce uváděno po zaokrouhlení a s přesností na 5 % (z důvodu odchylky integrace ¹H NMR spekter).

Z výsledků uvedených v **Tabulce 29** vyplývá, že nejefektivněji může být požadovaný thioamid **52** připraven thiobenzoylací s použitím nadbytku *S*-methyl-dithiobenzoátu (**47b**). Druhou, alternativní cestou, je reakce s činidlem **47c**, které obsahuje lepší odstupující skupinu. Reakce poskytuje srovnatelný výtěžek produktu **52** za podstatně kratší reakční čas.

Výsledky popsanych experimentů byly dále aplikovány v přípravě thioamidu **52** v preparativním měřítku (15 mmol). Jako thioacylační činidlo byl, s ohledem na lepší syntetickou dostupnost (oproti **47c**) použit methyl-dithiobenzoát (**47b**) v množství 3 molových ekvivalentů. Reakce byla sledována s využitím ESI-MS, k vymizení signálu výchozí látky ($m/z = 263$) došlo po pěti dnech při 100 °C. Reakční směs byla po odpaření DMF zpracována

metodou flash LC bez kotvení na silikagelu, na počátku chromatografie byl k eluci použit čistý EtOAc (produkt se v mobilní fázi bez MeOH a amoniaku neeluuje), což vedlo k regeneraci nadbytečného dithioesteru **47b** (bylo získáno 38 % teoretického množství). Následná eluce mobilní fázi s vysokou polaritou vedla k získání produktu thioacylace **52** v dobrém výtěžku 86 % teorie.

Z důvodů diskutovaných dále (viz kapitola 5.4.4) byly i pro tento thioamid (**52**) zkoumány možnosti převedení na kvarterní amoniové soli. Bylo zjištěno, že pokud se k suspenzi **52** v IPA přidají 2 ekvivalenty vodné HCl, dojde k acidobazické reakci pouze částečně a produktem je nestechiometrický hydrochlorid (1,4 molekuly HCl na 1 molekulu **52**; vypočteno na základě provedené elem. analýzy). Tento problém byl vyřešen homogenizací roztoku před přidáním kyseliny, toho bylo dosaženo provedení neutralizace v systému IPA/MeOH s přidavkem asi 2 % vody. Po přidání dvou ekvivalentů vodné HCl dojde ke krystalizaci stechiometrického dihydrochloridu (opět hodnoceno dle elem. analýzy), výtěžnost tohoto procesu byla 86 % teorie. Zároveň tím dochází k odstranění přítomných nečistot (cca 5 %), které nebylo možné v předchozím kroku odstranit chromatograficky. Výsledný dihydrochlorid **52·2HCl** je však velmi špatně rozpustný v polárních aprotických rozpouštědlech – v ACN (100 mg ve více než 50 ml za refluxu) i DMF (100 mg se rozpustí v 8 ml při 60 °C), což limituje jeho použití v ECR. Proto byly experimentálně prověřeny možnosti převedení volné báze **52** na další soli kyselin s málo bazickým i nukleofilním aniontem. Methansulfonát je velmi hygroskopický a prakticky s ním nelze manipulovat na vzduchu. Při reakci volné báze **52** s kyselinou trifluormethansulfonovou dochází k rozkladu a s kyselinou *p*-toluensulfonovou se nepodařilo připravit stechiometrický bis(*p*-toluensulfonát). Teprve s pomocí kyseliny trifluoroctové byla připravena sůl **52·2TFAc** vykazující velmi dobrou rozpustnost v rozpouštědlech vhodných pro provedení následujícího kroku. Tato sůl byla připravena jednoduchým přidáním kyseliny trifluoroctové k suspenzi thioamidu **52** v IPA. Následovala mírně exothermní reakce spojená s homogenizací roztoku, po chvíli došlo ke spontánní krystalizaci stechiometrického bis(trifluoracetátu) **52·2TFAc** ve výtěžku 84 % teorie. V ACN se této soli rozpustí asi jen 25 g·l⁻¹ za laboratorní teploty, kdežto v DMF lze při stejné teplotě rozpustit zhruba 400 g·l⁻¹.

Klíčový intermediát pro syntézu *Nintedanibu* (**52·2TFAc**) byl připraven v celkem šesti krocích s celkovým výtěžkem 42 % teorie. Celkové schéma provedené syntézy je zobrazeno níže (**Schéma 70**).

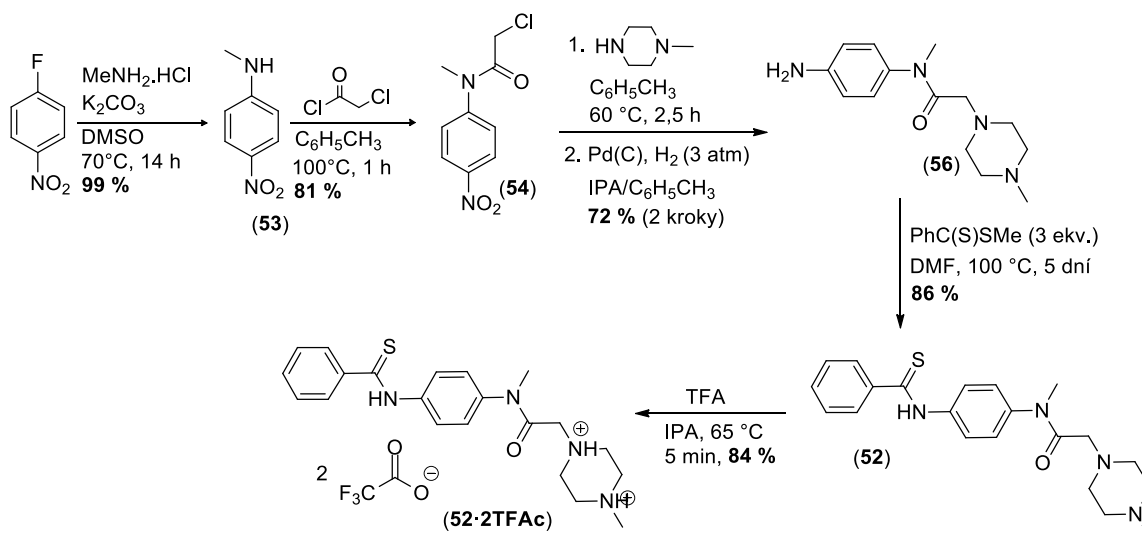


Schéma 70 – Syntéza „Nintedanib thioamidu“ (52·2TFAc).

5.4.4 Syntéza Hesperadinu (58h) a jeho analogů (58a-g)

Úvodní pokus o *Eschenmoserovu* reakci thioamidu **48** s 3-bromoxindolem (**6a**) v DMF za laboratorní teploty dopadl neúspěšně. Po smísení roztoků došlo v krátkém čase ke zčernání reakční směsi, provedená TLC analýza prokázala úplné vymizení 3-bromoxindolu (**6a**), výchozí thioamid však byl v reakční směsi přítomen v nezměněné formě, následnou chromatografií bylo získáno 80 % jeho počátečního množství. Jako další reakční produkt byl izolován derivát isoindiga. Jako příčina problému byla identifikována bazicita výchozího substrátu **48**, jelikož tento obsahuje bazický piperidinový dusík. Mechanismus vzniku isoindiga může zahrnovat kombinaci nukleofilní substituce a eliminace α -thioiminiové sole diskutované dříve (viz cesta c ve *Schématu 36*), nicméně literatura popisuje i labilitu samotných (subst.) 3-bromoxindolů v bazickém prostředí.^{128,314,315} Přítomností báze dochází k deprotonaci v poloze 3 oxindolového cyklu (vodík je „okyselován“ benzenovým jádrem, atomem bromu i karbonylovou funkcí). Následuje nukleofilní substituce, kdy jako nukleofil vystupuje tento C-aniont a jako elektrofilní komponenta další molekula 3-bromoxindolu. Tím dochází ke zdvojení oxindolového skeletu za vzniku **114**. Následná eliminace bromovodíku vede ke vzniku konjugovaného systému. Schéma popisované reakce je znázorněno níže (*Schéma 71*).

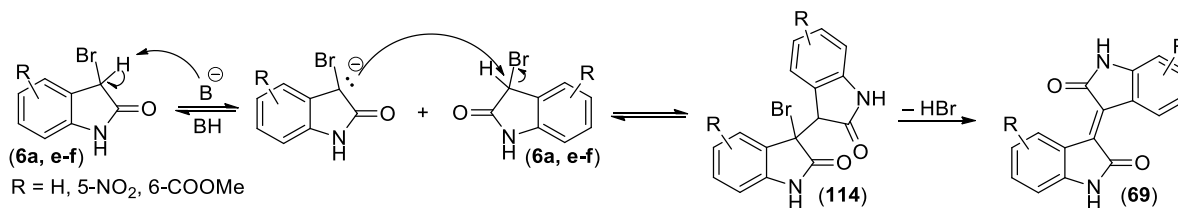


Schéma 71 – Vznik isoindiga (69) z 3-bromoxindolu (6a) účinkem báze.

Tato teorie byla ověřena dvěma pokusy, kdy byl k roztoku 3-bromoxindolu (**6a**) v ACN ($0,5 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$) přidán TEA nebo *N,N'*-dimethylpiperazin (shodně 1 ekv.). To vedlo ve velmi krátkém reakčním čase (5 min) k vysrážení černé látky, identifikované s využitím ^1H NMR jako příslušné isoindigo (**69**), které v obou případech vzniklo v téměř kvantitativním výtěžku (>95 % teorie).

Vzhledem k tomu, že při úvodní reakci nebylo izolováno kvantitativní množství výchozí látky **48**, lze usuzovat na degradaci elektrofilní komponenty reakce oběma z výše diskutovaných mechanismů, probíhající paralelně – produktem eliminace α -thioiminiové soli je tak pravděpodobně nitril odvozený od thioamidu; tento se však nepodařilo izolovat.

Bazicita dusíku byla proto potlačena již diskutovaným převedením thioamidu **48** na jeho hydrochlorid (**48·HCl**), ta se navíc podařila v kvantitativním výtěžku. Reakce této sloučeniny s 3-bromoxindolem (**6a**), opět v DMF při 25 °C, již vedla ke vzniku produktu ECR **58a**. Reakční směs těchto dvou substrátů **6a** a **48·HCl** v molárním poměru 1:1 (v měřítku 0,1 mmol, $c = 0,5 \text{ mol/l}$) byla po 12 h reakčního času analyzována s využitím ESI-MS (v pozitivním módu). Bylo zjištěno, že kromě produktu *Eschenmoserovy* reakce **58a** ($m/z = 410$ pro $[\text{M}+\text{H}^+]$) obsahuje pouze zbytkové množství thioamidu **48** ($m/z = 311$ pro $[\text{M}+\text{H}^+]$), přičemž zastoupení se již v čase dále neměnilo. Produkt **58a** a výchozí thioamid **48** bohužel nelze od sebe chromatograficky oddělit – i pro různá uspořádání mobilní a stacionární fáze jsou retenční faktory prakticky stejné. Jako výhodné se proto ukázalo použití 10% nadbytku odpovídajícího 3-bromoxindolu (**6a**), které umožnilo úplnou konverzi thioamidu. 3-Bromoxindoly jsou jednak synteticky lépe dostupné než výchozí thioamidy, a navíc se jejich případný přebytek, nebo z nich vzniklé nečistoty (isoindigo) snadno oddělují chromatograficky.

Za výše uvedených podmínek byla provedena série reakcí **48·HCl** s 5- a 6- subst. 3-bromoxindoly (**6a-f**) v preparativním měřítku (1 mmol). Nejlepšího výtěžku bylo dosaženo pro nesubstituovaný derivát (**58a**, 97 % teorie). Ostatní reakce poskytly příslušné 3-[amino(aryl)methyliden]-oxindoly **58b-f** ve výtěžcích 71 – 93 %. Klíčová reakce s 3-brom-5-nitroxindolem (**6e**) vedoucí k derivátu **58d** měla výtěžnost 76 % teorie.

Připravený 5-nitroderivát **58d** byl použit jako výchozí látka pro syntézu *Hesperadinu* **58h**. Pro selektivní redukci nitroskupiny není možné využití vodíku za katalýzy palladiem na uhlíku (hydrogenolýza na produkt debenzylace).³¹⁶ Další pokusy s využitím chloridu cínatého v kyselém prostředí nebo ve směsi³¹³ s NaBH_4 byly rovněž neúspěšné.

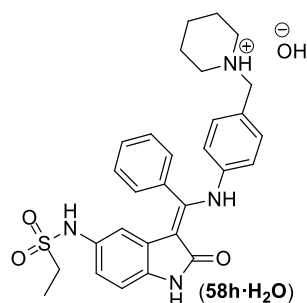
Redukce 5-nitroderivátu **58d** se úspěšně zdařila až při použití heterogenní katalýzy na *Raneyově* niklu²¹³ (aktivita W2) v atmosféře vodíku. Tento systém je popsán pro redukcí analogické sloučeniny s acetylovanou amidickou funkcí oxindolového cyklu.²¹⁴ Samotná hydrogenace byla nejprve provedena při vyšším tlaku ($p = 4 \text{ atm}$) v suspenzi výchozí látky **58d** v methanolu za přítomnosti velkého přebytku Ra-Ni ($>500 \text{ mol } \%$). Po 24 h i 48 h však redukce nebyla dokončena. Proto byla další redukce provedena ve směsném rozpouštědle MeOH/DCM 1:1, ve kterém se výchozí látka dobře rozpouští a vzniklý roztok již po čtyřech hodinách hydrogenace neobsahuje výchozí látku **58d**. Standardní zpracování (filtrace katalyzátoru, odpaření a sloupcová chromatografie) poskytlo 5-aminoderivát **58g** ve výtěžku 87 % teorie.

Poslední krok syntézy *Hesperadinu* (**58h**) představovala esylace primární aromatické aminoskupiny derivátu **58g**. Byly použity podobné podmínky, jaké jsou v literatuře²¹⁴ popsány pro reakci 5-amino-*N*-acetyloxindolu s benzensulfonylchloridem, tedy chlorid sulfonové kyseliny v prostředí pyridinu, který funguje jako báze a zároveň rozpouštědlo. Použité činidlo – ethansulfonylchlorid – je však mnohem reaktivnější, než derivát kyseliny benzensulfonové. Pro minimalizaci rizika případné esylace na amidickém dusíku (činidlo bylo použito v mírném nadbytku) byla reakce provedena při nízké teplotě. Z důvodu omezené rozpustnosti výchozí látky v pyridinu byl použit DCM jako kosolvent. Reakce proběhla hladce, již po 45 min. reakčního času byla s využitím ESI-MS zjištěna kvantitativní konverze. Následné zpracování reakční směsi a provedení chromatografie vedlo k získání *Hesperadinu* (**58h**) ve výtěžku 83 % teorie.

Při ^1H NMR analýze produktu **58h** v DMSO- d_6 (**Obrázek D10**, horní spektrum) byla zjištěna zajímavá skutečnost: spektrum spinově odpovídá struktuře, nicméně oproti teoretické sumě jader vodíku obsahuje navíc široký singlet s jednotkovou integrální intenzitou a s $\delta = 10,66 \text{ ppm}$. Pološířka signálu a hodnota posunu indikuje možnou chemickou výměnu. Proto byla provedena druhá ^1H NMR analýza látky **58h** v CD₃OD (**Obrázek D10**, dolní spektrum). Vlivem chemické výměny s rozpouštědlem došlo k vymizení signálů odpovídajících vinylaminovému, amidickému a sulfonamidickému vodíku. Došlo nicméně i k vymizení zmíněného širokého singletu.

Pozorovanou skutečnost je možné vysvětlit tak, že v DMSO- d_6 je piperidinový dusík natolik bazický, že se k vodě, kterou komerčně dodávané DMSO- d_6 obsahuje, chová jako *Brønstedova* báze – akceptuje proton a vzniká (v rozpouštědle) stabilní kvarterní amoniová sůl (**Obrázek 16**), kde protiiontem je hydroxidový aniont. Zajímavé je, že z derivátů odvozených od thioamidu **48** je tato sloučenina jediná, která vykazovala popisované chování. Literatura

podobné chování sloučeniny **58h** nezmiňuje. Pouze patent³¹⁷ bez dalších podrobností uvádí čtyři signály odpovídající kyselým vodíkům v příslušném rozsahu chemických posunů (s menší absolutní hodnotou, což může být vysvětleno koncentrační závislostí posunů signálů kyselých vodíků), ostatní zdroje uvádí spektrum odpovídající neprotonované molekule. Bohužel všechny zdroje^{129,214} popisující syntézu této látky nedokládají změřená spektra, pouze výčty signálů.



Obrázek 16 - Možná struktura látky **58h** v DMSO-*d*₆.

5.4.5 Syntéza *Nintedanibu* (**59b**)

Úvodní pokusy o syntézu *Nintedanibu* (**59b**) byly provedeny s využitím stejných reakčních podmínek, jaké byly využity v případě prekurzorů *Hesperadinu* (**58a-f**). Ze stejných důvodů, jako byly v předchozí kapitole (4.4.4) diskutovány pro syntézu *Hesperadinu* (**58h**), byla i syntéza této cílové molekuly provedena s thioamidem ve formě bis(trifluoroacetátu) **52·2TFAc**. Sledováním reakce vedené v DMF za laboratorní teploty (Exp. č. 1) s využitím TLC a ESI-MS bylo zjištěno, že ačkoliv došlo ke zreagování veškerého výchozího methyl-3-bromoxindol-6-karboxylátu (**6f**), reakční směs obsahuje ještě většinu výchozí látky **52**. Došlo k vyloučení černé látky, která se v CHCl₃ rozpouští na sytě červený roztok – 6,6'-bis(methoxykarbonyl)isoidiga. Výťažnost reakce tak byla pouze 22 %, navíc bylo nutné z důvodu velmi podobných elučních charakteristik výchozího thioamidu **52** a produktu reakce **59b** provést dvě chromatografie pro získání čisté látky (Postup A). Z důvodu nízkého výtěžku byly dále prověřeny možnosti přidavku thiofilu a termického urychlení reakce. Reakce s trifenyfosfinem (Exp. č. 2) však nevedla ke zlepšení výtěžnosti **59b** a naopak vznikaly další nežádoucí produkty (desulfurizace thioamidického substrátu **57**; tento reakční produkt byl z reakční směsi následně skutečně izolován (výtěžek 37 % teorie). Desulfurizace thioamidů účinkem P^{+III} thiofilů nebyly doposud v literatuře popsány, mechanismus této reakce tak musí zahrnovat krok tvorby některého z reakčních intermediátů ECR. Zvláštní je také fakt, že jako vedlejší produkt této transformace by měl vznikat trifenyfosfin-sulfid (*m/z* = 295), ten však ve spektru nebyl pozorován. Ze sloučenin pětimocného fosforu je

zastoupen pouze trifenylfosfin-oxid ($m/z = 279$), což ale může souviset s tím, že reakce nebyla provedena za vyloučení atmosferického kyslíku.

Další experiment byl proveden při teplotě 60 °C (Exp. č. 3). Výťažnost reakce se sice o něco zlepšila (46 % teorie), surová reakční směs však stále obsahovala značný podíl nezreagovaného thioamidu **52** a značné množství isoindiga (**69**). Abych zabránil dimerizaci na derivát isoindiga, přidával jsem roztok 3-bromoxindolu **6f** po částech během 2,5 h. Tento postup sice poskytl o něco lepší výtěžek **59b**, 53 % teorie, avšak metoda není výhodná z důvodu pomalé degradace zásobního roztoku 3-bromoxindolu **6f** v DMF (projevuje se červenáním roztoku). V posledním provedeném experimentu (Exp. č. 5) proto nebyl roztok výchozí látky **6f** připraven předem, ale reaktant byl přidáván do reakční směsi po částech v pevné formě. Tímto způsobem byl připraven *Nintedanib* (**59b**) ve výtěžku 55 % teorie. Všechny provedené pokusy vedly ke zlepšení výtěžnosti pouze asi na 50 % teorie, proto bylo dalších experimentů v DMF zanecháno. Všechny provedené experimenty jsou shrnuty tabulkou v experimentální části (**Tabulka 31**).

Vzhledem k tomu, že žádný z dosud popsaných experimentů nevedl k získání *Nintedanibu* (**59b**) ve výtěžku, který by mohl konkurovat již zavedeným metodám syntézy, bylo nutné reakční podmínky ECR dále optimalizovat. Optimalizace byla nejprve provedena pro snadněji dostupný 3-bromoxindol (**6a**). Z důvodu neschopnosti až nemožné chromatografické separace jednotlivých složek reakční směsi (především thioamidu a ECR produktu), byl průběh reakce sledován pomocí ESI-MS.

Výchozí thioamid **52** a produkt **59a** se ionizují dobře (přítomnost heteroatomů s volným elektronovým párem, zejm. piperazinových dusíků), kdežto výchozí 3-bromoxindol (**6a**) a produkty bočných reakcí (isoindigo, oxindol) se ionizují velmi obtížně. Analýzou reakčních směsí tak bylo možné snadno určit poměr výchozího thioamidu **52** a produktu *Eschenmoserovy* reakce **59a**. S ohledem na citlivost výsledků na nastavení přístroje byla vždy celá série měření provedena za neměnného nastavení v průběhu jednoho pracovního dne. Zároveň intenzita signálů neodpovídá koncentraci, ale závisí (kromě již zmíněného nastavení přístroje) na ionizačním potenciálu molekuly (E_i), který lze charakterizovat jako ochotu molekuly tvořit adukt s protonem $[M+H^+]$, příp. jiným kationtem (Na^+ ; K^+). Proto byla provedena korekce zohledňující rozdílné E_i měřených sloučenin **52** a **59a**. Měření bylo provedeno následujícím způsobem: byla připravena standardní směs výchozího thioamidu **52**·**2TFAc** a analyticky čistého **59a** v molárním poměru 1:1. Byly nalezeny takové podmínky ionizace (zejm. napětí na ionizační jehle, zplyňovací teplota a nátok analytu), za kterých

byl ve spektru pozorovaný pouze adukt molekuly s protonem $[M+H^+]$. Po změření (přímý nástřik vzorku, 2 min. měřicí čas, 20 spekter/s a následné zprůměrování spekter) byly v získaném spektru zintegrovány odpovídající signály - integrován byl celý teoretický izotopový vzor; rozsahy m/z 366 – 371 pro amid **57**, 382 – 388 pro thioamid **52**, 481 – 486 pro produkt **59a** a 539 – 544 pro *Nintedanib* (**59b**); teoretická spektra viz přílohy (**Obrázek D11**). Z poměru integrálů intenzit izolovaných signálů byla vypočtena korekce na absorbanci (A_{korekce}), aby bylo možné ze získaných dat určit přesné zastoupení přítomných sloučenin. Za neměnných podmínek pak byla provedena analýza všech reakčních směsí. Integrací odpovídajících signálů a násobením korekční konstantou vypočteny byly poměry výchozí látky **52**/produktu **59a**. Na konci analýzy byla ještě jednou pro ověření analyzována standardní směs pro validaci korekční konstanty. Bylo zjištěno, že měření je za neměnných podmínek v čase reprodukovatelné, pokud se použije koncentrace látky taková, aby byla relativní absorbance (A_{rel}) v rozmezí $1 \cdot 10^6 - 1 \cdot 10^7$ – nedochází k přehlcení iontové pasti a přednostnímu zachytu iontů s malou m/z . Příklady spektra standardní směsi výchozího thioamidu **52**·**2TFac** a produktu **59a** a vzorek reálné reakční směsi jsou součástí příloh této části práce (**Obrázky D12 a D13**).

Studium vlivu rozpouštědla bylo provedeno ve škále 0,05 mmol a je shrnuto v **Tabulce 32**. Z ní je patrné, že ECR probíhá pro oba oxindoly (**6a**, **6f**) ve většině více či méně polárních aprotických rozpouštědlech chemoselektivně s výtěžky převyšujícími 70 %. Výjimkou je pouze DMSO. Kromě rozpouštědla se jako důležitý faktor projevilo i provedení reakce pod inertní atmosférou. Zatímco na vzduchu byl pozorován vznik produktů desulfurizace **57**, pod inertem a v sušeném a odplyněném rozpouštědle bylo možné jejich vznik omezit na polovinu. Reakční směsi z experimentů, které dopadly nejslibněji (Exp. č. 1, 2, 6 a 7), byly následně zpracovány chromatografií. U experimentů č. 2 a 7, probíhajících s kvantitativní konverzí výchozí látky **58**·**2TFac** postačovala jednoduchá preparativní flash chromatografie k získání **59a** analytické čistoty.

Optimalizované podmínky (ACN, 60 °C, 12 h) byly následně použity pro syntézu sloučenin **59a-b** v preparativním měřítku. Po jednoduché flash chromatografii byly získány produkty **59a-b** ve výtěžku 89 %, resp. 81 % a to v gramovém množství, které ukazuje na dobrou praktickou upotřebitelnost a robustnost nově vyvinuté metody syntézy inhibitorů kináz s oxindolovým skeletem.

5.5 Eschenmoserova reakce thioformanilidů a její využití v syntéze biologicky aktivních sloučenin

V předchozí kapitole diskutované výsledky mne inspirovaly k dalším pokusům o aplikaci reakce v syntéze dalších známých molekul s popsanou biologickou aktivitou. Kromě inhibitorů kináz s oxindolovým skeletem jsou totiž známy i inhibitory cyklin-dependentních kináz^{135,154} (viz kapitola 2.4), obsahující skelet isochinolin-1,3-dionový. Jejich publikovaná syntéza (**Schéma 72**) byla realizována *per analogiam* k Rothově¹³² syntéze oxindolových léčiv, diskutované v předchozí kapitole (kapitola 5.4).

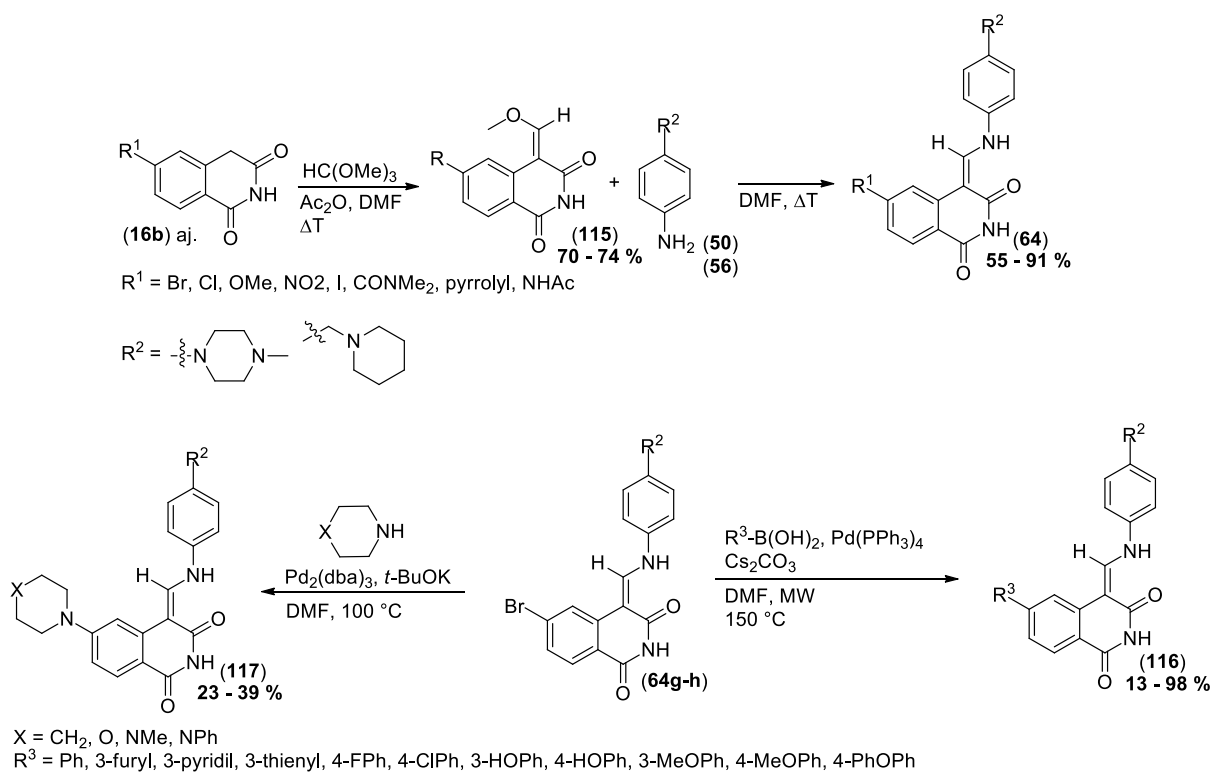


Schéma 72 – Syntéza inhibitorů CDK4 dle literatury.¹³⁵

Publikovaná syntéza zmíněných inhibitorů v řadě případů vyžaduje přípravu derivátů nesoucího brom v poloze 6 (**64g** nebo **64h**). Ten totiž může být efektivně substituován s využitím *Buchwaldova-Hartwigova* nebo *Suzukiho-Miyaurova cross-couplingu* na další sloučeniny nesoucí buď dusíkatý, nebo uhlíkový substituent (typově **116**, resp. **117**).

Protože mnou provedená studie vztahů mezi strukturou a reaktivitou různých α -bromlaktamů ukázala, že 4-bromisochinolin-1,3-dion **17a** poskytuje produkty ECR jak s primárními, tak i sekundárními thioamidy ve velmi dobrém výtěžku, rozhodl jsem se prověřit aplikaci mnou vyvinuté strategie i na přípravu zmíněných inhibitorů cyklin-dependentních kináz (**64a-h**, **Schéma 73**), respektive jejich pokročilých intermediátů.

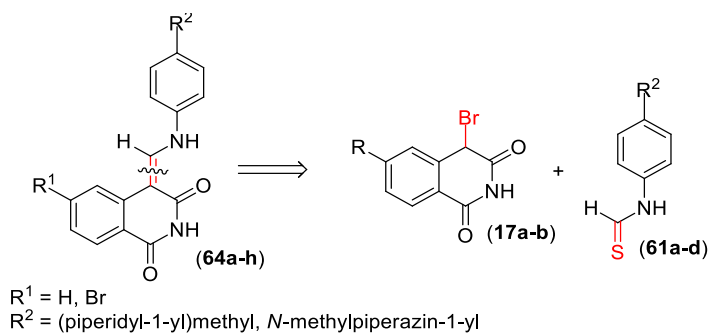


Schéma 73 – C-C diskonekce vybraných zástupců CDK4 inhibitorů (**64a-h**) vedoucí k fragmentům Eschenmoserovy reakce (**17a-b** a **61a-d**).

Thioanaloga amidů kyseliny mravenčí jsou v *Eschenmoserově* využívány velmi sporadicky. Doposud byly v literatuře popsány pouze sulfidové kontrakce terciárních thioformanilidů s esterem kyseliny 2-jodoctové³¹⁸ a s α -halogenketony^{319,320} v přítomnosti fosfinů. Ze sekundárních, tedy *N*-monosubstituovaných thioformanilidů byla popsána pouze reakce *N*-thioformylacetamidu³²¹ („*N*-acetylthioformanilidu“) a fosfoniových solí odvozených od esterů α -halogenkyselin. Literatura dále zmiňuje použití *N*-benzylthioformanilidu³²² a *N,N*-dimethylthioformanilidu³²³ v příbuzné *Bartonově-Kelloggově* reakci diazosloučenin, která jako produkty poskytuje analogické akrylamidové deriváty.

Samotný thioformanilid (**61a**) byl snadno připraven ve dvou krocích z anilinu (**Schéma 74**). V prvním kroku byla provedena formylace azeotropickou destilací s kyselinou mravenčí podle postupu inspirovaného literaturou.²²³ Tímto způsobem byl získán formanilid (**60a**) ve výtěžku 83 % teorie, 4-chlorformanilid (**60b**) byl připraven analogicky ve výtěžku 66 %. Tyto látky byly dále podrobeny thionační reakci.

Ačkoliv v literatuře je popsána řada postupů^{324–326} thionace těchto substrátů (**60a-b**), většina z nich využívá *Lawessonovo* činidlo a produkt je nutné separovat chromatograficky. Proto jsem dal přednost využití mnou již mnohokrát osvědčeného postupu²²² s využitím „*in situ*“ generovaného thionačního činidla z P_4S_{10} a dusíkatého nukleofilu (pyridin/TEA) v ACN. Reakce proběhla velmi rychle, již po pěti minutách bylo s využitím GC-MS zjištěno, že konverze výchozí látky je 100%, což je v souladu s vysokou reaktivitou formamidického karbonylu. Reakci je nutné provádět při teplotě nižší než 70 °C, jinak ve velké míře dochází k tvorbě rozkladných produktů. Tímto postupem byl získán analyticky čistý thioformanilid (**61a**) ve výtěžku 60 % teorie a 4-chlorthioformanilid (**61b**) ve výtěžku 29 % teorie.

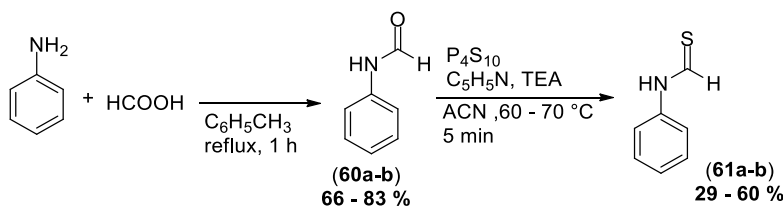


Schéma 74 – Dvoukroková syntéza thioformanilidů (**61a-b**).

Jako výchozí látka pro syntézu anilinu **63** (**Schéma 75**) byl použit 4-fluornitrobenzen. Podmínky S_NAr s *N*-methylpiperazinem byly inspirovány literaturou³²⁷, surový nitroderivát **62** byl pouze zbaven anorganických solí a bez dalšího čištění použit do následujícího kroku. V něm byla redukována³²⁸ aromatická nitroskupina, a to vodíkem za heterogenní katalýzy palladiem na uhlíku. Výtěžnost této dvoukrokové reakční sekvence byla 60 % teorie.

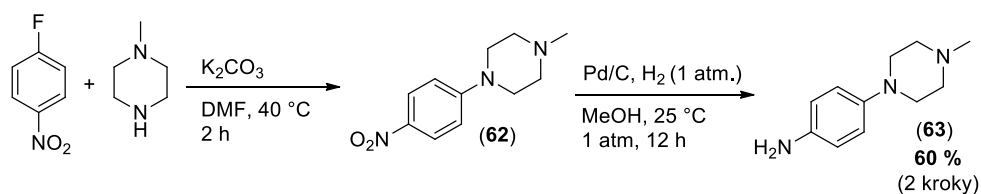


Schéma 75 – Syntéza 4-(4-methylpiperazin-1-yl)anilinu (**63**).

Dále byla řešena transformace tohoto anilinu **63** na thioformanilid **61c** (**Schéma 76**). První experimentálně ověřená cesta spočívala o převedení anilinu na *N*-arylfornamid **60c** a jeho thionaci za vzniku konečného produktu **61c**.

Samotná formylace anilinu **63** byla provedena s využitím obecné metody³²⁹ pro syntézu amidů využívající estery kyselin aktivované trifluoromethansulfonáty lanthanoidů. Reakce arylaminů s estery kyseliny mravenčí citovaná literatura nepopisuje, nicméně tento substrát **63** s methyl-formiátem za katalýzy $La(OTf)_3$ (v množství 5 mol. %) reaguje snadno již za laboratorní teploty. Po jednoduchém zpracování byl izolován formamid **60c** v dobrém výtěžku 85 % teorie.

Thionace látky **60c** ve stejném systému, který se osvědčil pro nesubstituovaný formamid (**60a**) však selhala. Po přidání **60c** k roztoku „*in situ*“ připraveného thionacího činidla v ACN došlo po krátké době k vyloučení hnědé látky dehtovité konzistence. Dle TLC nebylo možné v reakční směsi detekovat výchozí látku, dále provedená GC-MS analýza neodhalila ani stopy produktu **61c** ($m/z = 235$ pro $[M^+]$). Identicky dopadla i reakce s $Py_2P_2S_5$ ²²² v pyridinu a s *Lawessonovým* činidlem.³³⁰ Toto chování bylo pozorováno i v předchozích pokusech o syntézu thioamidu **52**, které jsou diskutovány v kapitole 4.4.3. Lze tedy učinit obecný závěr, že thionace karbonylových sloučenin nesoucích *N*-methylpiperazinový substituent nelze „klasickými“ thionacími činidly provádět.

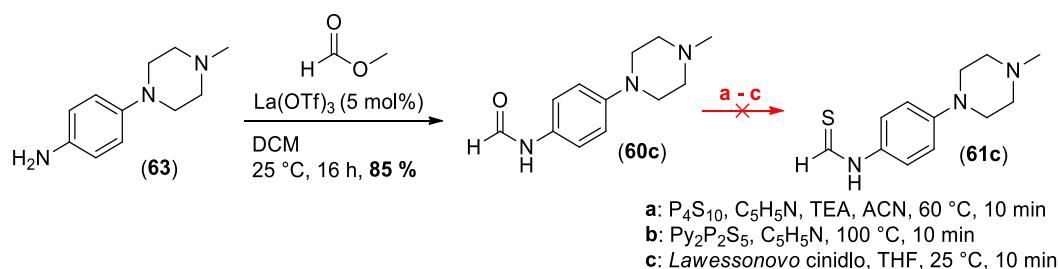


Schéma 76 – Neúspěšné pokusy o syntézu thioformanilidu **61c** s využitím thionace.

