

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**Přírodovědecká fakulta**

**Katedra organické chemie**



**STEREOSELEKTIVNÍ SYNTÉZA  
BENZIMIDAZOLINOPIPERAZINONŮ NA POLYMERNÍM  
NOSIČI**

**Rigorózní práce**

Autor:

Mgr. Naděžda Cankařová, Ph.D.

Studijní program:

Chemie

Studijní obor:

Organická chemie

Konzultant:

RNDr. Viktor Krchňák, CSc.

Olomouc 2018

## **Poděkování**

Mé upřímné poděkování patří RNDr. Viktoru Krchňákovi, CSc. za jeho vedení, odbornou pomoc, nadhled i neobyčejný cit pro chemii. Také bych chtěla poděkovat prof. RNDr. Janu Hlaváčovi, Ph.D. za jeho všeobecnou podporu a zázemí.

Mé velké poděkování patří i mé rodině, manželovi a dětem, kteří mi poskytli čas pro zpracování této práce.

Tento výzkum byl realizován na Univerzitě Palackého v Olomouci za podpory University of Notre Dame (IN, USA) a byl financován projekty CZ.1.05/2.1.00/01.0030, P207/12/0473 a CZ.1.07/2.3.00/20.0009.

## **Prohlášení**

Čestně prohlašuji, že jsem rigorózní práci vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny, z kterých jsem čerpala, jsou řádně citované v závěru práce. Žádná část práce nebyla použita k dosažení jiného akademického titulu.

Souhlasím s předložením práce v knihovně Katedry organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci 11. 5. 2018

.....  
Naděžda Cankařová

## Bibliografická identifikace

Jméno autora, tituly: Mgr. Naděžda Cankařová, Ph.D.  
Rodné příjmení: Pudelová  
Název práce: Stereoselektivní syntéza benzimidazolinopiperazinonů na polymerním nosiči  
Druh práce: Rigorózní  
Pracoviště: Katedra organické chemie, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci  
Konzultant: RNDr. Viktor Krchňák, CSc.  
Rok obhajoby: 2018

Abstrakt: Předložená rigorózní práce popisuje syntézu kondenzovaných dusíkatých heterocyklů, benzimidazolinopiperazinonů, na polymerním nosiči. Syntetická cesta využívá acyklických prekurzorů, které po kyselém štěpení z pryskyřice poskytují cílové produkty sledem následujících reakcí: odštěpením protektivních skupin (z aldehydu, případně interního nukleofilu), cyklizací na *N*-acyliminiový intermediát následovanou adicí interního nukleofilu za vzniku příslušných produktů. Uvedená syntéza je stereoselektivní a probíhá za mírných reakčních podmínek.

Klíčová slova: Benzimidazolinopiperazinony, stereoselektivita, chirální uhlíky, iminiová chemie, polymerní nosič  
Počet stran: 55  
Počet externích příloh: 0  
Jazyk: Čeština a angličtina

## Bibliographical Identification

Author's Name, Title: Mgr. Naděžda Cankařová, Ph.D.  
Maiden Name: Pudelová  
Title: Stereoselective synthesis of benzimidazolinopiperazinones on polymer support  
Type of Thesis: RNDr. Thesis  
Department: Department of Organic Chemistry, Faculty of Science, Palacký University  
Consultant: RNDr. Viktor Krchňák, CSc.  
The Year of Defence: 2018

Abstract: This thesis is focused on the synthesis of fused nitrogenous heterocycles, benzimidazolinopiperazinones, on polymer support. Synthetic route utilized acyclic intermediates that underwent acidic cleavage from the resin. The acidic conditions initiated several reactions in one pot: removal of protecting groups (from masked aldehyde and protected internal nucleophile), formation of *N*-acyliminium ion followed by internal nucleophilic attack yielding the target products. The highlights of the reported synthesis is its stereoselectivity and mild reaction conditions.

Keywords: Benzimidazolinopiperazinones, stereoselectivity, chiral carbons, iminium chemistry, polymer support  
Number of Pages: 55  
Number of External Appendixes: 0  
Language: Czech and English

## Seznam zkratek

BB	„Building Block“ (stavební kámen)
3D	trojrozměrný
DCM	dichlormetan
DIAD	diisopropyl azodikarboxylát
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropyl karbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin
DMF	dimetylformamid
DOS	„Diversity-Oriented Synthesis“ (diverzně orientovaná syntéza)
Fmoc	fluorenylmetyloxykarbonyl
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	„High-Performance Liquid Chromatography“ (vysokoúčinná kapalinová chromatografie)
HRMS	„High Resolution Mass Spectrometry“ (hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením)
LC/MS	„Liquid Chromatography/Mass Spectrometry“ (kapalinová chromatografie/hmotnostní spektrometrie)
NAD <sup>+</sup> /NADH	nikotinamidadenindinukleotid (oxidovaná/redukovaná forma)
Nos-Cl	nitrobenzensulfonyl chlorid
on	„overnight“ (přes noc)
rt	„room temperature“ (pokojová teplota)
TBAHS	hydrogensíran tetrabutylamonný
THF	tetrahydrofuran
TES	trietylsilan
TFA	kyselina trifluoroctová
Ts-Cl	toluensulfonyl chlorid

## Obsah

<b>1. Úvod.....</b>	<b>8</b>
<b>2. Seznámení s tematikou.....</b>	<b>9</b>
2.1. Trendy v medicíně.....	9
2.2. Heterocykly příbuzné benzimidazolinopiperazinonům.....	11
2.3. Stereoselektivní syntéza dusíkatých heterocyklů využívající tvorbu iminiových iontů prováděná na polymerním nosiči.....	12
2.3.1. 2-Amino- <i>N</i> -(2,2-dimetoxyetyl)etanamidy jako univerzální meziprodukty.....	14
2.3.2. Další příklady využití iminiové chemie pro přípravu dusíkatých heterocyklů.....	18
2.4. Komentář k předložené publikaci.....	20
2.5. Shrnutí.....	25
2.6. Literatura.....	26
<b>3. Publikace k rigorózní práci.....</b>	<b>29</b>
<b>4. Doplnující informace k publikaci.....</b>	<b>37</b>

## 1. Úvod

Jedním z cílů organického chemika je připravit nové sloučeniny, které by měly terapeutický účinek. Nekonečnou inspirací pro hledání motivů při designu nových léčiv je příroda, respektive přírodní látky. Jedním z důležitých rysů přírodních látek je jejich trojrozměrná (3D) architektura, která je vytvářena přítomností nasycených vazeb, resp. uhlíků v  $sp^3$  hybridizaci. Nezanedbatelnou vlastností přírodních látek je také chiralita, která s přítomností  $sp^3$ -hybridizovaných uhlíků úzce souvisí. A právě tyto skutečnosti jsme měli na paměti při přípravě nových látek, jejichž syntéza je popsána v předložené práci.

Práce je členěna do čtyř kapitol (Úvod, Seznámení s tematikou, Publikace k rigorózní práci a Doplnující informace k publikaci). V příložené publikaci i v práci samotné označuji z praktického důvodu připravené 4,7,8,10-tetrasubstituované (((4*S*,10*aS*)-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)alkyl)amidy zjednodušeně jako „benzimidazolinopiperazinony“.

Přednostmi popsané syntézy jsou stereoselektivita,  $sp^3$ -hybridizované uhlíky, vysoká čistota a mírné reakční podmínky. Celá reakční sekvence byla prováděná na pevné fázi, jejíž výhody jsou shrnuty v Komentáři k předložené publikaci.

Výsledky této vědecké práce byly publikovány v mezinárodním impaktovaném časopise *The Journal of Organic Chemistry*.



## 2. Seznámení s tematikou

### 2.1. Trendy v medicíně a chemii

Přírodní látky jsou nekonečnou inspirací vědců na přírodovědném poli. Látky vyskytující se v přírodě mají velmi často 3D-architekturu, tzn., že nejsou planární, ale zaujímají prostor ve všech třech dimenzích, což je mj. dáno tím, že mají ve své molekule  $sp^3$ -hybridizované uhlíky. A právě trendem současné medicíně a chemie je příprava takovýchto sloučenin, tzn., že nově objevovaná potenciální léčiva jsou více „prostorová“ a nikoliv planární.

Náš výzkum spadá do chemie heterocyklů, které jsou v přírodě zastoupeny v hojném počtu a zaujímají často výsadní postavení v živých organizmech. Jako příklad lze uvést nukleové báze jako nedílné součásti nukleových kyselin – purinové (adenin a guanin) a pyrimidinové (tymin, cytosin a uracil). Také mnohé vitaminy obsahují ve své struktuře heterocyklus. Derivátem pyridinu jsou vitaminy B<sub>3</sub> (kyselina nikotinová), který hraje důležitou roli v energetických pochodech buněk (NAD<sup>+</sup> a NADH) a vitaminy B<sub>6</sub>. Pyrimidin je zase součástí vitamínu B<sub>1</sub>. Od pteridinu je odvozen vitamín B<sub>9</sub> (kyselina listová), který je nezbytný pro syntézu nukleových kyselin, krvetvorbu a zdravý vývoj plodu. Vitamín B<sub>2</sub> je derivátem dvou heterocyklických sloučenin, a to chinoxalinu a pyrimidinu, od chromanu je pak odvozená struktura vitamínu E.

Furan je také hojně zastoupen v živých systémech. Jako příklad uvedeme vitaminy C, B<sub>7</sub> a B<sub>12</sub>. Struktura posledně zmíněného vitamínu je však komplexnější – obsahuje čtyři pyrrolová jádra vázaná na centrální atom kobaltu a vytváří tak porfyrinový skelet. Strukturální obdobu lze nalézt v živočišné říši v krevním barvivu hemoglobinu, kde je centrálním atomem železo, nebo naopak v rostlinné říši, kde je železo vyměněno za atom hořčíku (chlorofyl). Ze skupiny proteinogenních aminokyselin jmenujme pyrrolový derivát pyrolyzin a prolin obsahující pyrrolidinový skelet. Imidazolový kruh je obsažen v histidinu, z něhož se v těle dekarboxylací tvoří histamin, a konečně indol je základem tryptofanu, prekursoru významného neurotransmiteru serotoninu.

Existuje řada publikací zaměřujících se na trendy při výzkumu nových léčiv.<sup>1-3</sup> Důraz na 3D-charakter potenciálně účinných látek je pak podrobně vysvětlen v několika studiích.<sup>4-8</sup>

Právě výzkum z roku 2009<sup>8</sup> poukazuje na skutečnost, že zavedení většího počtu chirálních látek s vyšším stupněm nenasycenosti může zlepšit klinický výhled potenciálních léčiv, což souvisí i s rozpustností těchto látek ve vodě. Čím vyšší je totiž podíl uhlíků v  $sp^3$  hybridizaci k celkovému počtu uhlíků ve farmakologicky relevantní molekule (veličina  $F_{sp^3}$ , fractional  $sp^3$ ), tím je látka lépe rozpustná ve vodě, a tím efektivněji aplikovatelná v živých systémech a využitelná jako orální léčivo.

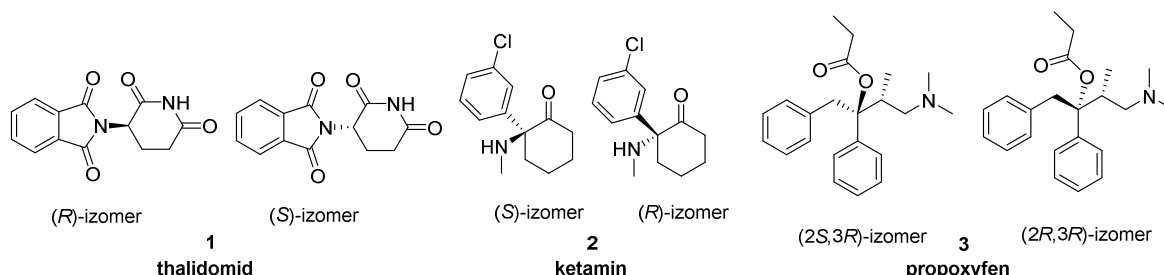
K posouzení, zda má látka s určitými farmakologicky relevantními vlastnostmi předpoklady stát se léčivem podávaným orálně, slouží Lipinského pravidlo pěti (Lipinski's Rule-of-Five, RO5).<sup>9</sup> Zmíněnými předpoklady rozumíme souhrn následujících fyzikálně-chemických vlastností: (1) molární hmotnost by měla být menší než 500; (2) počet donorů vodíkových vazeb (-NH<sub>2</sub> a -OH skupiny) by měl být menší nebo roven pěti; (3) počet akceptorů vodíkových vazeb (atomy dusíku a kyslíku) by měl být menší nebo roven deseti; (4) lipofilita (definovaná jako logaritmus rozdělovacího koeficientu mezi vodu a oktan-1-ol) by měla být menší než pět.

Také stojí za pozornost, že schválené léky mají vyšší  $F_{sp^3}$  (0,47) než v současné době připravované látky (0,36).<sup>8</sup> Autoři článku poukazují na vliv používání cross-couplingových reakcí v propadu syntézy nových látek s  $sp^3$ -hybridizovanými uhlíky, jelikož tyto reakce umožňují tvorbu nové vazby mezi dvěma uhlíky v  $sp^2$  hybridizaci. Walters a kol.<sup>4</sup> na základě molekul publikovaných v časopise *Journal of Medicinal Chemistry* v letech 1959 - 2009 pozoroval, že v období mezi rokem 1995 a 2009  $F_{sp^3}$  pozvolna klesalo, což lze vysvětlit rozmachem  $sp^2$ - $sp^2$  couplingových reakcí.

Medicinální chemie se však nyní navrácí k přípravě sloučenin s vlastnostmi připomínajícími přírodní látky s cílem zvýšit pravděpodobnost jejich interakce s biologickými cíli. L. Schreiber z Harvardské univerzity spolu se svým výzkumným týmem zkoumal vazebnou aktivitu jak látek přírodních, tak látek z komerční i akademické sféry, ke stovce různých proteinů.<sup>7</sup> Zjistili odlišné chování těchto sloučenin, což souviselo s obecnými trendy týkajícími se jejich stereochemie a tvaru. Bylo vypořádováno, že vyšší podíl uhlíků v  $sp^3$  hybridizaci a stereogenních atomů zlepšují selektivitu a schopnost vázat se na cílové struktury.

Preference připravovat chirální sloučeniny před achirálními je pak objasněna ve studii z roku 2011.<sup>5</sup> Kolem 60% v současnosti používaných léčiv je právě chirálních, přičemž léčiva připravená v enantiomerně čisté formě jsou preferována.<sup>10</sup>

**Obrázek 1.** Příklady optické izomerie léčiv

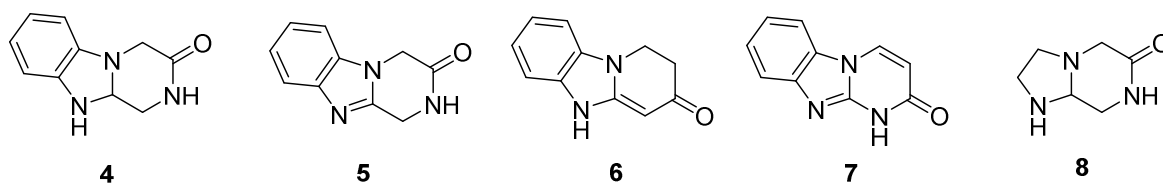


Syntéza opticky čistých produktů je cenná jak z pohledu organického chemika, tak z hlediska využití těchto produktů jakožto potenciálních léčiv. Je známo, že jednotlivé enantiomery jedné a téže sloučeniny mohou mít odlišný biologický účinek. Jako příklad lze uvést thalidomid **1** (Obrázek 1), v minulosti hojně podávaný těhotným ženám jako sedativum, kdy se po čase ukázalo, že kýžený efekt má pouze (*R*)-izomer, zatímco (*S*)-izomer je teratogenní. Dalším příkladem je ketamin **2**, kdy (*S*)-izomer má anestetické účinky, naproti tomu (*R*)-izomer je halucinogenní. Existují také případy, kdy mají jednotlivé enantiomery téže látky odlišné žádoucí účinky, jako například D- a L-propoxyfen **3** (Darvon® a Novrad®), kdy první uvedený slouží jako analgetikum, zatímco druhý se používá jako antitusikum.<sup>11</sup>

## 2.2. Heterocykly příbuzné benzimidazolinopiperazinonům

Předmětem předložené vědecké práce je syntéza kondenzovaného dusíkatého heterocyklu, benzimidazolinopiperazinonu **4** (Obrázek 2), látky, která dosud nebyla popsána. Naproti tomu benzimidazolové deriváty, 1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3(4*H*)-ony **5**<sup>12-16</sup> nebo jejich dezaanaloga **6** jsou známé.<sup>17</sup> Sloučeniny **6** vykazují anxiolytické,<sup>17</sup> antivirální<sup>18</sup> a antimikrobiální účinky.<sup>19</sup> Syntéza tricyklických sloučenin **7**<sup>20</sup> byla popsána na pevné fázi, nicméně tyto sloučeniny jsou už výrazně více planární.

## Obrázek 2. Příbuzné heterocyklické sloučeniny



Na benzimidazolinopiperazinony lze pohlížet nejen jako na benzimidazolinu s kondenzovaným piperazin-2-onovým cyklem, ale také je lze posuzovat jako hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-6(5*H*)-ony **8** s kondenzovaným benzenovým jádrem. Syntéza těchto bicyklů **8** byla popsána na pevné fázi.<sup>21</sup>

### 2.3. Stereoselektivní syntéza dusíkatých heterocyklů využívající tvorbu iminiových iontů prováděná na polymerním nosiči

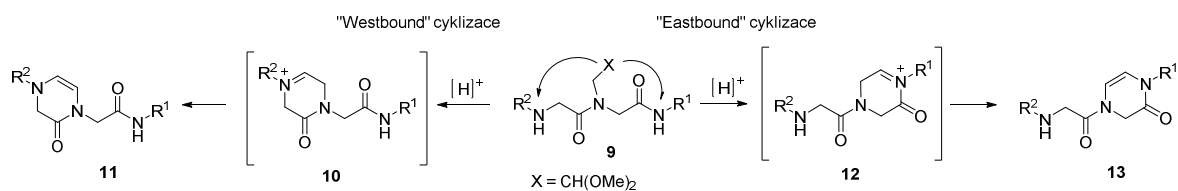
Iminiová chemie je efektivní metodou přípravy široké škály heterocyklických sloučenin s 3D-architekturou a je plně kompatibilní se syntézou na pevné fázi. Cyklizace na iminiové ionty následovaná adicí interního nukleofilu je jednou z neúčinnějších metod přípravy dusíkatých heterocyklů.<sup>22</sup> Významnými vlastnostmi iminiových intermediátů jsou velká reaktivita a prochiralita.<sup>22</sup> Tyto vlastnosti sehrály v našem výzkumu klíčovou roli. Syntéza na pevné fázi se stala efektivním nástrojem pro syntetické využití iminiových iontů a prochiralita těchto intermediátů posloužila ke vzniku nového chirálního centra (viz. dále Komentář k předložené publikaci).

Nejuniverzálnější metodou pro vytvoření iminiových intermediátů je kondenzace sekundárních amidů s aldehydy nebo ketony.<sup>22-24</sup> Tato metoda je velmi dobře využitelná v chemii peptidů pro přípravu peptidomimetik.<sup>25-29</sup> Syntéza jednoduchých, kondenzovaných nebo můstkových dusíkatých heterocyklů využívající tvorbu iminiových meziproduktů na pevné fázi byla nedávno přehledně zpracována.<sup>30</sup>

Klíčovým krokem v iminiové chemii je inkorporace maskovaného aldehydu do peptidového řetězce **9** (Schéma 1) nebo obecně do jakéhokoliv prekursoru obsahujícího alespoň jednu nukleofilní skupinu. V kyselém prostředí se tato chránicí skupina odštěpí a dojde k reakci aldehydu s amidem za vzniku iminiových intermediátů **10** nebo **12**, které v neutrálním prostředí přecházejí na dihydropyrazinony **11** nebo **13**.

### Schéma 1. Tvorba a následná stabilizace iminiových iontů

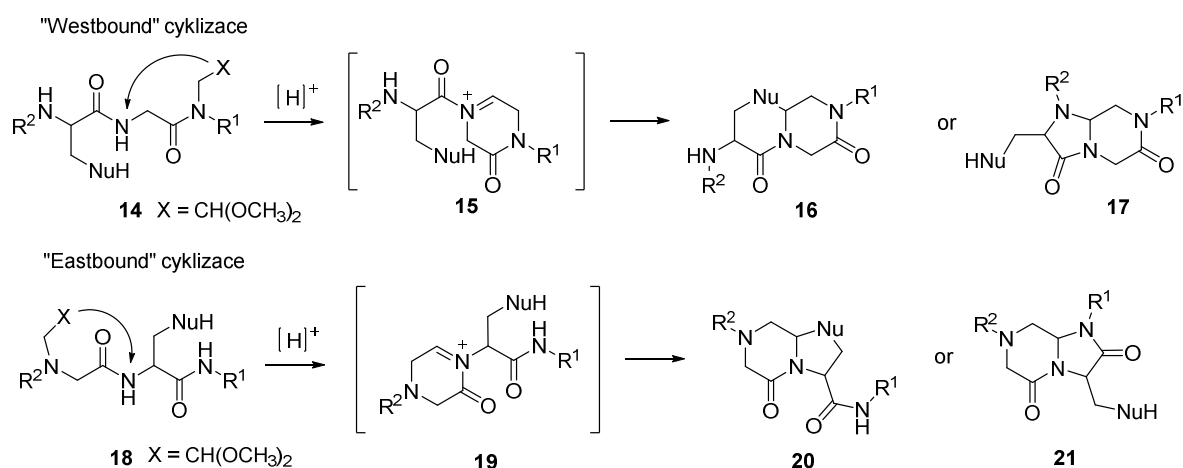
(Pozn. Šipky ve schématu znázorňují směr cyklizace, nikoliv pohyb elektronů.)



Jak je v chemii peptidů zavedeno, znázorňujeme rostoucí peptidový řetězec zprava doleva (tedy karboxylový konec peptidu vpravo). Uvedená cyklizace může proběhnout dvěma směry, a to buď směrem k aminoskupině (označovaná jako „westbound“ cyklizace, kdy aminoskupina ležící vlevo od atomu dusíku, na který je navázán chráněný aldehyd, atakuje aldehydickou skupinu po jejím odchránění), nebo ke karboxylové skupině (označovaná jako „eastbound“ cyklizace, kdy je odchráněná aldehydická skupina atakována dusíkem amidické skupiny, která leží napravo od atomu dusíku, na nějž je aldehyd navázán).<sup>31</sup> Pojmy „westbound“ a „eastbound“ byly poprvé zmíněny v článku<sup>28</sup>.

### Schéma 2. Tvorba a následná stabilizace iminiového iontu v přítomnosti dalšího interního nukleofilu

(Pozn. Šipky ve schématu znázorňují směr cyklizace, nikoliv pohyb elektronů.)



Pokud je v molekule přítomen další nukleofil (O, S, N, C), iminiový cyklický meziprodukt **15** nebo **19** (Schéma 2) nepřejde na dihydroypyrazinon, ale elektronově deficitní uhlík je tímto dalším nukleofilem atakován za tvorby kondenzovaných bicyklických skeletů **16**, **17**, **20** nebo **21**.

