

Univerzita Palackého v Olomouci

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie



**Studie reaktivity neklasických  
alfa aminokyselin - od esterů až po diazetidinové  
kruhy**

*Diplomová práce*

Autor: Bc. Nikola Šťastná

Studijní obor: Organická chemie

Vedoucí práce: doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D.

Olomouc 2023

### **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem předloženou diplomovou prací vypracovala samostatně pod vedením doc. RNDr. Jiřího Pospíšila, Ph.D., a že jsem použila pramenů, které cituji v seznamu použité literatury.

V Olomouci dne: 11.5.2023

.....  
Nikola Šťastná

## **Poděkování**

Chtěla bych velice poděkovat svému vedoucímu doc. RNDr. Jiřímu Pospíšilovi Ph.D. za cenné rady, odborné vedení, trpělivost a ochotu mi se vším vždy pomoci. Také bych chtěla poděkovat celé Pospíšil skupině za nejlepší kolektiv, co si člověk mohl jen přát, obzvlášť Denise Vysloužilové a Jozefovi Kristekovi. Danielu Chrenkovi děkuji za pomoc při přípravě krystalu a panu Ing. Ivanu Nemcovi, Ph.D. za jeho následnou rentgenovou analýzu. Také bych chtěla poděkovat KOCH za skvělou atmosféru, díky které jsem se vždy ráda vracela do laboratoře. V neposlední řadě chci poděkovat celé své rodině za jejich podporu při mém studiu. Ráda bych také poděkovala Interní Grantové Agentuře Univerzity Palackého v Olomouci (grant IGA\_PrF\_2023\_020) za finanční podporu mého výzkumu.

## Bibliografické údaje

Jméno a příjmení autora:	Bc. Nikola Šťastná
Název práce:	Studie reaktivity neklasických alfa aminokyselin - od esterů až po diazetidinové kruhy
Typ práce:	Diplomová
Pracoviště:	Katedra Organické chemie, Přírodovědecká fakulta, Palackého Univerzita v Olomouci
Školitel:	doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D
Rok obhajoby:	2023
Abstrakt:	<p>Diplomová práce věnuje pozornost v 1. přístupu přípravě <math>\alpha</math>-heteroaryl-<math>\alpha</math>-alkyl aminokyselinám a jejich následné transformaci na nové deriváty. Tyto deriváty měly následně sloužit jako nové chirální organokatalyzátory, kdyby nebyla jejich příprava nevyřešenou záhadou. Proto se přešlo k 2. přístupu, který svou pozornost směřuje k přípravě Weinrebova amidu a jeho následné transformaci na požadované deriváty. Teoretická část popisuje přípravy a využití <math>\alpha,\alpha</math>-disubstituovaných aminokyselin a také přípravy a využití 1,2-diazetidín-3-onů.</p>
Klíčová slova:	Aminokyseliny, organická syntéza, diazetidinon, organokatalýza, paměť chiralita
Počet stran:	120
Počet stran příloh:	28
Počet příloh:	1
Jazyk:	Čeština

## Bibliographical identification

Author's first name and surname:	Bc. Nikola Šťastná
Title:	The study of the reactivity of non-classical alpha amino acids - from esters to diazetidine rings
Type of thesis:	Diploma
Department:	Department of Organic chemistry, Faculty of Science, Palacky University
Advisor:	doc. RNDr. Jiří Pospíšil, Ph.D
The year of presentation:	2023
Abstract:	<p>The diploma thesis focuses on the preparation of <math>\alpha</math>-heteroaryl-<math>\alpha</math>-alkyl amino acids and their subsequent transformation to new derivatives in the first approach. These derivatives were subsequently intended to serve as new chiral organocatalysts if their preparation were not an unsolved mystery. Therefore, the focus shifted to the 2nd approach, which directs its attention to the preparation of Weinreb amide and its subsequent transformation to the desired derivatives. The theoretical part describes the preparation and utilization of <math>\alpha,\alpha</math>-disubstituted amino acids as well as the preparation and utilization of 1,2-diazetidino-3-ones.</p>
Key words:	Amino acids, organic synthesis, diazetidinone, organocatalysis, memory of chirality
Number of pages:	120
Number of appendix pages:	28
Number of appendices:	1
Language:	Czech

## Seznam použitých zkratek

<b>Aib</b>	$\alpha$ -minoisomáselná kyselina
<b>AK</b>	aminokyselina
<b>Bn</b>	benzyl
<b>BT</b>	benzothiazol
<b>DADN</b>	diazetidion
<b>DAK</b>	disubstituované $\alpha$ -aminokyseliny
<b>DCC</b>	<i>N,N</i> -dicyklohexylkarbodiimid
<b>DIAD</b>	diisopropyl azodikarboxylát
<b>DIBAL-H</b>	diisobutylaluminium hydrid
<b>DIPEA</b>	<i>N,N</i> -diisopropylethylamin
<b>DMAP</b>	4-aminodimethylpyridin
<b>DMEU</b>	dimethylol ethylen močovina
<b>DMPU</b>	dimethyl propylen močovina
<b>d.r.</b>	diastereomerní poměr
<b>DTBMP</b>	2,6-di-tert-butyl-4-methylpyridin
<b>EDCI</b>	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid
<b>e.e.</b>	enantiomerní nadbytek
<b>e.r.</b>	enantiomerní poměr
<b>FDA</b>	úřad pro kontrolu potravin a léčiv
<b>HAK</b>	$\alpha$ -heteroaryl $\alpha$ -substituované $\alpha$ -aminokyseliny
<b>HOBt</b>	hydroxybenzotriazol
<b>KHMDS</b>	bis(trimethylsilyl)amid draselný
<b>LDA</b>	lithium diisopropylamin
<b>LiHMDS</b>	bis(trimethylsilyl)amid lithný
<b>MOC</b>	paměť chiralit („memory of chirality“)

<b>MTBE</b>	methyl-tert-butylether
<b>n.d.</b>	nebyl detekován
<b><i>p</i>K<sub>a</sub></b>	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty
<b>PTC</b>	katalýza fázového přenosu
<b>PTSA</b>	<i>p</i> -toluensulfonová kyselina
<b>RVO</b>	rotační vakuová odparka
<b>TFAA</b>	anhydrid kyseliny trifluoroctové
<b>T<sub>t</sub></b>	teplota tání
<b>18-crown-6</b>	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekan
<b>2,6-lutidin</b>	2,6-dimethylpyridin

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>Teoretická část .....</b>	<b>12</b>
2.1	$\alpha,\alpha$ -Disubstituované $\alpha$ -aminokyseliny .....	12
2.1.1	Syntéza $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných $\alpha$ -aminokyselin (DAK).....	13
2.1.2	Biologické vlastnosti.....	18
2.1.3	Využití $\alpha,\alpha$ -DAK při organokatalýze .....	20
2.2	Diazetidiny .....	23
2.2.1	Syntéza diazetidionů a jejich derivátů .....	24
2.2.2	Aplikace diazetidionů v syntéze a medicíně.....	28
2.3	Předcházející výsledky v naší skupině.....	30
2.3.1	Od sulfonamidů k diazetidionům.....	30
2.3.2	Koncept paměti chiralit.....	33
2.4	Cíle práce .....	35
<b>3</b>	<b>Výsledky a diskuze.....</b>	<b>37</b>
3.1	Syntéza klíčového intermediátu 115 .....	37
3.1.1	Retrosyntéza.....	37
3.1.2	Jednotlivé kroky syntézy látky 115 .....	38
3.2	Transformace látky 115.....	41
3.2.1	Příprava látky 116 .....	41
3.2.2	Příprava látky 117 .....	43
3.2.3	Příprava látky 118 .....	44
3.2.4	Příprava látky 119 a 120 .....	45
3.3	Syntéza Weinrebova amidu, látky 105.....	47
3.3.1	Retrosyntéza klíčové látky 105.....	47
3.3.2	Jednotlivé kroky syntézy .....	47



3.4	Transformace látky 105.....	54
3.4.1	Příprava 1,2-diazetidín-3-onu .....	56
3.5	Směrem k požadovanému 1,2-diazetidín-3-onu .....	59
3.5.1	Příprava látky 167 .....	60
3.5.2	Modifikace látky 167 na diazetidinon 172 .....	63
3.6	1,2-diazetidín-3-on je vlastně 1,3-diazetidín-2-on .....	63
<b>4</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>65</b>
<b>5</b>	<b>Experimentální část .....</b>	<b>67</b>
5.1	Obecné informace .....	67
5.1.1	Vizualizační roztoky pro TLC .....	68
5.2	Reakční cesta k přípravě výchozích <i>N,N</i> -disubstituovaných sulfonamidů .....	69
5.2.1	Příprava výchozích látek pro přípravu sulfonamidů .....	69
5.2.2	Příprava <i>N</i> -substituovaných sulfonamidů .....	70
5.2.3	Příprava <i>N,N</i> -disubstituovaných sulfonamidů .....	76
5.3	Příprava $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl sloučenin .....	81
5.3.1	Příprava $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl methylester alaninu 115 .....	81
5.3.2	Příprava $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl Weinrebova amidu .....	82
5.4	Modifikace $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl sloučenin.....	84
5.4.1	Acylace látky 115 .....	84
5.4.2	Dekarboxylace látky 115 .....	85
5.4.3	Příprava látky 173 .....	85
5.4.4	Příprava látky 160 .....	86
5.5	Příprava látky 167 .....	87
<b>6</b>	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>89</b>
<b>7</b>	<b>Přílohy.....</b>	<b>93</b>

# 1 Úvod

Aminokyseliny (AK) jsou spolu s cukry a nukleovými kyselinami ty nejdůležitější stavební jednotky našeho těla. Aminokyseliny, ať již přímo anebo nepřímo, ovládají ukládání živin, jako jsou sacharidy, minerály, vitamíny, bílkoviny, tuky a voda. AK také snižují pravděpodobnost výskytu nemocí, či metabolických poruch jako je cukrovka, nespavost, problémy s cholesterolem a jiné civilizační choroby. Jelikož se většina našich buněk, svalů a tkání skládá primárně právě z aminokyselin, jejich role v našem těle je nedocenitelná. Aminokyseliny jsou totiž stavebními kameny peptidů, peptidy pak tvoří bílkoviny, lineární řetězce aminokyselin. A bílkoviny jsou v přeneseném smyslu základem všeho, od hojení ran a obnovu tkání (zejména svalů, kůže a vlasů) až po potlačení negativních účinků spojených s metabolickými poruchami.<sup>1</sup>

Aminokyseliny jsou z biologického hlediska důležitým článkem našeho života, a to je důvodem proč se jim dostalo tolika pozornosti z řad organických chemiků a biochemiků. Prvním cílem při studiu je vždy syntéza základních jednotek. Takže syntéza základních aminokyselin a zejména pak biologicky využitelných derivátů ( $\beta$ -AK,  $\gamma$ -AK,  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných AK) tedy nabrala na důležitosti a mnoho metod vedoucích k AK derivátům bylo vyvinuto. Abychom si rozuměli, deriváty aminokyselin jsou sloučeniny, které byly odvozeny od aminokyselin buď nahrazením nebo odstraněním aminoskupiny, karboxylové skupiny, postranní skupiny nebo jakékoliv skupiny, která je připojena k centrálnímu atomu. K dnešnímu dni je známa spousta takových derivátů, které se využívají jak v biologii (např. změna skládání peptidů) tak i v syntetickém poli (např. organokatalyzátory).<sup>2</sup>

V naší skupině jsme se nedávno zaměřili na  $\alpha$ -heteroaryl  $\alpha$ -substituované  $\alpha$ -aminokyseliny (HAK), dříve neznámé  $\alpha$ -aminokyseliny. Tyto HAK byly připraveny z odpovídajících jednoduchých AK pomocí námi vyvinutého postupu, založeném na Smilesově přesmyku. Cílem mé diplomové práce pak bylo využít tyto HAK v organické syntéze.

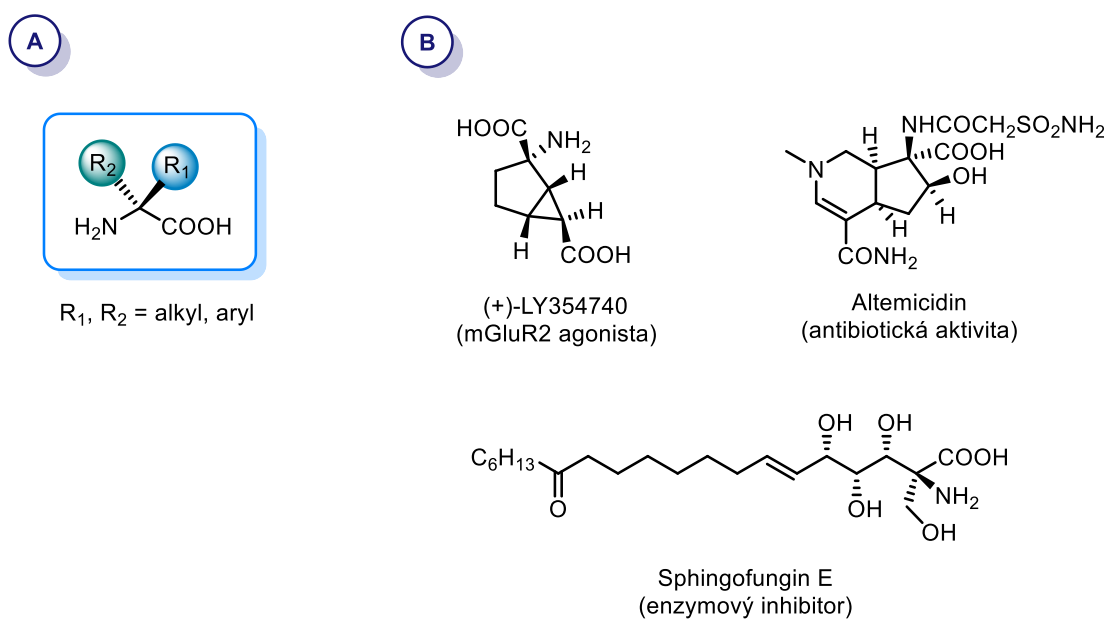
Cíle pak byly následující:

- 1) Literární rešerše na téma: 2-aminoalkoholy a jejich role v organokatalýze.
- 2) Syntetické modifikace esterů 2-benzothiazolyl L-alaninu.
- 3) Charakterizace připravených látek pomocí dostupných fyzikálně-chemických metod.

## 2 Teoretická část

### 2.1 $\alpha,\alpha$ -Disubstituované $\alpha$ -aminokyseliny

$\alpha,\alpha$ -Disubstituované  $\alpha$ -aminokyseliny ( $\alpha,\alpha$ -DAK, Obr. 1A) jsou aminokyseliny u nichž je atom vodíku v poloze  $\alpha$  nahrazen jiným substituentem. Tento nový substituent podstatně mění konformační možnosti  $\alpha$ -AK po jejich zabudování do peptidického řetězce tak, že jí (a) omezuje volnou rotaci<sup>3</sup> nebo (b) striktně fixuje konformaci.<sup>3</sup> Navíc, přítomnost dodatečné alkylové skupiny umožňuje  $\alpha,\alpha$ -DAK podléhat enzymatickému štěpení (u peptidů), a tedy zvyšuje jejich metabolickou stabilitu.  $\alpha,\alpha$ -Disubstituované  $\alpha$ -aminokyseliny jsou univerzální stavební bloky pro biologicky a farmakologicky důležité sloučeniny (Obr. 1B),<sup>4</sup> přírodní produkty<sup>5</sup> nebo nově i pro organokatalyzátory.<sup>6</sup> Proto byla provedena řada pokusů o syntézu takových aminokyselin.<sup>7</sup>



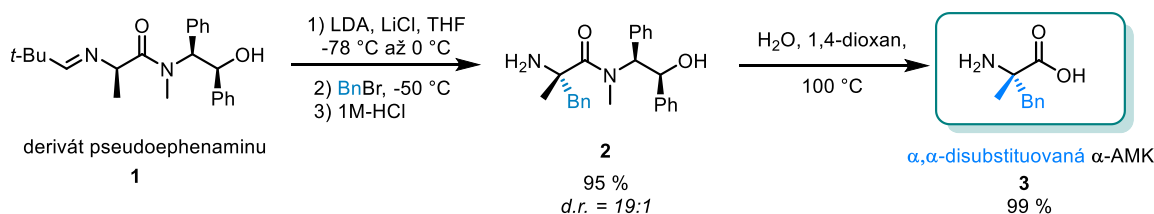
**Obr. 1:** (A) Obecný vzorec  $\alpha,\alpha$ -disubstituované  $\alpha$ -aminokyseliny a (B) příklady biologicky aktivních  $\alpha,\alpha$ -DAK.<sup>8,9,10</sup>

## 2.1.1 Syntéza $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných $\alpha$ -aminokyselin (DAK)

Jak jsem již zmínila, metod přípravy  $\alpha,\alpha$ -DAK je opravdu celá řada a není cílem této práce udělat 150-ti stránkové review o jejich přípravě, proto jsem vybrala pouze reprezentativní metody přípravy, jež jsou zmíněny níže.

### 2.1.1.1 Alkylace acyklických chirálních enolátů ekvivalentních $\alpha$ -aminokyselinám

Tento postup je založen na využití chirálních pomocných skupin, které při generaci enolátů z vybraných imin amidů (Obr. 2) při reakci s alkylhalogenidy poskytují odpovídající  $\alpha,\alpha$ -DAK deriváty. Přítomnost chirální pomocné skupiny na *N*-amidickém zbytku pak generuje stereoselektivní přístup ke generovanému enolátu a výsledný produkt je získán s diastereomerním nadbytkem. Typickým příkladem tohoto postupu je diastereoselektivní alkylace (1*S*, 2*S*)-pseudoephenaminu **1**. Za daných podmínek je látka **1** reagována s LDA v THF při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  v přítomnosti LiCl s alkylačním činidlem (BnBr). Vzniklý adukt byl *in situ* hydrolyzován pomocí vodného roztoku 1M-HCl a poskytl alkylovaný adukt **2** v 95% výtěžku a 19:1 diastereoselektivně. Následná mírná hydrolyza alkylovaného meziproductu **2** ve vodném roztoku 1,4-dioxanu při  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  poskytla (*S*)- $\alpha,\alpha$ -disubstituovanou  $\alpha$ -aminokyselinu **3** ve výtěžku 99%.<sup>11</sup>

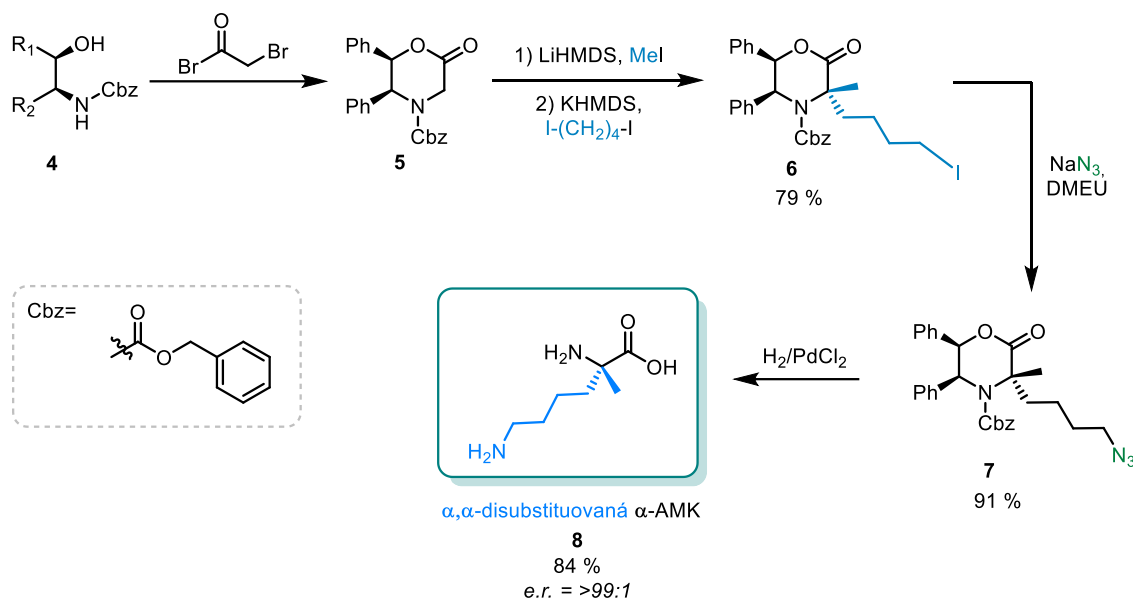


**Obr. 2:** Využití (*S,S*)-pseudoephenaminu jako chirální pomocné skupiny při přípravě  $\alpha,\alpha$ -DAK **3**.

### 2.1.1.2 Diastereoselektivní alkylace cyklických chirálních enolátů ekvivalentních $\alpha$ -aminokyselinám

Další možností jak připravit chirální  $\alpha,\alpha$ -DAK je využití chirálních aminoalkoholů **4**. Ty po reakci s  $\alpha$ -bromo acylbromidem poskytnou odpovídající cyklický intermediát **5**, který může následně podlehnout dvojnásobné alkylosti za vzniku produktu **6** (výtěžek 79%). Látka **6** je pak transformována na odpovídající azid **7** (výtěžek 91%) a následná

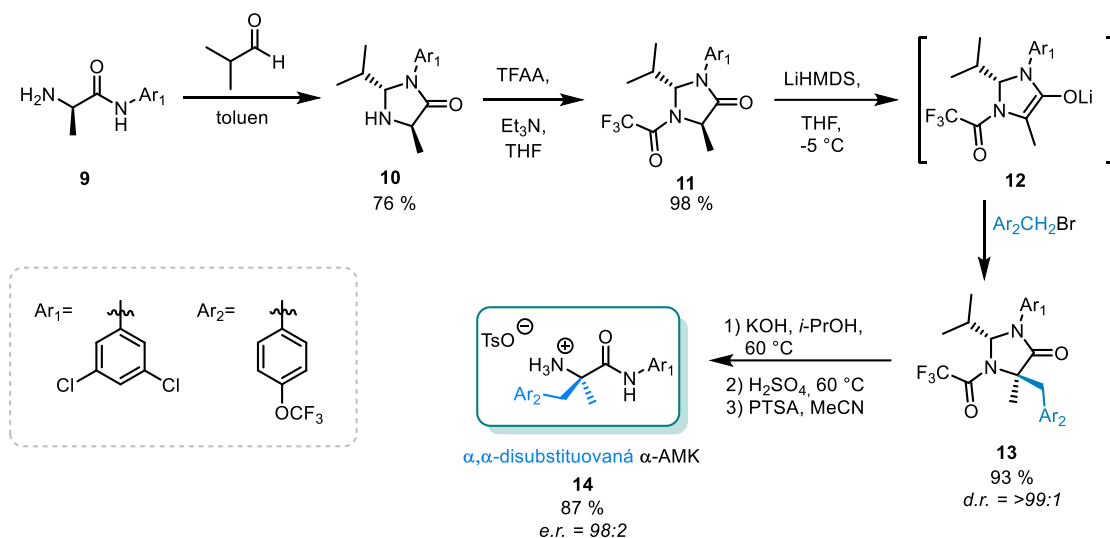
redukce azidové skupiny pomocí  $\text{H}_2/\text{PdCl}_2$  spojená se štěpením pomocné chirální skupiny poskytla chirálně čistý (*e.r.* = >99:1) výsledný produkt (*S*)- $\alpha$ -methyllysin **8** ve výtěžku 84 % (Obr. 3).<sup>12</sup>



Obr. 3: Příprava homochirálního (*S*)- $\alpha$ -methyllysinu **8**.

### 2.1.1.3 „Samoregenerace stereocenter“ via imidazolidin-4-on

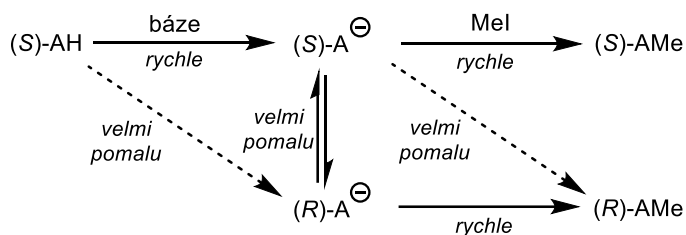
Pod pojmem „samoregenerace stereocenter“ se skrývá koncept, jenž využívá stereogenní centrum  $\alpha$ -AK. Toto centrum vede ke vzniku nového centra *via* kondenzace *N*-arylovaného amidu AK s isobutyraldehydem (Obr.4). Vzniklý aminal **10**, v podobě svého termodynamicky stabilního anti-stereoisomeru **10**, následně v přítomnosti báze ztrácí svoje původní stereogenní centrum patřící původně AK. Vzniklý enolát **11** podléhá diastereoselektivní alkylaci s reaktivními aryl halidy, jako je například 4-trifluoroethoxybenzyl bromid. Vzniklý alkylovaný enolát **13** je poté izolován ve vysokém výtěžku (93 %) a diastereoselektivitě (*d.r.* = >99:1). Následná deacetylace a ochráníení aminalové chránící skupiny poskytne odpovídající arylamid  $\alpha, \alpha$ -DAK **14** ve vysoké enantioselektivitě (*e.r.* = 98:2) ve formě soli s kyselinou *p*-toluensulfonovou.<sup>13</sup>



Obr. 4: Syntéza pomocí imidazolidin-4-onu.

#### 2.1.1.4 Koncept paměti chirality

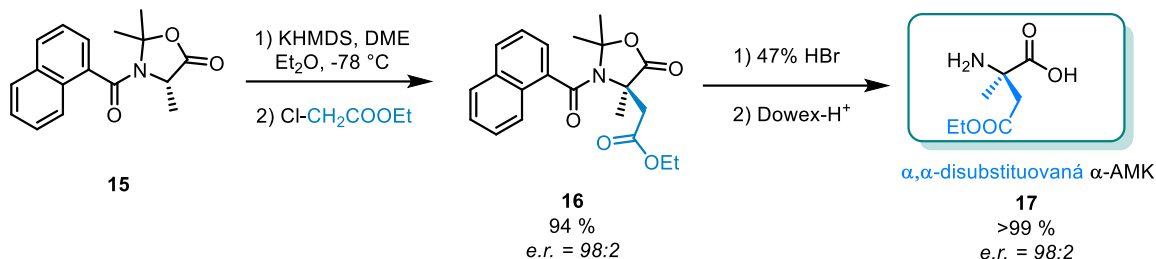
Koncept paměti chirality<sup>14</sup> je další důležitou metodou syntézy enantiomerně obohacených  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných  $\alpha$ -aminokyselin. Tento koncept je založen na efektivním „přenosu chirality“ z centrální chirality na C-uhlíku na prostorovou a zpět. V tomto konceptu tedy dojde k efektivní destrukci původního chirálního centra  $\alpha$ -AK. Původní chiralita je zachována v prostoru (kryogenní podmínky a následná rychlá reakce) a neumožňuje tedy následnou alkylation vzniklého enolátu z obou stran. Pouze ta strana, kde byl původně přítomen  $\alpha$ -vodík, je dostupná následné alkylation. Reakce tak probíhá se zachováním původní konfigurace z pohledu  $\alpha$ -atomu uhlíku (Obr. 5).<sup>14,15</sup>



Obr. 5: Grafický princip paměti chirality znázorněn na hypotetické deprotonaci/methylaci.

Typickým příkladem pak může být například deprotonace oxazolidin-5-onů, jež jsou snadno získány z příslušných  $\alpha$ -AK a 1-naftylchloridu. Pokud látka 15 reaguje s KHMDS v  $\text{Et}_2\text{O}$  a DME při  $-78^\circ\text{C}$ , vzniklý enolát následně reaguje s příslušným

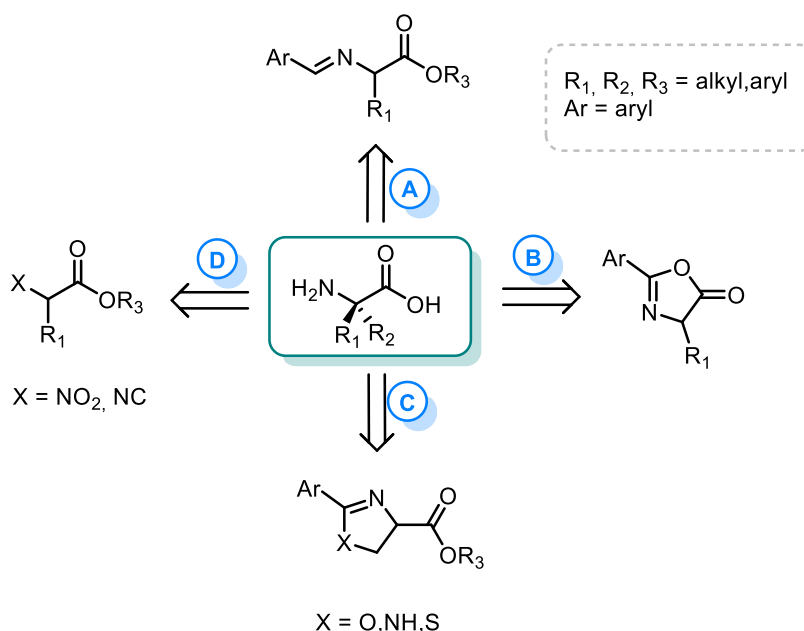
alkylhalogenidem za vzniku 4-dialkylovaného produktu **16** ve výtěžku 94 % a *e.r.* = 98:2. Následnou hydrolyzou pomocí HBr a úpravou pH pomocí Dower-H<sup>+</sup> byla získána (*S*)- $\alpha,\alpha$ -DAK **17** v kvantitativním výtěžku a *e.r.* = 98:2 (Obr. 6).<sup>16</sup>



**Obr. 6:** Syntéza  $\alpha,\alpha$ -DAK **17** pomocí metody paměti chiraloty.

### 2.1.1.5 Enantioselektivní syntéza

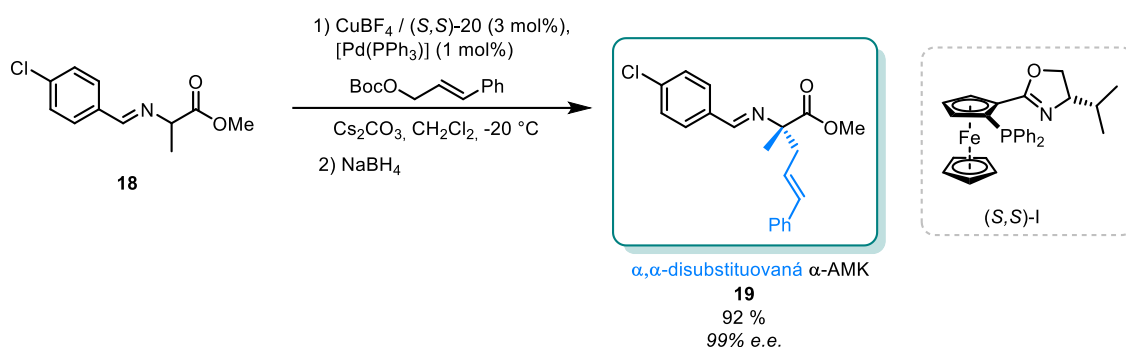
Enantioselektivní alkylace racemických aldiminů, stejně jako alkylace oxazol-5-(4*H*)-onů, 2-oxazolin- a thiazolin-4-karboxylových derivátů,  $\alpha$ -nitroesterů a  $\alpha$ -kyanoacetátů je další vynikající metodikou pro syntézu enantiomerně obohacených  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných  $\alpha$ -AK (Obr. 7). V těchto reakcích jsou viditelně preferované organokatalytické přístupy.<sup>17</sup>



**Obr. 7:** Příklady enantioselektivní syntézy (A) z aldiminů, (B) oxazol-5-(4*H*)-onů, (C) 2-oxazolin- a thiazolin-4-karboxylových derivátů, (D)  $\alpha$ -nitroesterů a  $\alpha$ -kyanoacetátů.

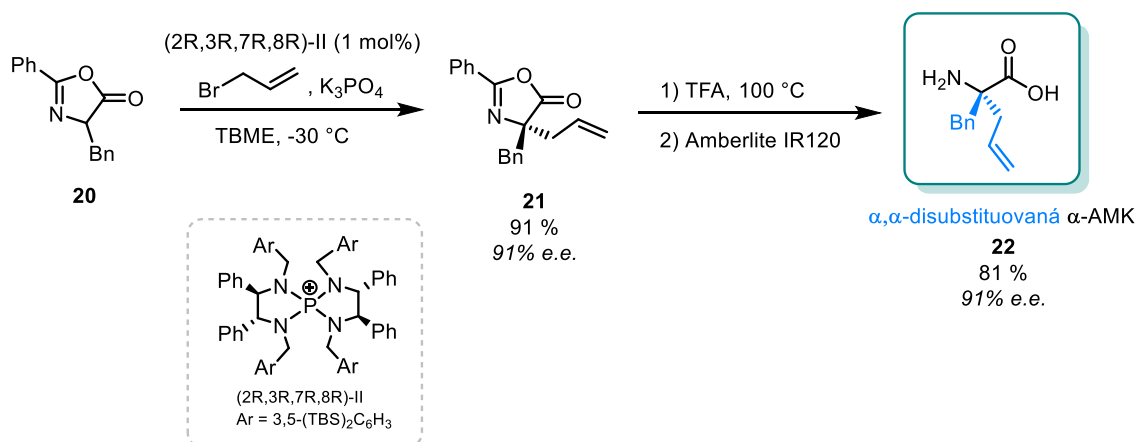


V přístupu (A), kdy se vychází z aldiminů, lze například využít stereoselektivní allylační reakci katalyzovanou kovem. Typickým příkladem je enantioselektivní allylace aldiminových Shiffových bází **18** (Obr. 8) za použití *t*-butylkarbonátu odvozeného od alkoholu jako alkylačního činidla a katalyzované pomocí  $\text{CuBF}_4/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  a chirálního fosferoxu (*S,S*)-I komplexu a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  jako bázi v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  při  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  s následnou redukcí pomocí  $\text{NaBH}_4$  za vzniku (*S*)- $\alpha,\alpha$ -DAK **19** ve výtěžku 92 % a 99% *e.e.*<sup>18</sup>



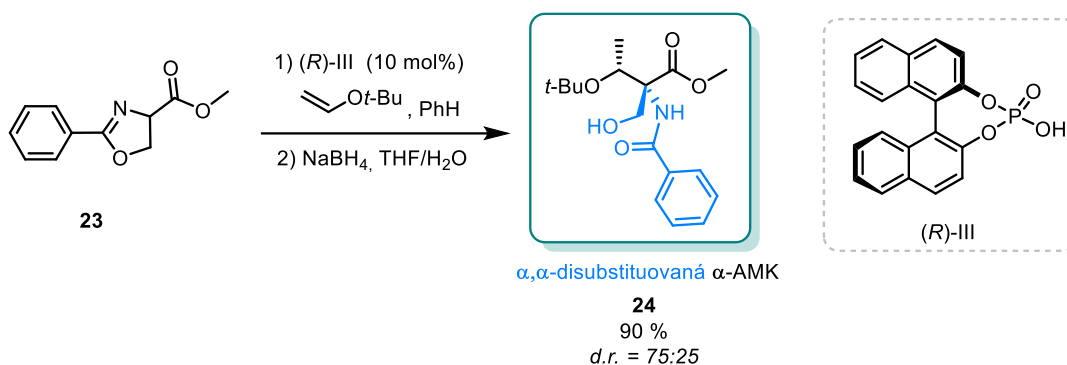
**Obr. 8:** Příprava (*S*)- $\alpha,\alpha$ -DAK **19** allylační reakcí katalyzovanou Pd.

V přístupu (B) se využívá enantioselektivní alkylace oxazol-5-(4*H*)-onů s následnou hydrolýzou. Například (Obr. 9) reakce oxazol-5-(4*H*)-onu **20** s allylbromidem v přítomnosti tetraaminofosfoniumchloridu (*2R,3R,7R,8R*)-II jako chirálního PTC v MTBE a nasyceném vodném roztoku fosforečnanu draselného při  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , poskytl allylovaný derivát **21** ve výtěžku 91 % a 91% enantiomerním přebytku, který hydrolýzou s TFA a následným ošetřením Amberlitem IR120 poskytl (*R*)- $\alpha$ -allylphenylalanin **22** ve výtěžku 81 % a 91% *e.e.*<sup>19</sup>



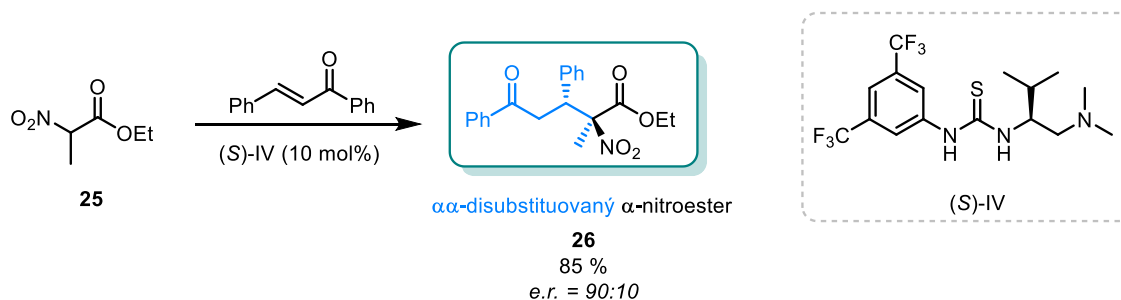
**Obr. 9:** Příprava (*R*)- $\alpha$ -allylphenylalanin **22**.

Přístup (C) vychází ze stereoselektivní syntézy  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných derivátů  $\beta$ -hydroxy aminokyseliny pomocí reakce Ene-typu. Například (Obr.10) reakcí 2-substituovaných-4-karbomethoxy-5-oxazolónů **23** s *t*-butylvinyletherem v přítomnosti katalytického množství chirálního derivátu kyseliny fosforečné (*R*)-III s následnou redukcí pomocí  $\text{NaBH}_4$  vznikl odpovídající  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaný derivát serinu **24** ve výtěžku 90 % a *d.r.* = 75:25.<sup>20</sup>



**Obr. 10:** Příprava  $\alpha,\alpha$ -DAK **24** pomocí Ene-tyt reakce.

Přístup (D) využívá stereoselektivní Michaelovu adici ethyl( $\pm$ )- $\alpha$ -nitropropanoátu **25** na (*E*)-chalkon (Obr. 11), katalyzovanou thiomocovinou (*S*)-IV bez rozpouštědla. Tato reakce poskytla  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaný  $\alpha$ -nitroester **26** ve výtěžku 85 % a *e.r.* = 90:10.<sup>21</sup>



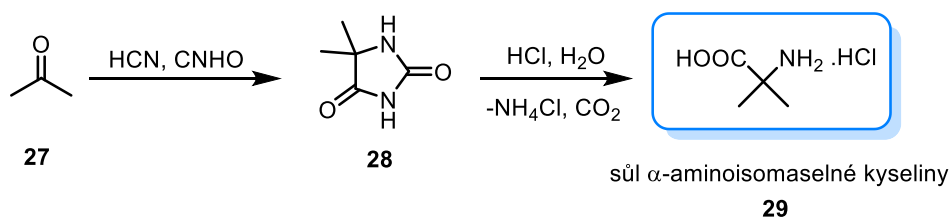
**Obr. 11:** Příprava  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaného  $\alpha$ -nitroesteru **26** pomocí Michaelovi adice.

## 2.1.2 Biologické vlastnosti

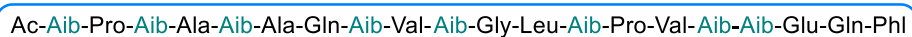
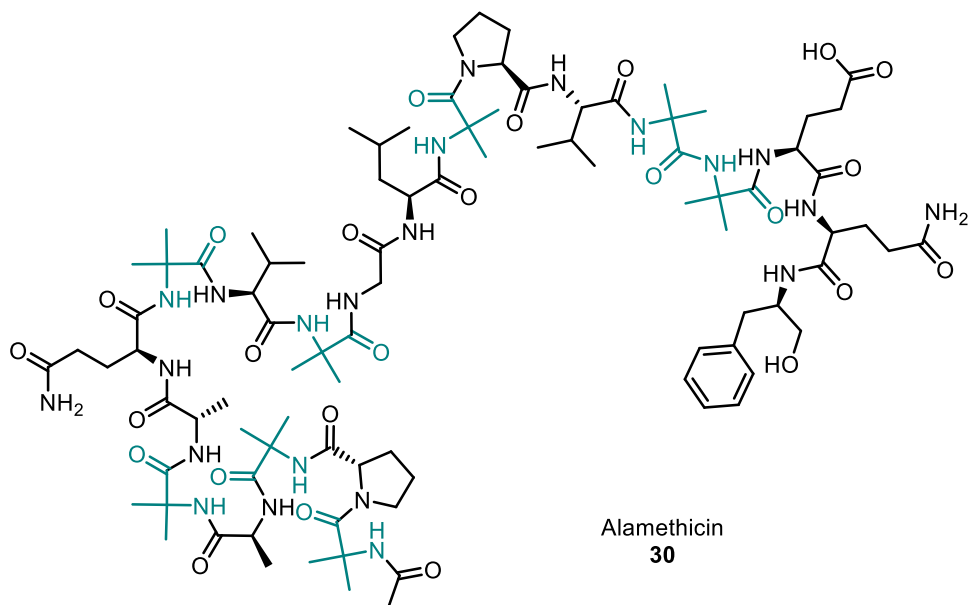
Jak už bylo zmíněno výše (kapitola 2.1) výměnou vodíku v  $\alpha$ -poloze za jiný substituent vzniká  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaná  $\alpha$ -aminokyselina. Tato modifikace AK vede ke zvýšení chemické stability,<sup>22</sup> zvýšení hydrofobicity,<sup>23</sup> omezení konformační volnosti postranních

řetězců v peptidech,<sup>24</sup> ke změnám v sekundární a terciární strukturách peptidů a také k metabolické stabilitě jak AK, tak peptidů.<sup>3,25</sup>

Jednou z neznámějších  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných  $\alpha$ -aminokyselin je  $\alpha$ -aminoisomáselná kyselina (Aib, dimethylglycin,  $\alpha$ -methylalanin). První zpráva o Aib, respektive její soli, pochází z roku 1872, kdy ji připravil Dr. Friedrich Urech (Obr. 12).<sup>26</sup> Aib **29** byla také detekována a následně i izolována z přírodních peptidových antibiotik (také nazývaných peptaibiotika) jako jsou antiamoebin, alamethicin, emerimicin a zervamicin.<sup>27</sup> Tyto přírodní peptidové antibiotika byla získána z hub.<sup>28</sup> Aib se hojně využívá při konstrukci šroubovicové sekundární struktury peptidů, a v poslední době i při návrhu a syntéze organokatalyzátorů či nových léčiv.<sup>3,29</sup> Alamethicin **30** (Obr. 13) je antimikrobiální membránový peptid, který se využívá jako alternativa k léčbě infekcí, kde se rezistence na běžná antibiotika stává problémem.<sup>30</sup>



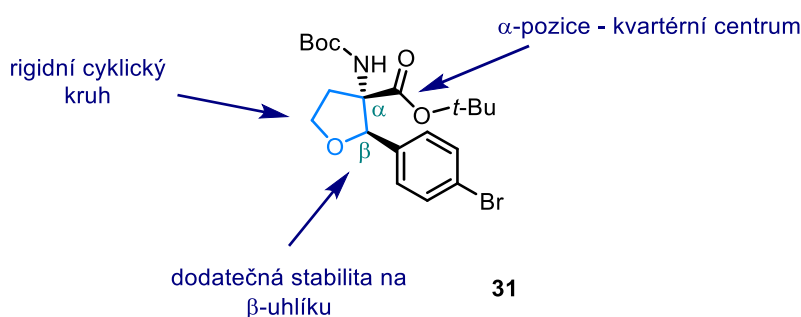
**Obr. 12:** První popsaná syntéza soli  $\alpha$ -aminoisomáselné kyseliny (Aib, **29**)<sup>26</sup>



**Obr. 13:** Struktura peptidu alamethicinu. Aib podjednotky znázorněny zeleně.

V daném kontextu (léčba rezistence na antibiotika) se, kromě přirozených peptidomimetik na bázi  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaných  $\alpha$ -aminokyselin, v poslední době vědci zaměřují také na nepřirozené AK, jež následně používají k syntéze peptidomimetik.<sup>31</sup>

Jedním ze zástupců skupiny cyklických nepřirozených AK jsou  $\alpha,\alpha$ -disubstituované tetrahydrofuranové aminokyseliny (Obr. 14), které vyvinul König a spol.<sup>32</sup> Atraktivní vlastností těchto AK je snadná dostupnost (čtyřstupňová syntéza z komerčně dostupných výchozích látek) a dodatečná chemická a metabolická stabilita na  $\beta$ -uhlíku AK. Další výhodou je rozmanitost aromatických a alifatických aldehydů, jež lze použít při tvorbě THF kruhu. Skutečnost, jež umožňuje generaci značně diverzifikované skupiny tohoto typu AK.



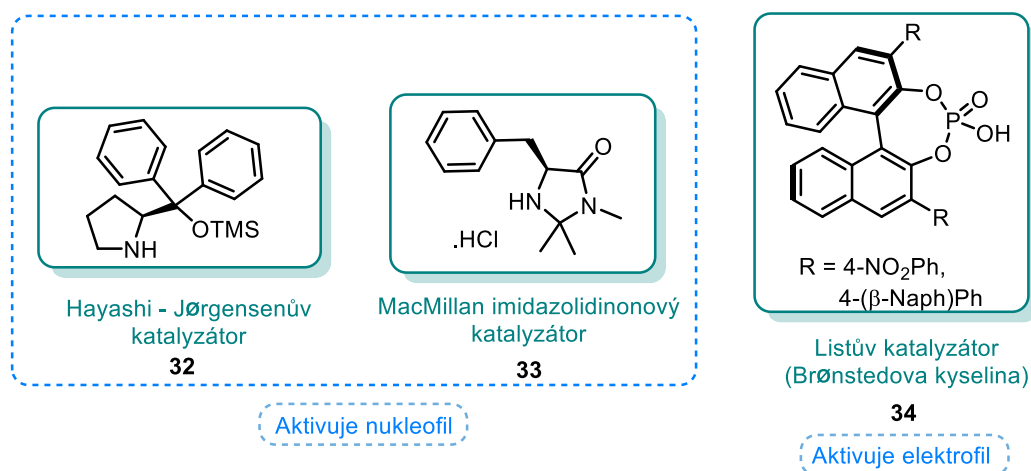
Obr. 14: Příklad  $\alpha,\alpha$ -disubstituované tetrahydrofuranové aminokyseliny **31**.<sup>32</sup>

### 2.1.3 Využití $\alpha,\alpha$ -DAK při organokatalýze

Než přistoupíme k diskusi vystihující využití  $\alpha,\alpha$ -DAK při organokatalýze musíme si odpovědět na otázku „Co to vlastně organokatalýza je?“ Organokatalýza je relativně mladým odvětvím organické syntézy, které se zabývá studiem a aplikací malých ideálně homochirálních organických molekul v kontextu asymetrické syntézy chirálních látek. Mezi hlavní rysy této metody patří nevyužívání tranzitních kovů, jakožto mediátorů organických transformací. Tento environmentálně přitažlivý aspekt této metody je navíc umocněn možností stereoselektivní tvorby homochirálních produktů a to pomocí jak již dříve popsanych syntetických transformací, tak pomocí nových transformací vyvinutých s využitím těchto nových typů katalyzátorů.<sup>33</sup> V roce 2021 byla za rozvoj asymetrické organokatalýzy s využitím těchto nových katalyzátorů udělena Nobelova cena za chemii pomyslným otcům zakladatelům této oblasti syntézy, Benjaminu Listovi<sup>34</sup> a Davidu

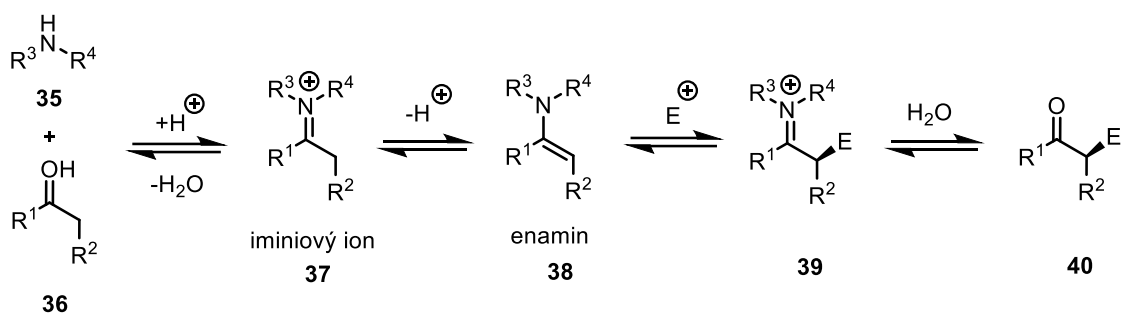
MacMillanovi.<sup>35</sup> Za jméno „organokatalýza“ pak můžeme vděčit druhému jmenovanému.