Po neúspěšné thionaci byla dále prověřena thioformylace anilinu **63**. Na základě předešlých zkušeností se syntézou thiobenzanilidového derivátu **52** thioacylací anilinu **56** jsem se rozhodnul o provedení thioformylace methyl-dithioformiátem.

Pro syntézu methyl-dithioformiátu (**119**) byla publikována elegantní metoda³³¹ syntézy spočívající v redukci sirouhlíku triethylborohydridem lithným následované *S*-methyloací jodmethanem. Toto činidlo je z důvodu nízké teploty varu (b.v. = $55 - 56^\circ\text{C}$ ³³²) využíváno generované „*in situ*“³³³, jelikož izolace látky v čisté formě je experimentálně složitá a zahrnuje³³² převedení činidla na organokovové komplexy a jejich následný (termický) rozklad. Roztok methyl-dithioformiátu (2 ekvivalenty) v THF však s anilinem **63** nereaguje. Ani přídavek polárního DMF coby kosolventu (objemový poměr s THF cca 1:1) a ohřev reakční směsi na 80°C (v silnostěnné tlakové zkumavce) nevedl ke vzniku thioformanilidu **61c** (**Schéma 77**). Po 3 dnech za těchto podmínek byla izolována pouze výchozí látka **63** v kvantitativním výtěžku.

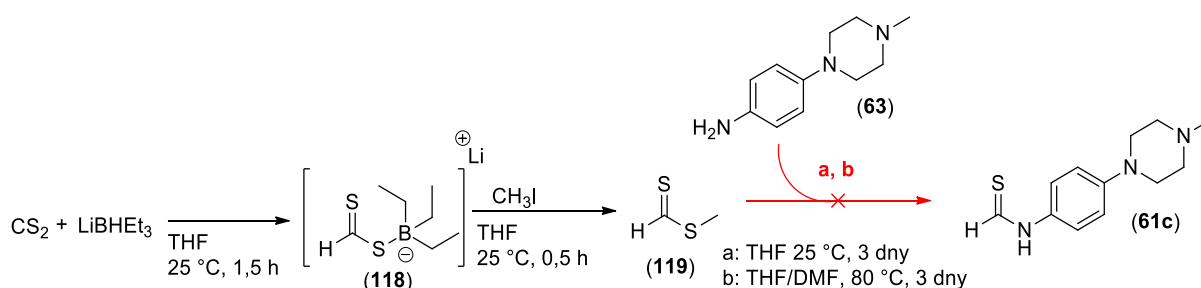


Schéma 77 – Neúspěšné pokusy o reakci methyl-dithioformiátu³³¹ s anilinem (**63**).

Hledáním v literatuře byla nalezena i další činidla s jejichž využitím byly popsány efektivní thioformylace různých anilinů, například *O*-alkyl-thioformiáty^{334,335}, nicméně jejich syntéza by obnášela práci s plynným sulfanem. Například *O*-ethyl-thioformiát se připravuje³³⁶ kyselou katalyzovanou thiolýzou triethyl-orthoformiátu sulfanem za tlaku 2,1 bar.

Jako potenciálně vhodná činidla pro thioformylace anilinového derivátu **63** byly na základě literární rešerše identifikovány i soli dithiomravenčí kyseliny.³³⁷ Například dithiomravenčan draselný se připravuje³³⁸ reakcí chloroformu s bezvodým sulfidem draselným,

generovaným z ethoxidu draselného a plynného sulfanu. Látku lze připravit³³⁹ i redukcí sirouhlíku stericky objemným („bulky“) triisopropoxyborohydridem draselným. Literatura jako vhodná reakční prostředí pro thioformylace uvádí³³⁷ polární protická rozpouštěla, vodu nebo alkoholy.

Uvedené skutečnosti mne inspirovaly k provedení doposud nepopsané thioacylace „*in situ*“ činidlem, generovaným ze sirouhlíku a Superhydridu® (LiBHET₃) bez nutnosti jeho převedení na dithioester. Po adici Superhydridu na CS₂ provedené v THF byl roztok vzniklé lithné soli **118** naředěn ethanolem a přidán methanolický roztok anilinu **63**. Po 16 h míchání při laboratorní teplotě byl v reakční směsi identifikován jen adukt **120**, který se však selektivně rozkládal během sloupcové chromatografie na SiO₂ na požadovaný thioformanilid **61c**. Tímto způsobem byl získán thioformanilid **61c** ve výtěžku 58 % teorie. Analogicky byl připraven thioformanilid **61d** z anilinu **50**, a to ve výtěžku 73 %. Mnou vyvinutá originální metoda přípravy thioformanilidů tak představuje vynikající alternativu k výše diskutovaným metodám^{334,335,337,338}, jelikož eliminuje práci s toxickým a plynným sulfanem a nevyžaduje ani metylaci drahým jodmethanem. Příprava činidla „*in situ*“ navíc řeší i problém velmi omezené stability³³⁷ kyseliny dithiomravenčí, resp. jejich solí. Z již diskutovaných důvodů (v kapitole 4.4.4) byly obě látky převedeny na stabilní, nehygroskopické trifluoroacetáty, a to ve výtěžcích 80 % pro **61c**·2TFAc, resp. 86 % pro **61d**·TFAc (Schéma 78).

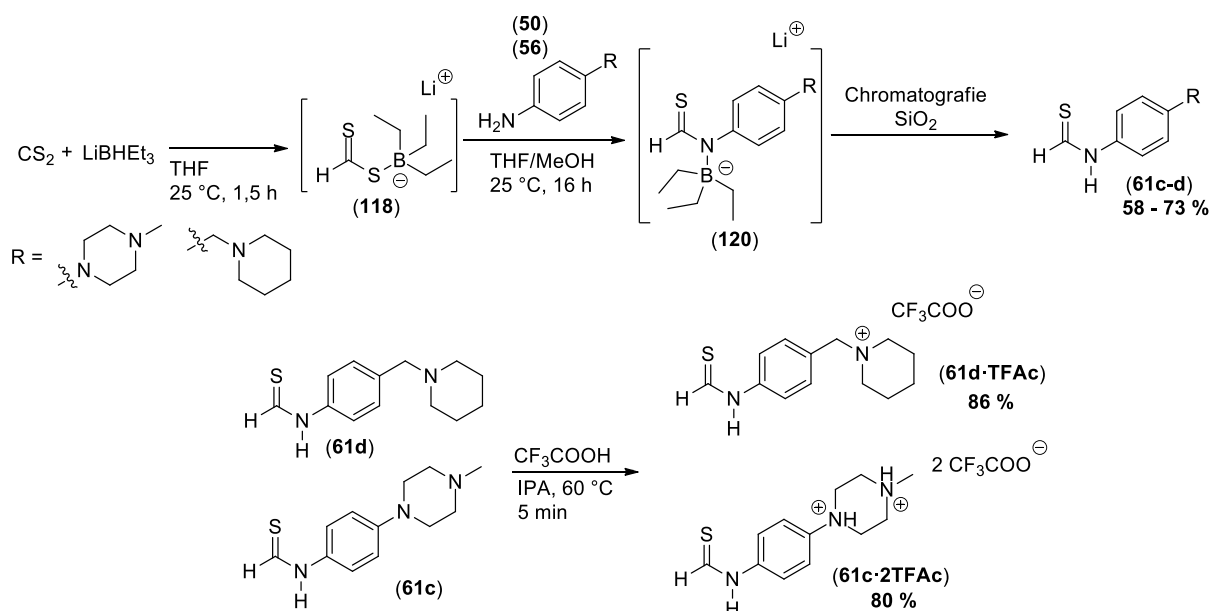


Schéma 78 – Thioformylace anilinů **63** a **50** využívající „*in situ*“ generovaný komplex a převedení produktů **61c-d** na soli kys. trifluoroctové (**61c**·2TFAc a **61d**·TFAc).

Po úspěšném zvládnutí syntézy klíčových thioformanilidů **61a-d** jsem se zaměřil na samotnou ECR α -bromlaktamů **17a-b** s těmito substráty (Tabulka 33). I v tomto případě

byla prověřena reaktivita v dříve osvědčených rozpouštědlech (DMF a ACN) při různé teplotě a pro různé kombinace substituentů (**Schéma 79**).

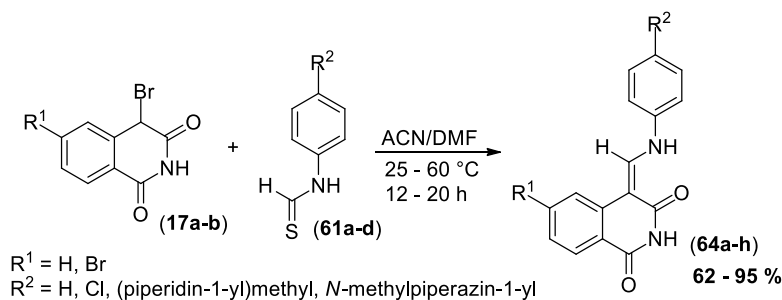


Schéma 79 – ECR 4-bromisochinolin-1,3-dionů (**17a-b**) s thioformanilidy **61a-d**.

Jako první byla zkoumána reakce 4-bromisochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionu (**17a**) s nesubstituovaným thioformanilidem (**61a**). Jako rozpouštědla pro úvodní reakce byly zvoleny DMF a ACN, přičemž z důvodu velmi omezené rozpustnosti látky **17a** v ACN byla reakce provedena při 60 °C. V obou rozpouštědlech došlo ke vzniku produktu ECR **64a** ($m/z = 265$ pro $[M+H^+]$). Dle provedené TLC analýzy byla reakce v DMF při 25 °C mnohem selektivnější. Surová reakční směs obsahovala pouze produkt **64a** a malé množství zbytkového thioformanilidu (**61a**). Zpracováním surové směsi flash chromatografií byl získán **64a** ve výtěžku 74 % teorie (reakce provedená v ACN měla výtěžnost **64a** 49 %). Residuální obsah thioformanilidu (**61a**) v první diskutované reakci byl přisuzován částečnému rozkladu bromderivátu **17a**, proto byl v dalším experimentu provedeném v DMF tento reaktant použit ve 20% nadbytku (1,2 mol. ekv.). Takto provedená reakce poskytla surovou směs bez obsahu výchozích látek (hodnoceno TLC), chromatografií byl získán analyticky čistý produkt **64a** ve výtěžku 86 %. Všechny další reakce byly proto provedeny za těchto podmínek.

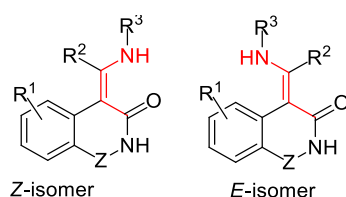
Reakce α -bromlaktamu **17a** s 4'-chlorthioformanilidem (**61b**) poskytla za stejných podmínek produkt **64b** ve výtěžku 73 % teorie, což je s souladu s dříve pozorovaným negativním vlivem EWG substituentů na výtěžnost ECR (viz kapitola 4.3.4 a 4.4). Oproti tomu pro reakci **61c**·2TFAc s **17a** se DMF ukázal být jako zcela nevhodný. Reakce sice dle ESI-MS poskytla produkt *Eschenmoserovy* reakce **64c** ($m/z = 362$ pro $[M+H^+]$), ale reakční směs stále obsahovala velké množství nezreagovaného **61c** ($m/z = 235$ pro $[M+H^+]$), přičemž se tyto dvě látky nepodařilo chromatograficky oddělit. Reakce těchto komponent **61c**·2TFAc a **17a** v ACN oproti tomu proběhla selektivně a po chromatografii byl izolován produkt **64c** ve výborném výtěžku 93 % teorie. Toto chování je v souladu s dříve pozorovanou reaktivitou thiobenzanilidových derivátů nesoucích bazické substituenty (**52**·2TFAc a **48**·HCl) a lze ho vysvětlit již diskutovanou, velmi odlišnou aciditou kvarterních amoniových solí

v ACN/DMF (viz kapitola 5.4.5). Reakce bistrifluoracetátové soli thioformanlidu nesoucího *N*-methylpiperazinový substituent **61c**·2TFAc s **17a** provedená taktéž v ACN při 60 °C poskytla **64c** v izolovaném výtěžku 76 % teorie. Reakce 4,6-dibromderivátu **17b** s thioformanilidem (**61a**) a jeho 4'-Cl analogem **61b** byla na základě získaných zkušeností provedena v DMF a poskytla produkty **64e-f** ve výtěžcích 69, resp. 62 %. Reakce „bazických“ thioformanlidů **61c**·2TFAc a **61d**·TFAc s tímto substrátem **17b** provedená v ACN poskytla produkty ECR **64g-h** ve výtěžcích 79 a 95 % teorie. Z toho lze usuzovat, že vliv substituce isochinolinového jádra je malý a bez zjevných trendů, na výtěžnosti reakce se tak pravděpodobně podílí přednostně jiné faktory než elektronické efekty atomu bromu (např. rozpustnost).

V **Tabulce 33** jsou pro látky **64a-h** dále uvedeny literaturou^{135,220} uváděné výtěžky, které poskytla kondenzace 4-(alkoxymethyliden)isochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionů s příslušnými aniliny provedená v DMF za zvýšené teploty (viz **Schéma 72** výše). Srovnáním výtěžností diskutované reakce s publikovanou cestou je zřejmé, že sulfidová kontrakce α -bromamidů **17a-b** s thioformanilidy **61a-d** poskytuje srovnatelné (deriváty **64a-h**), nebo dokonce o několik desítek procent vyšší výtěžky (například v případě **64c** a **64g-h**). Připravené deriváty **64c-d**, **64h** jsou selektivními inhibitory cyklin-dependentních kináz (CDK4, IC₅₀ = 1,4 – 4,1 μ M, viz kapitola 2.4), látky **64g-h** zároveň představují užitečný prekurzor pro syntézu dalších 6-substituovaných analog.^{135,154}

5.6 Konfigurace produktů *Eschenmoserovy* reakce

Doposud diskutované produkty ECR jsou formálně deriváty 3-aminoakrylamidu a jako takové mohou existovat ve formě dvou konfiguračních izomerů, (*Z*) a (*E*) (**Obrázek 17**).



Z = -/, >C=O, >CMe₂
*R*¹ = H, Br, Cl, NO₂, EtSO₂NH
*R*² = H, Me, Ph, 4-CF₃Ph, 4-CIPh, 4-NO₂Ph, 4-MeOPh
*R*³ = H, Me, Ph, 4-CF₃Ph, 4-CIPh, 4-MeOPh, CH₃(CH₂)₄,
 Bn, cHex, *N*-Me-piperazin-1-ylPh, piperidin-1-ylmethyl

Obrázek 17 – Obecné strukturální vzorce (*Z*)/(*E*)-3-aminoakrylamidových derivátů.

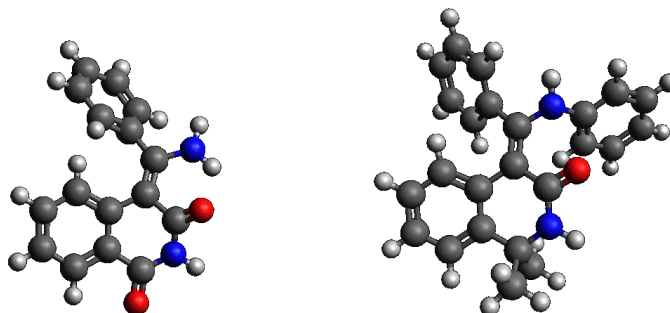
Literatura uvádí^{340,341}, že pro tyto deriváty je energeticky výhodnější (*Z*)-uspořádání, jelikož dochází k tvorbě intramolekulární vodíkové vazby (viz také kapitola 2.3). Z pohledu stereochemie patří k nejlépe prozkoumaným deriváty 3-(aminomethyliden)-

oxindolu^{129,131–133,273}, jelikož se jedná o farmakologicky významné látky. U těchto sloučenin k „uzamknutí“ v *Z*-konfiguraci dochází¹³², i pokud je methylenový uhlík substituován objemnými substituenty, např. aromatickým jádrem ($R^2 = \text{Ph}$). Právě u těchto sloučenin lze konfiguraci určit i z prostého ¹H NMR spektra, jelikož se zde významně projevuje magnetické stínění *peri*-vodíků jádra kondenzovaného k heterocyklu, a dochází tak k posunu k vyššímu poli („*upfield shift effect*“). Například pro deriváty oxindolu je známo, že vodík v poloze 4- má v případě (*Z*)-izomeru znatelně nižší chemický posun, 5,7 – 6,4 ppm.^{128,132,204,342} V případě (*E*)-izomerů byly pozorovány pro aromáty obvyklé hodnoty v rozmezí 7,7 – 7,9 ppm.³⁴³ Tato preference (*Z*)-konfigurace byla potvrzena i rentgenostrukturní analýzou (XRD).^{344–346}

Výše uvedené nízké NMR posuny vodíku H₄ byly pozorovány i ve spektrech mnou připravených sloučenin. V produktech reakce 3-bromoxindolů **6a-e** s thioamidy **1a-d** a **2a-j** – tedy látkách **31a-l** a **32a-q** se tyto signály nacházejí v rozmezí 5,3 – 6,2 ppm, s výjimkou derivátů **31k-l** odvozených od 3-brom-5-nitrooxindolu (**6e**), jelikož silně elektroakceptorní nitroskupina na jádře oxindolu chemický posun H₄ zvyšuje (v těchto případech byl pozorován signál H₄ s $\delta = 6,9 - 6,6$ ppm). Participace kruhových proudů aromatického jádra je zjevná, jelikož například v produktu ECR 3-bromoxindolu (**6a**) s thioacetamidem (**33a**) se takto typický chemický posun vodíku H₄ nevyskytuje (H₄ $\delta = 6,80$ ppm).

Produkt ECR 3-bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidy **1a-d** a **2a-j** tedy poskytuje produkty výlučně v (*Z*)-konfiguraci, přičemž tato skutečnost byla v jednom případě potvrzena¹²⁸ i pomocí rentgenové strukturní analýzy.

Ze struktur vybraných derivátů isochinolin-1,3(2*H*,4*H*)-dionu (**41a**) a dihydroisochinolin-3(4*H*)-onu (**40a**), optimalizované na úrovni pravděpodobnosti B3LYP/6-31g(d,p), je očividné, že i u těchto sloučenin dochází k interakci H₅ (*peri*-vodíků) a aromatického jádra na vinylskupině (**Obrázek 18**).



Obrázek 18 - Strukturní vzorce vybraných sloučenin (**41a** a **40a**), optimalizováno na úrovni pravděpodobnosti B3LYP/6-31g(d, p).

U série látek **40a-e**, odvozené od **15b** a thiobenzanilidů **2a-e**, jsou hodnoty chemických posunů 5,9 – 6,3 ppm, u derivátů **41a-e**, odvozených od **17a-b**, pak v rozmezí 6,2 – 6,3 ppm.

U některých derivátů (např. odvozených od thioacetamidů **33a-c** nebo thioformanilidů **61a-d** však nelze z ^1H NMR vyvodit jednoznačný závěr. Užitečnou metodu pro studium struktury sloučenin tohoto strukturního typu představuje NOESY NMR experiment, a to zejména ve 2D variantě.³⁴⁷ Tato homonukleární pulzní sekvence umožňuje detekci prostorově blízkých, magneticky aktivních jader.³⁴⁸ Například v 2D NOESY spektru derivátu **31l** (**Obrázek D14 v příloze**) je jasně zřetelná korelace mezi H_4 a signálem $\text{AA}'\text{XX}'$,³⁴⁹ spinového systému. Tato pulzní sekvence byla využita i pro určení struktury dalších sloučenin, které na dvojně vazbě mají jiné substituenty než fenyl. Například u produktu **64e** je pozorovatelná korelace mezi H_5 a vinylovým vodíkem (**Obrázek D15 v příloze**).

Strukturní analýzu produktů ECR α -bromamidů s prim. a sec. thioamidy tak lze shrnout konstatováním, že produkty vznikají výlučně v (*Z*)-konfiguraci. Analogické sloučeniny s terciární aminoskupinou pak tvoří směsi (*E*)/(*Z*)-izomerů s nízkou bariérou interkonverze, jsou známy¹³⁴ například i takto se chovající deriváty oxindolu.

5.7 Mechanismus extruze síry při ECR α -bromlaktamů s thioamidy[‡]

Obecně přijímaný a v úvodu diskutovaný mechanismus *Eschenmoserovy* reakce zahrnuje dva oddělené reakční kroky (viz kapitola 2.1). V prvním kroku vzniká α -thioiminiová sůl **65**, která následně podléhá transformaci na konečný produkt **31a** (Schéma 80). Kromě již diskutovaného odštěpování protonu z α -uhlíku intermediární soli je důležitá i část mechanismu zahrnující extruzi síry. Naší výzkumnou skupinou bylo již dříve zjištěno^{127,128}, že extruze atomu síry probíhá poněkud atypicky^{3,5} bez asistence externího thiofilu a jak bylo potvrzeno i v této práci, stejně je tomu tak i v případě reakcí dalších α -bromlaktamů se strukturně rozmanitými thioamidy. Dosavadní literatura se shoduje v tom, že klíčovým intermediátem je v kroku zahrnujícím extruzi síry thiiranový intermediát **67**. Jeho existence však nebyla nikdy experimentálně potvrzena a je podložena pouze nepřímými důkazy. Proto jsem se v rámci svého studijního pobytu na *Radboud University* pokusil vyřešit i tu část mechanismu, zahrnující bazicky i externím thiofilem nekatalyzovanou extruzi síry ze soli **65** pomocí pokročilých hmotnostně-spektrometrických měření.

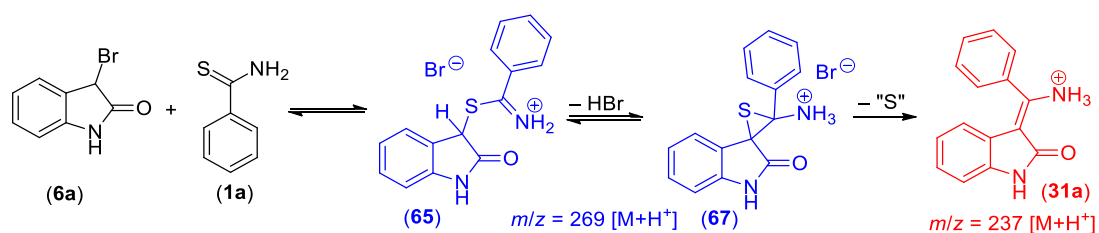
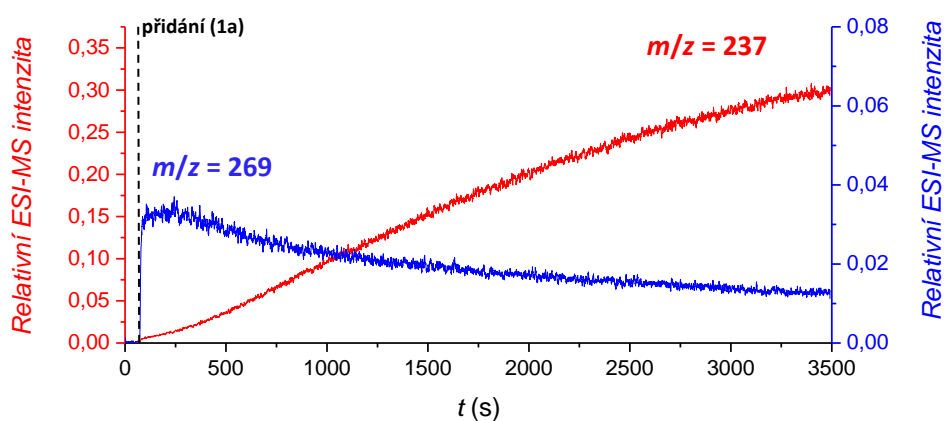


Schéma 80 – Mechanismus reakce 3-bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidem (**1a**).

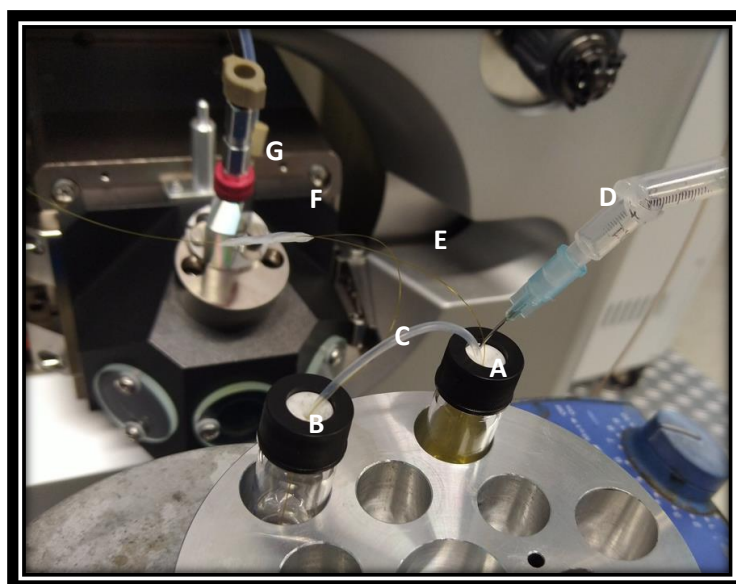
5.7.1 Úvodní experimenty s využitím ESI-MS a iontové mobility při studiu reakčního mechanismu

Při úvodním experimentu byla reakce 3-bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidem (**1a**) sledována v čase pomocí ESI-MS. Po jejich smísení v DMF byl pozorován rychlý vznik intermediátu s $m/z = 269$, který se pozvolna přeměňuje na konečný produkt reakce (**31a**) ($m/z = 237$). Diference hmotností produktu a intermediátu $\Delta m/z = 32$ dle očekávání odpovídá ztrátě atomu síry (Obrázek 19 a 20). Problémem však zůstává identita intermediátu s $m/z = 269$; v navrženém mechanismu totiž této hmotě odpovídá jak α -thioiminiová sůl **65**, tak i protonovaný thiiranový intermediát **67**, resp. [**67**+H⁺].

[‡] Tato část disertace byla zpracována v rámci mé stáže ve skupině prof. Jany Roithové na *Radboud University* v Nizozemsku. Během ní byla zkoumána ECR 3-bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidem (**1a**) s využitím moderních hmotnostně-spektrometrických metod.



Obrázek 19 - Reakce 3-bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidem (**1a**) v čase monitorovaná s využitím ESI-MS.

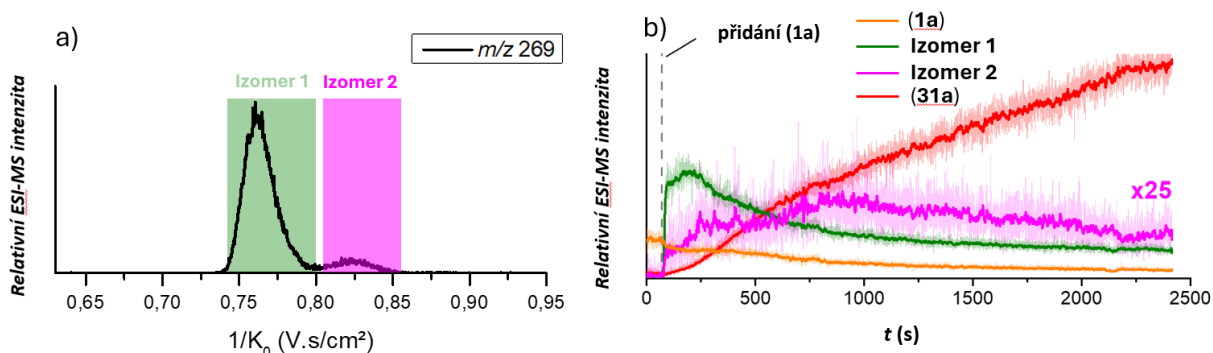


Obrázek 20 – Aparatura pro sledování reakce bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidem (**1a**) v čase. A: vialka s reakční směsí (5mM, 1:5) v DMF, B: vialka s DMF pro ředění, C: kompenzační trubice, D: přívod inertního plynu (250 mbar přetlak), E: kapilára z SiO₂/PVDF kompozitu, F: mísící T-kus, G: ESI-MS ionizační cela.

Oba možné izomerní intermediáty s hmotou $m/z = 269$ (**65**, resp. **67**) by mělo být možné odlišit s využitím TIMS („trapped ion mobility spectrometry“). Tato moderní technika umožňuje separaci izomerních sloučenin (shodné m/z , avšak odlišné struktury) během MS experimentu, a to aplikací vysokofrekvenčního radiofrekvenčního pole, které zpomaluje molekulární pohyb v nosném plynu.^{350,351} Míra separace jednotlivých izomerů je dána silovou konstantou (K_0 [V.s/cm²]) jednotlivých chemických individuí (resp. její obrácenou hodnotou), která je funkcí jejich prostorového uspořádání. V nedávné době byla tato technika komercializována³⁵² ve spojení s TOF hmotnostní spektrometrií. TimsTOF instrumentace nachází uplatnění v řadě *high-end* aplikací, např. v proteomice.^{353–355} V poslední dekádě se tato

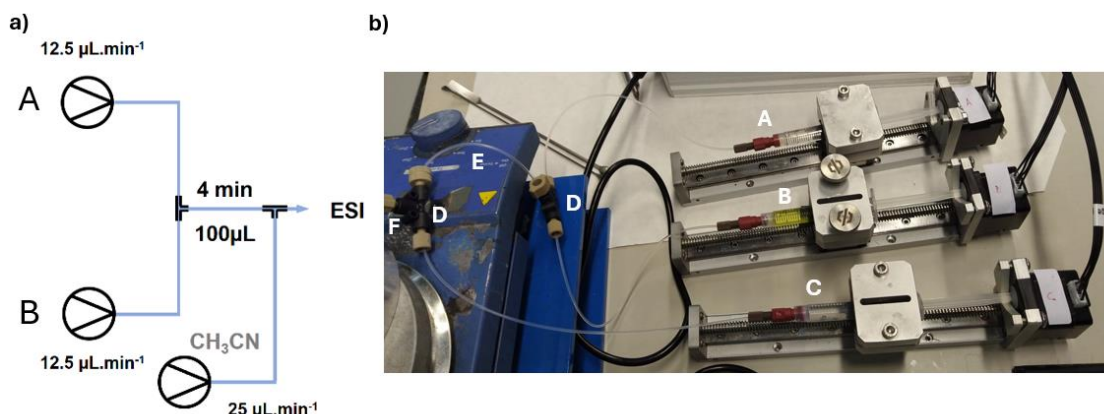
technika stává oblíbenou i v organické chemii, například při studiu komplexních molekul³⁵⁶. Pro vysokou citlivost ($\text{LOD } 1 \cdot 10^{-12} - 1 \cdot 10^{-14} \text{ mol.l}^{-1}$)³⁵⁷ jde o užitečnou metodu při zkoumání³⁵⁸ reakčních mechanismů a dynamických procesů.³⁵⁹

Z mobilogramu v iontové pasti izolovaných iontů s $m/z = 269$ je zjevné, že se skládá ze dvou chemických individuí ($1/K_0 = 0,74 - 0,78$, resp. $0,80 - 0,84 \text{ V} \cdot \text{s/cm}^2$), přičemž látka s nižší $1/K_0$ je majoritní složkou (cca 95 %) (**Obrázek 21, a**). Použitá instrumentace umožnila sledovat zastoupení jednotlivých izomerů v čase. K tvorbě majoritního izomeru dochází bezprostředně po smísení **1a** s **6a** a maxima koncentrace je dosaženo po ca 4 minutách reakčního času, zatímco minoritně zastoupený izomer se tvoří postupně (**Obrázek 21, b**).



Obrázek 21 – a) Mobilogram iontu $m/z = 269$, b) reakce 3-bromoxindolu (**6a**) s thiobenzamidem (**1a**) v čase monitorovaná s využitím *time*TOF.

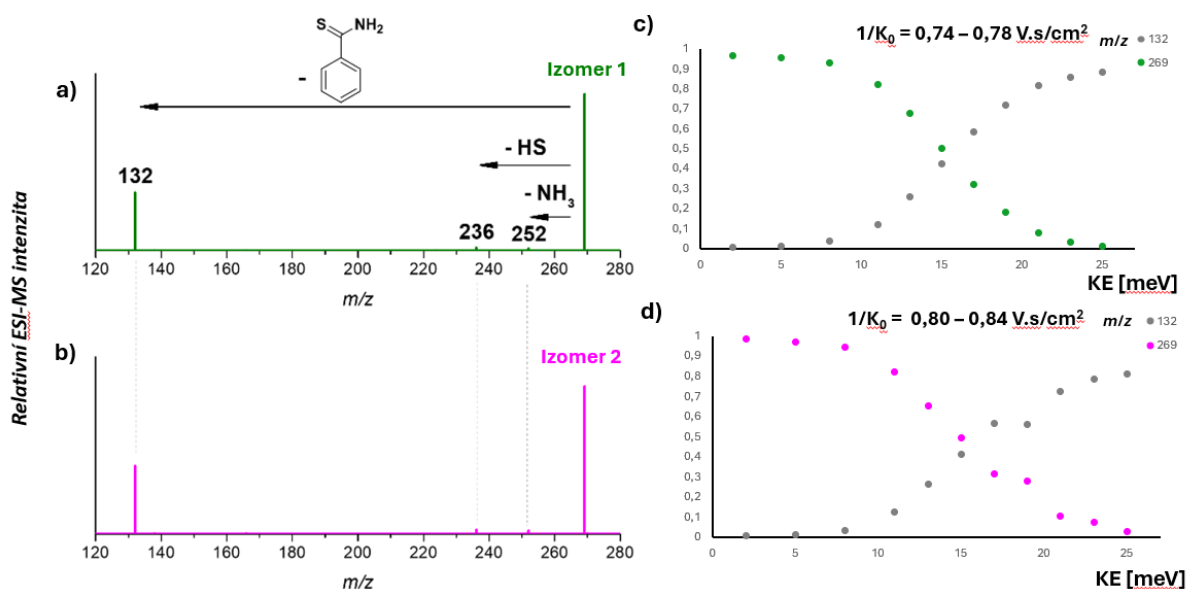
Pro účely zjišťování struktury těchto izomerů bylo třeba získat reakční směs s co nejvyšší a v čase neměnnou koncentrací obou těchto *species*. Toho bylo dosaženo provedením reakce v průtočném (*flow*) uspořádání. Na základě výše uvedeného maxima koncentrace látky s $m/z = 269$ byla zvolena velikost reakční cely, resp. průtočný čas (4 min.) (**Obrázek 22**).



Obrázek 22 – Generování izomerních „*species*“ ve *flow* uspořádání. A: roztok 3-bromoxindolu (**6a**) v DMF (10 mM), B: roztok thiobenzamidu (**1a**) v DMF (50 mM), C: ACN pro ředění směsi, D: mísící T-kusy, E: reakční cely o objemu 100 µl, F: výstup smyčky do ESI-MS.

5.7.2 CID experimenty a iontová spektroskopie při studiu struktury reakčních intermediátů

Ve výše popsaném experimentálním uspořádání byly provedeny CID (*collision-induced dissociation*)³⁶⁰ experimenty jednotlivých izomerů (po jejich předchozí hmotnostní a mobilitní selekci). Obě látky při MS² experimentu vykázaly shodné fragmentační kanály. Nejvíce zastoupeným produktem disociace je ion s $m/z = 132$, se složením C₈H₆NO ([M⁺]), což odpovídá oxindolové části molekuly. Odštěpený neutrální fragment s hmotou $m/z = 132$ odpovídá thiobenzamidu. Minoritními fragmenty jsou v obou případech ionty $m/z = 236$ a 252 , odpovídající ztrátě neutrální thiolové (\cdot SH), resp. aminové (\cdot NH₂) funkční skupiny (**Obrázek 23**, a), b)). Pro hlavní fragmentační kanál byl proveden ER CID (*energy-resolved collision-induced dissociation*)³⁶¹ experiment. Ze závislosti intenzity zdrojového signálu ($m/z = 269$) a produktu disociace ($m/z = 132$) na kolizní energii (**Obrázek 23**, c), d)) je zřejmé, že i stabilita studovaných *species* je za podmínek experimentu velmi podobná, při stejné kolizní energii se pouze o cca 10 % liší zastoupení zdrojového signálu a signálu nabitého fragmentu. To lze vysvětlit dvěma způsoby: prvním z nich by mohla být skutečnost, že energetická bariéra vzájemné interkonverze jednotlivých izomerů je nižší, než energie potřebná k jejich štěpení na fragmenty. Druhým možným vysvětlením pozorovaného chování je velká strukturní podobnost těchto izomerních iontů.



Obrázek 23 - MS² spektra majoritního (a) a minoritního (b) izomeru při kolizní energii 12,5 meV, c,d) závislost relativní intenzity iontů $m/z = 269$ a 112 na kolizní energii v rozsahu 0 – 25 meV.