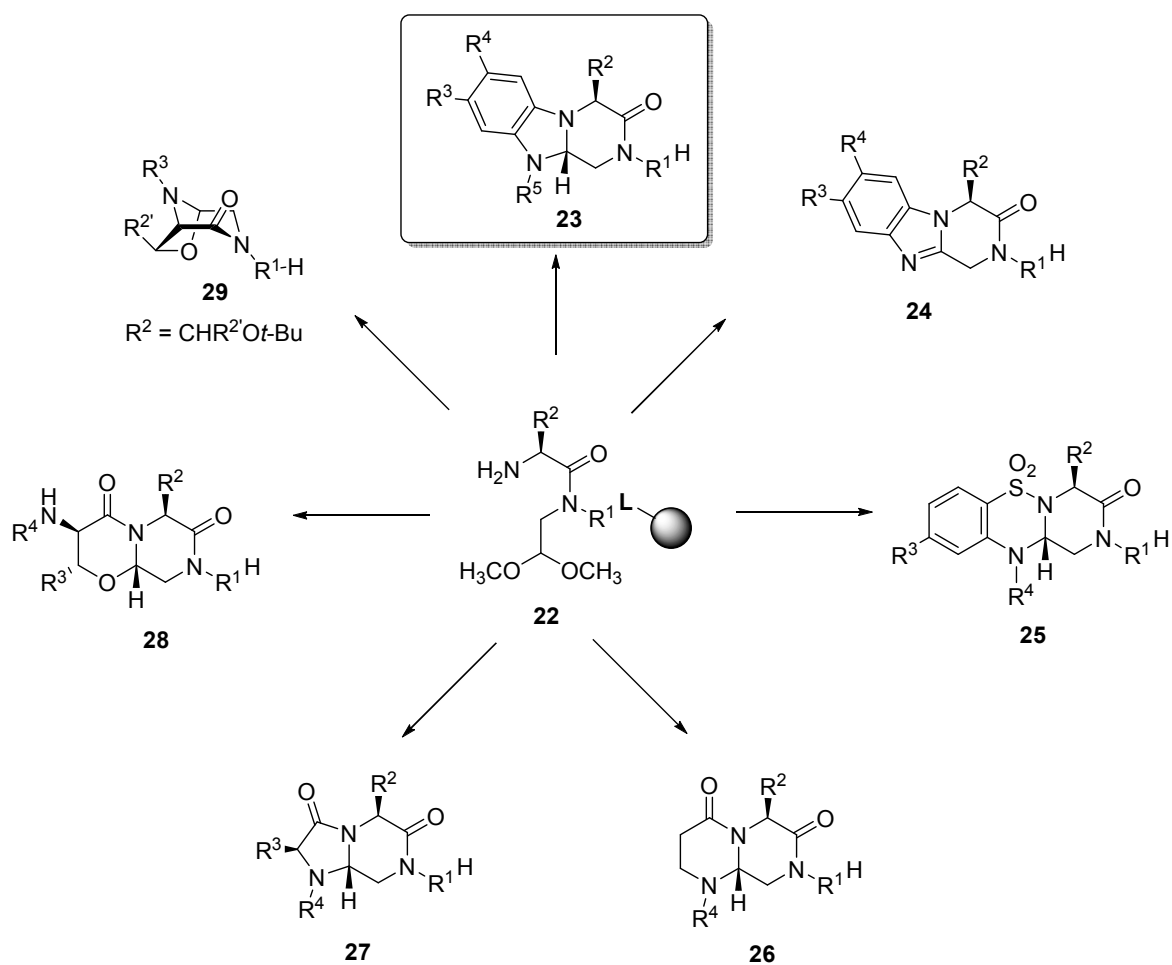
Příkladů využití iminiové chemie je nespočet<sup>32-34</sup> a následující příklady budou zaměřeny pouze na výzkum prováděný na Katedře organické chemie ve spolupráci s University of Notre Dame (Indiana, USA) pod vedením RNDr. Viktora Krchňáka, CSc. od roku 2012, kdy této problematice začala být věnována pozornost.

### 2.3.1. 2-Amino-*N*-(2,2-dimetoxyetyl)etanamidy jako univerzální meziprodukty

Jedním z univerzálních meziproduktů, z nichž lze připravit široká škála heterocyklických sloučenin s 3D-architekturou, je 2-amino-*N*-(2,2-dimetoxyetyl)etanamid **22** (Schéma 3). Využití tohoto intermediátu je názorným příkladem diverzně orientované syntézy (Diversity-Oriented Synthesis, DOS).<sup>35</sup>

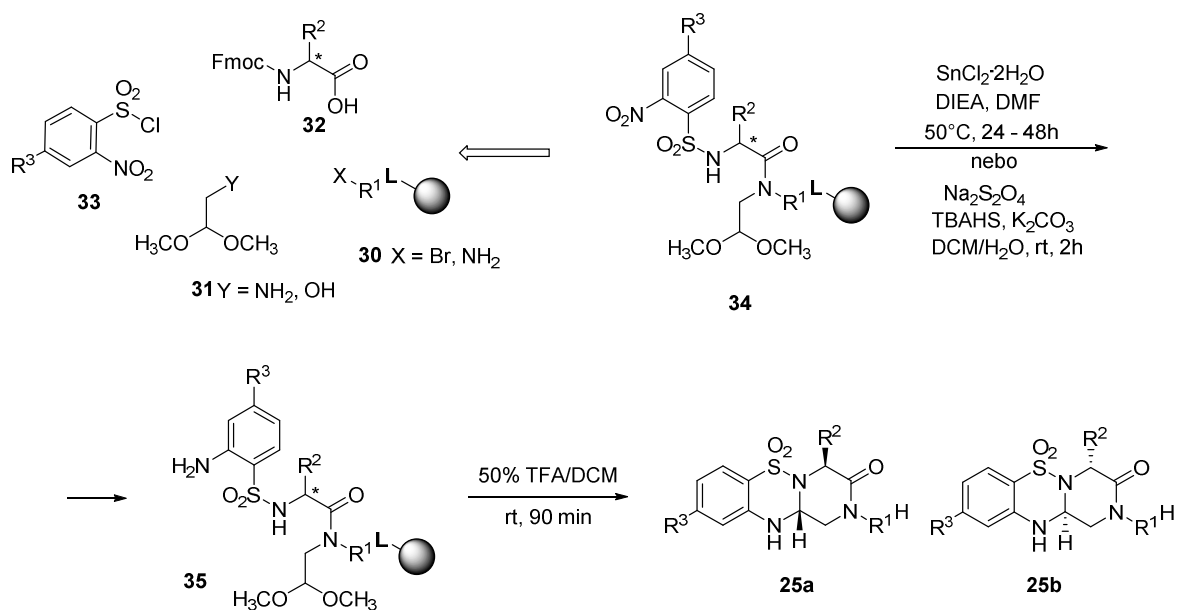
Prvními dvěma příklady uvedenými ve Schématu 3 je syntéza benzimidazolinopiperazinonů **23** a jejich dehydrogenovaných derivátů **24**, jejichž přípravě je věnována celá následující kapitola, proto na tomto místě nebude rozepisována.

**Schéma 3.** Využití klíčových 2-amino-*N*-(2,2-dimetoxyetyl)etanamidů **22** pro syntézu rozličných dusíkatých heterocyklů **23** - **29**



Dalším příkladem v pořadí je syntéza 1,2,11,11a-tetrahydrobenzo[e]pyrazino[1,2-*b*][1,2,4]thiadiazin-3(4*H*)-on 6,6-dioxidů **25** (Schéma 3, resp. 4) využívající méně časté *N*-sulfonyliminiové intermediáty.<sup>36</sup>  $\alpha$ -Aminokyselina nebo kyselina bromoctová imobilizovaná na polymerním nosiči **30**, chráněný aminoacetaldehyd (nebo glykolaldehyd) jako dimethyl acetal **31**, Fmoc- $\alpha$ -aminokyselina **32** a 2-nitrobenzensulfonyl chlorid (2-Nos-Cl) **33** byly použity jako prekurzory pro syntézu těchto heterocyklů. Po přípravě meziprojektu **34** byla přítomná nitroskupina redukována za použití  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  nebo  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  v přítomnosti TBAHS a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  jako redukčních činidel. Vzniklý meziprojekt **35** byl poté vystaven působení 50% TFA v DCM po dobu 90 minut, kdy došlo k tandemové cyklizaci na výsledné produkty **25a**, resp. **25b**.

**Schéma 4.** Stereoselektivní syntéza 1,2,11,11a-tetrahydrobenzo[*e*]pyrazino[1,2-*b*][1,2,4]thiadiazin-3(4*H*)-on 6,6-dioxidů **25**

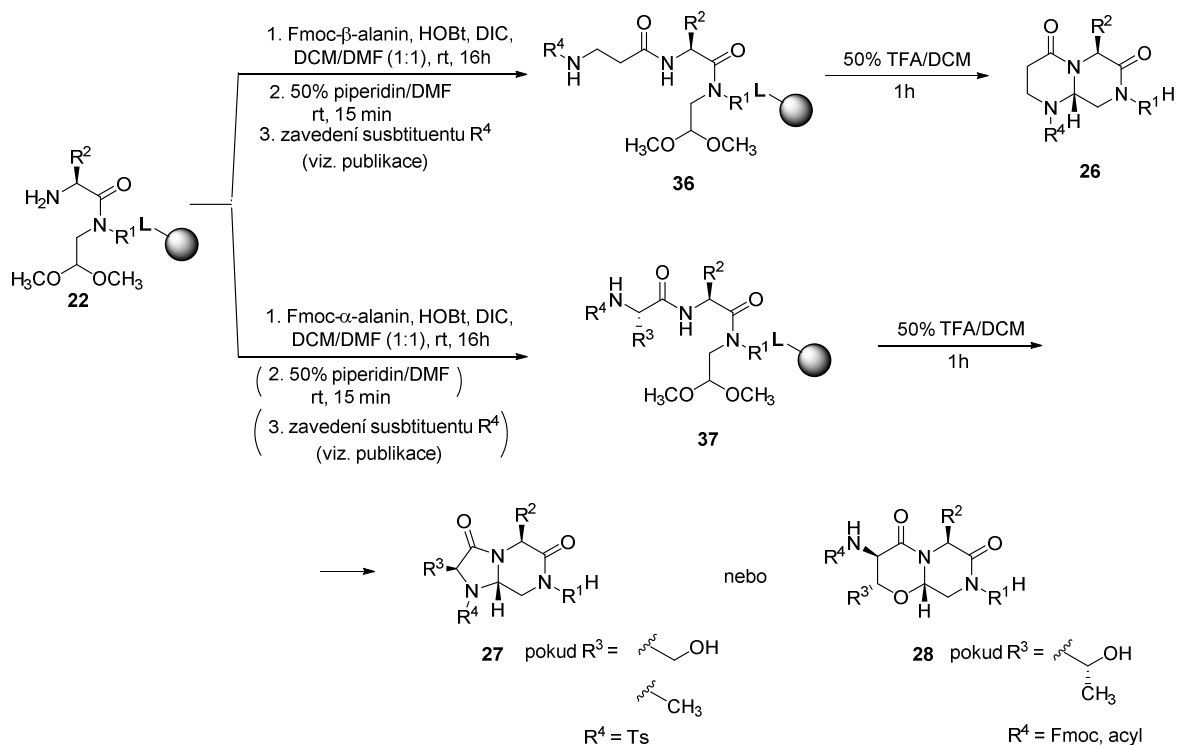


Popsaná syntéza proběhla i v tomto případě stereoselektivně, přičemž se konfigurace na nově vzniklém chirálním centru řídila konfigurací použité  $\alpha$ -aminokyseliny (zaveden substituent  $R^2$ ). Zatímco cyklizace intermediátů obsahujících (*S*)-aminokyselinu měly za následek (*R*)-konfiguraci na nově vzniklém chirálním uhlíku, testovaná (*R*)-aminokyselina řídila cyklizaci na (*S*)-isomer.

Klíčový meziprodukt **22** byl použit také pro přípravu dalších kondenzovaných heterocyklů, jako jsou pyrazinopyrimidin diony **26**, imidazopyrazin diony **27** a pyrazinoxazin diony **28** (Schéma 3, resp. 5).<sup>28</sup>



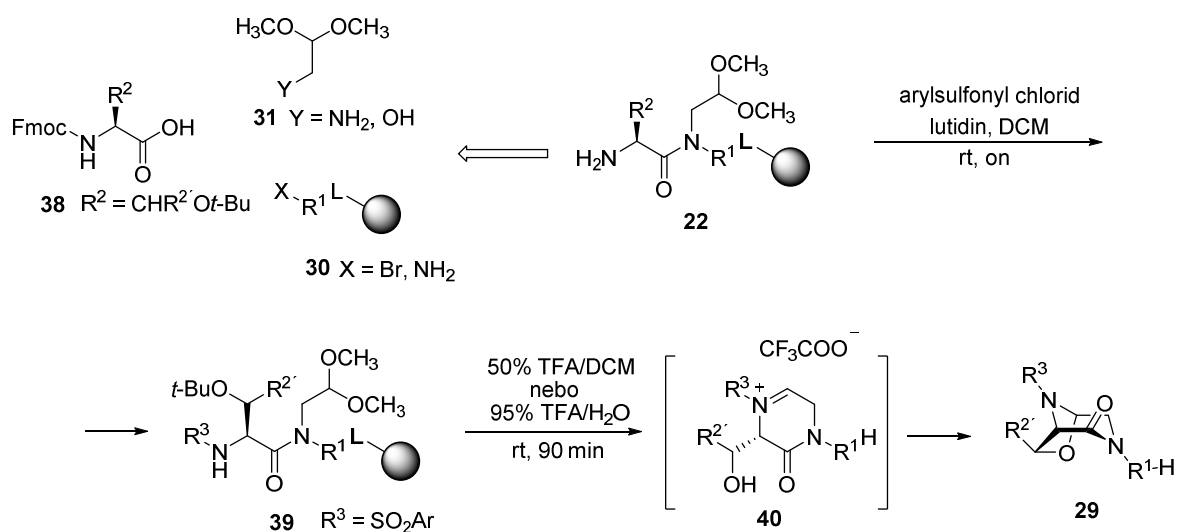
## Schéma 5. Syntéza různých heterocyklických sloučenin 26 – 28



Zatímco byl v prvních dvou případech iminiový intermediát (není zakreslen ve schématu) atakován dusíkatým nukleofilem za vzniku sloučenin **26** a **27**, ve třetím případě se jako silnější nukleofil ukázal atom kyslíku (produkt **28**). Klíčovou roli zde sehrál R<sup>4</sup> substituent. Sulfonylace L-alaninu nebo L-serinu použitím Ts-Cl vedla působením 50% TFA v DCM k uzavření pětičlenného cyklu **27**. Naproti tomu pokud byla aminoskupina L-threoninu acylována nebo byla ponechána Fmoc-protectivní skupina bez další derivatizace, jako nukleofil vystupoval kyslík za uzavření šestičlenného kruhu **28**.

Dalším příkladem stereoselektivní syntézy využívající 2-amino-N-(2,2-dimethoxyetyl)etanamidy **22** je příprava můstkových dusíkatých heterocyklů **29** (Schéma 3, resp. 6).<sup>37</sup> Taktéž zde formování produktu probíhalo přes iminiový cyklus **40**, který byl následně cyklizován na cílový produkt **29**. I zde vystupuje jako nukleofil, který atakuje iminiovou sůl, kyslík hydroxylové skupiny.

### Schéma 6. Stereoselektivní syntéza (1*S*,5*S*)-6-oxa-3,8-diazabicyclo[3.2.1]oktanu **29**

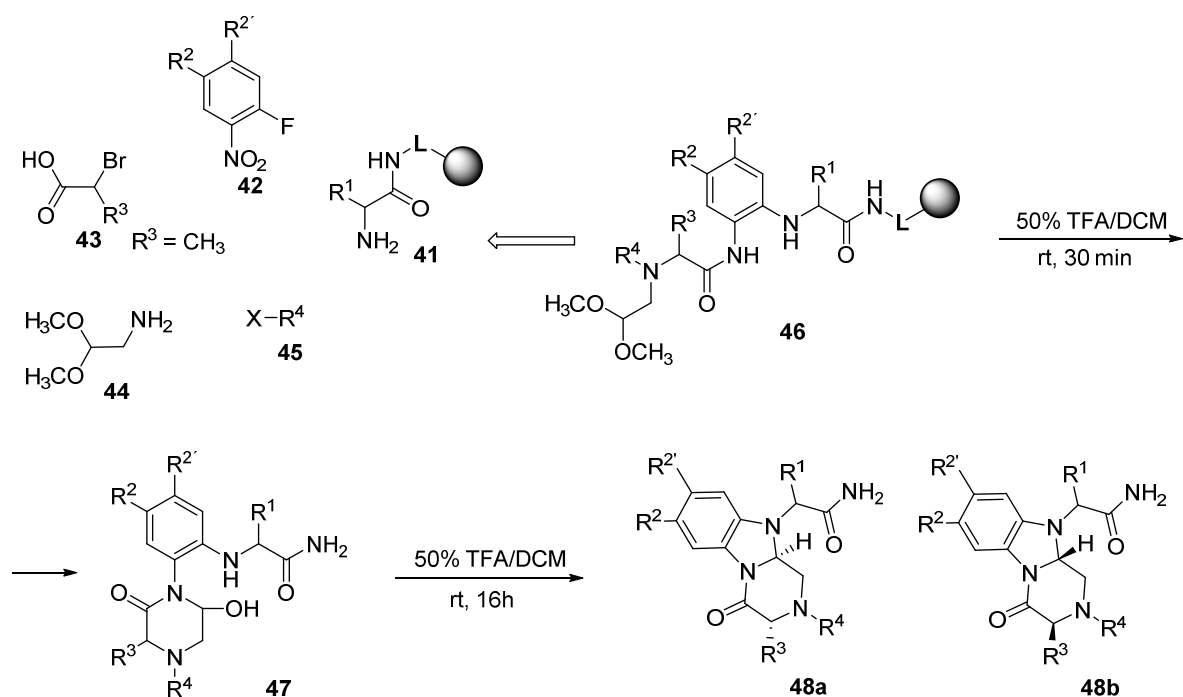


### 2.3.2. Další příklady využití iminiové chemie pro přípravu dusíkatých heterocyklů

Rozšířením chemie benzimidazolinopiperazinonů, jimž je předložená práce věnována, je inkorporace tohoto skeletu do struktury peptidu pro omezení konformační mobility (Schéma 7).<sup>25</sup>

Syntéza vycházela z  $\alpha$ -aminokyseliny navázané na pryskyřici **41**, *o*-fluornitrobenzenu **42**, kyseliny 2-brompropanové **43**, aminoacetaldehydu dimethyl acetalu **44** a 4-Nos-Cl, Ts-Cl nebo chloridu kyseliny **45**. Meziprodukt **46** byl následně podroben kyselému štěpení z pryskyřice, během kterého došlo zároveň i k odštěpení protektivních skupin z aldehydu a cyklizaci za vzniku 6-hydroxypiperazin-2-onu **47**, který byl dále cyklizován na finální benzimidazolinopiperaziny **48a**, resp. **48b**.

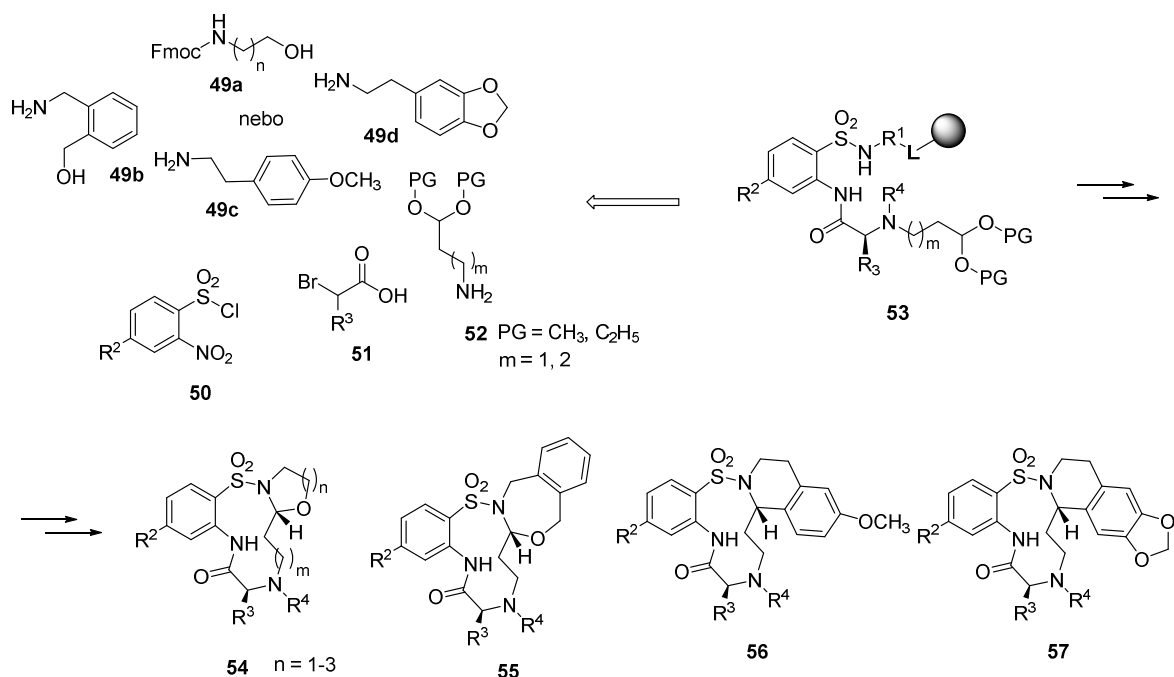
**Schéma 7.** Syntéza benzimidazolinopiperazinů **48** inkorporovaných do struktury peptidu



V práci byl studován vliv konfigurace substituentů na výsledek cyklizace z hlediska stereochemie. Zatímco konfigurace na prvním stavebním kameni –  $\alpha$ -aminokyselině (zaveden substituent  $R^1$ ) neměla vliv na stereochemii cílových látek (vznikaly směsi diastereomerů), konfigurace na uhlíku nesoucím substituent  $R^3$  (*(S)*-nebo *(R)*-2-bromopropanová kyselina) řídila cyklizaci na opticky čisté produkty **48a**, resp. **48b**. Pokud byla použita kyselina bromoctová, vznikaly taktéž směsi diastereomerů.

Další zajímavou aplikací iminiové chemie je syntéza chirálních makrocyclů **54** - **57** (Schéma 8).<sup>38</sup> Stojí za pozornost, že ochráněný aldehyd byl atakován dusíkem sulfonamidické skupiny za vzniku 11-ti nebo 12-ti členného makrocyclu **54**, a nikoliv dusíkem amidické skupiny, jak se původně očekávalo. Výměnou výchozího aminu **49a** za jiné aminy **49b** – **49d** byly výsledné makrocyclky rozšířeny o další kondenzované heterocyklické skelety **55** – **57**. Jako nukleofil, kterým se uzavírá druhý cyklus, zde vystupuje kyslík (produkty **54**, **55**) nebo uhlík (produkty **56**, **57**).