Obecně lze rozdělit organokatalyzátory dle způsobu, jakým katalyzují reakce, na dva typy (Obr. 15). První skupina jejímiž typickými představiteli je Hayashi-Jørgensenův katalyzátor<sup>36</sup> a MacMillanův katalyzátor<sup>35</sup> je založena na aktivaci substrátů, jež v následné reakci vystupují jako nukleofily. Druhou skupinou katalyzátorů, jež byly vyvinuty převážně B. Listem, jsou vesměs Brønstedovské kyseliny,<sup>37</sup> neboť zvyšují reaktivitu elektrofilních reakčních partnerů.

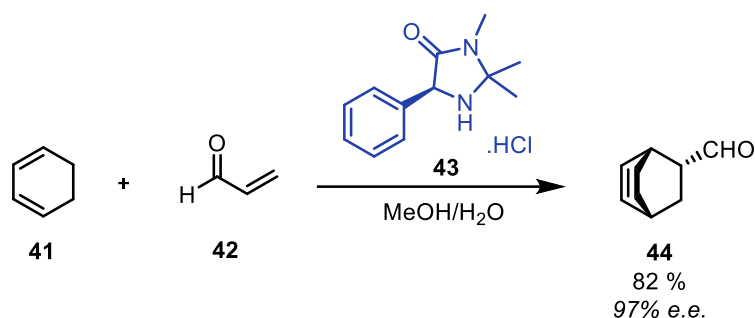


**Obr. 15:** Dva typy organokatalyzátorů – nukleofilní a elektrofilní aktivátor.

Nukleofilní katalyzátory obecně katalyzují reakce díky tvorbě enaminových intermediátů (Obr. 16), které vznikají *in situ* z katalyzátoru a karbonylové sloučeniny s  $\alpha$ -kyselými vodíky. Generovaný enamin pak následně reaguje s elektrofilem za vzniku  $\alpha$ -substituovaného ketonu. Obecněji však můžeme říct, že tento typ katalyzátorů interaguje s karbonylovými sloučeninami za vzniku enaminů, a tedy zvyšuje energii jejich HOMO orbitalů, čehož se dá například dále využít pro zvýšení reaktivity dienofilů při hetero-Diels-Alderově reakci (Obr. 17). Přítomné chirální centrum v  $\alpha$ -pozici vůči atomu dusíku na organokatalyzátoru pak generuje chirální okolí jež určuje pozorovanou stereoselektivitu prováděných transformací.<sup>38</sup>

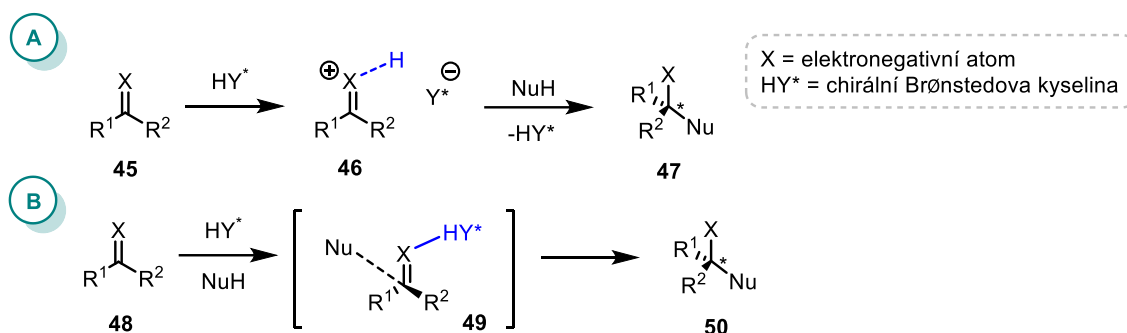


**Obr. 16:** Aktivace karbonylových sloučenin jako nukleofilů probíhající přes enaminový intermediát.

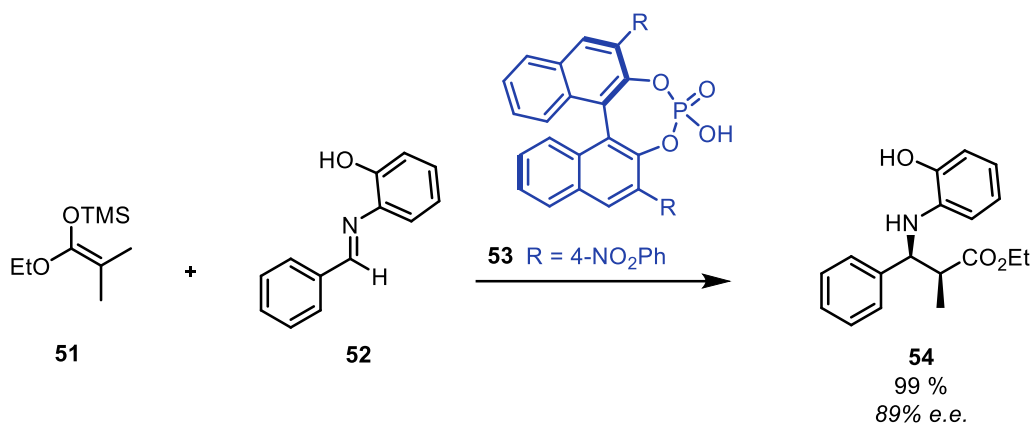


**Obr. 17:** Enantioselektivní Diels-Alderova reakce katalyzovaná MacMillanovým katalyzátorem.

$\alpha$ -Aminokyseliny s nechráněnou karboxylovou funkční skupinou pak spadají do druhé skupiny katalyzátorů, tedy katalyzátorů založených na katalýze prostřednictvím Brønstedových kyselin. Tento typ katalyzátorů slouží k aktivaci elektrofilních, zejména karbonylových funkčních skupin. Při těchto transformacích dochází k aktivaci pomocí protonu Brønstedovy kyseliny, která však musí být v blízkosti aniontu, jež nese ve většině případů chirální informaci. Tento typ aktivace může být dvojího typu (Obr. 18). V prvním případě (Obr. 18A) samozřejmě přenos chiralit závisí na blízkosti a objemnosti chirálního aniontu. Jestli dojde k disociaci iontového páru za oblast blízkého iontového páru, vliv chirálního aniontu na reakci experimentálně klesá. Typickým příkladem takovéto aktivace je v průběhu Mannichovi reakce (Obr. 19). Ve druhém (Obr. 18B) případě nedochází k úplné disociaci protonu z původní kyseliny. Při tomto typu aktivace vzniká silná koordinace mezi elektrofilem a odstupující kyselinou ( $\text{E}^+\cdots\text{H}-\text{A}$ ), ale nedochází k disociaci. Pomyslná „chirální“ kapsa kde je daný proton ukotven, tak může být podstatně menší a vliv chirální skupiny na stereoselektivitu reakce je větší.<sup>38</sup>



**Obr. 18:** Aktivace pomocí Brønstedovi kyseliny. (A) Blízká, kdy sice nedochází k disociaci protonu za oblast blízkého iontového páru, ale dochází k částečné disociaci. Silnější aktivace elektrofilu, slabší vliv chiralitu. (B) nedochází k disociaci odpovídající konjugované báze. Slabší interakce, silnější vliv chiralitu na stereoselektivitu.



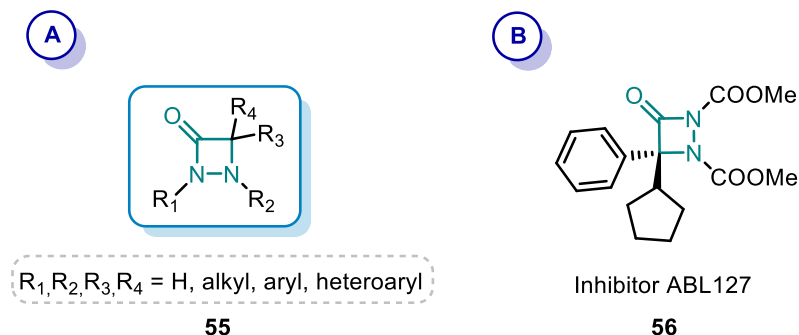
**Obr. 19:** Mannichova reakce katalyzovaná Brønstedovou kyselinou.<sup>39</sup>

## 2.2 Diazetidiny

Heterocyklické sloučeniny jsou díky své všudypřítomnosti nejrozsáhlejší a pravděpodobně nejlépe prozkoumanou třídou organických sloučenin.<sup>40</sup> Heterocykly obsahující dusík tvoří téměř 60 % ze všech malých molekul, jež se využívají pro své léčebné účinky a jsou schváleny FDA. Zejména čtyřčlenné kruhy jsou, díky své strukturní rigiditě a schopnosti zaujmout přesně definovanou trojrozměrnou (3D) strukturu, obzvláště atraktivními scaffoldy.<sup>41</sup>

Právě diazetidinony (DADN) (Obr. 20), jež jsou čtyřčlennými heterocykly, patří do této skupiny. U těchto čtyřčlenných heterocyklů je kruhové pnutí menší než u odpovídajících tříčlenných heterocyklů a přibližně stejné jako u cyklobutanu.<sup>42</sup> Přesto jednou z hlavních reakcí těchto látek je otevírání kruhu za vzniku acyklických produktů.<sup>42</sup> Ačkoliv jsou

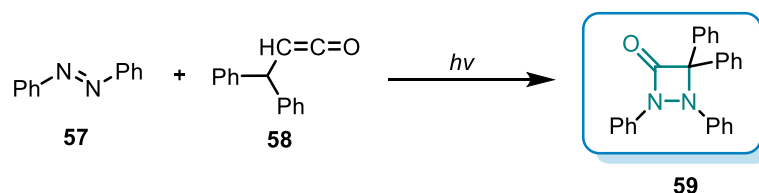
diazetidiny známé téměř 100 let, stále se o jejich biologických a chemicko-fyzikálních vlastnostech moc neví. Hlavním důvodem je jeho obtížná příprava, a tím pádem ne zcela prozkoumaná reaktivita. V poslední době se, ale ukazuje, že tento typ struktury může být značně aktivní, neboť se v nedávné době ukázalo, že látka **56** je velice dobrý inhibitor proteinové serin hydrolázy.<sup>43</sup>



**Obr. 20:** (A) Obecný vzorec diazetidinu (DADN). (B) Inhibitor proteinové serin hydrolázy.

## 2.2.1 Syntéza diazetidionů a jejich derivátů

Poprvé byl 1,2-diazetid-3-on připraven v roce 1912, a to nikým jiným než Hermannem Staudingerem (Staudingerovou reakcí) pomocí cykloadiční reakce azobenzenu **57** s difenylketenem **58** za vzniku tetrafenylového 1,2-diazetid-3-onu **59** (Obr. 21).<sup>44</sup> Od té doby přibýlo několik dalších syntéz 1,2-diazetid-3-onu, ale navzdory usilovnému vývoji, mnoho dalších úspěšných syntetických cest k těmto skeletům nebylo nalezeno. Vybrané reprezentativní cesty přípravy DADN budou představeny v následujících podkapitolách.



**Obr. 21:** Příprava 1,2-diazetid-3-onu pomocí Staudingerovi reakce.

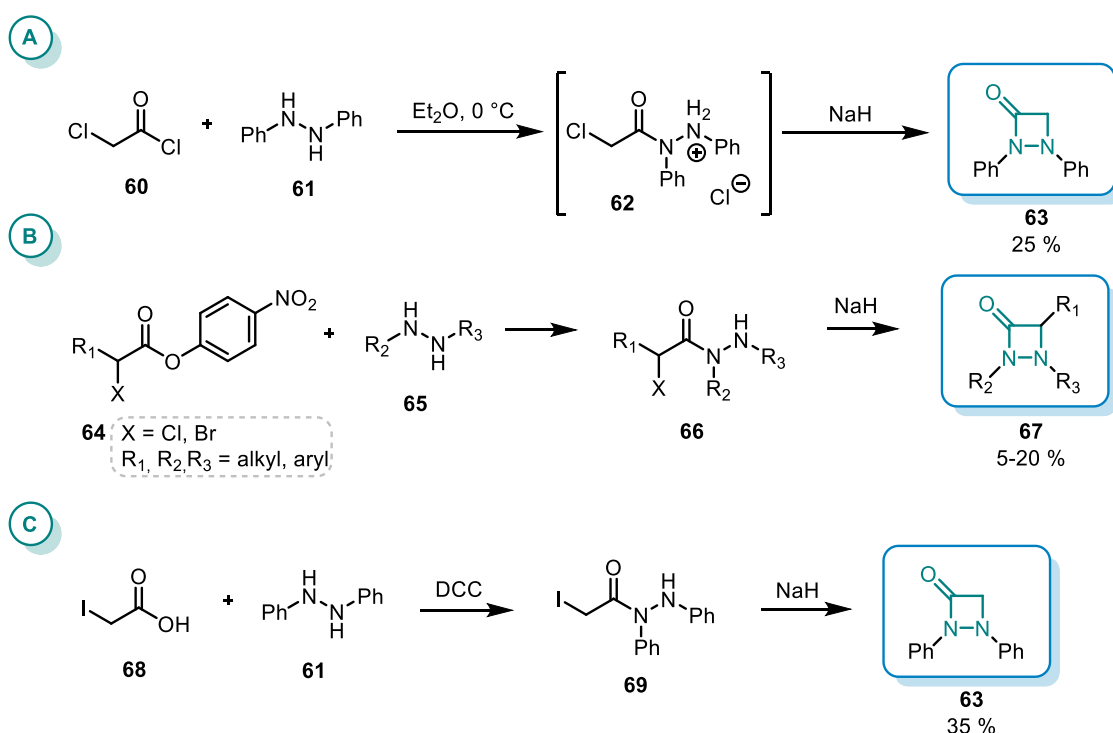
### 2.2.1.1 Intramolekulární alkylace ( $\alpha$ -haloacyl)-hydrazinového prekurzoru

Tyler a spol.<sup>45</sup> založil přípravu DADN na intramolekulární alkylici ( $\alpha$ -haloacyl)-hydrazidového prekurzoru (Obr. 22). V prvním přístupu využili reakce  $\alpha$ -chloroacyl



chloridu **60** s difenyl hydrazinem **61** (Obr. 22A).<sup>45</sup> Při této reakci vznikla *in situ* sůl **62**, která po přidavku silné báze (NaH) podlehla intramolekulární reakci za vzniku DADN **63** ve výtěžku 25 %. Bromacetyl bromid, jako výchozí látka, poskytl diazetidinon v mírně lepším výtěžku (29 %).

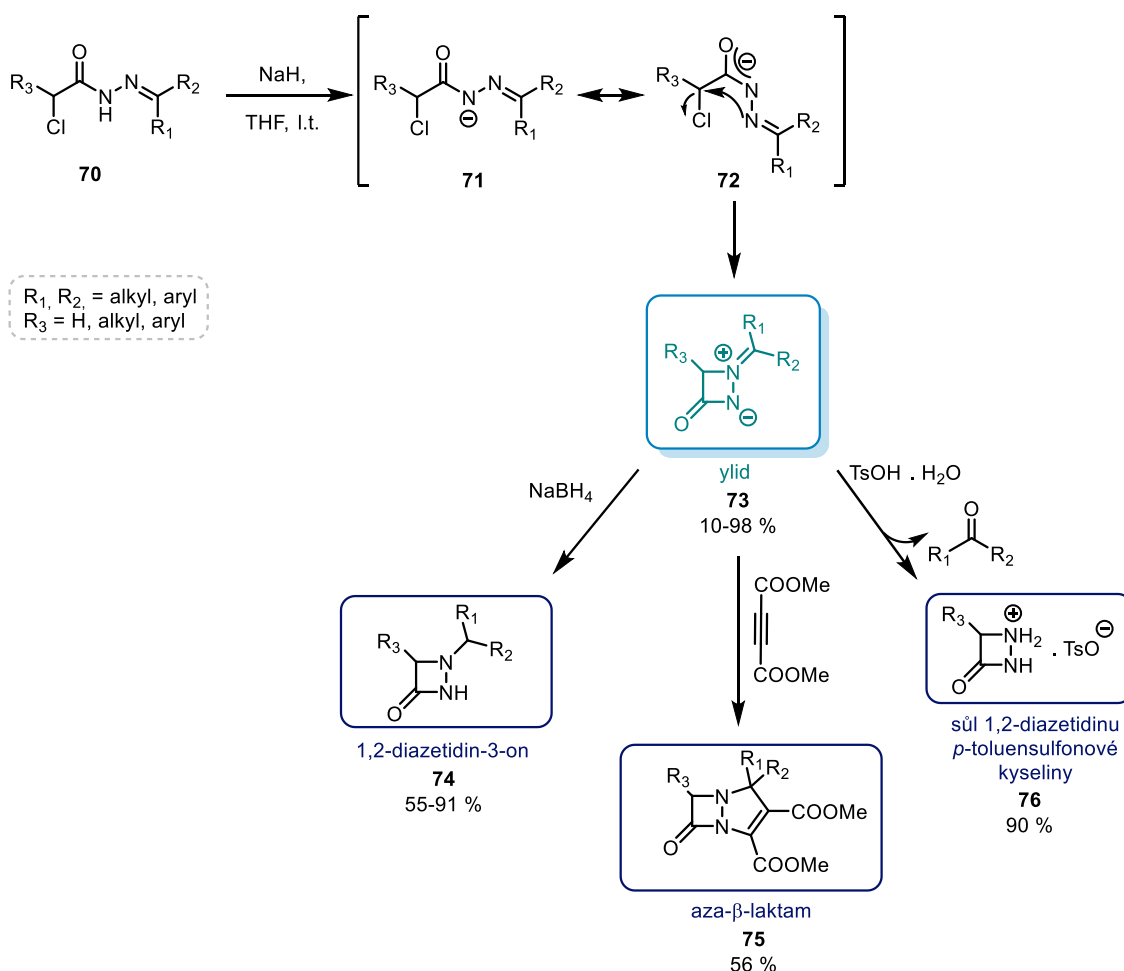
Vzhledem k nízkým výtěžkům těchto reakcí, Tyler a spol. se pustili do modifikace přípravy cyklizačního prekurzoru. První z těchto modifikací (Obr. 22B) zahrnovala použití aktivního esteru kyseliny **64** místo odpovídajícího prekurzoru halogenidu **60**. Tak připravené  $\alpha$ -halo-*p*-nitrofenylestery **64** byly kondenzovány s různými hydraziny **65** a výsledné hydrazidy **66** pak byly cyklizovány v přítomnosti NaH za vzniku řady 1,2-diazetidín-3-onů **67**. Druhá modifikace (Obr. 22C) byla založena na využití kyseliny jodoctové **68** a 1,2-difenyldiazetidinonu **61**. Jejich kondenzací v přítomnosti DCC vznikl intermediát **69**, který v přítomnosti NaH poskytl cyklus **63**. Tímto způsobem se však povedlo připravit pouze DADN ve formě racemické směsi (nestereospecifita intramolekulární cyklizace, respektive postcyklizační epimerizace).<sup>45</sup>



**Obr. 22:** Příprava DADN založená na intramolekulární alkylační reakci (A) vycházející z chloroacetylchloridu, (B) vycházející z  $\alpha$ -halo esteru, (C) vycházející z jodoctové kyseliny.

### 2.2.1.2 Syntéza s využitím vnitřních solí

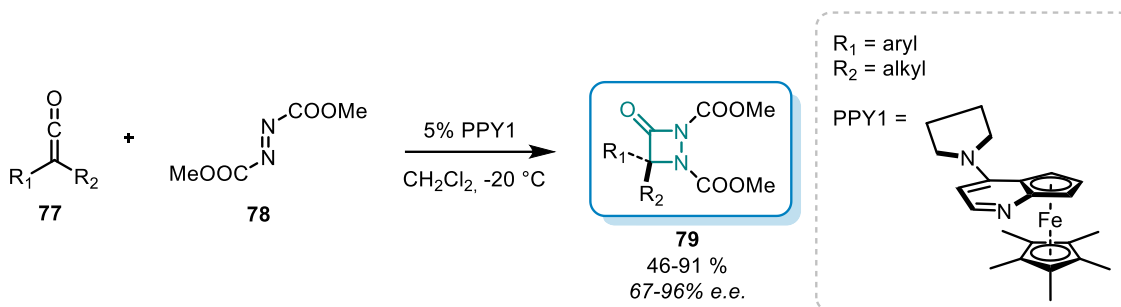
Působením  $\alpha$ -chloroacylhydrazonů diarylových a některých arylalkylových a dialkylových ketonů **70** s NaH v bezvodém THF se získají 1-(disubstituované methylen)-3-oxo-1,2-diazetidínové vnitřní soli (ylidy) **73** (Obr. 23). Reakční cesta zahrnuje tvorbu hydrazonového aniontu **71**, po níž následuje intramolekulární  $S_N2$  substituční reakce podléhající úplné inverzi na  $\alpha$ -uhlíku pro opticky aktivní  $\alpha$ -chloro halogen. Tyto 1-(metylen)-3-oxo-1,2-diazetidínové ylidy **73** se následně mohou redukovat pomocí NaBH<sub>4</sub> za vzniku 1-substituovaných 1,2-diazetidín-3-onů **74**, nebo mohou reagovat jako dipól v 1,3-dipolárních cykloadičních reakcích za vzniku fúzaných aza- $\beta$ -laktamů **75**, a nebo mohou být hydrolyzovány pomocí kyseliny *p*-toluensulfonové na sůl 1,2-diazetidínonu *p*-toluensulfonové kyseliny **76**.<sup>46,47</sup>



**Obr. 23:** Syntéza 3-oxo-1,2-diazetidín ylidu **73** a jeho následné modifikace na 1,2-diazetidínon **74**, aza- $\beta$ -laktam **75**, sůl 1,2-diazetidínu *p*-toluensulfonové kyseliny **76**.

### 2.2.1.3 Pomocí [2+2]-cykloadiční reakce

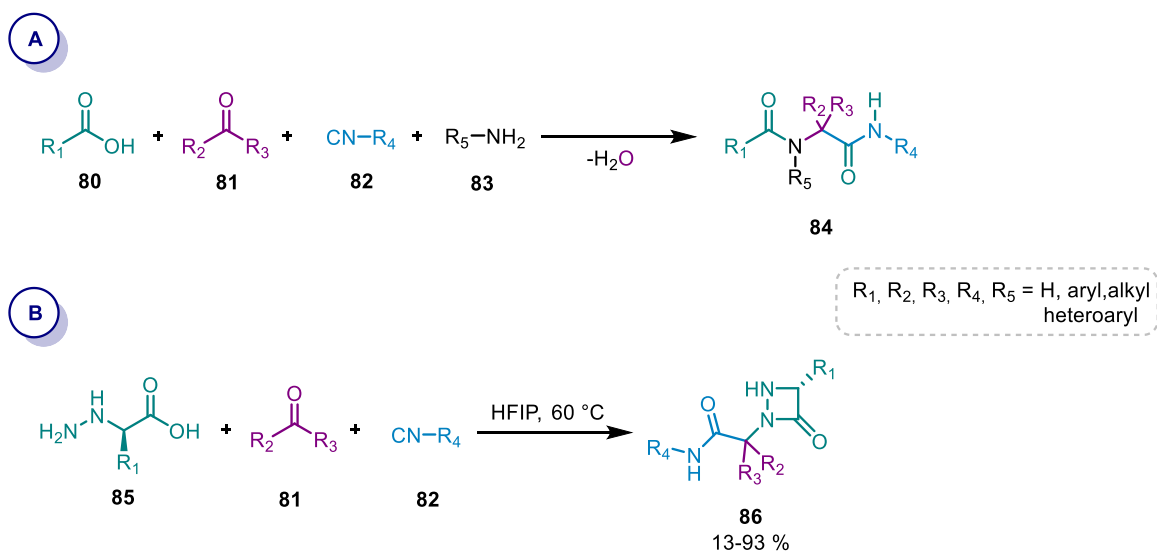
Evidentně nejrychlejším a nejpřímějším přístupem k DADN je [2+2]-cykloadiční reakce ketenu **77** s DMADem **78** (Obr. 24), která může probíhat v přítomnosti chirálního katalyzátoru PPY1 s vysokou enantioselektivitou. Nejvyšších enantioselektivit bylo dosaženo v případě objemných alkylových ( $R_2$ ) substituentů (46-91 %, 67-96% e.e.). Nevýhoda tohoto přístupu je úzká substrátová aplikabilita ( $R_1$  = aryl,  $R_2$  = alkyl).<sup>48</sup>



Obr. 24: Příprava DADN pomocí [2+2]-cykloadiční reakce.

### 2.2.1.4 Syntéza $N^\beta$ -substituovaných 1,2-diazetidín-3-onů pomocí Ugiho reakce

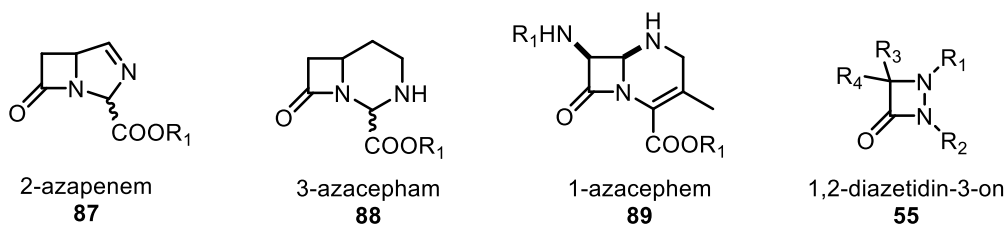
Ugiho reakce<sup>49</sup> je multikomponentní reakce mezi ketonem nebo aldehydem **81**, aminem **83**, isokyanátem **82** a karboxylovou kyselinou **80**, jež umožňuje rychlou přípravu bisamidů **84** (Obr. 25A). Analogicky tedy amin **83** a karboxylovou kyselinu **80** nahradíme odpovídající hydrazinokyselinou **85**, cílené DADN mohou být připraveny v přítomnosti aldehydu **81** a isokyanátu **82** za stejných reakčních podmínek (Obr. 25B). Homochirální D- $\alpha$ -hydrazinokyseliny **85** byly připraveny pomocí substituce z  $\alpha$ -bromkyselin a hydrazinu. Reakce probíhá v hexafluoroisopropanolu (HFIP) při 60 °C a poskytuje odpovídající 1,2-diazetidín-3-ony **86** v nerozdělitelné směsi diastereoisomerů. I když je tato metoda značně variabilní, stále trpí na dostupnost výchozích látek ( $\alpha$ -hydrazino karboxylových kyselin).<sup>50</sup>



**Obr. 25:** (A) Obecné schéma Ugiho reakce. (B) Syntéza N<sup>β</sup>-substituovaných 1,2-diazetidín-3-onů pomocí reakce Ugiho typu.

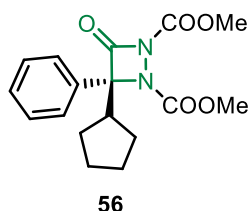
## 2.2.2 Aplikace diazetidinonů v syntéze a medicíně

1,2-diazetidín-3-ony nejsou jen atraktivním scaffoldem pro další funkcionalizaci, ale jsou také aza-analogy známých β-laktamových antibiotik. Přestože byla β-laktamová antibiotika objevena již skoro před 100 lety,<sup>51</sup> hrají stále klíčovou roli v klinické praxi a zůstávají jednou z nejlépe prozkoumaných skupin antibiotik. Jejich způsob účinku a náchylnost k rezistenci prostřednictvím enzymů β-laktamázy byly a jsou široce studovány, což vedlo k přípravě a biologickému hodnocení mnoha derivátů a analogů těchto látek.<sup>52</sup> Značná část zájmu o analoga penicilinu se zaměřila na modifikaci β-laktamového cyklu (Obr. 26). 1,2-diazetidín-3-ony tak představují alternativní aza-β-laktamový analog, jež umisťuje další dusíkový atom do čtyřčlenného kruhu.<sup>53</sup>



**Obr. 26:** Syntetická aza-β-laktamová analoga.

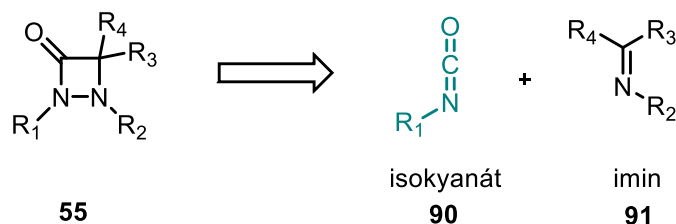
1,2-diazetidín-3-ony se dále objevily jako slibné farmaceutické motivy po zjištění, že lze využívat jako silné inhibitory serinové hydrolázy proteinové fosfatázy methylesterasy-1 (PME-1). Serinové hydrolázy tvoří 1 % všech proteinů kódovaných savčími genomy a hrají důležitou roli v široké škále (pato)fyziologických procesů.<sup>54</sup> Mnoho serinových hydroláz však zůstává neznámých, pokud jde o jejich přirozené substráty a funkce. Selektivní chemické inhibitory pak poslouží jako cenné molekulární sondy pro funkční anotaci serinových hydroláz a v minulosti již vedly ke schválení léčiv pro léčbu nemocí, jako je obezita, diabetes, mikrobiální infekce a Alzheimerova choroba.<sup>54</sup> Objev výše zmíněného inhibitoru derivátu 1,2-diazetidín-3-onu byl umožněn díky vysoce výkonné variantě technologie profilování proteinů založené na aktivitě (ABPP),<sup>55</sup> jež měří reaktivitu aktivních sond s fluorofosfonátem se serinhydrolázami pomocí fluorescenční polarizace (fluopol).<sup>56</sup> Touto technologií se provedl screening knihovny více než 300 000 sloučenin proti serinové hydroláze proetinofosfatáze methylesteráze-1, což vedlo k objevu velmi účinné a selektivní třídy aza- $\beta$ -laktamových inhibitorů. Bylo zjištěno, že hlavní inhibitor ABL127 (Obr. 27) kovalentně inhibuje PME-1 v buňkách prostřednictvím acylace serinového nukleofilu na aktivním místě enzymu. Tato třída aza- $\beta$ -laktamových inhibitorů ukázala také širší uplatnění v případě dalších enzymů patřících do třídy serinhydroláz.<sup>43</sup>



**Obr. 27:** Struktura inhibitoru ABL127.

V nedávné době byl 1,2-diazetidín-3-on **55** identifikován také jako zajímavý mechanofor, látka jež nalezne uplatnění v nové disciplíně nazvané mechano-chemie.<sup>57</sup> Prostřednictvím mechanicky iniciované retro [2+2]-retrocykloadice 1,2-diazetidín-3-onového (DAO) mechanoforu, následně vzniká mechanochemicky generovaný isokyanát **90** (Obr. 28). Jestli jeden DAO mechanofor začleníme do středu páteře poly(methylakrylátu) prostřednictvím polymerace s přenosem jednoho elektronu a živým radikálem (SET-LRP), následná mechanická aktivace DAO pomocí ultrazvukové sonikace vede k tvorbě isokyanátových a iminových produktů. Isokyanáty a příbuzné reaktivní funkční skupiny, pak mohou být využity jako základní stavební kameny modifikací, například v oblasti

polyuretanových elastomerů, pěn, modifikace polymerů či vodou ředitelných nátěrových hmot. Jsou proto atraktivním cílem pro mechano-chemii.<sup>58</sup>



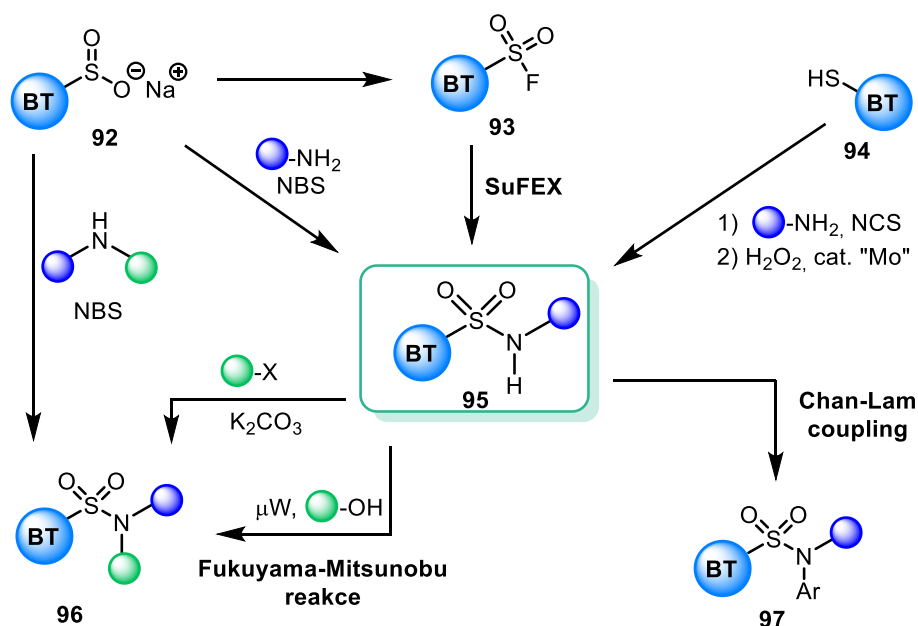
Obr. 28: 1,2-diazetidín-3-on jako mechanofor produkující isokyanát 90.

## 2.3 Předcházející výsledky v naší skupině

### 2.3.1 Od sulfonamidů k diazetidionům

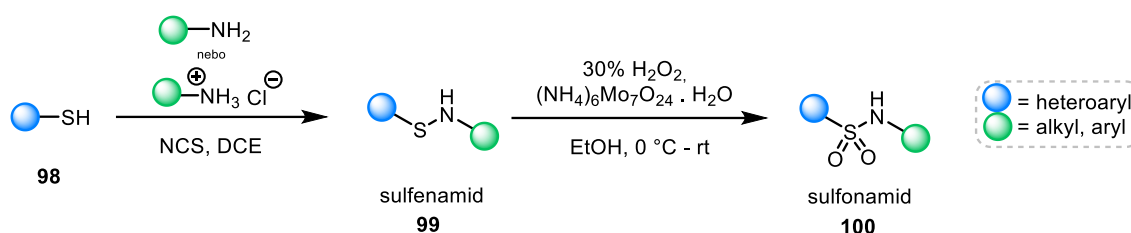
#### 2.3.1.1 Příprava sulfonamidů

V posledních pár letech se naše výzkumná skupina zaměřuje na chemii benzothiazol (BT) sulfonamidů a jejich derivátů.<sup>59,60</sup> V minulosti jsme úspěšně prozkoumali tři hlavní syntetické přístupy k tomuto typu látek, vyhodnotili, popsali rozsah a omezení každé z nich (Obr. 29).<sup>59</sup> Bohužel se ukázalo, že naše metody fungují hůře v okamžiku kdy BT skupina je nahrazena jinými heterocykly.



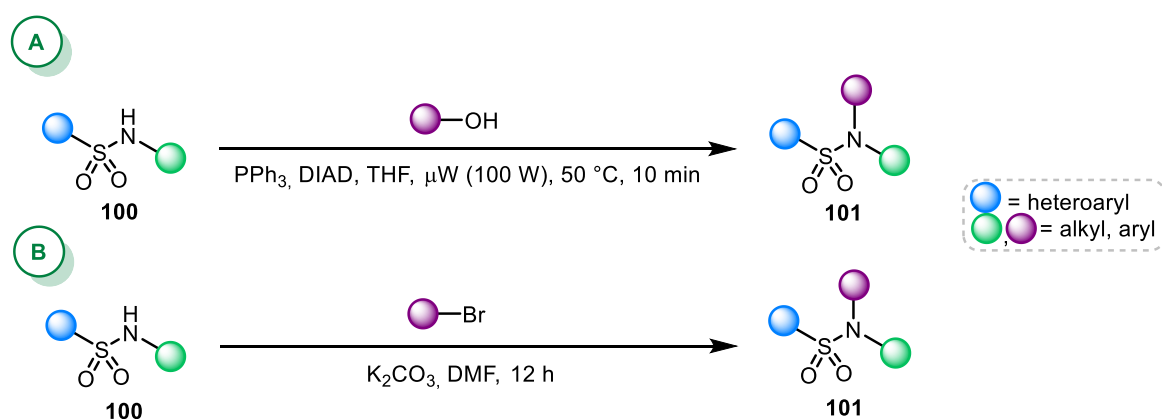
Obr. 29: Obecný přehled syntetických cest vyvinutých pro přípravu BT-sulfonamidů 95.

Další rozvinutí těchto přístupů, na další heterocykly, následně vedlo k popsání univerzálního přístupu k *N*-substituovaným a *N,N*-disubstituovaným benzothiazol sulfonamidům a to nejenom z benzothiazol-2-thiolu a alkyl aminů, ale také z ostatních diheteroaryl heterocyklů. Tato metoda se ukázala být robustní a většina heteroaryl sulfonamidů tak mohla být generována v dobrých výtěžcích pomocí tohoto dvoustupňového procesu (Obr. 30). V mnoha případech se však ukázalo, že generované *N*-substituované sulfonamidy **100** jsou v pevné fázi značně nestabilní. Překvapivě tato nestabilita zmizela v okamžiku jejich transformace na *N,N*-disubstituované analoga.<sup>60</sup>



**Obr. 30:** Dvoustupňový proces přípravy *N,N*-disubstituovaných heteroarylsulfonamidů **100**.

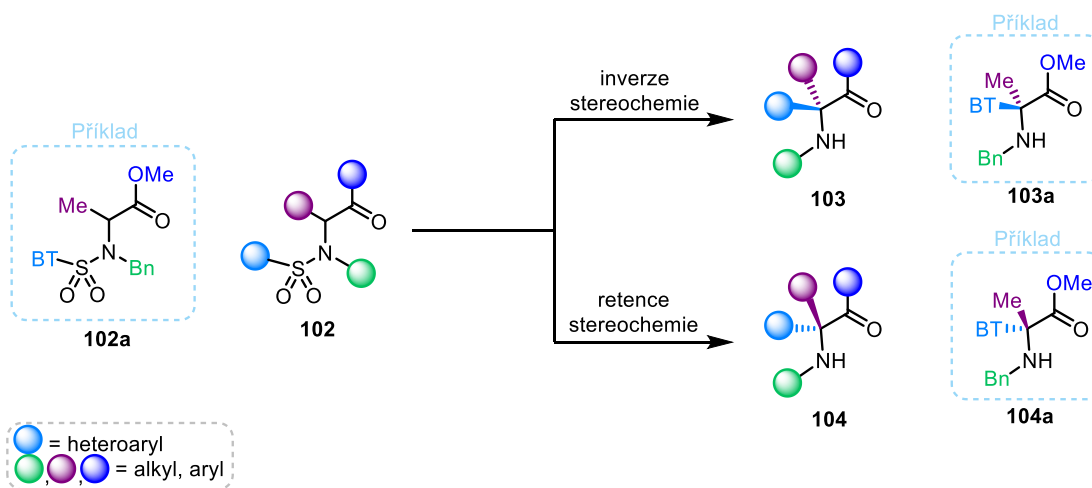
Fyzikálně-chemická charakterizace těchto nových *N*-monoalkylovaných sulfonamidů ukázala, že vlastní překvapivě slabou N-H vazbu (kyselý vodík), a že jejich *pK<sub>a</sub>* se pohybuje v rozmezí 1,5 - 4,5. Tyto substráty tak mohly být lehce alkylovány a to (A) Fukuyama-Mitsunobu alkylační reakcí iniciovanou mikrovlnným zářením (Obr. 31A), anebo (B) alkyací pomocí alkylhalogenidů v přítomnosti báze, v DMF za laboratorní teploty. (Obr. 31B).<sup>60</sup>



**Obr. 31:** Reakce pro přípravu *N,N*-disubstituovaných sulfonamidů **101** (A)  $\mu$ W iniciovaná Fukuyama-Mitsunobu reakce, (B) bázi moderovaná alkylace alkylhalogenidem.

### 2.3.1.2 Syntéza $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl aminokyselin

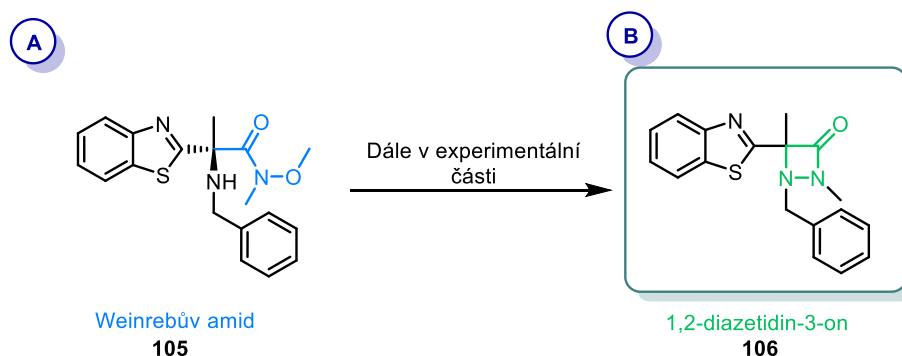
Po objevení a popsání těchto nových syntetických cest pro přípravu *N,N*-disubstituovaných sulfonamidů, jsme se zaměřili na reakci *N,N*-disubstituovaných sulfonamidů odvozených od přírodních  $\alpha$ -aminokyselin. Tyto sulfonamidy **102** jsme se totiž rozhodli transformovat na novou, doposud neprozkoumanou třídu  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl aminokyselin (HAK) pomocí bázi iniciovaného Smilesova přesmyku (zatím nepublikovaná práce). Přenos chirální informace měl být v rámci tohoto procesu pevně dán v souladu s konceptem paměti chiraloty (viz kapitola 2.3.2). V našich rukou tato transformace probíhala se zachováním nebo inverzí stereochemie na nově vzniklém kvarterním centru (Obr. 32). Tedy oba dva enantiomery  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl aminokyselin **103** a **104** mohly být připraveny z jedné homochirální aminokyseliny.



**Obr. 32:** Syntéza  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl aminokyselin ze sulfonamidů

Díky rozšíření této syntézy do kontextu odpovídajícího Weinrebova amidu (Obr. 33A) se mi pak podařilo připravit  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl weinrebův amid **105**, který byl následně transformován za bazických podmínek na 1,2-diazetidín-3-onový kruh **106** (Obr. 33B). Více detailů o tomto dobrodružství se dočtete v kapitole věnované diskuzi a výsledkům.





**Obr. 33:** Připravený odpovídající (A)  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl weinrebův amid **105** převeden na odpovídající (B) 1,2-diazetidín-3-on **106**.

### 2.3.2 Koncept paměti chiraloty

Obecně se má za to, že chiralita na  $\alpha$ -uhlíku karbonylových sloučenin se při jejich transformaci za příslušné enoly či enoláty ztrácí, protože tyto látky jsou  $\alpha$ -achirální. Následnou reakcí s elektrofilu by tedy měly vznikat racemické produkty, protože následný elektrofil může přistoupit z obou stran enolátu. To znamená, že k získání opticky aktivních produktů alkyací enolátů je třeba použít chirální zdroje, jako jsou chirální pomocné látky, chirální ligandy nebo chirální elektrofilu. Avšak na sklonu 90tých let 20. století se ukázalo, že to tak nemusí být vždy. V té době se totiž objevil koncept paměti chiraloty.<sup>61</sup>

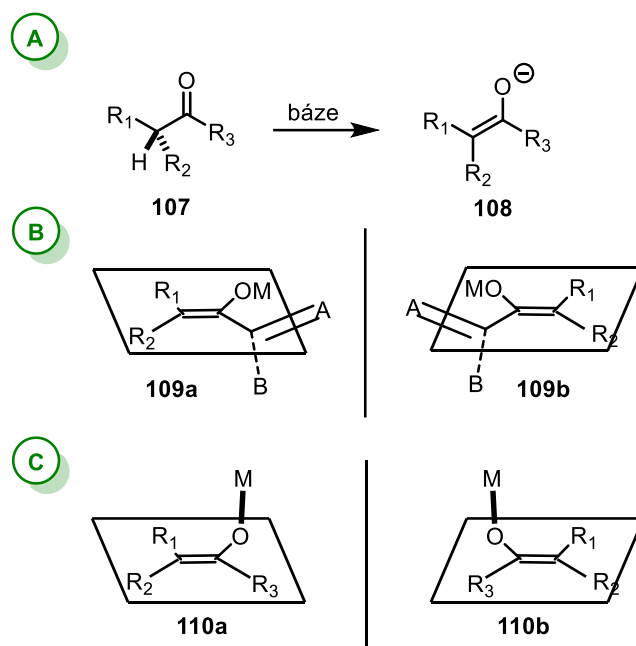
Paměť chiraloty (MOC, memory of chirality) je jedinečný koncept týkající se pokročilého typu asymetrické syntézy, založené na paměti již existující chiraloty jediného stereogenního centra výchozích látek, na němž následně bude probíhat reakce. Původní  $sp^3$  chiralita výchozí látky se tedy v průběhu reakce zachovává ve formě dynamické  $sp^2$  chiraloty a následně se přenesse na nově vzniklou  $sp^3$  chiralitu v produktu. Bylo zjištěno, že tento typ asymetrické reakce probíhá prostřednictvím různých typů chirálních meziproduktů s dynamickou povahou (konformery, jinými slovy chiralita existuje v daném čase a prostoru, ale pokud není využita, je nenávratně navždy ztracena. V závislosti na povaze intermediátu je známo, že MOC probíhá prostřednictvím enolátů, aniontů, radikálů a kationtů, z nichž poslední je nejméně prozkoumán z důvodů nejnižší stability.<sup>61,15</sup>

Aby MOC reakce byla úspěšná musí splňovat tři podmínky. (1) Enantiomerně čisté chirální výchozí látky musí být enantioselektivně přeměněny na konformačně chirální

meziprodukt, (2) tento chirální meziprodukt nesmí v průběhu reakce racemizovat, (3) transformace konformačně chirálního produktu musí být stereoselektivní.<sup>62</sup>

### 2.3.2.1 Aplikace v organických reakcích

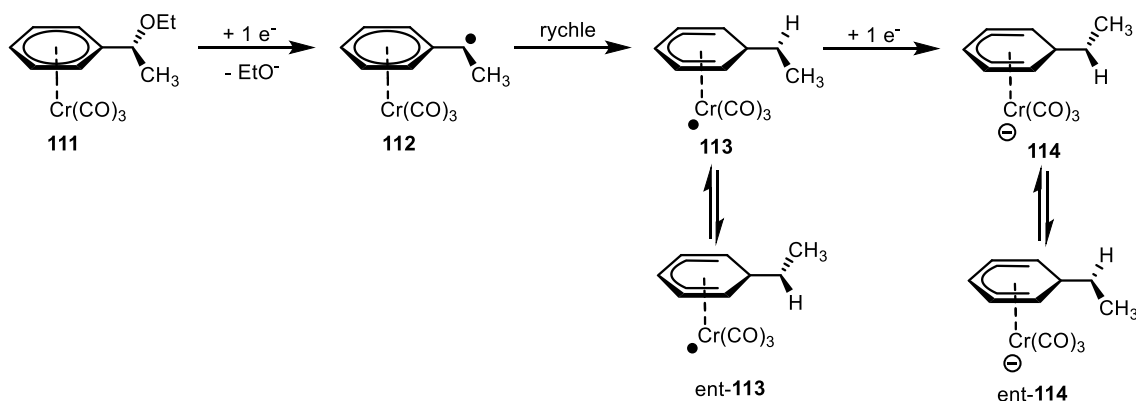
Fenomén paměti chiraloty byl poprvé prokázán v oblasti enolátové chemie a doposud se enoláty ukázaly jako nejlepší substráty pro aplikaci principu paměti chiraloty. Fuji a spol.<sup>61</sup> byli první, kdo záměrně navrhl reakci, která využívala principů MOC. Jeho klíčovým poznatkem bylo, že deprotonace stereogenního centra karbonylu nemusí vždy vést k achirálnímu enolátovému meziproduktu (Obr. 34A). Definoval, že za vhodných okolností mohou vznikat konformačně chirální enoláty, například axiálně chirální (Obr. 34B) nebo planárně chirální (Obr. 34C). Aby MOC reakce byla úspěšná, pak samozřejmě tyto chirální enoláty musí vznikat enantioselektivně a nesmí racemizovat.<sup>15</sup>



**Obr. 34:** Vznik (A) achirálního enolátového produktu. Za vhodných okolností pak vznik konformačně chirálních enolátů: (B) axiálně chirální enolát a (C) planárně chirální enolát.

Následně Koning a spol.<sup>63</sup> vyvinuli metodu pro stereospecifický umpolung (převrácení přirozené polarizace) aren-trikarbonylchromových komplexů **111** odvozených ze snadno dostupných chirálních 1-arylalkanů (Obr. 35). Výpočty ukázaly, že benzylový radikál **113**, který vzniká 1 elektronovou redukcí a následnou fragmentací výchozí komponenty **111**, je ve skutečnosti lépe postižitelný jako 17 elektronový komplex s exocyklickou

dvojnou vazbou C-C. Předpokládali, že pokud by bylo možné enantioselektivně generovat radikál **113** z **111** a následně jej rychle redukovat na konfiguračně stabilní anion **114**, bylo by možné provádět enantioselektivní alkylaci na benzylovém uhlíku. Ze snadno dostupného (*R*)-1-fenyethanolu byl získán komplex **111**, který při reakci s lithiem 4,4-di-*tert*-butylbifenylu v THF při -78 °C poskytl roztok aniontu **114**. Tento následně reagoval s různými elektrofilu za vzniku požadovaných produktů ve slušných výtěžcích (37-72 %) a s vysokým stupněm retence původní konfigurace. Vzhledem k tomu, že u těchto reakcí byl vyloučen vliv vnějších chirálních zdrojů, původ stereoselektivity, tak mohl být přisouzen pouze původnímu zdroji chiraloty, stereogennímu centru výchozí látky **111**.