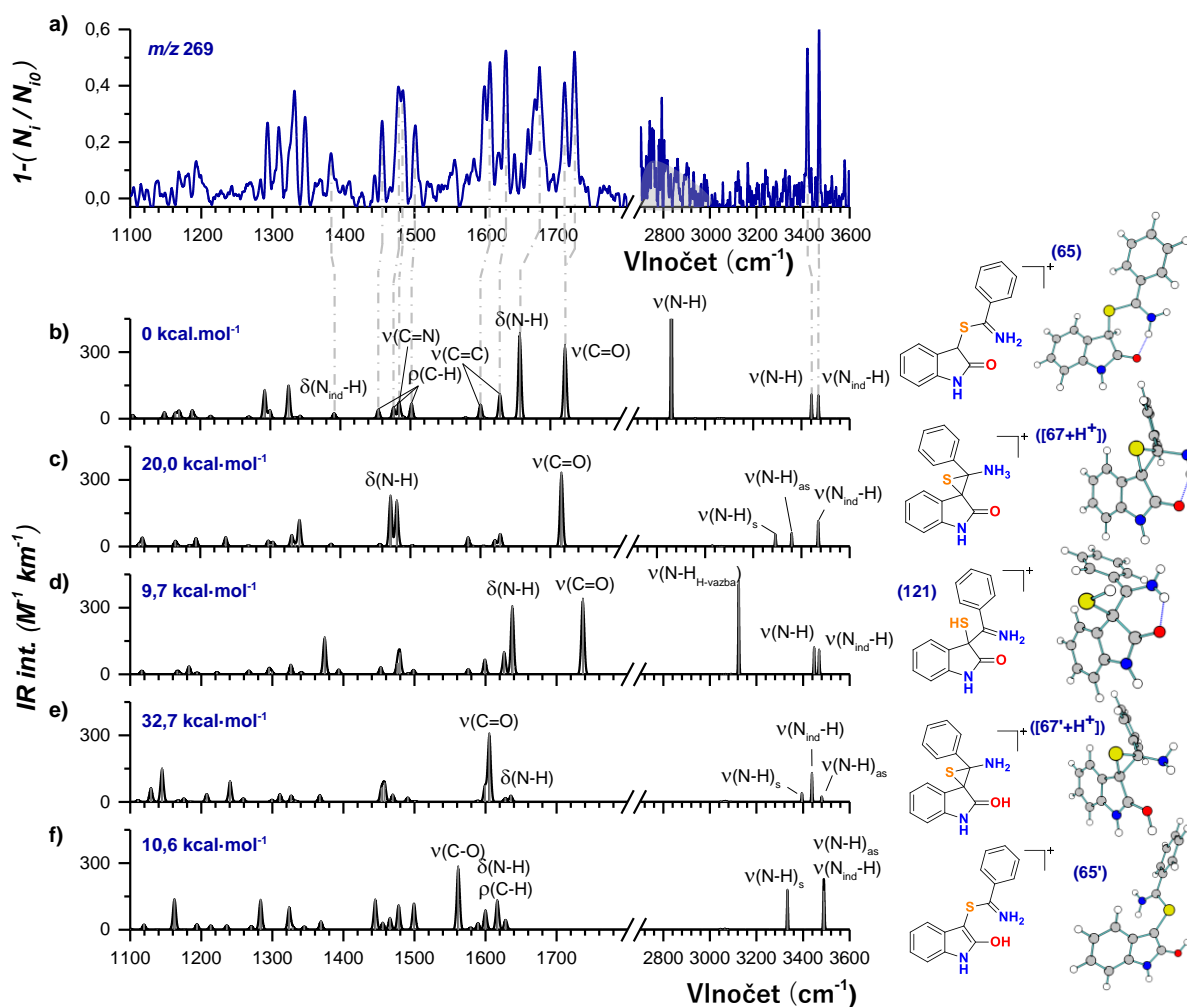
Jelikož CID experimenty jakožto klasická metoda strukturního výzkumu iontů nepřinesly informace dostatečné k určení struktury studovaných izomerů, byla využita moderní

technika iontové spektroskopie, kryogenní IRPD (*infrared photodissociation*). Při ní jsou v iontové pasti selektované ionty při teplotě pod 4 K stabilizovány jako clustery s heliem $[M^+ + He_n]$. Aplikací koherentního záření s proměnnou frekvencí dochází k jejich postupnému rozpadu a záchytu v hmotnostním detektoru. Energie dopadajícího fotonu je úměrná vibrační energii jednotlivých vazeb uvnitř komplexu s heliem, postupnou aplikací svazku fotonů s energií měnící se ve vhodném rozsahu je tak možné získat infračervené spektrum studovaného iontu.^{159,362}

Infračervené spektrum iontu $m/z = 269$ (**Obrázek 24**, a) bylo získáno s využitím shodné flow sestavy která byla použita v předchozím experimentu (**Obrázek 22** výše). S využitím kvantově-chemických výpočtů byla dále získána teoretická IR spektra pěti možných struktur, které by (za podmínek experimentu) mohly reprezentovat zkoumaný iont (**Obrázek 24**, b-f). Kromě thioiminiové sole **65** a thiiranu $[67 + H^+]$ jde o (protonovaný) produkt otevírání thiiranového kruhu **121**, na kyslíku protonovaný thiiran $[67' + H^+]$ a enolformu thioiminiové sole **65'**.

Experimentální spektrum se skládá ze dvou ostrých pásů s vlnočtem 3419, resp. 3470 cm^{-1} , které odpovídají valenčním vibračním přechodům oxindolového jádra (N_{ind-H}) a iminiové skupině struktury **65**. Jedna z vazeb N-H tvoří vodíkovou vazbu s atomem karbonylového kyslíku a ve spektru se objevuje jako široký pás s vlnočtem 2500 cm^{-1} . Pozorované pásy při 1710 a 1724 cm^{-1} mohou odpovídat valenční vibraci karbonylové funkční skupiny. Pásy s přibližně stejným vlnočtem byly pozorovány^{363,364} u oxindolových substrátů a lze předpokládat, že se projevují při *Fermiho* resonanci³⁶⁵ karbonylu a prvního overtonu.

Experimentálně získané spektrum se nejlépe shoduje s teoretickým spektrem α -thioiminiové soli **65**, která je dle DFT výpočtů zároveň částicí s nejnižší volnou energií. Shoda získaného IRPD spektra s IČ spektry dalších izomerních struktur **65'**, $[67 + H^+]$, $[67' + H^+]$ a **121** je podstatně menší. Jistou podobnost lze pozorovat i v případě produktu otevírání thiiranového kruhu **121**, nicméně separace signálů odpovídajících valenční vibraci karbonylu ($\nu(C=O)$) a N-H deformační vibraci ($\delta(N-H)$) je mnohem vyšší, než v případě **65**.



Obrázek 24 - a) Experimentální IČ spektrum iontu $m/z = 269$ získané kryogenním IRPD experimentem, b-f) vypočtená IČ spektra předpokládaných struktur po DFT optimalizaci na úrovni pravděpodobnosti B3LYP-GD3BJ/6-311+G(2d,p). Šedé přerušované čáry (a→b) odpovídají nejpravděpodobnějšímu přiřazení pásů mezi experimentálním a teoretickým spektrem.

Na základě provedené IRPD analýzy lze také konstatovat, že ze dvou dříve diskutovaných izomerů s $m/z = 269$, zkoumaných s využitím iontové mobility, právě thioiminiová sůl **65** odpovídá více zastoupené složce. Druhý izomer se v diskutovaném IČ spektru neprojeví z důvodu velmi nízkého zastoupení.

Obecně přijímaný mechanismus *Eschenmoserovy* reakce implikuje, že druhým pozorovaným izomerem je thiiran **67**, resp. za podmínek experimentu jeho protonovaná forma. Kvantově-chemickými výpočty byla modelována protonace tohoto substrátu na aminoskupině (vedoucí k $[\mathbf{67}+\text{H}^+]$) a na atomu síry. Dle výpočtů protonace na atomu síry nevede ke vzniku stabilního izomeru, ale iniciuje otevírání kruhu ($\eta_{\text{N}} \rightarrow \sigma_{\text{C-S}}^*$) za vzniku **121** (Schéma 81).

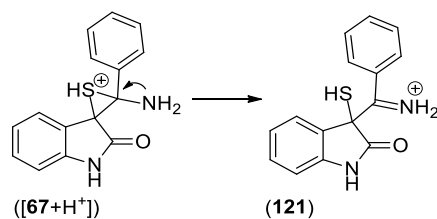
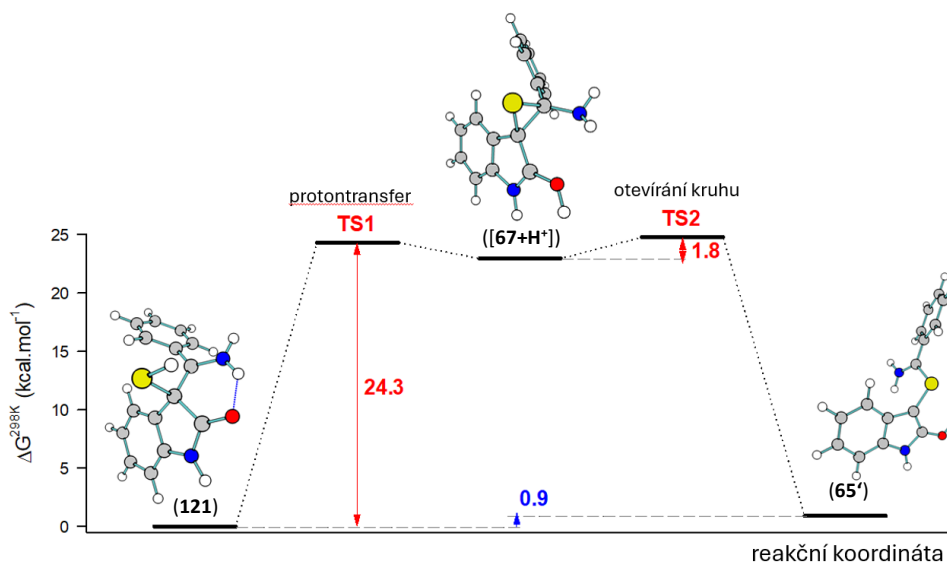


Schéma 81 – Otevírání protonovaného thiiranového cyklu.

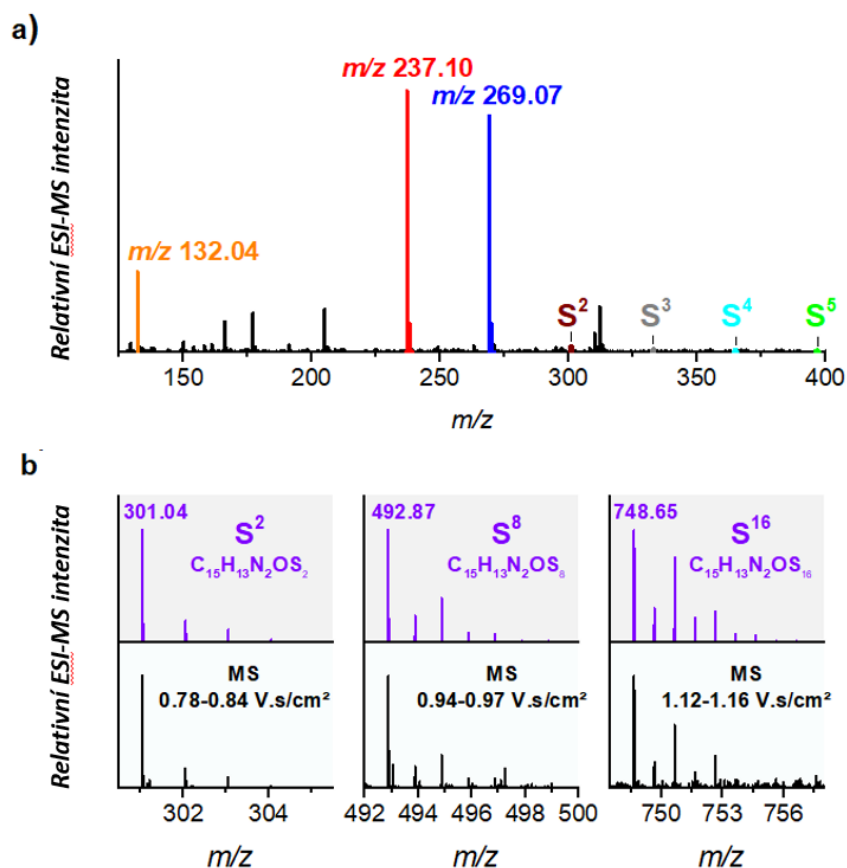
Produkt s otevřeným kruhem **121** má zároveň o cca $10 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ nižší energii, než izomer protonovaný na dusíku $[\mathbf{67}+\text{H}^+]$. To indikuje, že minoritním izomerem látky $m/z = 269$ je právě produkt otevírání kruhu. Shodné fragmentační vzorce pozorované při CID experimentech (**Obrázek 23** výše) vysvětluje model izomerizace této látky (**121**) na tautomer α -isothioiminiové sole **65'**, probíhající přes stádium $[\mathbf{67}+\text{H}^+]$ s energetickými bariérami 24,3, resp. 1,8 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**Obrázek 25**). Právě v **65'** je můstek mezi oxindolovou a „původní“ thioamidickou částí molekuly tvořen atomem síry, a může tak probíhat fragmentace štěpením thiobenzamidu ve formě neutrálního fragmentu.

Zároveň je důležité zdůraznit, že pozorované chování platí pro podmínky experimentu, tedy pro izolované molekuly v plynné fázi, resp. ve vakuu. Vznik **121** během ionizace je tak nepřímým důkazem existence thiiranového intermediátu **67**, který je v roztoku elektroneutrální částicí.



Obrázek 25 – Model izomerizace **121** na **65'**, vypočteno na úrovni pravděpodobnosti B3LYP-GD3BJ/6-311+G(2d,p).

S využitím citlivé ESI-MS instrumentace byly detekovány i další, pro mechanismus reakce klíčové, intermediáty sumárního vzorce $C_{15}H_{13}N_2OS_n$ (**Obrázek 26**, a). Kompozice odpovídá zachování všech atomů za současného zvětšujícího se zastoupení síry. V reakční směsi bylo možné detekovat intermediáty sumárního vzorce $C_{15}H_{13}N_2OS_2 - C_{15}H_{13}N_2OS_{19}$ (**Tabulka 34**), ty byly dále prokázány dle jejich přesné hmoty s využitím HRMS a dle shody izotopového vzoru s vypočtenými spektry odpovídajících sumárních vzorců (**Obrázek 26**, b).[§]



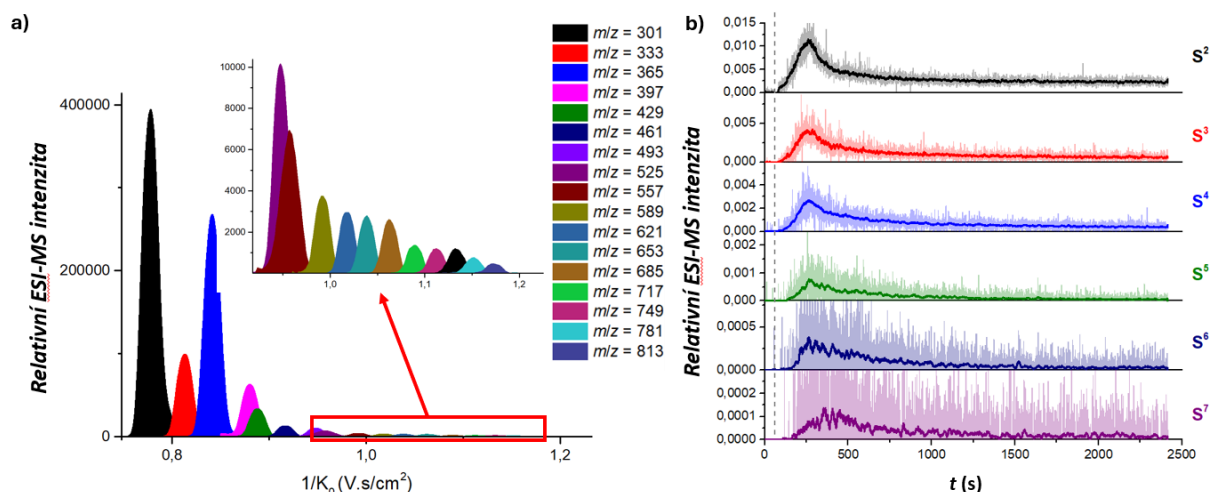
Obrázek 26 – a) Typické zdrojové spektrum reakce **6a** a **1a** (5mM/25 mM) v DMF vizualizací klíčových intermediátů, b) teoretické (nahore) a experimentální (dole) izotopový vzor vybraných zástupců sloučenin sumárního vzorce $C_{15}H_{13}N_2OS_n$ ($n = 2, 8, 16$).

[§] Pro přehlednost nejsou sloučeniny sumárního vzorce $C_{15}H_{13}N_2OS_n$ (kde $n > 2$) číslovány jako chemická individua, ale je použita notace S^n , kde n značí počet atomů síry v molekule.

Sum. vzorec	m/z vypočtená	m/z experimentální	Δ ppm
$C_{15}H_{13}N_2OS_2$	301,0469	301,0450	6,3
$C_{15}H_{13}N_2OS_3$	333,0190	333,0169	6,3
$C_{15}H_{13}N_2OS_4$	364,9911	364,9895	4,4
$C_{15}H_{13}N_2OS_5$	396,9631	396,9611	5,0
$C_{15}H_{13}N_2OS_6$	428,9352	428,9334	4,2
$C_{15}H_{13}N_2OS_7$	460,9073	460,9054	4,1
$C_{15}H_{13}N_2OS_8$	492,8794	492,8774	4,1
$C_{15}H_{13}N_2OS_9$	524,8514	524,8534	- 3,8
$C_{15}H_{13}N_2OS_{10}$	556,8235	556,8210	4,5
$C_{15}H_{13}N_2OS_{11}$	588,7956	588,7934	3,7
$C_{15}H_{13}N_2OS_{12}$	620,7676	620,7649	4,3
$C_{15}H_{13}N_2OS_{13}$	652,7397	652,7368	4,4
$C_{15}H_{13}N_2OS_{14}$	684,7118	684,7082	5,3
$C_{15}H_{13}N_2OS_{15}$	716,6838	716,6804	4,7
$C_{15}H_{13}N_2OS_{16}$	748,6559	748,6533	3,5
$C_{15}H_{13}N_2OS_{17}$	780,6280	780,6241	5,0
$C_{15}H_{13}N_2OS_{18}$	812,6001	812,5967	4,2
$C_{15}H_{13}N_2OS_{19}$	844,5721	844,5700	2,5

Tabulka 34 – Výčet teoretických molekulových hmotností intermediátů $C_{15}H_{13}N_2OS_n$ ($n = 2 - 19$) a experimentální hodnoty získané hmotnostní spektrometrií s vysokým rozlišením (HRMS).

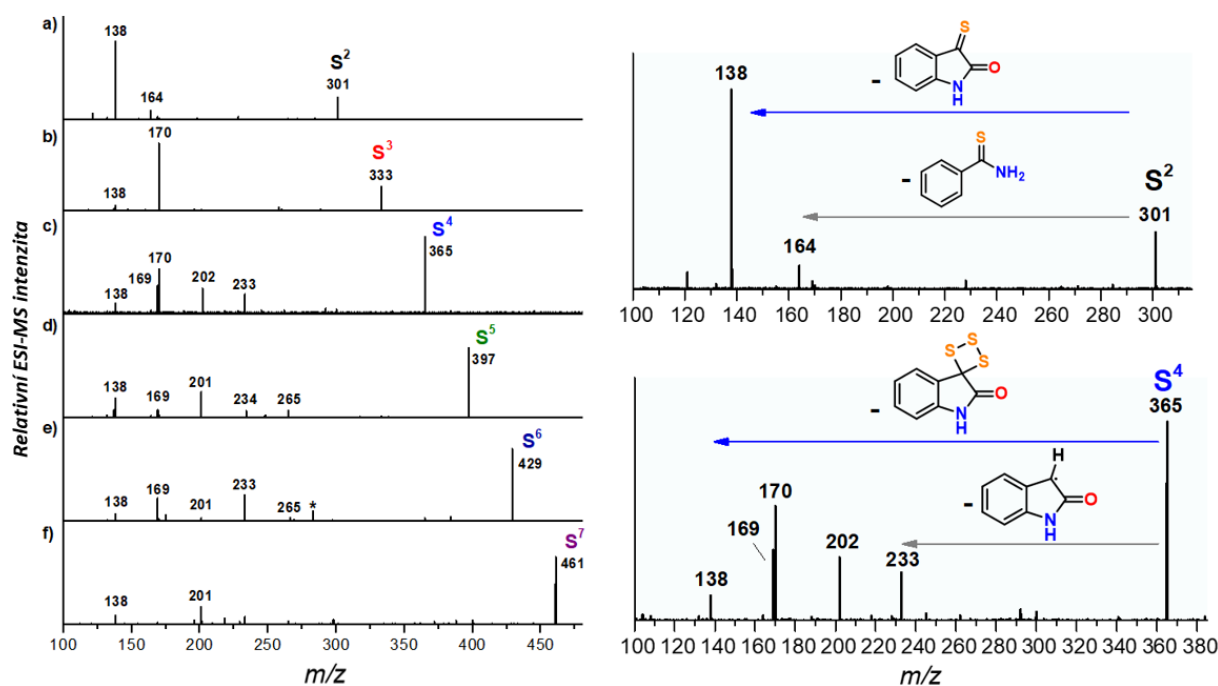
Tyto intermediáty byly dále zkoumány s využitím iontové mobility (**Obrázek 27**, a). Hodnoty $1/K_0$ korelují s postupně narůstajícím počtem atomů síry v molekule, relativní zastoupení iontů (integrály ploch pod křivkou jednotlivých individuí) pak indikuje fakt, že se jedná o produkty konsektivních reakcí. Z pohledu iontové mobility je důležité i to, že každá hmota je zastoupena pouze ve formě jednoho izomeru (na rozdíl od iontu $m/z = 269$) a tedy reprezentuje jedno chemické individuum.



Obrázek 27 – a) Mobilogram hmotnostně separovaných iontů $m/z = 301 - 813$ v čase $t = 4$ min, b) vývoj koncentrace intermediátů $C_{15}H_{13}N_2OS_n$ ($n = 2 - 7$) sledovaný s využitím ESI-MS. Původní spektrum je transparentní, zvrázněná linie jsou průměrované hodnoty (Savitzky-Golay¹⁶¹, 10:1 - 20:1).

Ačkoliv je absolutní koncentrace těchto *species* během reakce malá a obsah polysírných intermediátů s vyšším obsahem síry ($S^n > 12$) je na limitu detekce použité instrumentace (TIC (*total ion current*) řádově $1 \cdot 10^{10}$ [arb.U], u $S^8 < 1 \cdot 10^5$), pro vybrané ionty bylo možné sledovat vývoj zastoupení v čase (**Obrázek 27**, b). Z vizualizace je zjevné, že intermediát S^2 má nejvyšší zastoupení v čase cca 8 min, intermediáty s vyšším obsahem síry pak dosahují maximální koncentrace po delší době.

Všechny detekované polysírné intermediáty byly dále podrobeny CID experimentům (**Obrázek 28**). U intermediátu S^2 , stejně jako v případě analogické sloučeniny s jedním atomem síry **67**, dochází k fragmentaci na oxindolový kation. V MS^2 spektru je však přítomen další signál s $m/z = 138$, protonovaný thiobenzamid, jež vzniká (neutrální) ztrátou 163, která může odpovídat 3-thioxo-2-oxindolu. To implikuje štěpení vazby S-S. Stejně fragmentační vzorce s retencí různého počtu atomů síry na oxindolových i thioamidických fragmentech vykazují i další S^n intermediáty, například S^4 homolog fragmentuje na ionty s $m/z = 233, 202, 170$, odpovídající sumárnímu vzorci $C_8H_6NOS_n$, kde $n = 0 - 3$.



Obrázek 28 – CID experimenty polysírných intermediátů s 2 – 7 atomy síry (S^2 – S^7).

Toto chování může být vysvětleno existencí thiiran-S-(poly)sulfidů, (**Schéma 82**)^{**}. Ty se protonací při elektrosprejové ionizaci otevírají analogicky iontu s $m/z = 269$ a volný elektronový pár atomu síry pak atakuje iminiovou, resp. iminovou funkci (vznik S^{2+} z S^2). Jelikož u S^2 intermediátu vznikají pouze dva fragmenty, z nichž každý obsahuje po jednom atomu síry, lze předpokládat, že schopnost iniciovat štěpení vazby C-S mají pouze sírné atomy, které nejsou přímo vázány k oxindolové části molekuly (α -poloha C_3). Další zajímavou skutečností je vznik radikálkationů (fragmenty s lichou molekulovou hmotností). Ten může být vysvětlen přítomností makrocyclických produktů přesmyku thiiran-S-sulfidů (S^n), které se pravděpodobně tvoří již v roztoku, přičemž po protonaci v ESI dochází k přednostnímu štěpení C–C můstku (spojujího „původní“ fragmenty reaktantů), kterou následuje homolytické štěpení vazby C–C nebo C–S, vedoucí k polysírným, radikálkationovým analogům thiobenzamidu.

^{**} Fragmentační produkty vzniklé v průběhu CID experimentů nejsou číslovány.

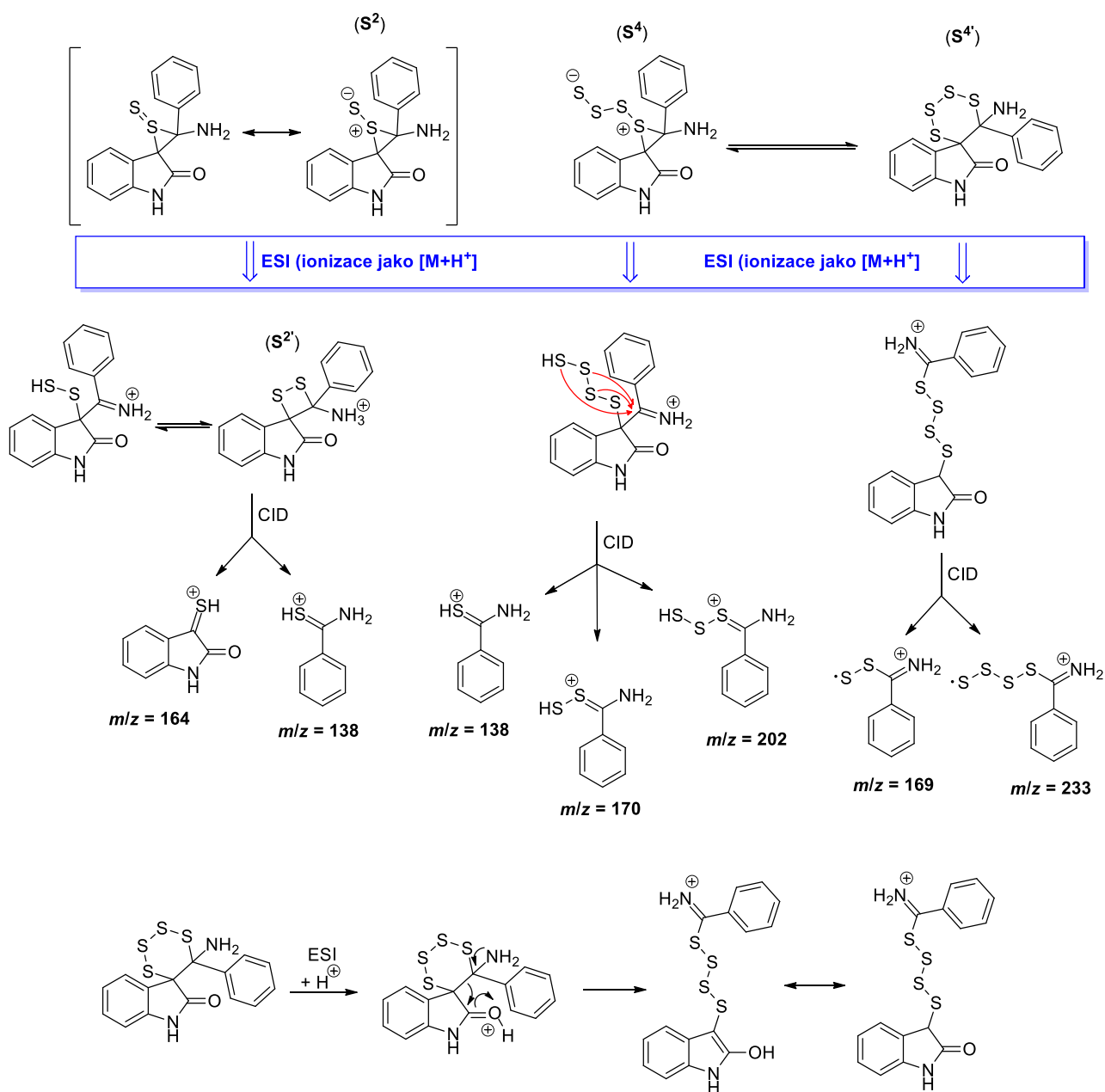


Schéma 82 – Možné mechanizmy CID fragmentace zahrnující štěpení vazby C-S v polysirných intermédiátech.

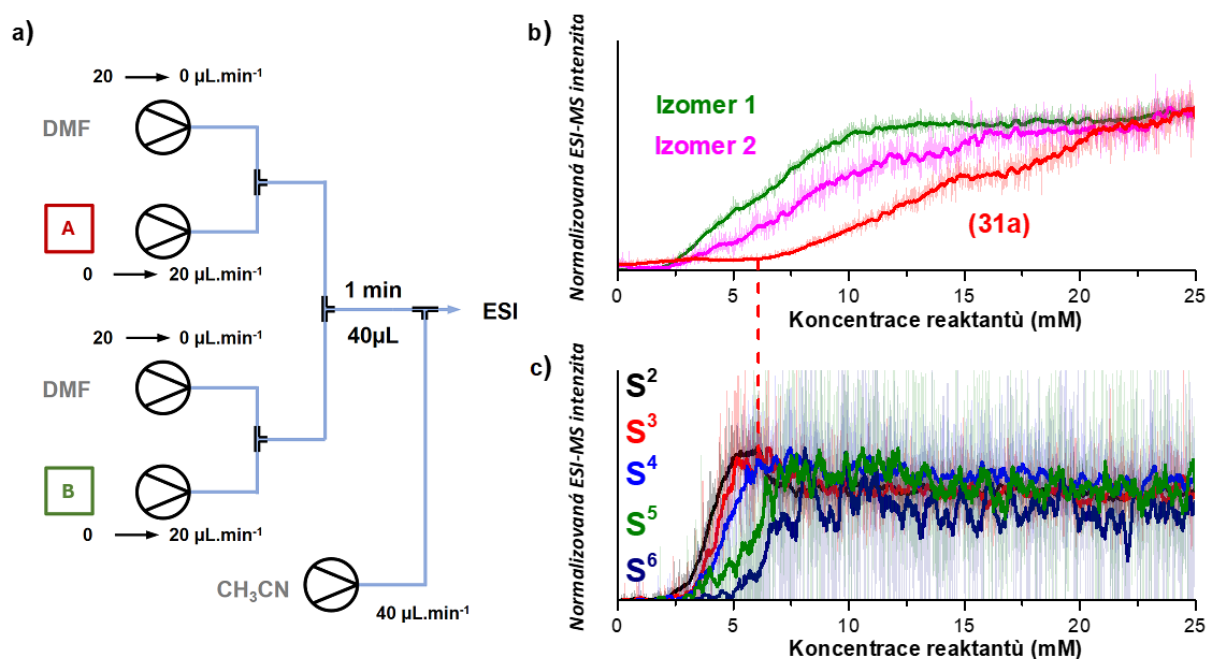
5.7.3 Studium závislosti zastoupení (poly)sirných intermédiátů na koncentraci reaktantů

Další cenné informace přineslo studium zastoupení jednotlivých intermédiátů **65**, **121** a produktu **31a** na koncentraci reagujících komponent **1a** a **6a**, které bylo opět provedeno s využitím průtočného uspořádání.

Aparatura byla zkonstruována následovně: stříkačková pumpa s reaktantem (25 mM v DMF) byla přes T-kus spojena s pumpou obsahující čistý DMF. Byl naprogramován gradient postupného zvyšování průtoku reaktantu (0 – 20 μ l/min během 1 h; odpovídá 0 – 25 mM)

s objemovou kompenzací čistým rozpouštědlem (20 – 0 $\mu\text{L}/\text{min}$ během 1 h). Toto bylo provedeno pro oba reaktanty **1a** a **6a**. Na výstupu byla zapojena reakční cela objemem odpovídajícím 1 min. reakčního času. Před vstupem do ESI byla reakční směs zředěna acetonitrilem 1:1 s využitím další stříkačkové pumpy.

Z grafu zastoupení jednotlivých izomerů $m/z = 269$ (**65**, **121**) a produktu **31a** na koncentraci reaktantů (**Obrázek 29**, b) je zjevné, že intermediátem který vzniká při nejnižší koncentraci reagujících látek **1a** a **6a** je sůl **65**, přičemž maxima dosahuje zhruba při koncentraci 10 mM. Zastoupení intermediátu **121** se postupně zvyšuje s koncentrací obou reaktantů a odpovídá dříve diskutované transformaci **65** na **121**. Klíčové je relativní zastoupení produktu **31a** které je zhruba do koncentrace 6 mM zanedbatelné, a po jejím dosažení postupně roste. Tato prodleva ve vzniku produktu nekoreluje se zastoupením **65** a **121**. Analýza dat pro S^{2-6} (**Obrázek 29**, c) odhalila zajímavou skutečnost, že právě zastoupení polysirných intermediátů, zejm. S^2 a S^3 , dosahuje maxima při koncentraci 5 – 6 mM, intermediáty s delšími sirnými řetězci se v reakční směsi akumulují až při vyšších koncentracích. Právě detekce vyšších koncentrací polysirných intermediátů S^2 a S^3 je ve zjevné korelaci se vznikem **31a**, což indikuje, že právě tyto *species* hrají při desulfurizaci klíčovou roli.



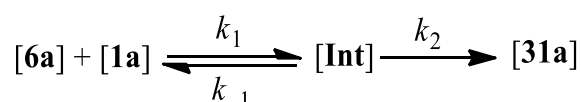
Obrázek 29 – a) Schéma aparatury použité pro studium závislosti zastoupení intermediátů **65** (izomer 1), **121** (izomer 2) a produktu **31a** na celkové koncentraci reaktantů (A: roztok **1a**, B: roztok **6a**; shodně 25 mM v DMF), b) graf zastoupení **65**, **121** a **31a** v rozmezí koncentrace 0 – 25 mM, c) graf zastoupení (S^2 - S^6) v rozmezí koncentrace 0 – 25 mM.

Doposud diskutovaná data získaná s využitím ESI-MS však nelze použít pro získání přesných kinetických parametrů studované reakce. Známým problémem ESI-MS je fakt, že intenzita signálů nemusí odpovídat jejich skutečné koncentraci ve směsi, jelikož parametrem pozorované relativní intenzity je ionizační energie (E_{ion}) každého z analytů.³⁶⁶ Intenzita signálů odpovídajících jednotlivým složkám směsi je také velmi závislá na podmínkách experimentu.^{367,368}

5.7.4 Využití konceptu DLR při získání přesných kinetických dat reaktivních intermediátů

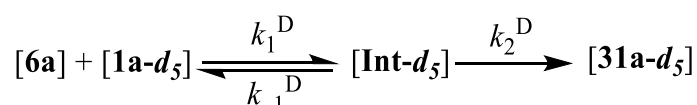
Unikátní metodu studia kinetiky nestabilních reakčních intermediátů s využitím hmotnostní spektrometrie představuje metoda DLR, z angl. *delayed reactant labelling* vyvinutá skupinou *prof. Jany Roithové*.^{369–371}

Pro studovanou reakci předpokládejme jednoduchou kinetickou rovnici (Rovnice 1):



Rovnice 1 – Zjednodušené kinetické schéma Eschenmoserovy reakce **6a** s **1a**.

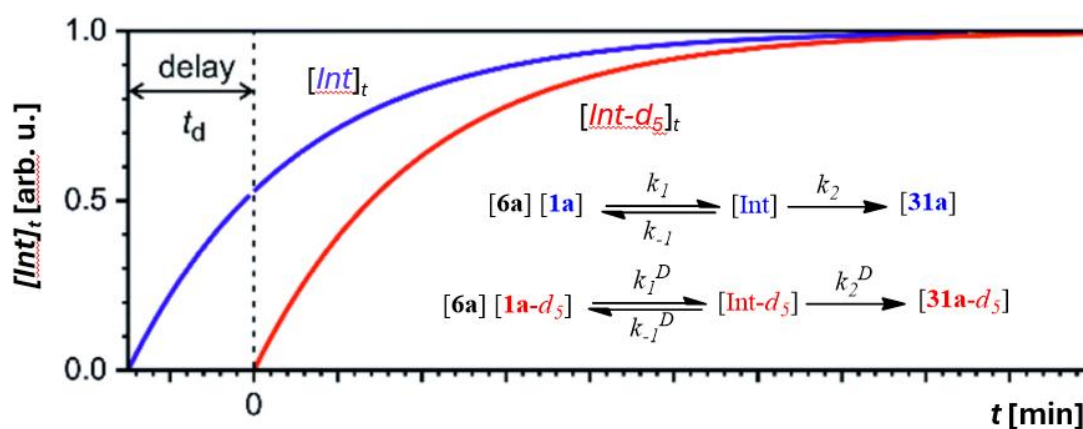
Metoda DLR spočívá v přidavku isotopicky značeného reaktantu, který lze snadno v hmotnostním spektru odlišit, jelikož jeho molekulová hmotnost je vyšší (o počet neutronů v použitém isotopu). Stejně tak budou mít vyšší m/z všechny z něho vzniklé reakční intermediáty a produkt. V tomto případě bylo rozhodnuto o použití deuterovaného thiobenzamidu (**1a-d₅**). Pro reakci tohoto substrátu s 3-bromoxindolem (**6a**) platí analogické schéma (**Rovnice 2**):



Rovnice 2 – Zjednodušené kinetické schéma Eschenmoserovy reakce **6a** s **1a**.