## Schéma 8. Stereoselektivní syntéza chirálních makrocyclů 54 - 57



### 2.4. Komentář k předložené publikaci

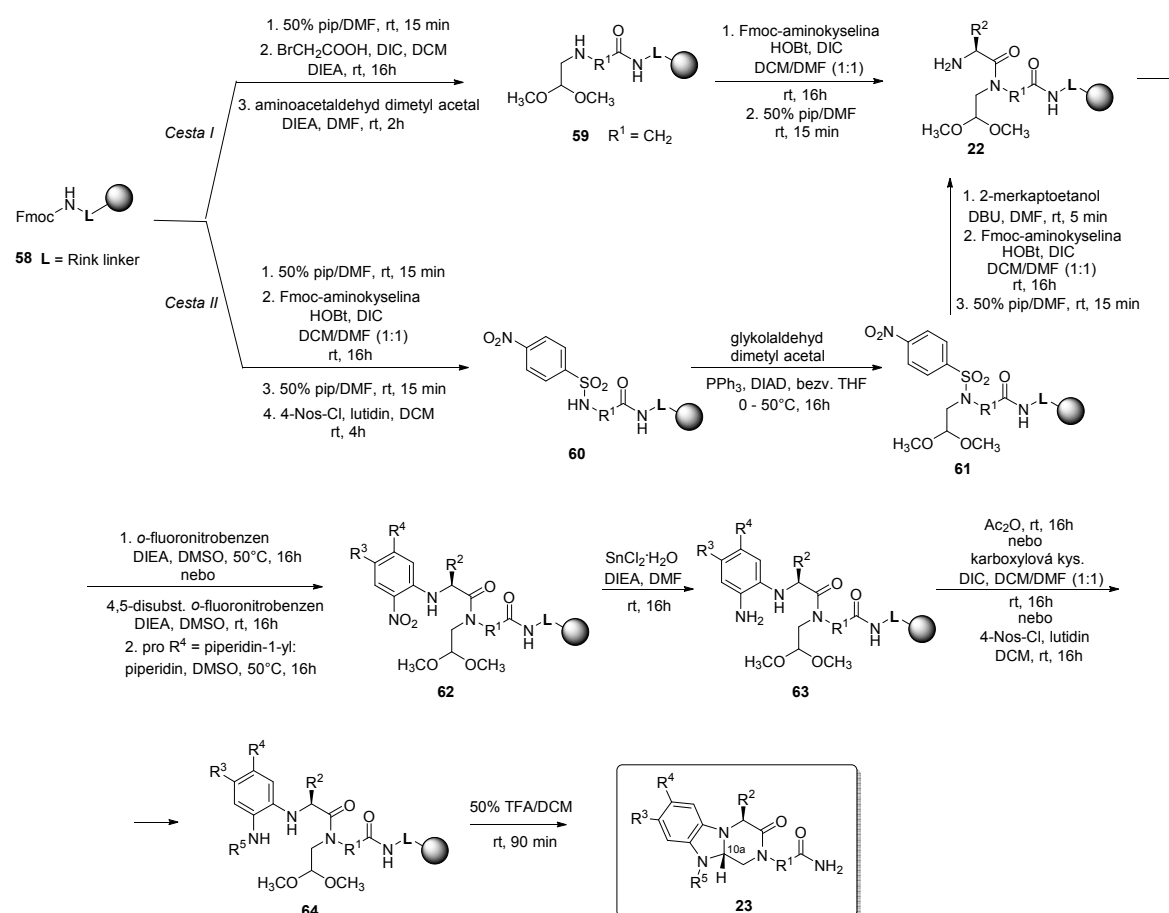
Předložená publikace popisuje syntetický postup vedoucí k substituovaným (((4*S*,10*aS*)-3-oxo-3,4,10,10*a*-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)alkyl)amidům (benzimidazolinopiperazinonům) **23** (Schéma 3, resp. 9) na pevné fázi. Syntéza využívá kombinace běžných, již dříve popsanych reakčních kroků a vede k novým, dosud nepopsaným heterocyklickým sloučeninám.

Syntéza byla prováděná na pevné fázi, což celý postup usnadňovalo, jelikož nebylo nutné jednotlivé meziproducty izolovat a čistit, nýbrž byly jen promyty příslušným rozpouštědlem. Pro kontrolu průběhu reakce byl analytický vzorek (cca 5 mg) odštěpen z polymerního nosiče, analyzován pomocí LC/MS a meziproduct (stále navázaný na pryskyřici) podroben dalšímu reakčnímu kroku. Zvláště u tohoto výzkumu bylo výhodné provádět syntézu na polymerním nosiči vzhledem k vysoké reaktivitě iminiových iontů.

Výhodami popsané syntézy je její regioselektivita, stereoselektivní tvorba nového chirálního centra, mírné reakční podmínky a vysoká čistota surových produktů.

Pro přípravu klíčového meziprojektu **22** byly použity dvě cesty. *Cesta I* byla zahájena acylací imobilizované primární aminoskupiny kyselinou bromoctovou a brom byl následně substituován aminoacetaldehydem dimetyl acetalem. Sekundární aminoskupina byla poté acylována Fmoc-chráněnou  $\alpha$ -aminokyselinou a Fmoc-skupina odštěpena za vzniku meziprojektu **22** (Schéma 9). Druhým způsobem (*Cesta II*), jak docílit kýženého meziprojektu **22**, byla acylace primární aminoskupiny pocházející z pryskyřice alifatickou či aromatickou aminokyselinou (Fmoc- $\beta$ -alaninem nebo kyselinou Fmoc- $\gamma$ -aminomáselnou či Fmoc-4-aminomethylbenzoovou, Building Block, **BB1**, Obrázek 3, str. 23). Po odštěpení Fmoc-protektivní skupiny byla volná primární aminoskupina sulfonylována 4-Nos-Cl v přítomnosti lutidinu v DCM. Připravený sulfonamid **60** byl poté podroben Mitsunobu alkylicí.

**Schéma 9.** Stereoselektivní syntéza benzimidazolinopiperazinů **23** na polymerním nosiči

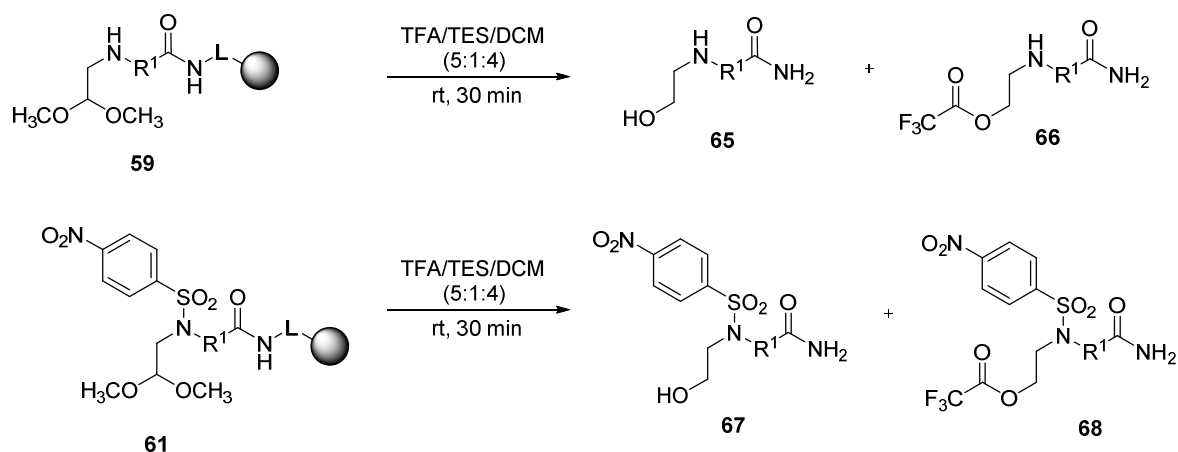


Druhá syntetická cesta představovala výhodnější způsob zavedení diverzních substituentů do výsledné molekuly (různá délka alifatického řetězce nebo aromatický kruh). Mírné úskalí však představovala Mitsunobu alkylace s glykolaldehydem dimetyl acetalem, protože konverze na příslušný *N*-(2,2-dimetoxyetyl)sulfonamid **61** neproběhla kompletně (i když reakce probíhala čistě).

Běžné reakční podmínky (0,1 M roztok glykolaldehydu dimetyl acetalu, 0,1 M PPh<sub>3</sub> a 0,1 M roztok diisopropyl azodikarboxylátu (DIAD) v desetinasobném objemu rozpouštědla vzhledem k hmotnosti pryskyřice (tzn. na 1 g pryskyřice bylo použito 10 ml rozpouštědla)), ani následné zopakování reakce nevedlo ke kýženému výsledku. Jiná rozpouštědla, jako je bezvodý DMF nebo bezvodý DCM, stejně jako jiný fosfin (PBU<sub>3</sub>), nevedly ke zlepšení.

Nakonec se nám podařilo optimalizovat reakční podmínky tak, aby poskytly vyšší konverzi, a když byla reakce zopakována, proběhla kvantitativně. Nejlepšími podmínkami se tedy ukázaly být: 0,1 M roztok glykolaldehydu dimetyl acetalu, 0,1 M PPh<sub>3</sub> a 0,1 M roztok DIAD ve dvojnásobném objemu rozpouštědla ve srovnání se standardním množstvím používaným v syntéze na polymerním nosiči a reakce byla prováděna při 50°C.

### Schéma 10. Štěpení analytického vzorku v přítomnosti redukčního činidla

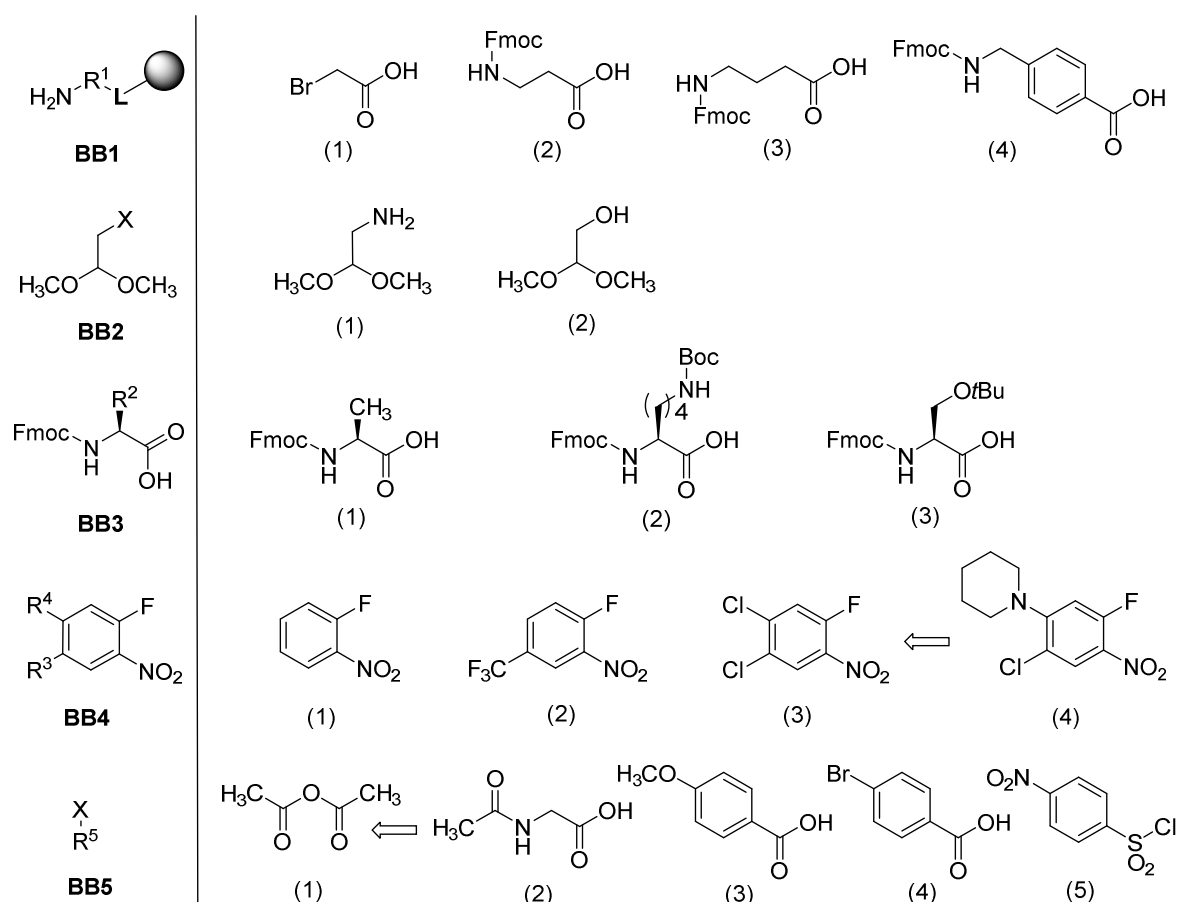


Po zavedení chráněného aldehydu do molekuly **59** nebo **61** jsme, stejně jako po každém reakčním kroku, štěpili příslušný meziprodukt z analytického vzorku pryskyřice. Jelikož v kyselém prostředí docházelo současně i k odštěpení protektivních skupin za vzniku reaktivního aldehydu, prováděli jsme štěpení v přítomnosti

trietylsilanu (TES) jako redukčního činidla. V LC/MS spektru jsme potom místo aldehydu detekovali alkohol **65** nebo **67** (Schéma 10). V závislosti na prodlevě LC/MS měření byl někdy pozorován i ester kyseliny trifluoroctové **66** nebo **68**.

4-Nitrobenzensulfonylová skupina byla z molekuly **61** (Schéma 9, str. 21) odštěpena merkptoetanolem v DMF během pěti minut a aminoskupina následně acylována Fmoc- $\alpha$ -aminokyselinou. Použili jsme aminokyseliny s různou délkou postranního řetězce a s různými funkčními skupinami: Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH a Fmoc-Ser(*t*Bu)-OH (**BB3**, Obrázek 3).

**Obrázek 3.** Seznam použitých stavebních kamenů (Building Blocks, BB)

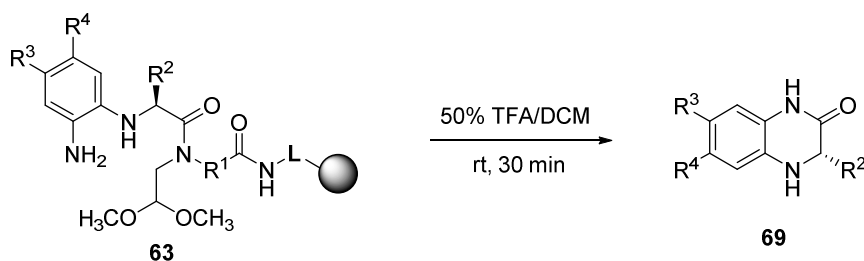


Odchráněná primární aminoskupina intermediátu **22** posléze substituovala fluor z *o*-fluornitrobenzenu. Vybrali jsme následující deriváty: 1-fluor-2-nitrobenzen, 1-fluor-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzen a 4-fluor-1,2-dichlor-5-nitrobenzen (**BB4**, Obrázek 3). Zatímco reakce se substituovanými *o*-fluornitrobenzeny probíhala za laboratorní teploty, reakce s nesubstituovaným *o*-fluornitrobenzenem musela být

zahřívána (50°C). Abychom zvýšili diverzitu finálních látek, provedli jsme v některých případech i substituci chloru v poloze *para*- vůči nitroskupině piperidinem.

Nitroskupina byla poté zredukována a acylována za vzniku meziprojektu **64** (Schéma 9, str. 21). Je důležité upozornit, že bylo nutné tuto aminoskupinu derivatizovat, aby nedošlo k nežádoucímu „cyklizačnímu štěpení“ za vzniku dihydrochinoxalin-2-onu **69** (Schéma 11).<sup>39</sup> Tyto sloučeniny byly pozorované při rutinní analýze intermediátů **63** pomocí LC/MS. Pro substituci aminoskupiny byly zvoleny jak kyseliny (alifatické i aromatické), tak i 4-Nos-Cl (**BB5**, Obrázek 3).

**Schéma 11.** Tvorba 3,4-dihydro-1*H*-chinoxalin-2-onů **69** při štěpení analytického vzorku intermediátu **63**



Látka **64** (Schéma 9, str. 21) byla nakonec podrobena kyselému štěpení. Během tohoto kroku došlo spontánně ke sledu následujících reakcí: k odštěpení z pryskyřice, odštěpení všech chránicích skupin (z aldehydu i z aminokyseliny) a k tvorbě šestičlenného *N*-acyliminiového meziprojektu, na který se okamžitě adoval interní nukleofil za vzniku finálního benzimidazolinopiperazinonového skeletu **23**.

Stojí za pozornost, že cyklizace na iminiový meziprojekt proběhla regioselektivně (na aldehyd se adoval dusík pocházející z aminokyseliny, nikoliv dusík amidický). Produkty byly připraveny v čistotě od 85 do 99%. Byla připravena řada látek, na níž jsme demonstrovali, že je uvedená syntéza kompatibilní s rozličnými substituenty.

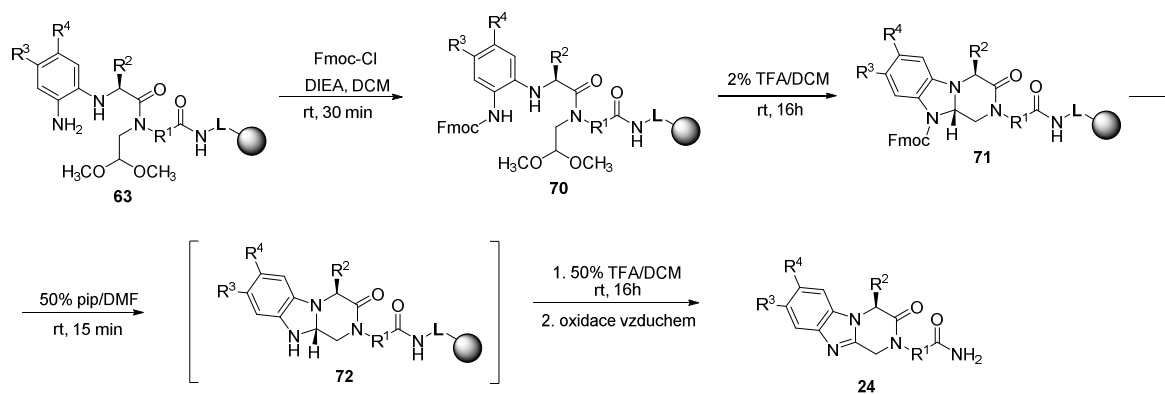
Výsledné produkty byly stabilní a neoxidovaly se na benzimidazolové deriváty, protože na rozdíl od sloučenin **72** (Schéma 12) na dusíku 10 nenesly žádný substituent. Výsledná cyklizace probíhala čistě za vzniku jednoho diastereomeru. Použitá (*S*)-aminokyselina u klíčového intermediátu **22** (Schéma 9, str. 21) indukovala (*S*)-konfiguraci na nově vzniklém stereogenním centru (uhlík 10a). Příslušný diastereomer byl potvrzen <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR experimenty. Diagnostický proton navázaný na nově



vytvořený chirální uhlík 10a rezonoval jako dublet dubletu s chemickým posunem 5,6 – 6,3 ppm, přičemž interakční konstanty se pohybovaly v rozmezí 7 – 9 Hz a 3 – 4 Hz.

Rozšířením této práce pak byla příprava benzimidazolového derivátu **24** (Schéma 3, resp. 12), která vyžadovala derivatizaci aminoskupiny (Fmoc skupinou) z již zmíněného důvodu cyklického štěpení. Cyklizace na benzimidazolinopiperazinon **71** proběhla na pryskyřici ve 2% TFA v DCM během 16-ti hodinové reakce. Následovalo ochránění sekundární aminoskupiny roztokem piperidinu v DMF a štěpení produktu z pryskyřice působením 50% TFA v DCM, při kterém došlo ke spontánní oxidaci vzduchem na finální produkt **24**.

**Schéma 12.** Příprava benzimidazolinopiperazinonu **24** na polymerním nosiči



## 2.5. Shrnutí

Cílem výzkumu prezentovaného v rámci předložené rigorózní práce bylo připravit dusíkaté heterocyklické sloučeniny s vyšším podílem  $sp^3$ -hybridizovaných uhlíků tak, aby byla struktura více prostorová a vytvářela nové chirální centrum.

Připravili jsme nové kondenzované heterocykly, benzimidazolinopiperazinony, stereoselektivní syntézou ve vysoké čistotě. Syntéza probíhala přes *N*-acyliminiový intermediát, který byl atakován interním nukleofilem (dusíkem) za vzniku finálních produktů. Vznikl nový chirální uhlík, jehož konfigurace byla závislá na konfiguraci zvolené aminokyseliny acyklického prekurzoru. (*S*)-konfigurace příslušné aminokyseliny indukovala (*S*)-konfiguraci na nově vytvořeném chirálním centru. Struktury všech připravených látek byly plně charakterizovány  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR spektry a HRMS.

## 2.6. Literatura

1. Taylor A. P; Robinson R. P; Fobian Y. M; Blakemore D. C.; Fadeyi O.; Jones L. H. *Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery*. 14 ed.; 2016; pp 6611-6637.
2. Harvey, A. L. *Drug Discovery Today* **2008**, *13* (19), 894-901.
3. Vazquez-Lombardi, R.; Phan, T. G.; Zimmermann, C.; Lowe, D.; Jermutus, L.; Christ, D. *Drug Discovery Today* **2015**, *20* (10), 1271-1283.
4. Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (19), 6405-6416.
5. Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451-3479.
6. Lopez-Valejjo, F.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A.; Medina-Franco, J. L. *Drug Discovery Today* **2012**, *17* (13/14), 718-726.
7. Clemons, P. A.; Bodycombe, N. E.; Carrinski, H. A.; Wilson, J. A.; Shamji, A. F.; Wagner, B. K.; Koehler, A. N.; Schreiber, S. L. *PNAS* 2010, *107* (44), 18787-18792.
8. Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (21), 6752-6756.
9. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. 46 ed.; 2001; pp 3-26.
10. Waldeck, B. *Pharmacology & Toxicology* **2003**, *93* (5), 203-210.
11. Burke, W. J.; Kratochvil, C. J. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* **2002**, *4* (1), 20-24.
12. El-Ablack F. Z. *E-Journal of Chemistry* **2011**, *8* (2), 748-752.
13. Serafin, B.; Konopski, L. *Pol. J. Chem.* **1978**, *52* (1), 51-62.
14. Meng, T.; Zhang, Y.; Li, M.; Wang, X.; Shen, J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12* (2), 222-224.
15. Xu, Z.; De Moliner, F.; Cappelli, A. P.; Ayaz, M.; Hulme, C. *Expedition Routes to Polycyclic Molecular Frameworks via One-Pot, Two-Step Ugi Ring-Closing Sequences*. 25 ed.; 2014; pp 225-228.
16. Topuzyan, V. O.; Kazandzhyan, M. M.; Tamazyan, R. A.; Aivazyanyan, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (2), 215-217.

17. Maryanoff, B. E.; Ho, W.; McComsey, D. F.; Reitz, A. B.; Grous, P. P.; Nortey, S. O.; Shank, R. P.; Dubinsky, B.; Taylor, Jr. R. J.; Gardocki, J. F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 16-20.
18. Chiba, T.; Shigeta, S.; Numazaki, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18* (8), 1081-1083.
19. Badawey, E. S. A. M.; Gohar, Y. M. *Farmaco* **1992**, *47* (4), 489-496.
20. Huang, X.; Cao, J.; Huang, J. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11* (4), 515-518.
21. Kahn, M.  *$\alpha$ -Helical peptide mimetics, their preparation and methods of their use for treating cancer stem cells*. WO 2007/056593, 2007.
22. Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (5), 2311-2352.
23. Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56* (24), 3817-3856.
24. Remuson, R.; Gelas-Mialhe, Y. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2008**, *5* (3), 193-208.
25. Ventosa-Andrés, P.; Hradilová, L.; Krchňák, V. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16* (7), 359-366.
26. Ventosa-Andrés, P.; Barea Ripoll, C. A.; La-Venia, A.; Krchňák, V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (40), 5424-5428.
27. La-Venia, A.; Ventosa-Andrés, P.; Hradilová, L.; Krchňák, V. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (21), 10378-10389.
28. La Venia, A.; Lemrová, B.; Krchňák, V. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15* (1), 59-72.
29. Schütznerová, E.; Verdía, P.; Krchňák, V. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18* (10), 655-659.
30. La-Venia, A.; Ventosa-Andrés, P.; Krchňák, V. Peptidomimetics via Iminium Ion Chemistry on Solid Phase: Single, Fused, and Bridged Heterocycles. In *Peptidomimetics II*, Lubell, W., Ed.; Springer International Publishing: Cham, 2017; pp 105-126.
31. Lewis, J. G.; Bartlett, P. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5* (3), 278-284.
32. Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, *3*, 339-368.
33. Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, *4*, 513-541.
34. Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (3), 1431-1628.
35. Cankařová, N.; Krchňák, V. Solid-Phase Synthesis Enabling Chemical Diversity. In *Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology*, John Wiley & Sons, I., Ed.; New Jersey, 2013; pp 201-252.

36. Cankařová, N.; La Venia, A.; Krchňák, V. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16* (6), 293-302.
37. Schütznerová, E.; Oliver, G. A.; Zajíček, J.; Krchňák, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3158-3165.
38. Schütznerová, E.; Oliver, A. G.; Slough, G. A.; Krchňák, V. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (52), 12876-12885.
39. Neagoie, C.; Krchňák, V. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14* (7), 399-402.