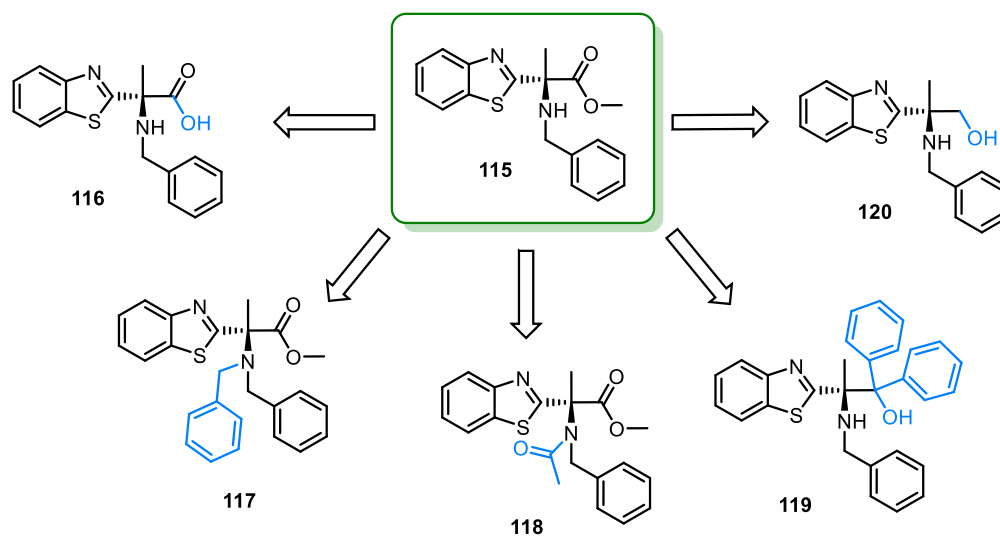
Obr. 35: Generace **112** z **111** a jeho následná redukce na **113**.

## 2.4 Cíle práce

V rámci své diplomové práce jsem se nejprve zaměřila na přípravu esteru  $\alpha$ -benzothiazol-L-alaninu **115**. Tento pro mě klíčový intermediát mi následně posloužil jako výchozí bod pro přípravu dalších derivátů **115**, látek **116** – **120**, jež měly následně sloužit jako nové chirální katalyzátory (Obr. 36).

Z pohledu organokatalýzy, klíčový intermediát **115** už by měl být sám o sobě katalyzátorem (sekundární amin, nukleofilní aktivátor). Katalyzátory **116**, **119** a **120** měly podporovat organokatalýzu jako Brønstedovy kyseliny. Tedy látky jež katalyzují reakce pomocí  $H^+$  iontů. Katalyzátor **117** je terciární amin, což z něj dělá silnou Lewisovu bázi. U katalyzátoru **118** jsme očekávali možnost reakce pro transfer acylu a katalýzu přes

dusík na heteroatomu. Dále jsem chtěla určit u vybraných derivátů  $pK_a$  (kde by to bylo možné).

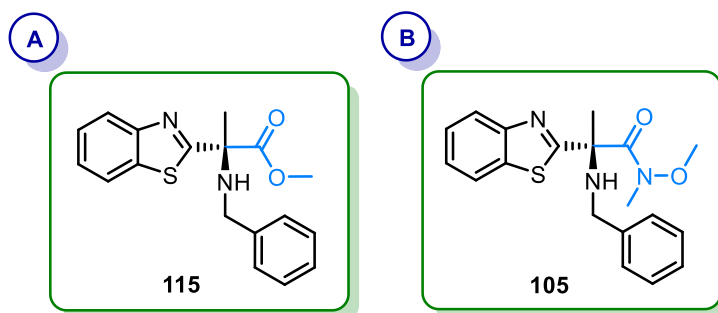


**Obr. 36:** Klíčový intermediát a jeho požadované modifikace.

Jak na dalších řádcích této práce uvidíte, plánované reakce bohužel spíše nefungovaly, než fungovaly, ale díky tomu se nám povedlo navrhnout a úspěšně otestovat mnoho nových a neočekávaných transformací.

## 3 Výsledky a diskuze

Jak už bylo zmíněno výše, hlavním cílem mé diplomové práce byla příprava klíčového intermediátu **115** (Schéma 1A) a jeho následné transformace na nové deriváty, které by měly sloužit jako nové chirální organokatalyzátory. V průběhu mé diskuze a prezentace výsledků zjistíte, že modifikace látky **115** na cílové „organokatalyzátory“ nevedla k cíli. Přešla jsem tedy na Weinrebův amid **105** (Schéma 1B), který měl sloužit jako reaktivnější intermediát pro další modifikace. Ukázalo se, že tento předpoklad nebyl tak optimistický, jak se zdálo. Na druhou stranu mně umožnil „otevřít dveře“ k syntéze nového typu diazetidinonů – čtyřčlenných kruhů se dvěma heteroatomy. Jednotlivé syntetické cesty a optimalizace jednotlivých kroků jsou popsány v následujících podkapitolách. Začneme modifikací intermediátu **115**.



**Schéma 1:** (A) Struktura 1. klíčového intermediátu **115** a (B) 2. klíčového intermediátu **105**.

### 3.1 Syntéza klíčového intermediátu **115**

#### 3.1.1 Retrosyntéza

Nejprve jsem se zaměřila na využití intermediátu **115** jako výchozí látky pro syntézu požadovaných organokatalyzátorů. Na začátek si řekneme, jak tento intermediát **115** připravíme. Retrosyntetická analýza (Schéma 2) vychází ze dvou klíčových kroků, nedávno vyvinutých v naší výzkumné skupině. Z retrosyntetického pohledu se cílová látka dá představit jako produkt Smilesova přesmyku (zatím nepublikovaná práce) sulfonamidu **121**, který byl připraven ve dvoukrokové syntéze<sup>60</sup> z merkaptu

benzothiazolu **123** a odpovídajícího methyl alaninu **122**. Detailnější postup přípravy bude popsán níže (kapitola 3.1.2).

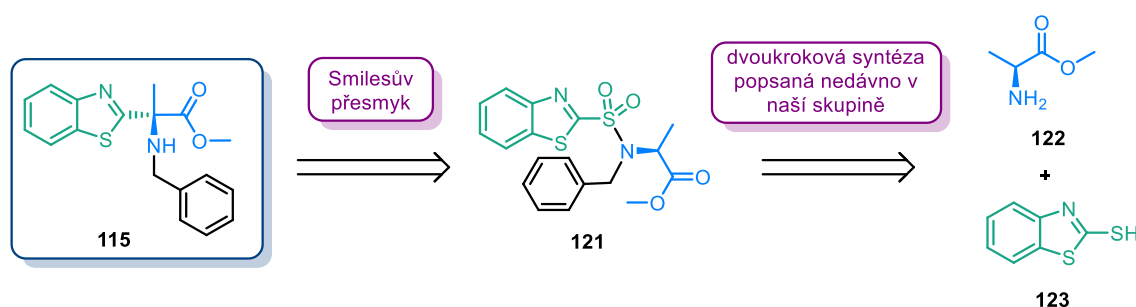


Schéma 2: Retrosyntéza látky **115**.

### 3.1.2 Jednotlivé kroky syntézy látky **115**

Příprava intermediátu **115** vede přes 4 kroky. Prvním krokem je příprava prvního meziprojektu odpovídajícího hydrochlorid methylester *L*-alaninu **122** (Schéma 3), kde se vychází z aminokyseliny *L*-alaninu **124**. Rozhodli jsme se následovat článek publikovaný pány Beng a Gawley,<sup>64</sup> který popisuje reakci esterifikace karboxylové funkční skupiny aminokyseliny pomocí  $\text{SOCl}_2$  a MeOH. Uvádí se zde, že reakce probíhá v kvantitativním výtěžku. Reakci jsme provedli za stejných podmínek, jaké byly uvedeny v článku, a získali jsme bílou krystalickou látku v kvantitativním výtěžku. Dle spektroskopické analýzy (NMR), látka **122** byla dostatečně čistá pro další reakci.

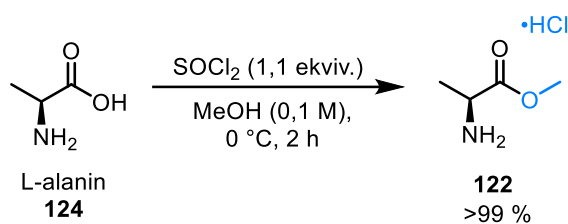
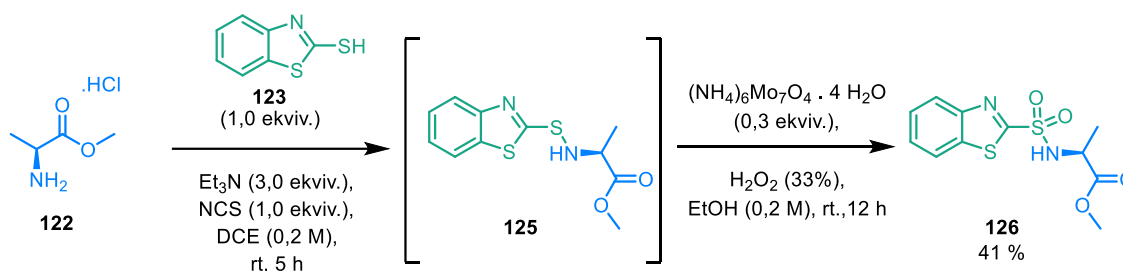


Schéma 3: Příprava intermediátu **122** z *L*-alaninu **124**.

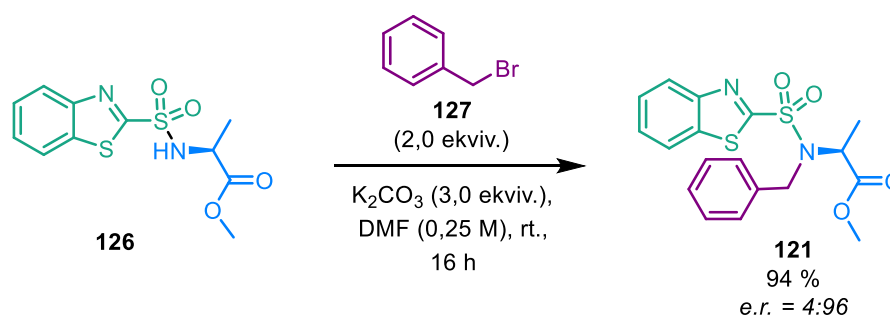
Druhým krokem byla příprava *N*-substituovaného sulfonamidu **126** pomocí dvoukrokové syntézy z látky **122** přes sulfenamidový intermediát **125** (Schéma 4). Tato reakce byla provedena dle postupu, který byl v nedávné době vyvinut v naší skupině.<sup>60</sup> Nejprve dochází k reakci methylester *L*-alaninu **122** s merkaptobenzothiazolem **123** za vzniku sulfenamidu **125** jako žluté olejovité látky. Vznik sulfenamidu **125** jsme si ověřili pomocí  $^1\text{H}$  NMR spektra surové reakční směsi. Vzniklý sulfenamid **125** jsme použili do další

reakce bez další purifikace kvůli jeho velké nestabilitě na SiO<sub>2</sub>. Následná oxidace vzniklé surové reakční směsi se provedla za pomoci H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a katalyzátoru (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 4 H<sub>2</sub>O. Reakce byla ukončena přidáním CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O v poměru 1:1. Surový produkt byl izolován po workupu jako světle žlutá olejovitá látka. Vzniklý produkt nebyl čistý, musela se provést sloupcová chromatografie. Izolovaný čistý produkt **126** byla bílá krystalická látka a výtěžek reakce přes dva kroky byl 41 %.



**Schéma 4:** Dvoukroková syntéza přípravy látky **126** z látky **122**.

Třetím krokem byla bazicky iniciovaná alkylace alkylhalogenidem, jež vedla ke vzniku *N,N*-disubstituovaného sulfonamidu **121** (Schéma 5).<sup>60</sup> Vycházeli jsme ze sulfonamidu **126**, který jsme alkylovali pomocí benzyl bromidu **127** v přítomnosti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Cílová látka **121** byla izolovaná ve formě nažloutlé krystalické látky (94 %, *e.r.* = 4:96). Abychom se ujistili, že stereointegrita produktu v průběhu reakce neutrpěla, byla určena jeho enantioselektivita (racemický produkt byl brán ze zásob skupiny a určení bylo provedeno pomocí HPLC na chirálních nosičích dle dříve (ne mnou) vyvinuté metody).

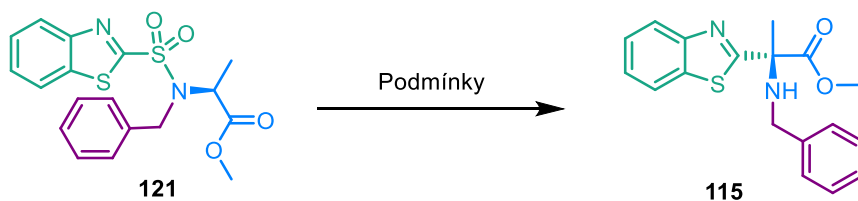


**Schéma 5:** Příprava látky **121** z látky **126**.

Čtvrtým a posledním krokem syntézy je Smilesův přesmyk<sup>65</sup> (Tabulka 1). Tento typ transformace byl v naší skupině poprvé proveden Františkem Zálešákem a následně rozvinut do širšího kontextu Danielem Chrenkem a Jozefem Kristekem (nepublikované

výsledky). Proto jsme měli zjednodušenou pozici při hledání vhodných reakčních podmínek. Zaměřili jsme se na enantioselektivitu této transformace. Otázka zachování homochiralita na nově vytvořeném kvartérní centru je v tomto ohledu extrémně důležitá, jelikož právě tato chiralita by následně generovala chiralitu při organokatalytických reakcích. Zkoušeli jsme vícero reakčních podmínek s cílem pozorovat vznikající enantiomery. Hlavně jsme se zaměřili na vliv reakční teploty a použité nenukleofilní báze (řádky 1-4). Jelikož byly reakce prováděny v 30 mg šaržích, reakce byly hodnoceny pouze z pohledu konverze výchozí látky, jež byla zjištěna pomocí  $^1\text{H}$  NMR spekter surové reakční směsi a z pohledu enantioselektivity reakce, jež byla určena na základě HPLC chromatogramu (Obr. 37) pořízených s využitím chirálních stacionárních fází. Nejlepší reakční podmínky jsou znázorněny v řádku 3. Tyto podmínky byly aplikovány na reakci provedenou z většího množství výchozího sulfonamidu **121** (řádek 5). Surový produkt nebyl čistý, a proto byla provedena chromatografická kolona. Izolovaný čistý produkt **115** byla bílá krystalická látka, výtěžek 79 % a poměr jednotlivých enantiomerů byl 96:4.

**Tabulka 1.** Optimalizace podmínek přípravy látky **115** pomocí Smilesova přesmyku.



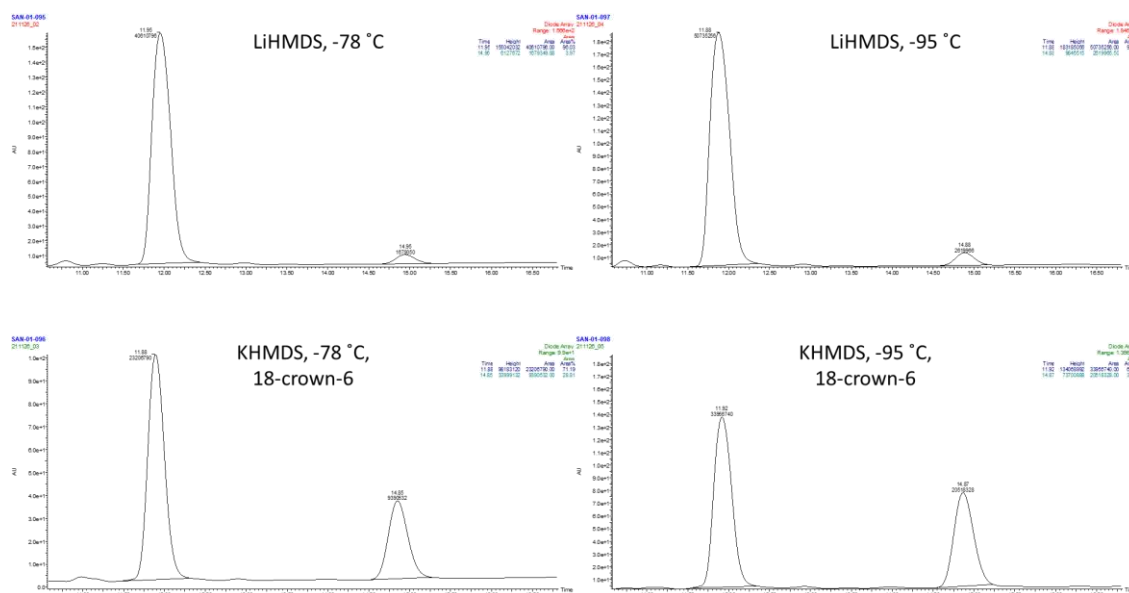
	Reakční podmínky	<i>e.r.</i> <sup>b)</sup>	Izolovaný výtěžek	Konverze látky <b>121</b> <sup>c)</sup>
1.	KHMDS (1,5 ekviv.), 18-crown-6 (2,0 ekviv.), THF, -78 °C, 30 min	71:29	n.d. <sup>a)</sup>	>99 %
2.	KHMDS (1,5 ekviv.), 18-crown-6 (2,0 ekviv.), THF, -95 °C, 30 min	62:38	n.d. <sup>a)</sup>	>99 %
3.	LiHMDS (1,5 ekviv.), THF, -78 °C, 30 min	96:4	n.d. <sup>a)</sup>	>99 %
4.	LiHMDS (1,5 ekviv.), THF, -95 °C, 30 min	95:5	n.d. <sup>a)</sup>	>99 %
5.	<b>121</b> (1,0 ekviv., 1,5 g), LiHMDS (1,5 ekviv.), THF, -78 °C, 30 min	96:4	79 %	>99 %

a) n.d. - nebyl detekován

b) *e.r.* – enantiomerní poměr

c) Dle  $^1\text{H}$  NMR spekter surové reakční směsi





**Obř. 37:** HPLC chromatogramy látky **115** po Smilesově přesmyku za různých podmínek.

## 3.2 Transformace látky **115**

Látka **115** je s největší pravděpodobností organokatalyzátor již sám o sobě (sekundární amin, nebylo testováno), ale my jsme si mysleli, že jeho deriváty by mohly být ještě lepšími organokatalyzátory, díky přítomnosti dalších funkčních skupin, jenž by umožňovaly další koordinaci na substrát. Proto jsme zkusili připravit některé jeho deriváty.

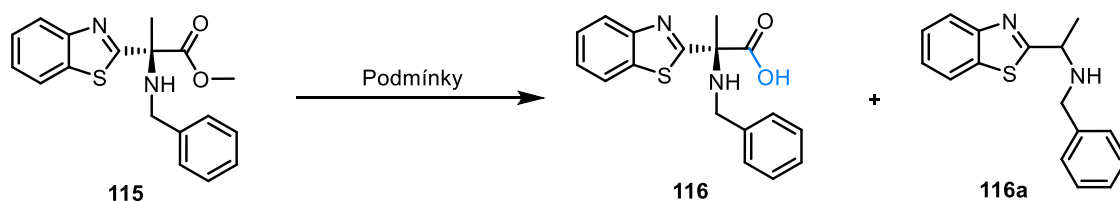
### 3.2.1 Příprava látky **116**

Tento organokatalyzátor by měl fungovat v rámci organokatalýzy jako Brønstedova kyselina. Tedy látka, která katalyzuje reakce pomocí  $H^+$  iontů. Při syntéze organokatalyzátoru **116** (Tabulka 2) jsme se snažili bazicky hydrolyzovat esterovou skupinu na karboxylovou kyselinu pomocí různých bází a v různých rozpouštědlech (řádky 1-5). Problémem bylo, že za jakýchkoliv testovaných podmínek docházelo při zpracování reakční směsi (okyselení) k dekarboxylaci vzniklé karboxylové kyseliny **116** a vznikal nechtěný produkt dekarboxylace, amin **116a**. Abychom dekarboxylaci zabránili, tak jsme se rozhodli reakci ukončit přidávkem pevného  $CO_2$  (řádek 6). I za takto mírných podmínek bohužel došlo k dekarboxylaci produktu **116** na látku **116a**.

Amin **116a**, produkt dekarboxylace, pak v reakčním prostředí vznikal za relativně vysokých výtěžků a v racemické formě. Na základě tohoto poznatku jsme tedy navrhli pravděpodobný mechanismus jeho vzniku (Schéma 6A). Na základě tohoto mechanismu by dekarboxylace byla způsobena při převedení karboxylátu na odpovídající karboxylovou kyselinu a hnací silou by bylo uvolnění sterického pnutí na kvarterním asymetrickém uhlíku.

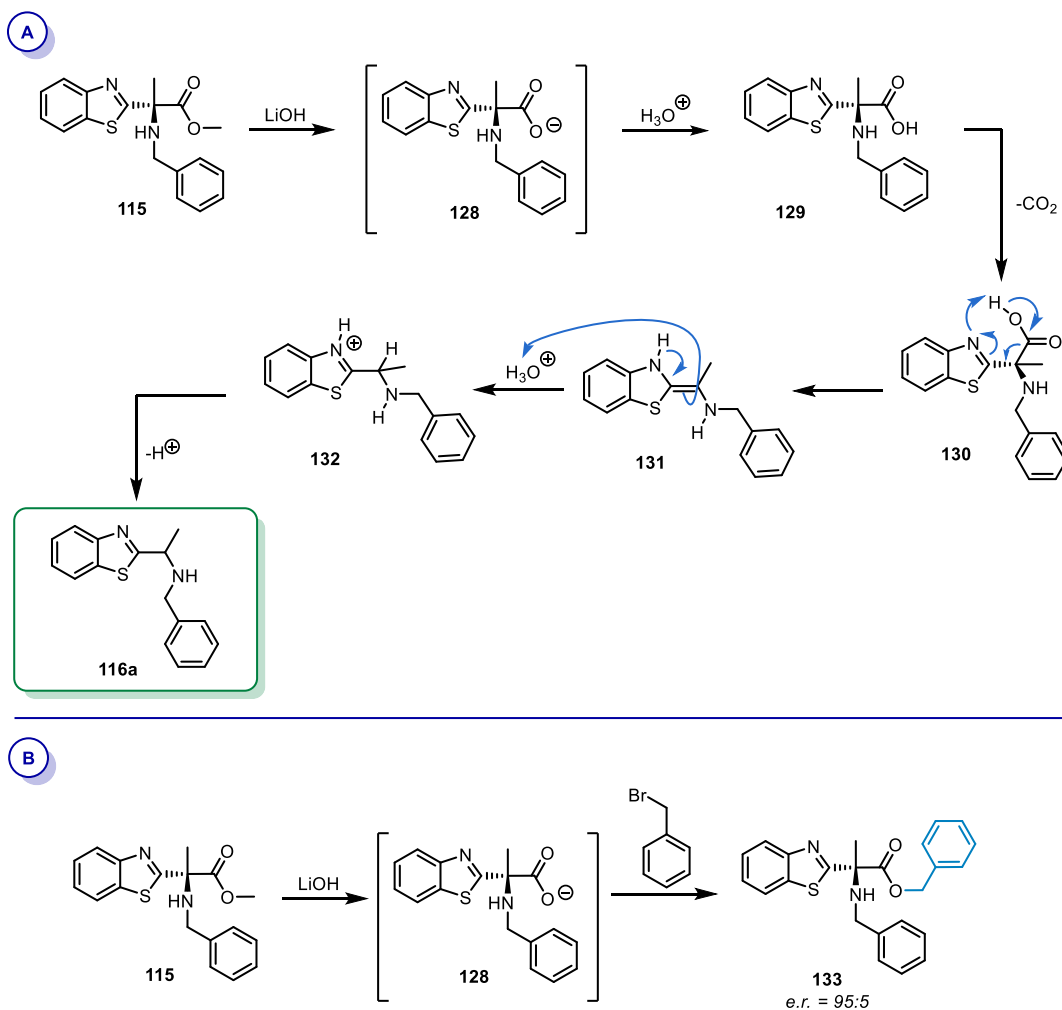
Pokud je náš navržený mechanismus správný, tak generovaný karboxylát **128** je pořád přítomný v reakční směsi jako jediný enantiomer. Abychom tuto hypotézu potvrdili, tak jsem provedla hydrolyzu výchozí látky **115** pomocí LiOH a místo okyselení jsem po vymizení výchozí látky přidala do reakční směsi benzyl bromid (Schéma 6B). Výsledkem reakce pak byla izolace látky **133**. A tento benzyl ester byl izolován v *e.r.* = 95:5.

**Tabulka 2.** Optimalizace podmínek přípravy látky **116** a vedlejšího produktu **116a**.



	Reakční podmínky	Výtěžek látky <b>116</b>	Výtěžek látky <b>116a</b>	<i>e.r.</i> <sup>a)</sup> ( <b>116a</b> )
1.	TMSOK (3,0 ekviv.), THF (0,1 M), rt, 12 h	0 %	73 %	50:50
2.	LiOH (4,4 ekviv.), MeOH (0,1 M), rt, 5 h	0 %	69 %	50:50
3.	NaOH (2,0 ekviv.), H <sub>2</sub> O (0,25 M), 40 °C, 4 h <sup>66</sup>	0 %	74 %	50:50
4.	LiOH (1,5 ekviv.), MeOH/H <sub>2</sub> O (1:3), rt, 3 h <sup>67</sup>	0 %	39 %	50:50
5.	LiOH (3,0 ekviv.), THF/H <sub>2</sub> O (1:2), rt, 3 h <sup>68</sup>	0 %	68 %	50:50
6.	LiOH (4,4 ekviv.), MeOH (0,1 M), CO <sub>2</sub> , rt, 5 h	0 %	0 %	-

a) *e.r.* – enantiomerní poměr



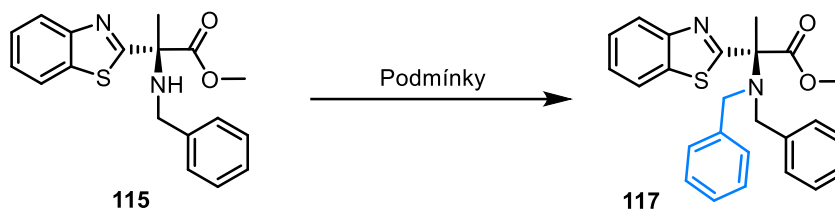
**Schéma 6:** (A) Navržený mechanismus vzniku vedlejšího produktu. (B) *In situ* zachycení generovaného karboxylátu pomocí benzylické skupiny.

### 3.2.2 Příprava látky 117

Látka **117** měla v rámci organokatalýzy fungovat jako silná Lewisova báze (terciární amin). Cílem transformace tedy byla benzylace  $\alpha$ -amino skupiny u látky **115**. Moje pokusy jsou shrnuty v Tabulce 3. V řádku 1 až 4 jsou znázorněny podmínky, kdy jsme se snažili zavést benzylyl pomocí klasické alkylace pomocí benzylbromidu v přítomnosti báze. V přístupu 1 až 3 můžete vidět, že došlo k úplné konverzi výchozí látky **115**, ale produkt nebyl detekován. Vznikly blíže nespecifikované vedlejší produkty. V přístupu 4 nedošlo ani k odreagování výchozí látky. Po těchto neúspěšných pokusech zavést benzylyl na atom dusíku, jsme se rozhodli zkusit zavést benzylyl pomocí reaktivní aminace (řádek 5 a 6). Postupovali jsme podle článku Foley a spol.,<sup>69</sup> kdy jsme použili jako redukční

čínidlo  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  a  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ . Ale ani v tomto případě nedošlo ke vzniku chtěného produktu a nedošlo ani k odreagování výchozí látky.

**Tabulka 3.** Optimalizace podmínek přípravy látky **117** z látky **115**.



	Reakční podmínky	Produkt 117	Konverze látky 115 podle $^1\text{H NMR}^{\text{a)}$
1.	BnBr (2,0 ekviv.), LiHMDS (1,1 ekviv.), THF (0,1 M), 0 °C - rt, 14 h	degradace	>99 %
2.	BnBr (2,0 ekviv.), KHMDS (1,1 ekviv.), THF (0,1 M), 0 °C - rt, 14 h	degradace	>99 %
3.	BnBr (2,0 ekviv.), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3,0 ekviv.), THF (0,1 M), rt, 12 h	degradace	>99 %
4.	BnBr (2,0 ekviv.), KHMDS (2,0 ekviv.), DMF (0,1 M), 0 °C - rt, 24 h	nereagovalo	0 %
5.	Benzaldehyd (2,0 ekviv.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,0 ekviv.), DCM (0,1 M), rt, 20 h <sup>69</sup>	nereagovalo	0 %
6.	Benzaldehyd (2,0 ekviv.), $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (2,0 ekviv.), DCM (0,1 M), rt, 20 h <sup>69</sup>	nereagovalo	0 %

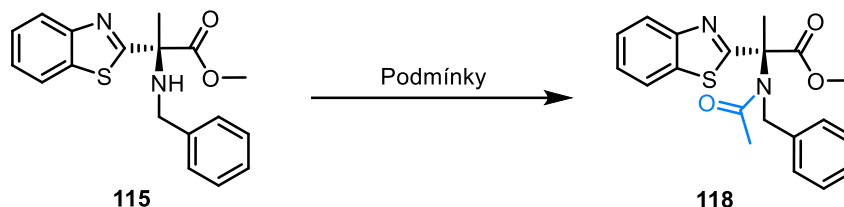
a) Dle  $^1\text{H NMR}$  spekter surové reakční směsi

### 3.2.3 Příprava látky 118

Látka **118** byla připravována jako potenciální acylační činidlo. Při její syntéze jsme se tedy nejprve pokusili zavést acylovou skupinu na atom dusíku (Tabulka 4). Nejdříve jsme zkusili nechat reagovat výchozí látku **115** s acetylchloridem v přítomnosti  $\text{Et}_3\text{N}$  (řádek 1). Tímto přístupem se nám podařilo připravit látku **118** ve výtěžku 27 %. Produkt se nám podařilo připravit i podruhé, ovšem v mnohem menším výtěžku. Následně se mi už nepodařilo reprodukovat tuto reakci, pro nás zatím z neznámých důvodů. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli vyzkoušet acylační reakci pomocí kyselých katalyzovaných reakčních podmínek. Inspirovali jsme se v literatuře,<sup>70</sup> kde se využívá na acylaci

katalyzátor  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$ . My jsme provedli reakci za použití  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  v  $\text{CH}_3\text{CN}$  a bázi DTBMP či 2,6-lutidinu (řádek 2 a 3). Ale ani za těchto podmínek se nám nepodařilo získat požadovaný produkt. Nakonec jsme zkusili reakci acetanhydridu v přítomnosti  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (řádek 4), ale opět bezúspěšně, v reakční směsi byla přítomna pouze výchozí látka.

**Tabulka 4.** Optimalizace podmínek přípravy látky **118** z látky **115**.



	Reakční podmínky	Výtěžek produktu <b>118</b>	Poznámka
1.	Acetylchlorid (2,0 ekviv.), DCM (0,1 M), $\text{Et}_3\text{N}$ (5,0 ekviv.), 0 °C - rt, 2 h	27 %	31 % <b>115</b> izolováno
2.	Acetanhydrid (3,0 ekviv.), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1,0 ekviv.), DTBMP (3,0 ekviv.), $\text{CH}_3\text{CN}$ (1 M), rt, 2 dny	n.d. <sup>a)</sup>	nereagovalo
3.	Acetanhydrid (3,0 ekviv.), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1,0 ekviv.), 2,6-lutidin (3,0 ekviv.), $\text{CH}_3\text{CN}$ (1 M), rt, 2 dny	n.d. <sup>a)</sup>	nereagovalo
4.	Acetanhydrid (10,0 ekviv.), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2,0 ekviv.), $\text{Et}_2\text{O}$ (0,1 M), rt, 24 h	n.d. <sup>a)</sup>	nereagovalo

a) n.d. - nebyl detekován

### 3.2.4 Příprava látky **119** a **120**

Další motiv, který jsem se rozhodla prozkoumat, byly potenciální bidentátní katalyzátory odvozené od látky **115**, aminoalkoholy **119** a **120**. Při syntéze látky **119** (Schéma 7A) jsme se snažili o adici fenylu na esterovou funkční skupinu pomocí fenyl lithia generovaného z fenyl bromidu a *t*-BuLi. PhLi je díky velmi polární vazbě mezi C a Li silně bazické a také nukleofilní, v této reakci vystupuje jako silný nukleofil, který se aduje na elektrofilní polární násobnou vazbu karbonylu za vzniku alkoholu. V našem případě ke vzniku požadovaného alkoholu **119** bohužel nedošlo, i když došlo k úplné konverzi výchozí látky. Vznikly vedlejší produkty, které se nám nepodařilo identifikovat. Látku **120** (Schéma 7B) jsme se pokusili připravit dvoukrokovou redukcí esterové skupiny na alkohol, vycházeli jsme podle postupu z literatury.<sup>71</sup> V literatuře je popsána redukce

esterové skupiny na alkohol pomocí DIBAL-H. Je uvedeno, že redukce probíhá bez problémů. Tak jsme zkusili redukci pomocí DIBAL-H, podle  $^1\text{H}$  NMR spektra jsme zjistili, že vzniká aldehyd ale že v reakční směsi jsou přítomné další neznámé vedlejší produkty. Bohužel ani stopy chtěného alkoholu jsme nezaznamenali. Připravenou vzniklou reakční směs jsme se tedy rozhodli ponechat reagovat s  $\text{NaBH}_4$ , abychom dokončili konverzi aldehydu na alkohol. Ani tentokrát jsme nebyli úspěšní, protože aldehyd sice zcela odreagoval, ale cílený alkohol **120** v reakční směsi naprosto chyběl. Vznikaly pouze blíže nespecifikované vedlejší produkty. Pokusili jsme se vzniklé produkty izolovat pomocí sloupcové chromatografie, ale bez úspěchu. Došlo k degradaci.

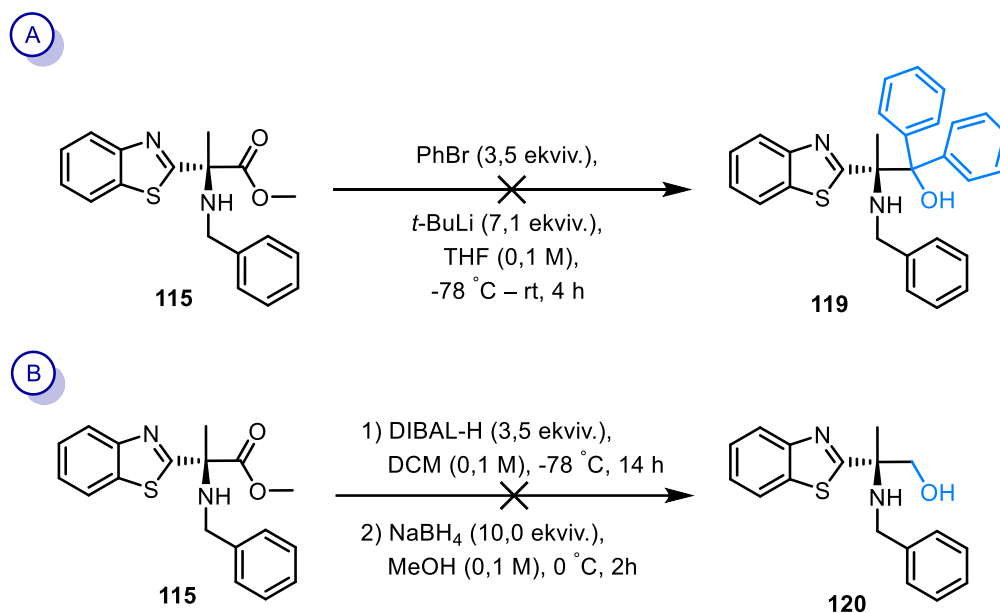


Schéma 7: (A) Příprava látky **119** a (B) příprava látky **120**.

Po těchto problematických a neúspěšných snahách o modifikaci methylesteru **121**, jsme se rozhodli zkusit, jako výchozí látku pro přípravu organokatalyzátorů, Weinrebův amid **134**, který by měl být o něco reaktivnější (Schéma 8).

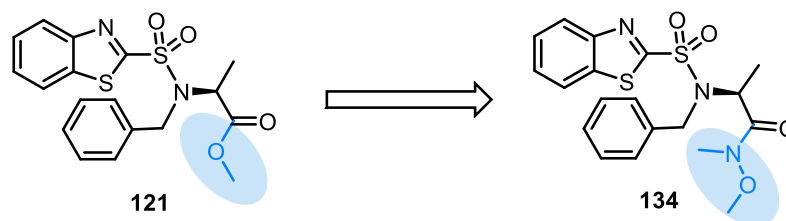


Schéma 8: Výměna methylesteru **121** za Weinrebův amid **134**.

## 3.3 Syntéza Weinrebova amidu, látky 105

### 3.3.1 Retrosyntéza klíčové látky 105

Intermediát **105** byl navržen jako reaktivnější obdoba esteru **115**. Paralelně jsme připravili totožnými reakcemi i jiné deriváty Weinrebova amidu, abychom zjistili, jestli lze připravit Weinrebův amid i s jinými heteroaryl a aryl substituenty, ale o tom o chvíli později. Nejprve si povíme, jak připravíme klíčový intemediát **105**. Retrosynteticky (Schéma 9) lze celou syntézu shrnout ve dvou základních krocích. První z pohledu retrosyntézy je Smilesův přesmyk, který nám umožní připravit látku **105** ze sulfonamidu **134**. Tento sulfonamid **134** byl připraven pomocí Fukuyama-Mitsunobu reakce iniciované pomocí mikrovlnného záření z odpovídajícího Weinrebova amidu **135** a připraveného sulfonamidu **136**.

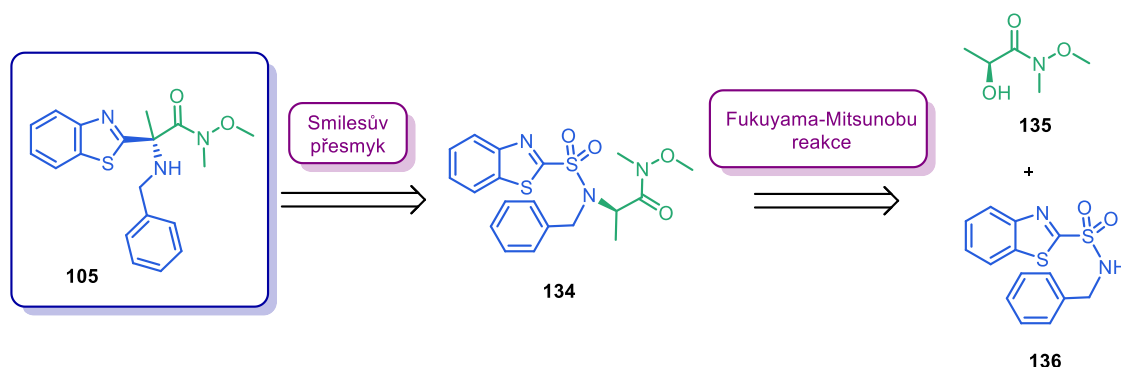
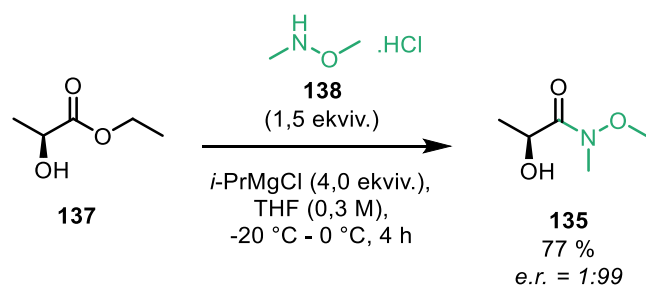


Schéma 9: Retrosyntéza látky **105**.

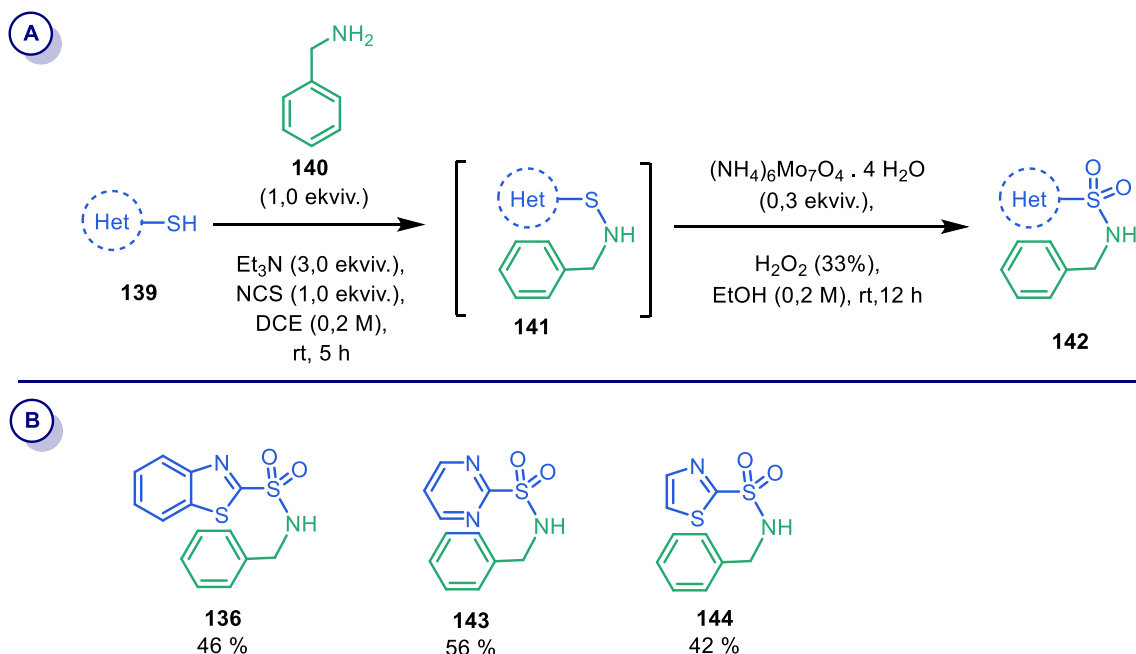
### 3.3.2 Jednotlivé kroky syntézy

Příprava látky **105** je čtyř kroková. Prvním krokem je syntéza prvního intermediátu **135** (Schéma 10). Nejprve jsme zkusili připravit tuto látku reakcí podle publikace od Ghoshe a spol.,<sup>72</sup> kde připravili látku **135** pomocí *N,O*-dimethylhydroxylaminu a *i*-PrMgCl při teplotním rozmezí od -20 °C do 0 °C. Uvádí, že reakce beží v 86% výtěžku. Reakci jsme provedli za totožných podmínek jak bylo uvedeno v článku. Reakce proběhla do 4 hodin s výtěžkem 77 % a *e.r.* = 1:99. Výsledný produkt byl izolován ve formě nahnědlé olejovité látky, jež byla dostatečně čistá pro další krok.



**Schéma 10:** Příprava látky **135** z látky **137**.

V druhém kroku jsme si připravili *N*-substituovaný sulfonamid **136** (Schéma 11B) pomocí obecné dvoukrokové syntézy (Schéma 11A)<sup>60</sup> přes sulfenamidový intermediát z merkaptobenzothiazolu (reakce popsána podrobněji v kapitole 3.1.2). Vzniklý produkt byl purifikován pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu. Izolovaný čistý produkt **136** byl izolován ve formě bílé krystalické látky, a výtěžek po dvou krocích byl 46 %. Následně jsme si podle reakce ve schématu 11A připravili ještě dva deriváty sulfonamidu, látku **143** a **144** (Schéma 11B). U látky **143** jsme jako výchozí látku využili 2-merkaptopyrimidin a výsledný sulfonamid **143** byl izolován v 56 % výtěžku po dvou krocích. Sulfonamid **144** byl připraven z merkaptobenzothiazolu ve formě žluté krystalické látky a ve výtěžku 42 %.

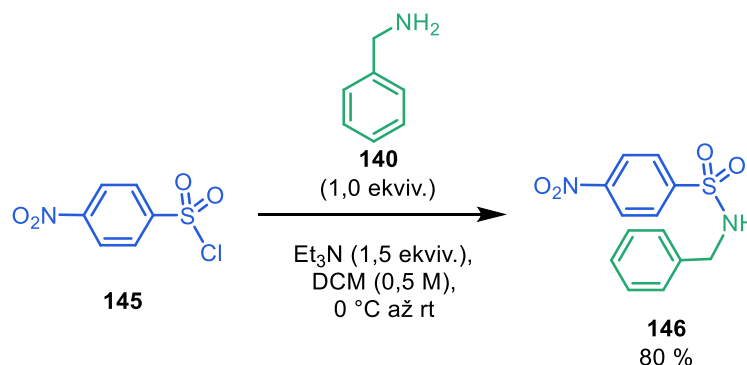


**Schéma 11:** (A) Obecná dvoukroková syntéza *N*-substituovaného heteroaryl sulfonamidu.

(B) Připravené sulfonamidy pomocí dvoukrokové syntézy.

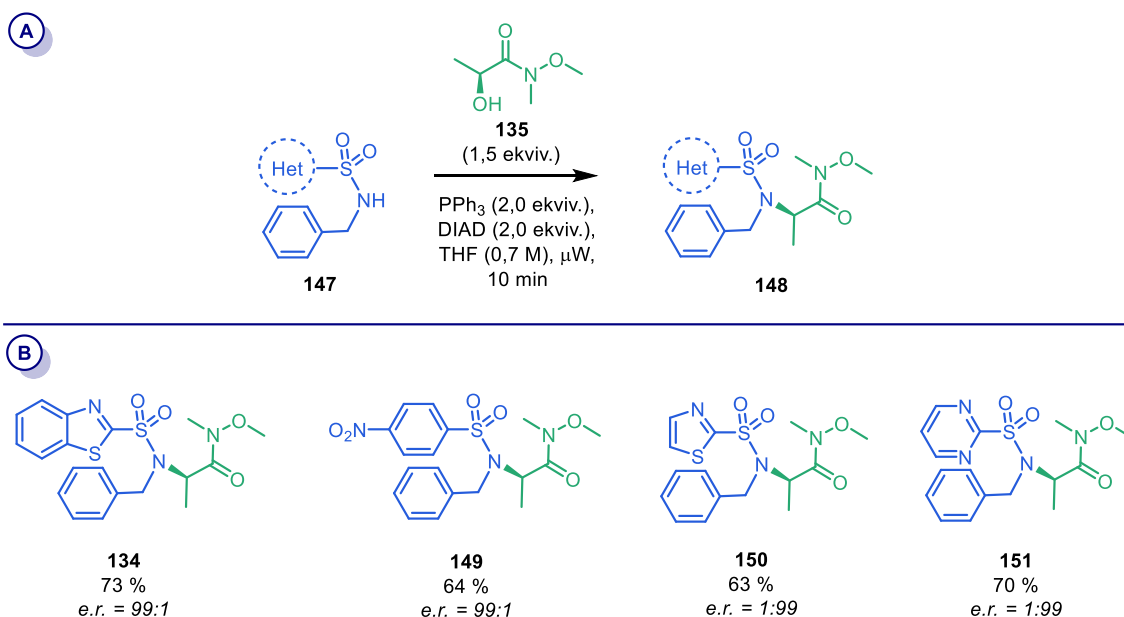


Dále jsme si připravili ještě jeden derivát *N*-substituovaného aryl sulfonamidu, látku **146**. Látku **146** byla syntetizována podle literatury,<sup>73</sup> kde se vychází ze sulfonyl chloridu a aminu v přítomnosti Et<sub>3</sub>N s výtěžky 25 – 90 %. Aplikovali jsme dané reakční podmínky na naše substráty (Schéma 12) a podařilo se nám připravit požadovaný produkt **146** ve výtěžku 80 %.