Zároveň musí platit, že reaktivita isotopicky značeného reaktantu je prakticky shodná s reaktivitou neznačeného substrátu, tedy že $k_1 \approx k_1^D$, $k_{-1} \approx k_{-1}^D$ a $k_2 \approx k_2^D$. U záměny H/D na thioamidickém jádře je tato podmínka splněna (pro velkou vzdálenost místa izotopické záměny a reakčního centra je SKIE zanedbatelný). Důležitý je také předpoklad, že ionizační energie (a tedy pozorované relativní intenzity signálu) se pro značený a neznačený reaktant, resp. z něho odvozené reakční intermediáty, prakticky neliší ($E_{\text{ion}}^{1a} = E_{\text{ion}}^{1a-d_5}$, $E_{\text{ion}}^{\text{Int}} = E_{\text{ion}}^{\text{Int}-d_5}$ a tak dále).

Pokud se reakční směs neznačených reaktantů ponechá reagovat po dobu t_D , dosáhne se určité koncentrace meziprojektu $[\text{Int}]_t$. Poté se přidá značený reaktant, čímž dojde k vychýlení systému z rovnováhy. V tomto okamžiku (t_0) se začne monitorovat intenzita signálů značených a neznačených intermediátů ($[\text{Int}]$ a $[\text{Int-d}_5]$) (**Obrázek 30**). V hmotnostním spektru jsou pozorovány vždy dvojice signálů odpovídající neznačeným a značeným intermediátům, integrací lze určit jejich poměr, který z důvodů uvedených výše odpovídá jejich reálnému zastoupení ve směsi. Klíčovou věcí je pak časové zpoždění (t_d) při „značení“ reakční směsi, tedy přidavku isotopicky značeného reaktantu do reakční směsi neznačených komponent. Časový vývoj intenzit značených a neznačených signálů odráží kinetiku vzniku a vyčerpání studovaného intermediátu.



Obrázek 30 – Typický vývoj $[\text{Int}]$ a $[\text{Int-d}_5]$ při DLR experimentu.

S využitím *Bodensteinovy* aproximace ustáleného stavu (*steady state*) lze kinetickou rovnici zapsat ve tvaru (**Rovnice 3**):

$$k_1 [\mathbf{6a}] [\mathbf{1a}] = (k_{-1} + k_2) [\text{Int}]_{eq.}$$

Rovnice 3 – „Steady state“ vyjádřený z Rovnice 1.

A rovnici dále upravit do tvaru (**Rovnice 4**):

$$\frac{d[\text{Int}]}{dt} = (k_{-1} + k_2)[\text{Int}]_{eq.} - (k_{-1} + k_2)[\text{Int}] = k'([\text{Int}]_{eq.} - [\text{Int}]), \text{ kde } k' = k_{-1} + k_2$$

Rovnice 4 – Vyjádření koncentrace $[\text{Int}]$ v čase t v diferenciálním tvaru.

V čase přidavku značeného reaktantu (t_0) je koncentrace $[\text{Int-d}_5] = 0$. Za předpokladu, že normalizujeme $[\text{Int}] + [\text{Int-d}_5] = 1$, tak pro časový vývoj signálů odpovídajících $[\text{Int}]$ a $[\text{Int-d}_5]$ platí (**Rovnice 5 a 6**):

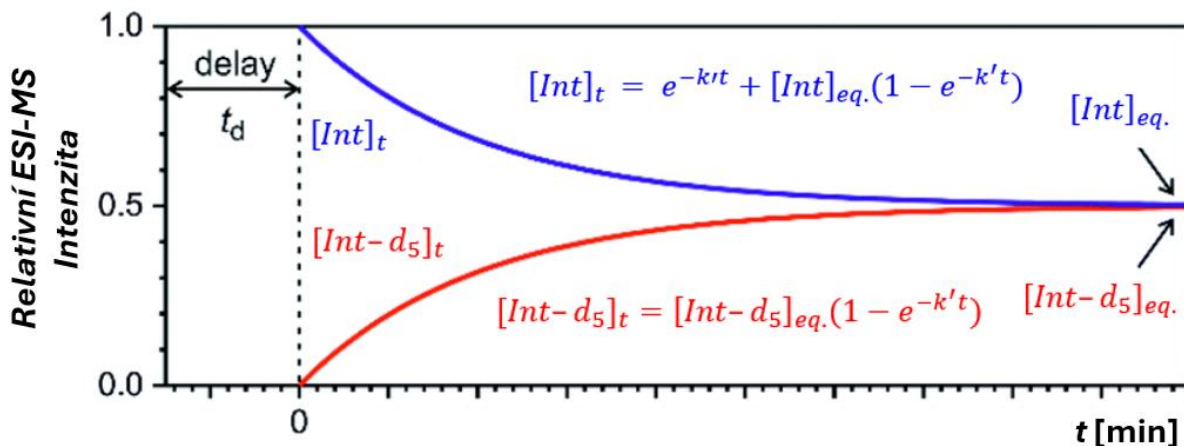
$$[\text{Int}]_t = e^{-k't} + [\text{Int}]_{eq.}(1 - e^{-k't})$$

Rovnice 5 – Vyjádření koncentrace intermediátu ($[\text{Int}]$) v čase t .

$$[\text{Int-d}_5]_t = [\text{Int-d}_5]_{eq} \cdot (1 - e^{-k't})$$

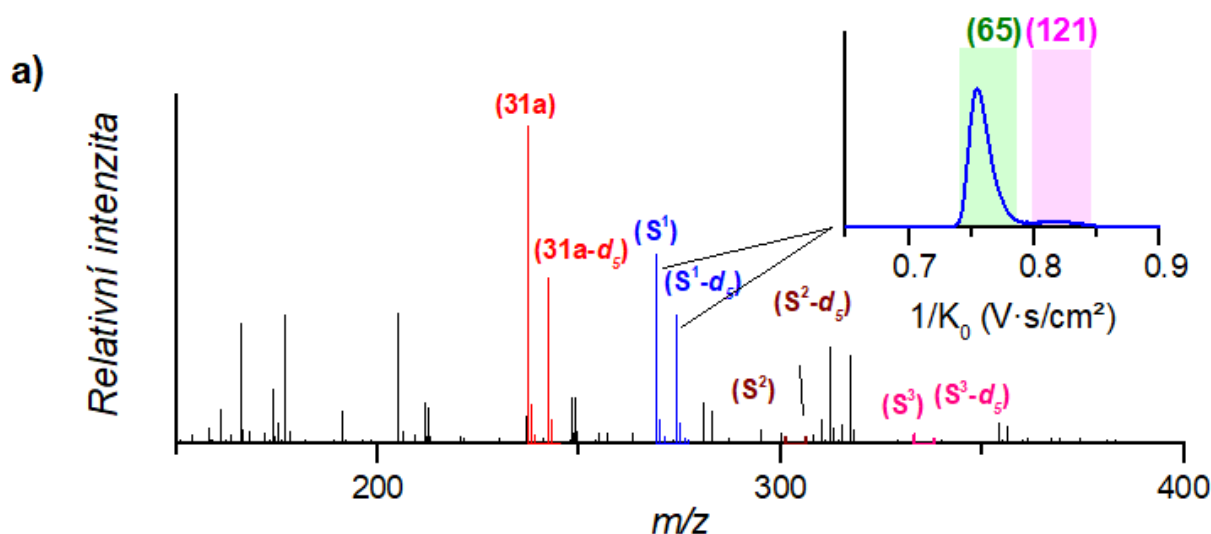
Rovnice 6 – Vyjádření koncentrace značeného intermediátu ($[\text{Int-d}_5]$) v čase t .

Pokud tedy křivky úbytku $[\text{Int}]$ a vzniku $[\text{Int-d}_5]$ (Obrázek 31) proložíme získanými rovnicemi (Rovnice 5 a 6), je možné získat přesná kinetická data.



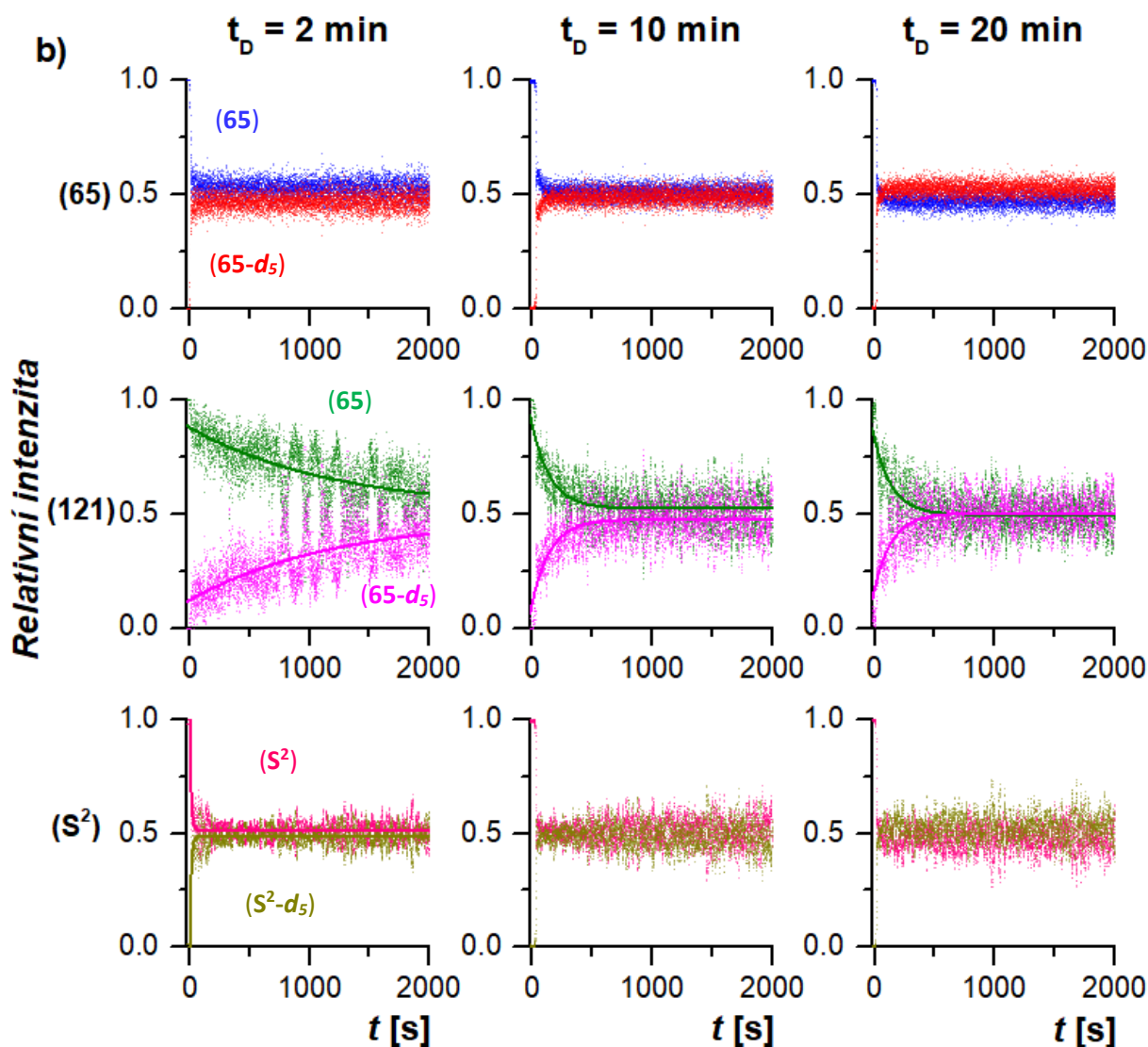
Obrázek 31 – Typické křivky relativní intenzity signálů $[\text{Int}]$ a $[\text{Int-d}_5]$ při DLR experimentu.

Byla provedena série experimentů při kterých byl k roztoku 3-bromoxindolu (**6a**) (5 mM) a thiobenzamidu (**1a**) (1 ekv.) v DMF po různých t_d přidán thiobenzamid- d_5 (**1a-d₅**) (1 ekv.). Přidavek značeného reaktantu vedl ke vzniku reakčních intermediátů s inkorporovaným- d_5 jádrem. Ion $m/z = 274,10$ (pro $[\text{M}+\text{H}^+]$) odpovídající sumárnímu vzorci $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{D}_5\text{N}_2\text{OS}$ byl mobilně separován na dva izomery **65-d₅** a **121-d₅**. Dále byl pozorován intermediát **S²-d₅** ($m/z = 306,08$ pro $[\text{M}+\text{H}^+]$) a isotopicky značený produkt (**31a-d₅**) ($m/z = 243,13$ pro $[\text{M}+\text{H}^+]$) (Obrázek 32).



Obrázek 32 – Reprezentativní spektrum při DLR experimentu. V pravém horním rohu je znázorněn mobilogram iontu $m/z = 274,10$.

Jelikož dříve diskutovaná závislost výskytu reakčních intermediátů na reakční koncentraci indikuje autokatalýzu, bylo dále zkoumáno, zda v průběhu reakce vzniklé poly(sirné) intermediáty mají vliv na kinetiku reakce. Za tímto účelem byl zvolen variabilní t_d v rozmezí 2 - 20 min (**Obrázek 33**). Získaná kinetická data shrnuje tabulka níže (**Tabulka 35**).



Obrázek 33 – Data získaná při DLR experimentech. Tečkované čáry znázorňují experimentální data, zvýrazněné čáry, kterými jsou data proložena, reprezentují polynomy vypočtené dle **Rovnic 5 a 6**.

Nezávisle na zvoleném t_D se kinetika meziproductů **65**, **121** a S^2 nápadně liší. V případě **65** dochází po přidání **1a-d₅** velmi rychle k ustavení rovnováhy mezi **65** s vzniklým **65-d₅**. Krátká doba života této částice ($k > 0,5 \text{ s}^{-1}$) indikuje buď existenci rychlé rovnováhy s reaktanty **1a** a **6a**, nebo rychlou přeměnu na **121**.

Intermediátem s dlouhou dobou života je **121**, jelikož po značení reakční směsi dochází k ustavení rovnováhy mezi **121/121-d₅** pomalu. Za podmínek experimentu je tedy přeměna tohoto intermediátu rychlost určujícím stupněm. Jelikož by mělo docházet k akumulaci většího

množství látky v roztoku, je poměrně překvapivé, že relativní odezva v ESI-MS je v porovnání s **65** malá. Pravděpodobným vysvětlením je rozdílná ionizační energie těchto látek, jelikož α -thioiminiová sůl **65** je již v roztoku nabitou částicí, zatímto thiiran **67**, z nějž otevíráním kruhu vzniká **121**, je elektroneutrální a k ionizaci dochází až v elektrospreji.

Polysulfidický **S²** je dalším intermediátem s krátkou dobu života ($k > 0,5 \text{ s}^{-1}$). Vzhledem k tomu, že jeho přeměna na výchozí látku **121** je nepravděpodobná, lze konstatovat, že se jedná o velmi reaktivní částici, která podléhá rychlé chemické přeměně.

Polysirné intermediáty sumárního vzorce $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OS}_n$ kde $n > 2$ byly sice v průběhu experimentů detekovány taktéž, nicméně intenzita odpovídajících signálů nebyla dostatečná pro získání přesných kinetických dat (nízký poměr S/N).

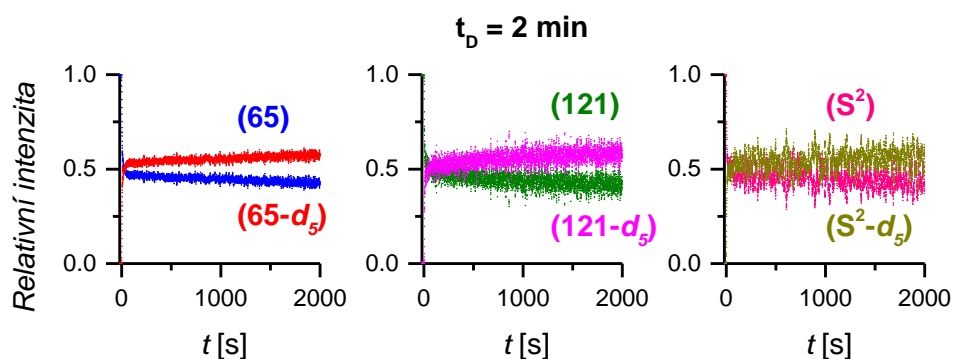
Iont	t_D [min]	k [s^{-1}]
(65)	2	>0,5
	10	>0,5
	20	>0,5
(121)	2	0,0008
	10	0,0065
	20	0,0067
(S²)	2	0,0881
	10	>0,5
	20	>0,5

Tabulka 35 – Rychlostní konstanty transformací **65**, **121** a **S²** získané v DLR experimentu.

Velice zajímavou skutečností je, že rychlost rozpadu **121** se snižuje se zvyšující se t_D . Při $t_D = 2$ min je rychlostní konstanta přeměny $0,0008 \text{ s}^{-1}$, při $t_D = 20$ min pak téměř o řád vyšší ($k = 0,007 \text{ s}^{-1}$). Stejný trend byl pozorován i v případě intermediátu **S²**. Toto chování potvrzuje, že po překlenutí počáteční „indukční“ fáze reakce, ve které dochází ke vzniku polysirných intermediátů, poté tyto *species* fungují jako vychytávače atomů síry z nově vzniklých molekul thiiranu **67**.

Experiment byl zopakován s dvojnásobnou koncentrací reaktantů (10 mM **6a**, 1 ekv. **1a** a **1a-d₅**) (**Obrázek 34**). Při vyšší koncentraci vykazuje studovaný systém velmi odlišné chování – nebyla pozorována pomalá rovnováha u **121/121-d₅**, přeměny všech studovaných částic probíhají téměř okamžitě. To indikuje změnu rychlost určujícího stupně; všechny reakční intermediáty jsou v rychlé rovnováze s reaktanty nebo probíhá jejich rychlá přeměna.

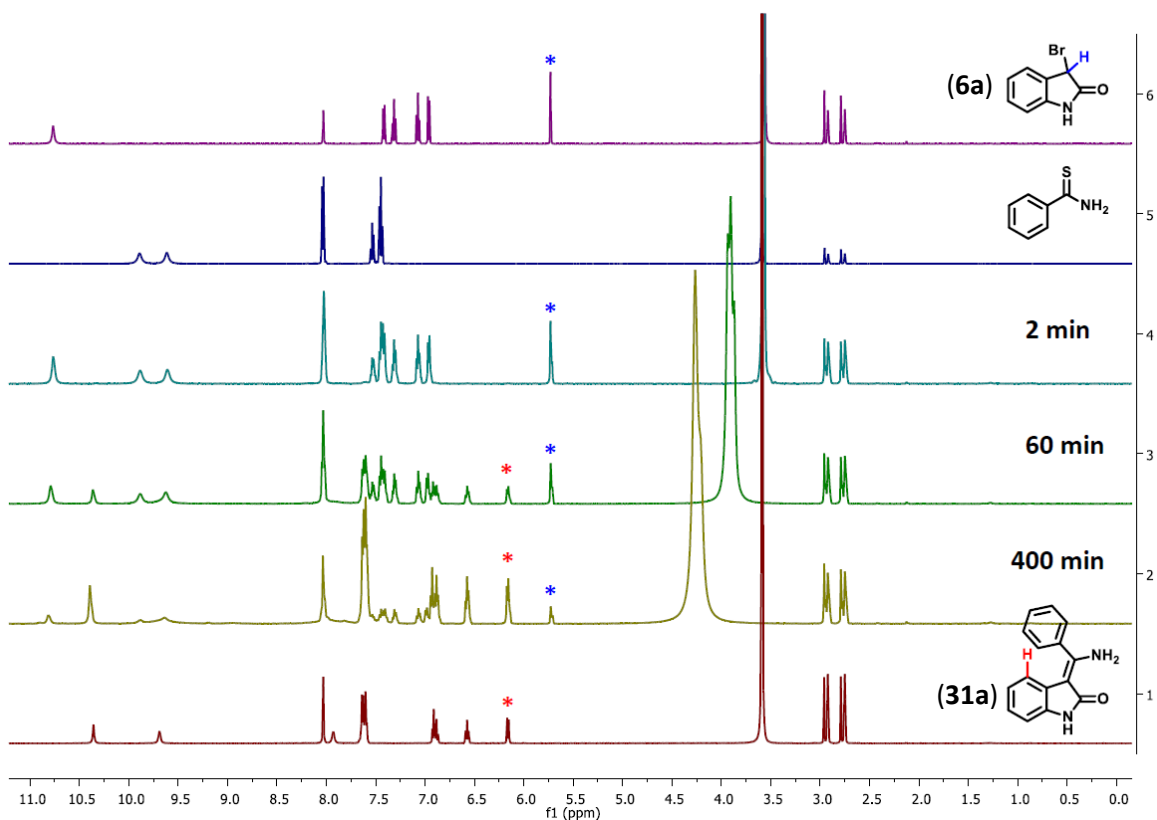
Pozorovanou reaktivitu je na tomto místě potřeba dát do souvislosti s dříve studovanou závislostí výskytu S^n intermediátů na reakční koncentraci (**Obrázek 29** výše). Při něm bylo zjištěno, že při 10 mM koncentraci reaktantů již po 1 min reakčního času dosahují obsahy S^n intermediátů svých maxim. Toto zjištění dále podtrhuje teorii o autokatalytické roli polysirných intermediátů S^n při extruzi síry z thiiranového cyklu.



Obrázek 34 – DLR experimenty při použití 10 mM **6a** a $t_D = 2$ min.

5.7.5 Doplnující experimenty

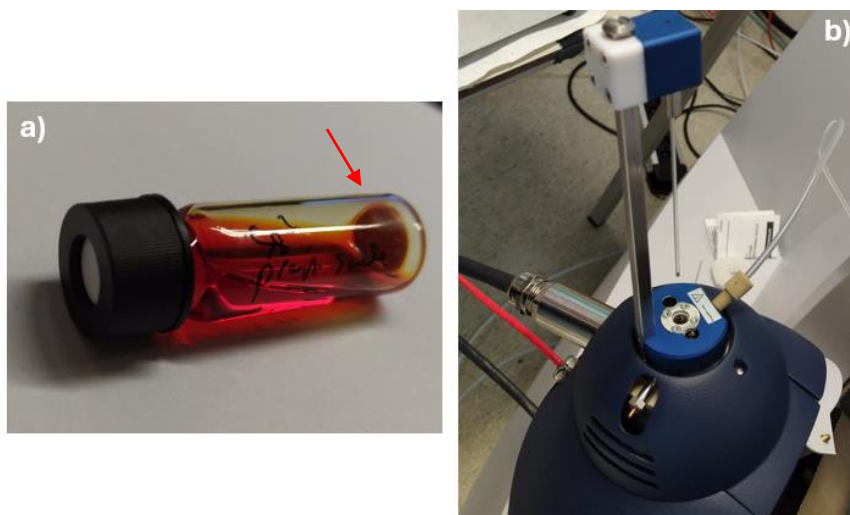
Reakce **6a** s **1a** byla studována i s využitím ^1H NMR coby komplementární metody, s počáteční koncentrací **6a** 50 mM a $\text{DMF-}d_7$ jako rozpouštědlem. Při experimentu byla pozorována zdánlivá přeměna reaktantů přímo na produkt **31a**, bez viditelného hromadění reakčních intermediátů v reakční směsi (**Obrázek 35**). To je v souladu s chováním pozorovaným při ESI experimentech - tedy že při koncentraci nad 2,5 mM (použité v ESI-MS experimentech) dochází ke změně rychlost určujícího stupně z rozpadu thiiranu **67** na vznik samotné thioiminiové sole (predikovaný chemický posun H_3 α -thioiminiové soli **65**, u kterého byla předpokládána dobrá separace od ostatních signálů ve spektru, je 4,8 ppm).



Obrázek 35 – Reakce **6a** (50 mM) s **1a** (1 ekv.) v DMF- d_7 sledovaná s využitím ^1H NMR ($t = 2 - 400$ min). Horní spektrum je spektrum roztok **6a** před přidáním **1a**, spodní spektrum je nezávisle změřené ^1H NMR standardu produktu **31a**.

Jako poslední byly zkoumány bočné produkty *Eschenmoserovy* reakce. Literatura^{36–38} uvádí, že produktem transformací probíhajících bez asistence thiofilního činidla je elementární síra ve formě nejstabilnějšího alotropu – S₈. Srážení pevných látek, nerozpustných v použitých rozpouštědlech (ACN, DMF), bylo pozorováno i při řadě reakcí α -bromlaktamů s thiokarbonylovými sloučeninami, které jsou diskutovány v této práci. Ve všech případech však byly tyto považovány za balastní látky a odstraněny při zpracování reakčních směsí (chromatograficky nebo filtrací).

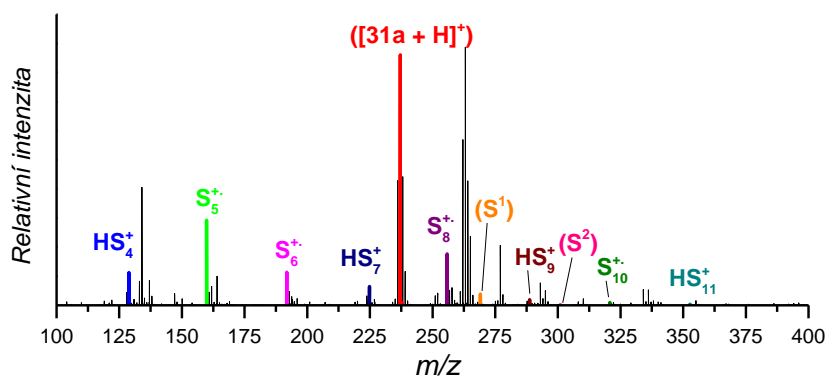
V rámci studia mechanismu reakce byl tento vedlejší produkt připraven cíleně a podroben analýze. Během reakce 3-bromoxindolu (**6a**) (1 ml 1M roztoku) s thiobenzamidem (**1a**) (1 ml 1M roztoku) došlo k vysrážení pevné látky (**Obrázek 36**, a), která stáním přes noc sedimentuje. Látka byla izolována filtrací a promyta horkým DMF z důvodu odstranění produktu **31a**, EtOAc a zbavena rozpouštědla na vakuu.



Obrázek 36 – a) Pevný podíl vyloučený během reakce **6a** s **1a** v DMF (0,5M), b) nástavec pro APCI pevných vzorků s kapilárou obsahující analyt.

Provedenou elementární analýzou byl určen obsah síry 82,4 %. Látka byla refluxována v toluenu (25 ml/100 mg), došlo však k rozpuštění pouze minoritní části látky. Elementární síra (S_8) je v toluenu částečně rozpustná (lit.³⁷² uvádí, že ve 100 g toluenu se při 80 °C rozpustí 1,16 g S_8), pozorovaná nerozpustnost tak indikuje přítomnost jiné látky. Po filtraci a odstranění rozpouštědla bylo pomocí elementární analýzy stanoveno následující složení: C: 19,68 %; H: 1,93 %; N: 3,62 %, S: 73,44 %. Sumární vzorec nejlépe odpovídající uvedenému složení je $C_{15}H_{14}N_2OS_{20}$ (C: 21,26; H: 1,66; N: 3,31; S: 71,88).

Získaná látka byla analyzována pomocí DIP-APCI (*direct insertion probe atmospheric chemical ionisation*; **Obrázek 36**, b), což je technika umožňující MS analýzu po termální desorpci/pyrolýze málo těkavých, pevných vzorků.³⁷³ V získaném spektru (**Obrázek 37**) byla detekována elementární síra ve formě oligomerů $S_4 - S_{11}$. Přítomnost těchto částic ve formě radikálů i radikalkationtů naznačuje možné štěpení C-S a S-S vazeb během zplynění a ionizace analytu. Ve spektru je však patrný i signál odpovídající **31a**.



Obrázek 37 – DIP-APCI-MS balastní látky získané reakcí **6a** a **1a**.

Výše diskutované výsledky naznačují, že vedlejším produktem reakce probíhající bez přítomnosti thiofilu není výlučně elementární síra, jelikož byly v APCI experimentu detekovány sírné řetězce s vyšším počtem atomů síry, než je 8. Katalytický cyklus S^n intermediátů může být ukončen jejich vysrážením z reakčního prostředí, způsobeným jejich vysokou molekulovou hmotností a s ní spojenou špatnou rozpustností (např. molekulová hmotnost $C_{15}H_{14}N_2OS_{20}$ je 879 g/mol).

5.7.6 Mechanismus *Eschenmoserovy* reakce – shrnutí

Spontánní štěpení atomu síry z thiiranového cyklu bylo v literatuře poprvé popsáno před více než sto lety.²³ První zmínka o sulfidové kontrakci thiokarbonylových sloučenin s α -bromkarbonylovými sloučeninami bez asistence thiofilních aditiv pochází z roku 1955.³² Na téma mechanismu této strukturní transformace byla vypracována řada prací^{35–38,40,374,375}, jejichž mechanistické závěry se však opírají o nepřímé důkazy – využití kinetických dat získaných pomocí spektrálních měření (UV-VIS, NMR). Studium mechanismu s využitím hmotnostní spektrometrie a iontové spektroskopie tak umožnilo nahlédnout hlouběji do problematiky tohoto komplexního procesu.

Na základě výše diskutovaných skutečností lze formulovat mechanismus ECR takto: reakcí komponent **6a** a **1a** vzniká v prvním kroku rovnovážně thioiminiová sůl **65**, která je v acidobazické rovnováze s volným imidothioátem **70**. Deprotonací soli, nebo intramolekulárním protontransferem vzniklý obojetný iont **66** následně cyklizuje na thiiran **67** (**Schéma 83**). Za podmínek ESI-MS měření (koncentrace reaktantů = 2,5 mM) je thioiminiová sůl **65** stabilním meziproduktem, který se akumuluje v roztoku, jak bylo potvrzeno pomocí IRPD. Tento mechanismus je v souladu s obecně přijímaným³ mechanismem *Eschenmoserovy* reakce.

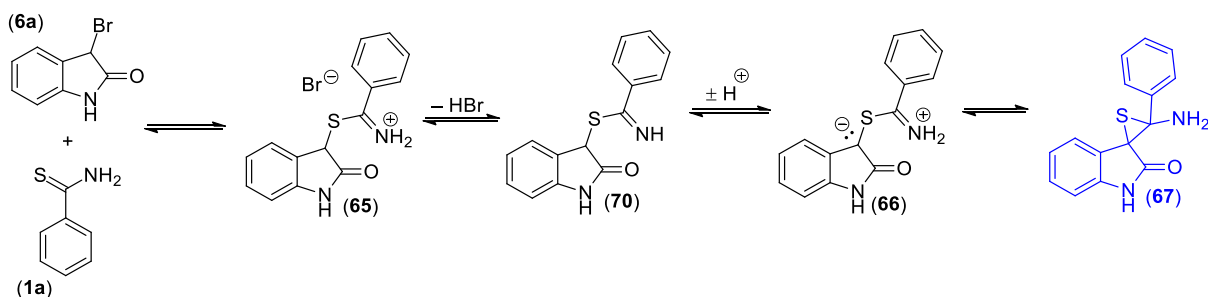


Schéma 83 – Vznik thiiranu **67** při ECR **6a** s **1a**.

Nejzajímavější část mechanismu představuje následná transformace thiiranového intermediátu **67**, který podléhá bimolekulární reakci, přičemž atom síry v thiiranovém cyklu plní roli jak nukleofilu, tak akceptoru volného elektronového páru. Tím dochází ke vzniku intermediátu S^2 a molekuly produktu **31a**. Nukleofilita terminálního, záporně nabitého atomu síry podmiňuje rychlou následnou reakci s další molekulou thiiranu **67** za vzniku intermediátu S^3 (Schéma 84). Tato reakční sekvence se opakuje, čímž dochází k narůstání délky sirného řetězce až na 20 atomů (potvrzeno hmotnostní spektrometrií).

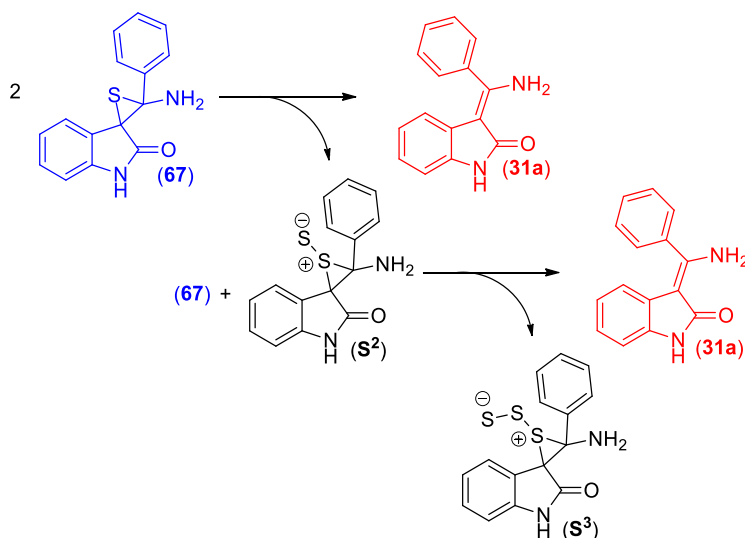


Schéma 84 – Vznik S^2/S^3 intermediátů při ECR.

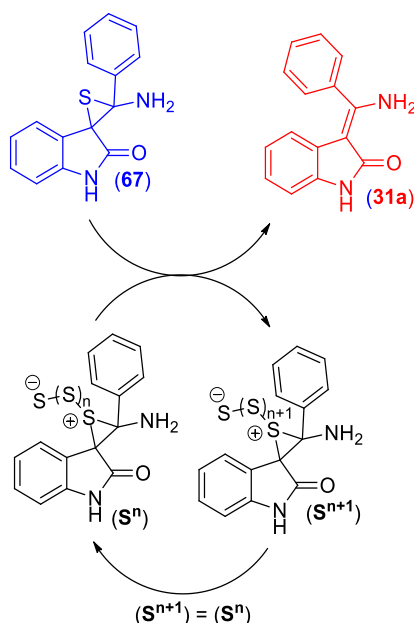


Schéma 85 – Role S^n species coby „zametače“ síry.

Tyto *species* obecného vzorce $C_{15}H_{14}N_2OS_n$ tedy plní v tomto reakčním stupni klíčovou roli jakéhosi „zametače“ atomů síry z thiiranového cyklu. Každý reakční krok, spojený s narůstáním řetězce sirných atomů je zároveň spojen se vznikem molekuly produktu **31a**. Tento proces lze schematicky znázornit jako autokatalytický cyklus (**Schéma 85**).

Hmotnostní spektrometrie tak jako další z metod použitých ke studiu této transformace potvrzuje dosud experimentálně nepodloženou domněnku o existenci a klíčové roli polysirných *species*, kterou formulovali již Lutz a Biellmann³⁶. DLR experimenty byla potvrzena jejich autokatalytická role. Zároveň se jedná o první případ, kdy byla s úspěchem změřena spektra těchto reaktivních sloučenin. Výše popsaný mechanismus se rovněž shoduje s vysvětlením spontánní desulfurizace 3',3'-dichlorspiro[fluoren-9,2'-thiiranu], kterou navrhli Chew a Harpp^{37,38}. Zcela nový je však objev částic s oligomerním sirným řetězcem, protože zmínění autoři předpokládali růst řetězce do maximální délky osmi atomů síry a následnou eliminaci nejstabilnějšího allotropu síry, S₈. Výsledky získané analýzou vedlejšího produktu reakce však potvrzují, že ke štěpení cyklooktasíry v tomto případě dochází pouze v malé míře. Výsledky zkoumání mechanismu byly zveřejněny formou samostatné publikace.³⁷⁶

6 Závěr

α -Bromované benzolaktamy představují v literatuře doposud nepopsané substráty pro *Eschenmoserovu* reakci, jejichž unikátnost se projevuje zejména v případech, kdy je druhým reakčním partnerem primární thioamid, výborné výsledky poskytují i jejich reakce se sekundárními thiamidy. Jejich mimořádná reaktivita je navíc umocněna i absencí thiofilního činidla a ve většině případů i katalyzující báze, což značně usnadňuje následnou separaci reakčních produktů. Klíčovou je i snadná a efektivní aplikovatelnost mnou vyvinuté a optimalizované varianty ECR při syntéze zavedených i experimentálních léčiv, jejichž mechanismus účinku je založen na cílené inhibici specifických kináz.

Za hlavní výstupy této disertační práce tak lze považovat:

- Pochopení vztahů mezi strukturou, prostředím a reaktivitou zkoumaných sloučenin. Na základě provedených experimentů byly formulovány obecné zákonitosti ECR thioamidů s α -bromlaktamy, přičemž byl prověřen vliv substituce a struktury obou reakčních komponent. Jako klíčová vlastnost se ukázala být acidita intermediární α -thioiminiové soli, která je ovlivněna zejm. strukturou výchozího α -bromamidu. Získané poznatky jsou navíc podpořeny DFT výpočty, které velmi dobře korelují s pozorovanou reaktivitou. Syntetickým výstupem této části práce jsou série látek **31a-l**, **32a-q**, **34a-c**, **40a-f**, a **41a-h**.
- Aplikace originálního syntetického přístupu při syntéze biologicky aktivních látek a jejich prekurzorů. Zásadní je především úspěšně realizovaná syntéza kinázových inhibitorů *Nintedanibu* (**59b**) a *Hesperadinu* (**58h**), přičemž výtěžnost mnou vyvinuté varianty využívající ECR konkuruje nejlepším z dosud publikovaných syntéz.
- Získání experimentálních důkazů pro potvrzení desulfurizačního kroku mechanismu *Eschenmoserovy* reakce. Vůbec poprvé byla s využitím citlivé (HR)MS-ESI a IRPD získána experimentální hmotnostní a iontová spektra reaktivních intermediátů. Zcela nový je také objev S^n polysulfidických intermediátů, kde $n > 8$, které mají v desulfurizačním kroku klíčovou roli. Experimenty v průtočném uspořádání byla potvrzena autokatalytická role těchto *species*.