### 3. Publikace k rigorózní práci

## Polymer-Supported Stereoselective Synthesis of Benzimidazolinopiperazinones

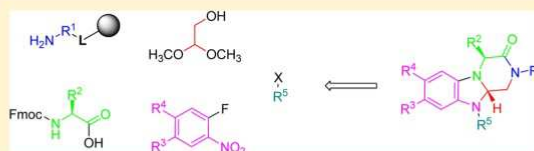
Naděžda Cankarová<sup>†</sup> and Viktor Krchňák<sup>\*,†,‡</sup>

<sup>†</sup>Department of Organic Chemistry, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Science, Palacký University, 17. Listopadu 12, 771 46 Olomouc, Czech Republic

<sup>‡</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, 251 Nieuwland Science Center, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana 46556, United States

 Supporting Information

**ABSTRACT:** We describe the efficient synthesis of 4,7,8,10-tetrasubstituted-(((4*S*,10*aS*)-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)alkyl)amides on solid phase via tandem *N*-acyliminium ion cyclization–nucleophilic addition reactions. The synthesis proceeded with complete stereocontrol of a newly formed stereogenic center, provided crude material of high purity, and used commercially available building blocks under mild reaction conditions.



### INTRODUCTION

Roughley,<sup>1</sup> Walters,<sup>2</sup> and co-workers reported intriguing papers devoted to the impact of hybridization of carbon atoms on the biological and physicochemical properties of compounds. They emphasized that the incorporation of a greater proportion of chiral compounds with higher degrees of unsaturation could improve clinical outcomes, a conclusion that was drawn from Lovering's study.<sup>3</sup> Lovering introduced a fractional *sp*<sup>3</sup>-character (*Fsp*<sup>3</sup>) as a ratio of the number of *sp*<sup>3</sup>-hybridized carbon atoms and total carbon count. It is reported that marketed drugs tend to have a higher *Fsp*<sup>3</sup> than discovery compounds do.<sup>1,2</sup> On the other hand, Roughley,<sup>1</sup> and co-workers documented that between one-quarter and one-half of carbon atoms are *sp*<sup>3</sup>-hybridized, although it seems that most of the recently prepared compounds by medicinal chemists are "flat". To contribute to syntheses of chiral compounds with higher degrees of unsaturation, we developed efficient synthesis of 4,7,8,10-tetrasubstituted-(((4*S*,10*aS*)-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)alkyl)-amides.

The synthesis of 1,2,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3(4*H*)-ones **I** (termed "benzimidazolinopiperazinones" hereafter, Figure 1) has not been described, although the preparation of 1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3(4*H*)-ones **II** (Figure 1) has already been reported. Two main routes lead to those compounds; the first starts from

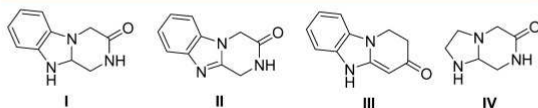


Figure 1. Heterocyclic cores.

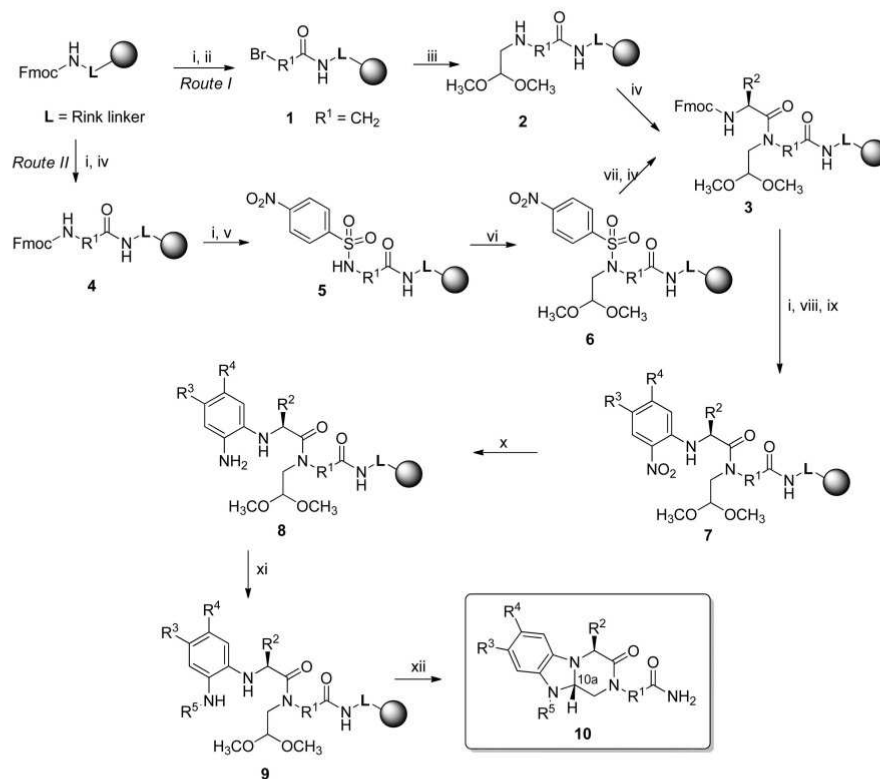
benzimidazole scaffold,<sup>4–9</sup> whereas the second utilizes piperazin-2-one as the starting material.<sup>10</sup> The latter synthetic approach involved a four-component Ugi–Smiles reaction, which was followed by an acid-catalyzed cyclization, an intramolecular reductive cyclization, and an oxidation.<sup>10</sup>

Other related derivatives, such as deazaanalogues of compound **II**, 1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-3(5*H*)-ones **III** (Figure 1), are reportedly anxiolytic,<sup>11–13</sup> antiviral,<sup>14</sup> and antimicrobial<sup>15</sup> agents. 3,4,4a,5-Tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-1(2*H*)-ones linked by benzimidazoles have also been documented.<sup>16</sup> The aromatic part of 1,2-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3(4*H*)-ones **II**, benzimidazoles, were synthesized several times, in solution<sup>17–21</sup> and on solid phase.<sup>22–25</sup> Benzimidazole derivatives can serve as angiotensin II receptor antagonists,<sup>26</sup> as inhibitors of trypsin-like serine protease (factor Xa),<sup>27</sup> and as antibacterial agents.<sup>28</sup> The synthesis of benzimidazolines and their closely related compounds, 2-oxo/thioderivatives and spiro-benzimidazolines, has also been described.<sup>16,29–34</sup>

On the other hand, 1,2,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-3(4*H*)-ones **I** can be considered not only as benzimidazolines fused with piperazin-2-one cycle but also as hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-6(5*H*)-ones **IV** (Figure 1) fused with benzene ring. The synthesis of hexahydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-6(5*H*)-ones **IV** and their closely related compounds has been reported many times, in solution<sup>35–38</sup> and on solid phase.<sup>39</sup> Analogous compounds have also been used for the preparation of aza-ligands<sup>40</sup> or azacyclododecane derivatives.<sup>41</sup> Derivatives of imidazolopyrazine **IV** have intriguing biological properties; they can be used for the

Received: April 25, 2012

Published: June 7, 2012

Scheme 1. Stereoselective Synthesis of Benzimidazolinopiperazinones 10 on Solid Phase<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reagents and conditions: (i) 50% piperidine in DMF, rt, 15 min; (ii) bromoacetic acid (2 equiv), DIC (1 equiv), DCM, 5 min, then DIEA (1 equiv), rt, 16 h; (iii) aminoacetaldehyde dimethyl acetal, DIEA, DMF, rt, 2 h; (iv) Fmoc-amino acid (1 equiv), HOBT (1 equiv), DIC (1 equiv), DCM/DMF (1:1), rt, 16 h; (v) 4-nitrobenzenesulfonyl chloride, lutidine, DCM, rt, 4 h; (vi) glycolaldehyde dimethyl acetal, PPh<sub>3</sub>, DIAD, anhydrous THF, 0–50 °C, 16 h, repetition; (vii) 2-mercaptoethanol, DBU, DMF, rt, 5 min; (viii) *o*-fluoronitrobenzenes, DIEA, DMSO, 50 °C, 16 h or 4,5-disubstituted *o*-fluoronitrobenzenes, DIEA, DMSO, rt, 16 h; (ix) for R<sup>4</sup> = piperidin-1-yl: piperidine, DMSO, 50 °C, 16 h; (x) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, DIEA, DMF, rt, 16 h; (xi) Ac<sub>2</sub>O, rt, 16 h or carboxylic acid (2 equiv), DIC (1 equiv), DCM/DMF (1:1), rt, 16 h or 4-nitrobenzenesulfonyl chloride, lutidine, DCM, rt, 16 h; (xii) 50% TFA in DCM, rt, 90 min.

treatment of anorexia,<sup>38</sup> cancer,<sup>39</sup> and fibrotic disorders,<sup>42</sup> and can also serve as integrin-mediated cell adhesion inhibitors.<sup>36</sup>

The stereoselective synthesis of different bicyclic nitrogenous heterocycles utilizing iminium salts has been described several times. Iminium salts have been used, for example, for the preparation of quinolizidines,<sup>43</sup> pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines,<sup>44</sup> octahydropyrazino[1,2-*a*]pyrimidin-6-ones,<sup>45</sup> bicyclic derivatives containing lactone,<sup>46</sup> and 6,6-fused bicyclic scaffold-containing compounds derived from tripeptides,<sup>47</sup> among others. The chemistry of iminium ions and its application to the synthesis of diverse heterocycles has been published in excellent reviews.<sup>48–51</sup>

Although benzimidazolines fused with other heterocycles have been subject of synthesis research, no attention has been paid to benzimidazolines fused with piperazin-2-one. Herein we report their solid-phase synthesis from acyclic intermediates via *N*-acyliminium ion cyclization–nucleophilic addition. The acid-mediated unmasking of the aldehyde was followed by spontaneous formation of the cyclic *N*-acyliminiums. The mechanism of the acid hydrolysis of acetals in anhydrous conditions has been reported.<sup>52</sup> The nitrogen derived from the amino acid was substituted with *o*-fluoronitrobenzenes, and the

nitro group was subsequently reduced to the amino group to serve as an internal nucleophile for the creation of the fused ring upon acid-mediated cleavage from solid support.

Herein reported compounds do not suffer from the above-mentioned shortcomings, such as “flatness” etc. We developed the synthesis of benzimidazolinopiperazinones characterized by the presence of two chiral carbons and three sp<sup>3</sup>-hybridized carbon atoms on the skeleton, compounds that have potential biological and therapeutic value. The biological activities will be reported in due time.

## RESULTS AND DISCUSSION

Our research aimed to design a general route to benzimidazolinopiperazinones with the following criteria in mind: (i) nonplanar scaffold (sp<sup>3</sup> hybridization), (ii) stereoselectivity, (iii) transformations providing high purity of crude target compounds, (iv) diverse scaffolds, and (v) commercially available building blocks.

The synthesis was carried out on Rink amide resin using four different starting carboxylic acids: bromoacetic acid, Fmoc- $\beta$ -Ala-OH, Fmoc- $\gamma$ -Abu-OH, and Fmoc-4-aminomethylbenzoic

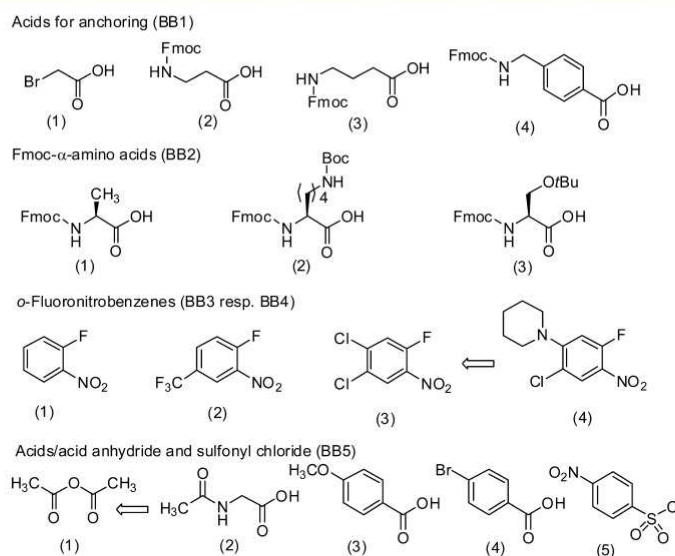


Figure 2. Building blocks used for the synthesis of benzimidazolinopiperazinones 10.

acid. Bromoacetic acid was immobilized via symmetric anhydride in the presence of an *N,N*-disopropylethylamine (DIEA) (Scheme 1, *Route I*). The bromine was subsequently substituted with aminoacetaldehyde dimethyl acetal to afford polymer-supported 2-((2,2-dimethoxyethyl)amino)acetyl bromide 2. The secondary amines were further acylated with different Fmoc-amino acids to yield polymer-supported amides 3.

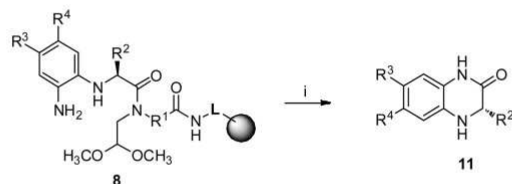
Alternatively, these intermediates can also be obtained using *Route II*. The advantage of the *Route II* over *Route I* is the possibility of extending the scope of the target compounds to a more diverse scaffold. The acylation of Rink resin with various Fmoc-amino acids was carried out via activation with diisopropylcarbodiimide (DIC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) to afford intermediates 4 (Scheme 1, *Route II*). After removal of the Fmoc-protecting group in 50% piperidine in dimethylformamide (DMF) for 15 min, the resin-bound primary amines were activated with 4-nitrobenzenesulfonyl chloride (4-Nos-Cl) in dichloromethane (DCM) in the presence of lutidine to yield appropriate sulfonamides 5. The subsequent Mitsunobu alkylation with glycolaldehyde dimethyl acetal afforded *N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-nitrobenzenesulfonamides 6. The Mitsunobu alkylation proceeded without any impurities, but the conversion did not exceed 90%. As a result we examined different solvents, namely, anhydrous tetrahydrofuran (THF), anhydrous DMF, and anhydrous DCM, as well as different phosphines (triphenylphosphine or tributylphosphine), and repeated the reaction two times ( $3 \times 16$  h). However, none of these reaction conditions afforded complete conversion. Finally, 0.1 M solution of the alcohol, 0.1 M  $\text{PPh}_3$ , and 0.1 M diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) in double volume of anhydrous THF (e.g., we used 20 mL of solution for 1 g of resin) at 50 °C for 16 h and repetition of the Mitsunobu reaction one time provided satisfactory *N*-alkylation. Interestingly, the Mitsunobu reaction with glycolaldehyde diethyl acetal failed to yield *N*-alkylated product.

The resin-bound sulfonamides 6 were treated with 2-mercaptoethanol and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene

(DBU) in DMF for 5 min to remove the 4-Nos-protecting group. Acylation with different Fmoc-amino acids afforded *N*-acylated intermediates 3 (Scheme 1). Three different Fmoc-amino acids, namely, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, and Fmoc-Ser(*t*Bu)-OH, were used for acylation, and all of them afforded expected products. The Fmoc-protecting group was then cleaved, and the resin-bound primary amines were treated with three different unsubstituted/4,5-disubstituted *o*-fluoronitrobenzenes to yield intermediates 7. While the substitution of an amino group with activated *o*-fluoronitrobenzenes, such as 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzene and 1,2-dichloro-4-fluoro-5-nitrobenzene, proceeded at room temperature, the reaction with unsubstituted *o*-fluoronitrobenzene required elevated temperature ( $\sim 50$  °C). To further increase the diversity of the final benzimidazolinopiperazinones, the chlorine in *para* position with regard to the nitro group was substituted with piperidine. All building blocks used in this synthesis are shown in Figure 2.

Subsequent reduction of the nitro group was carried out with tin(II) chloride dihydrate in the presence of a base (DIEA) to afford intermediates 8. Acylation with either  $\text{Ac}_2\text{O}$  or carboxylic acid activated via symmetric anhydride (Fmoc-Gly-OH, 4-methoxybenzoic acid, 4-bromobenzoic acid) was used for the final derivatization of the amino group. Reaction with 4-Nos-Cl afforded appropriate sulfonamides. It was critical for the aniline nitrogen to be functionalized; otherwise 3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-one 11 (Scheme 2) was formed as a result of cyclative cleavage.<sup>53</sup> We detected 3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-ones 11 by LC-MS during routine analysis of intermediates 8.

The target benzimidazolinopiperazinones 10 were obtained by cleavage of resin-bound intermediates 9 from the resin in 50% trifluoroacetic acid (TFA) in DCM for 90 min. The substitution patterns of prepared benzimidazolinopiperazinones 10 are described in Table 1. The purity of final crude compounds was exceptionally high, in the range of 71–99%, and the total yields were respectable considering a 9- to 13-step synthesis.

Scheme 2. Formation of 3,4-Dihydro-1*H*-quinoxalin-2-ones 11<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reagents and conditions: (i) 50% TFA in DCM, rt, 30 min.

Importantly, the benzimidazolinopiperazinones **10** are stable and are not air-oxidized in comparison with the *N*(10)-unsubstituted derivatives, benzimidazolinopiperazinones **14** (Scheme 3). To intentionally prepare benzimidazolinopiperazinones **15**, intermediates **8** were treated with Fmoc-Cl in the presence of DIEA in DCM for 30 min and yielded intermediate **12**. The Fmoc-group served as temporary derivatization of the primary aniline nitrogen to prevent formation of 3,4-dihydro-1*H*-quinoxalin-2-ones **11**. Following unmasking of the aldehyde by 2% TFA in DCM for 16 h, cleavage of the Fmoc-group with 50% piperidine in DMF afforded polymer-supported benzimidazolinopiperazinones **14**. Finally, the target benzimidazolinopiperazinone **15** was obtained after cleavage of the intermediate **14** from the resin with 50% TFA in DCM for 30 min followed by air oxidation.

The synthesis of benzimidazolinopiperazinones **10** proceeded with full stereocontrol; the formation of one diastereoisomer was confirmed by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR analyses. The presence of a proton attached to the carbon 10a indicated the formation of a fused ring system. The crucial proton resonated as doublet of doublets at a chemical shift in the range of 5.6–6.3 ppm (depending on the distribution of electrons). The *J* constants were 7–9 Hz and 3–4 Hz, which unequivocally indicated the configuration of a newly formed

stereogenic center. Our results are in concord with stereo-selective synthesis of related bicyclic derivatives tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*a*]pyrimidine-4,7(6*H*,8*H*)-diones; the absolute configuration was confirmed by X-ray crystallography.<sup>54</sup> In conclusion, we have confirmed that (*S*)-configuration on an amino acid of the acyclic precursor induced the (*S*)-configuration on a newly formed stereogenic center (carbon 10a).

It is worth noting that the occurrence of two rotamers depending on the substitution patterns (bulkiness as well as electronic properties) was observed in NMR spectra. In general, a bulky R<sup>1</sup> substituent increased the amount of the second rotamer. A similar effect was caused by the electronic properties of an R<sup>4</sup> substituent when the chlorine was replaced by piperidine. The presence of two rotamers was apparent mainly at singlet corresponding to the methyl derived from the acetyl (see the Experimental Section). Herein we reported the NMR spectra of the major rotamers. <sup>1</sup>H NMR spectra of target compounds acylated with 4-substituted benzoic acids showed very broad unresolved peaks for both methylene protons at ambient temperature; therefore, the spectra of derivative **10**(1,1,2,4) was measured at elevated temperature (50 °C).

To conclude, we described an efficient solid-phase synthesis of benzimidazolinopiperazinones via *N*-acyliminium ion cyclization–nucleophilic addition under mild reaction conditions using commercially available building blocks. Target compounds with four diversity positions were prepared with full stereocontrol of the newly formed stereogenic center.

## EXPERIMENTAL SECTION

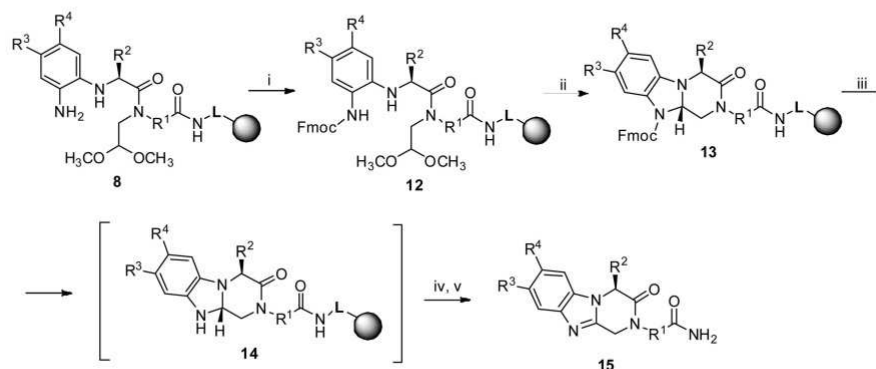
**Cleavage of Fmoc-Protecting Group and Acylation with Bromoacetic Acid (Resin 1).** Rink resin (100–200 mesh, 0.68 mmol/g, 1 g) was swollen in DCM, washed 3× with DMF, and treated with 50% piperidine in DMF for 15 min. After washing 3× with DMF and 3× with DCM, a solution of bromoacetic acid (5 mmol, 700 mg) in 10 mL of DCM was made in a syringe, and DIC (2.5 mmol, 386 μL) was added. After 5 min, DIU was filtered and DIEA (2.5 mmol, 436 μL) was added to the solution. That solution was added to the

Table 1. Synthesized Derivatives of Benzimidazolinopiperazinones **10**

compd	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	purity <sup>a</sup> [%]	MS [M + H] <sup>+</sup>	yield <sup>b</sup> [%]
10(1,1,1,1)	–CH <sub>3</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–H	–H	CH <sub>3</sub> –CO–	89	303	39
10(1,1,2,1)	–CH <sub>2</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–CF <sub>3</sub>	–H	CH <sub>3</sub> –CO–	87	371	36
10(1,1,2,2)	–CH <sub>2</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–CF <sub>3</sub>	–H	CH <sub>3</sub> –CONH–CH <sub>2</sub> –CO–	95	428	66
10(1,1,2,3)	–CH <sub>2</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–CF <sub>3</sub>	–H	– <i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh–CO–	76	463	57
10(1,1,2,4)	–CH <sub>2</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–CF <sub>3</sub>	–H	– <i>p</i> -BrPh–CO–	85	511	63
10(1,1,2,5)	–CH <sub>2</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–CF <sub>3</sub>	–H	– <i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph–SO <sub>2</sub> –	71	514	63
10(1,1,4,1)	–CH <sub>2</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–Cl	piperidin-1-yl	CH <sub>3</sub> –CO–	74	420	34
10(1,2,3,1)	–CH <sub>2</sub> –	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	–Cl	–Cl	CH <sub>3</sub> –CO–	99	428	19
10(2,2,1,1)	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> –	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>	–H	–H	CH <sub>3</sub> –CO–	94	374	13
10(3,1,3,1)	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> –	–CH <sub>3</sub>	–Cl	–Cl	CH <sub>3</sub> –CO–	90	399	23
10(3,3,3,1)	–(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> –	–CH <sub>2</sub> OH	–Cl	–Cl	CH <sub>3</sub> –CO–	92	415	36
10(4,1,3,1)	– <i>p</i> -CH <sub>2</sub> Ph–	–CH <sub>3</sub>	–Cl	–Cl	CH <sub>3</sub> –CO–	82	447	13
10(4,3,3,1)	– <i>p</i> -CH <sub>2</sub> Ph–	–CH <sub>2</sub> OH	–Cl	–Cl	CH <sub>3</sub> –CO–	94	463	21
10(4,3,4,1)	– <i>p</i> -CH <sub>2</sub> Ph–	–CH <sub>2</sub> OH	–Cl	piperidin-1-yl	CH <sub>3</sub> –CO–	93	512	30

<sup>a</sup>Purity of the crude product before purification. <sup>b</sup>Total yield after purification of target compounds prepared in a 9- to 13-step synthesis.