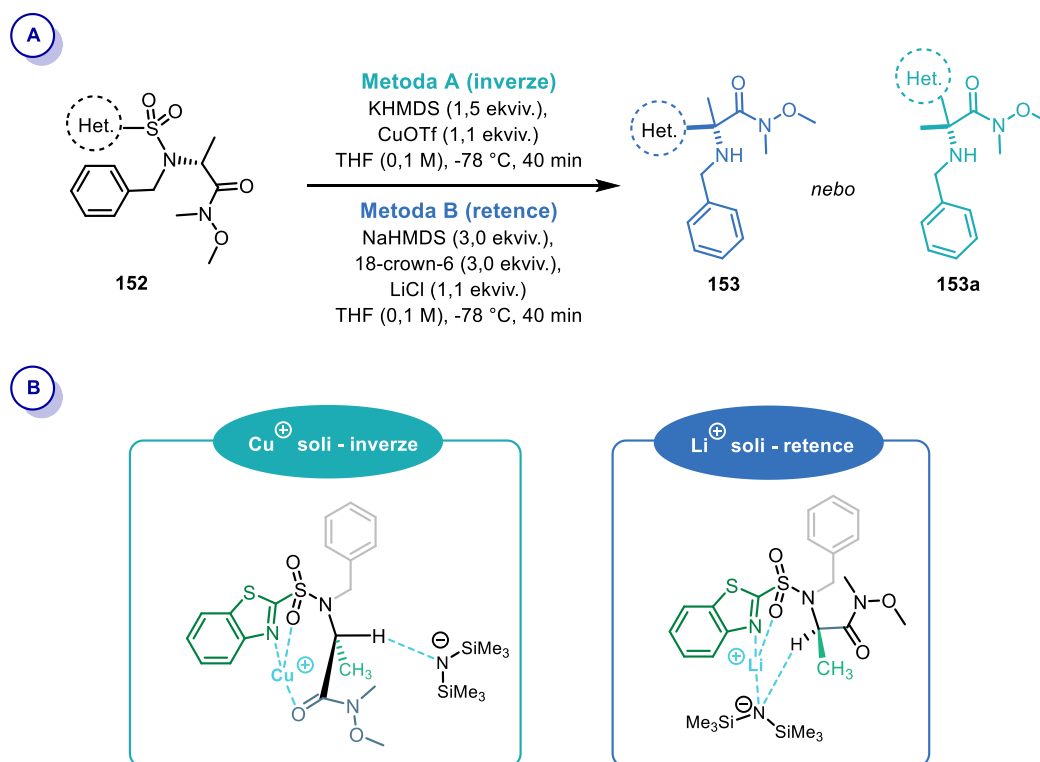
**Schéma 12:** Příprava látky **146** z látky **145**.

A když už jsme měli připravené *N*-substituované sulfonamidy, vrhli jsme se na třetí krok syntézy, přípravu cílových Weinrebových amidů aminokyselin. Ve třetím kroku jsme připravovali *N,N*-disubstituované sulfonamidy pomocí Fukuyama-Mitsunobu reakce iniciované mikrovlnným zářením (Schéma 13A).<sup>60</sup> Přípravu *N,N*-disubstituovaného sulfonamidu vám nastíním na látce **134** (klíčový intermediát). Při syntéze látky **134** jsme vycházeli z *N*-substituovaného sulfonamidu **136**, který jsme dali spolu s THF do speciální kyvety určené do mikrovlnného reaktoru. Následně jsme přidali látku **135**, DIAD a PPh<sub>3</sub>. Takto vzniklou směs jsme vložili do mikrovlnného reaktoru a nechali 10 minut reagovat. Vzniklá směs se odpařila na RVO a jelikož surová reakční směs obsahovala zbytky DIADu a PPh<sub>3</sub> provedla se purifikace pomocí sloupcové chromatografie na SiO<sub>2</sub>. Produkt **136** byl izolován jako bílá krystalická látka ve výtěžku 73 % a ve formě jediného enantiomeru (*e.r.* = 99:1). Stejným způsobem se připravily i látky **149**, **150** a **151** (Schéma 13B).



**Schéma 13:** (A) Obecná Fukuyama-Mitsunobu reakce. (B) Připravené deriváty.

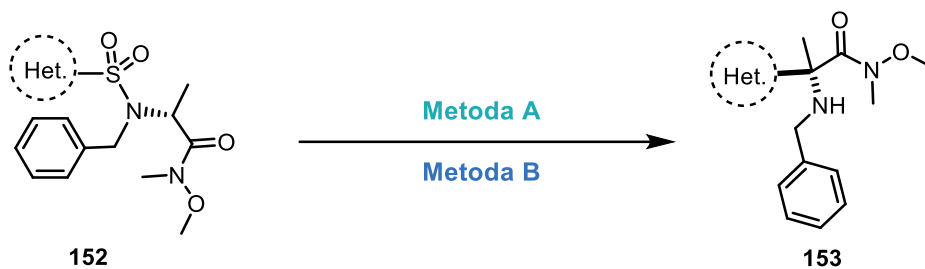
Ve čtvrtém a zároveň posledním kroku se provedl Smilesův přesmyk.<sup>65</sup> V naší výzkumné skupině se tomuto bází-mediovanému přesmyku aktivně věnovali Daniel Chrenko a Jozef Kristek (zatím nepublikovaná práce). Přišli na to, že přenos chirální informace je v tomto konceptu založen na konceptu paměti chiralit. Proto tato transformace probíhá se zachováním nebo inverzí stereochemie na nově vzniklém kvarterním centru. Z toho plyne, že z jedné homochirální látky mohou vzniknout oba dva enantiomery, jen záleží na podmínkách reakce. Přišli na dvě metody, kdy každá nám dá jiný enantiomer. Metoda (A) využívá bázi KHMDS a aditivum CuOTf při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , metoda (B) využívá bázi NaHMDS, 18-crown-6 a LiCl při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Schéma 14A). Metoda (A) obsahuje reakční podmínky kdy dochází právě k inverzi stereochemie a metoda (B) obsahuje reakční podmínky, jež vedou k retenci stereochemie. Předpoklad proč reakce běží právě tak jak běží je znázorněn na příkladové látce **134** ve schématu 14B.



**Schéma 14:** (A) Dvě metody pro přípravu dvou enantiomerů z jedné homochirální látky.  
 (B) Navržené tranzitní stavy, jež vedou k pozorovaným produktům.

Následně jsme se rozhodli tyto dvě metody vyzkoušet na našich připravených *N,N*-disubstituovaných sulfonamidech (Tabulka 5). Doufali jsme, že se nám podaří připravit minimálně jeden enantiomer od každé výchozí látky. Jak můžete vidět v tabulce 5, nebyly všechny výchozí látky dostatečně reaktivní, aby se povedl Smilesův přesmyk. V řádku 1 a 2 můžete vidět, že se výchozí látka povedla přesmyknout pouze za použití metody B. Při pokusu provést přesmyk podle podmínek v metodě A, nedošlo ani k odreagování výchozí látky. V řádku 3 je znázorněno, že dochází při obou metodách k plné konverzi výchozí látky, avšak nedochází ke vzniku cíleného produktu, nýbrž ke vzniku vedlejších, blíže nespécifikovaných produktů. Ve 4. řádku můžete vidět, že ani jedna metoda nevedla k přípravě požadovaného produktu, zde nedošlo ani ke zreagování výchozí látky. Zjistili jsme, že tyto metody nejsou moc vhodné pro naše připravené substráty. Ale cílový Weinrebův amid **105** se nám povedlo připravit.

**Tabulka 5.** Smilesův přesmyk – příprava dvou enantiomerů z jedné homochirální látky.

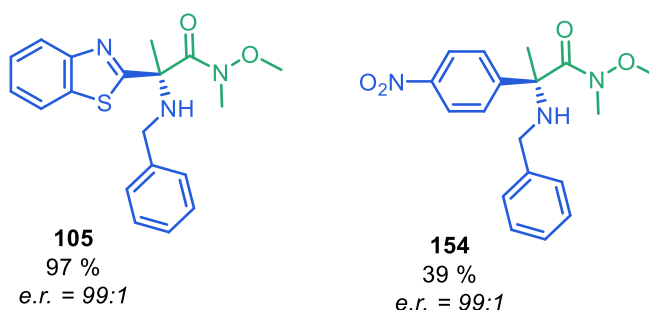


Het.	Metoda A		Metoda B	
	Konverze výchozí látky <sup>a)</sup>	Výtěžek produktu	Konverze výchozí látky <sup>a)</sup>	Výtěžek produktu
1.	0 %	n.d. <sup>b)</sup>	>99 %	97 %
2.	0 %	n.d. <sup>b)</sup>	86 %	39 %
3.	>99 %	n.d. <sup>b)</sup>	>99 %	n.d. <sup>b)</sup>
4.	0 %	n.d. <sup>b)</sup>	0 %	n.d. <sup>b)</sup>

a) Dle <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi

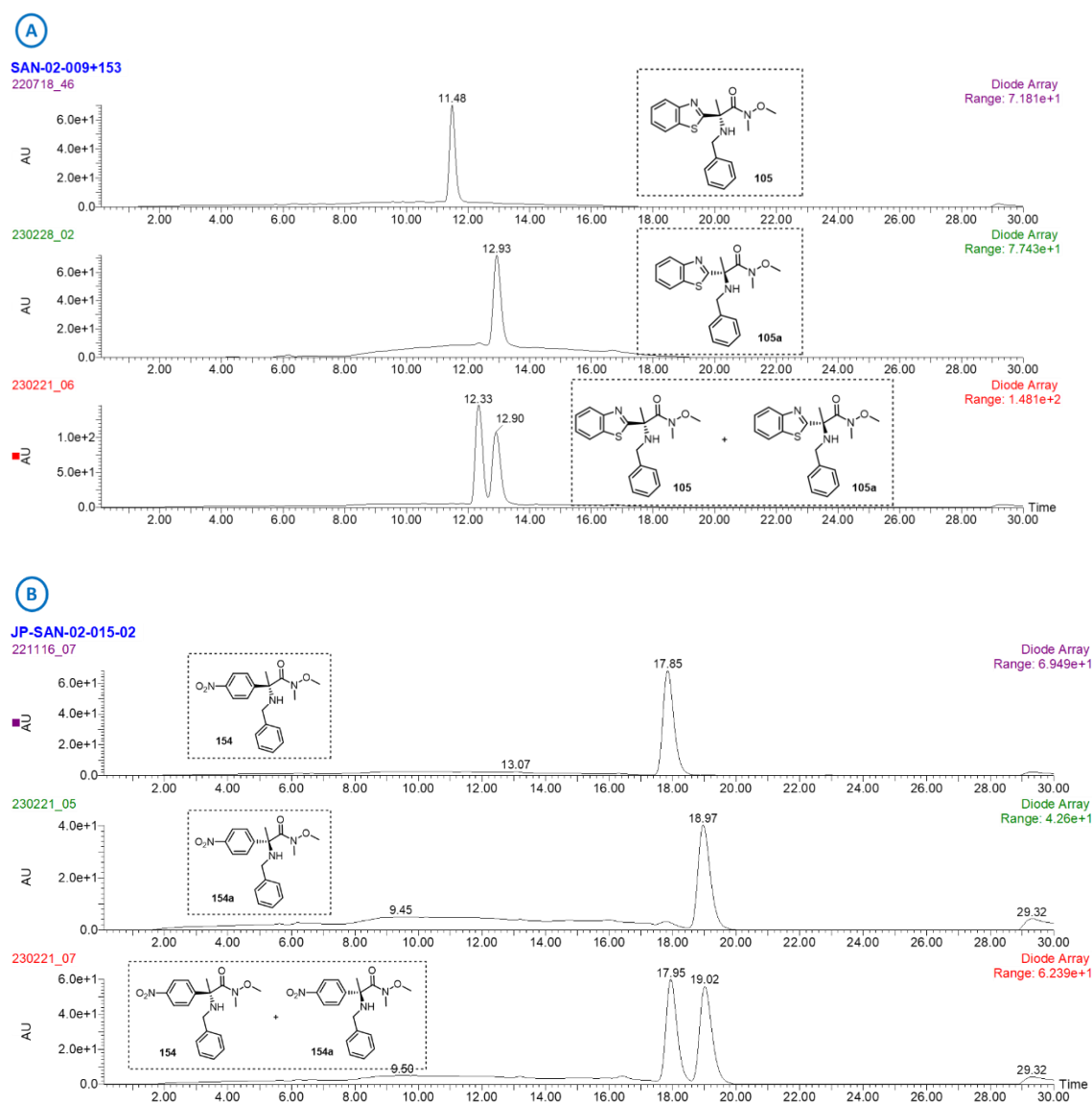
b) n.d. – nebyl detekován

Pomocí Smilesova přesmyku se nám povedlo připravit dva cílové Weinrebovy amidy, látku **105** (pro nás klíčový, bude použit do dalších reakcí jako výchozí látka) a látku **154** (Schéma 15). Látka **105** byla izolována jako bílá krystalická látka s výtěžkem 97 % a *e.r.* = 99:1. Látka **154** byla izolována jako nažloutlá olejovitá látka s výtěžkem 39 % a *e.r.* = 99:1.



**Schéma 15:** Připravené látky **105** a **154** pomocí Smilesova přesmyku.

Jelikož se nám u obou látek povedlo připravit pouze jeden enantiomer a na měření enantiomerního poměru potřebujeme oba dva enantiomery (příprava racemické směsi), abychom si byli na 100 % jistí, že oba dva enantiomery nelezou v jednom píku. Připravili jsme si i druhý enantiomer stejnou syntetickou cestou, jen jsme vycházeli z opačného enantiomeru látky **137**. Na obrázku 38A jsou znázorněny HPLC chromatogramy jednotlivých připravených látek **105** a **105a** (enantiomer) a jejich „racemické“ směsi (poměr látek 1:1). Na obrázku 38B je znázorněn HPLC chromatogram pro látky **154**, **154a** a jejich „racemickou“ směs.



**Obr. 38:** (A) HPLC chromatogramy látky **105**, **105a** a jejich racemické směsi. (B) HPLC chromatogramy látky **154**, **154a** a jejich racemické směsi.

Dále jsme chtěli zkusit, jestli nepůjde intermediát **105** připravit přímou reakcí z látky **115** (Schéma 16). Jelikož methyl ester **115** jde připravit (benzothiazol je nahrazen jiným heterocyklem), tak benzylna dusíku může být také nahrazen jiným alkyl, aryl nebo heteroaryl substituentem. Tento postup by nám tak umožnil připravovat cílové molekuly před přesmykem v mnohem širší rozmanitosti a umožnil by tak snadnější přístup k jiným derivátům. Zkusili jsme tedy nejprve podrobit substrát **105** klasickým podmínkám přípravy Weinrebova amidu pomocí *N,O*-dimethyl hydroxylaminu a *i*-PrMgCl.<sup>72</sup> Za těchto podmínek se nám příprava látky **105** nepovedla, došlo k degradaci výchozí látky za vzniku blíže nespecifikovaných vedlejších produktů.

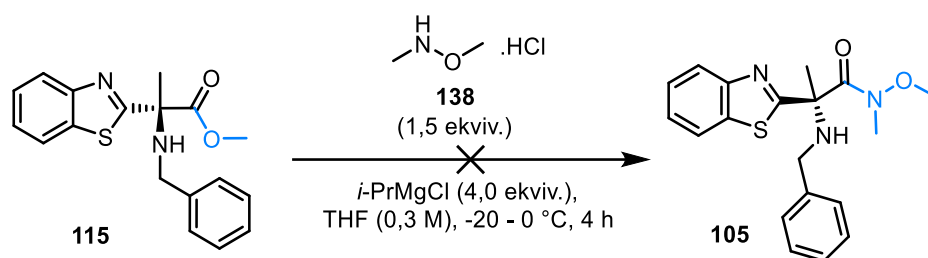
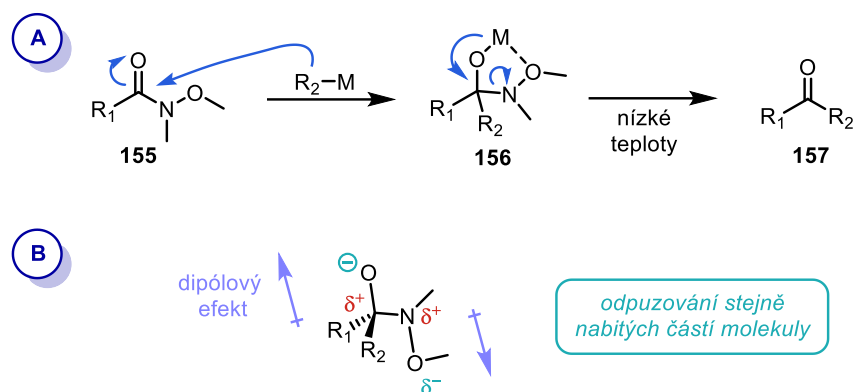


Schéma 16: Příprava látky **105** z látky **115**.

### 3.4 Transformace látky **105**

Když už jsme měli v rukou Weinrebův amid **105** rozhodli jsme se ho transformovat na jeho deriváty. Weinrebův amid je známý jako výchozí látka pro syntézu ketonů.<sup>74</sup> Hlavní výhodou této metody oproti adici organokovových činidel na typičtější acylové sloučeniny je, že se vyhýbá běžnému problému nadměrné adice (vstupující skupiny se adují několikanásobně) až vznikne odpovídající alkohol, nikoliv keton). Proto je Weinrebův amid organickými chemiky běžně používán jako spolehlivá metoda syntézy ketonů. Weinreb a Nahm navrhli reakční mechanismus (Schéma 17A),<sup>74</sup> který vysvětluje selektivitu reaktivity Weinrebova amidu. Jejich návrh spočíval v tom, že tetraedrický meziprodukt **156**, který vzniká v důsledku nukleofilní adice organokovovým činidlem, je stabilizován chelatací z methoxyskupiny. Tento meziprodukt **156** je stabilní pouze při nízkých teplotách. Tato hypotéza se, ale ukázala jako chybná (*O-tert*-butyl Weinrebův amid je také selektivní, i když u něj nemůže docházet k žádné chelataci) a nyní je obecně přijímán model založený na dipól-dipól interakcích jako ten správný (Schéma 17B).



**Schéma 17:** (A) Weinrebem navržený reakční mechanismus vzniku ketonu. (B) V dnešní době přijímaný model založený na dipól-dipól interakcích.

My jsme se rozhodli zkusit adici organolithných sloučenin na náš Weinrebův amid **105**. Nejprve (Schéma 18A) jsme se rozhodli zkusit adici fenyl lithia za vzniku ketonu **158**. Při této reakci jsme si nejprve pomocí PhBr a *t*-BuLi vygenerovali PhLi, které se následně adovalo na karbonyl amidu. Cílového produktu, ketonu **158**, jsme se bohužel nedočkali a při 100% konverzi výchozí látky jsme pozorovali pouze tvorbu dvou vedlejších produktů, jež byly později identifikovány jako látky **106** a **160**. Obdobně se nám vedlo při reakci amidu **105** s methyl lithiem (Schéma 18B). Zajímavé bylo, že i v tomto případě vznikaly stejné vedlejší produkty, látky **106** a **160**. Logicky fenyl lithium stejně jako MeLi reagovali při reakci jako báze a nikoliv jako nukleofily (nedošlo k zabudování fenylu respektive methylu do finální molekuly).

Zde bych se chtěla pozastavit na identifikaci vedlejších produktů, látek **106** a **160** (Schéma 18C). Zatímco v případě látky **160**, která vzniká jako racemická směs (*e.r.* = 51:49) nebylo při její identifikaci velkých pochyb, u látky **106**, jež vznikla jako chirálně čistá látka (*e.r.* = 98:2) tomu tak nebylo. Po dlouhé práci (Produkt **106** byl identifikován podle naměřených <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spekter, 2D spekter, HRMS, IČ a hlavně porovnáním spekter s literaturou.) jsme této sloučenině přiřkli strukturu odpovídající 1,2-diazetidín-3-onovému kruhu. Z pohledu korelace s obdobnými látkami známými z literatury, jsme si byli téměř 100% jisti, že daná struktura odpovídá tomuto skeletu. Pro jistotu jsme se ale začali snažit vypěstovat monokrystal vhodný pro rentgenovou strukturní analýzu. Ale o tom až na konec mé diplomové práce, neb vhodný krystal se Mgr. Chrenkovi povedlo připravit až dva týdny před odevzdáním mé diplomové práce. Mě se totiž monokrystal vypěstovat nepovedlo.

Mezitím jsme se při hledání obdobných 1,2-diazetidín-3-onových struktur z literatury dozvěděli, že tento strukturní motiv je (a) celkem neznámý, (b) považovaný za aza analoga  $\beta$ -laktamových antibiotik a (c) některé jeho deriváty působí jako silné inhibitory serinové hydrolázy (více popsáno v kapitole 2.2).

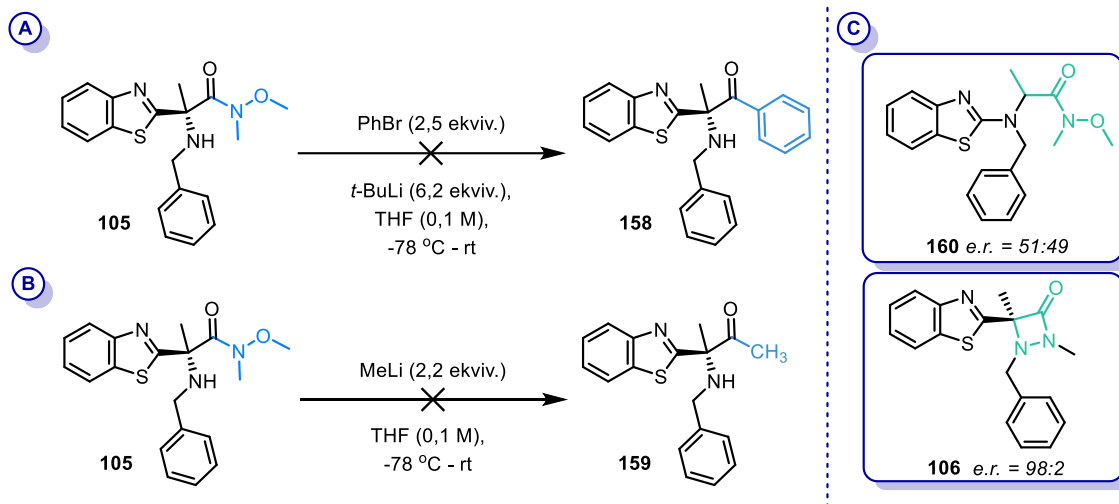


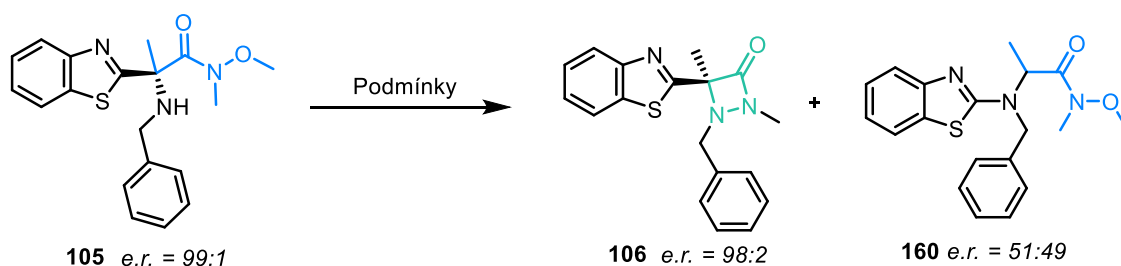
Schéma 18: Příprava ketonu (A) **158** a (B) **159** z látky **105**. (C) Vedlejší produkty reakce.

### 3.4.1 Příprava 1,2-diazetidín-3-onu

Po zjištění, že jsou 1,2-diazetidín-3-ony slibné strukturní motivy jsme se zaměřili na optimalizaci podmínek jejich syntézy (Tabulka 6). Cílem této optimalizace bylo připravit látku **106** jako jediný produkt reakce a ve vysokém výtěžku. Jelikož optimalizační reakce byly prováděny v 30 mg šaržích reakce byly hodnoceny pouze z pohledu vzniku cíleného produktu **106**, vedlejšího produktu **160** anebo přítomnosti výchozí látky **105**. Určení přítomnosti jednotlivých komponent bylo provedeno pomocí  $^1\text{H}$  NMR spekter surových reakčních směsí, ale kvantitativní determinace nebyla provedena, protože se nepoužila metoda vnitřního standardu. Zkoušeli jsme různé podmínky, ale zjistili jsme, že nejdůležitější roli hraje teplota a přítomnost soli. Když chceme získat produkt **106**, tak musíme použít lithnou nebo zinečnatou/cínatou/hořečnatou sůl a reakční směs rychle ohřát z -78 °C na RT (řádky 17-20). Vedlejší produkt **160** vzniká, když reakce běží za nízké teploty a bez přídavku aditiv (řádky 15 a 16). Ovšem vedlejší produkt **160** vzniká i s přídavkem aditiv, pokud reakce běží za nízkých teplot (nedojde k rychlému ohřevu). Při extrémně nízké teplotě -95 °C nedochází ani k odreagování výchozí látky (řádek 13).



**Tabulka 6.** Optimalizace reakčních podmínek syntézy látky **106**.



	Reakční podmínky	Produkt <b>106<sup>a)</sup></b>	Vedlejší produkt <b>160<sup>a)</sup></b>	Výchozí látka <b>105<sup>a)</sup></b>
1.	PhBr (1,5 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (4,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	✓	✓	-
2.	PhBr (2,5 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (6,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
3.	CH <sub>3</sub> Li (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
4.	CH <sub>3</sub> Li (2,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
5.	KHMDS (1,5 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
6.	BF <sub>3</sub> -OEt <sub>2</sub> (2,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
7.	LiCl (1,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
8.	LiCl (2,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	✓	✓	-
9.	LiCl (3,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
10.	LiCl (5,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
11.	LiCl (10,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
12.	LiCl (2,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (30 min)	-	✓	-

	Reakční podmínky	Produkt 106 <sup>a)</sup>	Vedlejší produkt 160 <sup>a)</sup>	Výchozí látka 105 <sup>a)</sup>
13.	LiCl (2,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -95 °C (5 h)	-	-	✓
14.	LiCl (1,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h) pak rt (30 min)	✓	✓	-
15.	<i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (1 h)	-	✓	-
16.	<i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (5 min) pak 20 °C (1 h)	-	✓	-
17.	LiCl (1,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (5 min) pak 20 °C (1 h)	✓	-	-
18.	ZnCl <sub>2</sub> (1,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (5 min) pak 20 °C (1 h)	✓	-	-
19.	SnCl <sub>2</sub> (1,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (5 min) pak 20 °C (1 h)	✓	-	-
20.	MgCl <sub>2</sub> (1,0 ekviv.), <i>t</i> -BuLi (1,2 ekviv.), THF (0,1 M), -78 °C (5 min) pak 20 °C (1 h)	✓	-	-

a) Dle <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi

Tyto poznatky nás pak dovedli k návrhu reakčních mechanismů reakce (Schéma 19). Předpokládáme, že *t*-BuLi při -78 °C deprotonuje nejkyselější vodík v systému (N-H) za vzniku aniontu **161**. Pokud není přítomna sůl (aditivum) tak dochází k intramolekulární ipso-substituční reakci na BT-heterocyklu za vzniku enolátu **163**. Jeho protonací následně vzniká látka **160**. Protonace achirálního enolátu může probíhat z obou stran a proto je produkt **160** izolován jako racemická směs. Pokud je ovšem přítomna sůl, tak si myslíme, že dochází k aktivaci methoxy skupiny jako dobře odstupující skupiny. Jako důsledek pak s velkou pravděpodobností dochází k nukleofilní substituci a vzniku nové vazby N-N rychleji než k intramolekulární adici na benzothiazolový kruh.

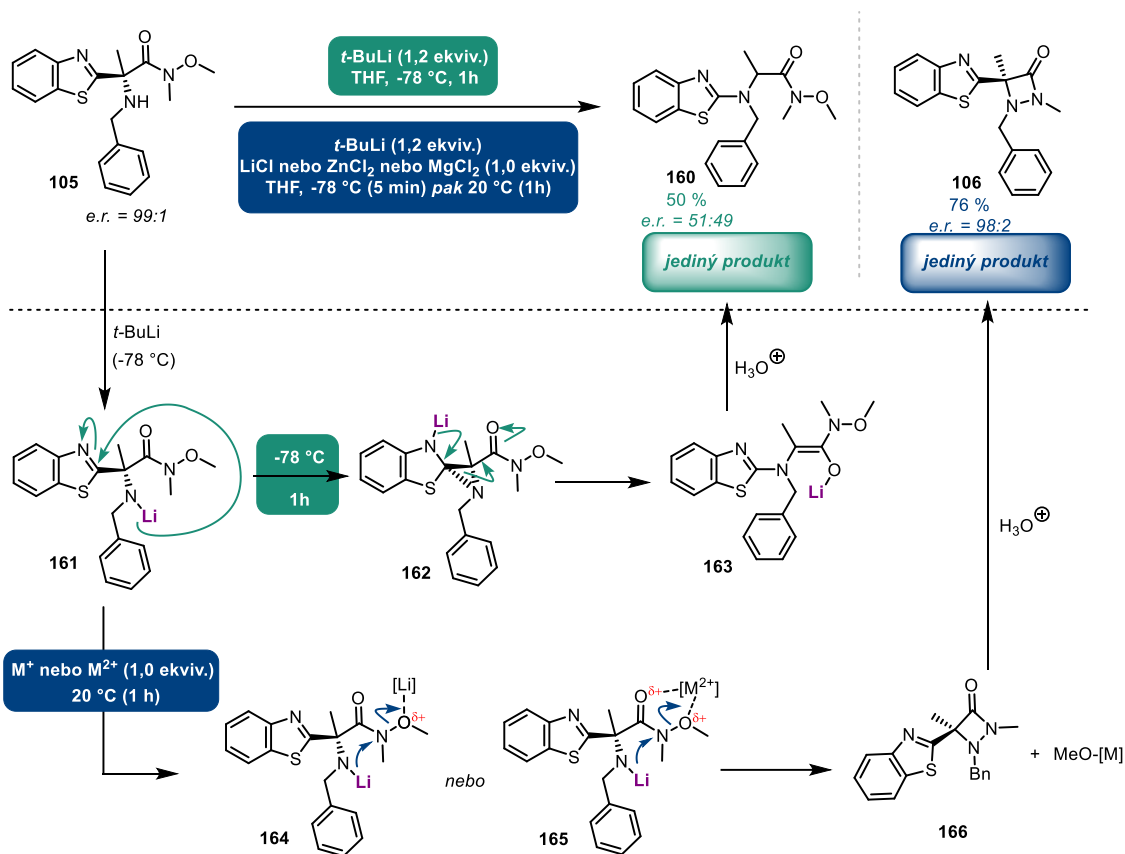
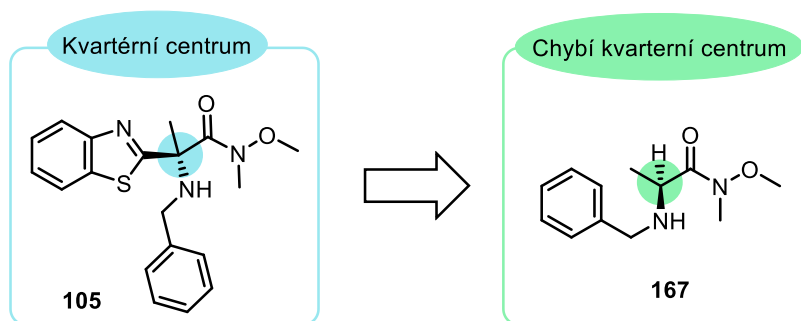


Schéma 19: Navržený mechanismus vzniku produktu **106** a vedlejšího produktu **160**.

### 3.5 Směrem k požadovanému 1,2-diazetidín-3-onu

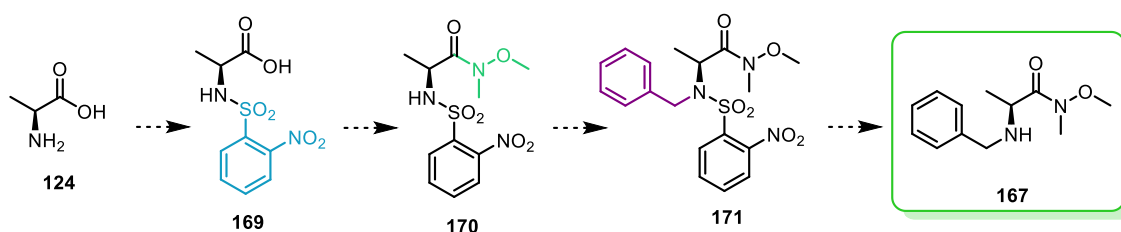
Tento nový způsob přípravy diazetidinonů prostřednictvím  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakce (předběžné DFT výpočty napovídají, že to asi je  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakce) je pro nás zajímavý, a tak jsme se mu chtěli věnovat hlouběji. Nejvíce nás zajímaly následující otázky: (a) je potřeba kvartérní centrum (nebude docházet ke kompetitivní deprotonaci?), (b) jaké jsou nároky na odstupující skupinu anebo (c) jaké další substráty můžeme použít v této nové  $\text{S}_{\text{N}}2$  reakci.

Nejprve jsme se rozhodli přijít na kloub otázce, jestli potřebujeme kvartérní centrum. Proto jsme se rozhodli připravit látku **167** (Schéma 20), která neobsahuje kvartérní centrum a následně ji podrobit našim optimalizovaným podmínkám pro syntézu 1,2-diazetidín-3-onu.



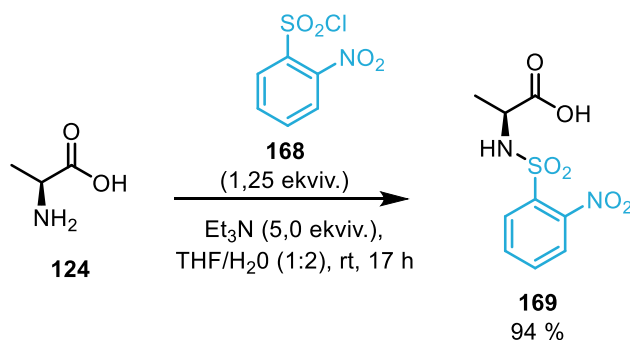
**Schéma 20:** Přechod z látky **105**, která obsahuje kvartérní centrum na látku **167**, která neobsahuje kvartérní centrum.

### 3.5.1 Příprava látky **167**



**Schéma 21:** Příprava výchozí látky **167**.

Syntéza výchozí látky **167** vede přes 4 kroky (Schéma 21). Prvním krokem syntézy je reakce *L*-alaninu **124** s 2-nosylem **168** za přítomnosti  $\text{Et}_3\text{N}$  (Schéma 22).<sup>73</sup> Touto reakcí se nám podařilo připravit intermediát **169** ve výtěžku 94 %.

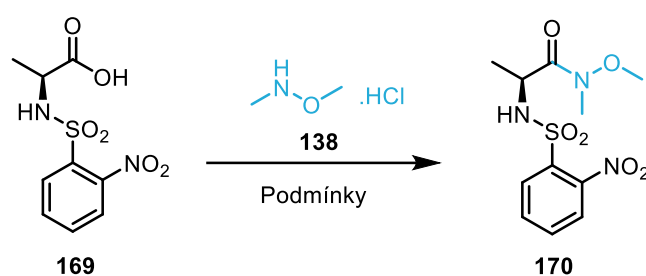


**Schéma 22:** Příprava látky **169** z *L*-alaninu **124**.

Druhým krokem syntézy byla příprava intermediátu **170** pomocí *N,O*-dimethylhydroxyl aminu **138** (Tabulka 7). Nejprve jsme při syntéze látky **170** zkusili podmínky znázorněny na řádku 1, ale i když došlo ke konverzi výchozí látky **169**, tak přítomnost produktu nebyla pozorována. Následně jsme se inspirovali ve dvou publikacích (vycházeli z jiných substrátů, než byl náš), kde v každém použili stejné reagenty jen s jinými poměry. V první

publikaci od Wanga a spol.<sup>75</sup> nahradili -OH skupinu karboxylové kyseliny pomocí látky **138** s pomocí reagentů DIPEA, EDCI a HOBt v 96% výtěžku. Tak jsme aplikovali stejné podmínky (řádek 2). V tomto případě nedošlo k úplnému odreagování výchozí látky **169**, ale produkt vznikl, i když v malém výtěžku 11 % (vznikaly tam i jiné vedlejší, blíže nespécifikované produkty). V druhé publikaci od Huckinse a spol.<sup>76</sup> použili stejné reagenty jen s jinými poměry a trochu jiným postupem, kdy jim výsledný produkt vznikl s výtěžkem 76 %. Tyto podmínky jsou znázorněny na řádce 3. V tomto případě byla konverze výchozí látky 92 % a produkt byl izolován ve výtěžku 20 %.

**Tabulka 7.** Optimalizace podmínek přípravy intermediátu **170** z látky **169**.

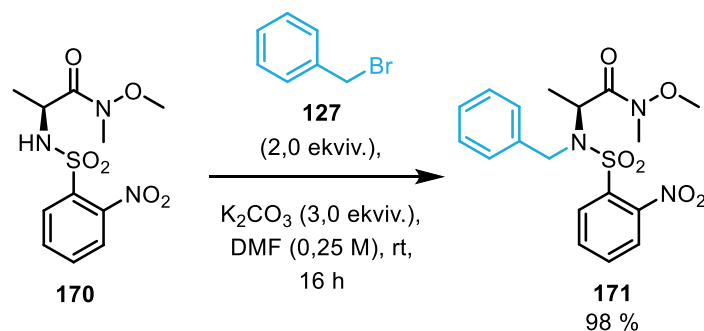


	Reakční podmínky	Konverze výchozí látky <b>169</b> <sup>a)</sup>	Výtěžek látky <b>170</b>
1.	<b>169</b> (2,0 ekvív), DIPEA (3,0 ekvív.), EDCI (1,5 ekvív), HOBt (1,5 ekvív.), DMAP (2,0 ekvív.), DMF (0,1 M), rt, 18 h	62 %	n.d. <sup>b)</sup>
2.	<b>169</b> (1,2 ekvív), DIPEA (2,0 ekvív.), EDCI (1,2 ekvív), HOBt (1,2 ekvív.), DMF (0,1 M), rt, 18 h <sup>75</sup>	59 %	11 %
3.	<b>169</b> (4,0 ekvív), DIPEA (5,0 ekvív.), EDCI (4,0 ekvív), HOBt (3,5 ekvív.), DMF (0,1 M), rt, 19 h <sup>76</sup>	92 %	20 %

a) Dle <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi

b) n.d. – nebyl detekován

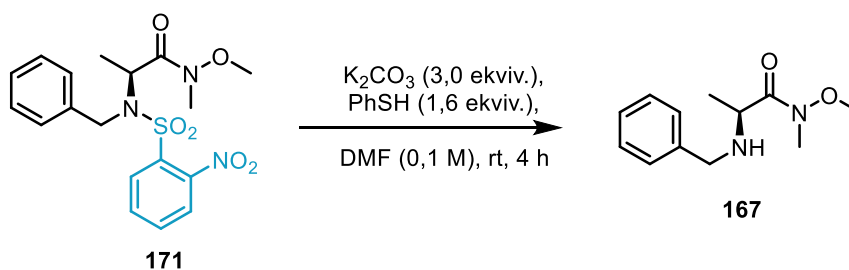
Ve třetím kroku jsme provedli bázi iniciovanou alkylicí alkyl halogenidem za vzniku intermediátu **171** (Schéma 23).<sup>60</sup> Vycházeli jsme z látky **170**, kterou jsme naalkylovali pomocí benzylbromidu v přítomnosti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Výsledný produkt byl pročištěn sloupcovou chromatografií a izolovaný produkt **171** byl světle hnědá olejovitá látka, výtěžek 98 %.



**Schéma 23:** Příprava látky **171** z látky **170**.

Posledním krokem syntézy je denosylace látky **171** pomocí PhSH a báze (Tabulka 8). Báze zde slouží k přípravě PhS<sup>-</sup>. Nejdříve jsme zkusili denosylaci podle literatury,<sup>77</sup> kdy se využívá PhSH za přítomnosti Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> při 50 °C. Za těchto podmínek sice došlo k úplné konverzi výchozí látky, ale nedošlo ke vzniku cíleného produktu, vznikly blíže nspecifikované vedlejší produkty. Dále jsme zkusili reakci podle publikace,<sup>78</sup> ve které opět použili PhSH a jako bázi KOH (řádek 2). V tomto případě už se nám cílený produkt **167** povedlo připravit ve výtěžku 44 %. Nakonec jsme zkusili ještě jedny podmínky podle článku<sup>78</sup> (řádek 3) a povedlo se nám připravit produkt **167** ve výtěžku 72 %.

**Tabulka 8.** Optimalizace podmínek denosylace látky **171**.



	Reakční podmínky	Konverze výchozí látky <b>171</b> <sup>a)</sup>	Výtěžek látky <b>167</b>
1.	PhSH (3,0 ekviv.), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,0 ekviv.), DMF (0,1 M), 50 °C, 20 h <sup>77</sup>	>99 %	n.d. <sup>b)</sup>
2.	PhSH (2,5 ekviv.), KOH (2,5 ekviv.), CH <sub>3</sub> CN (0,5 M), 0 °C (10 min) pak 50 °C (50 min) <sup>78</sup>	>99 %	44 %
3.	PhSH (3,0 ekviv.), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1,6 ekviv.), DMF (0,1 M), rt, 4 h <sup>79</sup>	>99 %	72 %

a) Dle <sup>1</sup>H NMR spekter surové reakční směsi

b) n.d. – nebyl detekován

### 3.5.2 Modifikace látky 167 na diazetidinon 172

Když už jsme měli připravenou výchozí látku **167**, rozhodli jsme se ji podrobit optimalizovaným podmínkám pro přípravu diazetidinonu **106**. Výchozí látku **167** jsme nechali zreagovat s LiCl a *t*-BuLi při -78 °C, poté jsme reakci rychle oteplili na 20 °C a reakční směs se nechala míchat po dobu 1 hodiny (Schéma 24). Reakce byla ukončena přidáním NH<sub>4</sub>Cl. Surová reakční směs byla žlutá olejovitá látka, následně se provedla sloupcová chromatografie. Izolovaná látka neodpovídá cílenému produktu (nepodařilo identifikovat vzniklý produkt). Takže bohužel to vypadá, že pro látky, které nemají kvarterní centrum, je tato metoda nevhodná.

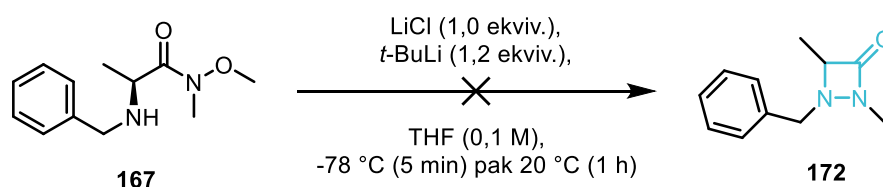


Schéma 24: Příprava diazetidinonu **172**.

### 3.6 1,2-diazetidín-3-on je vlastně 1,3-diazetidín-2-on

Již od prvního momentu kdy jsme identifikovali nově izolovaný produkt transformace zobrazené ve Schématu 18 jako látku **106** jsme věděli, že naše identifikace je založena pouze na nepřímých důkazech (NMR, IČ a HRMS analýza) a nemáme (a) porovnání s již dříve připravenou látkou anebo (b) X-ray analýzu našeho nového produktu. Proto jsme se dali do pěstování krystalu. Moje počáteční pokusy se mýjely účinkem ale po dlouhé tříměsíční práci a hlavně díky přispění Mgr. Daniela Chrenka se nám povedlo připravit krystal vhodný na měření pomocí rentgenové krystalografie (tedy on zcela vhodný nebyl, ale Dr. Nemeč z katedry anorganické chemie si s ním naštěstí poradil). Po provedení rentgenostrukturní analýzy jsme zjistili, že bohužel naše interpretace nebyla správná a výše zmiňovaný 1,2-diazetidín **106** nevzniká. Naše látka byla jeho 1,3-diazetidínovým izomerem (**173**, Schéma 25, Obr. 39).

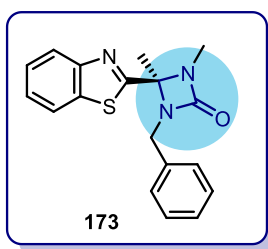
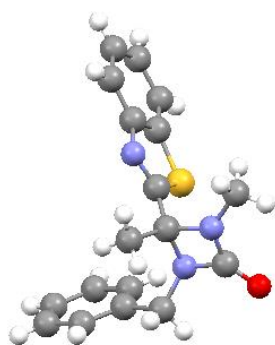


Schéma 25: Struktura látky 173.



Obr. 39: Struktura látky 173 změřená pomocí rentgenové krystalografie.

A když už jsme teda s jistotou věděli, co nám přesně vzniká za látku zkusili jsme navrhnout mechanismus jejího vzniku. Napadli nás dva možné mechanismy (Schéma 26), kdy v obou dvou případech vzniká nejprve intermediát **174**. V přístupu (A) dochází k odstoupení isokyanátu **176** za vzniku iminu **175** a jejich následné adici za vzniku látky **173**. V přístupu (B) dochází k ataku volného elektronového páru na dusíku na elektrofilní místo karbonylu za vzniku cyklu, který se následně otevírá za vzniku intermediátu **178**, jenž se hned zacyklí za vzniku látky **173**. V obou dvou případech zůstává zachována chiralita látky, aneb z jednoho enantiomeru se připraví pouze jeden enantiomer.

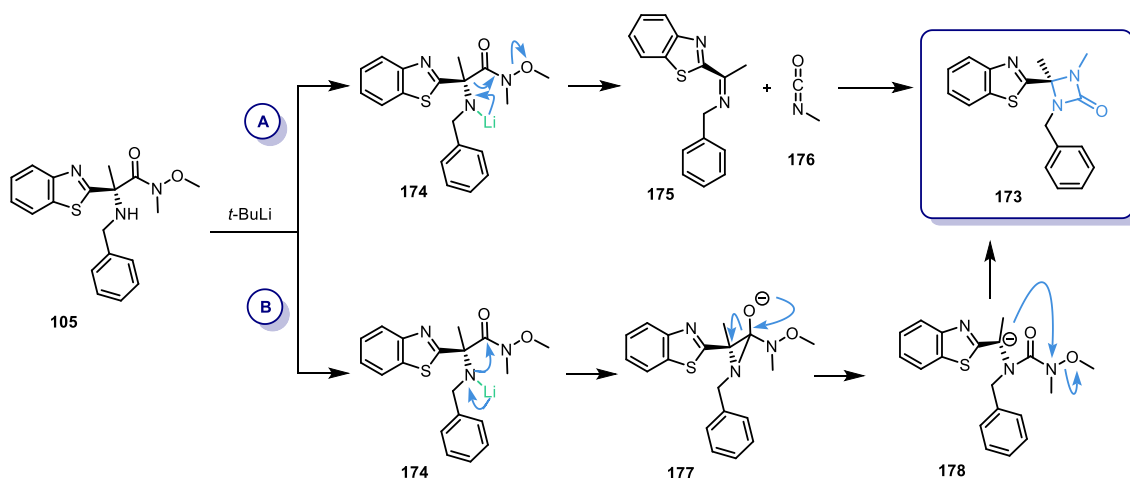


Schéma 26: Navržené mechanismy vzniku látky 173.



## 4 Závěr

Předložená diplomová práce se nejprve zaměřila na  $\alpha,\alpha$ -disubstituované aminokyseliny, v našem případě přesněji na  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl aminokyseliny, a jejich následné transformace na jejich nové deriváty (možné organokatalyzátory). Později na  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl Weinrebův amid a jeho možné modifikace. V teoretické části jsem na začátek popsala základní přístupy k  $\alpha,\alpha$ -disubstituovaným aminokyselinám, jejich biologické vlastnosti a využití. Poté jsem popsala přípravy a využití 1,2-diazetidín-3-onů.

Diskuzní část je členěna do několika částí. Nejprve je popsána příprava klíčového intermediátu  $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl aminokyseliny **115**, jakožto výchozí látky pro syntézu dalších derivátů. Příprava tohoto klíčového intermediátu **115** se mi podařila bez problémů pomocí 4 krokové syntézy. Ovšem další transformace klíčového intermediátu už tak snadné nebyly. Ani po úmorných snahách transformovat výchozí látku na chtěné produkty se mi nepovedlo připravit ani jeden cílený produkt. Při snaze hydrolyzovat esterovou skupinu jsme zjistili, že vzniká produkt dekarboxylace **116a** a navrhli jsme i mechanismus jeho vzniku.