V průběhu řešení dílčích úkolů byla realizována řada vedlejších výstupů, do kterých lze zařadit: a) syntézu nové třídy tricyklických thiazolů **37a-d**, b) objev neovyklé $O \rightarrow N$ acylové migrace vedoucí k látce **13**, c) novou metodiku thioacylace arylaminů nesoucích bazická centra s využitím methyl-dithiobenzoátu (**47b**), jejíž robustnost byla ověřena při syntéze derivátů **48** a **52**, d) úspěšné použití thioformanilidů (**61a-d**) coby nukleofilní

komponenty ECR, která byla navíc reakcí s α -bromovanými isochinolin-1,3-diony (**17a-b**) využita v syntéze inhibitorů CDK a jejich prekurzorů **64b-h**.

Disertační práce jasně ukazuje, že ačkoliv od průkopnických prací profesora *Alberta Eschenmosera* uplynulo téměř půl století a za tuto dobu byla s pomocí sulfidových kontrakcí realizována řada syntéz významných sloučenin, stále se jedná o reakci živou a disponující značným syntetickým potenciálem.

7 Seznam použité literatury

- (1) Yamada, Y.; Miljkovic, D.; Wehrli, P.; Golding, B.; Löliger, P.; Keese, R.; Müller, K.; Eschenmoser, A. A New Type of Corrin Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8* (5), 343–348.
- (2) Roth, M.; Dubs, P.; Götschi, E.; Eschenmoser, A. Sulfidkontraktion *via* Alkylative Kupplung: Eine Methode Zur Darstellung von β -Dicarbonylderivaten. Über Synthetische Methoden, 1. Mitteilung. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54* (2), 710–734.
- (3) Shiosaki, K. *The Eschenmoser Coupling Reaction*. V knize *Comprehensive Organic Synthesis – Selectivity, Strategy and Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1993; Vol. 2; str. 865–892.
- (4) Braverman, S.; Cherkinsky M. *The Ramberg-Bäcklund Rearrangement and the Eschenmoser Coupling Reaction*. V knize *Comprehensive Organic Synthesis II*; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; Vol. 3; str. 887–925.
- (5) Hussaini, S. R.; Chamala, R. R.; Wang, Z. The Eschenmoser Sulfide Contraction Method and Its Application in the Synthesis of Natural Products. *Tetrahedron* **2015**, *71* (36), 6017–6086.
- (6) Fujimoto, R.; Kishi, Y. On the Absolute Configuration of Gephyrotoxin. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (42), 4197–4198.
- (7) Koduri, N. D.; Hileman, B.; Cox, J. D.; Scott, H.; Hoang, P.; Robbins, A.; Bowers, K.; Tsebaot, L.; Miao, K.; Castaneda, M.; Coffin, M.; Wei, G.; Claridge, T. D. W.; Roberts, K. P.; Hussaini, S. R. Acceleration of the Eschenmoser Coupling Reaction by Sonication: Efficient Synthesis of Enaminones. *RSC Adv.* **2013**, *3* (1), 181–188.
- (8) Roth, B.; Laube, R.; Tidwell, M. Y.; Rauckman, B. S. Extrusion of Sulfur from (Acylmethyl)Thio]-Pyrimidinones. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (18), 3651–3657.
- (9) Knott, E. B. Compounds Containing Sulphur Chromophores. Part I. The Action of Bases on Heterocyclic Sulphide Quarternary Salts. *J. Chem. Soc. Resumed* **1955**, 916.
- (10) Geng, X.; Wu, X.; Wang, C.; Zhao, P.; Zhou, Y.; Sun, X.; Wang, L.-J.; Guan, W.-J.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. NaHS·*n*H₂O-Induced Umpolung: The Synthesis of 2-Acyl-3-Aminoindoles from Aryl Methyl Ketones and 2-Aminobenzonitriles. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (90), 12730–12733.
- (11) Li, M.; Kong, X.-J.; Wen, L.-R. Yb(OTf)₃-Mediated Access to Furans from β -Ketothioamides via Eschenmoser Sulfide Contraction Reaction. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 11999–12005.
- (12) Hassan, A.; Mohamed, N.; Makhlof, M.; Bräse, S.; Nieger, M.; Hopf, H. (Hex-2-En-Ylidene)-*N*-Substituted Hydrazinecarbothioamides and 2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone: Nucleophilic Substitution Reactions and Synthesis of Naphtho[2,3-*f*][1,3,4]Thiadiazepines and Naphtho[2,3-*d*]Thiazoles. *Synthesis* **2016**, *48* (18), 3134–3140.
- (13) Schuetz, R. D.; Jacobs, R. L. The Preparation and Desulfurization of Some Unsymmetrically Substituted Thiiranes. *J. Org. Chem.* **1961**, *26* (9), 3467–3471.
- (14) Singh, S.; Schober, A.; Gebinoga, M.; Alexander Groß, G. Facile Conversion of Biginelli 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-Thiones to 2-(2-Hydroxy-2-Arylvinyl) Dihydropyrimidines via Eschenmoser Coupling. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (16), 1838–1843.
- (15) Pettersson, B.; Hasimbegovic, V.; Bergman, J. One-Pot Eschenmoser Episulfide Contractions in DMSO: Applications to the Synthesis of Fuligocandins A and B and a Number of Vinylogous Amides. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (6), 1554–1561.
- (16) Shiosaki, K.; Fels, G.; Rapoport, H. Versatile β -Ketoester and β -Ketonitrile Synthesis through Sulfide Contraction. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (16), 3230–3234.

- (17) Fang, F. G.; Prato, M.; Kim, G.; Danishefsky, S. J. The Aza-Robinson Annulation: An Application to the Synthesis of Iso-A58365A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (28), 3625–3628.
- (18) Yoo, B. W.; Kim, J. Y. Selective and Efficient Desulfurization of Thiiranes with Mo(CO)₆. *J. Sulfur Chem.* **2020**, *41* (1), 13–18.
- (19) Zamora, M. T.; Oda, K.; Komine, N.; Hirano, M.; Komiya, S. Stereoselective Thiirane Desulfurization Controlled by a Bridging or Terminal Acyl Ligand: Concerted vs. S_N2 Pathways. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *739*, 6–10.
- (20) Dubs, P. *Beitrage Zur Synthese von Vitamin B12: Überfürg e. Ring B-Vorläufers in d. Vorläufer v. Ring C. B. Darst. vinyloger Amidine mit d. Sulfidkontraktions-Mehode* Disertační práce (Ph.D.); ETH: Zurich, Švýcarsko, **1969**.
- (21) Bishop, J. E.; O'Connell, J. F.; Rapoport, H. The Reaction of Thioimides with Phosphorus Ylides. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (17), 5079–5091.
- (22) Wilker, S.; Laurent, C.; Sarter, C.; Puke, C.; Erker, G. Detection of a Thiaphosphetane during the Reaction of the Ylide Ph₃P:CH₂ with Thiobenzophenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (27), 7293–7294.
- (23) Staudinger, H.; Siegwart, J. Über Die Einwirkung von Thiosäurechloriden Auf Aliphatische Diazoverbindungen. *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3* (1), 840–852.
- (24) Schönberg, A.; Vargha, L. Über die Einwirkung von Verbindungen der Diazomethan-Reihe auf Thionester. Über eine Synthese von Keten-mercaptolen, -acetalchloriden und -thioacetalchloriden. Diphenyl-diazomethan als „freies Radikal“. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1930**, *483* (1), 176–189.
- (25) Guss, C. O.; Chamberlain, D. L. Styrene Sulfide. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (5), 1342–1343.
- (26) Middleton, W. J.; Howard, E. G.; Sharkey, W. H. Fluorothiocarbonyl Compounds. I. Preparation of Thio Ketones, Thioacyl Halides, and Thio Esters. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (5), 1375–1384.
- (27) Dittmer, D. C. V knize *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, kapitola 5.06.3.2.1 *Extrusion of Sulfur, Sulfur Monoxide or Sulfur Dioxide*. Str. 140–142, Lwowski W. Vol. Ed.; Pergamon 1984 a literární prameny zde citované.
- (28) Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E.; Carroll, P. J. Dithiatopazine. The First Stable 1,2-Dithietane. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (12), 3801–3802.
- (29) Zoller, U.; Chen, F.-P. Synthesis and Characterization of Thermodynamically Unstable Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Episulfides and Episulfoxides. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (23), 8083–8085.
- (30) Marek, L.; Kolman, L.; Váňa, J.; Svoboda, J.; Hanusek, J. Synthesis of (Z)-3-[Amino(Phenyl)-Methylidene]-1,3-Dihydro-2H-Indol-2-Ones Using an Eschenmoser Coupling Reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 527–539.
- (31) Marek, L.; Váňa, J.; Svoboda, J.; Hanusek, J. Synthesis of the Kinase Inhibitors Nintedanib, Hesperadin, and Their Analogues Using the Eschenmoser Coupling Reaction. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (15), 10621–10629.
- (32) Knott, E. B.; Jeffreys, R. A. Compounds Containing Sulphur Chromophores. Part II. Attempts to Prepare Sulphide Analogues of Merocyanines. *J. Chem. Soc. Resumed* **1955**, 927.
- (33) Chavda, J. K.; Procopiou, P. A.; Horton, P. N.; Coles, S. J.; Porter, M. J. Synthetic Studies Towards the Core Structure of Nakadomarin A by a Thioamide-Based Strategy. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *1*, 129–139.

- (34) Lown, E. M.; Sandhu, H. S.; Gunning, H. E.; Strausz, O. P. Reactions of Sulfur Atoms. XI. Intermediacy of a Hybrid π -Thiacyclopropane in the Addition Reactions to Olefins and in the Thermal Decomposition of Episulfides. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (25), 7164–7165.
- (35) Vollhardt, K. P. C.; Bergman, R. G. Competition between Sulfur Extrusion and Thermal Synthesis of Thienocyclobutadiene in the Pyrolysis of Cis- and Trans-1,2-Diethynylthiiranes. Dimerization of the Rearrangement Product to Bisthienocyclooctatetraene. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (22), 7538–7539.
- (36) Lutz, E.; Biellmann, J.-F. Mechanism of Sulfur Extrusion from Thiirane. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (23), 2789–2792.
- (37) Chew, W.; Harpp, D. N. Mechanism of Sulfur Extrusion in 2,2-Dichloro-3-[9-Fluorenyl] Episulfide. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (1), 45–48.
- (38) Chew, W.; Harpp, D. N. Thermal Decomposition of 3',3'-Dichlorospiro[Fluorene-9,2'-Thiirane]: Kinetics and Mechanism. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (16), 4405–4410.
- (39) Steudel, Y.; Steudel, R.; Wong, M. W. The Thermal Decomposition of Thiirane: A Mechanistic Study by Ab Initio MO Theory. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8* (1), 217–228.
- (40) Huisgen, R. From Thiiranes to Thiocarbonyl *S*-Sulfides; Recent Results. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1989**, *43* (1–2), 63–94.
- (41) Hartigan, R. H.; Cloke, J. B. The Thermal and Hydrolytic Behavior of Imido and Thioimido Ester Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67* (5), 709–715.
- (42) Singh, H.; Gandhi, C. S. Synthesis of Nitriles and Symmetrical Organic Sulphides from Biprotic Carbothioamides and an α -Halogenated Ketone, Ester or Nitrile. *Synth. Commun.* **1979**, *9* (7), 569–573.
- (43) Funakoshi, Y.; Takido, T.; Itabashi, K. Facile Conversion of Primary Thioamides into Nitriles with Benzyl Chloride Under Phase Transfer Conditions. *Synth. Commun.* **1985**, *15* (14), 1299–1303.
- (44) Jagodziński, T. S. Thioamides as Useful Synthons in the Synthesis of Heterocycles. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (1), 197–228.
- (45) Wang Z., *Hantzsch Thiazole Synthesis*. V knize *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Wang, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, **2010**; Část 2; str. 1330–1334.
- (46) Kempson J., *Hantzsch Thiazole Synthesis*. V knize *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II*; Li, J. J. Ed.; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2011**, New Jersey; str. 299–308.
- (47) Yavari, I.; Sayyed-Alangi, S. Z.; Hajinasiri, R.; Sajjadi-Ghotbabadi, H. A One-Pot Synthesis of Functionalized Ethyl 1,3-Thiazole-5-Carboxylates from Thioamides or Thioureas and 2-Chloro-1,3-Dicarbonyl Compounds in an Ionic Liquid. *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2009**, *140* (2), 209–211.
- (48) Kjellin, G.; Sandström, J. The Thione-Thiol Tautomerism in Simple Thioamides. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 209–217.
- (49) Cox B. G.: V knize *Acids and Bases – Solvent Effects on Acid–Base Strength*, Oxford University Press, Oxford **2013**.
- (50) Chaturvedi, R. K.; MacMahon, A. E.; Schmir, G. L. Hydrolysis of Thioimidate Esters. Tetrahedral Intermediates and General Acid Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (26), 6984–6993.
- (51) Singh H., Gandhi C. S.: Sulfur Extrusion Reactions. Part 2. Synthesis of Ethyl α -Cyano- β -Aminoacrylates and Related Compounds from Thiocarboxamides and Ethyl Bromocyanoacetate. *J. Chem. Res., Synopses* **1978**, *10*, 407.

- (52) Bianchini, G.; Tomassetti, M.; Lillini, S.; Sirico, A.; Bovolenta, S.; Za, L.; Liberati, C.; Novelli, R.; Aramini, A. Discovery of Novel TRPM8 Blockers Suitable for the Treatment of Somatic and Ocular Painful Conditions: A Journey through pK_a and LogD Modulation. *J. Med. Chem.* **2021**, *64* (22), 16820–16837.
- (53) Mayhoub, A. S.; Khaliq, M.; Botting, C.; Li, Z.; Kuhn, R. J.; Cushman, M. An Investigation of Phenylthiazole Antiflaviviral Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19* (12), 3845–3854.
- (54) Reichelt, A.; Bailis, J. M.; Bartberger, M. D.; Yao, G.; Shu, H.; Kaller, M. R.; Allen, J. G.; Weidner, M. F.; Keegan, K. S.; Dao, J. H. Synthesis and Structure–Activity Relationship of Trisubstituted Thiazoles as Cdc7 Kinase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *80*, 364–382.
- (55) Guo, X.; Zhao, B.; Fan, Z.; Yang, D.; Zhang, N.; Wu, Q.; Yu, B.; Zhou, S.; Kalinina, T. A.; Belskaya, N. P. Discovery of Novel Thiazole Carboxamides as Antifungal Succinate Dehydrogenase Inhibitors. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67* (6), 1647–1655.
- (56) Jeankumar, V. U.; Reshma, R. S.; Janupally, R.; Saxena, S.; Sridevi, J. P.; Medapi, B.; Kulkarni, P.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. Enabling the (3+2) Cycloaddition Reaction in Assembling Newer Anti-Tubercular Lead Acting through the Inhibition of the Gyrase ATPase Domain: Lead Optimization and Structure Activity Profiling. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (8), 2423–2431.
- (57) Fan Z.; Guo X.; Zhao B.; Zhang N.; Yang D.; Wu Q.; Yu B.; Zhou S.; Qin Z. 2-site phenyl substituted thiazole derivative as well as preparation method and use thereof. Patent CN109485618, **2019**.
- (58) Li, Z.; Chen, Y.; Zhou, Z.; Deng, L.; Xu, Y.; Hu, L.; Liu, B.; Zhang, L. Discovery of First-in-Class Thiazole-Based Dual FFA1/PPAR δ Agonists as Potential Anti-Diabetic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 352–365.
- (59) Fang, L.; Hu, Z.; Yang, Y.; Chen, P.; Zhou, J.; Zhang, H. Discovery of 3,5-Dimethylisoxazole Derivatives as Novel, Potent Inhibitors for Bromodomain and Extraterminal Domain (BET) Family. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *39*, 116133.
- (60) Kang H. J.; Ham J. Y. Process For Preparing Ligands Of Ppardelta And The Intermediate Compounds For Preparing The Same. Patent WO121223 A1, **2006**.
- (61) Moriconi A.; Bianchini G.; Colagioia S.; Brandolini L.; Aramini A.; Liberati CH.; Bovolenta S. TRPM8 Antagonists. Patent WO092711A1, **2013**.
- (62) Potts, K. T.; Marshall, J. L. Thiazolo[3,4-*b*]Indazole, a Ring-Fused Tetravalent Sulfur Thiazole System. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (1), 129–133.
- (63) Thompson, M. J.; Louth, J. C.; Greenwood, G. K.; Sorrell, F. J.; Knight, S. G.; Adams, N. B. P.; Chen, B. Improved 2,4-Diarylthiazole-Based Antiprion Agents: Switching the Sense of the Amide Group at C5 Leads to an Increase in Potency. *ChemMedChem* **2010**, *5* (9), 1476–1488.
- (64) Mayhoub, A. S.; Kiselev, E.; Cushman, M. An Unexpected Synthesis of 3,5-Diaryl-1,2,4-Thiadiazoles from Thiobenzamides and Methyl Bromocynoacetate. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (38), 4941–4943.
- (65) Takayanagi, Z.; Kato, H.; Ohta, M. The Reduction of 4-Thiazones and 4-Thiazone-Imines, and the Conversion of Triphenyl-4-Thiazone to Thiazolium Salts. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40* (12), 2930–2936.
- (66) Reid, D. H.; Salmond, W. G. Studies of Heterocyclic Compounds. Part III. A Synthesis of 4*H*-Indeno[2,1-*d*]Thiazolium Salts. *J. Chem. Soc. C: Org.* **1966**, 686.
- (67) Garmaise, D. L.; Chambers, C. H.; McCrae, R. C. Anthelmintic Quaternary Salts. II. Thiazolium Salts. *J. Med. Chem.* **1968**, *11* (6), 1205–1208.
- (68) Egan, R. S.; Tadanier, J.; Garmaise, D. L.; Gaunce, A. P. Intermediates in the Hantzsch Thiazole Synthesis. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (12), 4422–4426.

- (69) Osterhout, M. H.; Nadler, W. R.; Padwa, A. Recent Advances in the Cycloaddition Chemistry of Isomünchnones and Thioisomünchnones, an Under-Utilized Class of Mesoionic Compounds. *Synthesis* **1994**, 2, 123–141.
- (70) Ávalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. Exploiting Synthetic Chemistry with Mesoionic Rings: Improvements Achieved with Thioisomünchnones. *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38 (6), 460–468.
- (71) Potts, K. T.; Chen, S. J.; Kane, J.; Marshall, J. L. Mesoionic Compounds. 39. Synthesis of Some Functionally Substituted Five-Membered Systems Using 1,2-Bielectrophiles as Cyclization Agents. *J. Org. Chem.* **1977**, 42 (9), 1633–1638.
- (72) Potts, K. T.; Dery, M. O.; Juzukonis, W. A. Carbon-Carbon Bond Formation via Intramolecular Cycloadditions: Use of the Thiocarbonyl Ylide Dipole in Anhydro-4-Hydroxythiazolium Hydroxides. *J. Org. Chem.* **1989**, 54 (5), 1077–1088.
- (73) Potts, K. T.; Houghton, E.; Singh, U. P. Mesoionic Compounds. XXXI. Preparation and Cycloaddition Reactions of the Anhydro-4-Hydroxythiazolium Hydroxide System with Acetylenic Dipolarophiles. *J. Org. Chem.* **1974**, 39 (25), 3627–3631.
- (74) Takezawa, K.; Nomura, K.; Yoshii, E.; Masuda, K. Studies on Mesoionic Compounds. XIV. Synthesis of Mesoionic 1,3-Thiazolium-4-Thiolates. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32 (11), 4637–4640.
- (75) Ibuka, T.; Chu, G. N. A New Stereoselective Synthesis of (\pm)-Perhydrogephyrotoxin. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34 (6), 2380–2390.
- (76) Tressl, R.; Helak, B.; Spengler, K.; Schröder, A.; Rewicki, D. Cyclopent[b]azepin-Derivate, neue Prolin-spezifische Maillard-Produkte. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 10, 2017–2027.
- (77) Barton, D. H. R.; Buschmann, E.; Häusler, J.; Holzapfel, C. W.; Sheradsky, T.; Taylor, D. A. Photochemical Transformations. Part 36. Synthesis and Photolytic Ring Contraction of Mesoionic 2-Alkylthiothiazol-4-Ones; a New Route to β -Lactams. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1977**, 9, 1107–1114.
- (78) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; van der Westhuyzen, C. W.; Fernandes, M. A. Influence of Ring Size on the Outcome of Sulfide Contraction Reactions with Thiolactams. Isolation of Bicyclic Ketene *S,N*-Acetals and Thioisomünchnones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, 17, 2055–2062.
- (79) Sheradsky, T.; Zbaida, D. The Photolysis of Anhydro-4-Hydroxy-2,3,5-Triarylthiazolium Hydroxides. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20 (1), 245–246.
- (80) Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Bernd, A. B.; Russowsky, D. Studies on the Eschenmoser Coupling Reaction and Insights on Its Mechanism. Application in the Synthesis of Norallosedamine and Other Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, 65 (12), 2484–2496.
- (81) Kametani, T.; Kigawa, Y.; Nemoto, H.; Ihara, M.; Fukumoto, K. Studies on the Synthesis of Heterocyclic Compounds. Part 832. A Simple and Efficient Synthesis of Apomitomycin Derivatives; a Potential Intermediate for Mitomycin Synthesis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1980**, 1607.
- (82) Hashimoto, M.; Yamada, K.; Terashima, S. Synthesis, Chemical Reactivity, and Cytotoxicity of 2-Bis(Alkoxy-carbonyl)Methyliden-1-Azabicyclo[3.1.0]Hexane Systems Related to Antitumor Antibiotic Carzinophilin A. *Chem. Lett.* **1992**, 21 (6), 975–978.
- (83) Hussaini, S. R.; Moloney, M. G. 2,5-Disubstituted Pyrrolidines: Synthesis by Enamine Reduction and Subsequent Regioselective and Diastereoselective Alkylations. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4 (13), 2600.

- (84) Elliott, M. C.; Long, M. S. Studies towards the Total Synthesis of Batzelladine A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (14), 2003.
- (85) Elliott, M. C.; Long, M. S. Studies towards the Total Synthesis of Batzelladine A: Synthesis of a Model Pyrrolo[1,2-*c*]Pyrimidine. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (50), 9191–9194.
- (86) Butters, M.; Davies, C. D.; Elliott, M. C.; Hill-Cousins, J.; Kariuki, B. M.; Ooi, L.; Wood, J. L.; Wordingham, S. V. Synthesis and Stereochemical Determination of Batzelladine C Methyl Ester. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (23), 5001.
- (87) Russowsky, D.; da Silveira Neto, B. A. The Influence of the Ring Size of Thiolactams in the Eschenmoser Coupling Reaction in Presence of DBU. Formation of Bicyclic Thiazolidinones or Thioimines. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (7), 1437–1440.
- (88) Hodgkinson, T. J.; Kelland, L. R.; Shipman, M.; Vile, J. Synthesis and Reactivity of Some Chiral, Nonracemic 1-Azabicyclo[4.1.0]Heptanes Related to the Azinomycins. *Tetrahedron* **1998**, *54* (22),
- (89) Sadiq, A.; Sewald, N. (R)- α -Aminoadipic Acid: An Interesting Chiral Pool Building Block. *Arkivoc* **2011**, *5*, 28–36.
- (90) Naab, P.; Lattmann, R.; Angst, C.; Eschenmoser, A. Synthesis and Transformations of 5-Cyano-2,2,8,8,12,13,17,18-Octamethylisobacteriochlorin. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19* (2), 143–145.
- (91) Chandan, N.; Moloney, M. G. Rapid Diastereocontrolled Synthesis of 2,2,5-Trisubstituted Pyrrolidines. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (20), 3664.
- (92) Tanino, H.; Nakata, T.; Kaneko, T.; Kishi, Y. A Stereospecific Total Synthesis of dl-Saxitoxin. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2818–2819.
- (93) Carey, S. C.; Aratani, M.; Kishi, Y. A Total Synthesis of d,1-Histrionicotoxin. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (48), 5887–5890.
- (94) Takasu, K.; Ohsato, H.; Ihara, M. New Stereoselective Entry to Azaspirocyclic Nucleus of Halichlorine and Pinnaic Acids by Radical Translocation/Cyclization Reaction. *Org. Lett.* **2003**, *5* (17), 3017–3020.
- (95) Pinnick, H. W.; Chang, Y.-H. New Approaches to the Pyrrolizidine Ring System: Total Synthesis of (\pm)-Isoretronecanol and (\pm)-Trachelanthamide. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (24), 4662–4663.
- (96) Battersby, A. R.; Turner, S. P. D.; Block, M. H.; Sheng, Z.-C.; Zimmerman, S. C. Synthetic Studies Relevant to Biosynthetic Research on Vitamin B₁₂. Part 8. Synthesis of (\pm)-Faktor-I Octamethyl Ester. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *6*, 1577–1586.
- (97) Battersby, A. R.; Block, M. H.; Fookes, C. J. R.; Harrison, P. J.; Henderson, G. B.; Leeper, F. J. Synthetic Studies Relevant to Biosynthetic Research on Vitamin B₁₂. Part 10. Construction of the East and West Building Blocks for Synthesis of Isobacteriochlorins. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, *17*, 2175.
- (98) Block, M. H.; Zimmerman, S. C.; Henderson, G. B.; Turner, S. P. D.; Westwood, S. W.; Leeper, F. J.; Battersby, A. R. Syntheses Relevant to Vitamin B₁₂ Biosynthesis: Synthesis of Sirohydrochlorin and of Its Octamethyl Ester. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, *16*, 1061.
- (99) Nishio, T.; Saku, O.; Yamamoto, H. Synthesis of Indole and Indolenine Derivatives Starting from Indoline-2-Thiones. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38* (1), 105–108.
- (100) Robinson, R. S.; Dovey, M. C.; Gravestock, D. Silver-Catalyzed Hydroamination: Synthesis of *N*-Bridgehead Pyrroles, Incorporating a Protection-Deprotection Strategy for Preparation of Cyclic Secondary Vinylogous Carbamates. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *3*, 505–511.

- (101) Rigo, B.; Jabre, S.; Maliar, F.; Couturier, D. A Novel Decarboxyethylation of Enaminoesters. *Synth. Comm.* **1985**, *15* (6), 473–478.
- (102) Hu, B. C.; Zhou, W. Y.; Liu, Z. L.; Cai, C. J.; Xu, S. C. Efficient Synthesis of an A-B-C-Tricycle Fragment for a Structural Model of Tolyporphin. *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2010**, *14* (1), 89–100.
- (103) Dannhardt, G.; Meindl, W.; Gussmann, S.; Ajili, S.; Kappe, T. Anti-Mycobacterial 7-Hydroxy-2,3-Dihydro-1*H*-Indolizin-5-Ones. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22* (6), 505–510.
- (104) Dannhardt, G.; Laufer, S.; Ziereis, K. Enaminodiester und -monoester mit semicyclischer C-C Bindung der Pyrrolidin- und Imidazolidin-Reihe. *Arch. Pharm.* **1988**, *321* (7), 429–430.
- (105) Montforts, F.-P.; Schwartz, U. M. Ein gezielter Aufbau des Chlorinsystems. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *6*, 1228–1253.
- (106) Hirai, K.; Ishiba, T. New Synthesis of Thiophenes. Use of *N*-(1,3-Oxathiol-2-Ylidene) Ternary Iminium Salts. *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20* (11), 2384–2393.
- (107) Heyde, C.; Zug, I.; Hartmann, H. A Simple Route to *N,N*-Dialkyl Derivatives of 2-Amino-5-Thiophenecarboxylates. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *19*, 3273–3278.
- (108) Lhommet, G.; Marchand, P.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Nezry, C. Eschenmoser Reaction: An Unexpected Route to Tetrahydrothieno[2,3-*b*]Pyridin-3-Ones and Azepan-3-Ones. *HETEROCYCLES* **1996**, *43* (1), 63.
- (109) Noack, A.; Hartmann, H. Synthesis and Characterisation of *N,N*-Disubstituted 2-Amino-5-Acylthiophenes and 2-Amino-5-Acylthiazoles. *Tetrahedron* **2002**, *58* (11), 2137–2146.
- (110) Marchand, P.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Bellec, C.; Lhommet, G. Sulfur Extrusion Reaction: A Versatile Cyclic β -Enamino Ester Synthesis from Secondary α -Bromo Esters. *Synthesis* **1994**, *11*, 1118–1120.
- (111) Montgomery, M.; Rendine, S.; Zimmer, C. T.; Elias, J.; Schaetzer, J.; Pitterna, T.; Benfatti, F.; Skaljic, M.; Bigot, A. Structural Biology-Guided Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Insect Nicotinic Acetylcholine Receptor Orthosteric Modulators. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (3), 2297–2312.
- (112) Guo, Y.; Gao, Z.; Huang, G.; Zhong, H.; Meng, X.; Tang, H.; Zou, C. Synthesis of the Chiral Intermediate of Batzelladines A and B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, *192* (1), 113–117.
- (113) David, O.; Blot, J.; Bellec, C.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Haviari, G.; Célérier, J.-P.; Lhommet, G.; Gramain, J.-C.; Gardette, D. Enamino Ester Reduction: A Short Enantioselective Route to Pyrrolizidine and Indolizidine Alkaloids. Synthesis of (+)-Laburnine, (+)-Tashiromine, and (–)-Isoretronecanol. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (9), 3122–3131.
- (114) Petersen, J. S.; Fels, G.; Rapoport, H. Chiroselective Syntheses of (+)- and (–)-Anatoxin a. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (16), 4539–4547.
- (115) Bannen, L.; Bui, M.; Jiang, F.; Maung, J.; Raub, A.; Salvant, J.; Spangler, B.; Tso, K.; Wang, Y.; XU, W. Pyridone Compounds And Methods Of Use In The Modulation Of A Protein Kinase. Patent WO62245, **2021**.
- (116) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. Reformatsky Reactions with *N*-Arylpyrrolidine-2-Thiones: Synthesis of Tricyclic Analogues of Quinolone Antibacterial Agents. *Tetrahedron* **2001**, *57* (47), 9635–9648.
- (117) Riley, D. L.; Michael, J. P.; de Koning, C. B. New Syntheses of (\pm)-Tashiromine and (\pm)-Epitashiromine via Enaminone Intermediates. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2609–2613.

- (118) Klintworth, R.; Morgans, G. L.; Scalzullo, S. M.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P. Silica Gel and Microwave-Promoted Synthesis of Dihydropyrrolizines and Tetrahydroindolizines from Enaminones. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2543–2552.
- (119) Epperson, M. T.; Gin, D. Y. Enantiospecific Synthesis of the Bridged Pyrrolizidine Core of Asparagamine A: Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides Derived from the Sulfonylation of Vinylogous Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (10), 1778–1780.
- (120) Davies, D. E.; Doyle, P. M.; Hill, R. D.; Young, D. W. Synthesis of an External Beta-Turn Based on the GLDV Motif of Cell Adhesion Proteins. *Tetrahedron* **2005**, *61* (1), 301–312.
- (121) Morgans, G. L.; Fernandes, M. A.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P. Base-Mediated Cyclization of 3-[2-(2-Oxo-2-Phenylethyl)-1-Pyrrolidinyl]Propanenitrile to 7-Phenyl-1,2,3,7,8,8a-Hexahydroindolizine-6-Carbonitrile: What Lies Between? *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *16*, 1902–1909.
- (122) Singh, R. K.; Sinha, N.; Jain, S.; Salman, M.; Naqvi, F.; Anand, N. A Convenient and New Approach to the Synthesis of ω -Heterocyclic Amino Acids from Carboxy Lactams through Ring-Chain-Transformation. Part 2: Synthesis of (2R)-/(2S)-2-Aminomethyl-3-(1-Aryl-/1,5-Diaryl-1*H*-Pyrazol-3-Yl)-Propionic Acid. *Tetrahedron* **2005**, *61* (37), 8868–8874.
- (123) Toyooka, N.; Yoshida, Y.; Yotsui, Y.; Momose, T. 2-Piperidone Type of Chiral Building Block for 3-Piperidinol Alkaloid Synthesis. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (13), 4914–4919.
- (124) Kiddle, J. J.; Green, D. L. C.; Thompson, C. M. Synthesis of 5-Substituted Indolizidines and Approaches to 3- and 8-Substituted Indolizidines from a Common Intermediate Accessed via the Remote Dianion of 4-PSBA. *Tetrahedron* **1995**, *51* (10), 2851–2864.
- (125) Leete, E.; Bjorklund, J. A.; Couladis, M. M.; Kim, S. H. Late Intermediates in the Biosynthesis of Cocaine: 4-(1-Methyl-2-Pyrrolidinyl)-3-Oxobutanoate and Methyl Ecgonine. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (24), 9286–9292.
- (126) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; van der Westhuyzen, C. W. Studies towards the Enantioselective Synthesis of 5,6,8-Trisubstituted Amphibian Indolizidine Alkaloids via Enaminone Intermediates. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (5), 836.
- (127) Kammel, R.; Tarabová, D.; Brož, B.; Hladíková, V.; Hanusek, J. Formation of 3-[Amino(Aryl)-Methylidene]-1,3-Dihydro-2*H*-Indol-2-Ones Involving Ring Transformation of 2-Aryl-5-(2-Aminophenyl)-4-Hydroxy-1,3-Thiazoles. *Tetrahedron* **2017**, *73* (14), 1861–1866.
- (128) Kammel, R.; Tarabová, D.; Růžičková, Z.; Hanusek, J. Reaction of a Brominated Benzolactone/Lactam with 4-Methoxythiobenzamide and Thiourea: An Eschenmoser Coupling Reaction, Ring Transformation, or Dimerization? *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (20), 2548–2550.
- (129) Patel, G.; Roncal, N. E.; Lee, P. J.; Leed, S. E.; Erath, J.; Rodriguez, A.; Sciotti, R. J.; Pollastri, M. P. Repurposing Human Aurora Kinase Inhibitors as Leads for Anti-Protozoan Drug Discovery. *Med. Chem. Comm.* **2014**, *5* (5), 655–658.
- (130) Roth, G. J.; Binder, R.; Colbatzky, F.; Dallinger, C.; Schlenker-Herceg, R.; Hilberg, F.; Wollin, S.-L.; Kaiser, R. Nintedanib: From Discovery to the Clinic. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (3), 1053–1063.
- (131) Edupuganti, R.; Taliaferro, J. M.; Wang, Q.; Xie, X.; Cho, E. J.; Vidhu, F.; Ren, P.; Anslyn, E. V.; Bartholomeusz, C.; Dalby, K. N. Discovery of a Potent Inhibitor of MELK That Inhibits Expression of the Anti-Apoptotic Protein Mcl-1 and TNBC Cell Growth. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25* (9), 2609–2616.
- (132) Roth, G. J.; Heckel, A.; Colbatzky, F.; Handschuh, S.; Kley, J.; Lehmann-Lintz, T.; Lotz, R.; Tontsch-Grunt, U.; Walter, R.; Hilberg, F. Design, Synthesis, and Evaluation of Indolinones as Triple Angiokinase Inhibitors and the Discovery of a Highly Specific 6-Methoxycarbonyl-

- Substituted Indolinone (BIBF 1120). *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (14), 4466–4480. <https://doi.org/10.1021/jm900431g>.
- (133) Roth, G. J.; Heckel, A.; Brandl, T.; Grauert, M.; Hoerer, S.; Kley, J. T.; Schnapp, G.; Baum, P.; Mennerich, D.; Schnapp, A.; Park, J. E. Design, Synthesis, and Evaluation of Indolinones as Inhibitors of the Transforming Growth Factor β Receptor I (TGF β RI). *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (20), 7287–7295.
- (134) Sarges, R.; Howard, H. R.; Koe, B. K.; Weissman, A. A Novel Class of “GABAergic” Agents: 1-Aryl-3-(Aminoalkylidene)Oxindoles. *J. Med. Chem.* **1989**, *32* (2), 437–444.
- (135) Tsou, H.-R.; Otteng, M.; Tran, T.; Floyd, M. B.; Reich, M.; Birnberg, G.; Kutterer, K.; Ayralkaloustian, S.; Ravi, M.; Nilakantan, R.; Grillo, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K. 4-(Phenylaminomethylene)Isoquinoline-1,3-(2*H*, 4*H*)-Diones as Potent and Selective Inhibitors of the Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK4). *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (12), 3507–3525.
- (136) Tsou, H.-R.; Liu, X.; Birnberg, G.; Kaplan, J.; Otteng, M.; Tran, T.; Kutterer, K.; Tang, Z.; Suayan, R.; Zask, A.; Ravi, M.; Bretz, A.; Grillo, M.; McGinnis, J. P.; Rabindran, S. K.; Ayralkaloustian, S.; Mansour, T. S. Discovery of 4-(Benzylaminomethylene)Isoquinoline-1,3-(2*H*, 4*H*)-Diones and 4-[(Pyridylmethyl)Aminomethylene]Isoquinoline-1,3-(2*H*, 4*H*)-Diones as Potent and Selective Inhibitors of the Cyclin-Dependent Kinase 4. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (8), 2289–2310.
- (137) Mayer, S. C.; Banker, A. L.; Boschelli, F.; Di, L.; Johnson, M.; Kenny, C. H.; Krishnamurthy, G.; Kutterer, K.; Moy, F.; Petusky, S.; Ravi, M.; Tkach, D.; Tsou, H.-R.; Xu, W. Lead Identification to Generate Isoquinolinedione Inhibitors of Insulin-like Growth Factor Receptor (IGF-1R) for Potential Use in Cancer Treatment. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (12), 3641–3645.
- (138) Ding, Z.; Zhou, M.; Zeng, C. Recent Advances in Isatin Hybrids as Potential Anticancer Agents. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2020**, *353* (3), 1900367.
- (139) Connell, R. D. The 2-Oxindole Chemotype and Patent Activity Inspired by the SU5416 Franchise. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2003**, *13* (6), 737–749.
- (140) Heckel, A.; Roth, G.; Kley, J.; Hoerer, S.; Uphues, I. Alkyl-Containing 5-Acylindolinones, the Preparation Thereof and Their Use as Medicaments. Patent US0209302, **2005**.
- (141) Rao, T.; Zhang, C. Oxindole Inhibitors of Tyrosine Kinase. Patent US 0284327, **2015**.
- (142) Grell W.; Witteneben H.; Van Meel J. C.; Redemann N.; Walter R.; Heckel A.; Himmelsbach F.; Haigh R. Indolinones Having Kinase-Inhibiting Activity. Patent US 6043254, **2000**.
- (143) Richeldi, L.; Du Bois, R. M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K. K.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, K. R.; Hansell, D. M.; Inoue, Y.; Kim, D. S.; Kolb, M.; Nicholson, A. G.; Noble, P. W.; Selman, M.; Taniguchi, H.; Brun, M.; Le Maulf, F.; Girard, M.; Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Disse, B.; Collard, H. R. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370* (22), 2071–2082.
- (144) Roskoski, R. Properties of FDA-Approved Small Molecule Protein Kinase Inhibitors: A 2020 Update. *Pharmacol. Res.* **2020**, *152*, 104609.
- (145) Popat, S.; Mellempgaard, A.; Fahrbach, K.; Martin, A.; Rizzo, M.; Kaiser, R.; Griebisch, I.; Reck, M. Nintedanib plus Docetaxel as Second-Line Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Future Oncol.* **2015**, *11* (3), 409–420.
- (146) Hegedüs, L.; Szücs, K. D.; Kudla, M.; Heidenreich, J.; Jendrossek, V.; Peña-Llopis, S.; Garay, T.; Czirok, A.; Aigner, C.; Plönes, T.; Vega-Rubin-de-Celis, S.; Hegedüs, B. Nintedanib and Dasatinib Treatments Induce Protective Autophagy as a Potential Resistance Mechanism in MPM Cells. *Front. Cell Dev. Biol.* **2022**, *10*, 852812.