Scheme 3. Preparation of Benzimidazolopiperazinones 15<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reagents and conditions: (i) FmocCl, DIEA, DCM, rt, 30 min; (ii) 2% TFA in DCM, rt, 16 h; (iii) 50% piperidine in DMF, rt, 15 min; (iv) 50% TFA in DCM, rt, 30 min; (v) 50% TFA in DCM, rt, 16 h.

syringe with the Rink resin and shaken at rt for 16 h and then washed 5× with DCM.

**Reaction with Aminoacetaldehyde Dimethyl Acetal (Resin 2).** Resin 1 (1 g) was swollen in DCM and washed 3× with DMF. A solution of aminoacetaldehyde dimethyl acetal (10 mmol, 1.09 mL) and DIEA (10 mmol, 1.74 mL) in 10 mL of DMF was added to the resin slurry and shaken at rt for 2 h. The resin was washed 3× with DMF and 3× with DCM.

**Acylation with Fmoc-Amino Acids (Resins 3).** Resin 2 (1 g) was swollen in DCM, and a 0.3 M solution of Fmoc-amino acids (3 mmol), HOBt (3 mmol, 460 mg), and DIC (3 mmol, 464  $\mu$ L) in 10 mL of DCM/DMF (1:1) was added. The resins were shaken at rt for 16 h and washed 3× with DMF and 3× with DCM.

**Acylation with Fmoc-Amino Acids (Resins 4).** Rink resin (100–200 mesh, 0.68 mmol/g, 1 g) was swollen in DCM, washed 3× with DMF, and treated with 50% piperidine in DMF for 15 min. After washing 3× with DMF and 3× with DCM, a 0.3 M solution of Fmoc-amino acids (3 mmol), HOBt (3 mmol, 460 mg), and DIC (3 mmol, 464  $\mu$ L) in 10 mL of DCM/DMF (1:1) was added. The resins were shaken at rt for 16 h and washed 3× with DMF and 3× with DCM.

**Cleavage of Fmoc-Protecting Group and Reaction with 4-Nos-Cl (Resins 5).** Resins 4 (1 g) were washed 3× with DCM and 3× with DMF and treated with 50% piperidine in DMF for 15 min. After washing 3× with DMF and 3× with DCM, a solution of 4-Nos-Cl (3 mmol, 663 mg) and lutidine (3.3 mmol, 382  $\mu$ L) in 10 mL of DCM was added to the resin, and the resin slurry was shaken at rt for 4 h. The resin was washed 3× with DCM.

**Mitsunobu Alkylation with Glycolaldehyde Dimethyl Acetal (Resins 6).** Resins 5 (1 g) in 20 mL plastic reaction vessel were washed 3× with anhydrous THF, and a solution of a 0.1 M glycolaldehyde dimethyl acetal (2 mmol, 202  $\mu$ L), PPh<sub>3</sub> (2 mmol, 525 mg), and 10 mL of anhydrous THF was added to the reaction vessel. A 10 mL plastic reaction vessel was charged with 0.1 M DIAD (2 mmol, 404  $\mu$ L) in 10 mL of anhydrous THF. This syringe was connected to the plastic reaction vessel containing the resin 5. Connected syringes were left in a freezer for 30 min, and the DIAD solution was drawn into the syringe with a resin. The resin slurry was shaken at rt for 10 min and then transferred to a vial and shaken at 50 °C for 16 h. The resin was washed 3× with anhydrous THF and 3× with DCM. The reaction was repeated for quantitative alkylation.

**Cleavage of Nos-Protecting Group and Acylation with Fmoc-Amino Acids (Resins 3).** Resins 6 (1 g) were swollen in DCM and washed 3× with DMF. A solution of 0.6 M 2-mercaptoethanol (6 mmol, 420  $\mu$ L) and 0.2 M DBU (2 mmol, 300  $\mu$ L) in 10 mL of DMF was added, and resin slurries were shaken for 5 min. The resins were washed 3× with DMF and 3× with DCM. The resins were subsequently treated with a 0.3 M solution of Fmoc-amino acids (3 mmol), HOBt (3 mmol, 460 mg), and DIC (3 mmol, 464  $\mu$ L)

in 10 mL of DCM/DMF (1:1) at rt for 16 h, and were washed 3× with DMF and 3× with DCM.

**Cleavage of Fmoc-Protecting Group and Reaction with Unsubstituted or 4,5-Disubstituted *o*-Fluoronitrobenzenes (Resins 7).** Resins 3 (0.25 g) were swollen in DCM, washed 3× with DMF, and treated with 50% piperidine in DMF for 15 min. After washing 3× with DMF and 5× with DMSO, a solution of a 1 M unsubstituted or 4,5-disubstituted *o*-fluoronitrobenzenes (2.5 mmol, 330  $\mu$ L) and 1 M DIEA (2.5 mmol, 435  $\mu$ L) in 2.5 mL of dimethyl sulfoxide (DMSO) was added to the resin, and the resin slurry was shaken at 50 °C (for unsubstituted *o*-fluoronitrobenzene) or rt (for 4,5-disubstituted *o*-fluoronitrobenzenes) for 16 h. The resins were washed 3× with DMSO and 3× with DCM.

**Substitution of Chlorine with Piperidine (Resins 7).** Resins 3 (0.25 g) (after substitution with 1,2-dichloro-4-fluoro-5-nitrobenzene) were swollen in DCM and washed 3× with DMSO, a 0.5 M solution of piperidine (1.5 mmol, 150  $\mu$ L) in 3 mL of DMSO was added, and the resin slurries were shaken at 50 °C for 16 h. The resins were washed 3× with DMSO and 3× with DCM.

**Reduction of the Nitro Group with Tin(II) Chloride Dihydrate (Resins 8).** Resins 7 (0.25 g) were swollen in DCM, washed 3× with DMF (saturated with N<sub>2</sub>), and a solution of tin(II) chloride dihydrate (2.5 mmol, 564 mg) and DIEA (2.5 mmol, 433  $\mu$ L) in 2.5 mL of DMF (saturated with N<sub>2</sub>) was added to the resin. The resin slurries were shaken at rt for 16 h. The resins were thoroughly washed 3× with DMF and 3× with DCM.

**Acylation with Acetic Anhydride (Resins 9).** Resins 8 (0.25 g) were swollen in DCM, acetic anhydride was added to the resins, and the resins were shaken at rt for 16 h. The resins were washed 3× with DCM.

**Acylation with Carboxylic Acids (Resins 9).** Resins 8 (0.25 g) were swollen in DCM, and a solution of carboxylic acid (1 mmol) and DIC (0.5 mmol, 77  $\mu$ L) in 2.5 mL of DCM/DMF (1:1) was added. The resins were shaken at rt for 16 h. The resins were washed 3× with DMF and 3× with DCM.

**Sulfonylation with 4-Nos-Cl (Resin 9).** Resin 8 (0.25 g) was washed 3× with DCM. A 0.5 M solution of 4-Nos-Cl (1.25 mmol, 276 mg) and 0.5 M lutidine (1.25 mmol, 145  $\mu$ L) in 2.5 mL of DCM was added to the resin, and the reaction slurry was shaken at rt for 16 h. The resin was washed 5× with DCM.

**Reaction with FmocCl (Resin 12).** Resin 8 (0.25 g) was swollen in DCM, and a 0.5 M solution of FmocCl (1.25 mmol, 325 mg) and 0.5 M DIEA (1.25 mmol, 218  $\mu$ L) in 2.5 mL of DCM was added. The resin was shaken at rt for 30 min. The resin was washed 3× with DCM.

**Cyclization on Resin (Resin 13).** Resin 12 (0.25 g) was swollen in DCM, and a solution of 2% TFA in 2.5 mL of DCM was added.

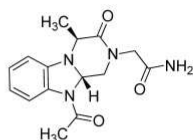
The resin was shaken at rt for 16 h. The resin was washed 3X with DCM.

**Cleavage of Fmoc-Protecting Group (Resin 14).** Resin 13 (0.25 g) was swollen in DCM, washed 3X with DMF, and treated with 50% piperidine in DMF for 15 min. The resin was washed 3X with DMF and 3X with DCM.

**Cleavage, Cyclization (10), Cleavage (15), and Isolation.** Resins 9 and 14 (0.25 g) were treated with 50% TFA in DCM at rt for 90 min. TFA solution was collected, resin was washed 3X with 50% TFA in DCM, and combined extracts were evaporated by a stream of nitrogen. The oily residue was dissolved in 1 mL of DMSO and diluted with 9 mL of 10 mM aqueous ammonium acetate. Depending on the type of compound, a solution or opalescent solution, occasionally with precipitation, was formed.

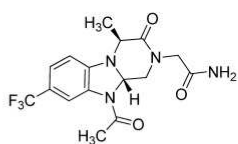
A fritted 10 mL syringe was charged with 2 g octadecyl-functionalized silica gel, and the plug was covered with another porous disk. Sorbent was wetted with 5 mL of MeCN and washed with 5 mL of 10 mM aqueous ammonium acetate. The solution of the target compound was passed through the column and was washed with 5 mL of 10 mM aqueous ammonium acetate, and the target compound was eluted with 5–10 mL of MeCN. The MeCN was evaporated, and the products were purified by semipreparative reverse HPLC. All products were isolated by freeze-drying as amorphous solids and characterized by LC–MS, HRMS, and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR.

**Analytical Data of Individual Compounds.** 2-((4*S*,10*aS*)-10-Acetyl-4-methyl-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-



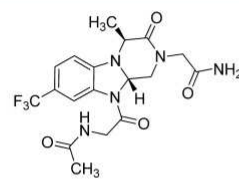
[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)acetamide **10(1,1,1)**. Yield 9.1 mg of amorphous solid (39%): ESI-MS  $m/z = 303$ ,  $[M + H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.10 (br. s., 1 H), 6.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.70–6.62 (m, 2 H), 6.03 (dd,  $J = 4.7, 7.0$  Hz, 1 H), 4.24–4.17 (m, 1 H), 3.98 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.91 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.63–3.59 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 169.7, 168.7, 166.9, 141.4, 130.7, 124.7, 118.3, 115.3, 106.8, 71.5, 52.9, 49.7, 49.4, 23.0, 18.2; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  $[M + H]^+$  303.1457, found 303.1452.

2-((4*S*,10*aS*)-10-Acetyl-4-methyl-3-oxo-8-(trifluoromethyl)-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)-



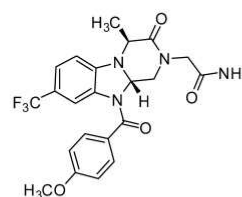
acetamide **10(1,1,2,1)**. Yield 16.3 mg of amorphous solid (36%): ESI-MS  $m/z = 371$ ,  $[M + H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.91 (s, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.13 (br. s., 1 H), 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.21 (dd,  $J = 8.4, 3.7$  Hz, 1 H), 4.38 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 4.03 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.88 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.62–3.73 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 169.7, 168.1, 167.7, 144.1, 131.2, 124.9 (q,  $J = 270$  Hz), 122.7, 117.8 (q,  $J = 32.5$  Hz), 111.2, 105.4, 71.6, 52.4, 50.1, 49.9, 23.0, 17.8; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  $[M + H]^+$  371.1331, found 371.1326.

2-((4*S*,10*aS*)-10-(2-Acetamidoacetyl)-4-methyl-3-oxo-8-(trifluoromethyl)-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)acetamide **10(1,1,2,2)**. Yield 20.9 mg of amorphous solid (66%): ESI-MS  $m/z = 428$ ,  $[M + H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.34 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.90 (br. s., 1 H), 7.47 (br. s., 1 H), 7.30 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.15 (br. s., 1 H), 6.82 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1



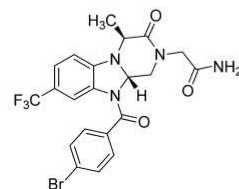
H), 6.44–6.26 (m, 1 H), 4.40 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.14 (dd,  $J = 4.3, 16.6$  Hz, 1 H), 4.06–3.99 (m, 2 H), 3.89 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.79–3.62 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 169.9, 169.6, 168.0, 166.9, 143.8, 131.0, 124.8 (q,  $J = 270$  Hz), 123.9, 123.0 (m), 117.8 (q,  $J = 32.5$  Hz), 111.3 (m), 105.6, 70.5, 52.4, 49.9, 41.6, 22.2, 17.9; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  $[M + H]^+$  428.1546, found 428.1540.

2-((4*S*,10*aS*)-10-(4-Methoxybenzoyl)-4-methyl-3-oxo-8-(trifluoromethyl)-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-



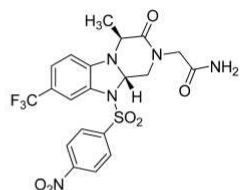
2(1*H*)-yl)acetamide **10(1,1,2,3)**. Yield 19.8 mg of amorphous solid (57%): ESI-MS  $m/z = 463$ ,  $[M + H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.40 (br. s., 1 H), 7.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.09 (br. s., 1 H), 7.07 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2 H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.19 (dd,  $J = 3.8, 8.8$  Hz, 1 H), 4.43 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.93 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.78 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.71 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1 H), 1.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 169.3, 168.0, 167.0, 161.4, 144.0, 130.9, 129.2, 126.9, 122.5, 124.7 (q,  $J = 270$  Hz), 117.5 (q,  $J = 32.5$  Hz), 114.2, 110.3, 105.7, 71.8, 55.5, 52.3, 50.1, 49.8, 16.9; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>  $[M + H]^+$  463.1588, found 463.1570.

2-((4*S*,10*aS*)-10-(4-Bromobenzoyl)-4-methyl-3-oxo-8-(trifluoromethyl)-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-



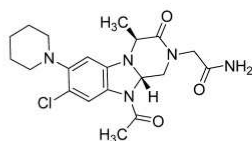
2(1*H*)-yl)acetamide **10(1,1,2,4)**. Yield 24.4 mg of amorphous solid (63%): ESI-MS  $m/z = 511$ ,  $[M + H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.75 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.29 (br. s., 1 H), 7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.94 (br. s., 1 H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.17–6.11 (m, 1 H), 4.41 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 3.92 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.80 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.74 (td,  $J = 1.5, 10.1$  Hz, 1 H), 3.47 (br. s., 1 H), 1.46 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 169.0, 167.7, 166.0, 143.9, 133.9, 131.8, 130.4, 128.9, 124.3, 124.0 (q,  $J = 270$  Hz), 123.5, 117.5 (q,  $J = 32.5$  Hz), 110.4 (m), 105.6, 71.6, 52.2, 49.9, 49.6, 16.8; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  $[M + H]^+$  511.0563, found 511.0587.

2-((4*S*,10*aS*)-4-Methyl-10-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-3-oxo-8-(trifluoromethyl)-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)acetamide **10(1,1,2,5)**. Yield 24.5 mg of amorphous solid (63%): ESI-MS  $m/z = 514$ ,  $[M + H]^+$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.35 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 8.02 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2 H), 7.48 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.37 (dd,  $J = 1.2, 8.2$  Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.73 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.17 (dd,  $J = 4.1, 9.4$  Hz, 1 H), 4.24 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 4.01 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 3.82 (d,  $J =$



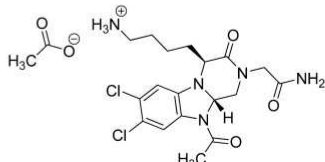
16.7 Hz, 1 H), 3.76 (dd,  $J = 9.4, 12.0$  Hz, 1 H), 3.48 (dd,  $J = 4.1, 11.7$  Hz, 1 H), 1.16 (d, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 169.5, 167.8, 150.8, 144.9, 140.5, 129.0, 128.5, 125.5 (m), 124.7, 124.5 (q,  $J = 270$  Hz), 118.5 (q,  $J = 32.5$  Hz), 113.3 (m), 107.1, 72.2, 52.1, 50.7, 50.1, 17.6; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  514.1003, found 514.0983.

2-((4S,10aS)-10-Acetyl-8-chloro-4-methyl-3-oxo-7-(piperidin-1-yl)-3,4,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-



yl)acetamide **10(1,1,4,1)**. Yield 11.3 mg of amorphous solid (34%): APCI-MS  $m/z = 420$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 7.65 (s, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.11 (br. s., 1 H), 6.50 (s, 1 H), 6.05 (dd,  $J = 7.3, 4.4$  Hz, 1 H), 4.31 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1 H), 4.00 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.87 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.59–3.64 (m, 2 H), 2.79–2.92 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.62 (dt,  $J = 11.1, 5.5$  Hz, 4 H), 1.46–1.54 (m, 2 H), 1.44 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 169.7, 168.6, 166.7, 147.3, 141.0, 126.2, 116.5, 115.4, 99.8, 71.5, 52.6, 52.5, 49.8, 49.5, 25.9, 23.8, 22.7, 18.3; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{NaO}_3$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  442.1616, found 442.1618.

4-((4S,10aS)-10-Acetyl-2-(2-amino-2-oxoethyl)-7,8-dichloro-3-oxo-1,2,3,4,10a-hexahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-4-



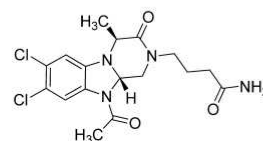
yl)butan-1-aminium acetate **10(1,2,3,1)**. Yield 6.6 mg of amorphous solid (19%): APCI-MS  $m/z = 428$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 7.77 (s, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.11 (br. s., 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.11 (dd,  $J = 8.1, 4.0$  Hz, 1 H), 4.28 (dd,  $J = 7.9, 4.1$  Hz, 1 H), 4.02 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.81 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 3.60–3.70 (m, 2 H), 2.60 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.83–1.93 (m, 2 H), 1.40–1.50 (m, 4 H), 1.28–1.37 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 173.5, 169.5, 167.7, 167.4, 141.9, 130.8, 126.2, 118.3, 115.8, 107.3, 71.8, 56.8, 49.8, 49.7, 40.1, 31.7, 30.6, 23.1, 22.9, 22.3; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  428.1251, found 428.1243.

4-((4S,10aS)-10-Acetyl-2-(3-amino-3-oxopropyl)-3-oxo-1,2,3,4,10a-hexahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-4-yl)-



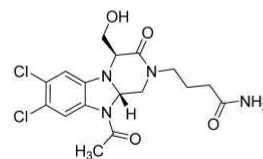
butan-1-aminium Acetate **10(2,2,1,1)**. Yield 7.0 mg of amorphous solid (13%): APCI-MS  $m/z = 374$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 7.70 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 6.89 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H), 6.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 6.60–6.65 (m, 1 H), 5.89 (dd,  $J = 8.5, 3.8$  Hz, 1 H), 4.07 (dd,  $J = 7.5, 4.0$  Hz, 2 H), 3.66 (dd,  $J = 11.9, 3.7$  Hz, 2 H), 3.53 (dd,  $J = 12.0, 8.8$  Hz, 2 H), 3.47 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 2.58–2.65 (m, 2 H), 2.36 (br. s., 1 H), 2.27–2.32 (m, 1 H), 2.25 (s, 2 H), 1.88 (td,  $J = 9.0, 4.7$  Hz, 1 H), 1.78 (s, 3 H), 1.46 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2 H), 1.34–1.40 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 173.2, 172.5, 167.3, 166.9, 141.5, 130.4, 124.7, 118.1, 115.4, 106.5, 71.4, 56.9, 48.6, 44.2, 40.1, 33.1, 32.0, 30.5, 23.1, 22.9, 22.5; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  374.2187, found 374.2212.

4-((4S,10aS)-10-Acetyl-7,8-dichloro-4-methyl-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)butanamide



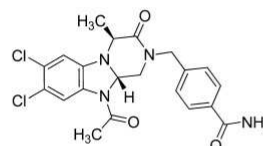
**10(3,1,3,1)**. Yield 12.0 mg of amorphous solid (23%): APCI-MS  $m/z = 399$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 7.76 (s, 1 H), 7.24 (br. s., 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.73 (br. s., 1 H), 6.10 (dd,  $J = 7.5, 3.1$  Hz, 1 H), 4.29 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 3.61–3.67 (m, 1 H), 3.54–3.61 (m, 1 H), 3.38–3.41 (m, 1 H), 3.22–3.29 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 1.96–2.04 (m, 2 H), 1.59–1.74 (m, 2 H), 1.42 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 173.8, 167.6, 167.5, 141.3, 130.9, 126.2, 118.4, 115.8, 107.2, 71.6, 52.5, 48.3, 46.5, 32.3, 22.9, 22.6, 17.9; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  399.0985, found 399.0956.

4-((4S,10aS)-10-Acetyl-7,8-dichloro-4-(hydroxymethyl)-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)-



butanamide **10(3,3,3,1)**. Yield 20.0 mg of amorphous solid (36%): APCI-MS  $m/z = 415$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 7.76 (s, 1 H), 7.23 (br. s., 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.73 (br. s., 1 H), 6.07 (dd,  $J = 8.7, 4.0$  Hz, 1 H), 5.06 (br. s., 1 H), 4.24 (dd,  $J = 4.5, 3.4$  Hz, 1 H), 3.88 (dd,  $J = 10.4, 4.5$  Hz, 1 H), 3.75 (dd,  $J = 10.3, 2.1$  Hz, 1 H), 3.54–3.64 (m, 1 H), 3.46 (dt,  $J = 13.5, 7.0$  Hz, 1 H), 3.29–3.39 (m, 1 H), 3.21 (dt,  $J = 13.4, 6.8$  Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.98–2.06 (m, 2 H), 1.58–1.73 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 173.8, 167.4, 165.1, 141.6, 130.5, 126.2, 117.9, 115.9, 107.1, 72.5, 62.9, 59.0, 48.1, 46.6, 32.3, 22.8, 22.6; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  415.0934, found 415.0930.

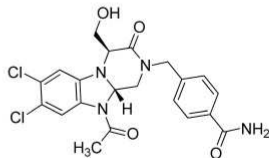
4-((4S,10aS)-10-Acetyl-7,8-dichloro-4-methyl-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl)methyl)-



benzamide **10(4,1,3,1)**. Yield 8.0 mg of amorphous solid (13%): APCI-MS  $m/z = 447$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 7.93 (br. s., 1 H), 7.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.29 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 6.96 (s, 1 H), 6.17 (dd,  $J = 7.3, 3.2$  Hz, 1 H), 4.73 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H), 4.45 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 3.68

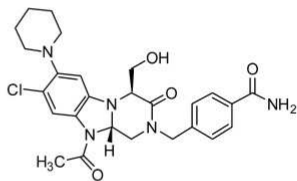
(dd,  $J = 12.2, 2.8$  Hz, 1 H), 3.52–3.58 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.47 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 168.1, 167.5, 167.5, 141.2, 140.0, 133.3, 130.9, 127.7, 127.3, 126.2, 118.7, 115.8, 107.5, 71.6, 52.7, 49.8, 48.7, 22.9, 17.6; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  447.0985, found 447.0978.

4-(((4*S*,10*aS*)-10-Acetyl-7,8-dichloro-4-(hydroxymethyl)-3-oxo-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)-



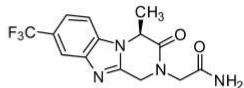
methyl)benzamide **10(4,3,3,1)**. Yield 13.7 mg of amorphous solid (21%): APCI-MS  $m/z = 463$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.93 (br. s., 1 H), 7.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.28–7.39 (m, 3 H), 6.92 (s, 1 H), 6.14 (dd,  $J = 8.8, 3.2$  Hz, 1 H), 5.13–5.20 (m, 1 H), 4.76 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H), 4.49 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H), 4.41 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1 H), 3.98 (dd,  $J = 10.0, 4.4$  Hz, 1 H), 3.76–3.83 (m, 1 H), 3.63 (dd,  $J = 12.0, 2.9$  Hz, 1 H), 3.49–3.56 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 167.5, 167.3, 165.7, 141.5, 139.9, 133.2, 130.5, 127.7, 127.3, 126.2, 118.0, 115.9, 107.2, 72.6, 63.0, 59.0, 50.0, 48.5, 22.8; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  463.0934, found 463.0923.