Po těchto neúspěšných pokusech jsem připravila jinou výchozí látku pro další transformace a to klíčový intermediát Weinrebův amid **105**. Příprava této látky **105** běžela bez problémů. Při snaze transformovat látku **105** se mi opět nepovedlo připravit cílený produkt, ale zjistili jsme, že vznikají dva vedlejší produkty, které se povedlo identifikovat. První vedlejší produkt **160** pro nás nebyl nijak zajímavý, jelikož vznikl jako racemát. Druhý vedlejší produkt už pro nás byl zajímavý, jelikož vzniká jako enantiomerně čistá látka. Zpočátku jsme vedlejší produkt **106** identifikovali jako strukturně velmi zajímavý 1,2-diazetidín-3-onový skelet, který by dle navrženého mechanismu vznikal pomocí  $S_N2$  reakce. Proto jsem optimalizovala podmínky jeho přípravy, ale také jsem pracovala na zjištění možných limitací jeho přípravy. Zároveň jsem také pracovala na vypěstování vhodného krystalu pro rentgenostrukturní analýzu, abychom mohli s naprostou určitostí potvrdit strukturu nově izolované látky jako 1,2-diazotidín-3-on. Příprava krystalu se nakonec setkala s úspěchem, avšak my jsme s hrůzou zjistili, že námi připravená látka není 1,2-diazotidín-3-onem **106** ale 1,3-diazotidín-2-onem **173**! Tato informace je ještě

zajímavější, jelikož látky s 1,3-diazotidin-2-onovým skeletem jsou v literatuře zastoupeny ještě sporadičtěji nežli ty s 1,2-diazotidin-3-onovým skeletem a jsou tedy velkým příslibem do budoucna. V rámci své diplomové práce jsem však stihla pouze navrhnout předpokládaný mechanismus jejich vzniku a na víc mi již nezbyl čas.

# 5 Experimentální část

## 5.1 Obecné informace

Veškeré reakce byly prováděny v bezvodém prostředí v aparaturách žíhaných plamenem pod neustálým pozitivním tlakem inertního plynu (argon). Veškerá rozpouštědla použitá pro reakce byla, jestliže není uvedeno jinak, zbavena přítomné vlhkosti pomocí standartních sušících kolon dle protokolu vyvinutého H. C. Grubsem a jeho spolupracovníky.<sup>80</sup>

Pro sloupcovou chromatografii (CC) bylo využito silikagelu jako stacionární fáze a směsi petrolether (P.E.):EtOAc (V/V) jako mobilní fáze. Při dělení sloupcovou chromatografií bylo použito postupného gradientu, kdy polárnější frakce mobilní fáze byla skokově přidávána do mobilní fáze (například dle následujícího postupu: P.E.:EtOAc=20:1 → 10:1 → 4:1 → 2:1). Eluované frakce byly jímány po 5 - 30 mL frakcích a jejich obsah byl monitorován pomocí TLC. Frakce obsahující stejný produkt byly spojeny a následně odpařeny na rotační vakuové odparce (RVO).

K měření NMR spekter byl použit spektrometr JEOL ECA400II pracující při frekvenci 399,78 MHz (<sup>1</sup>H) a 100,53 MHz (<sup>13</sup>C). Měření byla prováděna za laboratorní teploty, přičemž vzorky byly rozpuštěny a následně měřeny v jednom z následujících rozpouštědel: aceton-d<sub>6</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> anebo CDCl<sub>3</sub>. Chemické posuny zbytkového signálu nedeuterovaného, resp. ne zcela deuterovaného rozpouštědla sloužily ke kalibraci měřených <sup>1</sup>H NMR spekter. Chemické posuny zbytkových nedeuterovaných resp. částečně nedeuterovaných rozpouštědel v daném rozpouštědle jsou následující: aceton-d<sub>6</sub> (2,17 ppm); DMSO (2,50); CDCl<sub>3</sub> (7,27 ppm).<sup>81</sup> Ve spektrech <sup>13</sup>C bylo využito ke kalibraci charakteristického signálu atomu <sup>13</sup>C substituovaného atomy vodíku <sup>2</sup>H. Chemické posuny jsou následující: aceton-d<sub>6</sub> (29,84 ppm, prostřední signál); DMSO-d<sub>6</sub> (39,52 ppm, prostřední signál); CDCl<sub>3</sub> (77,23 ppm, prostřední signál). Měření hmotnostních spekter bylo realizováno na přístroji značky Waters (Q-TOF MICRO). Elementární analýzy byly provedeny na přístroji EA1112 Flash analyser (Thermo-Finnigan). Teploty tání byly měřeny na přístroji SMP 30 (Stuart<sup>®</sup>) a jsou nekorigovány. Průběh reakcí byl monitorován pomocí tenkovrstvé chromatografie (TLC) na silikagelu. Pro tento typ operace byly použity aluminiové desky pokryté silikagelem

60 SIL G/UV<sup>254</sup> 33 s fluorescentním indikátorem (Machery-Nagel nebo Sigma-Aldrich). Jednotlivé sloučeniny přítomné v reakční směsi byly dále vizualizovány pomocí vizualizačních roztoků.

Chirální analýza byla provedena na přístroji Waters Alliance 2695 s autosamplerm a UV-VIS detektorem Waters 2996 PDA za použití chirálních kolon (CHIRAL ART Amylose-SA 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m; CHIRALCEL Cellulose OD-H, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ m). Všechna použitá rozpouštědla byla rozpouštědla třídy HPLC zakoupená u společnosti Merk. Použitá kolona je uvedena u každého experimentu. Jako mobilní fáze se používal gradient isopropanol/hexan (10:90  $\rightarrow$  90:10). Průtok mobilní fáze byl 0,5 mL/min a měřilo se při vlnové délce v rozpětí 210 – 400 nm.

Specifické rotace ( $[\alpha]_D^{T}$ ) byly měřeny pomocí polarimetru Perkin Elmer 241 Automatic (Massachusetts, USA) při uvedené teplotě. Měření byla provedena v 1 ml květě (délka 50 mm) s uvedením koncentrací (g/(100 ml)) v příslušném rozpouštědle.

### 5.1.1 Vizualizační roztoky pro TLC

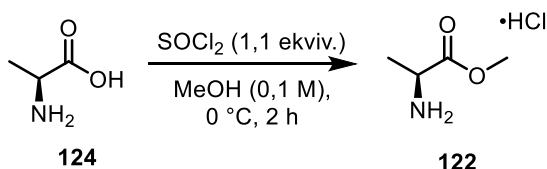
#### Metody přípravy:

- Zásaditý roztok  $\text{KMnO}_4$  byl připraven rozpuštěním 9 g  $\text{KMnO}_4$  a 20 g  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ve 150 mL 10% NaOH.
- Vanilinový roztok byl připraven rozpuštěním 2 g vanilinu ve 100 mL ethanolu obsahující 1 mL koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .
- Roztok *p*-anisaldehydu byl připraven rozpuštěním 2,5 mL koncentrované  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 15 mL *p*-anisaldehydu v 250 mL 95% ethanolu.

## 5.2 Reakční cesta k přípravě výchozích *N,N*-disubstituovaných sulfonamidů

### 5.2.1 Příprava výchozích látek pro přípravu sulfonamidů

#### 5.2.1.1 Příprava soli methyl ester *L*-alaninu **122**



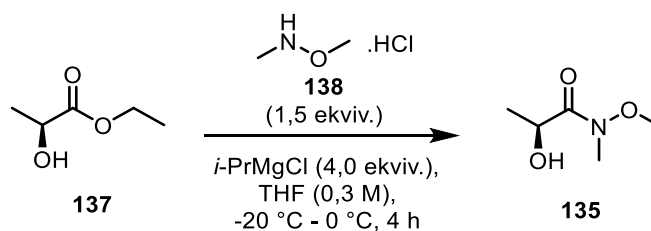
*L*-alanin **124** (10 mg, 112 mmol, 1.0 ekviv.) byl rozpuštěn v MeOH (125 mL) při 0 °C. SOCl<sub>2</sub> (8.94 mL, 123 mmol, 1.1 ekviv.) byl přidán po kapkách v průběhu 5 minut do reakční směsi při 0 °C. Vzniklá směs se nechala míchat 2 hodiny při 0 °C. Po 2 hodinách se reakční směs dala odpařit na RVO. Do odpařené baňky byl následně přidán EtOAc (15 mL) a znova byla baňka odpařena, bylo to provedeno 2x. Po odpaření se do směsi v baňce přidal krystalek produktu, aby se aktivovala krystalizace. Baňka se směsí se nechala přes noc krystalizovat za vzniku bílé krystalické látky. Takto vzniklá krystalická látka se následně rozdrtila a promyla diethyl etherem (2 x 30 mL) a dosušila na RVO. Surový produkt byl bílá krystalická látka. Výtěžnost produktu byla v kvantitativním množství >99 %, Hmotnost 15,55 g. Produkt byl dostatečně čistý na to, aby se použil do dalších reakcí bez dalšího čištění.

$T_f = 92\text{-}96\text{ }^\circ\text{C}$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.73 (s, 3H), 4.03 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  170.36, 52.72, 47.76, 15.63.

#### 5.2.1.2 Příprava Weinrebova amidu **135**



Látka **137** (0.8 mL, 6.86 mmol, 1.0 ekviv.) byla rozpuštěna v THF (23 mL) za laboratorní teploty, pod inertní atmosférou argonu. Byl přidán *N,O*-dimethyl hydroxylamin

hydrochlorid **138** (1 g, 10.3 mmol, 1.5 ekvív.) za l.t. Reakční směs se ochladila na -20 °C, pomocí acetonu a suchého ledu. Při -20 °C byl ke směsi přidán *i*-PrMgCl (13.725 mL, 27.4 mmol, 4.0 ekvív), následovalo zahřátí na 0 °C. Směs se ponechala míchat na magnetické míchačce 2 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním NH<sub>4</sub>Cl (25 mL). Následovala extrakce s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL). Spojené organické fáze byly promyty nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrovány přes vatku a odpařena na RVO. Surový produkt byl nahnědlá olejovitá látka o hmotnosti 701 mg, výtěžek 77 %. Produkt byl dostatečně čistý, a proto nebyla potřeba následná purifikace. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4.47 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 175.85, 65.09, 61.45, 32.53, 21.14.

MS (ESI), *m/z* (%): 134 [M+H]<sup>+</sup> (100).

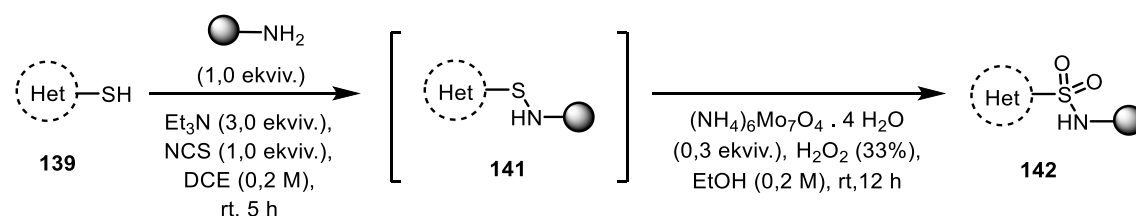
HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 134.0809, nalezeno 134.0817.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H) *t*<sub>R1</sub> = 6.75 (minor) , *t*<sub>R2</sub> = 11.97 (major), *e.r.* = 1:99.

[α]<sub>D</sub><sup>20.8</sup> = -36.1 (*c* 1.03, CH<sub>3</sub>Cl)

## 5.2.2 Příprava *N*-substituovaných sulfonamidů

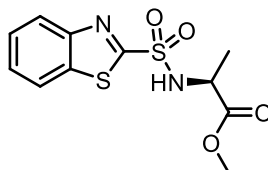
### 5.2.2.1 Metoda A: Dvoukroková syntéza



Amin (5.8 mmol, 1.0 ekvív.) byl rozpuštěn v DCE (29 mL) za laboratorní teploty. Poté byl ke směsi přidán Et<sub>3</sub>N (17.4 mmol, 3.0 ekvív.) a thiol **139** (5.8 mmol, 1.0 ekvív.). Po 5 minutách byl do reakční směsi v 5-ti porcích přidán NCS (5.8 mmol, 1.0 ekvív.). Reakční směs se nechala za l.t. míchat na magnetické míchačce po dobu 5 hodin. Po 5 hodinách byla reakční směs přefiltrována přes vatku, promyta DCE a odpařena na RVO. Vzniklý surový meziprodukt sulfenamid **141** byl rovnou, bez čištění, použit hned do další reakce. Meziprodukt **141** byl rozpuštěn v EtOH (29 mL) a dán do ledové lázně, která měla 0 °C. Dále byl přidán roztok (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 4 H<sub>2</sub>O (1.74 mmol, 0.3 ekvív.) v H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (5 mL) po kapkách při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 0 °C 30 min, a poté oteplena na

l.t a nechána míchat 16 hodin. Nasycený roztok Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 mL) se přidal na ukončení reakce. Směs se přefiltrovala, extrahovala s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), promyla nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušila pomocí MgSO<sub>4</sub>, přefiltrovala přes vatku a odpařila na RVO. Poté byla provedena purifikace pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc.

### Methyl (benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-*L*-alaninate (**126**)



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, hexan/EtOAc = 5:1 → 3:1) a izolován jako bílá krystalická látka **126**, výtěžek 41 %.

$T_f = 51-52\text{ }^\circ\text{C}$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.15 – 8.12 (m, 1H), 7.98 – 7.95 (m, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 5.97 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4.47 (dq,  $J = 8,2, 7,2$  Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.51 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  172.42, 165.95, 152.41, 136.47, 127.84, 127.61, 125.18, 122.35, 52.98, 52.58, 20.08.

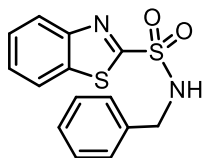
MS (ESI),  $m/z$  (%): 301 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 301.0307, nalezeno 301.0317.

Chiral HPLC (CHIRAL ART Amylose-SA)  $t_{R1} = 13.20$  (minor),  $t_{R2} = 16.13$  (major), *e.r.* = 4:96.

$[\alpha]_D^{21.1} = +22.6$  (*c* 1.00, CH<sub>3</sub>Cl)

### *N*-benzylbenzo[*d*]thiazole-2-sulfonamide (**136**)



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, hexan/EtOAc = 10:1 → 5:1 → 3:1) a izolován jako bílá krystalická látka **136**, výtěžek 46 %.

$T_f = 131-132\text{ }^\circ\text{C}$

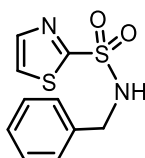
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.18 – 8.15 (m, 1H), 7.97 – 7.96 (m, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.31 – 7.22 (m, 5H), 5.37 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  166.10, 152.37, 136.50, 135.75, 128.86, 128.26, 128.18, 127.79, 127.60, 125.17, 122.28, 48.09.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 305  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 305.0413, nalezeno 305.0418.

#### ***N*-benzylthiazole-2-sulfonamide (144)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie ( $\text{SiO}_2$ , hexan/EtOAc = 20:1 → 10:1 → 5:1 → 2:1 → 1:1) a izolován jako světle žlutá krystalická látka **144**, výtěžek 42 %.

$T_f = 96-97\text{ }^\circ\text{C}$

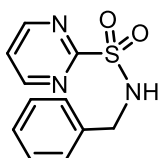
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.93 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.93 – 7.25 (m, 5H), 5.44 (s, 1H), 4.36 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  165.88, 144.40, 135.90, 128.87, 128.20, 128.15, 124.75, 47.89.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 255  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 255.0255, nalezeno 255.0262.

#### ***N*-benzylpyrimidine-2-sulfonamide (143)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie ( $\text{SiO}_2$ , hexan/EtOAc = 20:1 → 10:1 → 5:1 → 1:1 → 1:2) a izolován jako bílá krystalická látka **143**, výtěžek 56 %.

$T_f = 112-113\text{ }^\circ\text{C}$



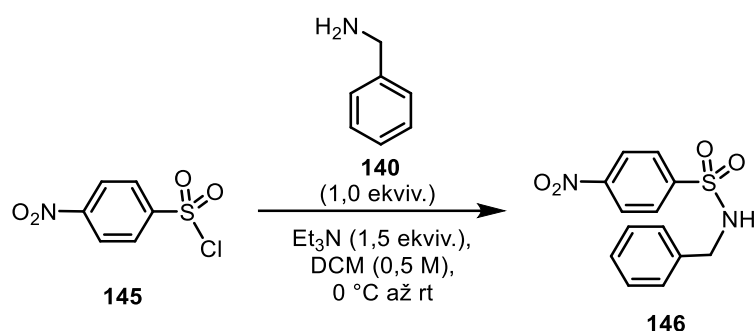
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.86 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 5H), 5.35 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  165.86, 158.52, 136.49, 128.72, 128.12, 127.93, 123.18, 48.07.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 250  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI $^+$ ) vypočítané pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 250.0645, nalezeno 250.0650.

### 5.2.2.2 Metoda B: Substituce sulfonylchloridu: Příprava látky 146



Benzylamin **140** (0.498 mL, 4.51 mmol, 1.0 ekvív.) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.941 mL, 6.77 mmol, 1.5 ekvív.) byly rozpuštěny v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 mL) za laboratorní teploty a směs byla ochlazena na 0 °C pomocí ledu. Do reakční směsi byl při 0 °C přidán *p*-nitrobenzen sulfonylchlorid **145** (1 g, 4.51 mmol, 1.0 ekvív.) a směs se zahřála na laboratorní teplotu a nechala míchat 17 h. Reakce byla ukončena přidáním  $\text{NaHCO}_3$  (15 mL), následovala extrakce s  $\text{EtOAc}$  (3 x 15 mL), promytí nasyceným vodným roztokem  $\text{NaCl}$ , dosušení pomocí  $\text{MgSO}_4$ , filtrace přes vatku a odpaření na RVO. Surový produkt byl světle hnědá krystalická látka o hmotnosti 1,29 g. Následovala purifikace pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/ $\text{EtOAc}$  (10:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1), izolovaný produkt **146** byl světle žlutá krystalická látka o hmotnosti 1,06 g, výtěžek 80 %.

$T_f = 122\text{-}124$  °C

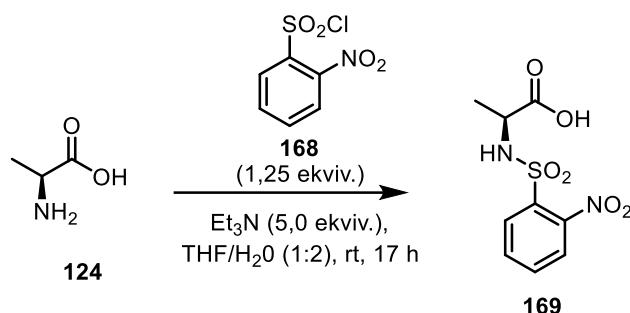
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.31 – 8.28 (m, 2H), 8.00 – 7.97 (m, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 5H), 5.00 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  150.15, 146.21, 135.62, 128.99, 128.45, 128.43, 128.05, 124.45, 47.57.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 291  $[\text{M}-\text{H}]^-$  (100).

HRMS (ESI $^+$ ) vypočítané pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 291.0443, nalezeno 291.0445.

### 5.2.2.3 Metoda B: Substituce sulfonylchloridu: Příprava látky 169



Do roztoku *L*-alaninu **124** (1 g, 11.2 mmol, 1.0 ekviv.) ve směsi THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:2, 28 mL : 56 mL) za laboratorní teploty byl přidán  $\text{Et}_3\text{N}$  (8 mL, 56.1 mmol, 5.0 ekviv.). Po 5 minutách za laboratorní teploty byl po kapkách přidán *o*-nitrobenzen sulfonylchlorid (3.2 g, 13 mmol, 1.25 ekviv.) a vzniklá reakční směs byla ponechána míchat na magnetické míchačce po dobu 17 hodin. Následně byla směs zakonzentrována na půlku svého objemu pomocí RVO, vodný roztok byl poté okyselen na pH = 3, použitím 1M-HCl. Směs se extrahovala s EtOAc (3 x 40 mL), promyla nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušila  $\text{MgSO}_4$ , přefiltrovala a rozpouštědla se odpařila na RVO. Získal se produkt **169** byl nažloutlá krystalická látka o hmotnosti 2,91 g, výtěžek 94 %, v dostatečné čistotě bez nutnosti dalšího čištění.

$T_f = 164 - 165\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.53 (s, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 1H), 7.96 – 7.92 (m, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 3.92 (q,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 1H), 1.27 (d,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 3H).

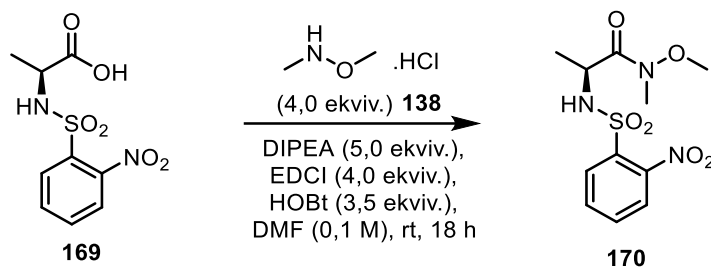
$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  173.12, 147.42, 134.07, 133.57, 132.64, 129.82, 124.28, 51.56, 18.57.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 273  $[\text{M-H}]^-$  (100).

HRMS (ESI $^+$ ) vypočítané pro  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M+H}]^+$  : 275.0332, nalezeno 275.0338.

$[\alpha]_D^{20.7} = -85.9$  ( $c$  1.00, MeOH)

#### 5.2.2.4 Metoda C: Příprava Weinrebova amidu 170



Látka **169** (500 mg, 1.82 mmol, 1.0 ekvív.) byla rozpuštěna v DMF (18 mL) za laboratorní teploty. Bylo přidáno DIPEA (1.57 mL, 9.08 mmol, 5.0 ekvív.), EDCI (1 393 mg, 7.27 mmol, 4.0 ekvív.) a HOBt (859 mg, 6.36 mmol, 3.5 ekvív.). Následně byl připraven čirý roztok rozpuštěním N,O-dimethyl hydroxylamin hydrochloridu **138** (709 mg, 7.27 mmol, 4.0 ekvív.) a DIPEA (1.57 mL, 9.08 mmol, 5.0 ekvív.) v DMF (4 mL), tento připravený roztok byl přidán do reakční směsi. Směs se nechala míchat po dobu 18 hodin. Reakce byla ukončena přidáním H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O (1:1, 10 mL/10 mL). Vzniklé vrstvy byly odseparovány. Organická vrstva byla promyta H<sub>2</sub>O (3 x 20 mL), spojená vodná vrstva byla promyta etherem (3 x 20 mL). Spojené organické vrstvy byly následně dosušeny MgSO<sub>4</sub>, přefiltrovány a odpařeny na RVO. Surový produkt byl žlutá krystalická látka o hmotnosti 614 mg. Byla provedena purifikace pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc = 10:1 → 3:1 → 1:3 → 3:1 → 1:5. Vyizolovaný produkt **170** byl nažloutlá olejovitá látka o hmotnosti 134 mg, výtěžek 20 %.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.07 – 8.05 (m, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.84, 147.88, 134.65, 133.67, 132.70, 130.21, 125.85, 61.81, 50.35, 32.25, 19.79.

MS (ESI), *m/z* (%): 318 [M+H]<sup>+</sup> (100).

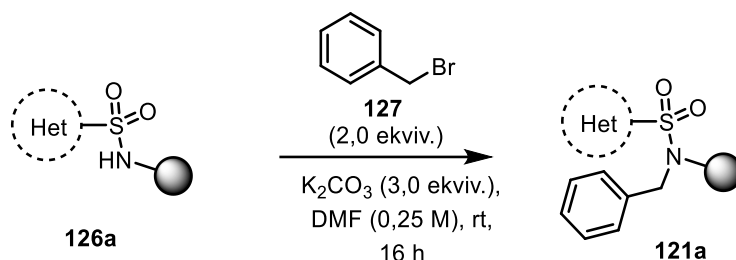
HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 318.0754, nalezeno 318.0760.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H) *t*<sub>R1</sub> = 12.63 (minor) , *t*<sub>R2</sub> = 18.47 (major) ,  
*e.r.* = 48:52.

[α]<sub>D</sub><sup>22.2</sup> = -48.5 (*c* 1.00, CH<sub>3</sub>Cl)

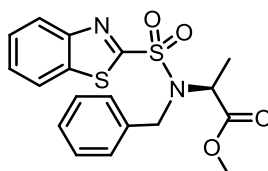
## 5.2.3 Příprava *N,N*-disubstituovaných sulfonamidů

### 5.2.3.1 Metoda A : Alkylace alkyhalogenidem v přítomnosti báze



Sulfonamid **126a** (3.33 mmol, 1.0 ekviv.) byl rozpuštěn v DMF (26 mL) za l.t. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.99 mmol, 3.0 ekviv.) se přidalo do směsi a následně po kapkách benzylbromid (6.66 mmol, 2,0 ekviv.). Reakční směs byla ponechána míchat na magnetické míchačce 16 hodin za l.t. Po 16 hodinách byla přidána do reakční směsi H<sub>2</sub>O (30 mL). Následovala extrakce s EtOAc (3 x 30 mL) a spojené organické fáze byly promyty nasyceným vodným roztokem NaCl, sušeny pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrovány přes vatku a rozpouštědla byla odpařena na RVO. Poté byla provedena purifikace pomocí sloupcové chromatografie, mobilní fáze: hexan/EtOAc.

#### Methyl *N*-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-*N*-benzyl-*L*-alaninate (**121**)



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie, mobilní fáze: hexan/EtOAc = 8:1 → 3:1 → 1:1. Výsledný produkt **121** byl nažloutlá krystalická látka, hmotnost 1,22 g, výtěžek 94 %.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (ddd, *J* = 8.2, 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.97 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 3H), 4.88 – 4.84 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.14, 165.64, 152.66, 136.79, 136.53, 128.61, 128.26, 127.91, 127.71, 127.54, 125.25, 122.26, 56.18, 52.35, 50.26.

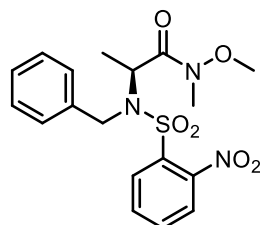
MS (ESI), *m/z* (%): 391 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 391.0783, nalezeno 391.0786.

Chiral HPLC (CHIRAL ART Amylose-SA)  $t_{R1} = 14.23$  (minor),  $t_{R2} = 15.08$  (major),  
 $e.r. = 2:98$ .

$[\alpha]_D^{21.1} = -25.2$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

**(S)-2-((N-benzyl-2-nitrophenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylpropanamide  
(171)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie, mobilní fáze: hexan/EtOAc = 10:1 → 3:1 → 1:3. Výsledný produkt **171** byl světle hnědá olejovitá látka, hmotnost 196 mg, výtěžek 98 %.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.56 – 7.49 (m, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.13 – 7.09 (m, 3H), 5.26 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.48 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  172.71, 147.45, 137.21, 134.69, 132.99, 131.40, 131.24, 128.41, 128.24, 127.36, 123.94, 61.55, 53.48, 49.46, 16.85.

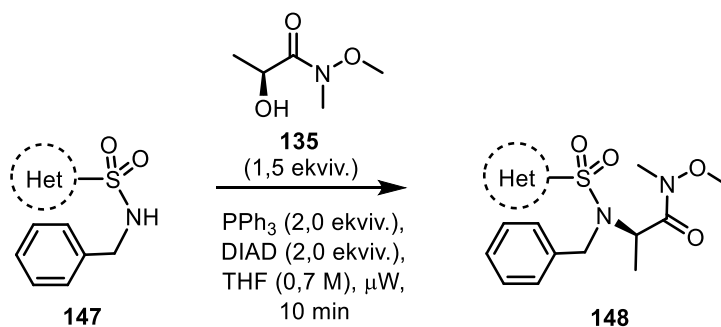
MS (ESI),  $m/z$  (%): 408  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI $^+$ ) vypočítané pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 408.1224, nalezeno 408.1229.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H)  $t_{R1} = 11.62$  (minor) ,  $t_{R2} = 21.17$  (major),  
 $e.r. = 1:99$ .

$[\alpha]_D^{21.3} = -49.9$  ( $c$  1.01,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

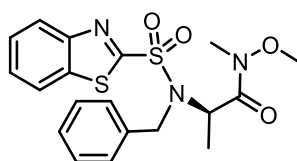
### 5.2.3.2 Metoda B : Fukuyama-Mitsunobu reakce



Sulfonamid **147** (0.342 mmol, 1.0 equiv.) byl rozpuštěn v bezvodém THF (10 mL) ve speciální zkumavce určené do mikrovlnného reaktoru. Dále byl do reakční směsi přidán

weinrebův amid **135** (0.518 mmol, 1.5 ekviv.), Ph<sub>3</sub>P (0.684 mmol, 2.0 ekviv.) a DIAD (0.684 mmol, 2.0 ekviv.) za laboratorní teploty. Zkumavka uzavřená teflonovým víčkem s připravenou reakční směsí byla zahřívána na 50 °C po dobu 10 min v mikrovlnném reaktoru (100 W). Po ochlazení na l.t. byla rozpouštědla odpařena na RVO. Poté byla provedena dvojitá purifikace pomocí sloupcové chromatografie. První sloupcová chromatografie byla provedena s mobilní fází: hexan/EtOAc a druhá sloupcová chromatografie s mobilní fází: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton.

**(R)-2-(N-benzylbenzo[d]thiazole-2-sulfonamido)-N-methoxy-N-methylpropanamide (134)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, hexan/EtOAc = 10:1 → 5:1 → 2:1 → 1:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton = 200:1) a izolován jako bílá krystalická látka **134**, výtěžek 73 %.

T<sub>f</sub> = 120-121 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 170.89, 165.29, 152.52, 138.09, 136.63, 128.40, 127.76, 127.62, 127.43, 127.38, 125.06, 122.34, 61.78, 52.75, 49.29, 31.82, 16.34

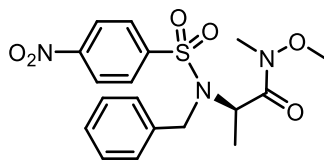
MS (ESI), *m/z* (%): 420 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 420.1050, nalezeno 420.1052.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H) *t*<sub>R1</sub> = 14.53 (major), *t*<sub>R2</sub> = 15.73 (minor), *e.r.* = 99:1.

[α]<sub>D</sub><sup>24.9</sup> = -17.6 (*c* 1.01, CH<sub>3</sub>Cl)

**(R)-2-((N-benzyl-4-nitrophenyl)sulfonamido)-N-methoxy-N-methylpropanamide (149)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, hexan/EtOAc = 10:1 → 5:1 → 2:1 → 1:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton = 200:1) a izolován jako nažloutlá krystalická látka **149**, výtěžek 64 %.

T<sub>i</sub> = 106-107 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.27 – 8.24 (m, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 2H), 7.36 – 7.35 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 5.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81 – 4.72 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.90, 145.96, 137.95, 128.68, 128.51, 127.80, 127.52, 124.02, 66.00, 49.04, 17.00.

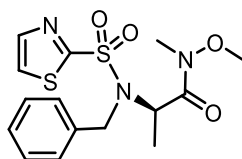
MS (ESI), *m/z* (%): 408 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 408.1224, nalezeno 408.1229.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H) *t*<sub>R1</sub> = 22.77 (major), *t*<sub>R2</sub> = 24.72 (minor), *e.r.* = 99:1.

[α]<sub>D</sub><sup>20.0</sup> = - 6.5 (*c* 1.02, CH<sub>3</sub>Cl)

**(R)-2-(N-benzylthiazole-2-sulfonamido)-N-methoxy-N-methylpropanamide (150)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, hexan/EtOAc = 10:1 → 5:1 → 2:1 → 1:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton = 200:1) a izolován jako nažloutlá krystalická látka **150**, výtěžek 63 %.

T<sub>i</sub> = 91-92 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 4.91

(d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  165.18, 144.34, 138.11, 128.37, 127.75, 127.33, 124.64, 66.00, 61.75, 52.62, 49.09, 31.85, 16.26.

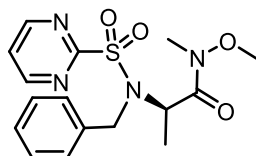
MS (ESI),  $m/z$  (%): 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 370.0890 , nalezeno 370.0895.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H)  $t_{\text{R}1} = 15.57$  (minor),  $t_{\text{R}2} = 17.68$  (major) ,  
*e.r.* = 1:99.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21.1} = +13.2$  (*c* 1.00,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

**(*R*)-2-(*N*-benzylpyrimidine-2-sulfonamido)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide  
(151)**



Surový sulfonamid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie ( $\text{SiO}_2$ , hexan/EtOAc = 10:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  2:1  $\rightarrow$  1:2,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton = 200:1  $\rightarrow$  100:1  $\rightarrow$  50:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  20:1  $\rightarrow$  10:1) a izolován jako bílá krystalická látka **151**, výtěžek 70 %.

$T_{\text{f}} = 107\text{-}108$  °C

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.86 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 5.28 – 5.24 (m, 1H), 5.00 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  165.84, 158.21, 138.65, 128.32, 127.79, 127.16, 123.16, 65.98, 61.70, 52.86, 49.61, 16.70, 15.40.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 365  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 365.1278, nalezeno 365.1284.

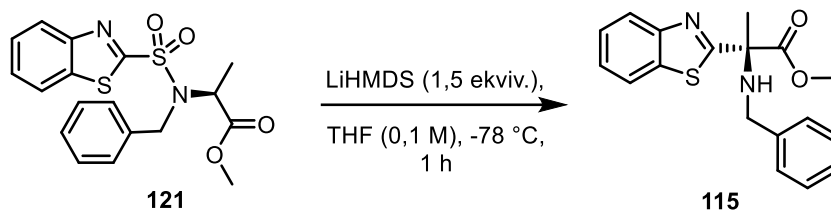
Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H)  $t_{\text{R}1} = 16.99$  (minor),  $t_{\text{R}2} = 20.35$  (major),  
*e.r.* = 1:99.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.7} = +14.6$  (*c* 1.00,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )



## 5.3 Příprava $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl sloučenin

### 5.3.1 Příprava $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl methylester alaninu **115**



Látka **121** (1.5 g, 3.84 mmol, 1.0 ekviv.) byla rozpuštěna v THF (38 mL) za laboratorní teploty, pod inertní atmosférou argonu. Poté byla reakční směs ochlazena na -78 °C a ponechána míchat 15 minut při této teplotě. Po 15 minutách bylo do reakční směsi při -78 °C přidáno LiHMDS (5.76 mL, 5.76 mmol, 1.5 ekviv.), následně se reakční směs nechala míchat na magnetické míchače po dobu 1 hodiny. Po hodině byla reakce ukončena přidáním NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) při -78 °C, pak se reakční směs nechala ohřát na l.t. Následovala extrakce s EtOAc (3 x 30 mL), organické fáze byly promyty nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a odpařeny na RVO. Surový produkt byl světle žlutá olejová látka o hmotnosti 1,3 g. Poté byla provedena purifikace pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc = 15:1 → 8:1, izolovaný produkt **115** byl bílá krystalická látka o hmotnosti 0,98 g, výtěžek 79 %.

$T_f = 75-77\text{ }^\circ\text{C}$

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.04 (dd,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 3.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.83 (s, 1H), 1.96 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  175.19, 172.88, 153.50, 139.74, 135.65, 128.62, 128.39, 127.39, 126.06, 125.29, 123.52, 121.84, 66.49, 53.18, 48.15, 23.65.

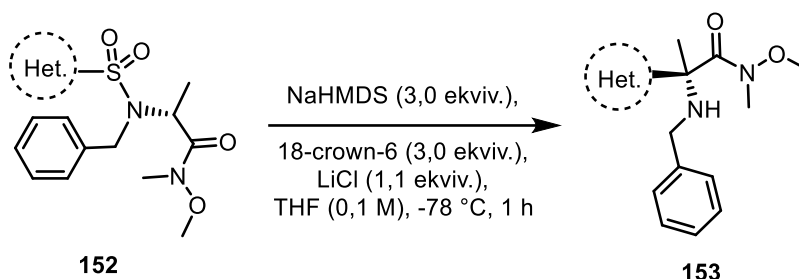
MS (ESI),  $m/z$  (%): 327 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S [M+Na]<sup>+</sup> : 349.0982, nalezeno 349.0987.

Chiral HPLC (CHIRAL ART Amylose-SA)  $t_{R1} = 11.95$  (major),  $t_{R2} = 14.95$  (minor), *e.r.* = 96:4.

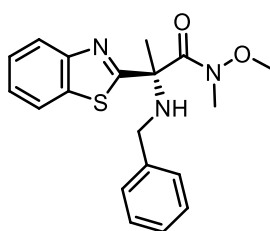
$[\alpha]_D^{22.4} = +14.4$  (*c* 1.01, CH<sub>3</sub>Cl)

### 5.3.2 Příprava $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl Weinrebova amidu



Sulfonamid **152** (2.38 mmol, 1.0 ekvív.) byl rozpuštěn v bezvodém THF (24 mL) pod inertní atmosférou argonu. Následně byl přidán 18-crown-6 (7.15 mmol, 3.0 ekvív.), LiCl (2.62 mmol, 1.1 ekvív.) a reakční směs byla ochlazena na -78 °C a ponechána míchat 10 minut. Po 10 minutách byl k reakční směsi přidán po kapkách v průběhu 5 minut NaHMDS (7.15 mmol, 3.0 ekvív.). Vzniklá reakční směs byla ponechána míchat při -78 °C po dobu jedné hodiny. Po hodině byla reakce ukončena přidáním NH<sub>4</sub>Cl. Poté se provedla extrakce pomocí EtOAc (3 x 25 mL), promytí nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušení pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrace přes vatku a odpaření rozpouštědel na RVO. Následně byla provedena purifikace pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton.

#### **(R)-2-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)-2-(benzylamino)-*N*-methoxy-*N*-methylpropanamide (105)**



Surový Weinrebův amid byl čištěn pomocí sloupcové chromatografie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton = 200:1 → 100:1 → 50:1) a izolován jako bílá krystalická látka **105**, výtěžek 97 %.

T<sub>f</sub> = 122-123 °C

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m,

3H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 3.97 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  178.40, 172.23, 153.31, 140.04, 134.80, 128.61, 128.30, 127.28, 126.06, 124.95, 123.03, 121.83, 66.22, 59.65, 47.85, 33.16, 24.78.

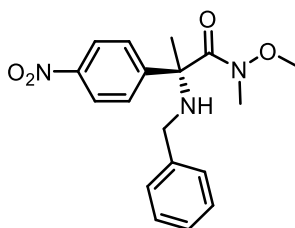
MS (ESI),  $m/z$  (%): 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 356.1427, nalezeno 356.1433.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H)  $t_{\text{R}1} = 12.33$  (major),  $t_{\text{R}2} = 12.90$  (minor), *e.r.* = 99:1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21.0} = -7.6$  (*c* 1.02,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

### (*S*)-2-(benzylamino)-*N*-methoxy-*N*-methyl-2-(4-nitrophenyl)propanamide (**154**)



Surový Weinrebův amid byl čistěn pomocí sloupcové chromatografie ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton} = 500:1 \rightarrow 300:1 \rightarrow 100:1$ ) a izolován jako nažloutlá olejovitá látka **154**, výtěžek 39 %.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.22 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 3.82 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  174.80, 153.32, 146.82, 140.20, 128.64, 128.44, 127.36, 126.20, 123.70, 66.06, 59.44, 48.12, 33.25, 25.75.

MS (ESI),  $m/z$  (%): 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

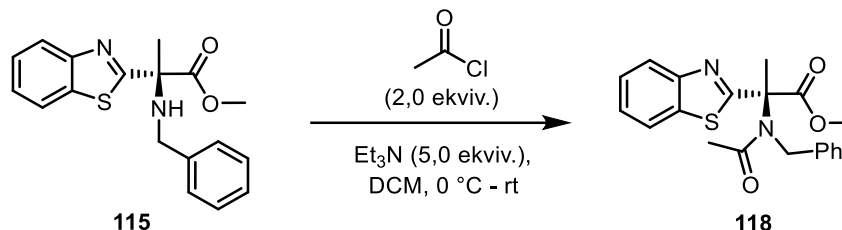
HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 344.1605, nalezeno 344.1610.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H)  $t_{\text{R}1} = 17.95$  (major),  $t_{\text{R}2} = 19.02$  (minor), *e.r.* = 99:1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.7} = +6.0$  (*c* 1.00,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

## 5.4 Modifikace $\alpha$ -heteroaryl- $\alpha$ -alkyl sloučenin

### 5.4.1 Acylace látky **115**



Do vyžíhané baňky, pod atmosférou argonu, byla dána látka **115** (100 mg, 0.306 mmol, 1.0 ekvív.) a rozpuštěna v suchém CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Následně byl přidán acetylchlorid (0.04 mL, 0.613 mmol, 2.0 ekvív.) a Et<sub>3</sub>N (0.213 mL, 1.53 mmol, 5.0 ekvív.) a reakční směs byla ponechána 30 minut míchat v ledové lázni při 0 °C. Po 30 minutách byla reakce oteplena na laboratorní teplotu a nechána míchat na magnetické míchačce 2 hodiny. Poté byla reakce ukončena přidáním NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). Následovala extrakce do EtOAc (3 x 10 mL), promytí nasyceným roztokem NaCl, dosušení pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrace přes vatku a odpaření rozpouštědel na RVO. Surový produkt byl tmavě hnědá olejová látka o hmotnosti 198 mg. Provedena sloupcová chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc = 10:1 → 5:1 → 3:1. Izolovaný produkt **118** byl bílá krystalická látka o hmotnosti 30 mg, výtěžek 27 %.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  7.98 (ddd,  $J = 8.2, 1.2, 0.7$  Hz, 1H), 7.85 (ddd,  $J = 7.9, 1.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  172.82, 171.96, 170.09, 151.57, 138.10, 136.55, 128.98, 127.41, 125.98, 125.77, 125.40, 123.33, 121.54, 66.94, 53.15, 49.32, 24.30, 22.54.

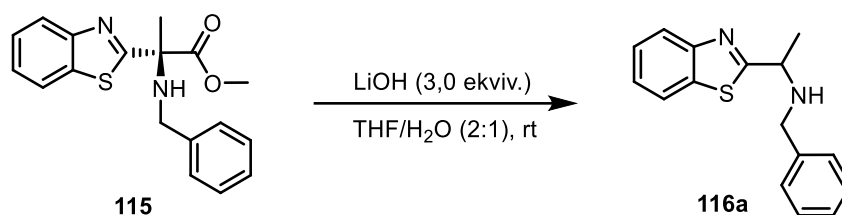
MS (ESI),  $m/z$  (%): 369 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 369.1267, nalezeno 369.1273.

Chiral HPLC (CHIRAL ART Amylose-SA)  $t_{R1} = 13.07$  (minor),  $t_{R2} = 15.05$  (major),  $e.r. = 5:95$ .

$[\alpha]_D^{22.0} = -60.5$  ( $c$  1.00, CH<sub>3</sub>Cl)

## 5.4.2 Dekarboxylace látky 115



Látka **115** (100 mg, 0.306 mmol, 1.0 ekvív.) byla rozpuštěna v THF (2.4 mL) a H<sub>2</sub>O (2.2 mL) za l.t. Dále se přidal LiOH (38.6 mg, 0.919 mmol, 3.0 ekvív.) za stejných podmínek a reakční směs se nechala míchat 3 hodiny. Po 3 hodinách byla směs zahuštěna odpařením rozpouštědel na RVO, následně zředěna přidáním H<sub>2</sub>O (10 mL). Takto vzniklá směs byla okyselena na pH = 3 pomocí 5M-HCl. Následovala extrakce do EtOAc (3 x 10 mL), promytí nasyceným roztokem NaCl, dosušení pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrace přes vatku a odpaření rozpouštědel na RVO. Surový produkt byl purifikován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc = 15:1 → 10:1 → 5:1 → 3:1 → 2:1 → 1:1, izolovaný produkt **116a** byl nažloutlá olejovitá látka s hmotností 14 mg, výtěžek 17 %.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 179.10, 153.49, 139.61, 135.07, 128.65, 128.38, 127.39, 125.99, 124.96, 122.84, 122.02, 56.38, 52.09, 23.28.

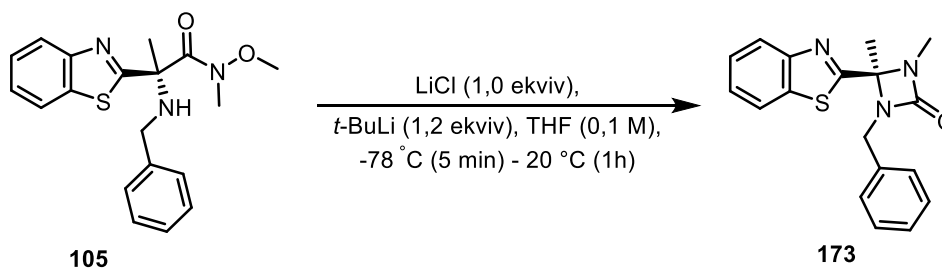
MS (ESI), *m/z* (%): 269 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 259.1107, nalezeno 269.1112.

Chiral HPLC (CHIRAL ART Amylose-SA) *t*<sub>R1</sub> = 10.10, *t*<sub>R2</sub> = 11.00, *e.r.* = 50:50.

[α]<sub>D</sub><sup>20.4</sup> = +0,3 (*c* 1.00, CH<sub>3</sub>Cl)

## 5.4.3 Příprava látky 173



Do vyžehané baňky, pod atmosférou argonu, byla rozpuštěna látka **105** (150 mg, 0.422 mmol, 1.0 ekviv.) v bezvodém THF (4 mL), pak se přidal LiCl (18.1 mg, 0.422 mmol, 1.0 ekviv.). Tato vzniklá směs byla ochlazena na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Při této teplotě bylo přidáno *t*-BuLi (0.298 mL, 0.506 mmol, 1.2 ekviv.) a reakční směs se nechala 5 minut míchat na magnetické míchače při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Poté se odstranila lázeň a směs se nechala dalších 5 minut míchat za laboratorní teploty. Následně se baňka s reakční směsí dala do lázně, která měla  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a při této teplotě se nechala reakční směs míchat 1 hodinu. Po 1 hodině byl na ukončení reakce přidán  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL). Následovala extrakce do EtOAc (3 x 10 mL), promytí nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušení pomocí  $\text{MgSO}_4$  a odpaření na RVO. Surový produkt byl purifikován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc = 15:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  5:1  $\rightarrow$  3:1  $\rightarrow$  2:1. Izolovaný produkt **173**, byl žlutohnědá krystalická látka o hmotnosti 104 mg, výtěžek 76 %.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  8.02 (m, 1H), 7.87 (ddd,  $J = 8.0, 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 5H), 4.36 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  170.35, 158.91, 153.74, 136.96, 135.79, 128.55, 128.46, 127.55, 126.38, 125.98, 123.61, 122.15, 78.72, 45.59, 26.60, 19.57.

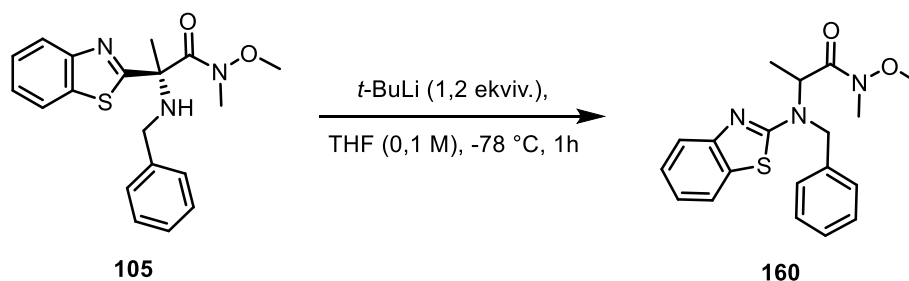
MS (ESI),  $m/z$  (%): 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

HRMS (ESI $^+$ ) vypočítané pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 324.1165, nalezeno 324.1092.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H)  $t_{\text{R}1} = 13.53$  (major),  $t_{\text{R}2} = 14.43$  (minor), *e.r.* = 98:2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22.1} = +7.1$  (*c* 1.00,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

#### 5.4.4 Příprava látky 160



Látka **105** (120 mg, 0.338 mmol, 1.0 ekviv.) byla rozpuštěna v THF (3.4 mL), pod atmosférou argonu. Vzniklá směs byla ochlazena na  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , bylo přidáno *t*-BuLi

(0.24 mL, 0.405 mmol, 1.2 ekviv.) a směs se nechala míchat po dobu 1 hodiny při stejných podmínkách. Po hodině byla reakce ukončena přidáním NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). Následovala extrakce do EtOAc (3 x 10 mL), promytí nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušení pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrace přes vatu a odstranění rozpouštědel na RVO. Surový produkt byl purifikován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: hexan/EtOAc = 15:1 → 10:1 → 8:1 → 6:1 → 5:1 → 4:1 → 3:1. Izolovaný produkt **160** byl nažloutlá olejovitá látka o hmotnosti 60 mg, výtěžek 50 %.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (ddd, *J* = 8.1, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 7.9, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 5.54 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.79 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 172.64, 162.98, 152.88, 138.72, 135.73, 128.33, 127.23, 126.95, 126.04, 125.31, 123.28, 121.77, 59.47, 56.68, 49.68, 35.94, 17.87.