- (147) Wollin S. L. M.; Diaz M. J. A. Nintedanib For Use In Methods For The Treatment Of Muscular Dystrophy. Patent US280385 A1, **2018**.
- (148) Bavetsias, V.; Linardopoulos, S. Aurora Kinase Inhibitors: Current Status and Outlook. *Front. Oncol.* **2015**, *5*.
- (149) Fernandes, Í. A.; Assis, T. M.; Cunha, I. A. R. *Indolin-2-one Derivatives: Theoretical Studies Aimed at Finding More Potent Aurora B Kinase Inhibitors*. Letters in Drug Design & Discovery. Dostupné online: <https://www.eurekaselect.com/162495/article> (cit. 29.1.2021).
- (150) Alafate, W.; Wang, M.; Zuo, J.; Wu, W.; Sun, L.; Liu, C.; Xie, W.; Wang, J. Targeting Aurora Kinase B Attenuates Chemoresistance in Glioblastoma via a Synergistic Manner with Temozolomide. *Pathol. Res. Pract.* **2019**, *215* (11), 152617.
- (151) Wu, X.; Wu, J.; Hu, W.; Wang, Q.; Liu, H.; Chu, Z.; Lv, K.; Xu, Y. MST4 Kinase Inhibitor Hesperadin Attenuates Autophagy and Behavioral Disorder via the MST4/AKT Pathway in Intracerebral Hemorrhage Mice. *Behav. Neurol.* **2020**, 1–9.
- (152) Sessa, F.; Mapelli, M.; Ciferri, C.; Tarricone, C.; Areces, L. B.; Schneider, T. R.; Stukenberg, P. T.; Musacchio, A. Mechanism of Aurora B Activation by INCENP and Inhibition by Hesperadin. *Mol. Cell* **2005**, *18* (3), 379–391.
- (153) Morahan, B. J.; Abrie, C.; Al-Hasani, K.; Batty, M. B.; Corey, V.; Cowell, A. N.; Niemand, J.; Winzeler, E. A.; Birkholtz, L.-M.; Doerig, C.; Garcia-Bustos, J. F. Human Aurora Kinase Inhibitor Hesperadin Reveals Epistatic Interaction between Plasmodium Falciparum PfArk1 and PfNek1 Kinases. *Commun. Biol.* **2020**, *3* (1), 701.
- (154) Tsou H.; Ayril-Kaloustian S.; Birnberg G. H.; Floyd M. B.; Kaplan J.; Kutterer K.; Liu X.; Nilakantan R.; Otteng M. A.; Tang Z.; Zask A.; Reich M.; Tran T. Substituted Isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-Diones, 1-Thioxo-1,4-Dihydro-2*H*-Isoquinoline-3-Ones And 1,4-Dihydro-3(2*H*)-Isoquinolones And Use Thereof As Kinase Inhibitor. Patent WO075783 A3, **2007**.
- (155) Harbour, J. W.; Luo, R. X.; Santi, A. D.; Postigo, A. A.; Dean, D. C. Cdk Phosphorylation Triggers Sequential Intramolecular Interactions That Progressively Block Rb Functions as Cells Move through G1. *Cell* **1999**, *98* (6), 859–869.
- (156) Sherr, C. J.; Roberts, J. M. CDK Inhibitors: Positive and Negative Regulators of G1-Phase Progression. *Genes Dev.* **1999**, *13* (12), 1501–1512.
- (157) Chng, W. J.; Gualberto, A.; Fonseca, R. IGF-1R Is Overexpressed in Poor-Prognostic Subtypes of Multiple Myeloma. *Leukemia* **2006**, *20* (1), 174–176.
- (158) Knockaert, M.; Greengard, P.; Meijer, L. Pharmacological Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, *23* (9), 417–425.
- (159) Roithová, J.; Gray, A.; Andris, E.; Jašík, J.; Gerlich, D. Helium Tagging Infrared Photodissociation Spectroscopy of Reactive Ions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (2), 223–230.
- (160) Becke, A. D. A New Mixing of Hartree–Fock and Local Density-Functional Theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (2), 1372–1377.
- (161) Frisch, M. J. et al. Gaussian 16, **2016**.
- (162) Armarego, W. L. F.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4. ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, **2002**.
- (163) Manaka, A.; Sato, M. Synthesis of Aromatic Thioamide from Nitrile Without Handling of Gaseous Hydrogen Sulfide. *Synth. Commun.* **2005**, *35* (5), 761–764.
- (164) Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. Conversion of Amides and Lactams to Thioamides and Thiolactams Using Hexamethyldisilathiane. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (2), 348–354.

- (165) Raucher, S.; Klein, P. A Convenient Method for the Selective Reduction of Amides to Amines. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21 (42), 4061–4064.
- (166) Koseki, Y.; Kitazawa, K.; Miyake, M.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. Ruthenium-Catalyzed Ortho C–H Arylation of Aromatic Nitriles with Arylboronates and Observation of Partial Para Arylation. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (13), 6503–6510.
- (167) Álvaro-Martins, M. J.; Railean, V.; Martins, F.; Machuqueiro, M.; Pacheco, R.; Santos, S. Synthesis and the In Vitro Evaluation of Antitumor Activity of Novel Thiobenzanilides. *Molecules* **2023**, 28 (4), 1877.
- (168) Do, N. T.; Tran, K. M.; Phan, H. T.; To, T. A.; Nguyen, T. T.; Phan, N. T. S. Functionalization of Activated Methylene C–H Bonds with Nitroarenes and Sulfur for the Synthesis of Thioamides. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (40), 8987–8991.
- (169) Kumar, S.; Vanjari, R.; Guntreddi, T.; Singh, K. N. Sulfur Promoted Decarboxylative Thioamidation of Carboxylic Acids Using Formamides as Amine Proxy. *Tetrahedron* **2016**, 72 (16), 2012–2017.
- (170) Li, G.; Xing, Y.; Zhao, H.; Zhang, J.; Hong, X.; Szostak, M. Chemoselective Transamidation of Thioamides by Transition-Metal-Free N–C(S) Transacylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61 (16), e202200144.
- (171) Brown, A. T.; Downer-Riley, N. K. A Green Approach to 2-Substituted Benzo- and Naphthothiazoles via *N*-Bromosuccinimide/Bromide-Mediated C(Aryl)-S Bond Formation. *Molecules* **2022**, 27 (22), 7876.
- (172) Wu, K.; Ling, Y.; Ding, A.; Jin, L.; Sun, N.; Hu, B.; Shen, Z.; Hu, X. A Chromatography-Free and Aqueous Waste-Free Process for Thioamide Preparation with Lawesson's Reagent. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 805–812.
- (173) Inamoto, K.; Nozawa, K.; Kondo, Y. Palladium-Catalyzed C-H Cyclization in Water: A Milder Route to 2-Arylbenzothiazoles. *Synlett* **2012**, 23 (11), 1678–1682.
- (174) Voß, J.; Walter, W. Direkte Darstellung von Thioamiden Aus Säurechloriden Und Aminen. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1968**, 716 (1), 209–211.
- (175) Jin, H.; Ge, X.; Zhou, S. General Construction of Thioamides under Mild Conditions: A Stepwise Proton Transfer Process Mediated by EDTA. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 44, 6015–6021.
- (176) Noor, A.; Li, J.; Khairallah, G. N.; Li, Z.; Ghari, H.; Canty, A. J.; Ariafard, A.; Donnelly, P. S.; O'Hair, R. A. J. A One-Pot Route to Thioamides Discovered by Gas-Phase Studies: Palladium-Mediated CO₂ Extrusion Followed by Insertion of Isothiocyanates. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (27), 3854–3857.
- (177) Patel, K. P.; Gayakwad, E. M.; Patil, V. V.; Shankarling, G. S. Graphene Oxide: A Metal-Free Carbocatalyst for the Synthesis of Diverse Amides under Solvent-Free Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361 (9), 2107–2116.
- (178) Wu, J.; Wu, Y.; Dai, J.; Xu, H. Benzoic Acid-Catalyzed Transamidation Reactions of Carboxamides, Phthalimide, Ureas and Thioamide with Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356 (11–12), 2429–2436.
- (179) Katritzky, A. R.; Witek, R. M.; Rodriguez-Garcia, V.; Mohapatra, P. P.; Rogers, J. W.; Cusido, J.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Steel, P. J. Benzotriazole-Assisted Thioacylation. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (20), 7866–7881.
- (180) Sharp D.; Stump C. A. ; Chen Y. H.; Liu P.; Meng D.; Wu J.; Li Ch. S.; Qi Z. TRKa Kinase Inhibitors, Compositions And Methods Thereof. Patent WO161572A1, **2016**.

- (181) Dalby K. N.; Edupuganti R.; Taliaferro J.; Lee J. Indolinone Derivatives As Inhibitors Of Maternal Embryonic Leucine Zipper Kinase. Patent WO160967A1, **2018**.
- (182) Roth G. J.; Heckel A.; Walter R.; Van M. J.; Redemann N.; Tontsch-Grunt U.; Spevak W.; Hilberg F. Substituted Indolines Which Inhibit Receptor Tyrosine Kinases. Patent US6762180B1, **2004**.
- (183) Rokade, B. V.; Guiry, P. J. Synthesis of α -Aryl Oxindoles by Friedel–Crafts Alkylation of Arenes. *J. Org. Chem.* **2020**, 85 (9), 6172–6180.
- (184) Timmler, H. Isatin (Thio)Phosphoric Acid Esters - Pesticides, from Isatins and Dialkyl (Thio)Phosphites. Patent DE2030508A1, **1970**.
- (185) Guillaumel, J.; Demerseman, P.; Clavel, J.-M.; Royer, R.; Platzer, N.; Brevard, C. Sur la transformation du β -nitrostyrène sous l'action du chlorure d'acétyle en présence d'un chlorure métallique. *Tetrahedron* **1980**, 36 (17), 2459–2465.
- (186) Shrestha, R.; Lee, G. J.; Lee, Y. R. Synthesis of Diverse Isatins via Ring Contraction of 3-Diazoquinoline-2,4-Diones. *RSC Adv.* **2016**, 6 (68), 63782–63787.
- (187) Eskandari, M.; Jadidi, K.; Notash, B. Substrate-Controlled Diastereo- and Enantiodivergent Synthesis of Bis-Spirocyclopropyloxindoles from Available Isatin as a Single Starting Material. *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (9), 5254–5274.
- (188) Trost, B. M.; Hirano, K. Dinuclear Zinc Catalyzed Asymmetric Spirannulation Reaction: An Umpolung Strategy for Formation of α -Alkylated- α -Hydroxyoxindoles. *Org. Lett.* **2012**, 14 (10), 2446–2449.
- (189) Shmidt, M. S.; Perillo, I. A.; González, M.; Blanco, M. M. Reaction of Isatin with Alkylating Agents with Acidic Methylenes. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (20), 2514–2517.
- (190) Bergman, J.; Stensland, B. Cyclization of Cyanoethylated Ketones as a Route to 6-Substituted Indole Derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51 (1), 1–10.
- (191) Almutairi, M.; Zakaria, A.; Al-Wabli, R.; Joe, I.; Abdelhameed, A.; Attia, M. Synthesis, Spectroscopic Identification and Molecular Docking of Certain *N*-(2-{{2-(1*H*-Indol-2-Ylcarbonyl) Hydrazinyl}(Oxo)Acetylphenyl}Acetamides and *N*-[2-(2-{{2-(Acetylamino)Phenyl}(Oxo)Acetylhydrazinyl)-2-Oxoethyl]-1*H*-Indole-2-Carboxamides: New Antimicrobial Agents. *Molecules* **2018**, 23 (5), 1043.
- (192) Barbry, D.; Sokolowski, G.; Champagne, P. A Convenient Synthesis Of 1-Substituted 1,4-Dihydroisoquinolin-3-Ones. *Synth. Comm.* **2002**, 32 (12), 1787–1790.
- (193) Spangler, R. J.; Kim, J. H.; Cava, M. P. Pyrolytic and Photochemical Wolff Rearrangement of Diazoindanones. Synthesis of 2-Carboalkoxybenzocyclobutenones. *J. Org. Chem.* **1977**, 42 (10), 1697–1703.
- (194) Price Ch. C.; Stacy, G.W. P-Nitrophenyl Sulfide. *Org. Synth.* **1948**, 28, 82.
- (195) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. An Expedient Synthesis of Homophthalimides. *Chem. Comm.* **2002**, 20, 2306–2307.
- (196) Miki, Y.; Ohta, M.; Hachiken, H.; Takemura, S. A Simple Synthesis of Naphtho[1,8-*c*]Pyran. *Synthesis* **1990**, 4, 312–312.
- (197) Berry, J. P.; Isbell, A. F.; Hunt, G. E. Amino Phosphonic Acids. II. Aminoalkylphosphonic Acids. *J. Org. Chem.* **1972**, 37 (26), 4396–4399.
- (198) Gotthardt, H.; Pflaumbaum, W. Synthese Und Physikalische Eigenschaften Erster 3,3'-verbrückter Bis- Und Tris(1,3-thiazolium-4-olate) Sowie Eines 5,5'-verbrückten Bis(1,3-thiazolium-4-olats) Und Seine Überführung in 3,3'-(1,4-Phenylen)Bis[2(1*H*)-pyridinone]. *Chem. Ber.* **1987**, 120 (6), 1017–1022.

- (199) Hoffman, R. V.; Nayyar, N. K.; Chen, W. Base-Promoted Reaction of O-Sulfonylated Hydroxamic Acids with Nucleophiles. A New Method for the Synthesis of α -Substituted Amides. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (21), 5700–5707.
- (200) Chen, J.; Guo, W.; Wang, Z.; Hu, L.; Chen, F.; Xia, Y. Unexpected Role of *p*-Toluenesulfonylmethyl Isocyanide as a Sulfonylating Agent in Reactions with α -Bromocarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (13), 5504–5512.
- (201) Eldin, S.; Pollack, R. M.; Whalen, D. L. Structural Effects on the Rates of Formation and the Stability of Enols of Cyclic Benzyl Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (4), 1344–1349.
- (202) Abramenko, P. I.; Zhiryakov, V. G. Synthesis of Methyl-Substituted Thiazole Bases with a Condensed Furan, Thiophene, or Selenophene Ring. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1977**, *13* (11), 1194–1197.
- (203) Billimoria, J. D.; Maclagan, N. F. Simple Analogues of Cortisone. Part III. Some Monocyclic Compounds. *J. Chem. Soc. Resumed* **1954**, 3257.
- (204) Kammel, R.; Tarabová, D.; Machalický, O.; Nepraš, M.; Frumarová, B.; Hanusek, J. Synthesis, Characterization and Spectral Properties of New, Highly Fluorescent, 4-Hydroxythiazoles. *Dyes Pigments* **2016**, *128*, 101–110.
- (205) Peak, D. A.; Stansfield, F. 777. Antituberculous Compounds. Part X. Some Reactions of Quaternary Compounds Derived from *N,N*-Disubstituted Thioamides. *J. Chem. Soc. Resumed* **1952**, 4067.
- (206) Ramesha, A. B.; Sandhya, N. C.; Pavan Kumar, C. S.; Hiremath, M.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. A Novel Approach for the Synthesis of Imidazo and Triazolopyridines from Dithioesters. *New J. Chem.* **2016**, *40* (9), 7637–7642.
- (207) Gonnella, N. C.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P. A New Synthesis of Aromatic Dithioesters. *Synth. Commun.* **1979**, *9* (1), 17–23.
- (208) Mevellec, F.; Roucoux, A.; Noiret, N.; Moisan, A.; Patin, H.; Duatti, A. Synthesis and Characterization of New ⁹⁹Tc-radiopharmaceuticals with Dithiobenzoate Derivatives for the Study of Septic Inflammatory Processes. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2003**, *46* (4), 319–331.
- (209) Nguyen, T.; Sakasegawa, Y.; Doh-ura, K.; Go, M.-L. Anti-Prion Activities and Drug-like Potential of Functionalized Quinacrine Analogs with Basic Phenyl Residues at the 9-Amino Position. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (7), 2917–2929.
- (210) Lellmann, Eug.; Pekrun, H. Ueber Einige Benzyl-derivate Des Piperidins, Tetrahydrochinolins Und Pyridins, Sowie Über Eine Neue Bildungsweise Der Benzyl-Enamide. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1890**, *259* (1), 40–61.
- (211) Yang, C.; Zhang, F.; Deng, G.-J.; Gong, H. Amination of Aromatic Halides and Exploration of the Reactivity Sequence of Aromatic Halides. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (1), 181–190.
- (212) Hennessy, E. J.; Buchwald, S. L. Synthesis of Substituted Oxindoles from α -Chloroacetanilides via Palladium-Catalyzed C–H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (40), 12084–12085.
- (213) Mazingo, R. Catalyst Raney Nickel, W-2. V knize *Organic Syntheses*; Kende, A. S., Freeman, J. P., Eds.; Wiley, **2003**; str. 15.
- (214) Walter R.; Heckel A.; Roth G. J.; Kley J.; Schnapp G.; Lenter M.; Meel J. C. A.; Spevak W.; Weyer C. U. Sulfonylamino Substituted 3-(Aminomethylidene)-2-Indolinones As Cell Proliferation Inhibitors. Patent WO0236564A1, **2002**.
- (215) Zhang, R.; Zhang, J.-C.; Zhang, W.-Y.; He, Y.-Q.; Cheng, H.; Chen, C.; Gu, Y.-C. A Practical Approach for the Transamidation of *N,N*-Dimethyl Amides with Primary Amines Promoted by Sodium Tert-Butoxide under Solvent-Free Conditions. *Synthesis* **2020**, *52* (21), 3286–3294.

- (216) Gokhale, T. A.; Gulhane, S. C.; Bhanage, B. M. Highly Selective Catalyst-Free Oxidative Synthesis of *N*-Formamides from C₂- and C₃- Feedstocks. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26 (1), e202200997.
- (217) Yin, J.; Zhang, J.; Cai, C.; Deng, G.-J.; Gong, H. Catalyst-Free Transamidation of Aromatic Amines with Formamide Derivatives and Tertiary Amides with Aliphatic Amines. *Org. Lett.* **2019**, 21 (2), 387–392.
- (218) De La Vega-Hernández, K.; Senatore, R.; Miele, M.; Urban, E.; Holzer, W.; Pace, V. Chemoselective Reduction of Isothiocyanates to Thioformamides Mediated by the Schwartz Reagent. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17 (7), 1970–1978.
- (219) Yamazaki, M.; Niwa, J. Proton NMR Spectra of *m*- and *p*-Substituted Thioformanilides and the Substituent Effects on the Chemical Shifts. *Nippon Kagaku Kaishi* **1974**, 8, 1501–1505.
- (220) Wolfbeis, O. S.; Trummer, I.; Knierzinger, A. Synthesen von Fluoreszenzfarbstoffen, 10 2-Substituierte Pyrano[2,3-*c*]Isochinolin-3,6-dione Und Merocyaninfarbstoffe Aus Homophthalsäureimiden. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 5, 811–818.
- (221) Marek, L. Diplomová Práce: *Syntéza Inhibitorů Kináz s 3-[Amino(Aryl)Methyliden]-1,3-Dihydro-2H-Indol-2-Onovým Skeletem*; Univerzita Pardubice, **2019**.
- (222) Bergman, J.; Pettersson, B.; Hasimbegovic, V.; Svensson, P. H. Thionations Using a P₄S₁₀–Pyridine Complex in Solvents Such as Acetonitrile and Dimethyl Sulfone. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (6), 1546–1553.
- (223) Macháček, M.; Kulhánek, J.; Kaválek, J.; Ludwig, M.; Mindl, J.; Panchartek, J.; Pytela, O.; Sedlák, M.; Socha, J.; Čegan, A. *Návody pro Laboratorní Cvičení z Organické Chemie, 2. Vydání*; Univerzita Pardubice: Pardubice, **2004**.
- (224) Tacconi, G.; Righetti, P. P.; Desimoni, G. Heterocycles with Potential Heterodienes. II. Bifunctional Nitrones: Synthesis of New Heterocycles with Both Nitrone and Heterodiene Functions. *J. Für Prakt. Chem.* **1980**, 322 (4), 679–684.
- (225) Hansch, Corwin.; Leo, A.; Taft, R. W. A Survey of Hammett Substituent Constants and Resonance and Field Parameters. *Chem. Rev.* **1991**, 91 (2), 165–195.
- (226) Kolman, L. Bakalářská Práce: *3-[Amino(Aryl)Methyliden]-1,3-Dihydro-2H-Indol-2-Ony s Terciární Aminoskupinou*; Univerzita Pardubice; **2020**.
- (227) Pal, A.; Hussaini, S. R. Copper-Catalyzed Coupling of Thioamides and Donor/Acceptor-Substituted Carbenoids: Synthesis of Enamino Esters and Enaminones. *ACS Omega* **2019**, 4 (1), 269–280.
- (228) Huang, P.; Ou, W. A Direct, Versatile, and Chemoselective Synthesis of Vinylogous Bis- and Monourethanes/Amides and β-Keto Esters by Aza-Knoevenagel-Type Reactions of Tertiary Amides with Enolates. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3, 582–592.
- (229) Huang, P.-Q.; Ou, W.; Ye, J.-L. Aza-Knoevenagel-Type Condensation of Secondary Amides: Direct Access to *N*-Monosubstituted β,β-Difunctionalized Enamines. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2 (9), 1094–1106.
- (230) Raamat, E.; Kaupmees, K.; Ovsjannikov, G.; Trummal, A.; Kütt, A.; Saame, J.; Koppel, I.; Kaljurand, I.; Lipping, L.; Rodima, T.; Pihl, V.; Koppel, I. A.; Leito, I. Acidities of Strong Neutral Brønsted Acids in Different Media. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, 26 (2), 162–170.
- (231) Bergman, J. Oxindoles. V knize *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Elsevier, **2015**; 117, str. 1–81.
- (232) Kumler, W. D.; Eiler, J. J. The Acid Strength of Mono and Diesters of Phosphoric Acid. The *n*-Alkyl Esters from Methyl to Butyl, the Esters of Biological Importance, and the Natural Guanidine Phosphoric Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65 (12), 2355–2361.

- (233) Boechat N.; Branco F. S. C. A-Ketoacylic Isoniazid Compounds, Process For Producing Said Compounds, Use Of The Compounds In The Treatment Of Tuberculosis. Patent US369445 A1, **2017**.
- (234) Eberhard, H.; Seitz, O. N→O-Acyl Shift in Fmoc-Based Synthesis of Phosphopeptides. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6* (8), 1349.
- (235) Sohma, Y.; Hayashi, Y.; Skwarczynski, M.; Hamada, Y.; Sasaki, M.; Kimura, T.; Kiso, Y. O→N Intramolecular Acyl Migration Reaction in the Development of Prodrugs and the Synthesis of Difficult Sequence-containing Bioactive Peptides. *Pept. Sci.* **2004**, *76* (4), 344–356.
- (236) Iwai, K.; Ando, T. [29] N→O Acyl Rearrangement. V knize *Methods in Enzymology*; Elsevier, **1967**; *11*, str. 263–282.
- (237) Nishio, T.; Tokunaga (Née Nakajima), N.; Kondo, M.; Omote, Y. Synthesis of Stable 3,6-Epidioxypyrazin-2-Ones and α -Oxo Imides by Photo-Oxygenation of Pyrazin-2-Ones with Singlet Oxygen. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *11*, 2921–2925.
- (238) Mandal, T.; Jana, S.; Dash, J. Zinc-Mediated Efficient and Selective Reduction of Carbonyl Compounds. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *33*, 4972–4983.
- (239) Marschalk, C. Zur Kenntnis Des Oxindols Und Thiooxindols. *J. Für Prakt. Chem.* **1913**, *88* (1), 227–250.
- (240) Hojo, K.; Maeda, M.; Smith, T. J.; Kita, E.; Yamaguchi, F.; Yamamoto, S.; Kawasaki, K. Peptide Synthesis in Water IV. Preparation of *N*-Ethanesulfonylethoxycarbonyl (Esc) Amino Acids and Their Application to Solid Phase Peptide Synthesis. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2004**, *52* (4), 422–427.
- (241) Kaiser, D.; de la Torre, A.; Shaaban, S.; Maulide, N. Metal-Free Formal Oxidative C–C Coupling by In Situ Generation of an Enolonium Species. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (21), 5921–5925.
- (242) Chen, G.; Cao, J.; Wang, Q.; Zhu, J. Desymmetrization of Prochiral Cyclopentenes Enabled by Enantioselective Palladium-Catalyzed Oxidative Heck Reaction. *Org. Lett.* **2020**, *22* (1), 322–325.
- (243) Sakulsombat, M.; Vongvilai, P.; Ramström, O. Efficient Asymmetric Synthesis of 1-Cyano-tetrahydroisoquinolines from Lipase Dual Activity and Opposite Enantioselectivities in α -Aminonitrile Resolution. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (36), 11322–11325.
- (244) Ullrich, P.; Schlamkow, M. A.; Choi, C.; Kerkenpaß, H.; Henßen, B.; Pietruszka, J. Enantioselective Allylation of Cyclic and *In Situ* Formed *N*-Unsubstituted Imines with Tetraol-Protected Allylboronates. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *46*, 6254–6257.
- (245) Chen, Y.; Crockett, R.; Wang, X.; Larsen, R.; Cui, S.; Faul, M. Development of a Scalable Synthesis of a VEGFR Inhibitor. *Synlett* **2012**, *24* (03), 301–304.
- (246) Robl J. A.; Wu S. C.; Yoon D. S. Pyridone/Hydroxypyridine 11-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Inhibitors. Patent WO005910 A2, **2008**.
- (247) Pilgrim, B. S.; Gatland, A. E.; Esteves, C. H. A.; McTernan, C. T.; Jones, G. R.; Tatton, M. R.; Procopiou, P. A.; Donohoe, T. J. Palladium-Catalyzed Enolate Arylation as a Key C–C Bond-Forming Reaction for the Synthesis of Isoquinolines. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (3), 1065–1090.
- (248) Yang, Q.; Ulysse, L. G.; McLaws, M. D.; Keefe, D. K.; Guzzo, P. R.; Haney, P. B. Preparation of Tetrahydroisoquinoline-3-Ones via Cyclization of Phenyl Acetamides Using Eaton's Reagent. *Org. Synth.* **2012**, *89*, 44.
- (249) Rosendahl M. S. Modified Peptides And Proteins. Patent US374840 A1, **2015**.

- (250) Bardiot D. A. M.E.; Bonfanti J.-F.; Coesemans E.; Kesteleyn B. R. R.; Marchand A. D. M.; Raboisson P. J.-M. B. Substituted Indole Compound Derivatives As Dengue Viral Replication Inhibitors. Patent WO167952 A1, **2017**.
- (251) Sato I.; Kamikubo T.; Miura M.; Matsushima Y.; Tanaka H.; Shllna Y.; Yamaki S.; Saito T.; Kiyohara H.; Ohe M.; Mihara K.; Morgan B. P.; Malik F.; Collibee S. E.; Ashcraft L.; Lu P.-P.; Warrington J. M.; Garard M. Tetrahydroisoquinoline Derivatives. Patent US233402 A1, **2017**.
- (252) Nicolescu, T. O. Interpretation of Mass Spectra. V knize *Mass Spectrometry*; Aliofkhazraei, M., Ed.; InTech, **2017**.
- (253) Zeng, G.; Xiong, S.; Qian, Y.; Ci, L.; Feng, J. Non-Flammable Phosphate Electrolyte with High Salt-to-Solvent Ratios for Safe Potassium-Ion Battery. *J. Electrochem. Soc. (A)* **2019**, *166* (6), 1217–1222.
- (254) Chen, Y. Recent Advances in Methylation: A Guide for Selecting Methylation Reagents. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (14), 3405–3439.
- (255) Saidi, M. R.; Rajabi, F. A New Protocol for O-Methylation of Phenolic Compounds with Trimethyl Phosphite or Trimethyl Phosphate Under Solvent-Free Condition and Microwave Irradiation. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178* (11), 2343–2348.
- (256) Amos, D.; Gillis R. G. The Reaction between Triethyl Phosphite and Some Aromatic Amines. *Australian Journal of Chemistry* **1969**, 1555–1556.
- (257) Kato, T.; Katagiri, N.; Wagai, A. Trichloromethylquinolines: Synthesis and Reaction with Trimethyl Phosphite. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1981**, *29* (4), 1069–1075.
- (258) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley: Londýn, **2007**.
- (259) Bachi, M. D.; Breiman, R.; Meshulam, H. Synthesis of the Carbapenam System from Glutamic Acid and Acetoacetic Acid Derivatives. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (9), 1439–1444.
- (260) Lee C.-H.; Bayburt E. K.; Didomenico S. Jr; Drizin I.; Gomtsyan A. R.; Koenig J. R.; Perner R. J.; Schmidt R. G. Jr; Turner S. C.; Jinkerson T. K.; Zheng G. Z.. Fused Azabicyclic Compounds That Inhibit Vanilloid Receptor Subtype 1 (VR1) Receptor. Patent US113576 A1, **2005**.
- (261) Longstreet, A. R.; Jo, M.; Chandler, R. R.; Hanson, K.; Zhan, N.; Hrudka, J. J.; Mattoussi, H.; Shatruck, M.; McQuade, D. T. Ylidenemalononitrile Enamines as Fluorescent “Turn-On” Indicators for Primary Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (44), 15493–15496.
- (262) Georg, G. I.; Guan, X.; Kant, J. Asymmetric Synthesis of α -Alkylated α -Amino Acids via Schmidt Rearrangement of α,α -Bisalkylated β -Keto Esters. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (4), 403–406.
- (263) Corey E. J. Ryanodine Channel Binders And Uses Thereof. Patent WO026444 A1, **2009**.
- (264) O’Brien, S.; Smith, D. C. C. 541. The Synthesis of Heterocyclic Analogues of Phenalene (Perinaphthene), Containing One Hetero-Atom. *J. Chem. Soc. Resumed* **1963**, 2907.
- (265) Bernard, S.; Audisio, D.; Riomet, M.; Bregant, S.; Sallustrau, A.; Plougastel, L.; Decuypere, E.; Gabillet, S.; Kumar, R. A.; Elyian, J.; Trinh, M. N.; Koniev, O.; Wagner, A.; Kolodych, S.; Taran, F. Bioorthogonal Click and Release Reaction of Iminosydnonones with Cycloalkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (49), 15612–15616.
- (266) Alkorta, I.; Campillo, N.; Rozas, I.; Elguero, J. Ring Strain and Hydrogen Bond Acidity. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (22), 7759–7763.
- (267) Alkorta, I.; Elguero, J. Carbon Acidity and Ring Strain: A Hybrid HF-DFT Approach (Becke3LYP/6–311++G**). *Tetrahedron* **1997**, *53* (28), 9741–9748.
- (268) Sotoudeh, M.; Laasonen, K.; Busch, M. Benchmarking the Computed Proton Solvation Energy and Absolute Potential in Non-Aqueous Solvents. *Electrochimica Acta* **2023**, *443*, 141785.

- (269) Marković, Z.; Tošović, J.; Milenković, D.; Marković, S. Revisiting the Solvation Enthalpies and Free Energies of the Proton and Electron in Various Solvents. *Comput. Theor. Chem.* **2016**, *1077*, 11–17.
- (270) Cantagrel, G.; De Carné-Caravalet, B.; Meyer, C.; Cossy, J. Iron Trichloride-Promoted Cyclization of *o*-Alkynylaryl Isocyanates: Synthesis of 3-(Chloromethylene)Oxindoles. *Org. Lett.* **2009**, *11* (19), 4262–4265.
- (271) Miura, T.; Toyoshima, T.; Takahashi, Y.; Murakami, M. Stereoselective Oxindole Synthesis by Palladium-Catalyzed Cyclization Reaction of 2-(Alkynyl)Aryl Isocyanates with Amides. *Org. Lett.* **2009**, *11* (10), 2141–2143.
- (272) Bararjanian, M.; Hosseinzadeh, S.; Balalaie, S.; Bijanzadeh, H. R. Palladium Catalyzed Stereoselective Synthesis of 3-(Anilinoarylmethylene)-2-Oxindoles as Hesperadin Analogues. *Tetrahedron* **2011**, *67* (14), 2644–2650.
- (273) Huang, Z.; Li, H.; Zhang, Q.; Lu, F.; Hong, M.; Zhang, Z.; Guo, X.; Zhu, Y.; Li, S.; Liu, H. Discovery of Indolinone-Based Multikinase Inhibitors as Potential Therapeutics for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (11), 1142–1147.
- (274) Merten J.; Linz G.; Schnaubelt J.; Schmid R.; Rall W.; Renner S.; Reichel C.; Schiffrers R. Process For The Manufacture Of An Indolinone Derivative. Patent WO071523A1, **2009**.
- (275) Zhang L.; Wang D.; Zhang X.; Meng Q.; Sheng L. Method for Preparing Nintedanib Ethanesulfonate. Patent CN111848486, **2020**.
- (276) Meca L. A Method For Preparing Methyl (Z)-3-[[4-[Methyl[2-(4-Methyl-1-Piperazinyl)Acetyl]Amino]Phenyl]Amino]Phenylmethylene)-Oxindole-6-Carboxylate (Intedanib, Nintedanib). Patent WO016530A1, **2017**.
- (277) Chen, X.; Li, M.; Li, M.; Wang, D.; Zhang, J. Harnessing Affinity-Based Protein Profiling to Reveal a Novel Target of Nintedanib. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (25), 3139–3142.
- (278) Cheng G. Synthetic Method for Preparing Nintedanib through One-Pot Process. Patent CN104844499B, **2015**.
- (279) Liška, F. *Organická syntéza: syntonový přístup*, 1. vydání; Vysoká škola chemicko-technologická: Praha, **1993**.
- (280) Ziegler, J. B.; Bagdon, R. E.; Shabica, A. C. The Solubility of Some Sulfonamides of Current Clinical Importance. *Am. J. Dig. Dis.* **1954**, *21* (3), 74–77.
- (281) Hosangadi, B. D.; Dave, R. H. An Efficient General Method for Esterification of Aromatic Carboxylic Acids. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (35), 6375–6378.
- (282) Merten J.; Renner S.; Reichel C. Indolinone Derivatives And Process For Their Manufacture. Patent WO071524A2, **2009**.
- (283) Kobayashi, M.; Aoki, S.; Gato, K.; Matsunami, K.; Kurosu, M.; Kitagawa, I. Marine Natural Products. XXXIV. Trisindoline, a New Antibiotic Indole Trimer, Produced by a Bacterium of *Vibrio* Sp. Separated from the Marine Sponge *Hyrtilios Altum*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1994**, *42* (12), 2449–2451.
- (284) King, L. C.; Ostrum, G. K. Selective Bromination with Copper(II) Bromide. *J. Org. Chem.* **1964**, *29* (12), 3459–3461.
- (285) Remy, H. *Anorganická Chemie II. Díl*; SNTL Praha; **1972**.
- (286) Richards, T. On Cupric Oxybromide. *Proc. Am. Acad. Arts Sci.* **1889**, *25*, 215–217.
- (287) Battista K. A.; Bignan G. C.; Connolly P. J.; Hayden S.; Johnson S. G.; Lin R.; Pandey N. B.; Powell M. T. Thia-Tetraazaacenaphthylene Kinase Inhibitors. Patent WO118749 A1, **2006**.