4-(((4*S*,10*aS*)-10-Acetyl-8-chloro-4-(hydroxymethyl)-3-oxo-7-(*p*-iperidin-1-yl)-3,4,10,10a-tetrahydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]-



pyrazin-2(1*H*)-yl)methyl)benzamide **10(4,3,4,1)**. Yield 21.4 mg of amorphous solid (30%): APCI-MS  $m/z = 512$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.89–7.97 (m, 1 H), 7.81 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.25–7.36 (m, 3 H), 6.52–6.59 (m, 1 H), 6.06 (dd,  $J = 9.0, 3.7$  Hz, 1 H), 5.13–5.18 (m, 1 H), 4.71 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1 H), 4.52 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1 H), 4.35–4.43 (m, 1 H), 3.97–4.09 (m, 1 H), 3.77 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1 H), 3.59 (dd,  $J = 12.2, 3.7$  Hz, 1 H), 3.41–3.49 (m, 1 H), 2.78–2.91 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H), 1.58–1.66 (m, 4 H), 1.48–1.52 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 167.6, 166.9, 166.3, 147.3, 141.0, 139.9, 133.3, 127.7, 127.3, 125.6, 116.7, 115.0, 99.8, 72.3, 63.4, 58.9, 52.5, 49.9, 48.1, 25.9, 23.8, 22.6; HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_5\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  512.2059, found 512.2053.

(*S*)-2-(4-Methyl-3-oxo-8-(trifluoromethyl)-3,4-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)acetamide **15(1,1,2)**. Yield 4.6 mg of



amorphous solid (14%): ESI-MS  $m/z = 327$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.00 (s, 1 H), 7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 7.60 (dd,  $J = 8.5, 1.2$  Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 7.18 (br. s., 1 H), 5.34 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 5.03 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 4.80 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 4.14 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 4.04 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1 H), 1.63 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 169.3, 166.6, 147.9, 142.8, 135.1, 124.1, 123.3 (m), 118.8 (m), 116.1 (m), 111.8, 52.6, 49.0, 46.0, 18.9 HRMS (TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  327.1062, found 327.1063.

## ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

Copies of NMR spectra associated with this article. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: [vkrcnknak@nd.edu](mailto:vkrcnknak@nd.edu).

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Department of Chemistry and Biochemistry, University of Notre Dame, by the Projects P207/12/0473 from GACR and CZ.1.07/2.3.00/20.0009 from the European Social Fund. The infrastructural part of this project (Institute of Molecular and Translational Medicine) was supported by the Operational Programme Research and Development for Innovations (Project CZ.1.05/2.1.00/01.0030). We gratefully appreciate the use of the NMR facility at the University of Notre Dame.

## REFERENCES

- (1) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (10), 3451–3479.
- (2) Walters, W. P.; Green, J.; Weiss, J. R.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (19), 6405–6416.
- (3) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (21), 6752–6756.
- (4) Topuzyan, V. O.; Kazandzhyan, M. M.; Tamazyan, R. A.; Aivazyan, A. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45* (2), 215–217.
- (5) Ghandi, M.; Zarezadeh, N.; Taheri, A. *Tetrahedron* **2010**, *66* (42), 8231–8237.
- (6) Konopski, L.; Serafinowa, B. Cyclic imides of benzimidazole derivatives. PL 109420, 1976.
- (7) Serafin, B.; Konopski, L. *Pol. J. Chem.* **1978**, *52* (1), 51–62.
- (8) El-Abblack, F. Z. *E-J. Chem.* **2011**, *8* (2), 748–752.
- (9) Meng, T.; Zhang, Y.; Li, M.; Wang, X.; Shen, J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12* (2), 222–224.
- (10) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Purumandla, S. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (11), 4728–4733.
- (11) Jordan, A. D.; Vaidya, A. H.; Rosenthal, D. I.; Dubinsky, B.; Kordik, C. P.; Sanfilippo, P. J.; Wu, W. N.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12* (17), 2381–2386.
- (12) Maryanoff, B. E.; Ho, W.; McComsey, D. F.; Reitz, A. B.; Grous, P. P.; Nortey, S. O.; Shank, R. P.; Dubinsky, B.; Taylor, R. J., Jr.; Gardocki, J. F. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 16–20.
- (13) Ohta, S.; Naita, Y.; Yuasa, T.; Hatakeyama, S.; Kobayashi, M.; Kaibe, K.; Kawasaki, I.; Yamashita, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2787.
- (14) Chiba, T.; Shigeta, S.; Numazaki, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18* (8), 1081–1083.
- (15) Badawey, E. S. A. M.; Gohar, Y. M. *Farmaco* **1992**, *47* (4), 489–496.
- (16) Thummanagoti, S.; Yellol, G. S.; Sun, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2818–2822.
- (17) Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (23), 9577–9583.
- (18) Adharvana, C. M.; Shobha, D.; Sasaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (43), 5575–5580.
- (19) Raghavendra, G. M.; Ramesha, A. B.; Revanna, C. N.; Nandeesh, K. N.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (43), 5571–5574.
- (20) Moorthy, J. N.; Neogi, I. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (30), 3868–3871.

## 4. Doplňující informace k rigorózní práci

### Supporting Information

#### Polymer-Supported Stereoselective Synthesis of Benzimidazolinopiperazinones

Naděžda Cankařová<sup>a</sup> and Viktor Krchňák<sup>ab\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Organic Chemistry, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Science, Palacký University, 17. Listopadu 12, 771 46 Olomouc, Czech Republic

<sup>b</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, 251 Nieuwland Science Center, University of Notre Dame, Notre Dame, Indiana 46556

\*Corresponding author. E-mail: [vrchnak@nd.edu](mailto:vrchnak@nd.edu).

#### Table of Contents

1. General Information .....	S2
2. <sup>1</sup> H and <sup>13</sup> C NMR spectra .....	S4

## Material and Methods

Solvents were used without further purification. The Rink amide resin (100-200 mesh, 1% DVB, 0.68 mmol/g) was used. Synthesis was carried out on Domino Blocks ([www.torvig.com](http://www.torvig.com)) in disposable polypropylene reaction vessels.

The volume of wash solvent was 10 mL per 1 g of resin (except Mitsunobu alkylation; the volume was 20 mL per 1 g of resin). For washing, resin slurry was shaken with the fresh solvent for at least 1 minute before changing the solvent. After adding a reagent solution, the resin slurry was manually vigorously shaken to break any potential resin clumps. Resin-bound intermediates were dried by a stream of nitrogen for prolonged storage and/or quantitative analysis.

For the LC/MS analysis a sample of resin (~5 mg) was treated by 50% TFA in DCM, the cleavage cocktail was evaporated by a stream of nitrogen, and cleaved compounds extracted into 1 mL of MeOH. The LC/MS analyses were carried out using two instruments. The first one comprised a 3 x 50 mm C18 reverse phase column, 5  $\mu$ m particles. Mobile phases: 10 mM ammonium acetate in HPLC grade water (A) and HPLC grade acetonitrile (B). A gradient was formed from 5% to 80% of B in 10 minutes, flow rate of 0.7 mL/min. The MS electrospray source operated at capillary voltage 3.5 kV and a desolvation temperature 300 °C. The second instrument comprised a 2.1 x 50 mm C18 reverse phase column, 2.6  $\mu$ m particles, at 30 °C and flow rate of 800  $\mu$ L/min. Mobile phases: 10 mM ammonium acetate in HPLC grade water (A) and HPLC grade acetonitrile (B). A gradient was formed from 10% to 80% of B in 2.5 minutes; kept for 1.5 minute, flow rate of 0.8 mL/min. The column was re-equilibrated with 10% solution B for 1 minute. The APCI source operated at discharge current of 5  $\mu$ A, vaporizer temperature of 400 °C and capillary temperature of 200 °C.

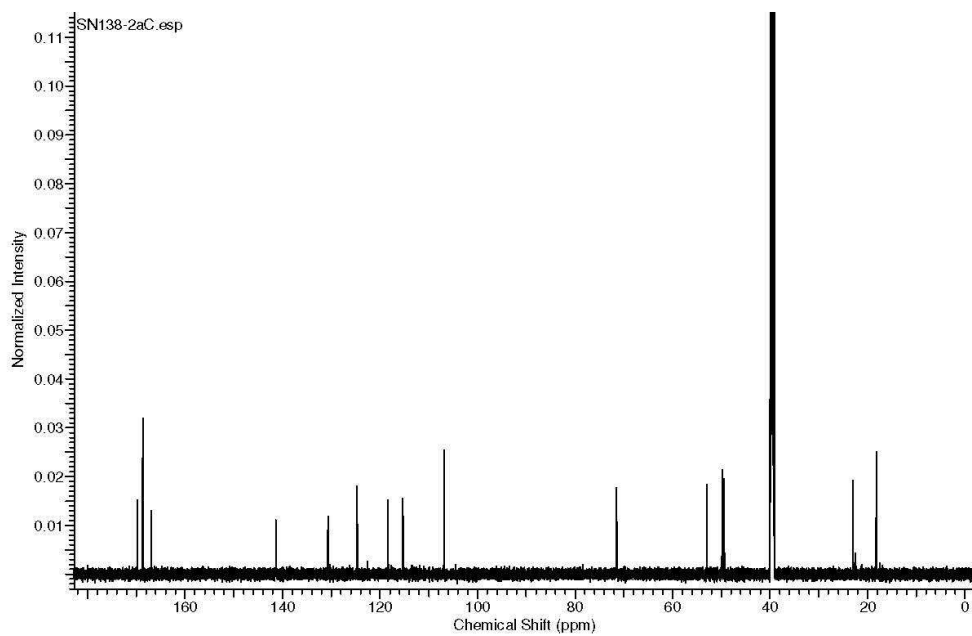
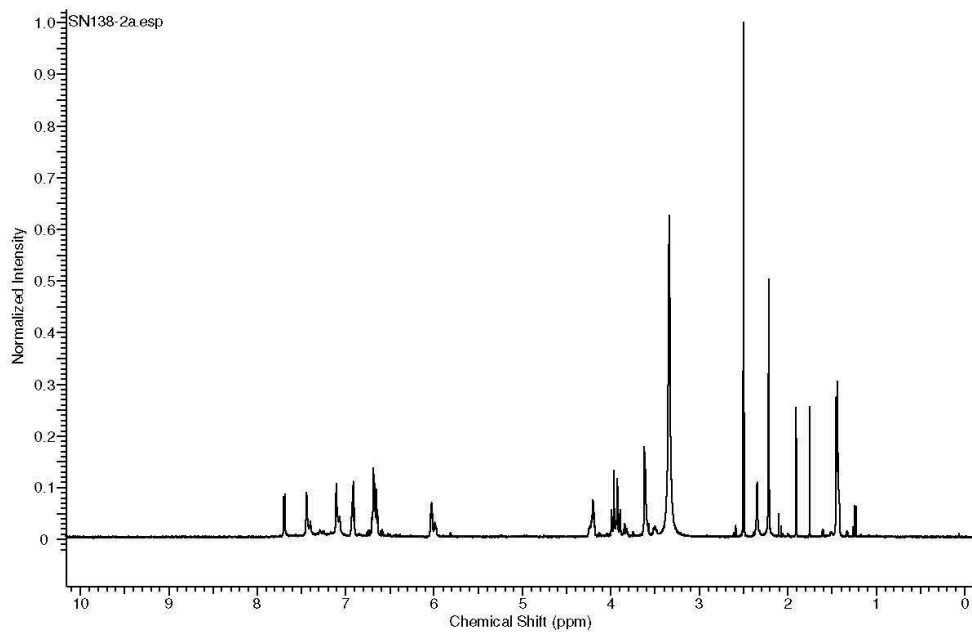
Purification was carried out on C18 reverse phase column 19 x 100 mm, 5  $\mu$ m particles, gradient was formed from 10 mM aqueous ammonium acetate and acetonitrile, flow rate 15 mL/min.

*NMR spectroscopy.* All  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR experiments were performed at magnetic field strengths of 14.09 T corresponding to  $^1\text{H}$  resonance frequencies of 599.89 MHz, and at ambient temperature ( $\sim 21^\circ\text{C}$ ), except derivative **10(1,1,2,4)**, which was measured at  $50^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  spectra and  $^{13}\text{C}$  spectra were referenced relative to the signal of DMSO ( $^1\text{H}$   $\delta = 2.49$  ppm,  $^{13}\text{C}$   $\delta = 39.50$  ppm).

The HRMS analyses were carried out on a Dionex RSLC (UPLC) System with a Bruker MicroTOF-Q II, using a Dionex Acclaim RSLC 120  $\text{C}_{18}$ ,  $2.2\ \mu\text{m}$ ,  $120\ \text{\AA}$ ,  $2.1 \times 100$  mm column run at  $40^\circ\text{C}$ . Mobile phases: (A) Millipore purified water with 0.1% formic acid at a flow rate of 0.5 mL/min and UV detection at 254 nm. (B) HPLC grade acetonitrile with 0.1% formic acid at a flow rate of 0.5 mL/min and UV detection at 254 nm.

Analytical data of synthetic compounds

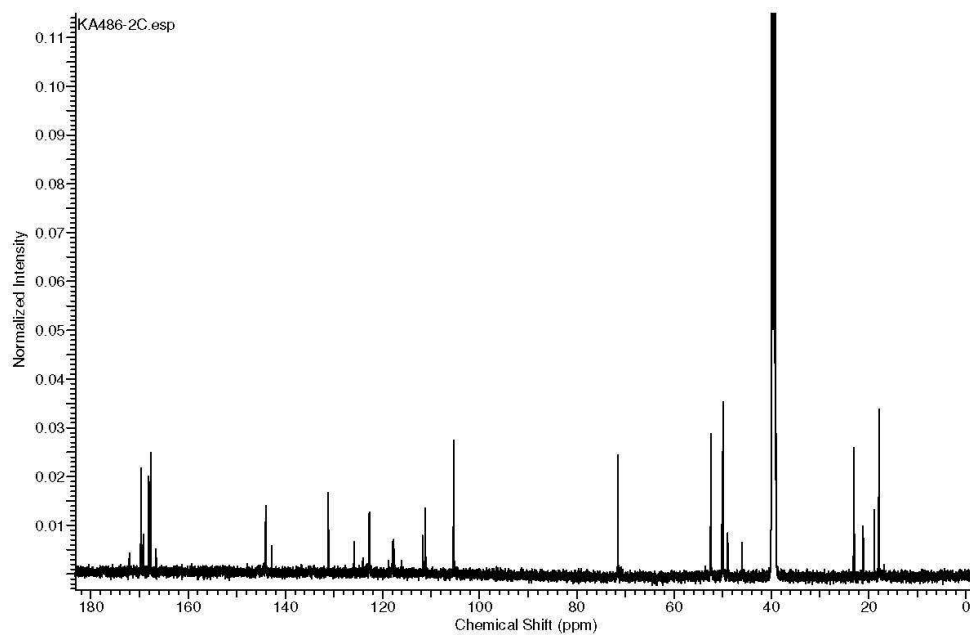
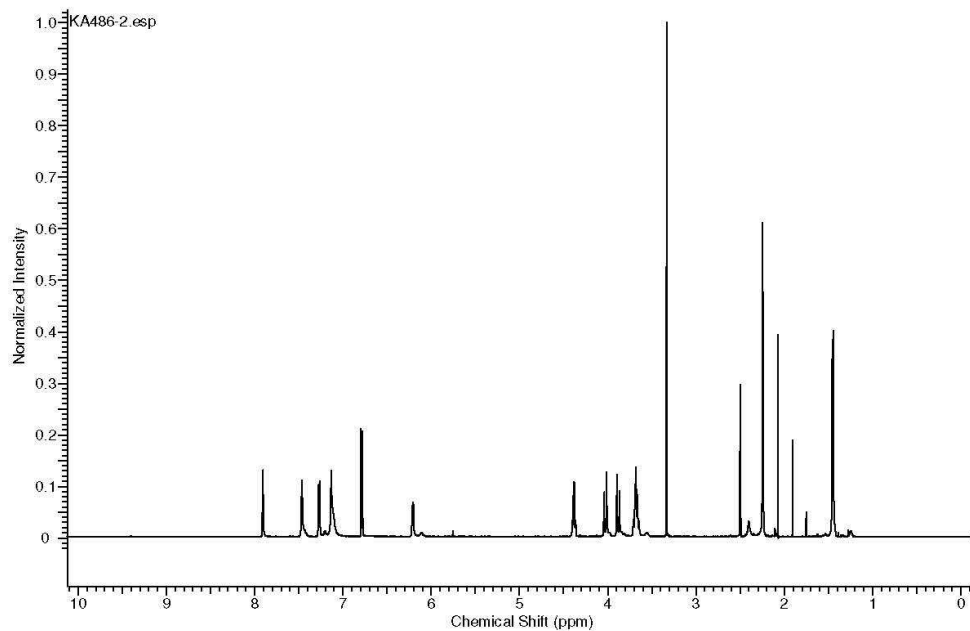
$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,1)



S4

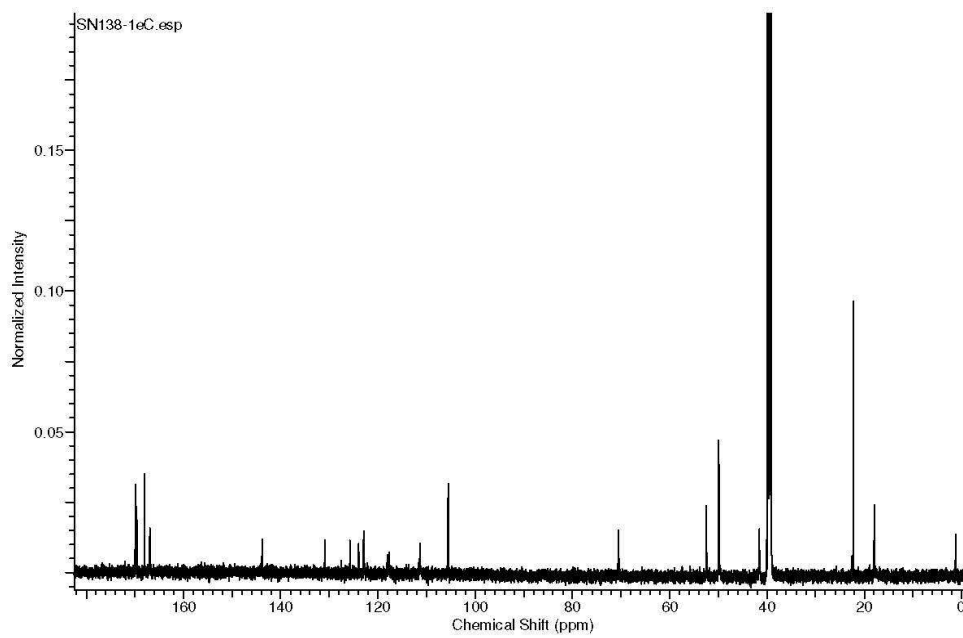
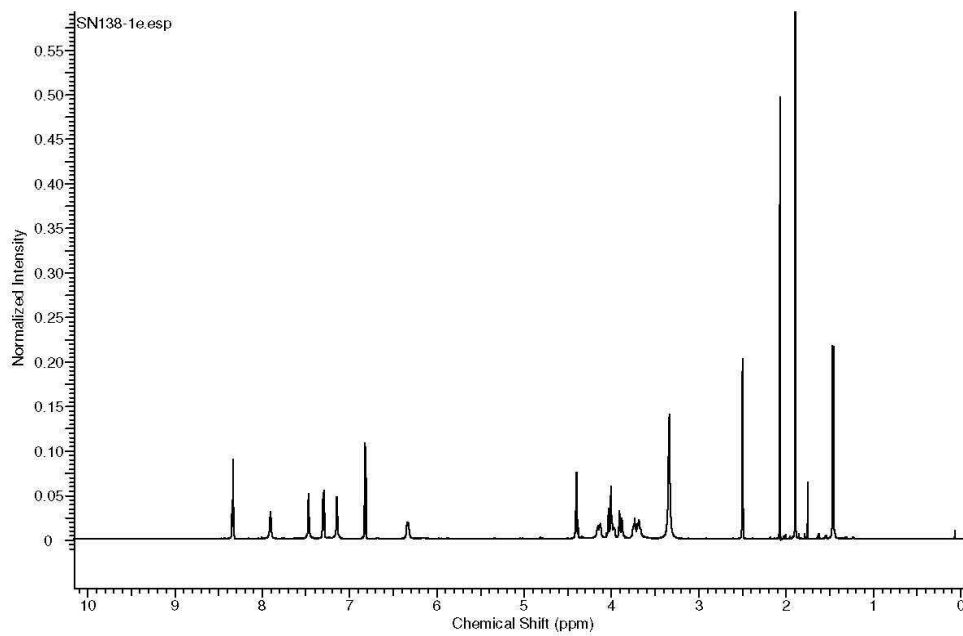


**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,2,1)**



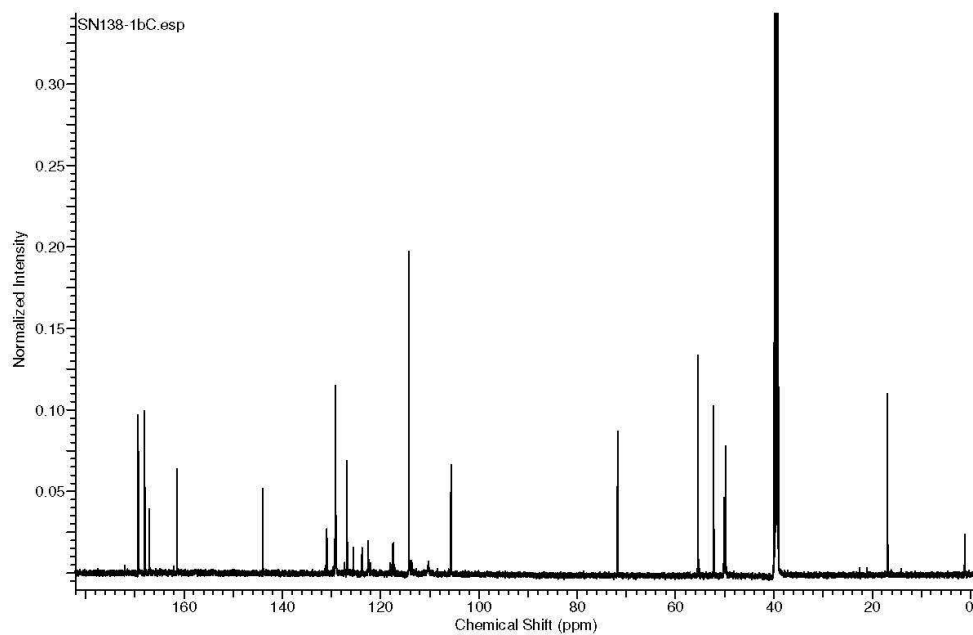
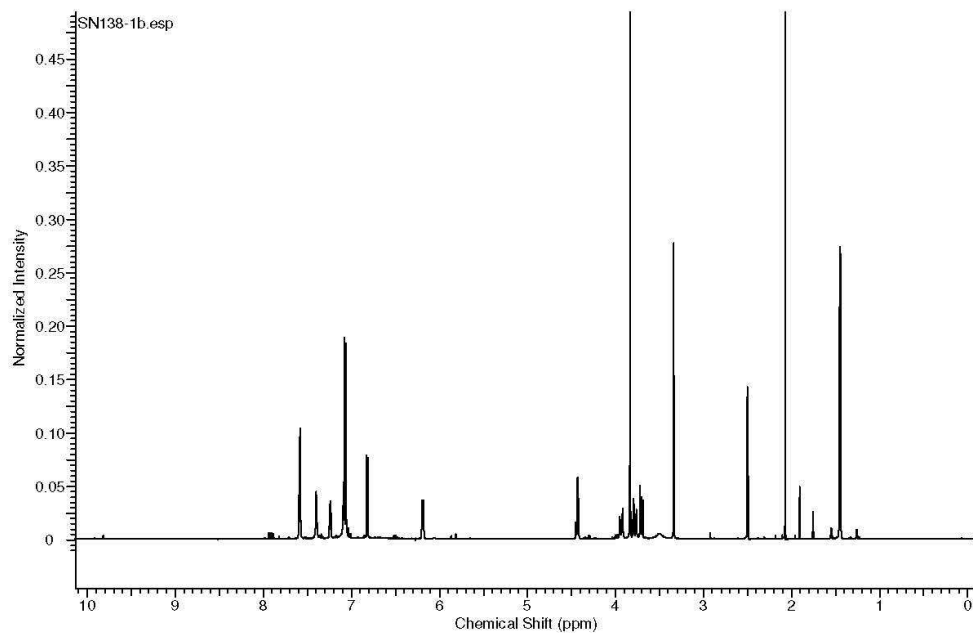
S5