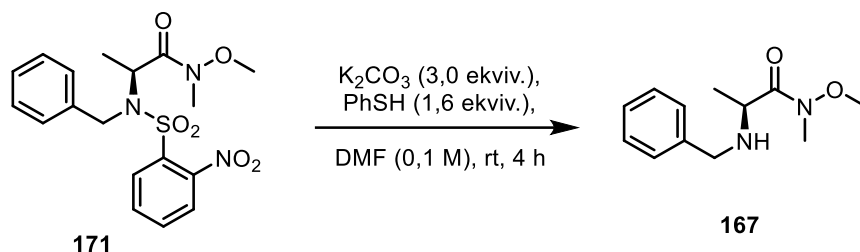
MS (ESI), *m/z* (%): 356 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup> : 356.1427, nalezeno 356.1433.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H) *t*<sub>R1</sub> = 12.30 (major), *t*<sub>R2</sub> = 12.90 (minor), *e.r.* = 58:42.

[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup> = +1.2 (*c* 1.00, CH<sub>3</sub>Cl)

## 5.5 Příprava látky 167



Ve vyžíhané baňce, pod atmosférou argonu, byla rozpuštěna látka **171** (420 mg, 1.03 mmol, 1.0 ekviv.) v DMF (10 mL) za laboratorní teploty. K reakční směsi se přidalo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (426 mg, 3.08 mmol, 3.0 ekviv.) a následně po kapkách PhSH (0.168 mL, 1.65 mmol, 1.6 ekviv.) a směs se nechala míchat 4 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním vody (10 mL). Následovala extrakce do EtOAc (3 x 15 mL), promytí nasyceným vodným roztokem NaCl, dosušení pomocí MgSO<sub>4</sub>, filtrace přes vatu a odstranění

rozpouštědel na RVO. Surový produkt byl purifikován pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 100:1 → 60:1 → 30:1 → 20:1 → 15:1 → 10:1 → 8:1. Izolovaný produkt **167** byl světle hnědá olejovitá látka o hmotnosti 166 mg, výtěžek 72 %.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.60 – 3.57 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ 140.09, 128.48, 128.43, 127.09, 61.57, 52.63, 52.10, 32.40, 19.32.

MS (ESI), *m/z* (%): 223 [M+H]<sup>+</sup> (100).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) vypočítané pro C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 223.1441, nalezeno 223.1447.

Chiral HPLC (CHIRALCEL Cellulose OD-H) *t*<sub>R1</sub> = 11.38 (minor), *t*<sub>R2</sub> = 16.62 (major), *e.r.* = 21:79.

[α]<sub>D</sub><sup>21.5</sup> = +11.4 (*c* 1.00, CH<sub>3</sub>Cl)



## 6 Seznam použité literatury

- (1) Li, P.; Yin, Y. L.; Li, D.; Kim, W. S.; Wu, G., *Br. J. Nutr.* **2007**, *98*, 237–252.
- (2) Daniela, M.; Perretta, G.; Sabatella, M., *Curr. Protein. Pept. Sci.* **2008**, *9*, 447–467.
- (3) Tanaka, M., *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 349–358.
- (4) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Tolomelli, A., *Mini-Reviews Med. Chem.* **2006**, *6*, 293–304.
- (5) Cooper, L. E.; Li, B.; van der Donk, W. A., *Compr. Nat. Prod. II Chem. Biol.* **2010**, *5*, 217–256.
- (6) Jarvo, E. R.; Miller, S. J., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481–2495.
- (7) Gui, H. Z.; Jangra, H.; Mao, B.; Wang, T. Y.; Yi, H.; Xu, Q.; Wei, Y.; Zipse, H.; Shi, M., *ChemCatChem* **2020**, *12*, 1143–1147.
- (8) Kurasawa, S.; Takeuchi, T.; Okami, Y.; Prefecture, M., *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1989**, *42*, 1556–1561.
- (9) Horn, W. S.; Smith, J. L.; Bills, G. F.; Raghoobar, S. L.; Helms, G. L.; Kurtz, M. B.; Marrinan, J. A.; Frommer, B. R.; Thornton, R. A.; Mandala, S. M., *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1992**, *45*, 1692–1696.
- (10) Schoepp, D. D.; Johnson, B. G.; Wright, R. A.; Salhoff, C. R.; Mayne, N. G.; Wu, S.; Cockerham, S. L.; Paul Burnett, J.; Belegaje, R.; Bleakman, D.; Monn, J. A., *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 1–11.
- (11) Hugelshofer, C. L.; Mellem, K. T.; Myers, A. G., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3134–3137.
- (12) Chauhan, S. S., *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6913–6915.
- (13) Wang, X. J.; Frutos, R. P.; Zhang, L.; Sun, X.; Xu, Y.; Wirth, T.; Nicola, T.; Nummy, L. J.; Krishnamurthy, D.; Busacca, C. A.; Yee, N.; Senanayake, C. H., *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1185–1191.
- (14) Zhao Danny C; Carlier, Paul R, H. H., *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, 1–16.
- (15) Fuji, K.; Kawabata, T., *Chem. - A Eur. J.* **1998**, *4*, 373–376.
- (16) Branca, M.; Gori, D.; Guillot, R.; Alezra, V.; Kouklovsky, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5864–5865.
- (17) Cativiela, C.; Ordóñez, M.; Viveros-Ceballos, J. L., *Tetrahedron* **2020**, *76*, 1–64.
- (18) Wei, L.; Xu, S. M.; Zhu, Q.; Che, C.; Wang, C. J., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**,

- 56, 12312–12316.
- (19) Uraguchi, D.; Asai, Y.; Seto, Y.; Ooi, T., *Synlett* **2009**, *4*, 658–660.
- (20) Mosey, R. A.; Fisk, J. S.; Friebe, T. L.; Tepe, J. J., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 825–828.
- (21) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Álvarez, R.; Muruzábal, M. D.; De Lera, Á. R.; Pedrosa, R., *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 5931–5938.
- (22) Nielsen, E.; Schousboe, A.; Hansen, S. H.; Krogsgaard-Larsen, P., *J. Neurochem.* **1985**, *45*, 725–731.
- (23) Zhu, C.; Gao, Y.; Li, H.; Meng, S.; Li, L.; Francisco, J. S.; Zeng, X. C., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113*, 12946–12951.
- (24) Perlinska, A. P.; Stasiulewicz, A.; Nawrocka, E. K.; Kazimierczuk, K.; Setny, P.; Sulkowska, J. I., *PLoS Comput. Biol.* **2020**, *16*, 1–25.
- (25) Karle, I. L.; Balaram, P., *Biochemistry* **1990**, *29*, 6747–6756.
- (26) Urech, F., *Justus Liebigs Ann. Chem* **1872**, *164*, 255–279.
- (27) Leitgeb, B.; Szekeres, A.; Manczinger, L.; Vágvölgyi, C.; Kredics, L., *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 1027–1051.
- (28) Inostroza, A.; Lara, L.; Paz, C.; Perez, A.; Galleguillos, F.; Hernandez, V.; Becerra, J.; González-Rocha, G.; Silva, M., *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 1361–1364.
- (29) Pandey, ramesh C.; Cook, C.; Rinehart, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5205–5206.
- (30) Duclohier, H., *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 1023–1026.
- (31) Avan, I.; Dennis Hall, C.; Katritzky, A. R., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3575–3594.
- (32) Maity, P.; Zabel, M.; König, B., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8046–8053.
- (33) List, B., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5415.
- (34) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- (35) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C.; January, R. V., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- (36) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215.
- (37) Xie, Y.; List, B., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 4936–4940.
- (38) Ing, A.; Goss, J.; McDougal, N.; Schaus, S., *Asymmetric Organocatalysis*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2010**.
- (39) Ting, A.; Schaus, S. E., *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5797–5815.
- (40) Katritzky, A. R.; Drum, C. A., in *Compr. Heterocycl. Chem.*, **1984**, pp. 47–82.

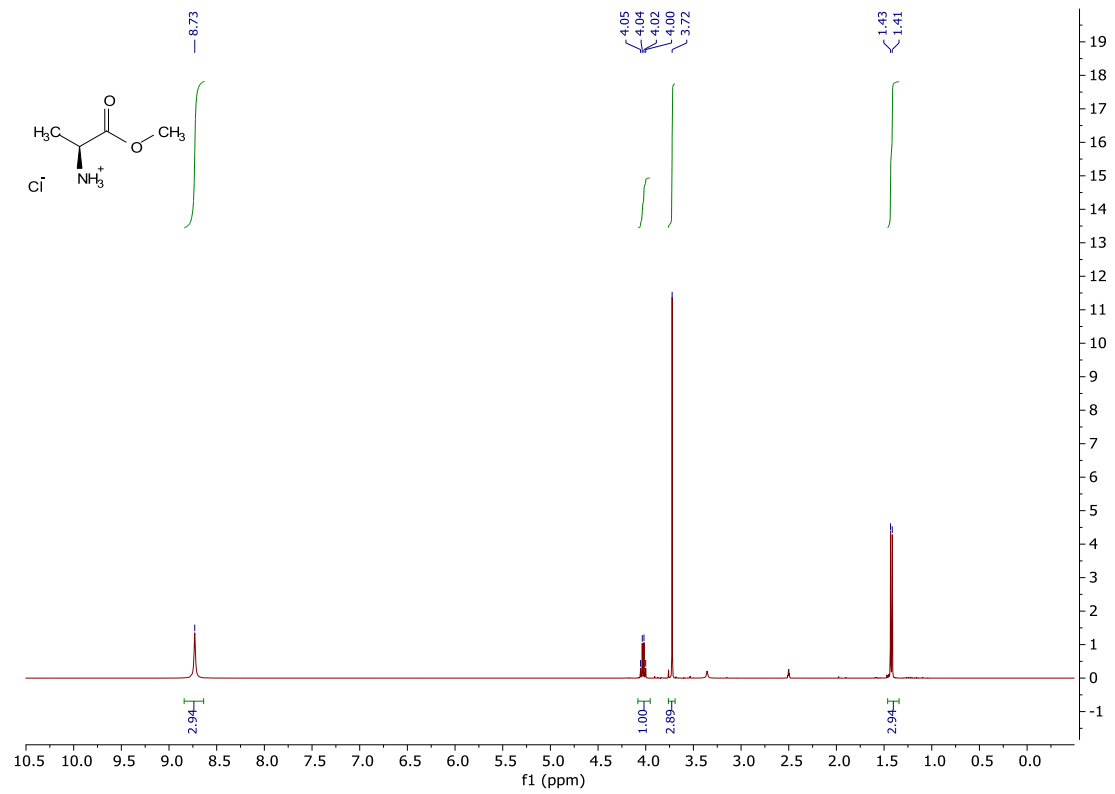
- (41) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- (42) Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., *The Chemistry of Heterocycles*, **2003**.
- (43) Zuhl, A. M.; Mohr, J. T.; Bachovchin, D. A.; Niessen, S.; Hsu, K. L.; Berlin, J. M.; Dochnahl, M.; López-Alberca, M. P.; Fu, G. C.; Cravatt, B. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5068–5071.
- (44) Staudineger, H., *Die Ketene*, F.Enke, **1912**.
- (45) Taylor, E. C.; Hinkle, J. S., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4107–4110.
- (46) Taylor, E. C.; Haley, N. F.; Clemens, R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7743–7752.
- (47) Taylor, E. C.; Davies, H. M. L.; Clemens, R. J.; Yanagisawa, H.; Haley, N. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 7660–7661.
- (48) Berlin, J. M.; Fu, G. C., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 7048–7050.
- (49) Ugi, I., *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1962**, *1*, 1–64.
- (50) Suć Sajko, J.; Jerić, I., *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7076–7084.
- (51) Tan, S. Y.; Tatsumura, Y., *Singapore Med. J.* **2015**, *56*, 366–367.
- (52) Devi, P.; Rutledge, P. J., *ChemBioChem* **2017**, *18*, 338–351.
- (53) Santos, M. S.; Nortcliffe, A.; Lewis, W.; Bradshaw, T. D.; Moody, C. J., *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 8325–8330.
- (54) Coates, D. R.; Chin, J. M.; Chung, S. T. L., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6022–6063.
- (55) Cravatt, B. F.; Wright, A. T.; Kozarich, J. W., *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 383–414.
- (56) Bachovchin, D. A.; Brown, S. J.; Rosen, H.; Cravatt, B. F., *Nat. Biotechnol.* **2009**, *27*, 387–394.
- (57) Beyer, M. K.; Clausen-schaumann, H., *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2921–2948.
- (58) Lin, Y.; Chang, C. C.; Craig, S. L., *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1052–1057.
- (59) Zálešák, F.; Kováč, O.; Lachetová, E.; Št'astná, N.; Pospíšil, J., *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11291–11309.
- (60) Iakovenko, R. O.; Chrenko, D.; Kristek, J.; Desmedt, E.; Zálešák, F.; De Vleeschouwer, F.; Pospíšil, J., *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3154–3159.
- (61) Kawabata, T.; Yahiro, K.; Fuji, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9694–9696.
- (62) Zhao, H.; Hsu, D. C.; Carlier, P. R., *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, 1–16.
- (63) Schmalz, H. G.; De Koning, C. B.; Bernicke, D.; Siegel, S.; Pflutschinger, A., *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1999**, *38*, 1620–1623.

- (64) Beng, T. K.; Gawley, R. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12216–12217.
- (65) Foschi, F.; Landini, D.; Lupi, V.; Penso, M.; Pilati, T.; Tagliabue, A.; Foschi, F.; Landini, D.; Lupi, V.; Mihali, V.; Tagliabue, A., *European J. Org. Chem.* **2010**, *16*, 10667–10670.
- (66) Lee, W. C. C.; Wang, D. S.; Zhang, C.; Xie, J.; Li, B.; Zhang, X. P., *Chem* **2021**, 1588–1601.
- (67) Raboisson, P.; de Kock, H.; Rosenquist, Å.; Nilsson, M.; Salvador-Oden, L.; Lin, T. I.; Roue, N.; Ivanov, V.; Wähling, H.; Wickström, K.; Hamelink, E.; Edlund, M.; Vrang, L.; Vendeville, S.; Van de Vreken, W.; McGowan, D.; Tahri, A.; Hu, L.; Boutton, C.; Lenz, O.; Delouvroy, F.; Pille, G.; Surleraux, D.; Wigerinck, P.; Samuelsson, B.; Simmen, K., *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4853–4858.
- (68) Boal, A. K.; Guryanov, I.; Moretto, A.; Crisma, M.; Lanni, E. L.; Toniolo, C.; Grubbs, R. H.; O’Leary, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6986–6987.
- (69) Foley, D. J.; Doveston, R. G.; Churcher, I.; Nelson, A.; Marsden, S. P., *R. Soc. Chem.* **2015**, *51*, 11174.
- (70) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4413–4414.
- (71) Rauniyar, V.; Hall, D. G., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4236–4241.
- (72) Ghosh, A. K.; Yadav, M., *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8127–8142.
- (73) Gillaizeau-Simonian, N.; Barde, E.; Guérinot, A.; Cossy, J., *Chem. - A Eur. J.* **2021**, *27*, 4004–4008.
- (74) Nahm, S.; Weinreb, S. M., *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815–3818.
- (75) Wang, D.; Iera, J.; Baker, H.; Hogan, P.; Ptak, R.; Yang, L.; Jr, R. W. B.; Desjardins, A.; Yang, A.; Legault, P.; Yedavalli, V.; Jeang, K.; Appella, D. H., *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *19*, 6893–6897.
- (76) Huckins, J. R.; De Vicente, J.; Rychnovsky, S. D., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4757–4760.
- (77) Ye, Z.; Adhikari, S.; Xia, Y.; Dai, M., *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1–11.
- (78) Kurosawa, W.; Kan, T.; Fukuyama, T., *Org. Synth.* **2002**, *79*, 186–191.
- (79) Zang, Y.; Ojima, I., *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3288–3292.
- (80) Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J., *Organometallics* **1996**, *15*, 1518–1520.
- (81) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.

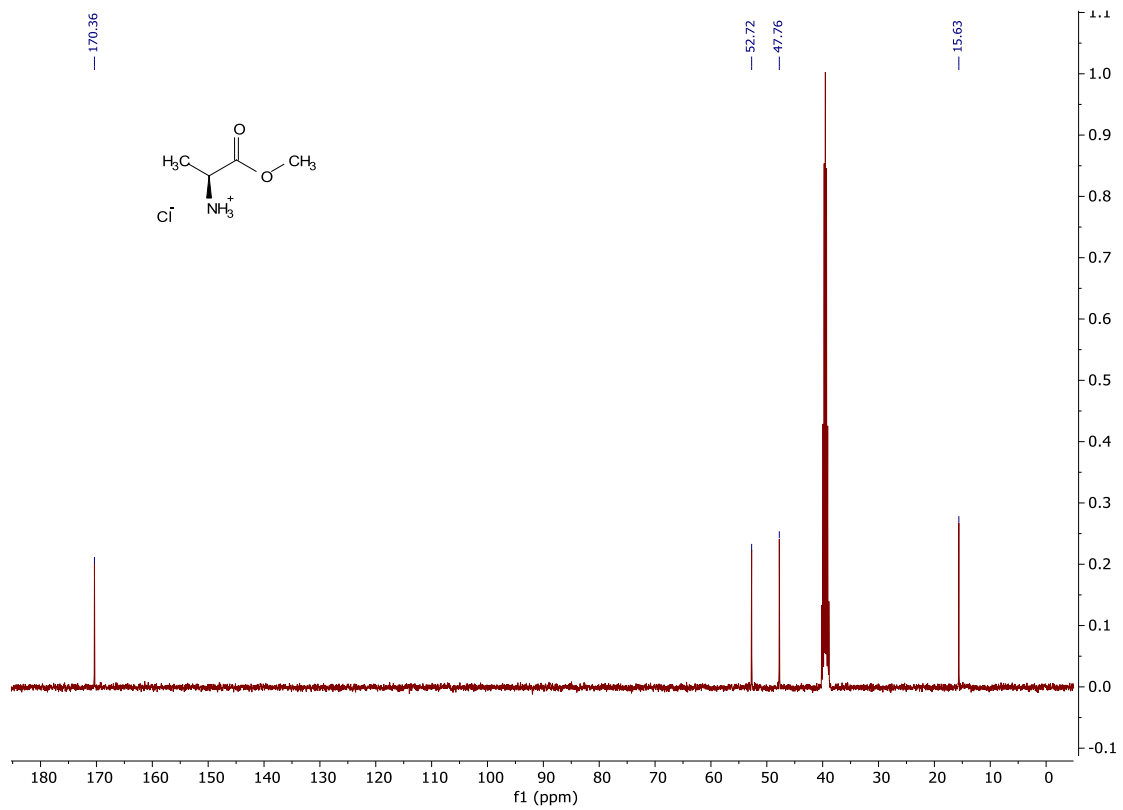
## **7 Přílohy**

Kopie  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spekter a Experimentální data k monokrystalu látky **173**.

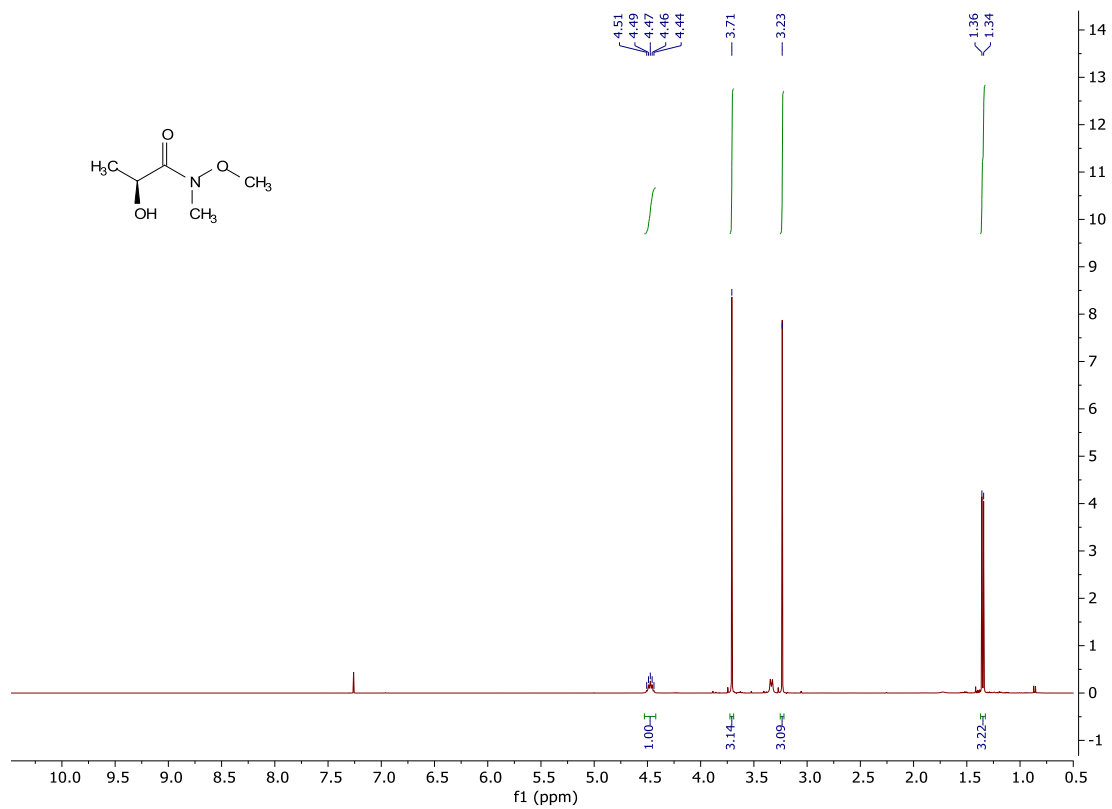
## Spektrum 1: $^1\text{H}$ spektrum látky 122



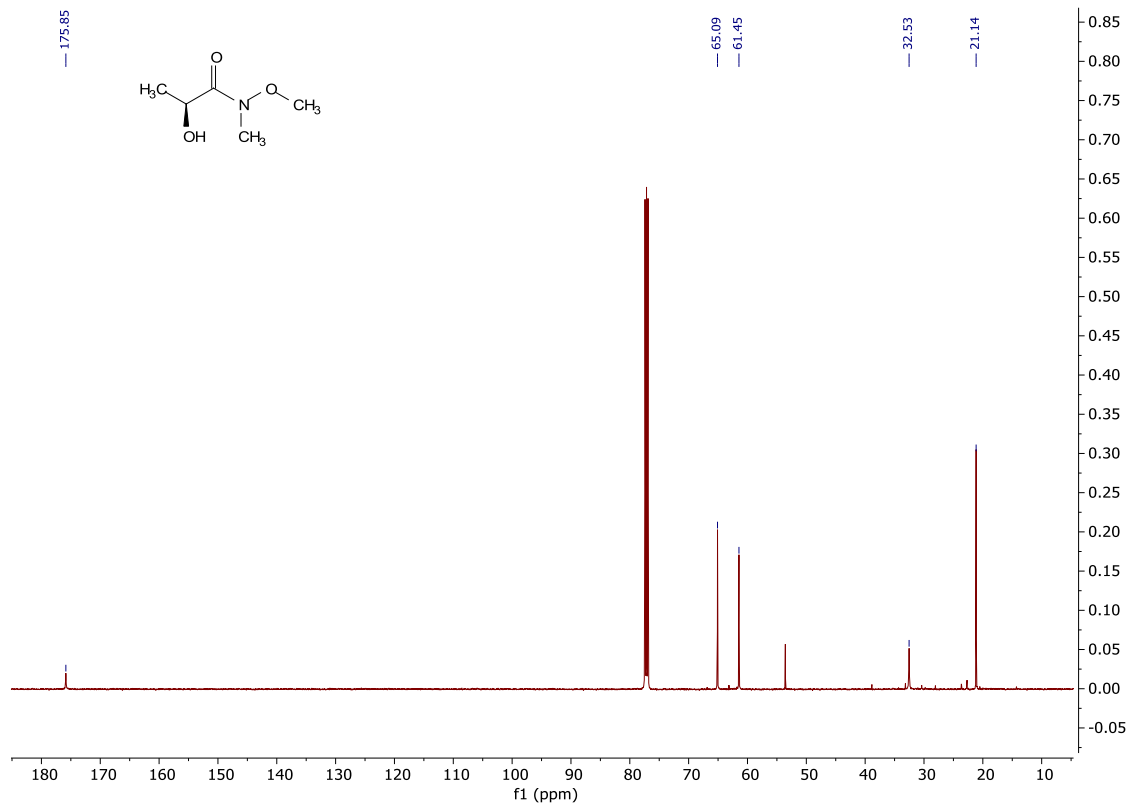
## Spektrum 2: $^{13}\text{C}$ spektrum látky 122



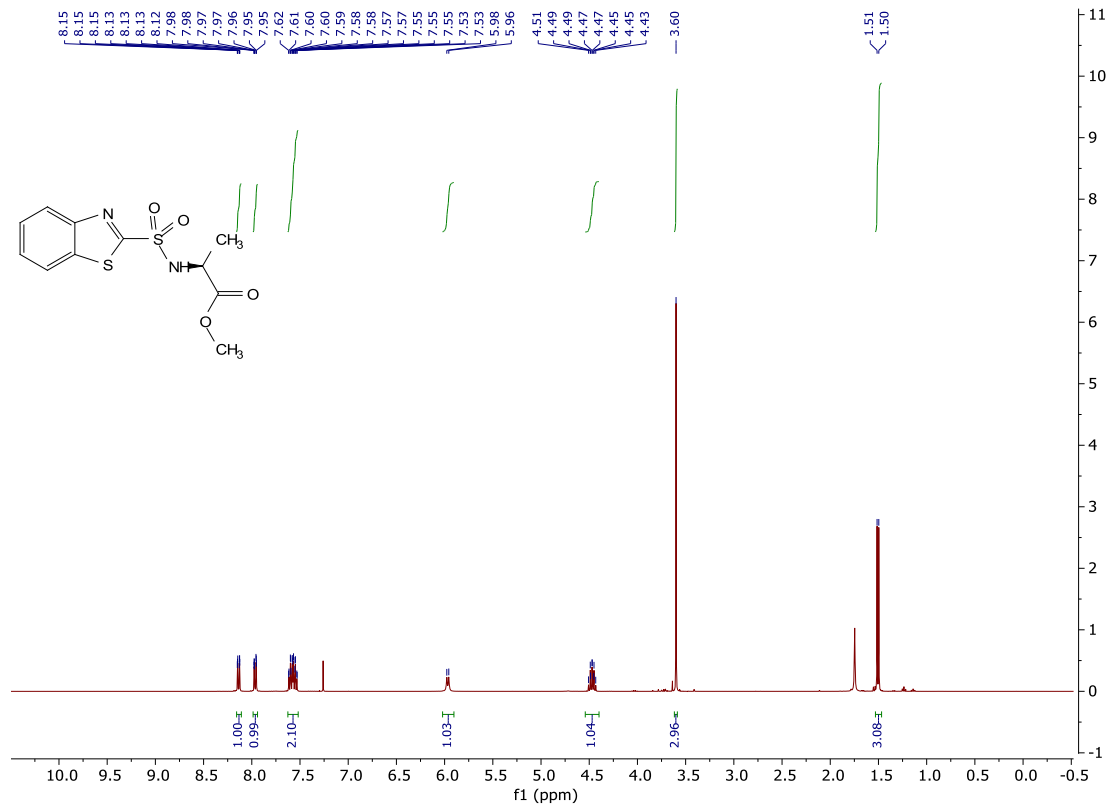
### Spektrum 3: $^1\text{H}$ spektrum látky 135



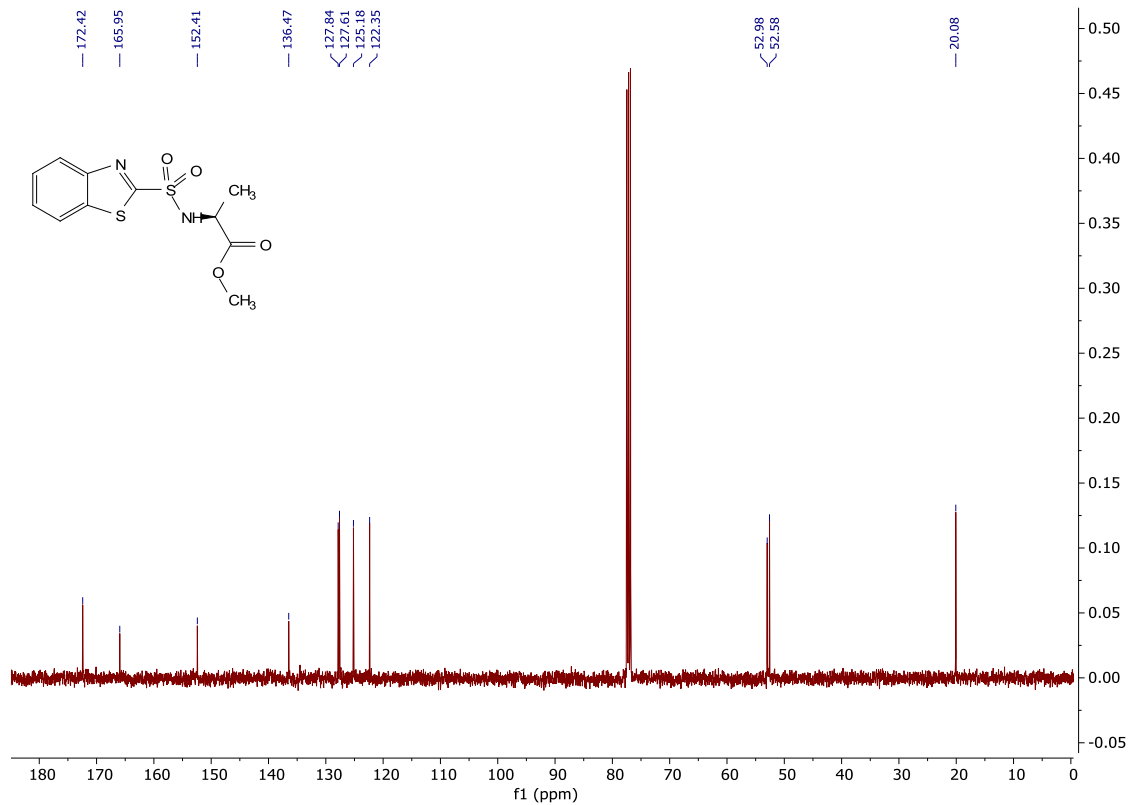
### Spektrum 4: $^{13}\text{C}$ spektrum látky 135



### Spektrum 5: $^1\text{H}$ spektrum látky 126

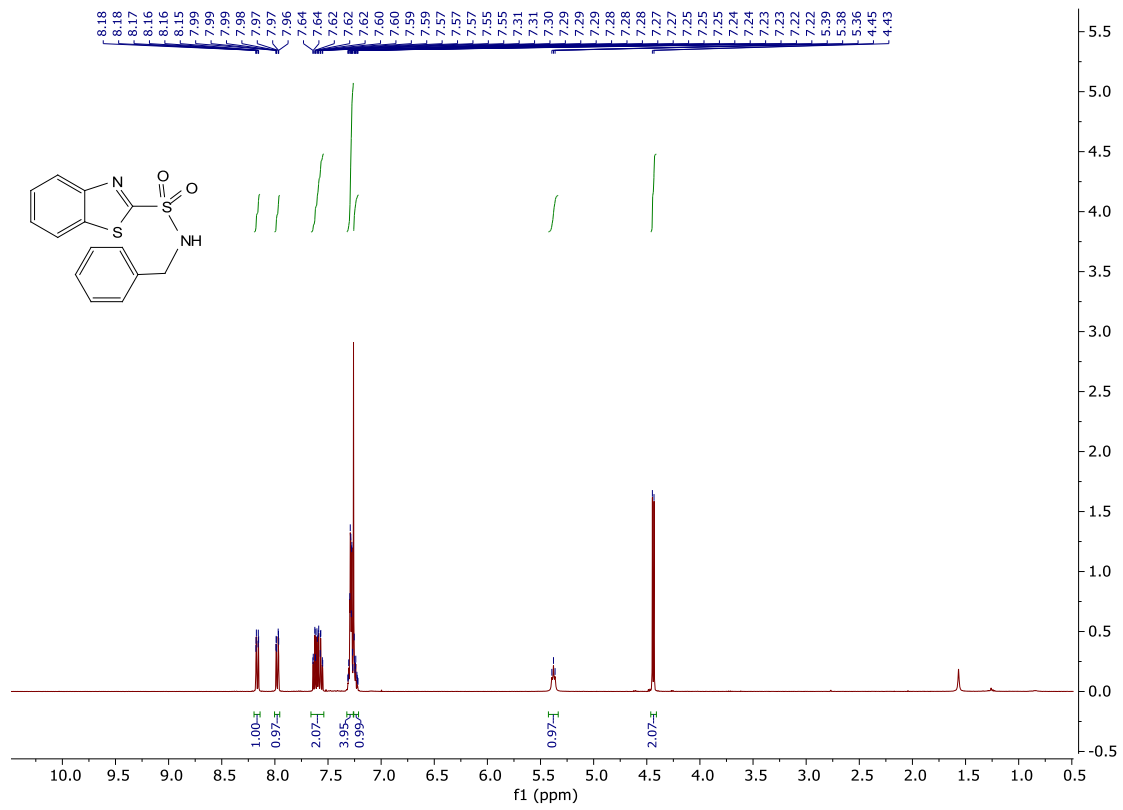


### Spektrum 6: $^{13}\text{C}$ spektrum látky 126

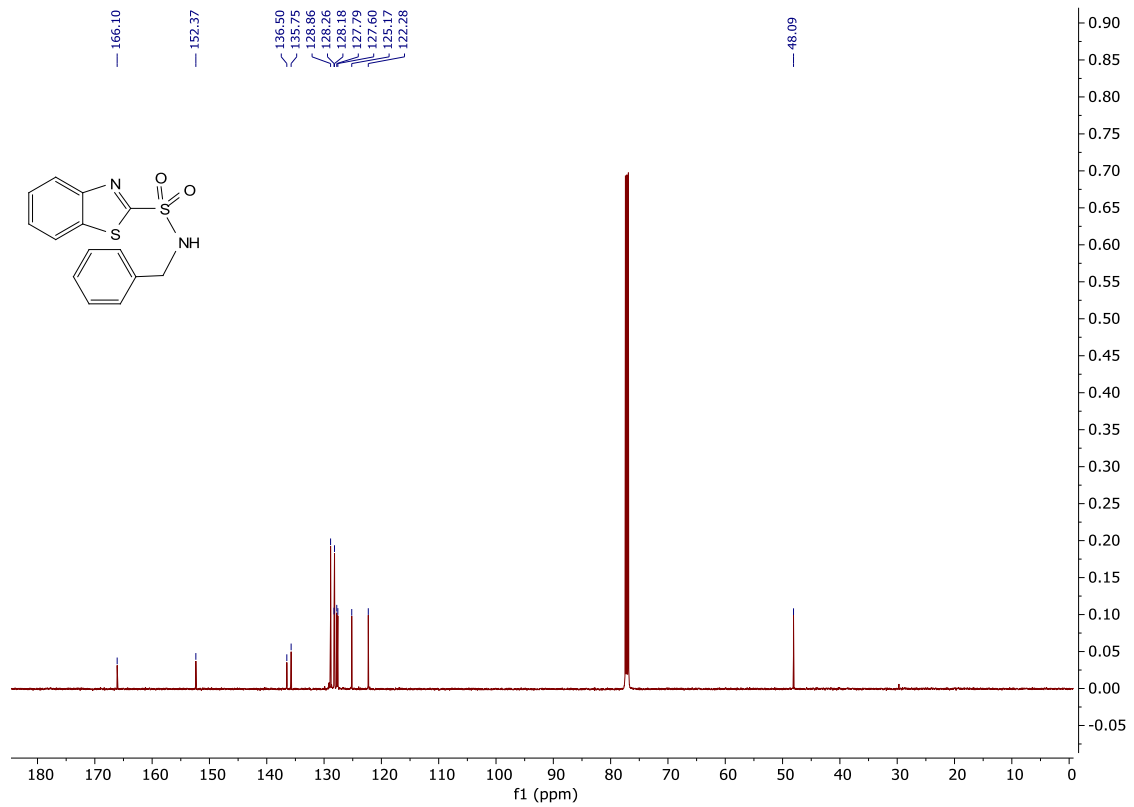




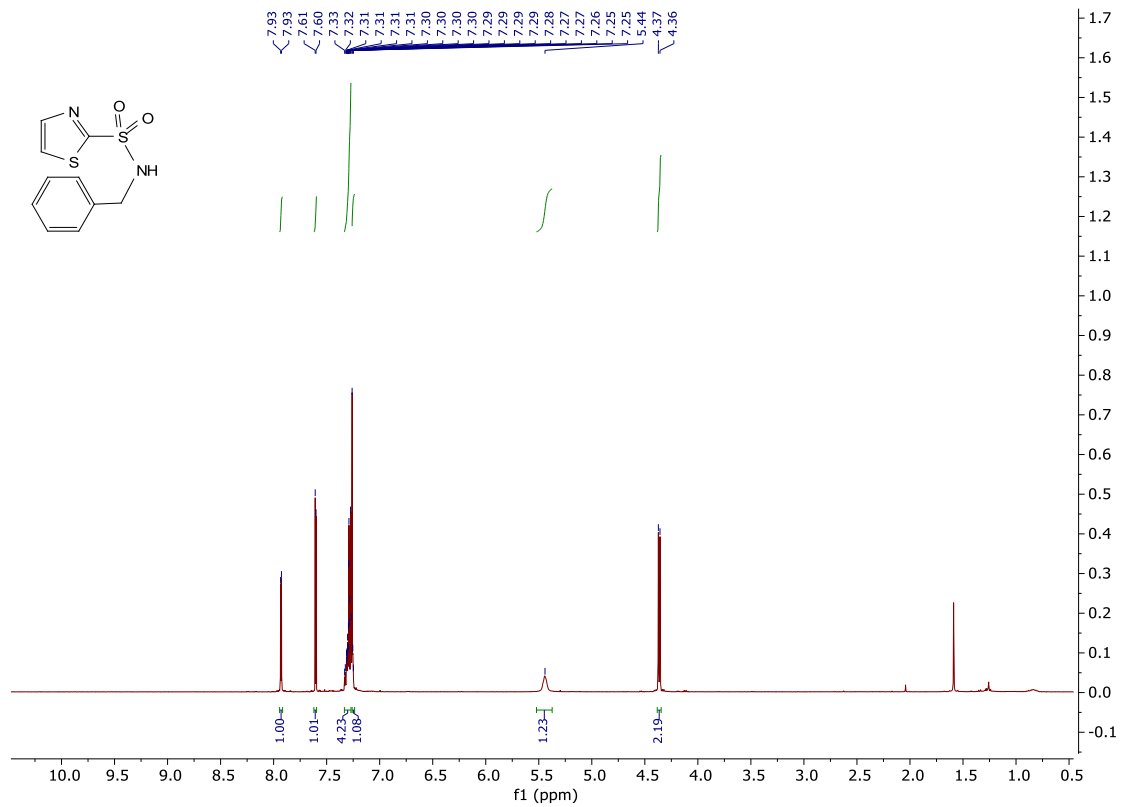
### Spektrum 7: <sup>1</sup>H spektrum látky 136



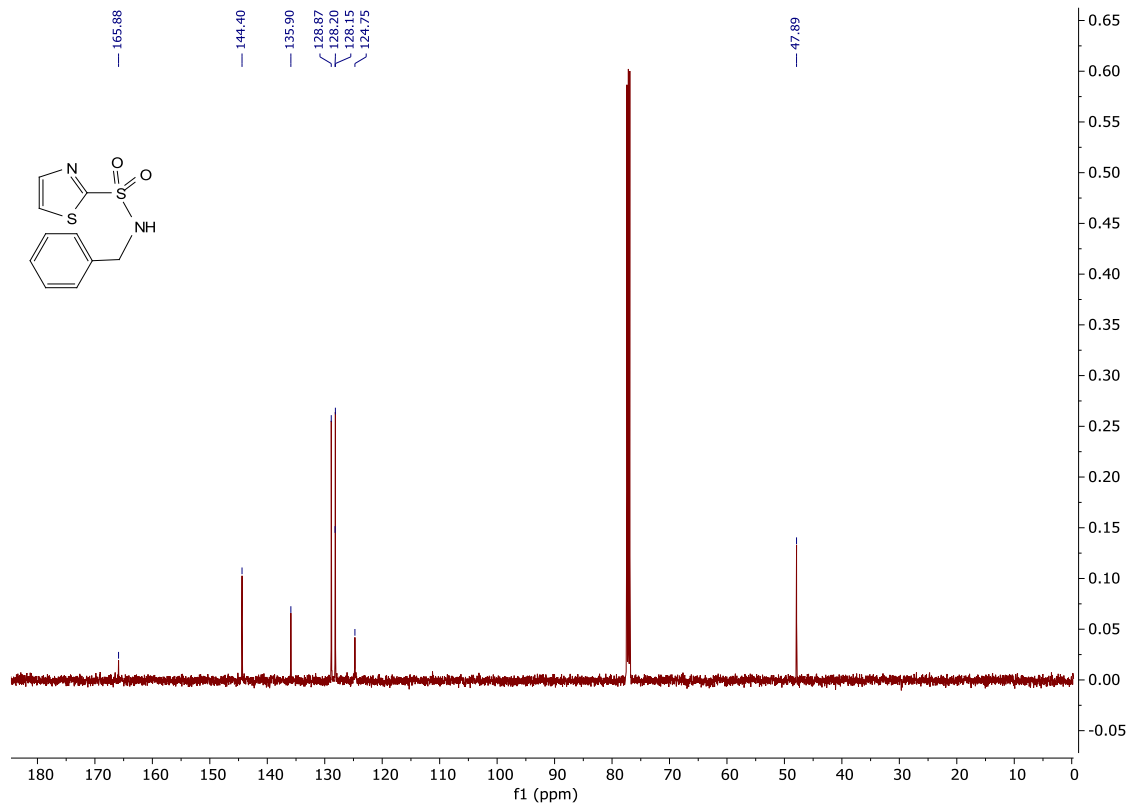
### Spektrum 8: <sup>13</sup>C spektrum látky 136



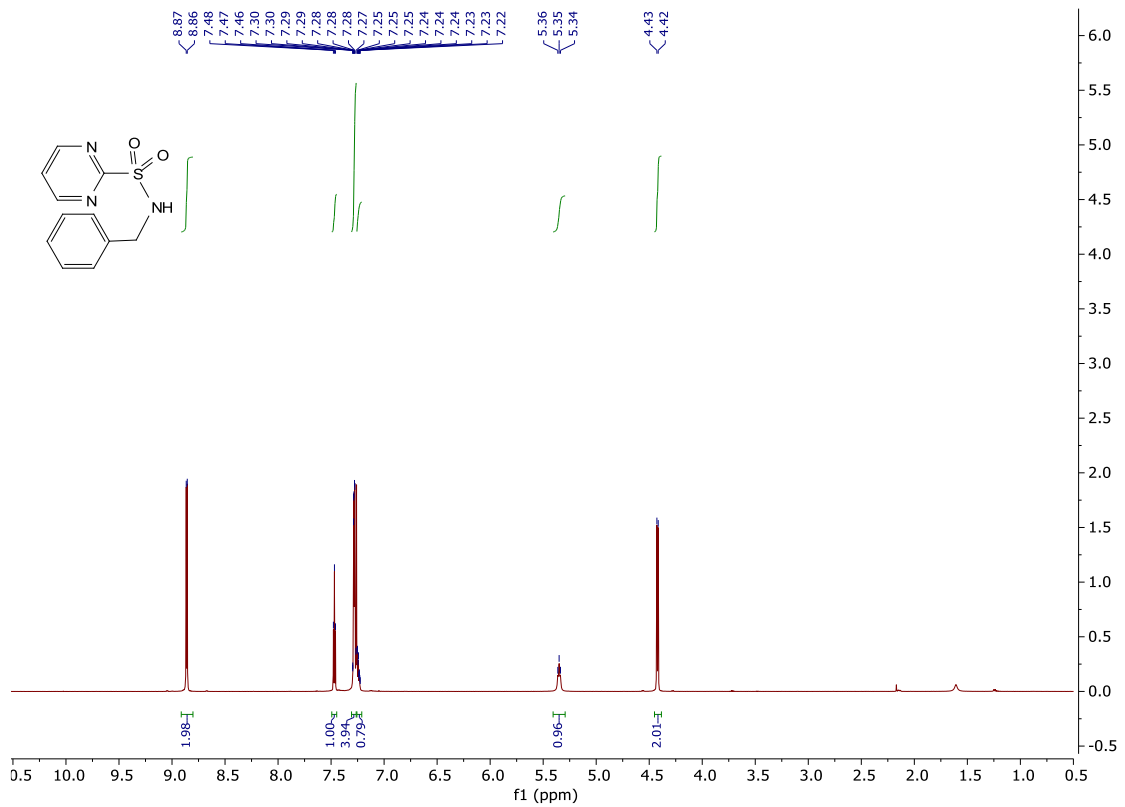
### Spektrum 9: $^1\text{H}$ spektrum látky 144



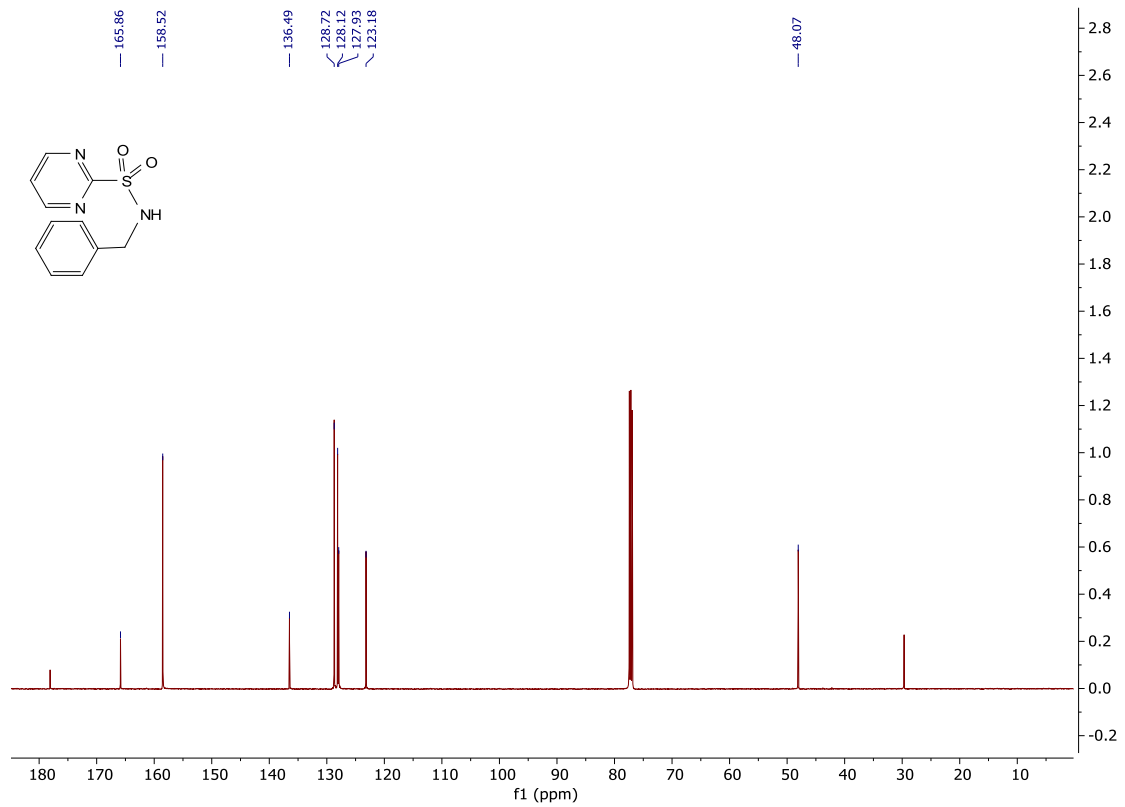
### Spektrum 10: $^{13}\text{C}$ spektrum látky 144