- (288) Shiraishi, M.; Aramaki, Y.; Seto, M.; Imoto, H.; Nishikawa, Y.; Kanzaki, N.; Okamoto, M.; Sawada, H.; Nishimura, O.; Baba, M.; Fujino, M. Discovery of Novel, Potent, and Selective Small-Molecule CCR5 Antagonists as Anti-HIV-1 Agents: Synthesis and Biological Evaluation of Anilide Derivatives with a Quaternary Ammonium Moiety. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (10), 2049–2063.
- (289) Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. A Berzelius Reagent, Phosphorus Decasulfide (P₄S₁₀), in Organic Syntheses. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (6), 3419–3478.
- (290) Batjargal, S.; Huang, Y.; Wang, Y. J.; Petersson, E. J. Synthesis of Thioester Peptides for the Incorporation of Thioamides into Proteins by Native Chemical Ligation. *J. Pept. Sci.* **2014**, *20* (2), 87–91.
- (291) Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. Applications of Lawesson's Reagent in Organic and Organometallic Syntheses. *Synthesis* **2003**, *13*, 1929–1958.
- (292) Sakamoto, M.; Tanaka, M.; Fukuda, A.; Aoyama, H.; Omote, Y. Synthesis and Photolysis of 4-Thioxoazetidin-2-Ones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *6*, 1353.
- (293) Chen, W.; Nakano, M.; Takimiya, K.; Zhang, Q. Selective Thionation of Naphtho-[2,3-*b*]Thiophene Diimide: Tuning of the Optoelectronic Properties and Packing Structure. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4* (5), 704–710.
- (294) Etheridge, F. S.; Fernando, R.; Golen, J. A.; Rheingold, A. L.; Sauve, G. Tuning the Optoelectronic Properties of Core-Substituted Naphthalene Diimides by the Selective Conversion of Imides to Monothioimides. *RSC Adv.* **2015**, *5* (58), 46534–46539.
- (295) Kaneko, K.; Katayama, H.; Wakabayashi, T.; Kumonaka, T. Pyrimidine Derivatives; 1. The Highly Regioselective 4-Thionation of Pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-Dione Derivatives with Lawesson Reagent. *Synthesis* **1988**, *02*, 152–154.
- (296) Staudinger, H.; Siegwart, J. Ueber Thiobenzoylchlorid. *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3* (1), 824–833.
- (297) Mayer, R.; Scheithauer, S. Schwefel-Heterocyclen Und Vorstufen, XLIII. Synthese Einiger Aromatischer Thiosäurechloride Und Benzotrithloride. *Chem. Ber.* **1965**, *98* (3), 829–837.
- (298) Csomós, P.; Fodor, L.; Sohár, P.; Bernáth, G. Synthesis of Thiazino[6,5-*b*]Indole Derivatives, Analogues of the Phytoalexin Cyclobrassinin. A New Method for Preparation of 3-Aminomethylindole. *Tetrahedron* **2005**, *61* (39), 9257–9262.
- (299) Fodor, L.; Csomós, P.; Fülöp, F.; Csámpai, A.; Sohár, P. Preparation and Ring Transformation of Isomeric β -Lactam Derivatives of Bicyclic 1,3-Thiazines. *Tetrahedron* **2013**, *69* (1), 410–417.
- (300) Singjunla, Y.; Pigeaux, M.; Laporte, R.; Baudoux, J.; Rouden, J. Thioamide-Substituted Cinchona Alkaloids as Efficient Organocatalysts for Asymmetric Decarboxylative Reactions of MAHOs. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *29*, 4319–4323.
- (301) Park, Chan-O; Mallucci, Patrick; Lee, Joung-Hee. A Convenient Method for the Synthesis of Thiobenzamide Derivatives and O-Thiobenzoates by Use of 2-Benzothiazolyl Dithiobenzoate as Effective Thiobenzoylation Reagent. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23* (7), 1029–1030.
- (302) Worth, A. C.; Needham, C. E.; Franklin, D. B.; Lampkins, A. J. Facile Synthesis of Lipophilic δ -Amino Acid Conjugates from 4-Alkoxy-Dithionaphthoic Acids. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (18), 2694–2706.
- (303) Chen, S.; Li, Y.; Chen, J.; Xu, X.; Su, L.; Tang, Z.; Au, C.-T.; Qiu, R. Iodine-Promoted Synthesis of Thioamides from 1,2-Dibenzyl-sulfane and Difurfuryl Disulfide. *Synlett* **2016**, *27* (16), 2339–2344.
- (304) Qiu R.; Li Y.; Xu X.; Chen J.; Tang Z. A Novel Method for Preparing a Thioamide. Patent CN107365270, **2016**.

- (305) Nguyen, T. B.; Nguyen, L. P. A.; Nguyen, T. T. T. Sulfur-Catalyzed Oxidative Coupling of Dibenzyl Disulfides with Amines: Access to Thioamides and Aza Heterocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (8), 1787–1791.
- (306) Latif, K. A.; Ali, M. Y. Reaction of Thiobenzoyldisulphides with Bases Synthesis of Thion-Esters. *Tetrahedron* **1970**, *26* (18), 4247–4249.
- (307) Kato, S.; Shibahashi, H.; Katada, T.; Takagi, T.; Noda, I.; Mizuta, M.; Goto, M. Preparation and Some Reactions of Bis(Thioacyl) Sulfides. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, *7*, 1229–1244.
- (308) Baumann, E. Ueber Eine Einfache Methode Der Darstellung von Benzoësäureäthern. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19* (2), 3218–3222.
- (309) Goel, O. P.; Krolls, U. Reaction of Phosphorus Pentasulfide with Organolithiums. An *In Situ* Reagent for the Preparation of Thiolactams. *Synthesis* **1987**, *2*, 162–164.
- (310) Razvodovskaya, L. V.; Grapov, A. F.; Mel'nikov, N. N. Phosphorylated and Thiophosphorylated Aminoheterocycles. *Russ. Chem. Rev.* **1982**, *51* (2), 135–148.
- (311) Fluck, E.; Retuert, P. J.; Binder, H. Dithiophosphorsäurebetaine. *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *397* (3), 225–236.
- (312) Grishina, O.; Alfimova, I. Sulfides of Alkylthionophosphines. On Mechanism of Reaction of Sulfides with Alcohols in Presence of Amines. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1970**, *40*, 548–550.
- (313) Kato, S.; Nishiwaki, M.; Inagaki, S.; Ohshima, S.; Ohno, Y.; Mizuta, M.; Murai, T. Preparation and Characterization of Bis(Thioacyl) Tri- and Tetrasulfides. *Chem. Ber.* **1985**, *118* (4), 1684–1695.
- (314) Stollé, R.; Bergdoll, R.; Luther, M.; Auerhahn, A.; Wacker, W. Über *N*-substituierte Oxindole Und Isatine. *J. Für Prakt. Chem.* **1930**, *128* (1), 1–43.
- (315) Wang, X.; Dong, K.; Yan, B.; Zhang, C.; Qiu, L.; Xu, X. NBS-Mediated Dinitrogen Extrusion of Diazoacetamides under Catalyst-Free Conditions: Practical Access to 3-Bromooxindole Derivatives. *RSC Adv.* **2016**, *6* (74), 70221–70225.
- (316) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy, and Efficiency* v knize *Modern Organic Chemistry*, 1. ed.; Pergamon Press: Oxford, New York, **1991**.
- (317) Wang Z.; Zhang L.; Chen M.; Wang X.; Hu S.; Peng Y.; Zhong J. Indole-2-Ketone Derivative, Preparation Method and Application Thereof. Patent CN111285872, **2020**.
- (318) Ireland, R. E.; Brown, F. R. Macrocyclic Lactone Formation through Sulfide Contraction. Synthesis of (±)-Diplodialide A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45* (10), 1868–1880.
- (319) Kozmin, S. A.; Janey, J. M.; Rawal, V. H. 1-Amino-3-Siloxy-1,3-Butadienes: Highly Reactive Dienes for the Diels–Alder Reaction. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (9), 3039–3052.
- (320) Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. Preparation and Diels–Alder Reactivity of 1-Amino-3-Siloxy-1,3-Butadienes. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (16), 5252–5253.
- (321) Slopianka, M.; Gossauer, A. Thiocarbonyl-Olefinierung, IV. Darstellung von β-Aminosäuren Aus *N*-(Acetyl)Thioamiden; Totalsynthese Der Iturinsäure. *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, *12*, 2258–2265.
- (322) Pal, A.; Koduri, N. D.; Wang, Z.; Quiroz, E. L.; Chong, A.; Vuong, M.; Rajagopal, N.; Nguyen, M.; Roberts, K. P.; Hussaini, S. R. Copper-Catalyzed Chemoselective Cross-Coupling Reaction of Thioamides and α-Diazo-carbonyl Compounds: Synthesis of Enaminones. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58* (6), 586–589.
- (323) Secka, J.; Pal, A.; Acquah, F. A.; Mooers, B. H. M.; Karki, A. B.; Mahjoub, D.; Fakhr, M. K.; Wallace, D. R.; Okada, T.; Toyooka, N.; Kuta, A.; Koduri, N.; Herndon, D.; Roberts, K. P.;

- Wang, Z.; Hileman, B.; Rajagopal, N.; Hussaini, S. R. Coupling of Acceptor-Substituted Diazo Compounds and Tertiary Thioamides: Synthesis of Enamino Carbonyl Compounds and Their Pharmacological Evaluation. *RSC Adv.* **2022**, *12* (30), 19431–19444.
- (324) Zaorska, E.; Hutsch, T.; Gawryś-Kopczyńska, M.; Ostaszewski, R.; Ufnal, M.; Koszelewski, D. Evaluation of Thioamides, Thiolactams and Thioureas as Hydrogen Sulfide (H₂S) Donors for Lowering Blood Pressure. *Bioorganic Chem.* **2019**, *88*, 102941.
- (325) Wu, D.-Q.; He, J.-L.; Wang, J.-K.; Wang, X.-C.; Zong, Y.-X. Microwave-Assisted Synthesis of Substituted 1,2,4-Triazoles. *J. Chem. Res.* **2006**, *5*, 293–294.
- (326) Song, S.; Hyodo, T.; Ikeda, H.; Vu, K. A. L.; Tang, Y.; Chan, E. S.; Otani, Y.; Inagaki, S.; Yamaguchi, K.; Ohwada, T. Contribution of Solvents to Geometrical Preference in the Z/E Equilibrium of N-Phenylthioacetamide. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (3), 1641–1660.
- (327) Bertrand, J.; Dostálová, H.; Krystof, V.; Jorda, R.; Castro, A.; Mella, J.; Espinosa-Bustos, C.; María Zarate, A.; Salas, C. O. New 2,6,9-Trisubstituted Purine Derivatives as Bcr-Abl and Btk Inhibitors and as Promising Agents against Leukemia. *Bioorganic Chem.* **2020**, *94*, 103361.
- (328) Phuangasawai, O.; Beswick, P.; Ratanabunyong, S.; Tabtimmai, L.; Suphakun, P.; Obounchoey, P.; Srisook, P.; Horata, N.; Chuckowree, I.; Hannongbua, S.; Ward, S. E.; Choowongkamon, K.; Gleeson, M. P. Evaluation of the Anti-Malarial Activity and Cytotoxicity of 2,4-Diamino-Pyrimidine-Based Kinase Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 896–905.
- (329) Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. Lanthanum(III) Triflate Catalyzed Direct Amidation of Esters. *Org. Lett.* **2014**, *16* (7), 2018–2021.
- (330) Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S.-O. Thiation With 2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane 2,4-Disulfide: N-Methylthiopyrrolidone. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 158.
- (331) Seyferth, D.; Womack, G. B.; Cowie, M.; Hames, B. W. Reactions of Dithio Esters and O-Alkyl Thioesters with Diiron Nonacarbonyl. Unexpectedly Different Products Formed from RC(S)OR' and HC(S)OR'. *Organometallics* **1984**, *3* (12), 1891–1897.
- (332) Gandhi, T.; Nethaji, M.; Jagirdar, B. R. Utilization of CS₂ as a Source of C₁ Chemistry for the Generation of Methylthioformate. *Inorg. Chem.* **2003**, *42* (16), 4798–4800.
- (333) Sanchez, S.; Bateson, J. H.; O'Hanlon, P. J.; Gallagher, T. S-Alkyl Dithioformates as 1,3-Dipolarophiles. Generation of C(2)-Unsubstituted Penems. *Org. Lett.* **2004**, *6* (16), 2781–2783.
- (334) Stowell, J. C.; Ham, B. M.; Esslinger, M. A.; Duplantier, A. J. Synthesis of Ethyl Thioformate and Thioformamides. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (5), 1212–1213.
- (335) Hegedus, L. S.; Imwinkelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. Synthesis of Optically Active β-Lactams by the Photolytic Reaction of Imines with Optically Active Chromium Carbene Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (3), 1109–1117.
- (336) Borths, C.; Chan, J.; Burke, B.; Larsen, R. Synthesis of O-Ethyl Thioformate: A Useful Reagent for the Thioformylation of Amines. *Synlett* **2009**, *19*, 3139–3142.
- (337) Todd, A. R.; Bergel, F.; Karimullah; Keller, R. 72. Thioformylation of Amines. *J. Chem. Soc. Resumed* **1937**, 361.
- (338) Muraoka, M.; Yamamoto, T.; Enomoto, K.; Takeshima, T. Synthesis of 2-Alkoxy carbonyl Enamino Thioaldehydes and Selenaldehydes (as Pentacarbonyltungsten(0) Complexes). Improved Synthesis of Simple and 2-Cyano Enamino Thioaldehydes and Some Chemical Reactions of These Compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, *7*, 1241.
- (339) Schauer, S. J.; Eyman, D. P.; Bernhardt, R. J.; Wolff, M. A.; Mallis, L. M. Synthesis and Reactivity of (ε-C₆H₆)Mn(CO)₂SC(S)H and (ε-C₆(CH₃)₆)Mn(CO)₂SC(S)H. *Inorg. Chem.* **1991**, *30* (3), 570–572.

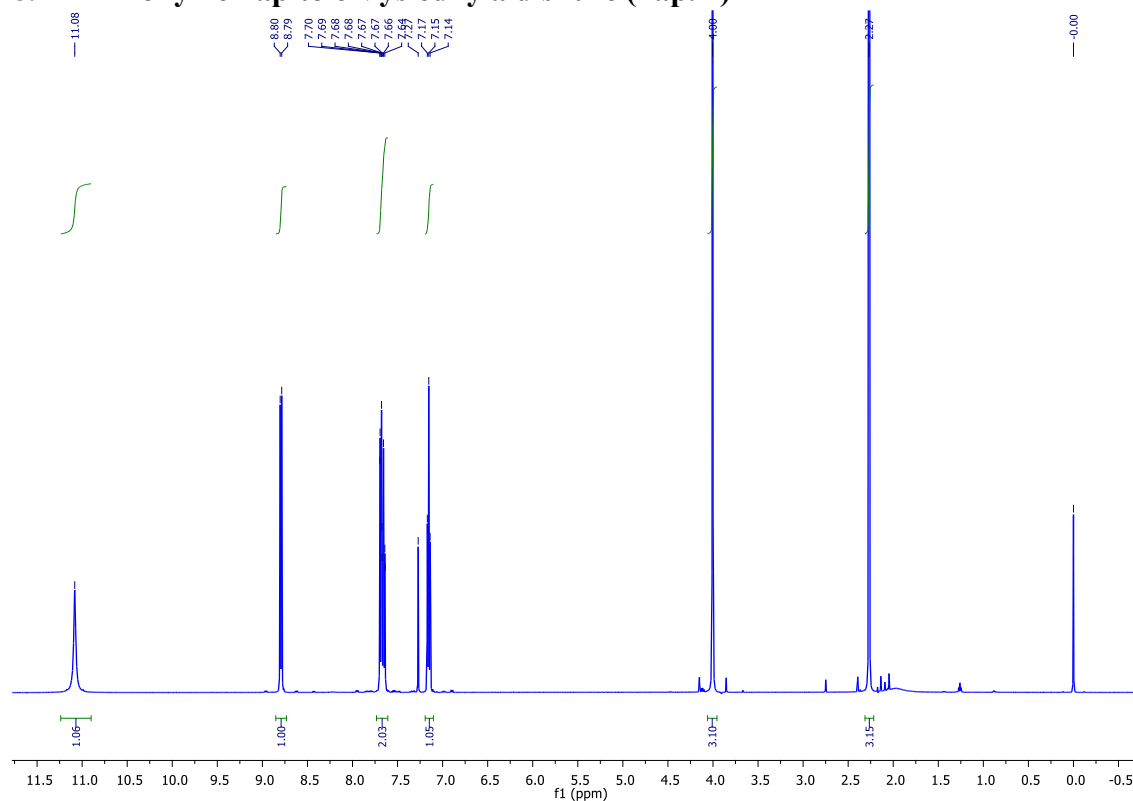
- (340) El-Faham, A.; Al Marhoon, Z.; Abdel-Megeed, A.; Albericio, F. OxymaPure/DIC: An Efficient Reagent for the Synthesis of a Novel Series of 4-[2-(2-Acetylaminophenyl)-2-Oxo-Acetyl-amino] Benzoyl Amino Acid Ester Derivatives. *Molecules* **2013**, *18* (12), 14747–14759.
- (341) Bouchikhi, F.; Rossignol, E.; Sancelme, M.; Aboab, B.; Anizon, F.; Fabbro, D.; Prudhomme, M.; Moreau, P. Synthesis and Biological Evaluation of Diversely Substituted Indolin-2-Ones. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43* (11), 2316–2322.
- (342) Bramson, H. N.; Corona, J.; Davis, S. T.; Dickerson, S. H.; Edelstein, M.; Frye, S. V.; Gampe, R. T.; Harris, P. A.; Hassell, A.; Holmes, W. D.; Hunter, R. N.; Lackey, K. E.; Lovejoy, B.; Luzzio, M. J.; Montana, V.; Rocque, W. J.; Rusnak, D.; Shewchuk, L.; Veal, J. M.; Walker, D. H.; Kuyper, L. F. Oxindole-Based Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2): Design, Synthesis, Enzymatic Activities, and X-Ray Crystallographic Analysis. *J. Med. Chem.* **2001**, *44* (25), 4339–4358.
- (343) Jiang, H.; Feng, Z.; Chen, T.; Li, Z.; Huang, W.; Luo, Y.; Zhao, Y. (*E*)-3-(Aryl(Arylamino)Methylene)Indolin-2-One Derivatives: An Efficient Synthetic Approach and Evaluation of Their Cancer Inhibitory Activity. *J. Chem. Res.* **2018**, *42* (1), 44–49.
- (344) Bisht, G. S.; Gnanaprakasam, B. Transition-Metal-Free Addition Reaction for the Synthesis of 3-(Aminobenzylidene/Aminoalkylidene)Indolin-2-Ones and Its Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (21), 13516–13527.
- (345) Periyaraja, S.; Mandal, A. B.; Shanmugam, P. Unprecedented Binary Cu(I)/Cu(II) Catalyzed One-Pot, Three-Component Synthesis and Evaluation of Luminescent Property of 2-Amino-3-Iminoethenylidene-2-Indolones: A New Class of Merocyanine Dye Analogues. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 4980–4983.
- (346) Liu, Y.-Y.; Duan, S.-W.; Zhang, R.; Liu, Y.-H.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Base-Catalyzed Controllable Reaction of 3-Ylideneoxindoles with O-Boc Hydroxycarbamates for the Synthesis of Amidoacrylates and Spiroaziridine Oxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (23), 5224–5228.
- (347) Simpson, J. H. *Organic Structure Determination Using 2-D NMR Spectroscopy: A Problem-Based Approach*, 2. vydání; Elsevier/AP: Amsterdam; Boston, **2012**.
- (348) Mitchell, T. N.; Costisella, B. *NMR-from Spectra to Structures: An Experimental Approach*; Springer: Berlin; New York, **2004**.
- (349) Pople, J. A.; Schneider, W. G.; Bernstein, H. J. The Analysis Of Nuclear Magnetic Resonance Spectra: II. Two Pairs Of Two Equivalent Nuclei. *Can. J. Chem.* **1957**, *35* (9), 1060–1072.
- (350) Ridgeway, M. E.; Lubeck, M.; Jordens, J.; Mann, M.; Park, M. A. Trapped Ion Mobility Spectrometry: A Short Review. *Int. J. Mass Spectrom.* **2018**, *425*, 22–35.
- (351) Michelmann, K.; Silveira, J. A.; Ridgeway, M. E.; Park, M. A. Fundamentals of Trapped Ion Mobility Spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2015**, *26* (1), 14–24.
- (352) Ridgeway, M. E.; Bleiholder, C.; Mann, M.; Park, M. A. Trends in Trapped Ion Mobility – Mass Spectrometry Instrumentation. *TrAC Trends Anal. Chem.* **2019**, *116*, 324–331.
- (353) Aballo, T. J.; Roberts, D. S.; Melby, J. A.; Buck, K. M.; Brown, K. A.; Ge, Y. Ultrafast and Reproducible Proteomics from Small Amounts of Heart Tissue Enabled by Azo and timsTOF Pro. *J. Proteome Res.* **2021**, *20* (8), 4203–4211.
- (354) Adams, C.; Gabriel, W.; Laukens, K.; Picciani, M.; Wilhelm, M.; Bittremieux, W.; Boonen, K. *Fragment Ion Intensity Prediction Improves the Identification Rate of Non-Tryptic Peptides in timsTOF*; preprint; Bioinformatics, **2023**.
- (355) Spraggins, J. M.; Djambazova, K. V.; Rivera, E. S.; Migas, L. G.; Neumann, E. K.; Fuetterer, A.; Suetering, J.; Goedecke, N.; Ly, A.; Van De Plas, R.; Caprioli, R. M. High-Performance

- Molecular Imaging with MALDI Trapped Ion-Mobility Time-of-Flight (timsTOF) Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* **2019**, *91* (22), 14552–14560.
- (356) Gilissen, P. J.; Duez, Q.; Tripodi, G. L.; Dekker, M. M. J.; Ouyang, J.; Dhbaibi, K.; Vanthuyne, N.; Crassous, J.; Roithová, J.; Elemans, J. A. A. W.; Nolte, R. J. M. Kinetic Enantio-Recognition of Chiral Viologen Guests by Planar-Chiral Porphyrin Cages. *Chem. Commun.* **2023**, *59* (94), 13974–13977.
- (357) Gabelica, V.; Marklund, E. Fundamentals of Ion Mobility Spectrometry. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *42*, 51–59.
- (358) Rodríguez, M.; Pereverzev, A. Y.; Roithová, J. Octahedral Iron-Acyl-Nitrenoid Intermediates in Sulphur–Nitrogen Coupling and Hydrogen Atom Transfer Reactions. *ChemCatChem* **2023**, *15* (12), 410.
- (359) Lanucara, F.; Holman, S. W.; Gray, C. J.; Evers, C. E. The Power of Ion Mobility-Mass Spectrometry for Structural Characterization and the Study of Conformational Dynamics. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (4), 281–294.
- (360) Sleno, L.; Volmer, D. A. Ion Activation Methods for Tandem Mass Spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2004**, *39* (10), 1091–1112.
- (361) Fetterolf, D. D.; Yost, R. A. Energy-Resolved Collision-Induced Dissociation in Tandem Mass Spectrometry. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **1982**, *44* (1–2), 37–50.
- (362) Jašík, J.; Žabka, J.; Roithová, J.; Gerlich, D. Infrared Spectroscopy of Trapped Molecular Dications below 4K. *Int. J. Mass Spectrom.* **2013**, *354–355*, 204–210.
- (363) Kellie, A. E.; O’Sullivan, D. G.; Sadler, P. W. 740. Vibrational Frequency Correlations in Heterocyclic Molecules. Part II. Infrared Spectra and Structure of Oxindole and Related Compounds. *J. Chem. Soc. Resumed* **1956**, 3809.
- (364) Beckett, A. H.; Daisley, R. W.; Walker, J. Substituted Oxindole—I. *Tetrahedron* **1968**, *24* (19), 6093–6109.
- (365) Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 7. ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2005**.
- (366) Roithová, J.; Janková, Š.; Jašíková, L.; Váňa, J.; Hybelbauerová, S. Gold–Gold Cooperation in the Addition of Methanol to Alkynes. *Angew. Chem.* **2012**, *124* (33), 8503–8507.
- (367) Kohler, M.; Leary, J. A. Gas Phase Reactions of Doubly Charged Alkaline Earth and Transition Metal(II)-Ligand Complexes Generated by Electrospray Ionization. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.* **1997**, *162* (1–3), 17–34.
- (368) Schröder, D.; Weiske, T.; Schwarz, H. Dissociation Behavior of Cu(Urea)⁺ Complexes Generated by Electrospray Ionization. *Int. J. Mass Spectrom.* **2002**, *219* (3), 729–738.
- (369) Jašíková, L.; Anania, M.; Hybelbauerová, S.; Roithová, J. Reaction Intermediates Kinetics in Solution Investigated by Electrospray Ionization Mass Spectrometry: Diaurated Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (42), 13647–13657.
- (370) Mehara, J.; Roithová, J. Identifying Reactive Intermediates by Mass Spectrometry. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (44), 11960–11972.
- (371) Duez, Q.; Tinnemans, P.; Elemans, J. A. A. W.; Roithová, J. Kinetics of Ligand Exchange in Solution: A Quantitative Mass Spectrometry Approach. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (36), 9759–9769.
- (372) Ren, Y.; Shui, H.; Peng, C.; Liu, H.; Hu, Y. Solubility of Elemental Sulfur in Pure Organic Solvents and Organic Solvent–Ionic Liquid Mixtures from 293.15 to 353.15K. *Fluid Phase Equilibria* **2011**, *312*, 31–36.

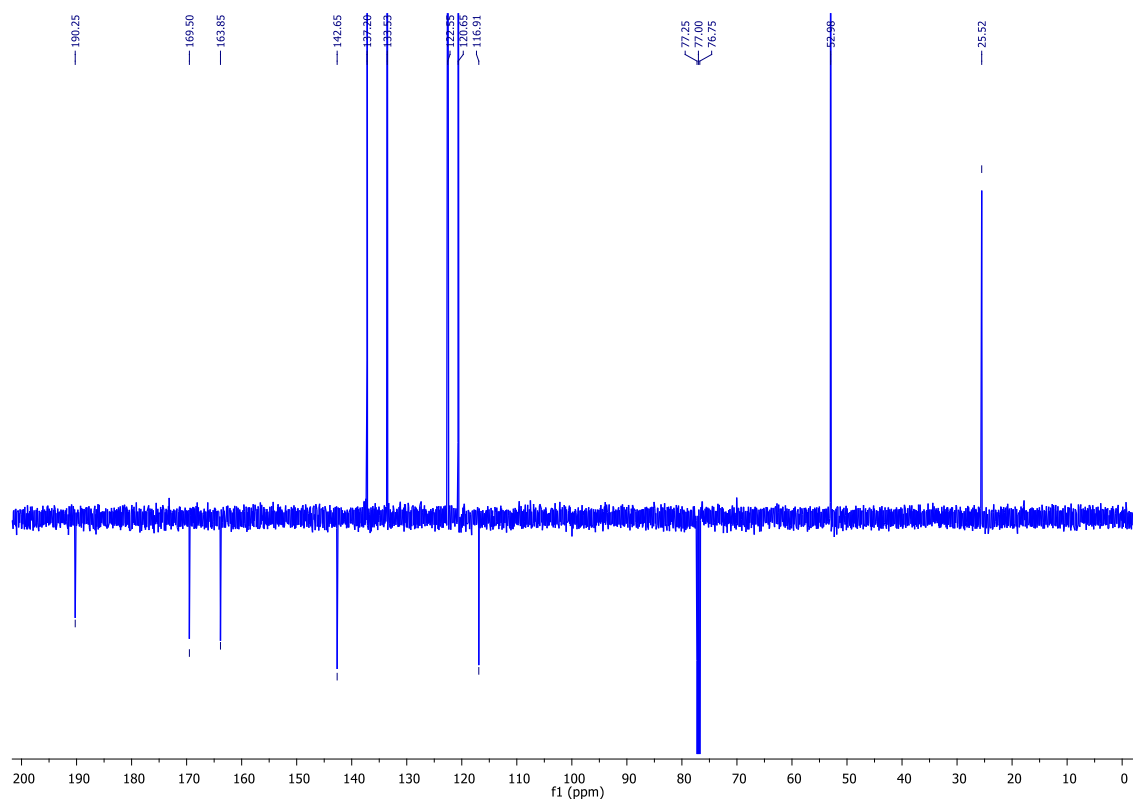
- (373) Lattimer, R. P.; Polce, M. J. Direct Probe CI-MS and APCI-MS for Direct Materials Analysis. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2011**, *92* (2), 355–360.
- (374) Ando, W.; Itami, A.; Furuhashi, T.; Tokitoh, N. Isomerization and Desulfurization of Allene Episulfides. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (16), 1787–1789.
- (375) Furuhashi, T.; Ando, W. Nature of Thioxyallyl Intermediate in the Decomposition of Allene Episulfide and Pyrazoline-4-Thione. *Tetrahedron* **1986**, *42* (19), 5301–5308.
- (376) Duez, Q.; Marek, L.; Váňa, J.; Hanusek, J.; Roithová, J. Autocatalysis in Eschenmoser Coupling Reactions. *Chem. Eur. J.* **2024**, *30* (9), e202303619.

8 Přílohy

8.1 Přílohy ke kapitole Výsledky a diskuze (kap. 4)



Obrázek D1 – ^1H NMR spektrum sloučeniny vzniklé při pokusu o redukcí *N*-acetylisatinu (**11b**) pomocí NaBH_4 v MeOH .

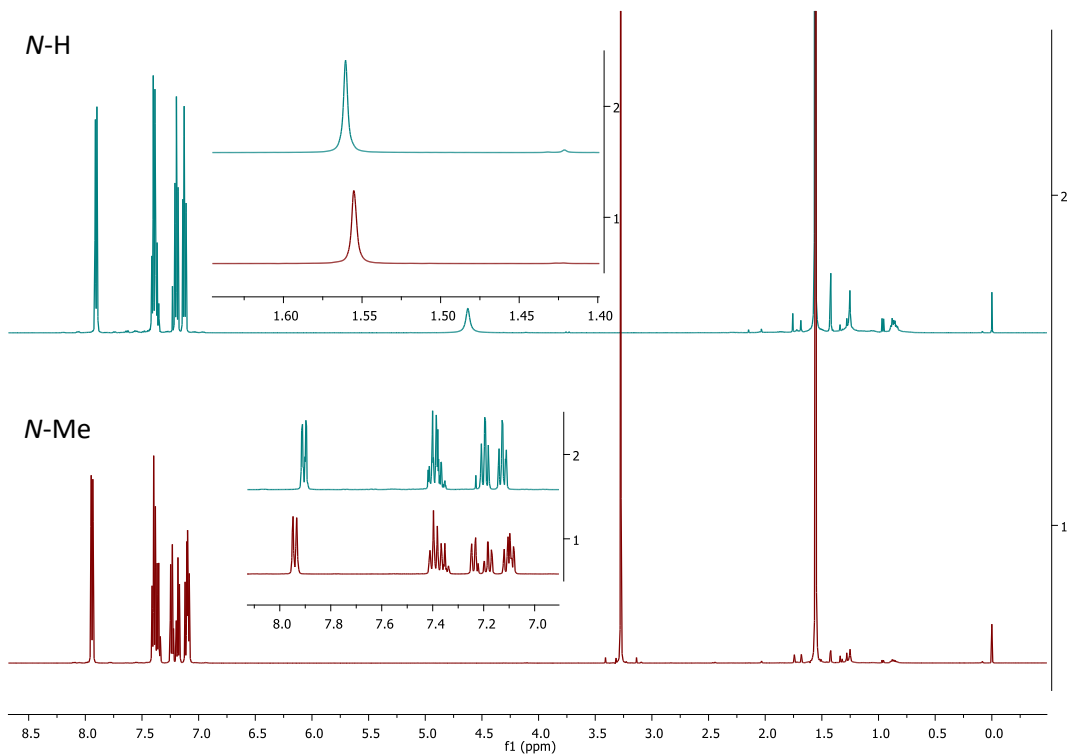


Obrázek D2 - ^{13}C -APT NMR spektrum téže látky.

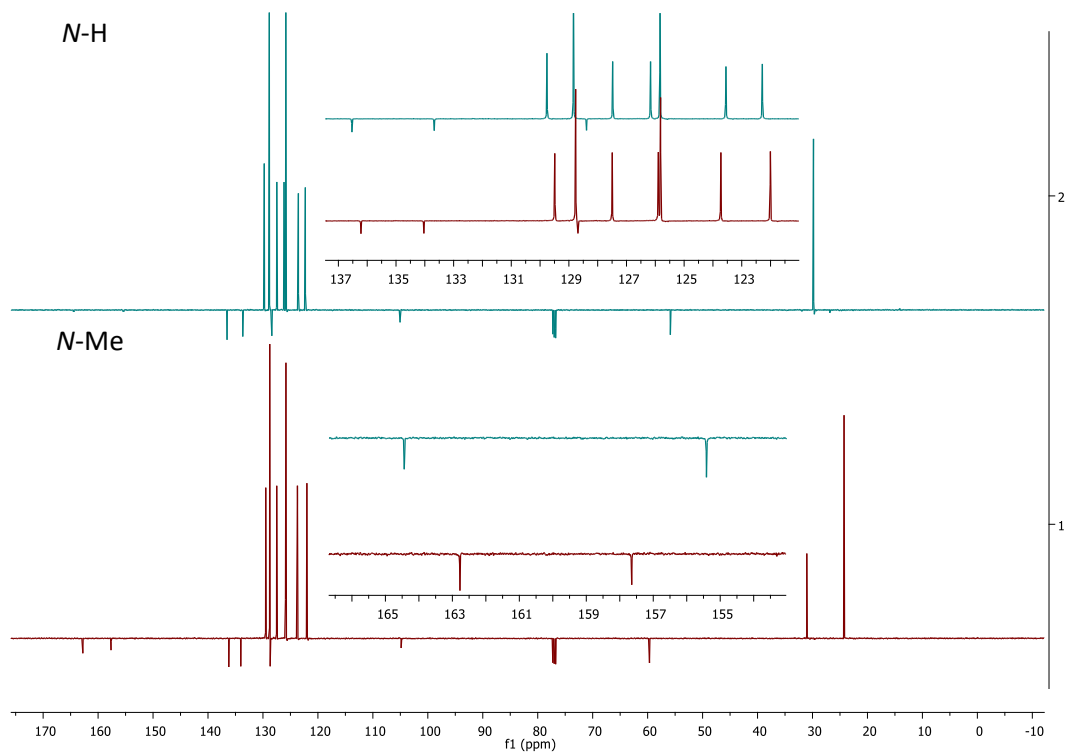
Při pokusech o přípravu *N*-acetyl-3-hydroxyoxindolu (**12c**) redukcí karbonylové funkce *N*-acetylisatinu s využitím natrium-tetrahydridoborátu byla pozorována neobvyklá reakce. Po přidavku hydridového činidla do reakční směsi bylo TLC analýzou po méně, než pěti minutách prokázáno vymizení veškeré výchozí látky. To by s ohledem na vysokou reaktivitu tzv. „*planary stacked*“ karbonylu isatinu nebylo překvapivé. Nicméně ¹H NMR spektrum (**Obrázek D1**) vzniklého produktu obsahuje široký singlet (11,08 ppm) odpovídající amidickému kyselému vodíku, což by na první pohled odpovídalo bazicky katalyzované deprotekcí amidického dusíku. Nicméně samotná acetyl skupina v molekule produktu zůstala (její methyl je ve spektru vidět při 3,27 ppm). Kromě toho vzniklý produkt obsahuje i další methylskupinu s vysokým chemickým posunem (4,00 ppm), odpovídajícím methoxyskupině.

¹³C-APT NMR experiment (**Obrázek D2**) pak kromě dvou kvarterních a čtyř C-H signálů oxindolového aromatického cyklu prokázal přítomnost amidického karbonylu jako u oxindolů, a to s typickým vysokým posunem (190,3 ppm). V oblasti chemického posunu, do něhož by měl spadat acetylový karbonyl (155 – 175 ppm) však leží dva signály kvarterních uhlíků. Ve spektru navíc není pozorovatelný typický karbonyl C3 isatinového cyklu. Tato zjištění svědčí o jeho transformaci na centrum s velmi nízkou elektronovou hustotou (substituce elektronegativními substituenty). Spektrum dále obsahuje signál již zmíněné methoxyskupiny (53,0 ppm) a acetyl skupiny (25,2 ppm a 169,5 ppm).