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,2,2)**



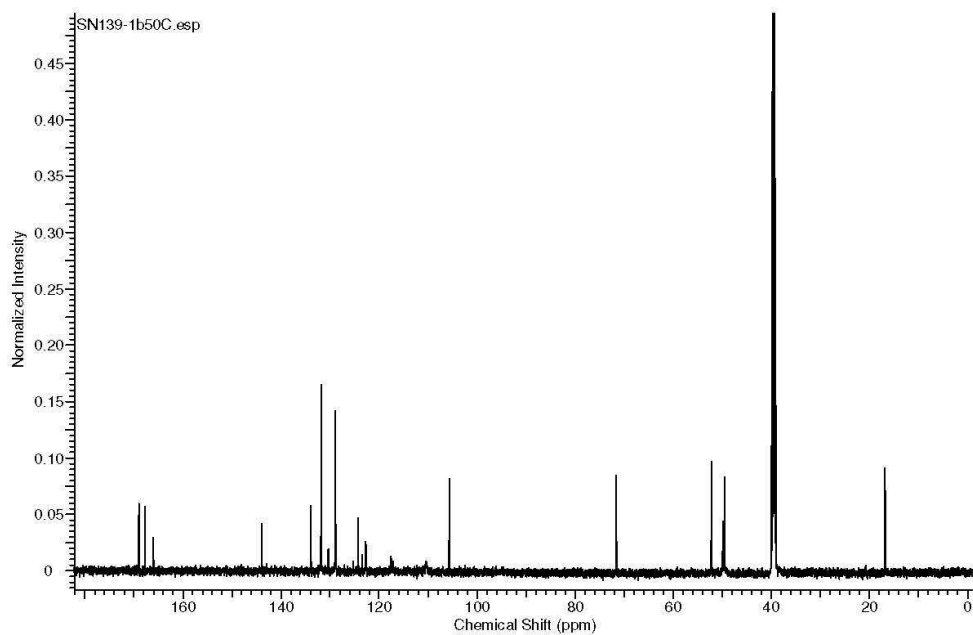
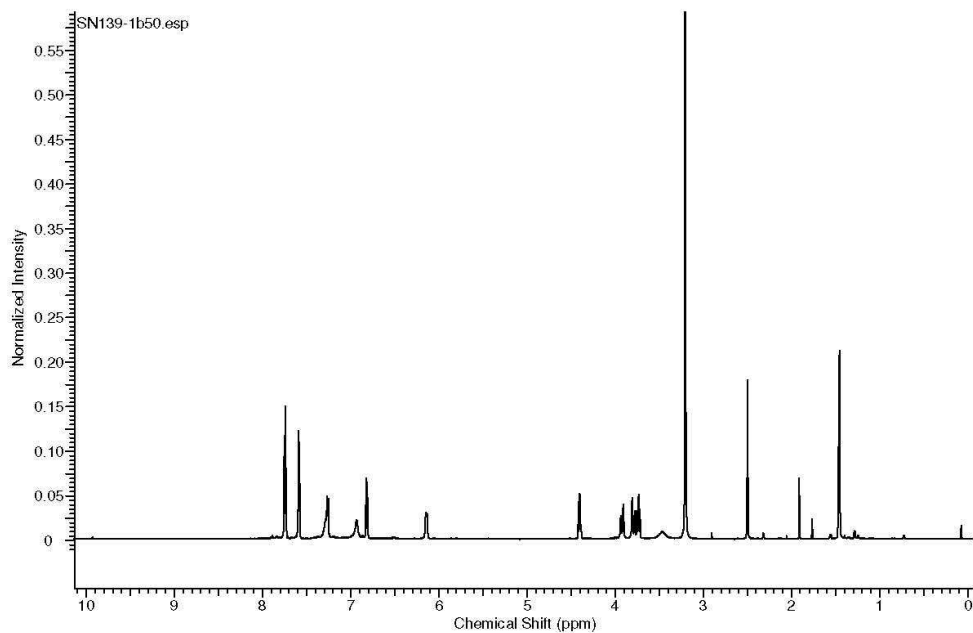
S6

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,2,3)**



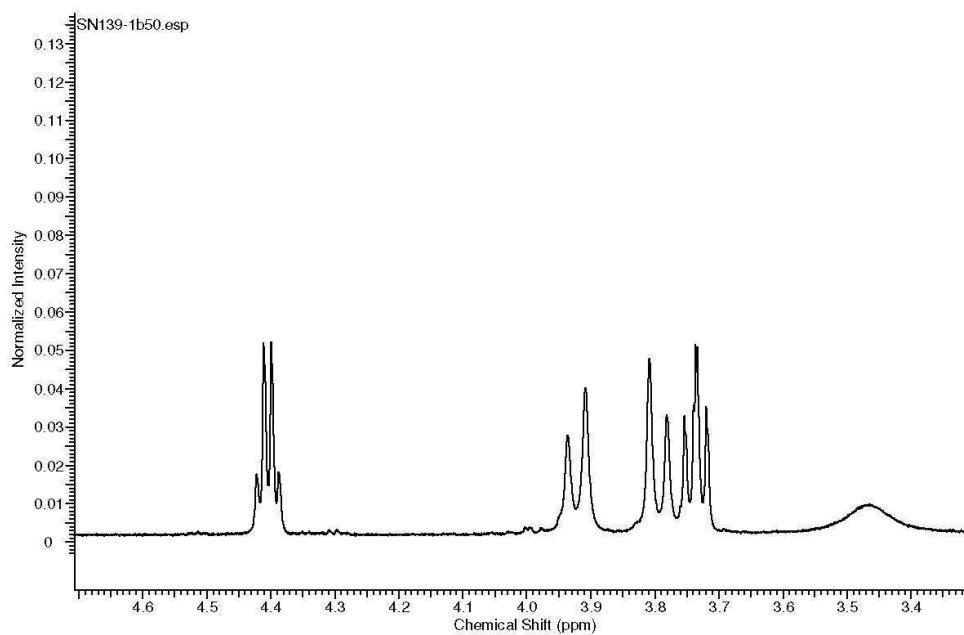
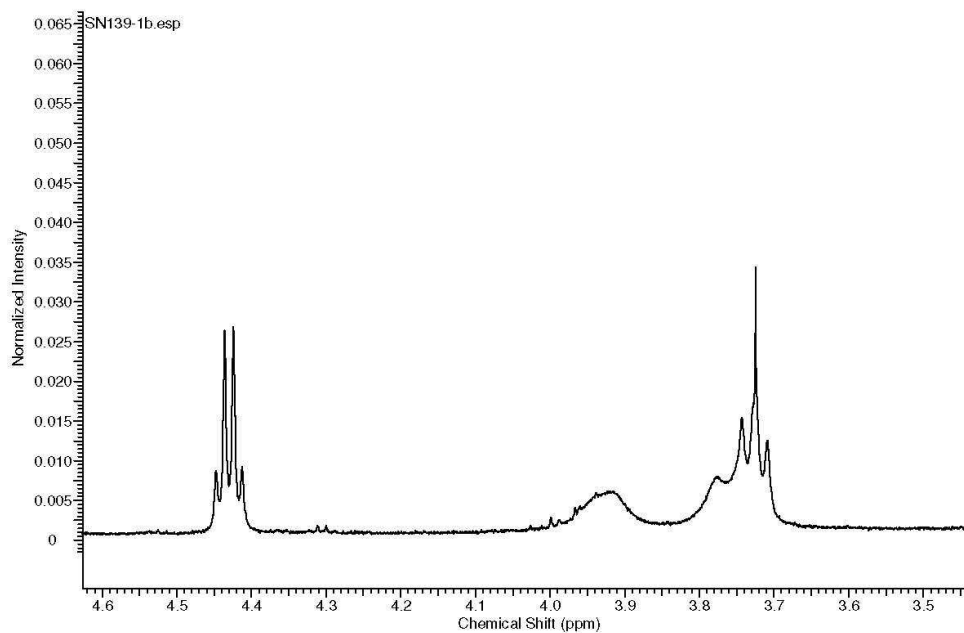
S7

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,2,4) measured at 50°C



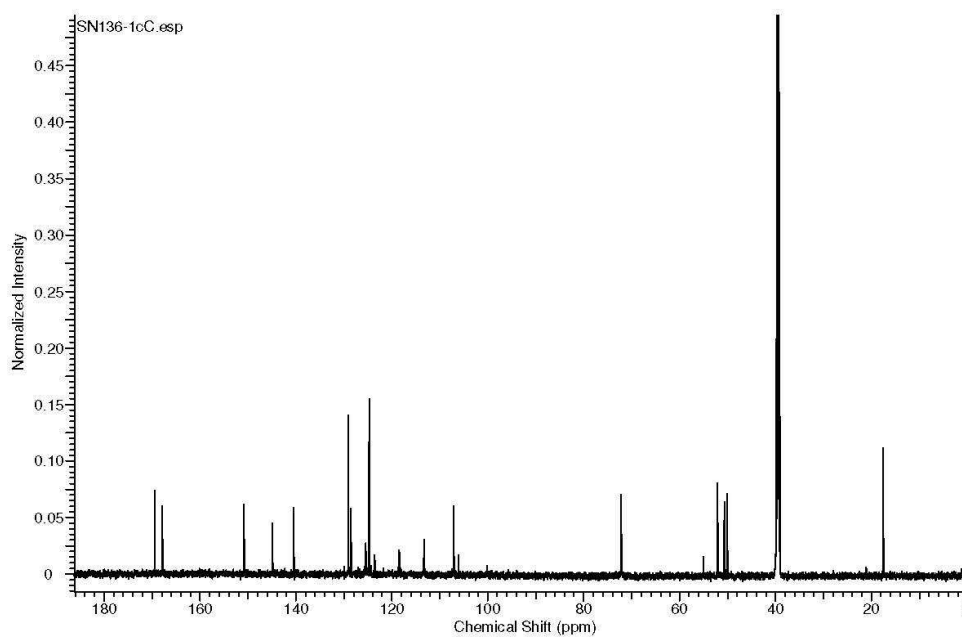
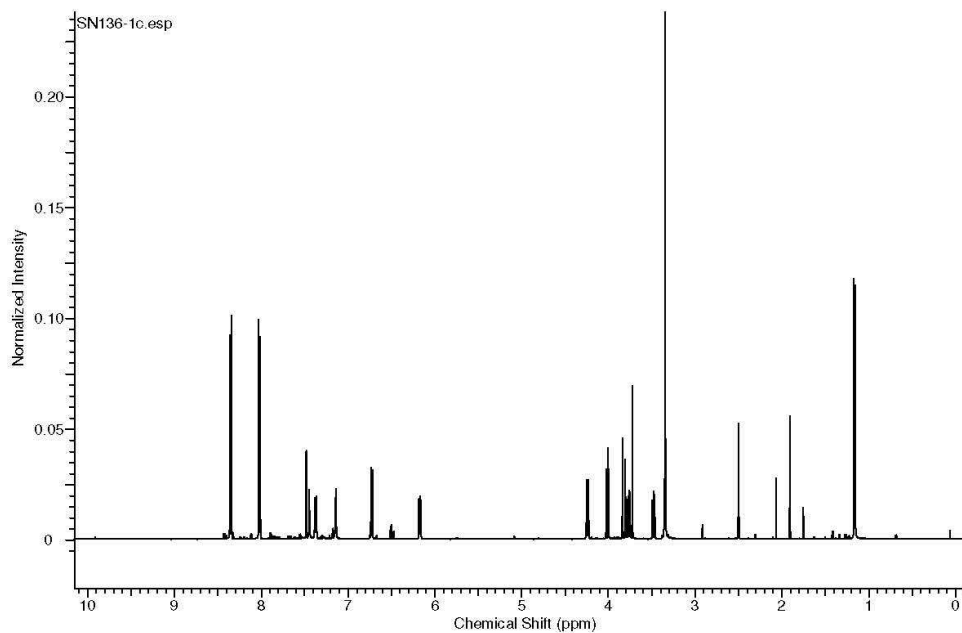
S8

$^1\text{H}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,2,4) measured at rt and at 50°C



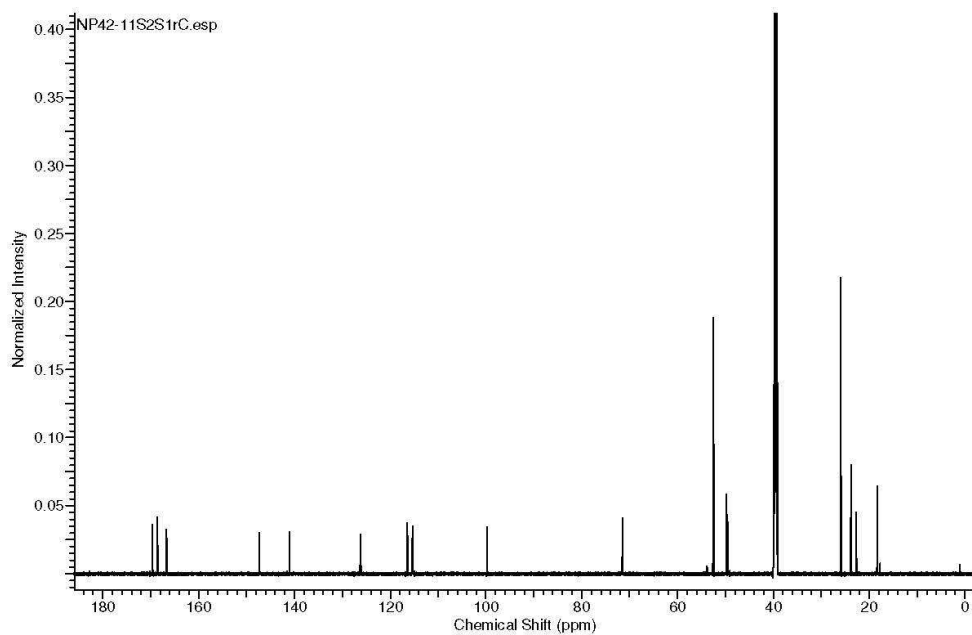
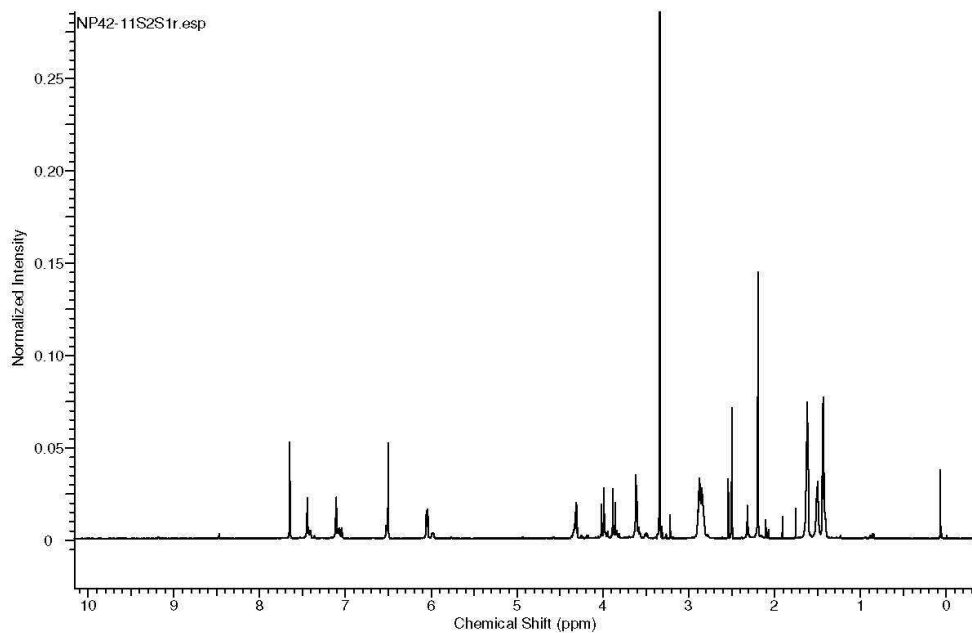
S9

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,2,5)



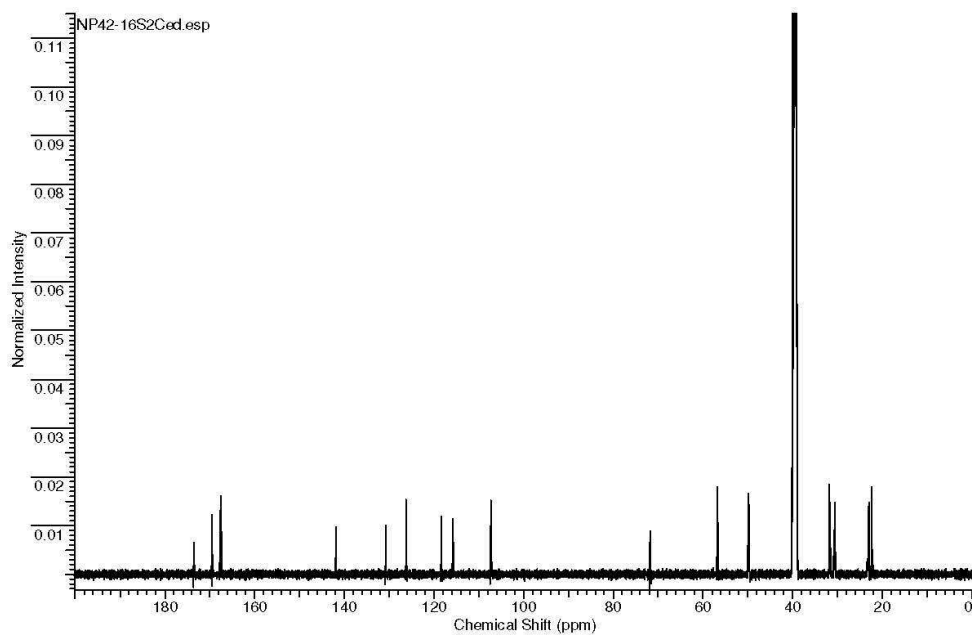
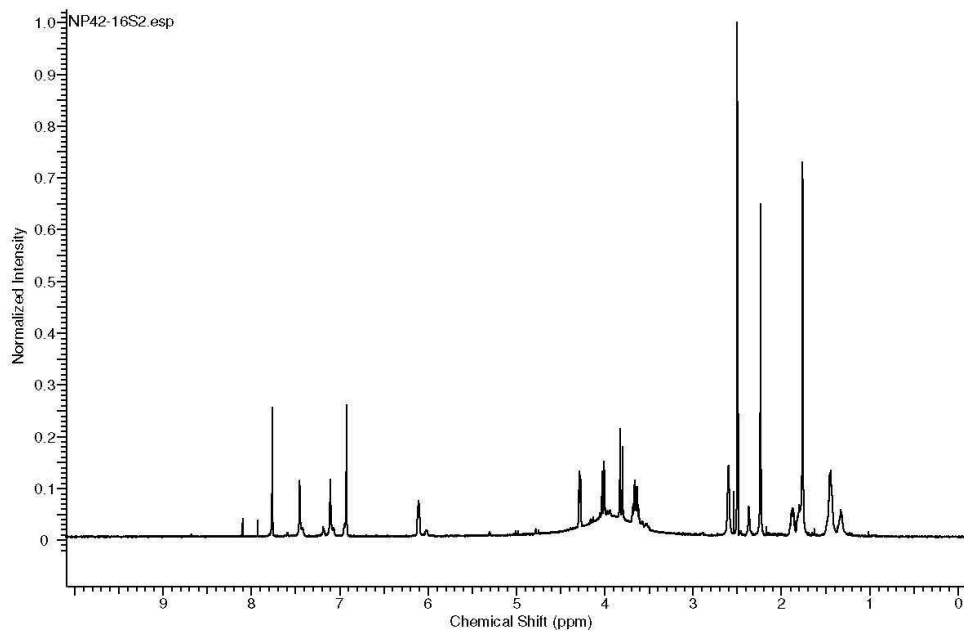
S10

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,1,4,1)**



S11

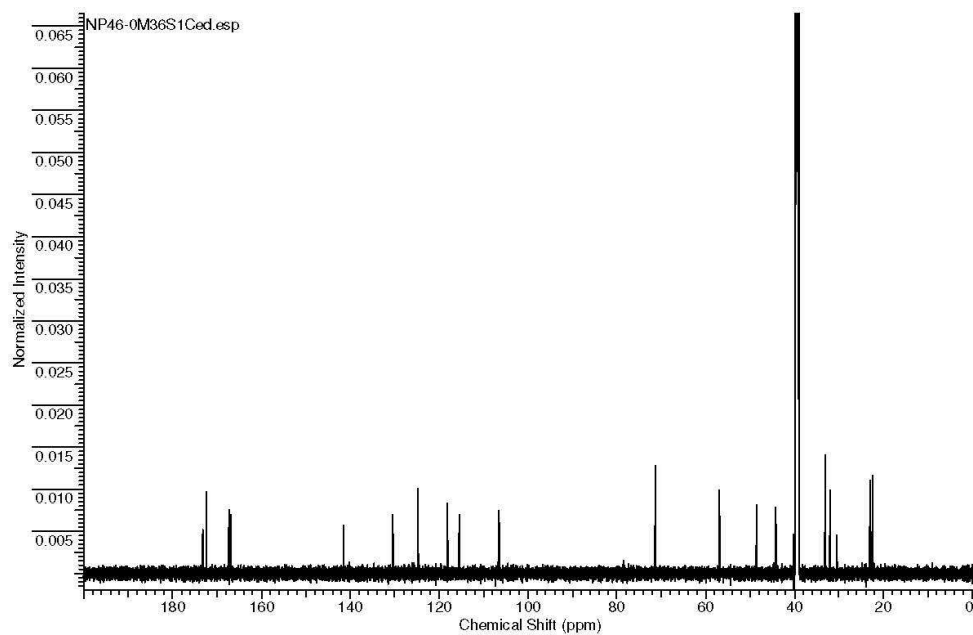
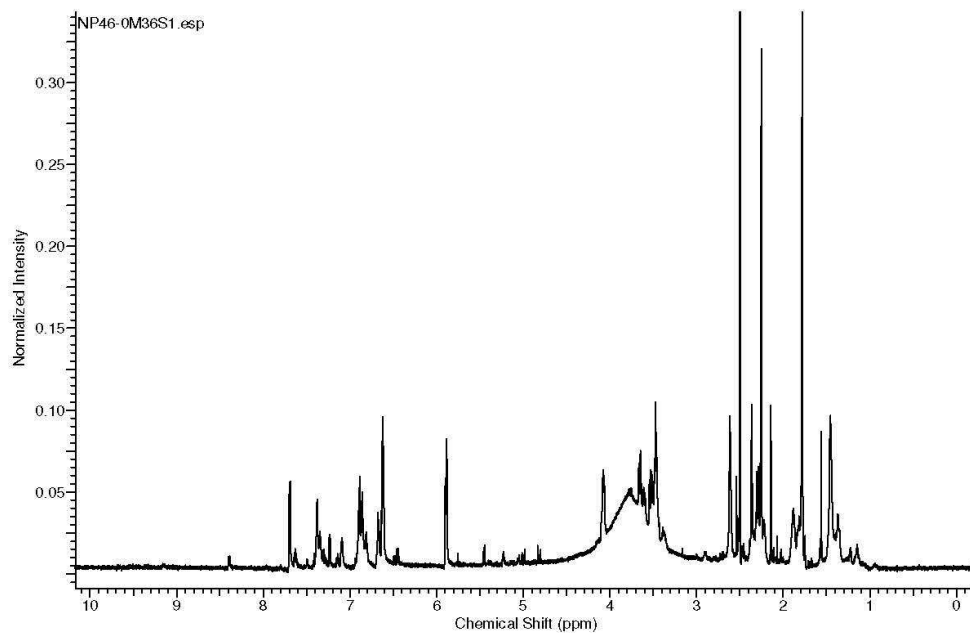
$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(1,2,3,1)