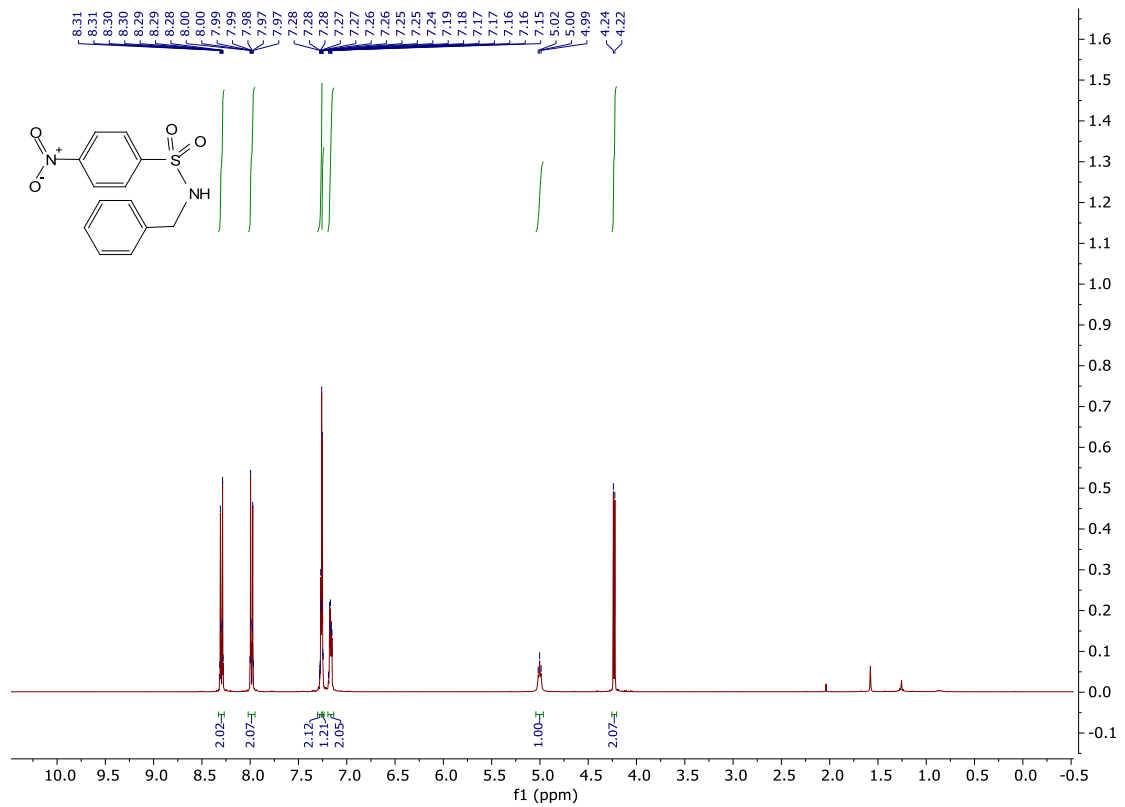
### Spektrum 11: <sup>1</sup>H spektrum látky 143



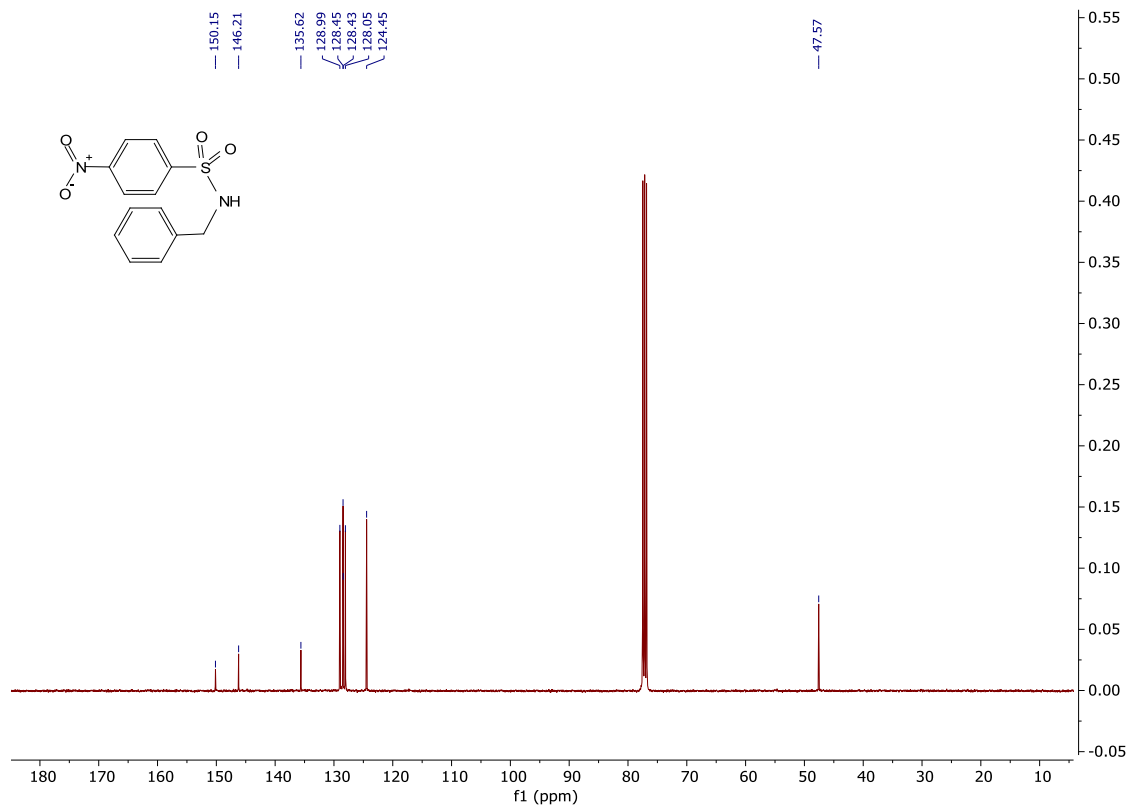
### Spektrum 12: <sup>13</sup>C spektrum látky 143



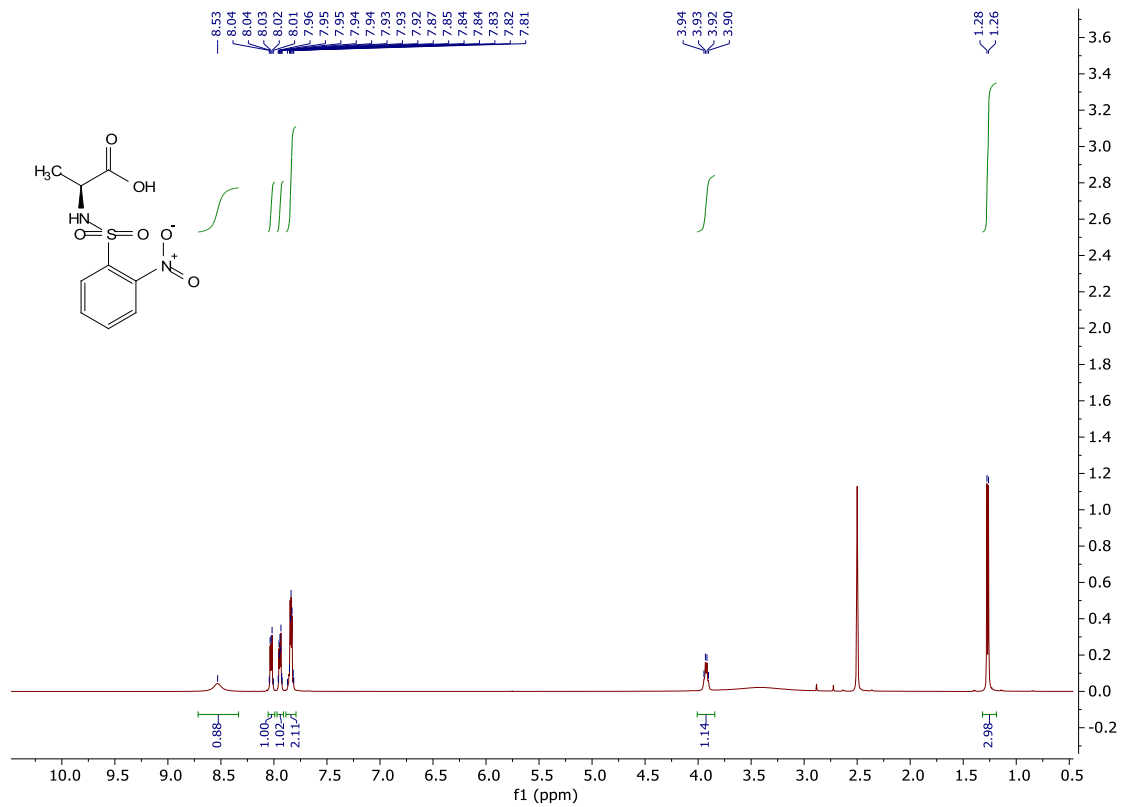
### Spektrum 13: $^1\text{H}$ spektrum látky 146



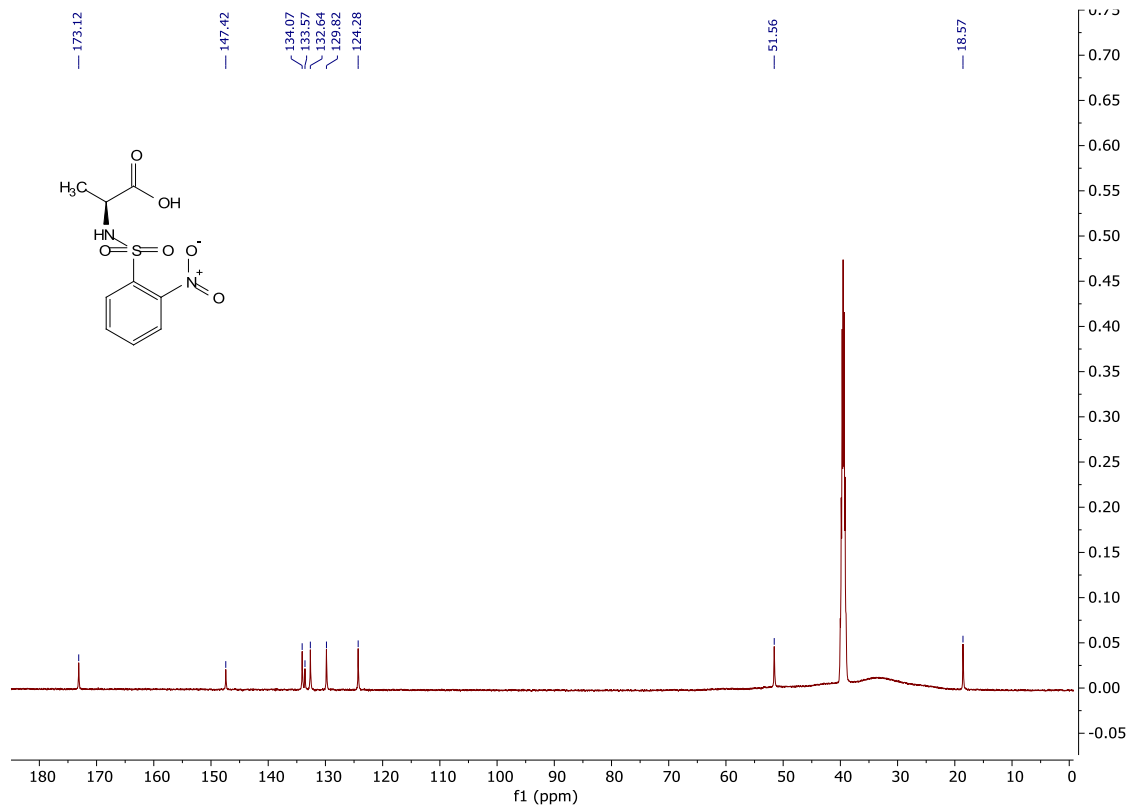
### Spektrum 14: $^{13}\text{C}$ spektrum látky 146



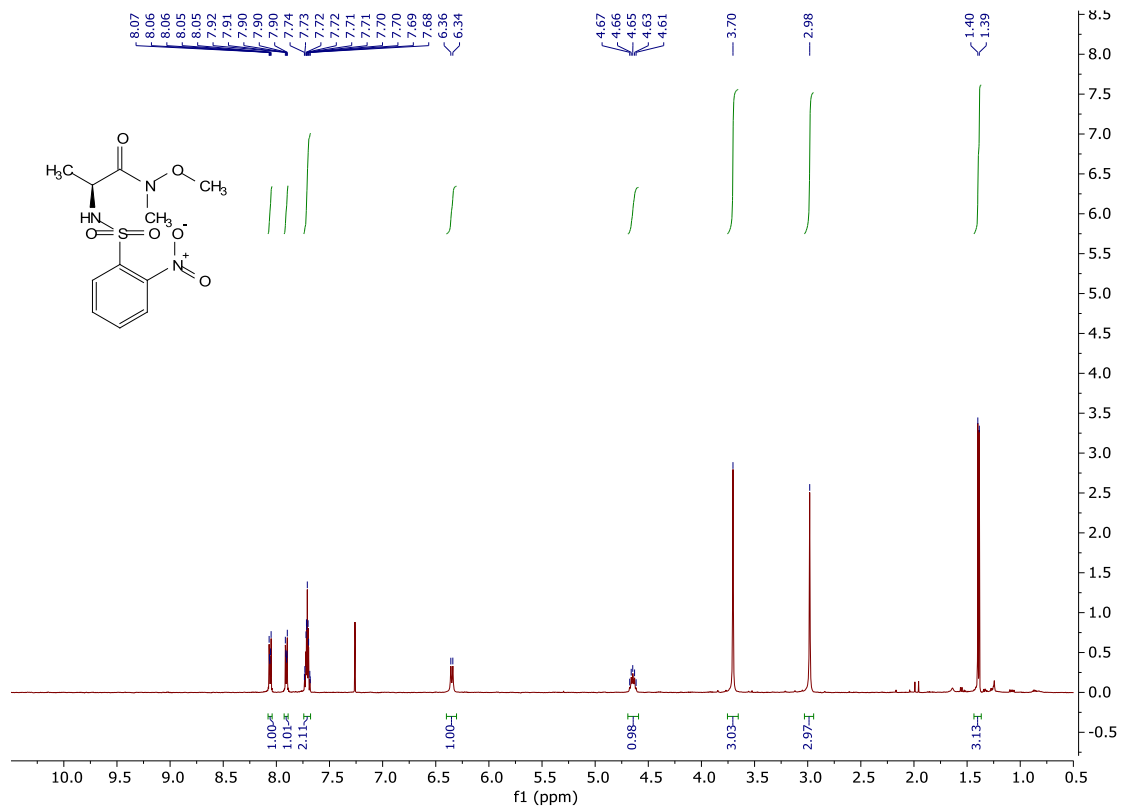
### Spektrum 15: <sup>1</sup>H spektrum látky 169



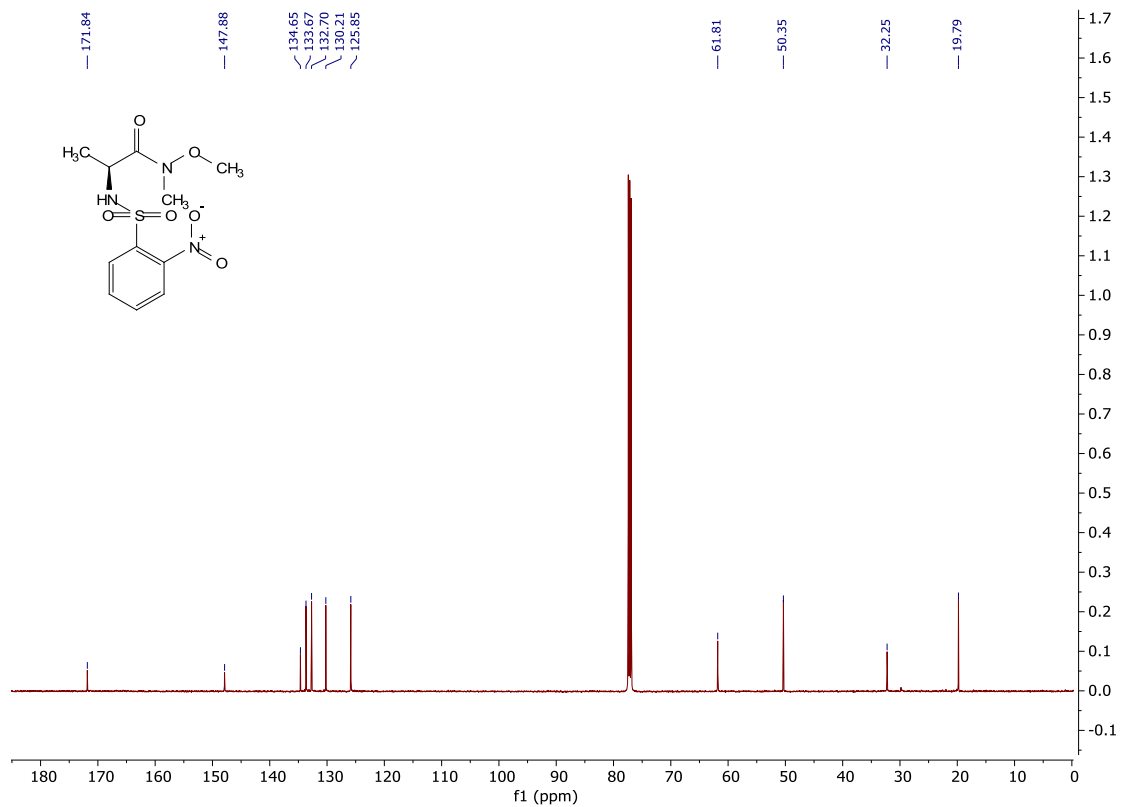
### Spektrum 16: <sup>13</sup>C spektrum látky 169



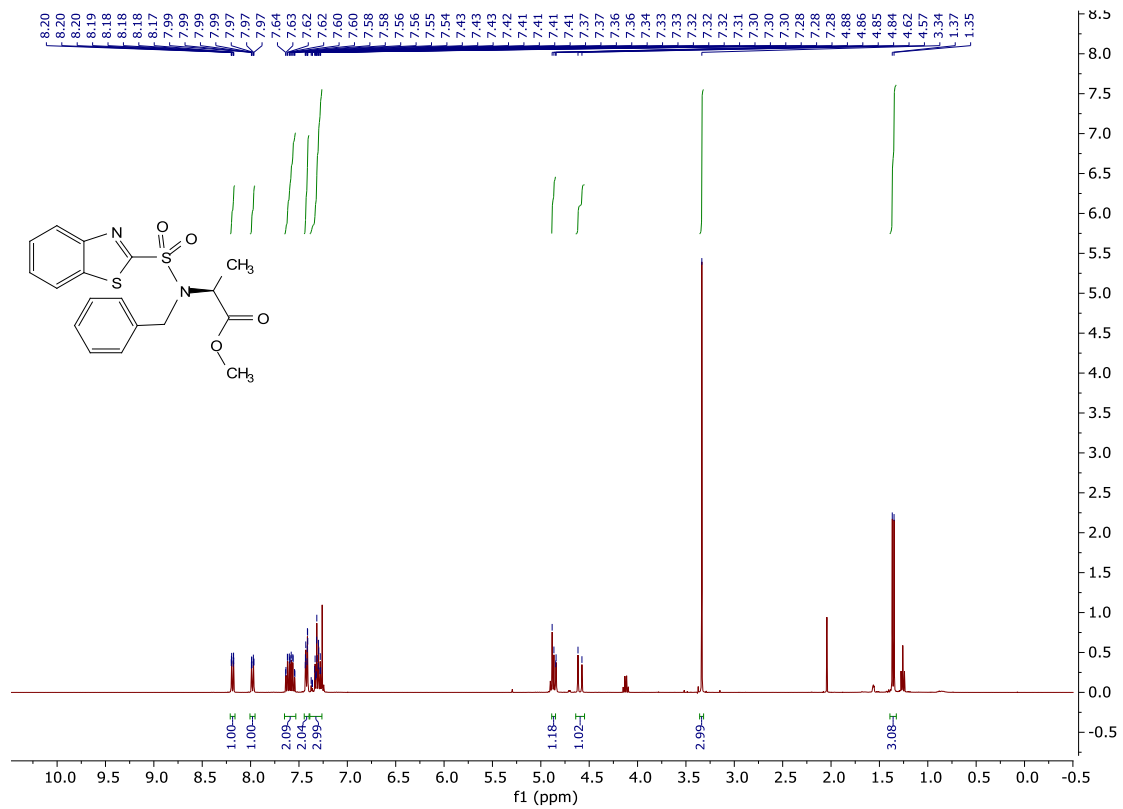
### Spektrum 17: <sup>1</sup>H spektrum látky 170



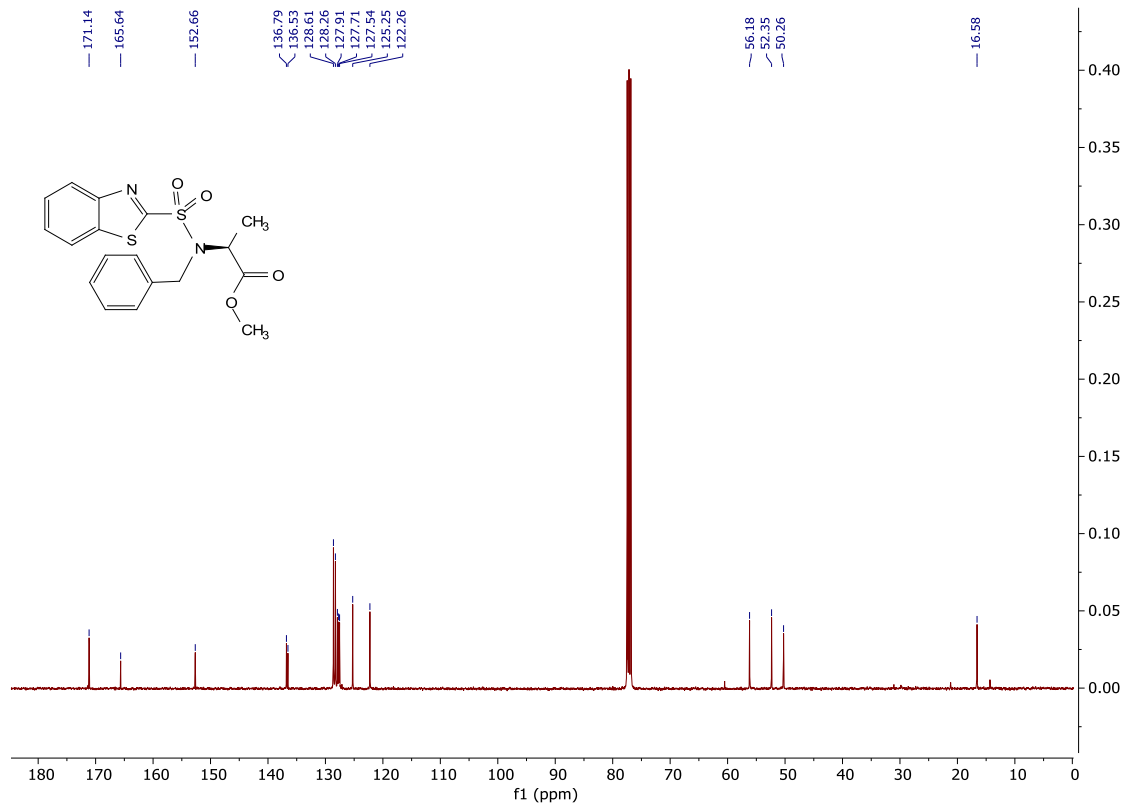
### Spektrum 18: <sup>13</sup>C spektrum látky 170



### Spektrum 19: <sup>1</sup>H spektrum látky 134



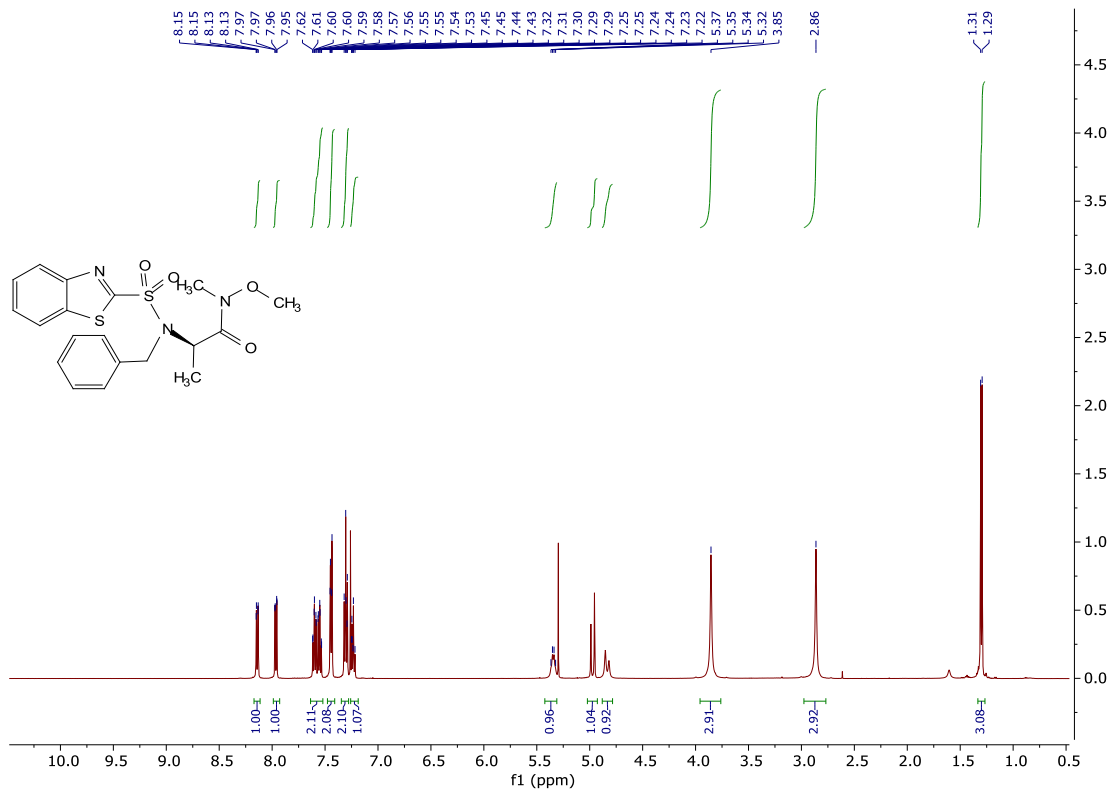
### Spektrum 20: <sup>13</sup>C spektrum látky 134



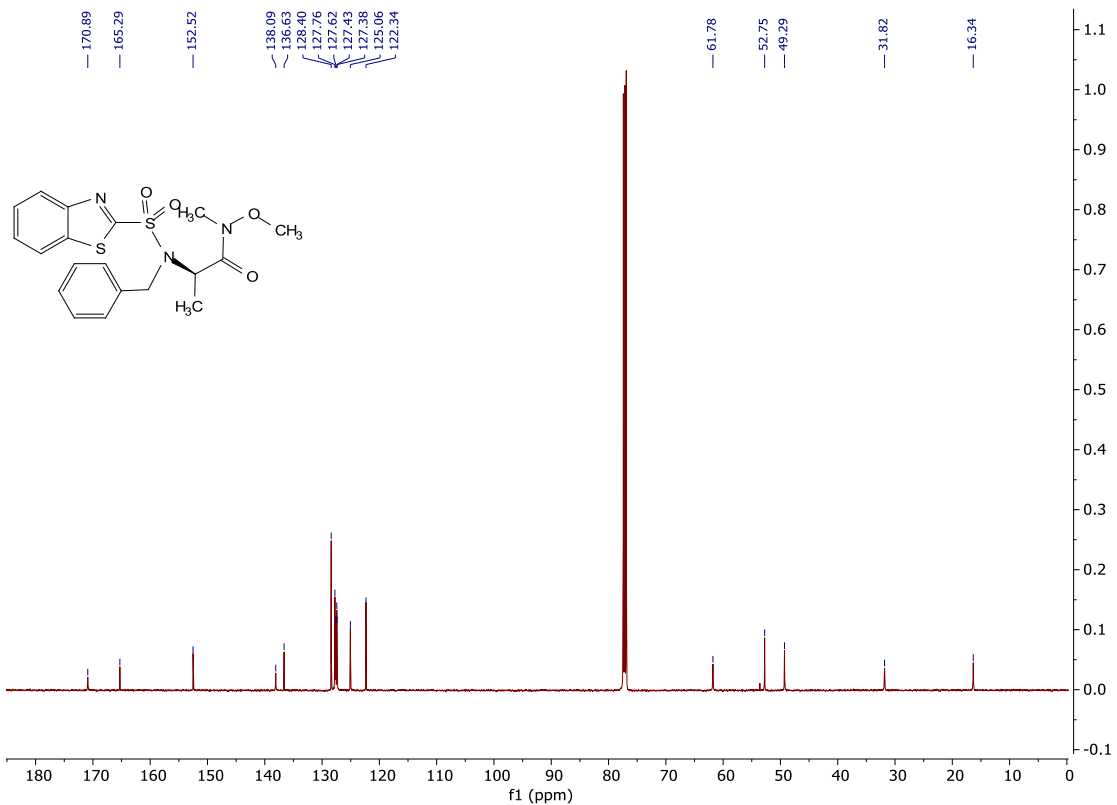




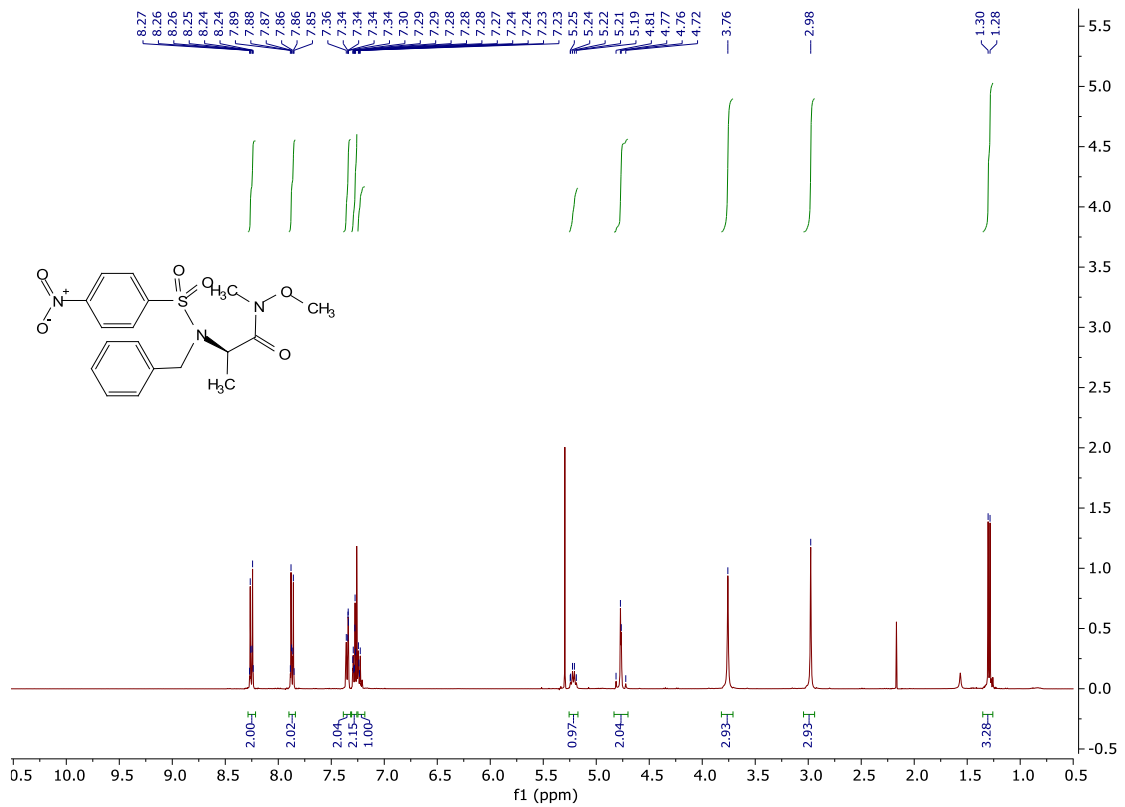
### Spektrum 23: $^1\text{H}$ spektrum látky 134



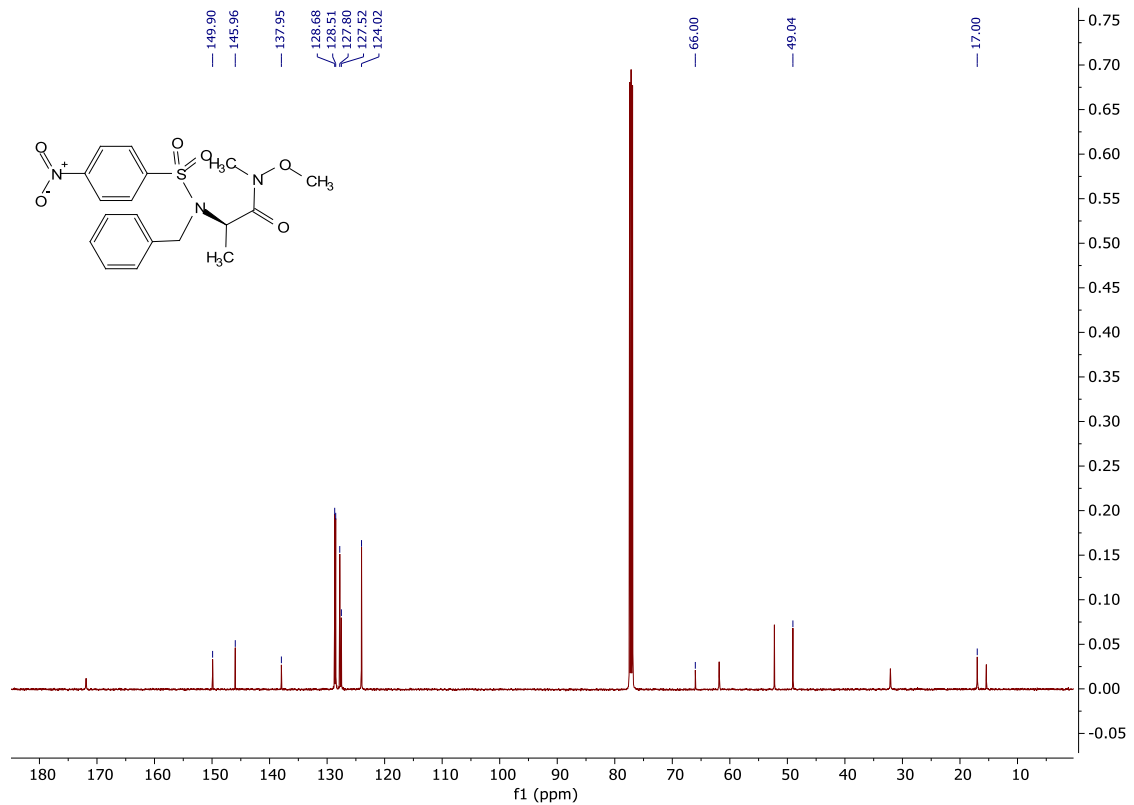
### Spektrum 24: $^{13}\text{C}$ spektrum látky 134



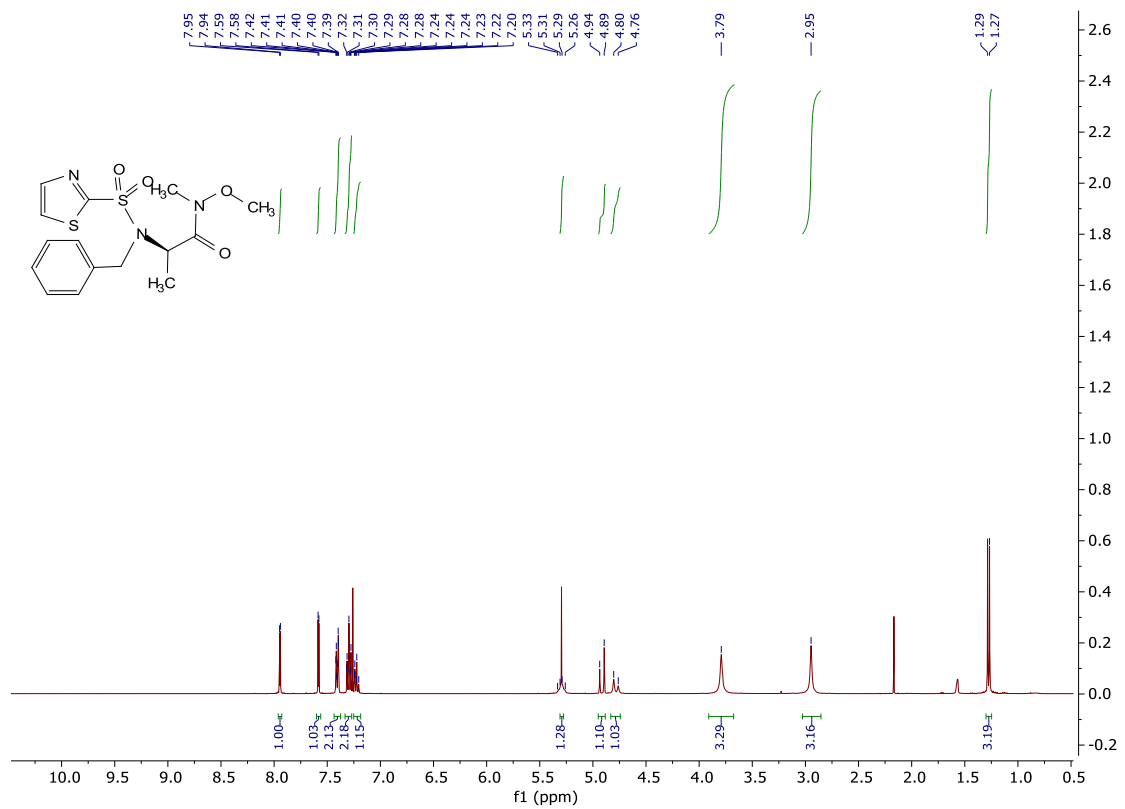
### Spektrum 25: <sup>1</sup>H spektrum látky 149



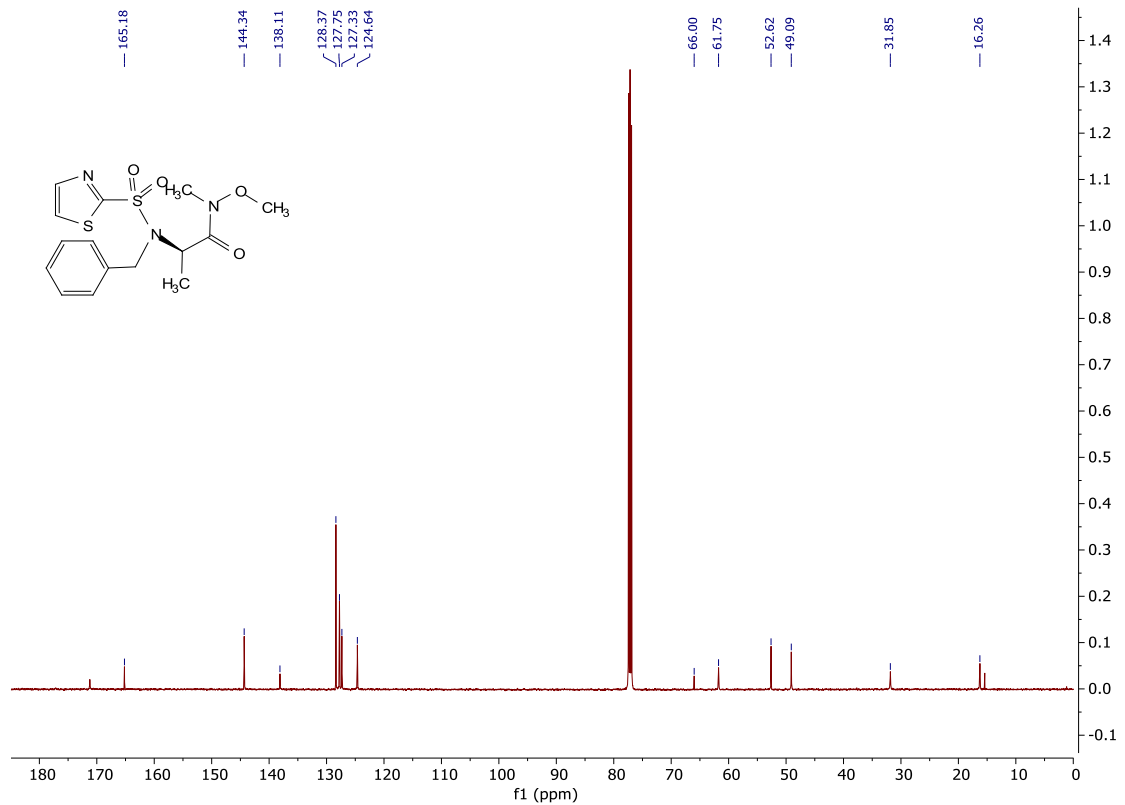
### Spektrum 26: <sup>13</sup>C spektrum látky 149



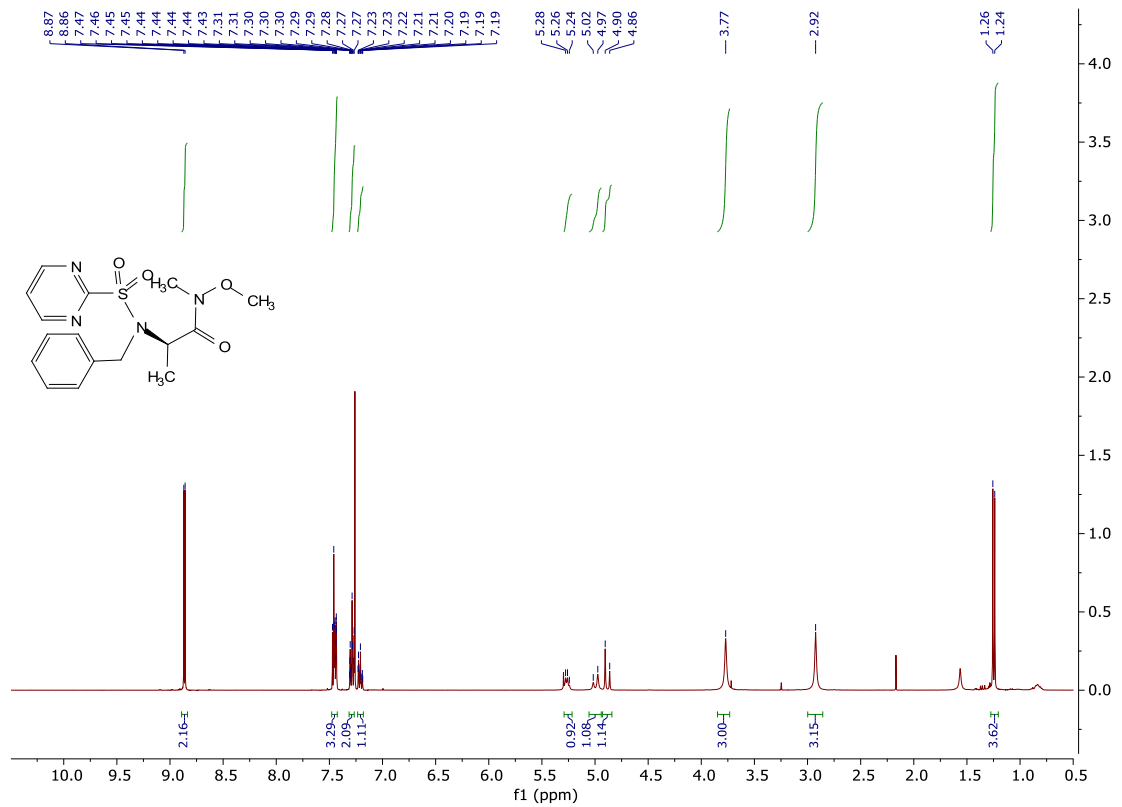
### Spektrum 27: <sup>1</sup>H spektrum látky 150



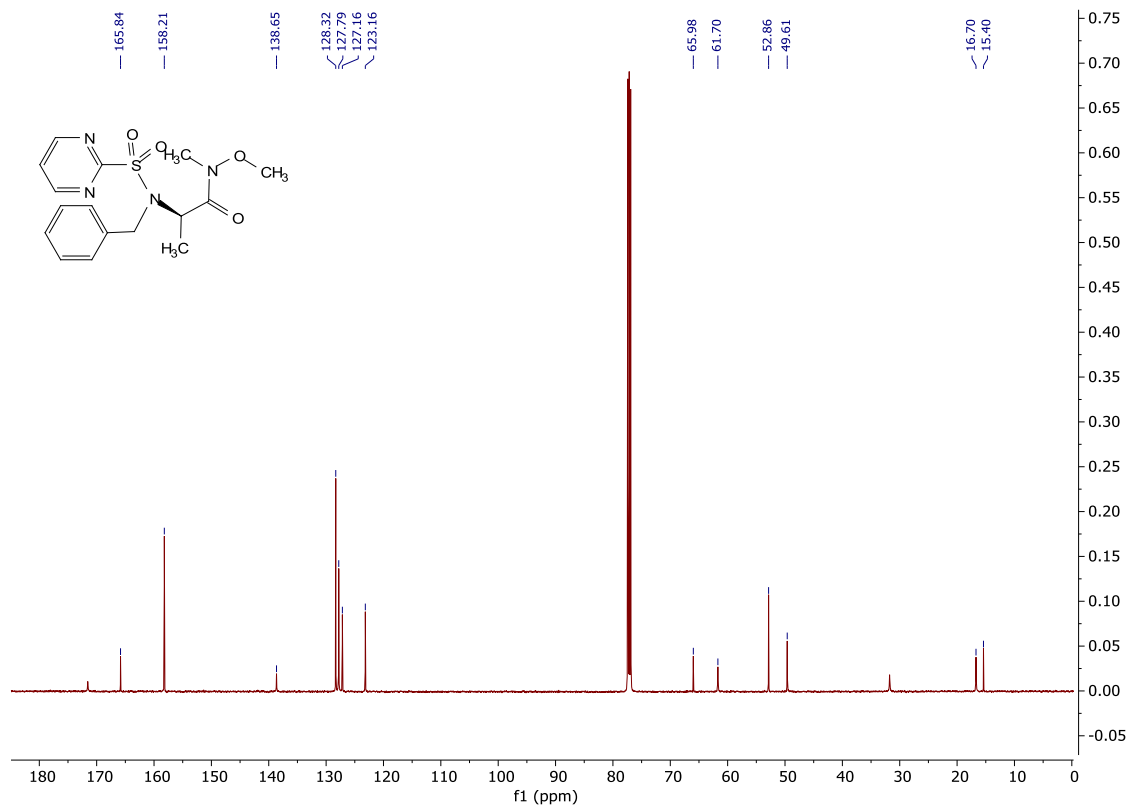
### Spektrum 28: <sup>13</sup>C spektrum látky 150



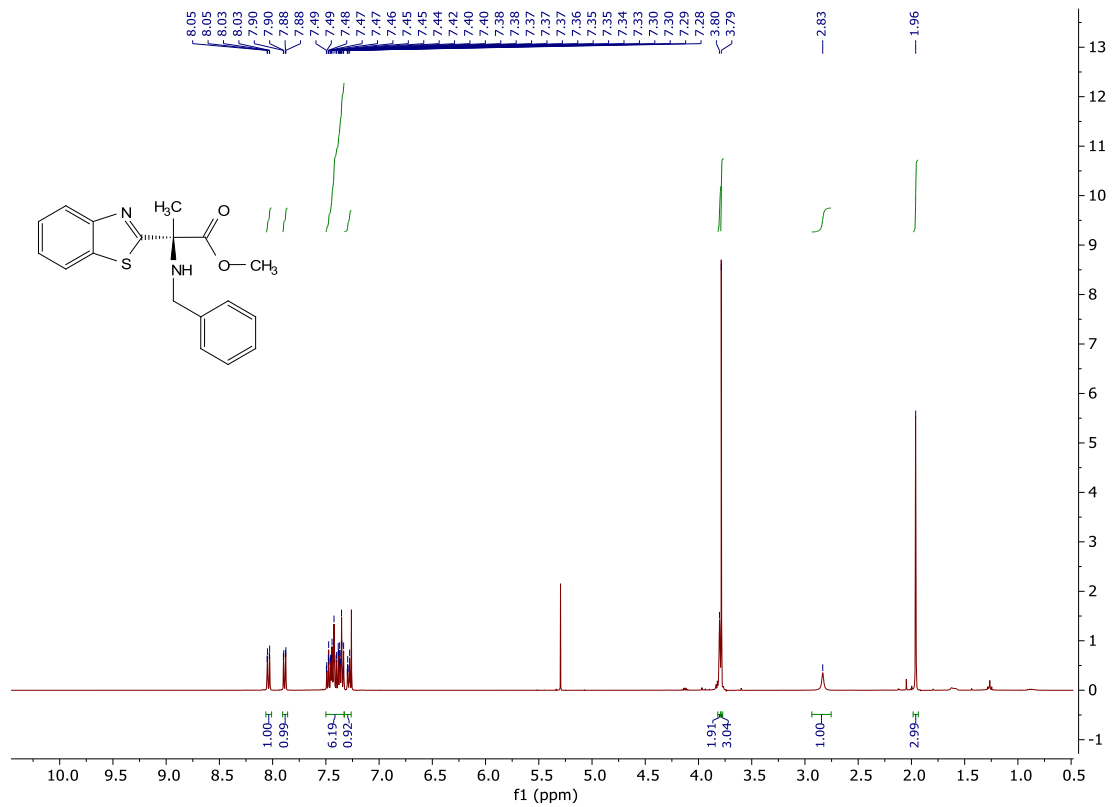
### Spektrum 29: <sup>1</sup>H spektrum látky 151