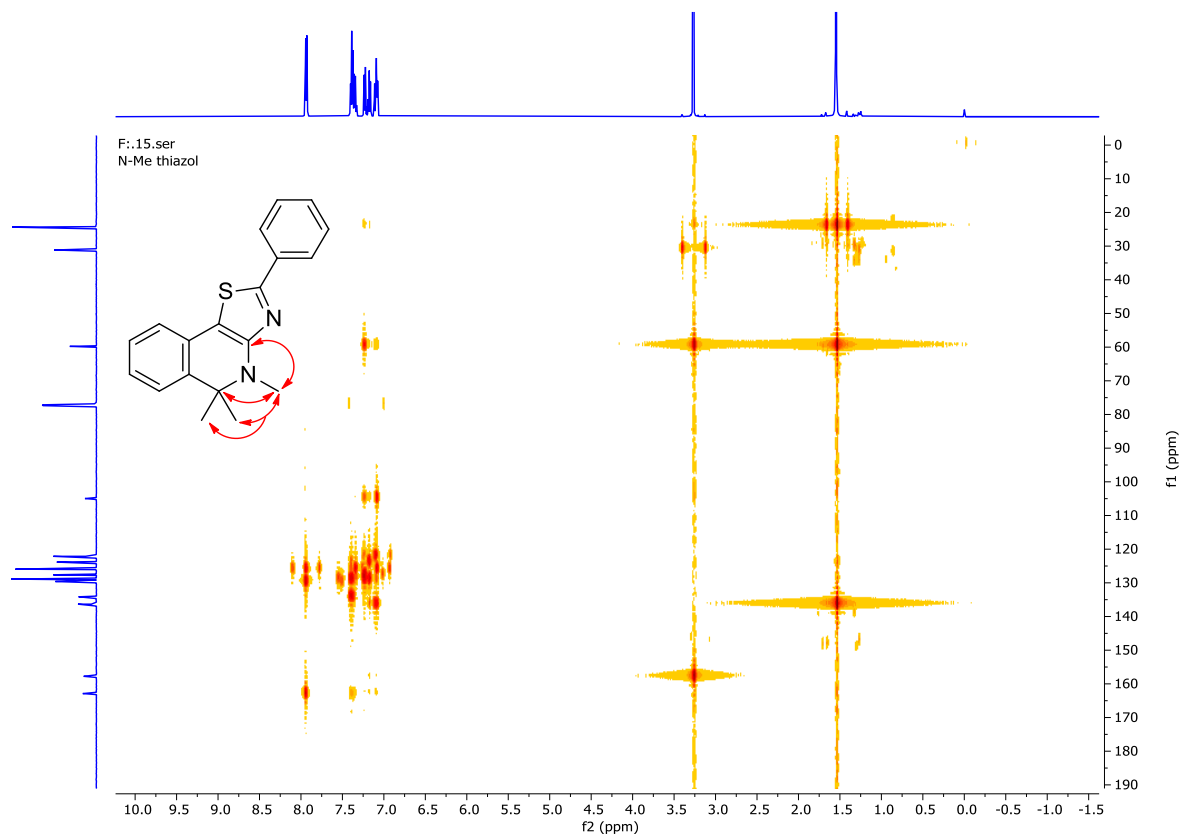
Na základě provedené HRMS analýzy byl určen sumární vzorec připravené látky C₁₁H₁₂NO₄ (protonovaná forma; [M+H⁺]), což dokazuje inkorporaci molekuly methanolu do reakčního produktu. Na základě popsanych analýz byla látka identifikována jako 3-acetoxy-3-methoxyoxindol (**13**) – vysoký chemický posun nově vzniklého kvarterního centra na C3 dobře odpovídá ketalovému typu. Dalšími pokusy bylo zjištěno, že stejná transformace probíhá za katalýzy již stopovým množstvím methoxidu sodného – tetrahydridoboritan tedy v první provedené reakci neplnil roli redukčního činidla, ale báze. Komerčně dostupný NaBH₄ zcela běžně obsahuje stopy hydroxidu sodného, který je produktem hydrolytického rozkladu tohoto redukčního činidla. Dále byl proveden experiment ve dvacetinásobném zředění, kdy byl pozorován vznik identického produktu se srovnatelnou rychlostní konstantou (pouze orientačně dle TLC).



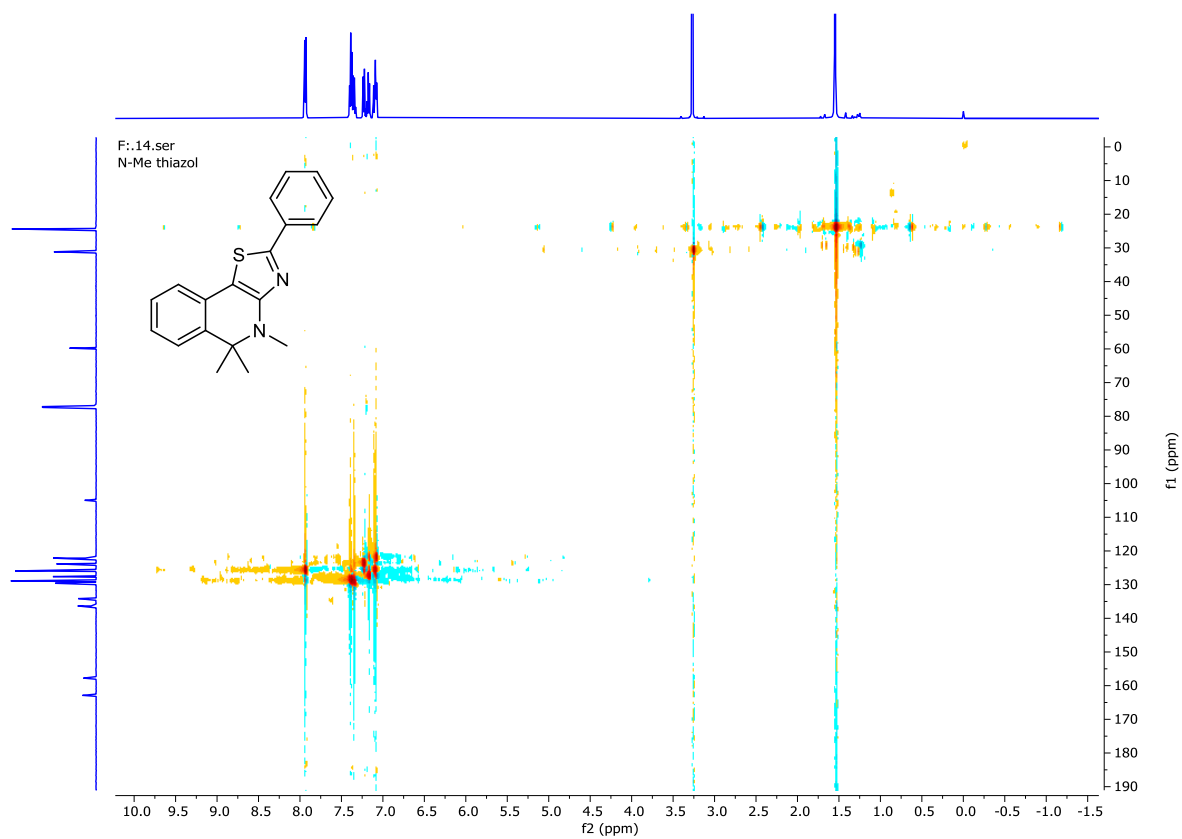
Obrázek D3 - Srovnání ^1H NMR spekter tricyckického thiazolu **37a** a *N*-methyl analogu **38**.



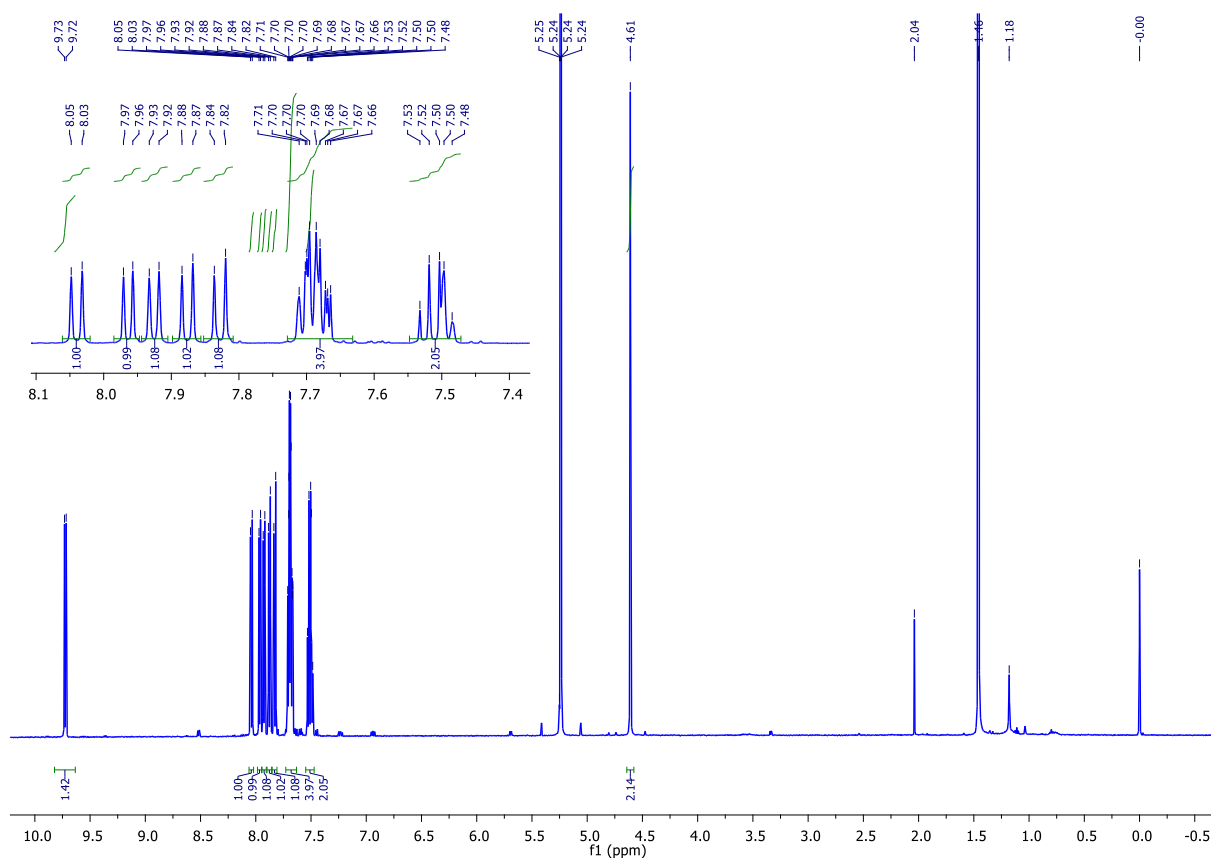
Obrázek D4 - Srovnání ^{13}C NMR spekter tricyckického thiazolu **37a** a *N*-methyl analogu **38**



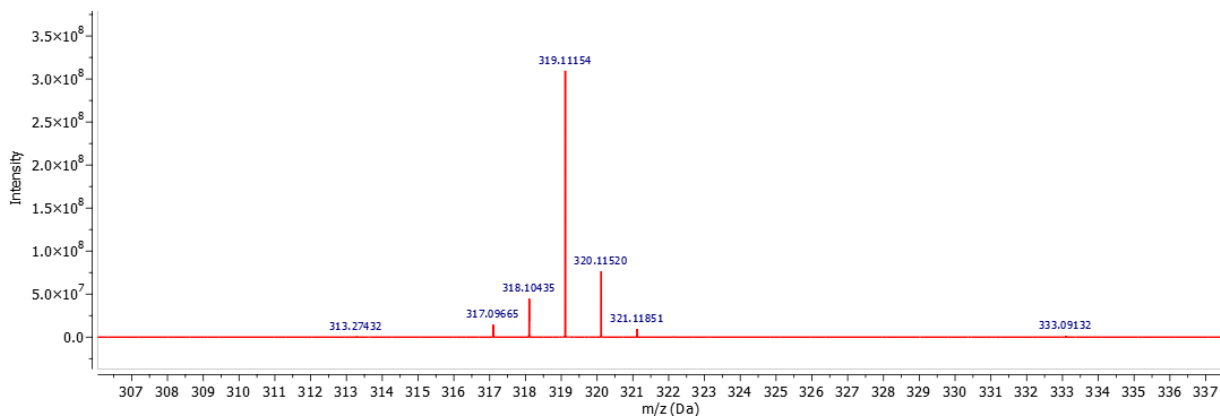
Obrázek D5 – 2D HMBC NMR látky 38 v DMSO- d_6 .



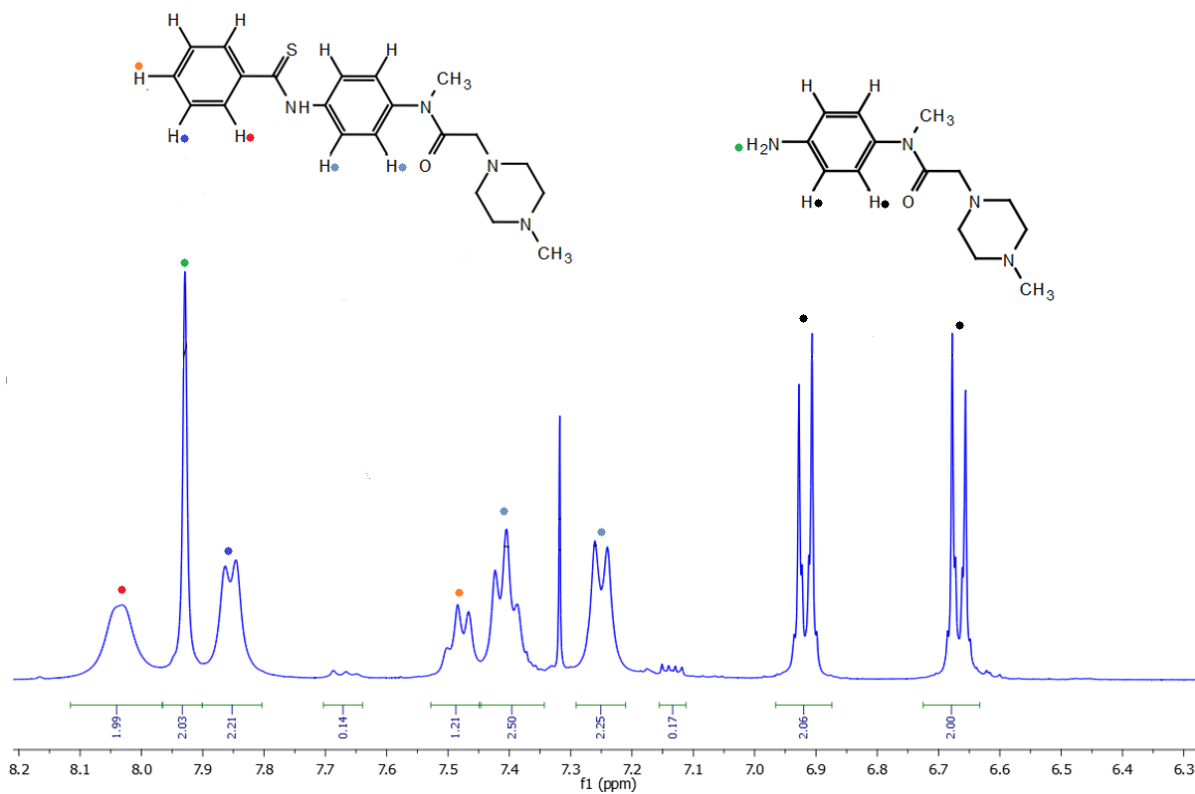
Obrázek D6 – 2D HSQC NMR látky 38 v DMSO- d_6 .



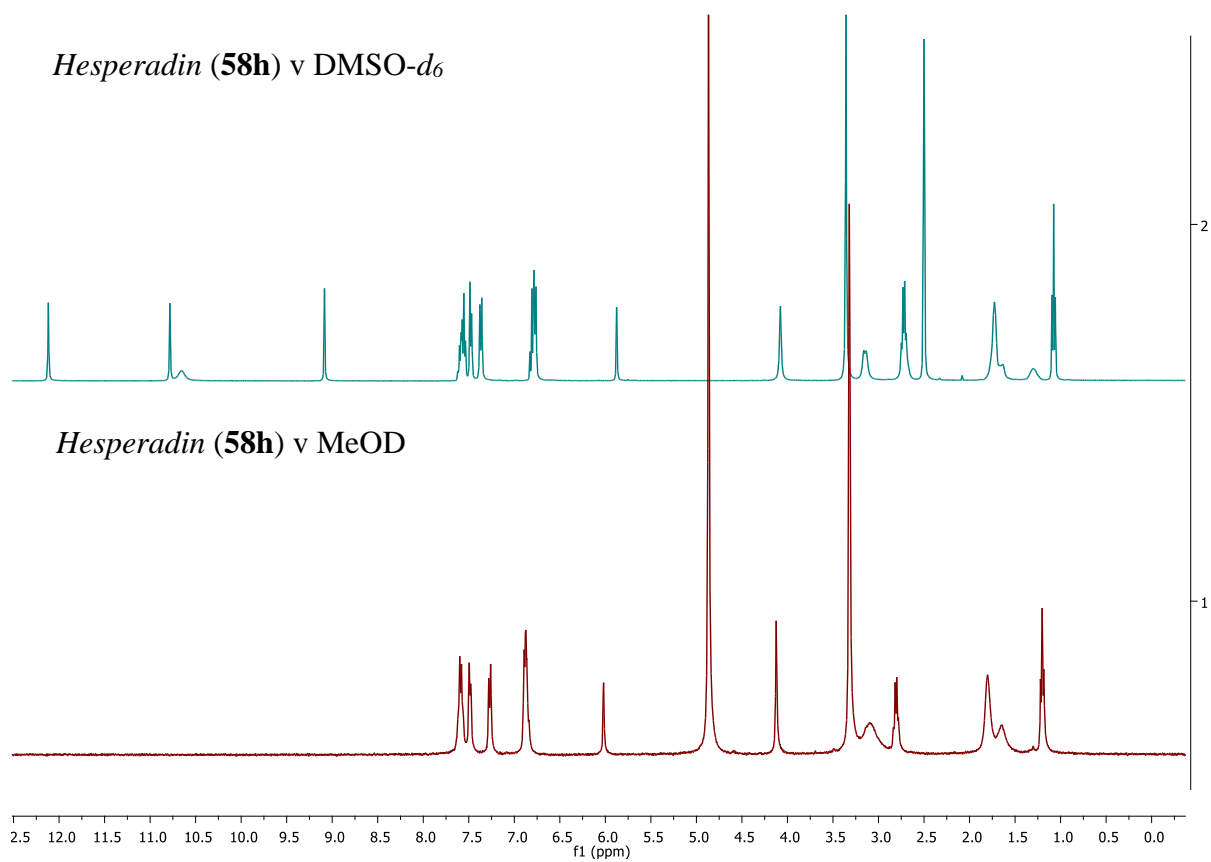
Obrázek D7 - ^1H NMR spektrum látky získané aminolýzou laktonu 22.



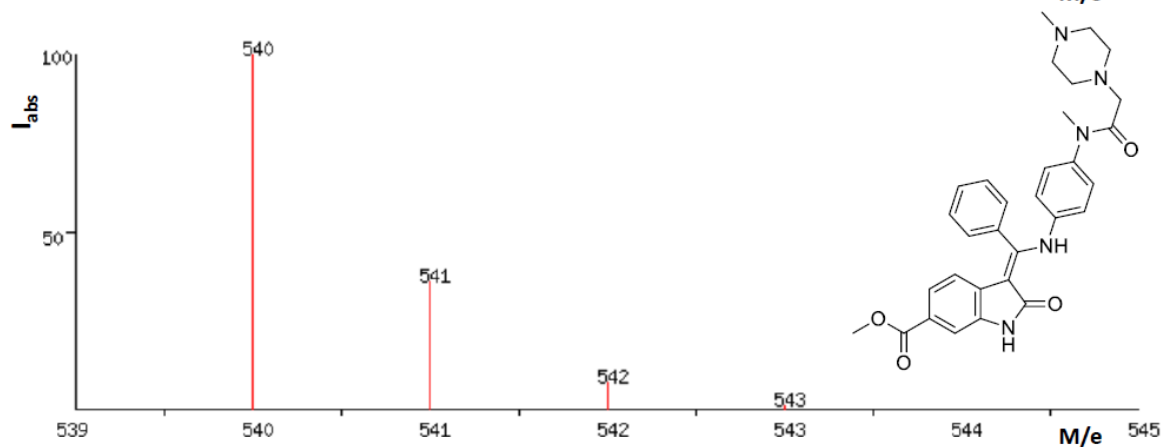
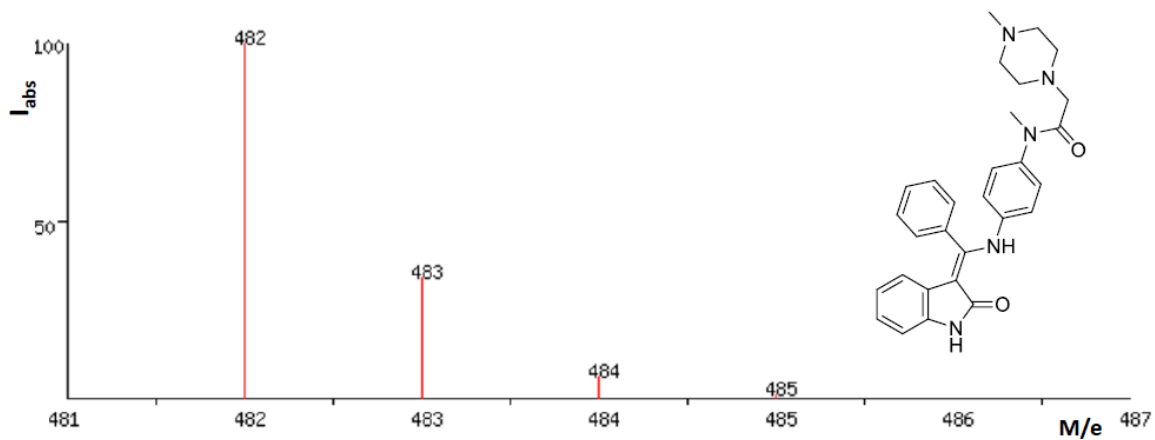
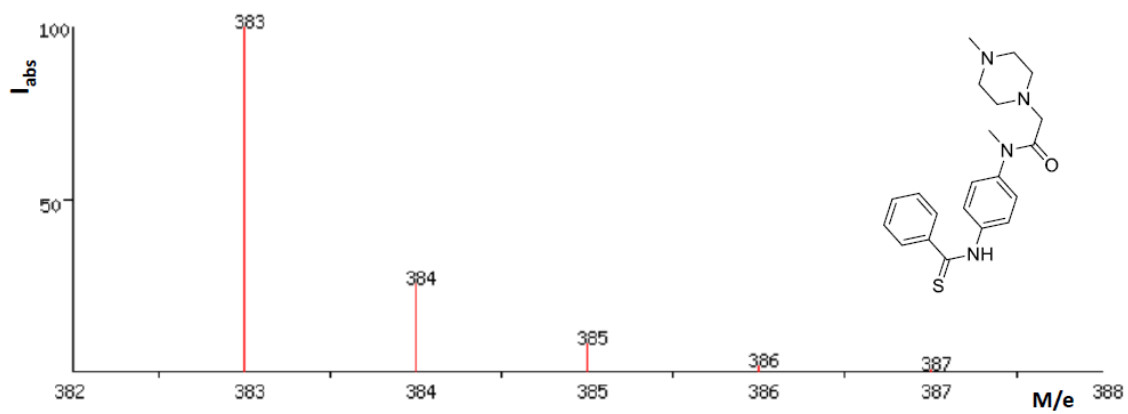
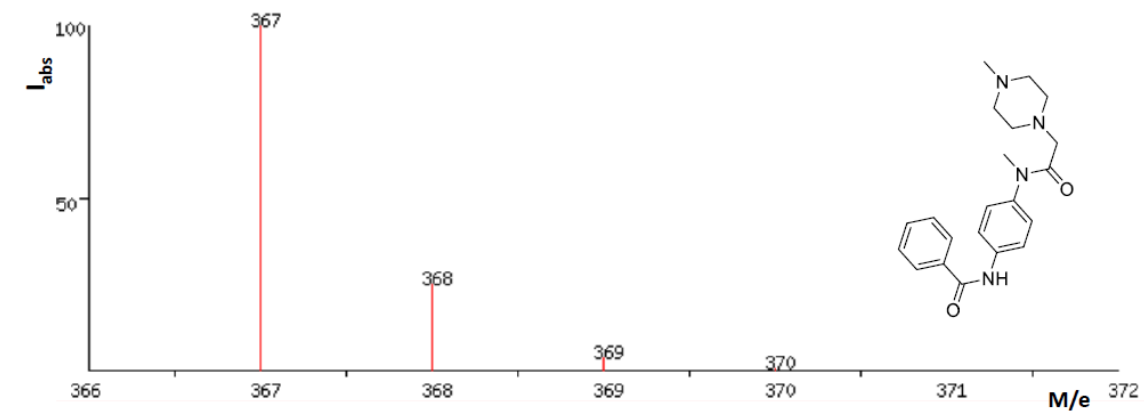
Obrázek D8 - HRMS látky získané aminolýzou laktonu 22.



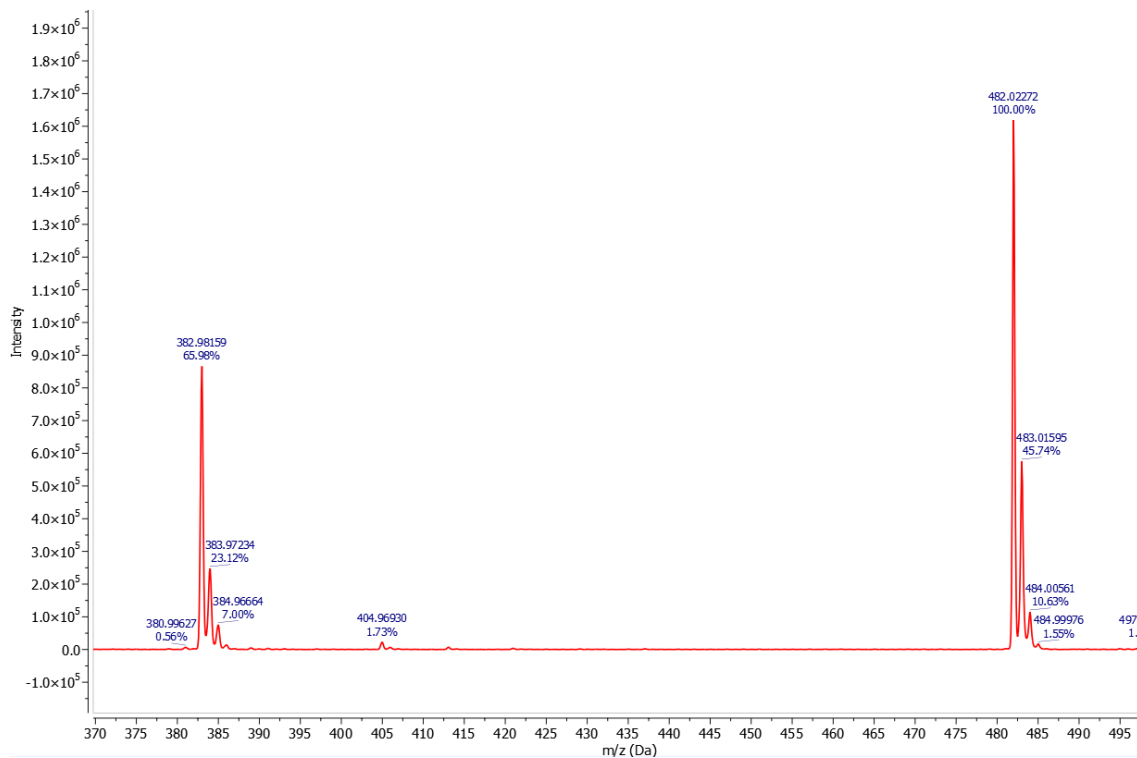
Obrázek D9 – Příklad vyhodnocení složení reakční směsi po thioacylaci anilinu **56**.



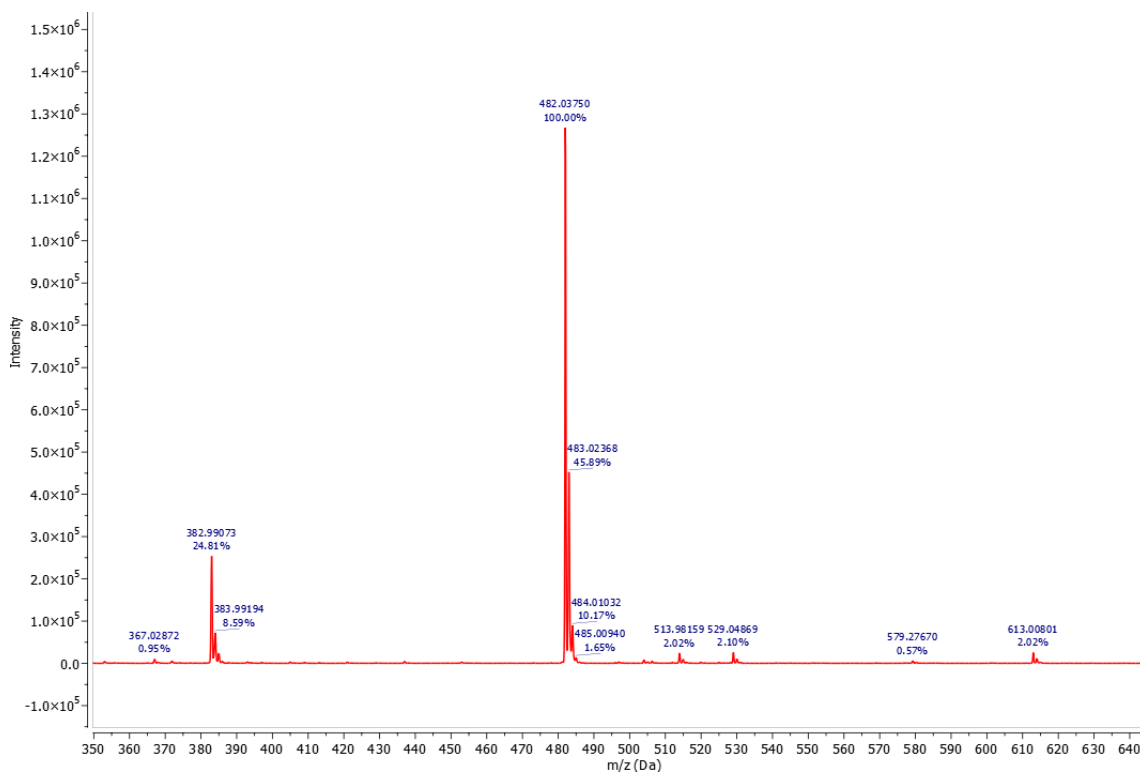
Obrázek D10 - ^1H NMR spektra Hesperadinu (**58h**) v $\text{DMSO-}d_6$ a CD_3OD .



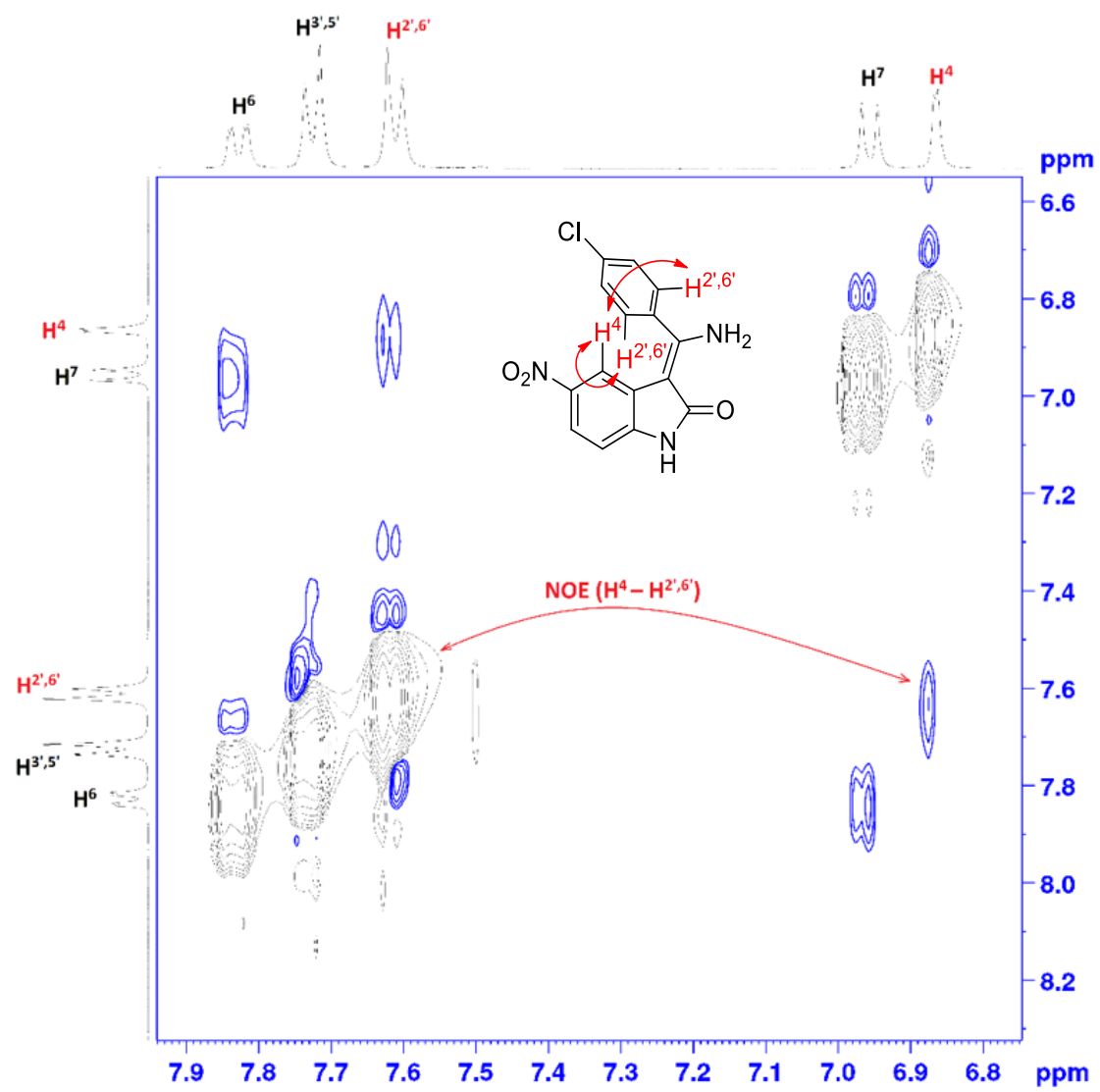
Obrázek D11 – Teoretická hmotnostní spektra thioamidu 52, amidu 57 a produktů Eschenmoserovy reakce 59a a 59b.



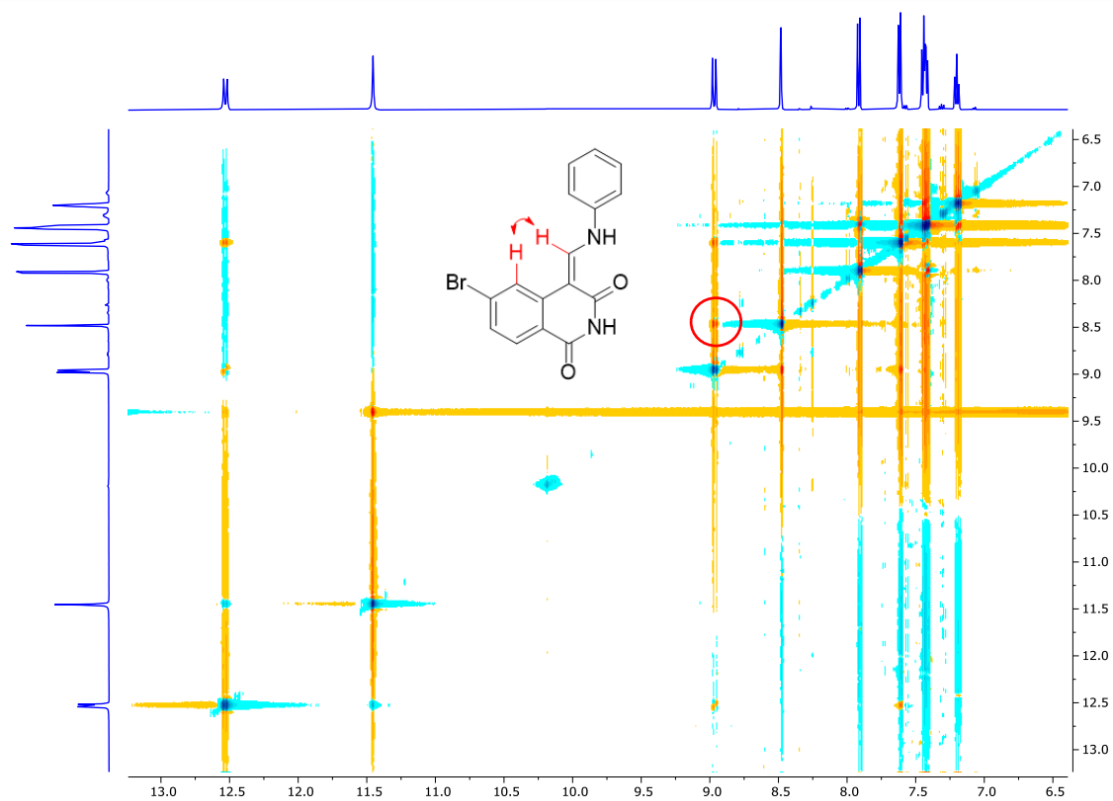
Obrázek D12 - ESI-MS spektrum standardu thioamidu **52** a 3-bromoxindolu (**6a**) v molárním poměru 1:1.



Obrázek D13 - ESI-MS spektrum surové reakční směsi thioamidu **52** a 3-bromoxindolu (**6a**) v THF po 12 h při 60 °C.



Obrázek D14 – 2D NOESY spektrum látky 3II v DMSO- d_6 .



Obrázek D15 – 2D NOESY spektrum látky 64e v DMSO-d₆.