S12

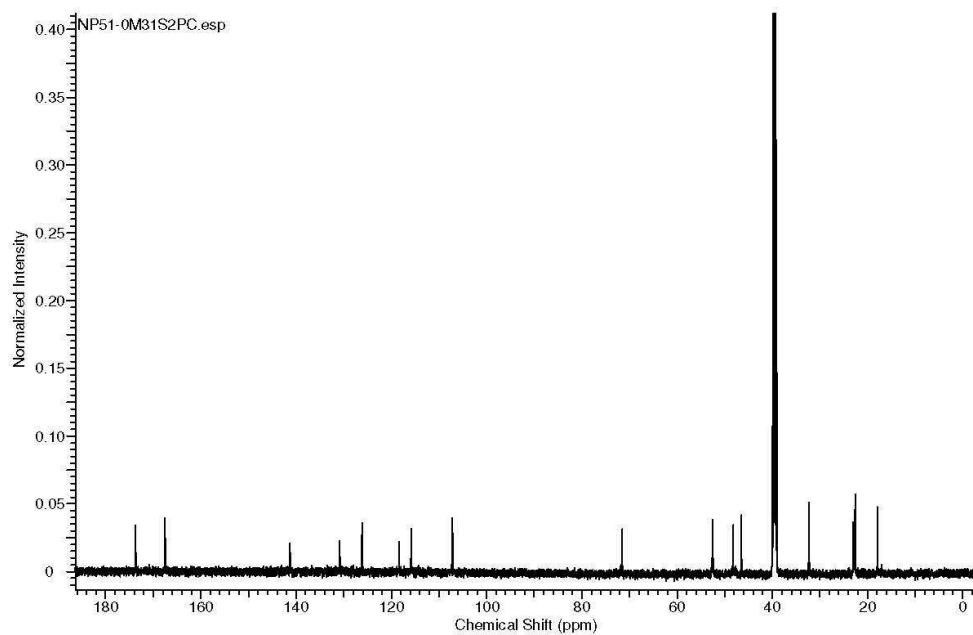
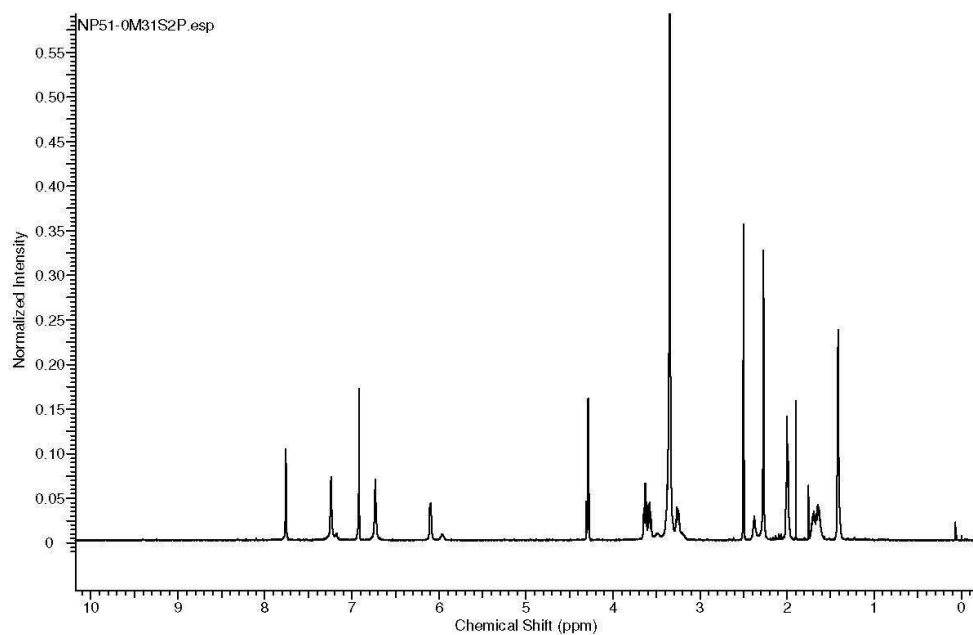


$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(2,2,1,1)



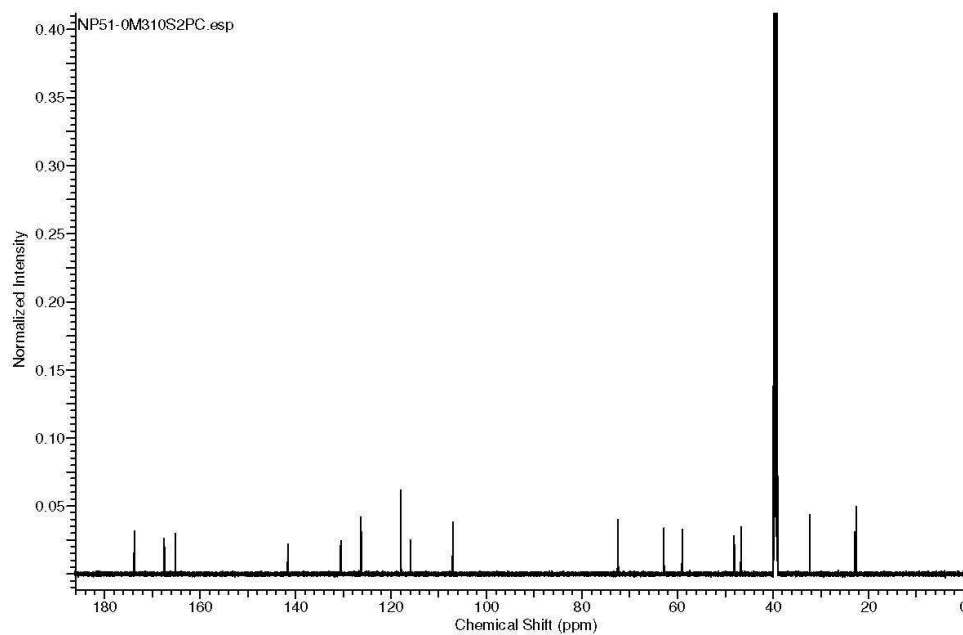
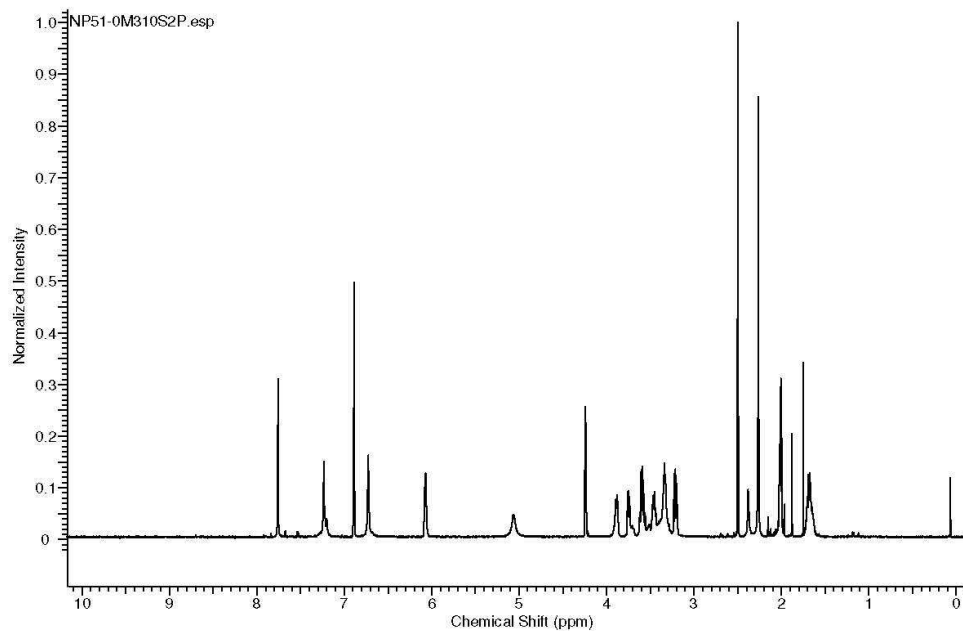
S13

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(3,1,3,1)**



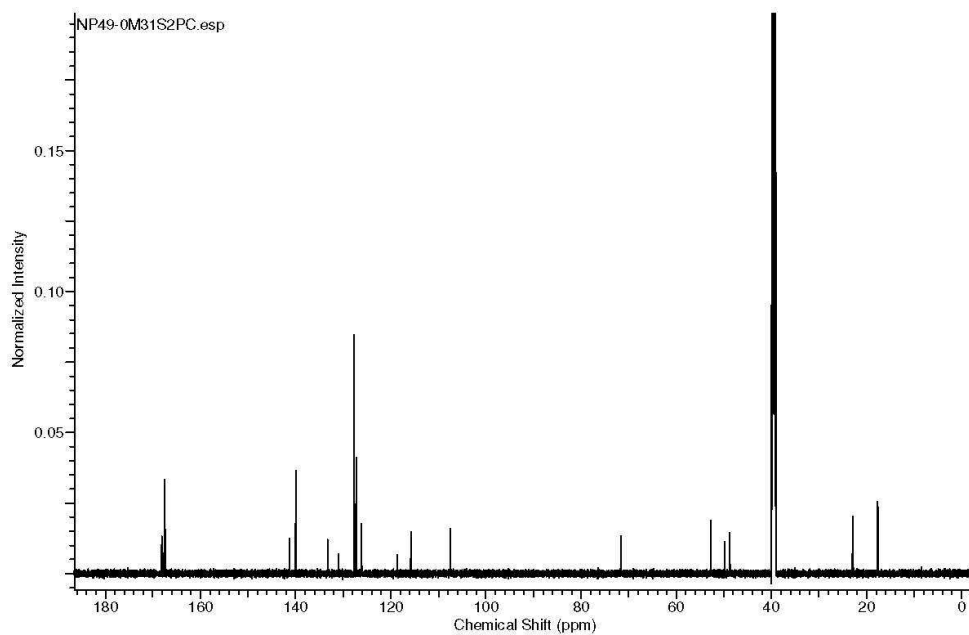
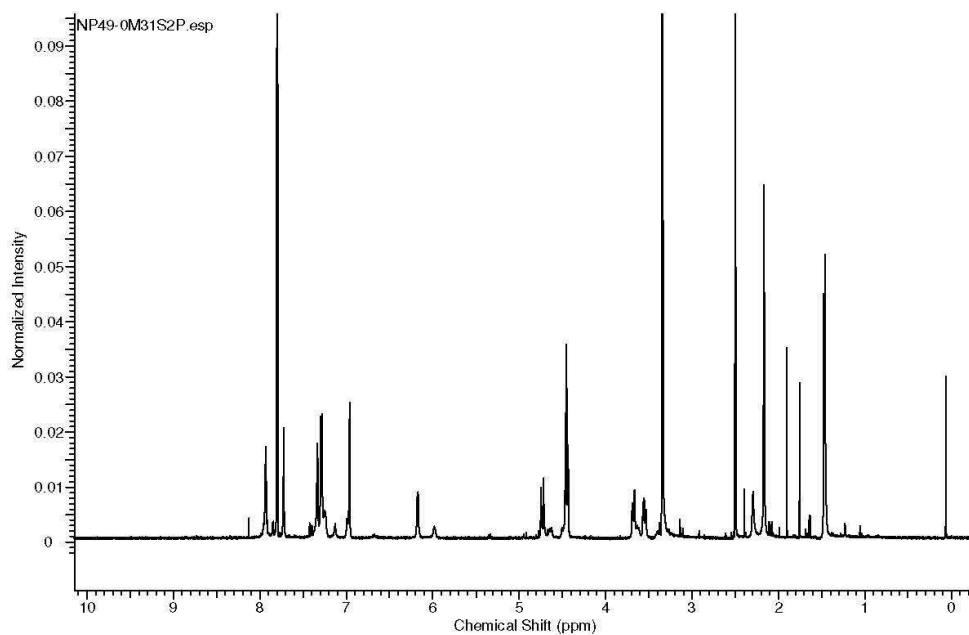
S14

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(3,3,3,1)**



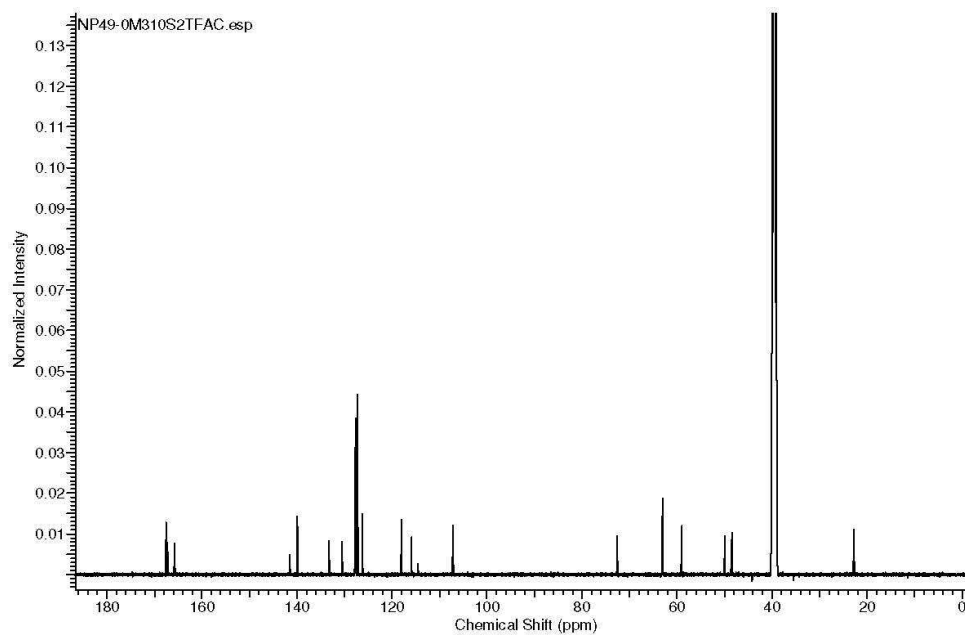
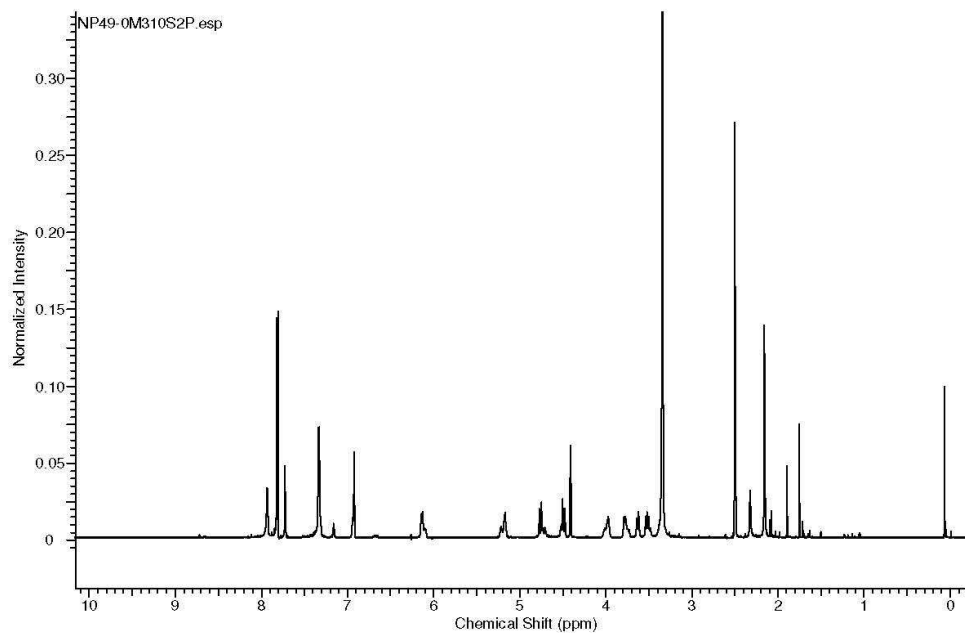
S15

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(4,1,3,1)



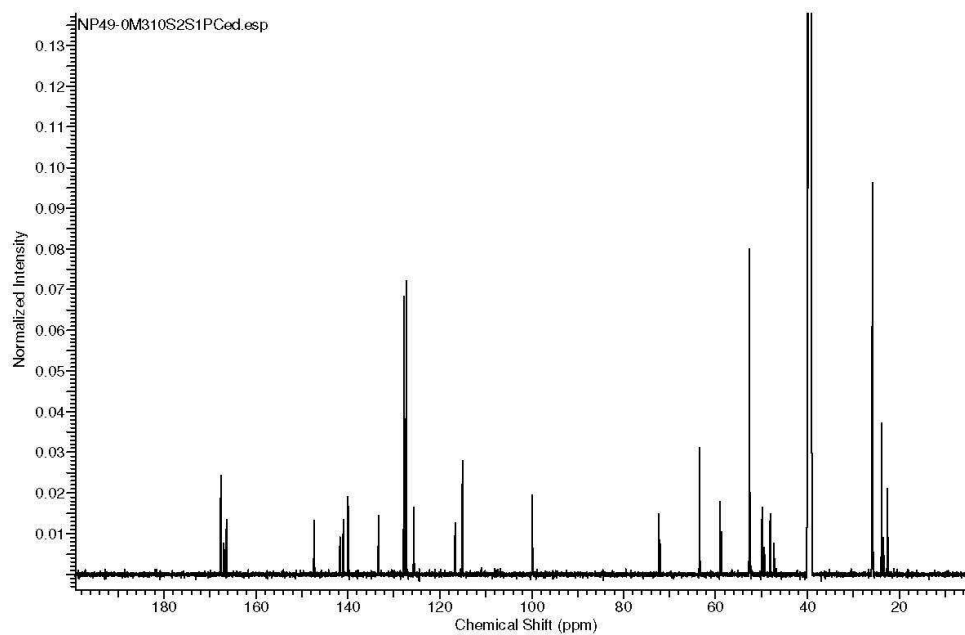
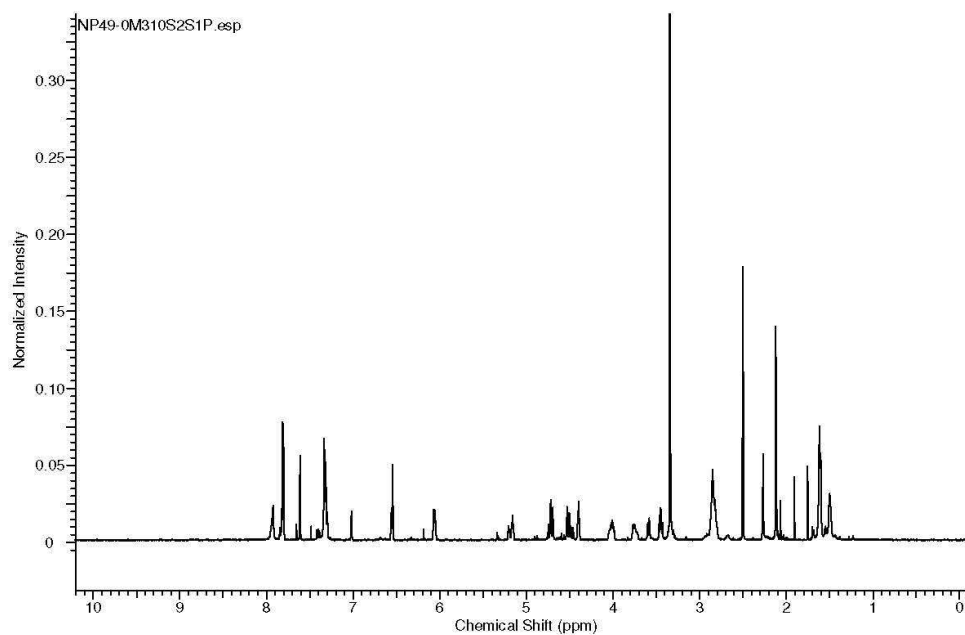
S16

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(4,3,3,1)**



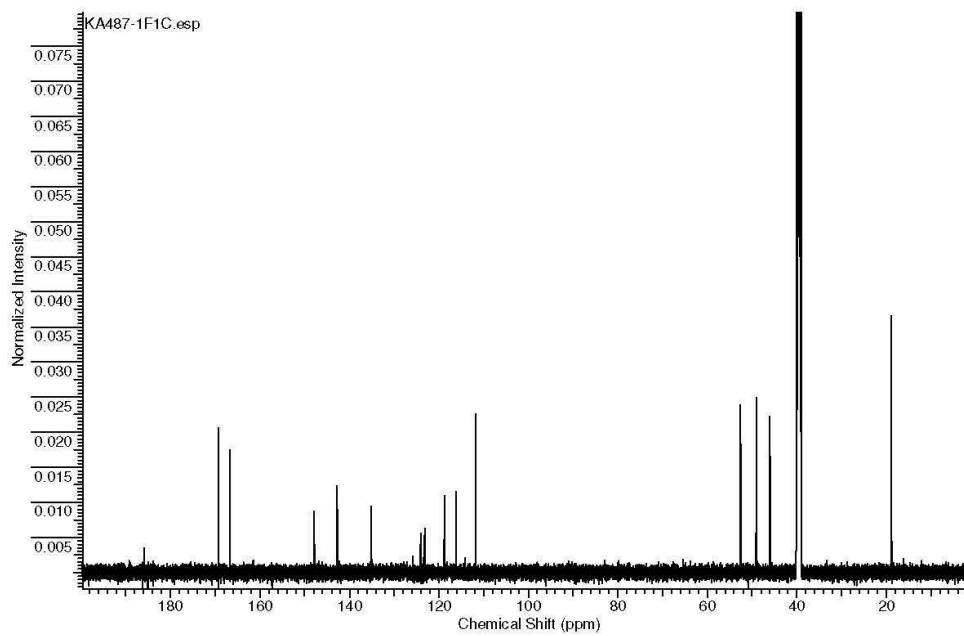
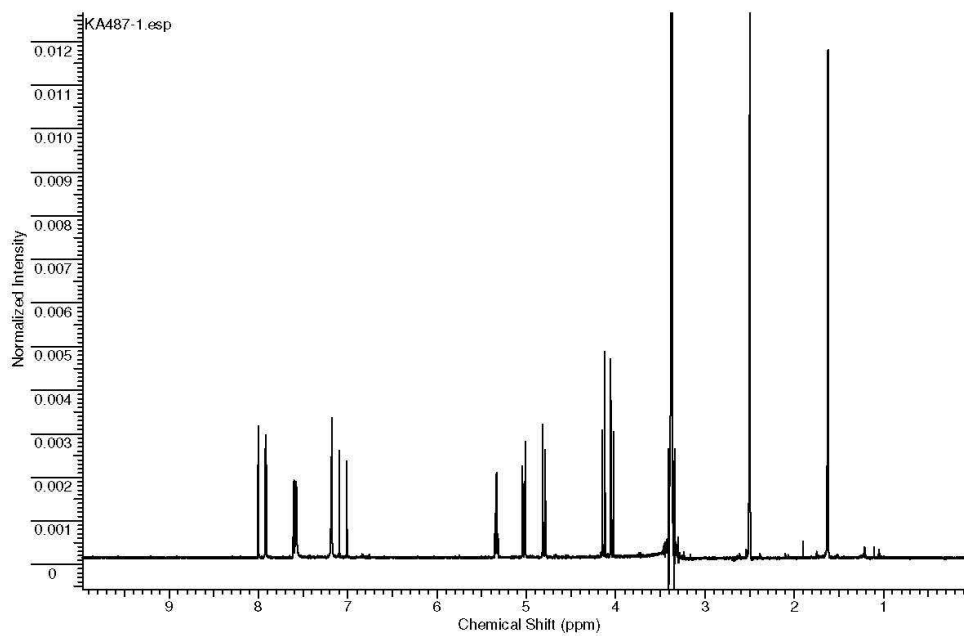
S17

**$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 10(4,3,4,1)**



S18

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra ( $d_6$ -DMSO) for compound 15(1,1,2)



S19