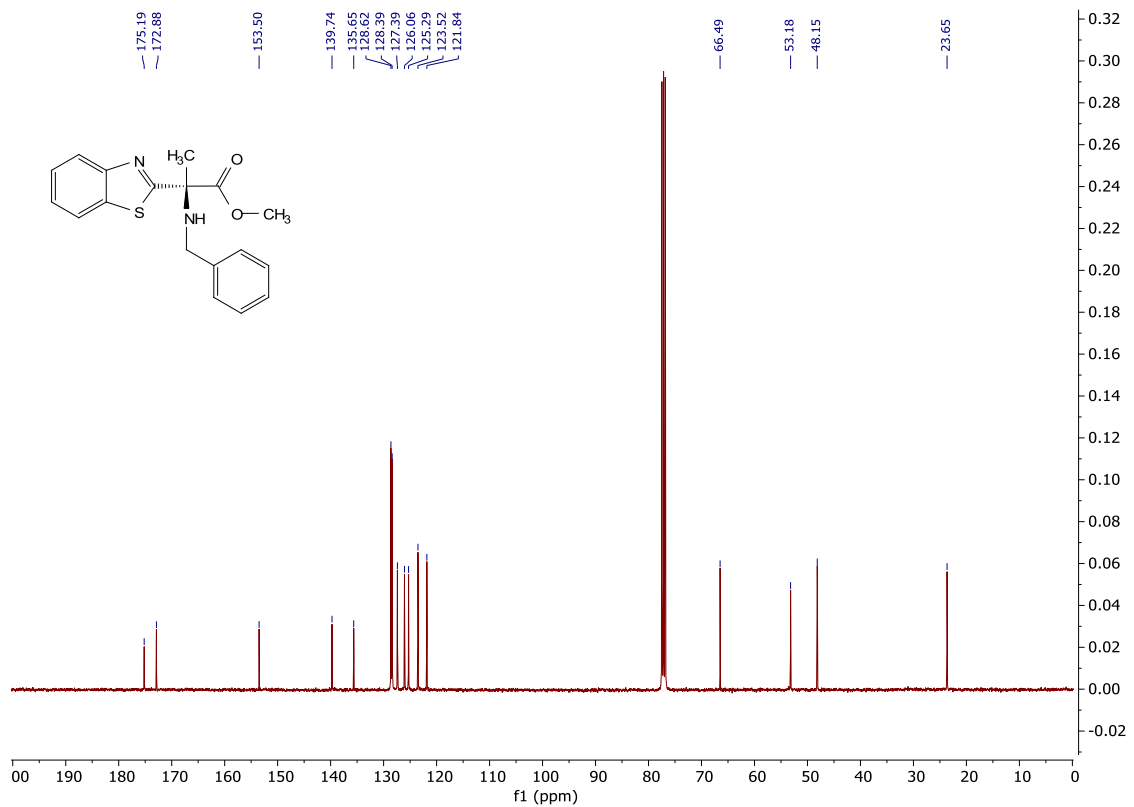
### Spektrum 30: <sup>13</sup>C spektrum látky 151



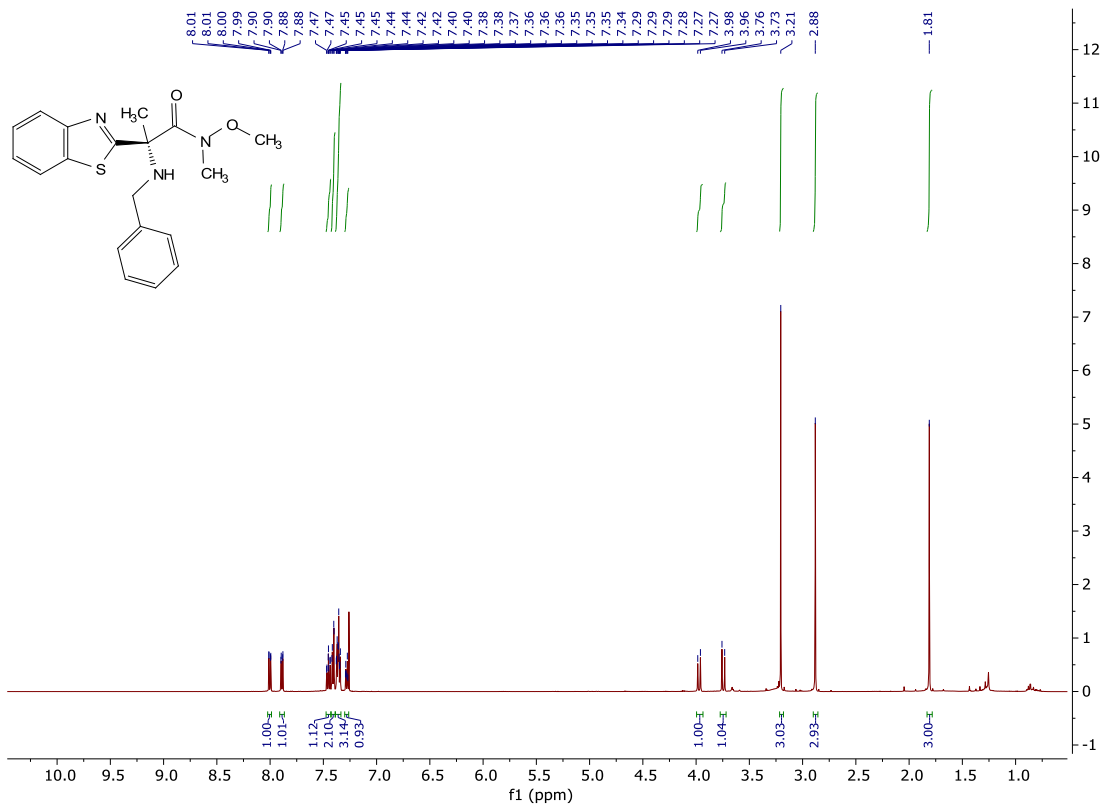
### Spektrum 31: <sup>1</sup>H spektrum látky 115



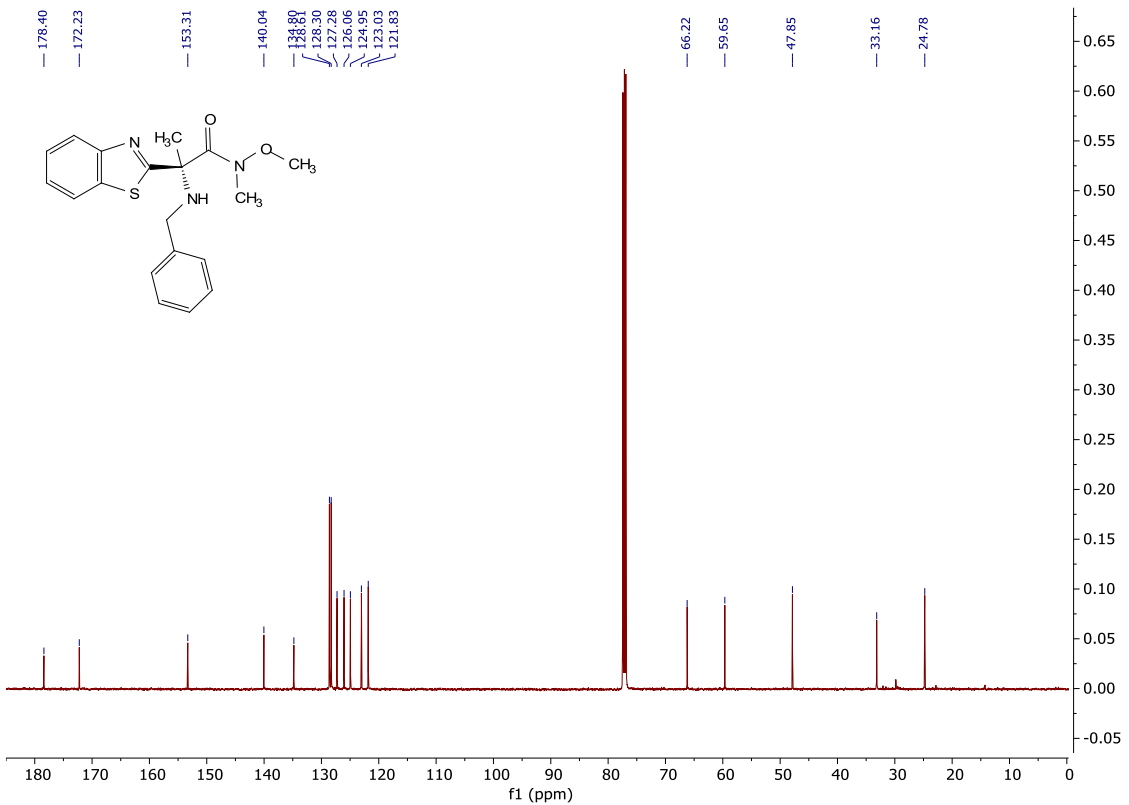
### Spektrum 32: <sup>13</sup>C spektrum látky 115



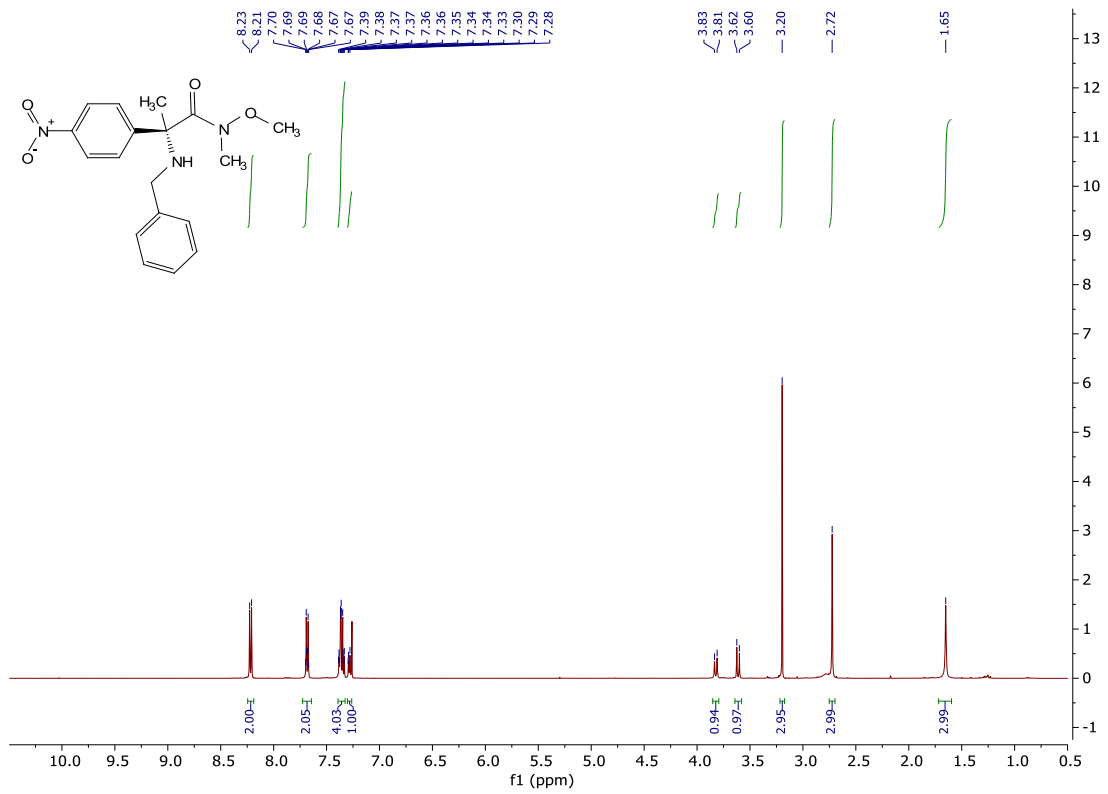
### Spektrum 33: <sup>1</sup>H spektrum látky 105



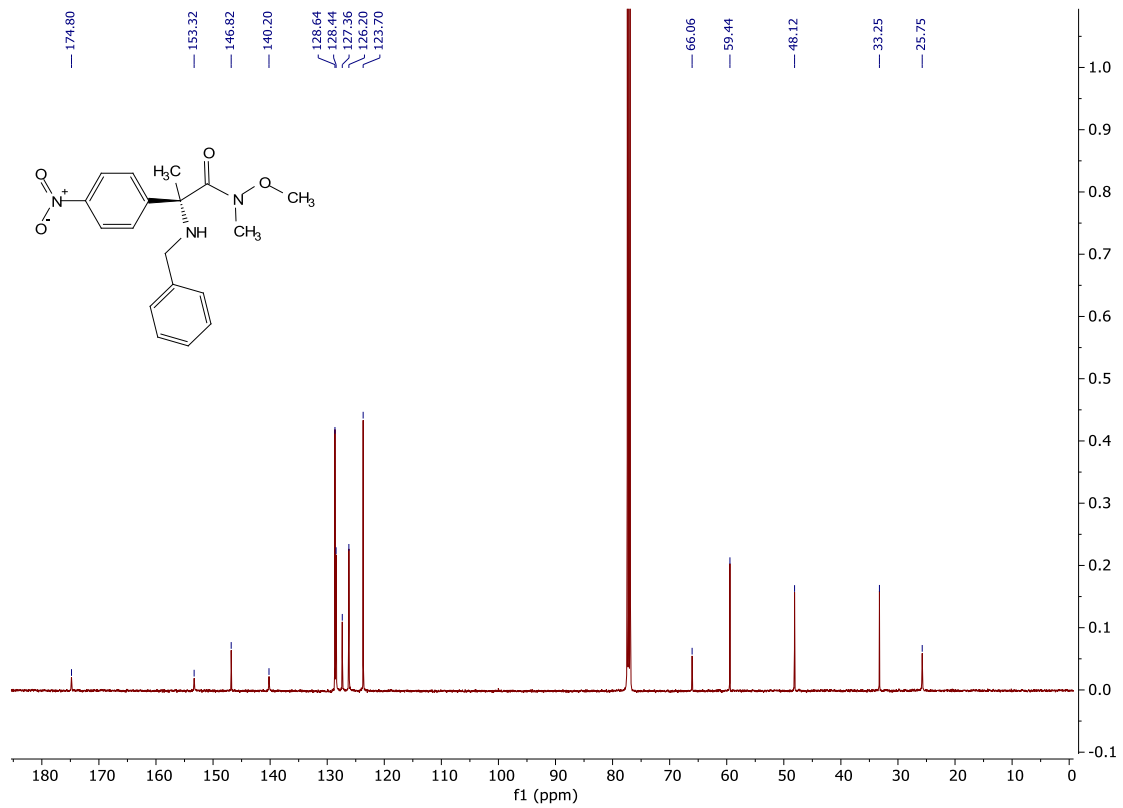
### Spektrum 34: <sup>13</sup>C spektrum látky 105



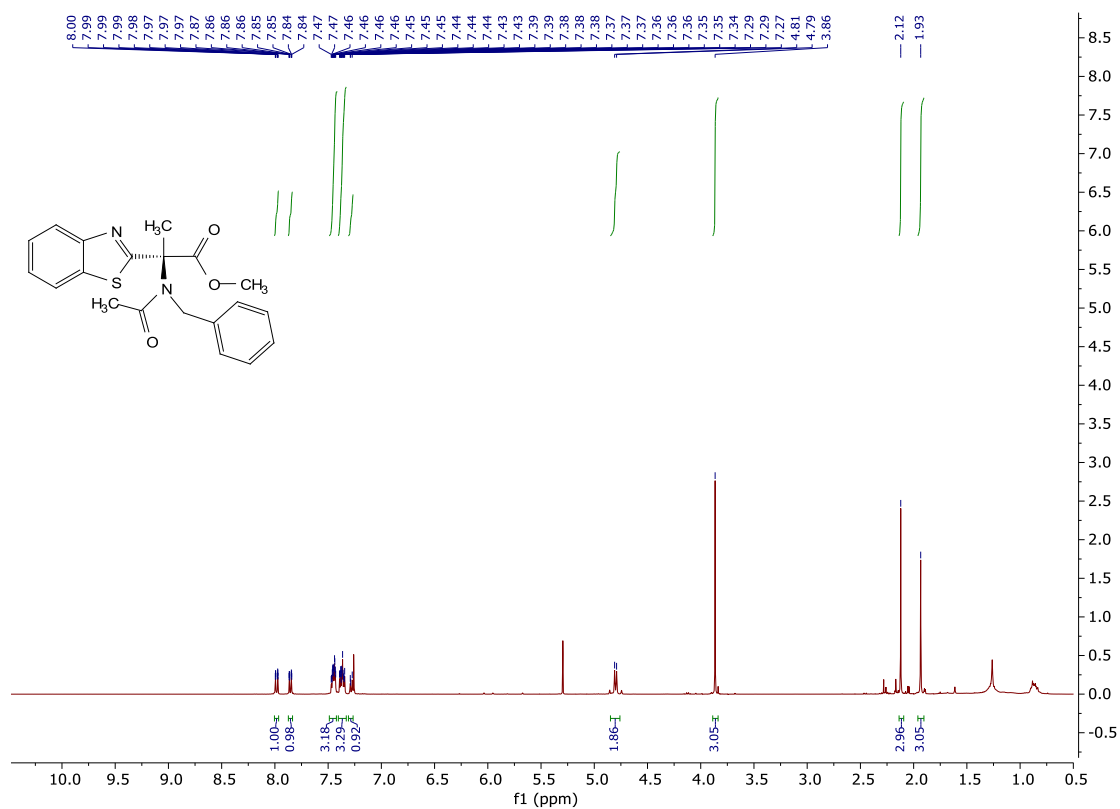
### Spektrum 35: <sup>1</sup>H spektrum látky 154



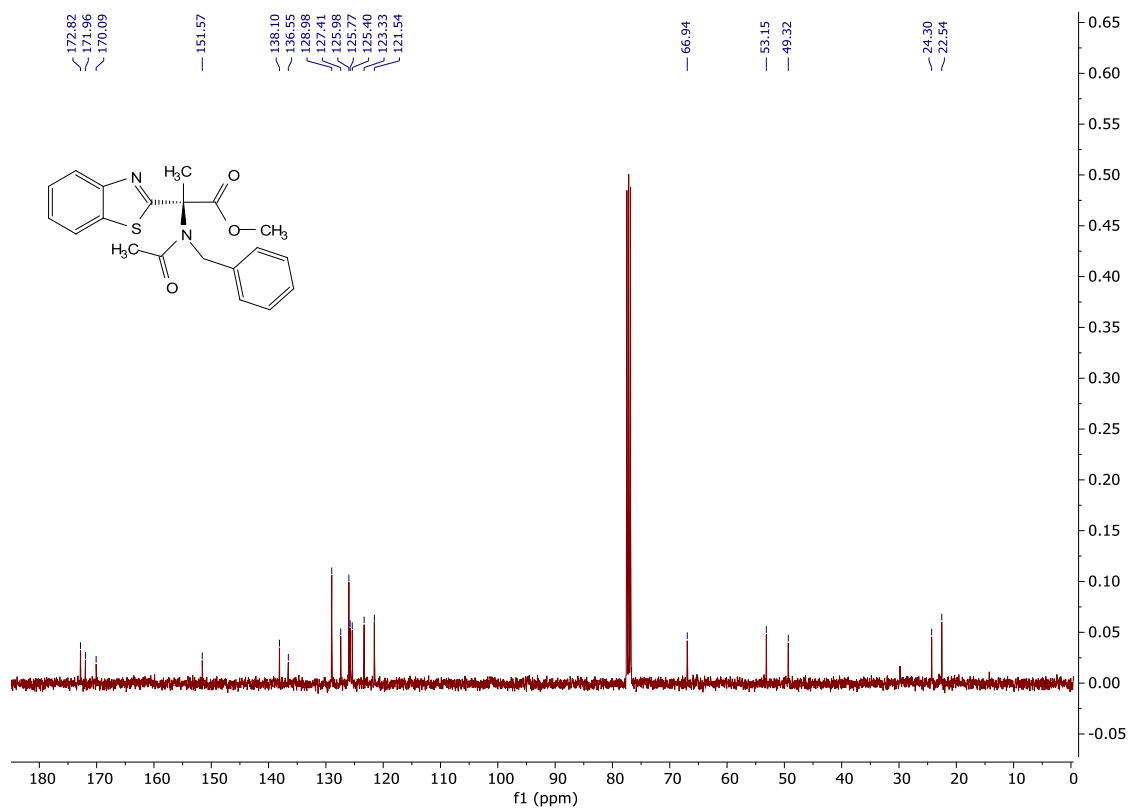
### Spektrum 36: <sup>13</sup>C spektrum látky 154



### Spektrum 37: <sup>1</sup>H spektrum látky 118

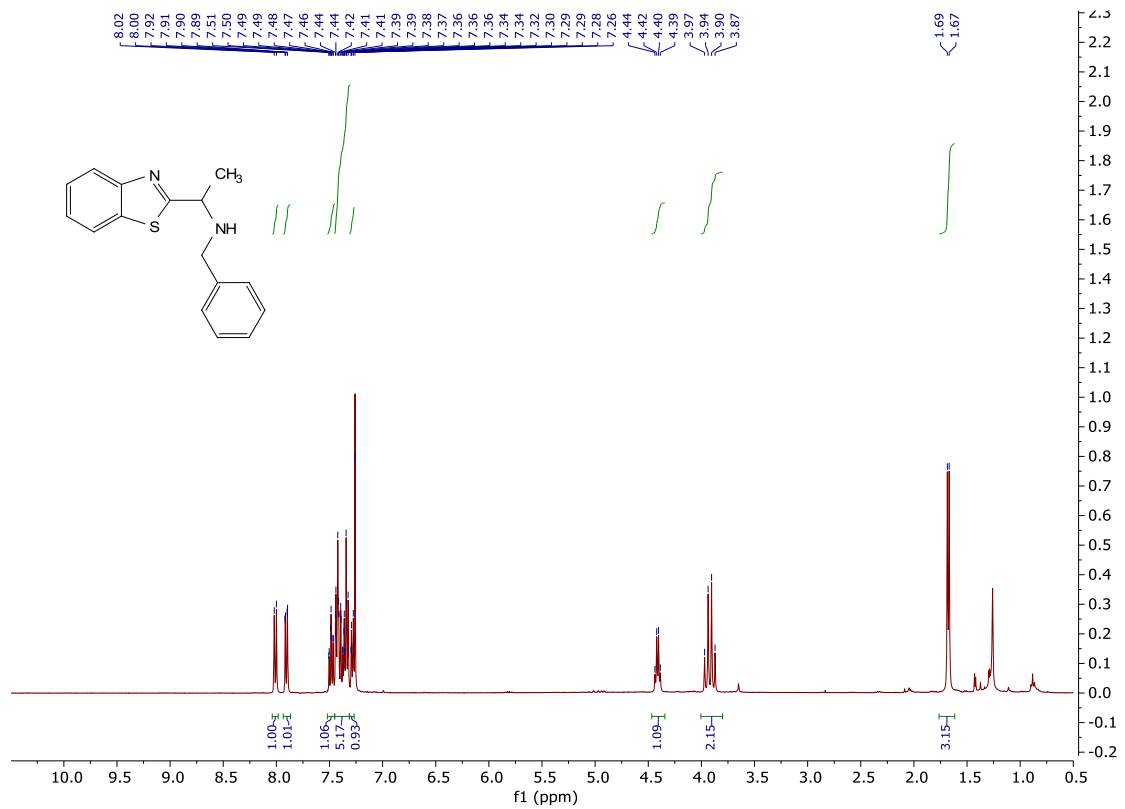


### Spektrum 38: <sup>13</sup>C spektrum látky 118

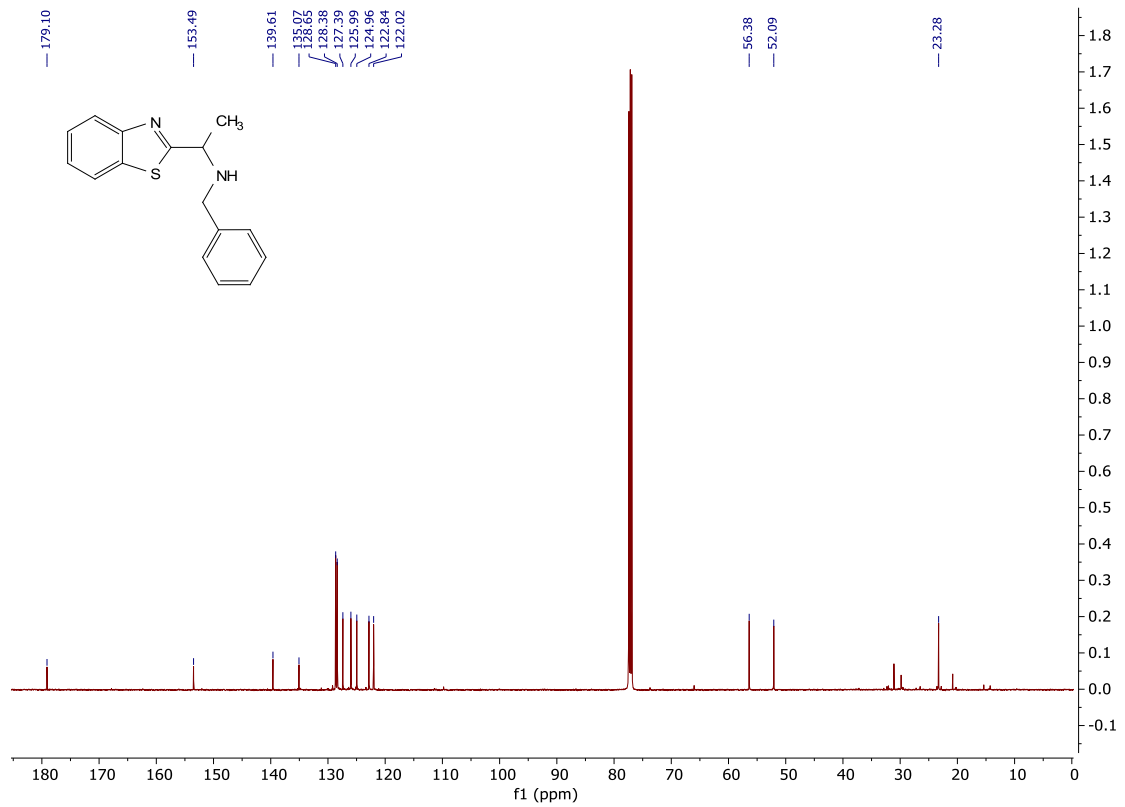




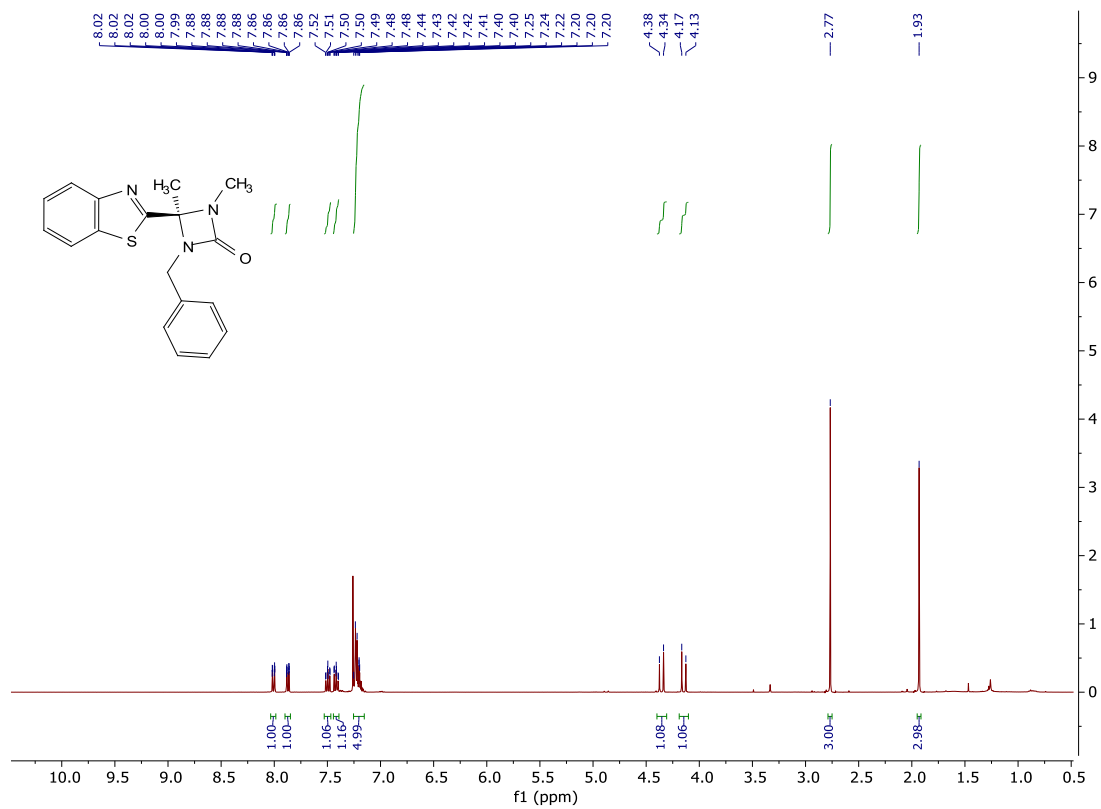
**Spektrum 39: <sup>1</sup>H spektrum látky 116a**



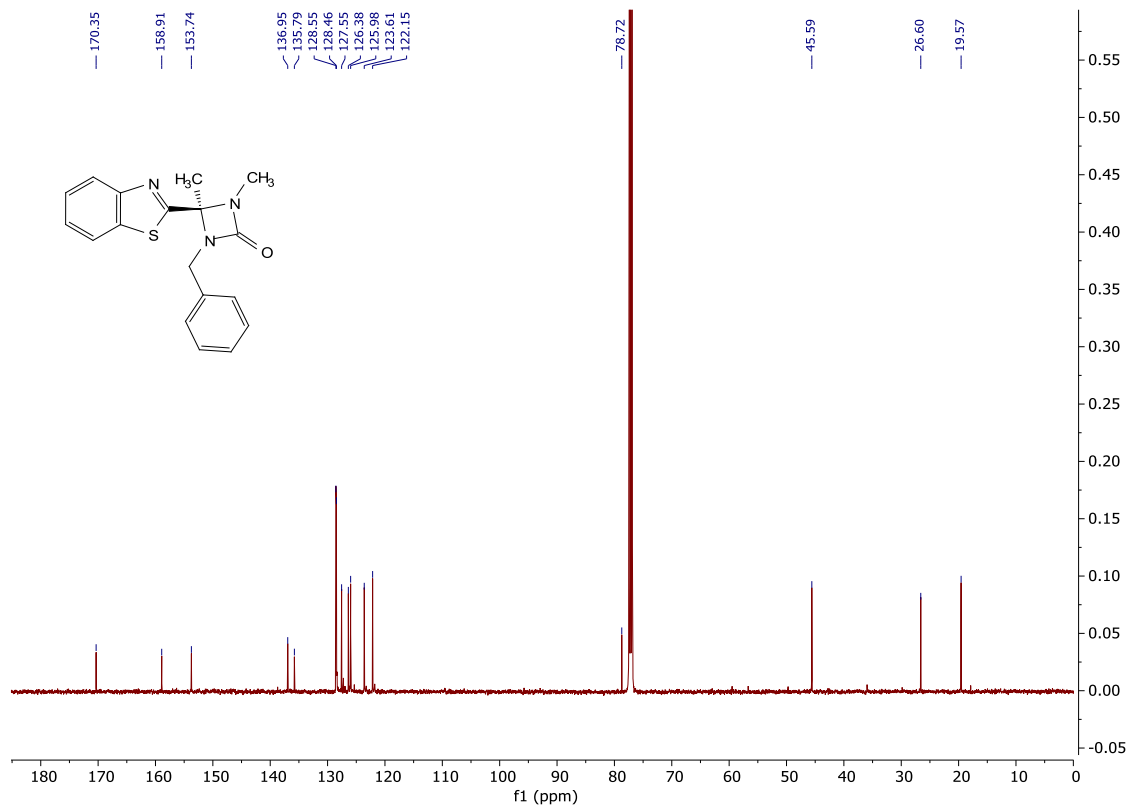
**Spektrum 40: <sup>13</sup>C spektrum látky 116a**



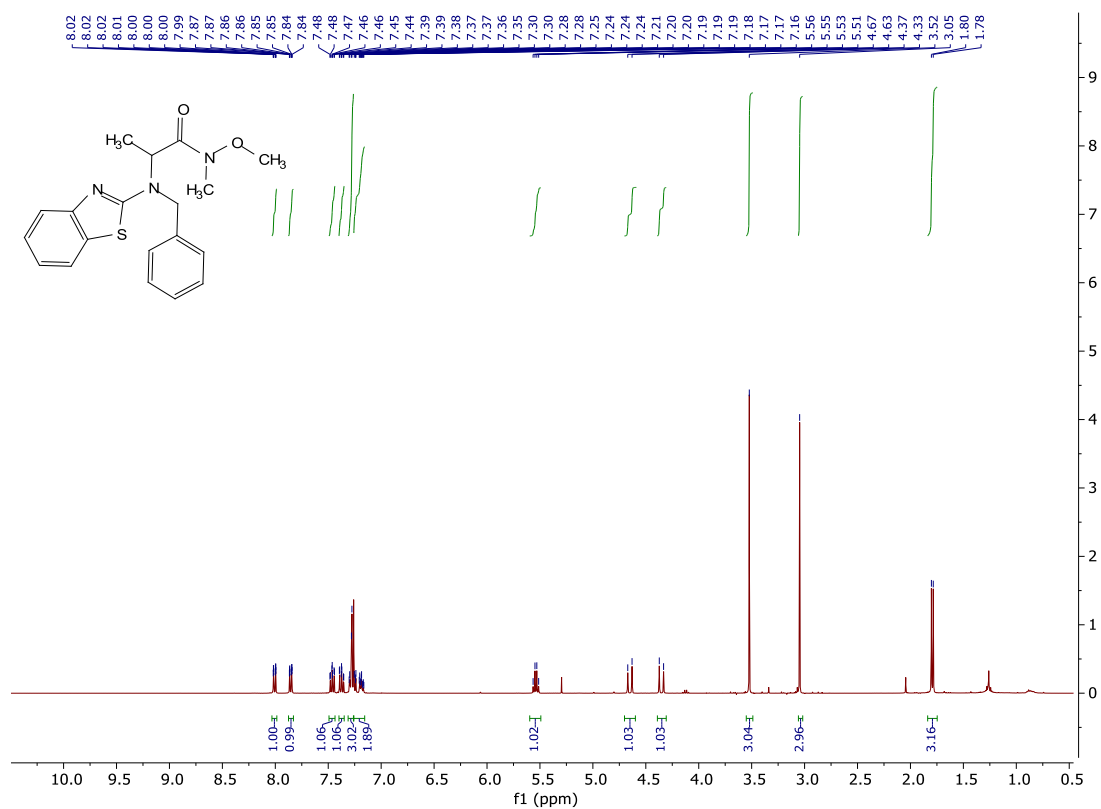
### Spektrum 41: <sup>1</sup>H spektrum látky 173



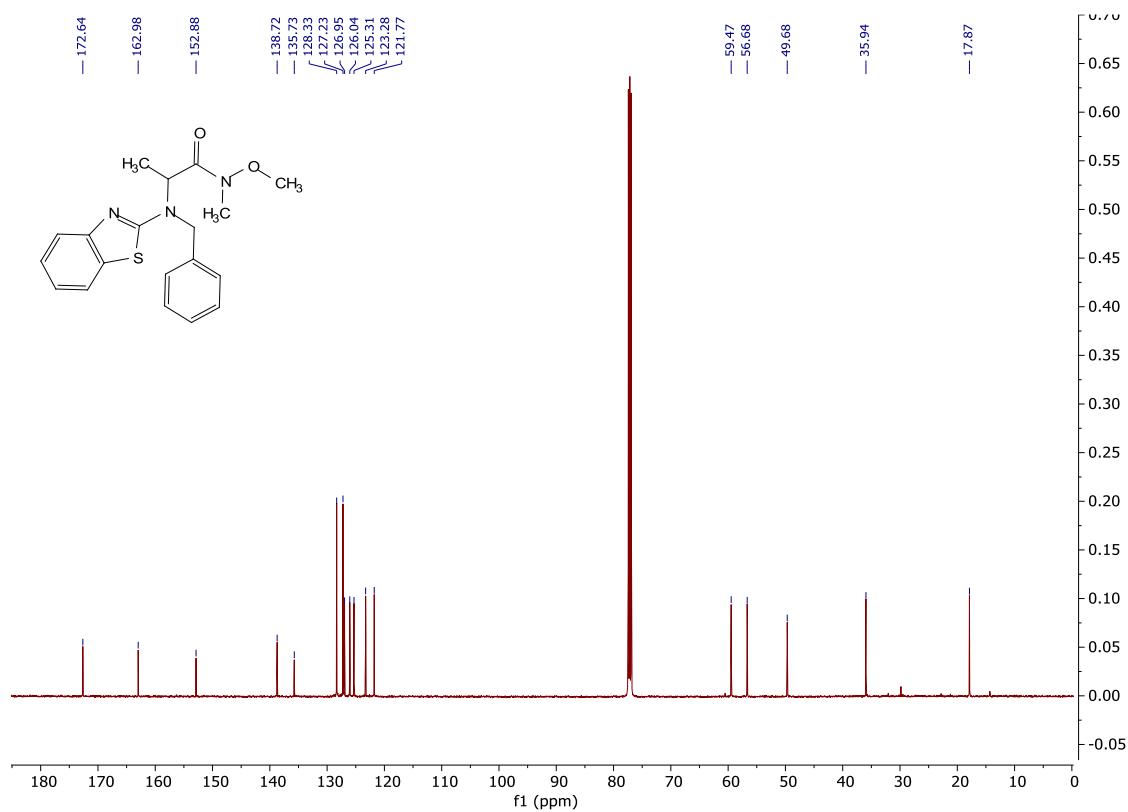
### Spektrum 42: <sup>13</sup>C spektrum látky 173



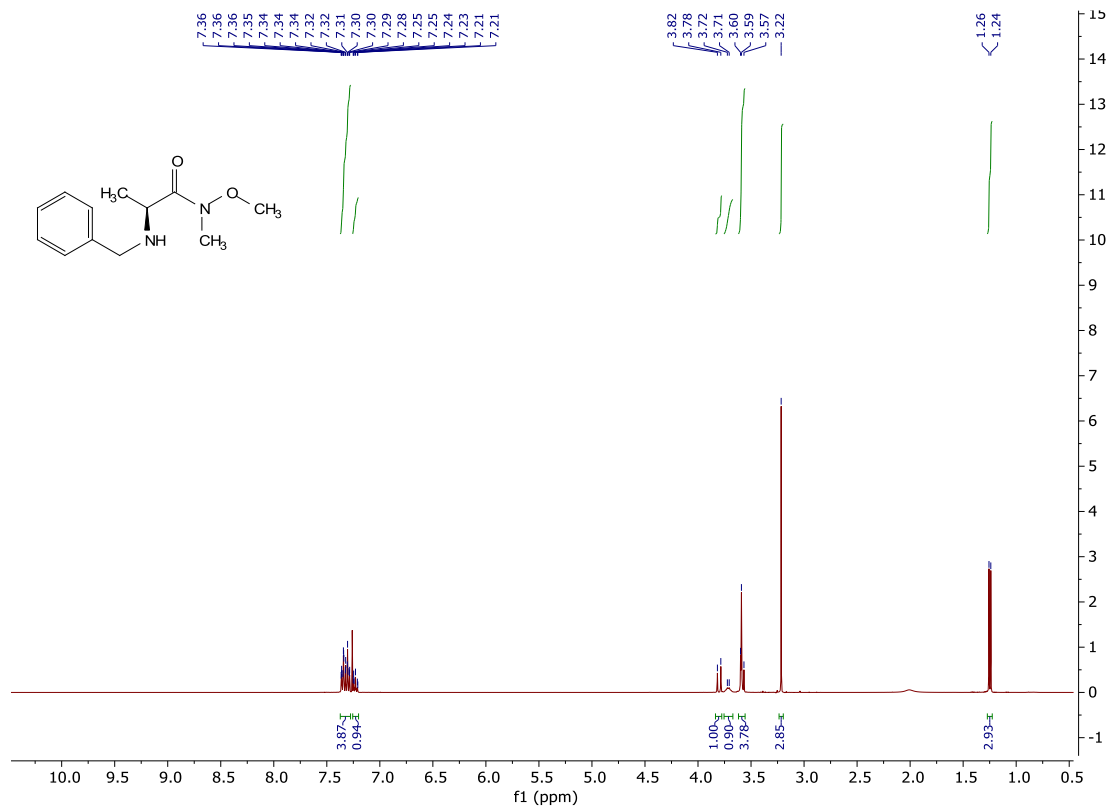
### Spektrum 43: <sup>1</sup>H spektrum látky 160



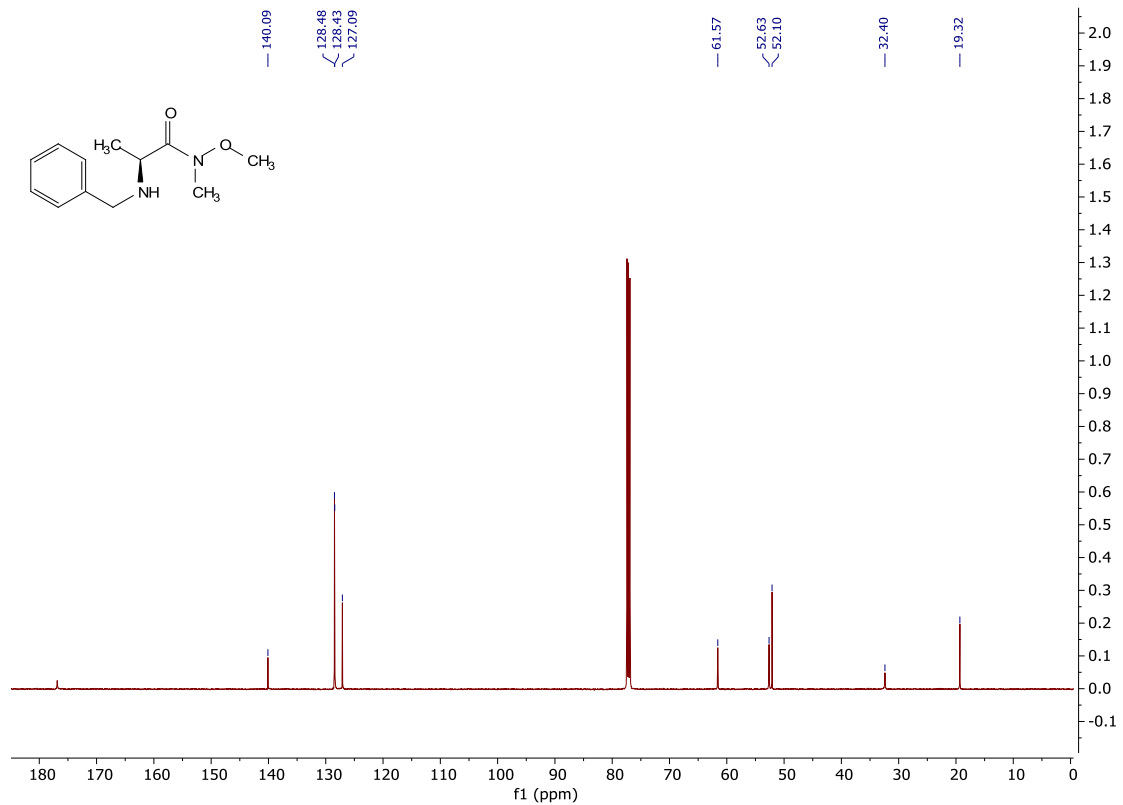
### Spektrum 44: <sup>13</sup>C spektrum látky 160



### Spektrum 45: <sup>1</sup>H spektrum látky 167



### Spektrum 46: <sup>13</sup>C spektrum látky 167



## Data k monokrystalu látky 173

### Crystal data and structure refinement for in\_2023\_106.

Identification code	in_2023_106
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS
Formula weight	323.40
Temperature/K	293(2)
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub> /c
a/Å	16.1201(3)
b/Å	6.16420(10)
c/Å	17.6475(4)
α/°	90
β/°	109.308(2)
γ/°	90
Volume/Å <sup>3</sup>	1654.96(6)
Z	4
ρ <sub>calc</sub> /cm <sup>3</sup>	1.298
μ/mm <sup>-1</sup>	1.794
F(000)	680.0
Crystal size/mm <sup>3</sup>	0.33 × 0.28 × 0.22
Radiation	CuKα (λ = 1.54184)
2θ range for data collection/°	10.286 to 139.304
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 18, -5 ≤ k ≤ 7, -20 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	8207
Independent reflections	3091 [R <sub>int</sub> = 0.0216, R <sub>sigma</sub> = 0.0230]

Data/restraints/parameters 3091/0/210  
 Goodness-of-fit on  $F^2$  0.983  
 Final R indexes [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]  $R_1 = 0.0529$ ,  $wR_2 = 0.2024$   
 Final R indexes [all data]  $R_1 = 0.0572$ ,  $wR_2 = 0.2045$   
 Largest diff. peak/hole /  $e \text{ \AA}^{-3}$  0.33/-0.25

**Bond Lengths for in\_2023\_106.**

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
S1	C1	1.743 (4)	C3	C4	1.374 (6)
S1	C7	1.723 (4)	C4	C5	1.387 (7)
O1	C9	1.205 (5)	C5	C6	1.375 (6)
N1	C1	1.292 (5)	C6	C7	1.393 (5)
N1	C2	1.396 (5)	C8	C9	2.040 (5)
N2	C8	1.500 (5)	C8	C11	1.498 (6)
N2	C9	1.414 (5)	C12	C13	1.505 (6)
N2	C12	1.456 (5)	C13	C14	1.378 (6)
N3	C8	1.473 (5)	C13	C18	1.389 (6)
N3	C9	1.357 (5)	C14	C15	1.375 (6)
N3	C10	1.429 (6)	C15	C16	1.355 (8)
C1	C8	1.505 (5)	C16	C17	1.373 (8)
C2	C3	1.393 (5)	C17	C18	1.396 (7)
C2	C7	1.398 (5)			

**Bond Angles for in\_2023\_106.**

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C7	S1	C1	88.79 (18)	N3	C8	N2	85.5 (3)
C1	N1	C2	110.0 (3)	N3	C8	C1	113.1 (3)
C9	N2	C8	88.8 (3)	N3	C8	C9	41.7 (2)
C9	N2	C12	122.3 (3)	N3	C8	C11	114.2 (4)
C12	N2	C8	125.7 (4)	C1	C8	C9	123.6 (3)
C9	N3	C8	92.1 (3)	C11	C8	N2	116.7 (4)
C9	N3	C10	131.8 (4)	C11	C8	C1	112.7 (3)
C10	N3	C8	132.0 (4)	C11	C8	C9	123.7 (3)
N1	C1	S1	116.6 (3)	O1	C9	N2	132.3 (4)
N1	C1	C8	123.8 (3)	O1	C9	N3	134.2 (4)
C8	C1	S1	119.5 (3)	O1	C9	C8	177.0 (4)
N1	C2	C7	114.8 (3)	N2	C9	C8	47.3 (2)
C3	C2	N1	125.7 (4)	N3	C9	N2	93.5 (3)
C3	C2	C7	119.5 (4)	N3	C9	C8	46.2 (2)
C4	C3	C2	118.6 (4)	N2	C12	C13	114.1 (3)
C3	C4	C5	121.6 (4)	C14	C13	C12	121.7 (4)
C6	C5	C4	120.8 (4)	C14	C13	C18	118.7 (4)
C5	C6	C7	118.0 (4)	C18	C13	C12	119.5 (4)
C2	C7	S1	109.8 (3)	C15	C14	C13	120.6 (5)
C6	C7	S1	128.7 (3)	C16	C15	C14	120.6 (5)
C6	C7	C2	121.4 (4)	C15	C16	C17	120.6 (4)
N2	C8	C1	112.0 (3)	C16	C17	C18	119.2 (5)
N2	C8	C9	43.88 (18)	C13	C18	C17	120.3 (5)

## Experimental

Single crystals of  $C_{18}H_{17}N_3OS$  [in\_2023\_106] were [OK]. A suitable crystal was selected and measured on a **XtaLAB Synergy, Single source at home/near, HyPix3000** diffractometer. The crystal was kept at 293(2) K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the SHELXT [2] structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the SHELXL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), *J. Appl. Cryst.* 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst. A* 71, 3-8.
3. Sheldrick, G.M. (2015). *Acta Cryst. C* 71, 3-8.

### Crystal structure determination of [in\_2023\_106]

**Crystal Data** for  $C_{18}H_{17}N_3OS$  ( $M=323.40$  g/mol): monoclinic, space group  $P2_1/c$  (no. 14),  $a = 16.1201(3)$  Å,  $b = 6.16420(10)$  Å,  $c = 17.6475(4)$  Å,  $\beta = 109.308(2)^\circ$ ,  $V = 1654.96(6)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $T = 293(2)$  K,  $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.794$  mm<sup>-1</sup>,  $D_{\text{calc}} = 1.298$  g/cm<sup>3</sup>, 8207 reflections measured ( $10.286^\circ \leq 2\Theta \leq 139.304^\circ$ ), 3091 unique ( $R_{\text{int}} = 0.0216$ ,  $R_{\text{sigma}} = 0.0230$ ) which were used in all calculations. The final  $R_1$  was 0.0529 ( $I > 2\sigma(I)$ ) and  $wR_2$  was 0.2045 (all data).