

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ  
Ústav organické chemie a technologie

*Enantioselektivní heterocyklické katalyzátory odvozené  
od substituovaných 2-amino-2,2-dialkylpropanamidů*

Disertační práce

*Mgr. Illia Panov*

PARDUBICE 2011

UNIVERSITY OF PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY  
Institute of Organic Chemistry and Technology



*Enantioselective heterocyclic catalysts derived from  
substituted 2-amino-2,2-dialkylpropanamides*

Dissertation

*Mgr. Illia Panov*

PARDUBICE 2011

**Prohlašuji:**

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Práce byla vypracována na Ústavu organické chemie a technologie.

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 16.11.2011

Mgr. Illia Panov

V první řadě bych rád poděkoval svému školiteli prof. Ing. Miloši Sedlákovi, DrSc. za odborné vedení, cenné rady a pomoc při vypracování této práce. Dále mé díky patří Ing. Pavlu Drabinovi, Ph.D, doc. Ing. Jiřímu Hanuskovi, Ph.D a prof. Ing. Vladimíru Macháčkovi, DrSc za odbornou pomoc. Elišce, Sašovi, Juráškoví a celému kolektivu Ústavu organické chemie a technologie za podporu a navození příjemné a tvůrčí atmosféry v laboratoři.

## Obsah

---

<b>SOUHRN</b>	<b>8</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>9</b>
<b>ÚVOD</b>	<b>11</b>
<b>1. Významné imidazolinony: antikonvulziva, herbicidy, antihypertonika</b>	<b>11</b>
<b>2. Způsoby přípravy základního imidazolinonového skeletu</b>	<b>13</b>
2.1 <i>Přeměna jiných heterocyklů, tautomerie (IR, UV, NMR)</i>	13
2.2 <i>Konstrukce imidazolinového skeletu cykloadičními reakcemi</i>	17
2.3 <i>Konstrukce cyklizačními reakcemi</i>	18
<b>3. Studium cyklizačních reakcí</b>	<b>20</b>
3.1 <i>Vliv prostředí, substitučních a sterických faktorů na cyklizační reakci</i>	20
3.2 <i>Acido-bazické vlastnosti imidazolinonů</i>	26
3.3 <i>Solvolytická stabilita</i>	27
<b>4. Reakce imidazolinového skeletu</b>	<b>28</b>
4.1 <i>Fotochemická stabilita</i>	28
4.2 <i>Další reakce a obměny skeletu imidazolů</i>	29
<b>5. Příprava, charakterizace a katalytické vlastnosti chirálních ligandů a jejich koordinační sloučeniny s vybranými ionty kovů založených na imidazolinonovém skeletu</b>	<b>33</b>
<b>CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE</b>	<b>44</b>
<b>ZVOLENÉ METODY ZPRACOVÁNÍ</b>	<b>44</b>
<b>2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST</b>	<b>45</b>

<b>2.1 Syntéza derivátů 2-substituovaných-(S)-pyrrolidinu, imidazolidin-4-onu, imidazolin-4-onu</b>	<b>46</b>
2.1.1 <i>Obecná metoda přípravy chráněných (S)-prolinamidů 1a-g</i>	46
2.1.2 <i>Obecná metoda cyklizace chráněných (S)-prolinamidů 1d,g</i>	49
2.1.3 <i>Obecná metoda syntézy N-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(S)-prolinamidů 3a-c</i>	50
2.1.4 <i>Obecná metoda přípravy imidazolidin-4-onů 4a-g</i>	51
2.1.5 <i>Obecná metoda přípravy 4,4-dialkyl-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů 7a,b</i>	54
2.1.6 <i>Obecná metoda přípravy 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů 8a,b.</i>	59
2.1.7 <i>2-(4,5-Dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on 9b</i>	60
<b>2.2 Příprava pyridylimidazolidin-4-onových derivátů</b>	<b>60</b>
2.2.1 <i>Obecná metoda syntézy derivátů imidazolidin-4-onů 10-13</i>	60
2.2.2 <i>Obecná metoda přípravy komplexů 14a, 15a a 16a</i>	64
<b>2.3 Asymetrická syntéza</b>	<b>66</b>
2.3.1 <i>Studium enantioselektivity aldolizační reakce – organokatalýza</i>	66
2.3.2 <i>Studium enantioselektivity nitroaldolizační reakce (Henryho reakce) – katalýza komplexů</i>	66
<b>3. VÝSLEDKY DISERTACE S DŮRAZEM NA NOVÉ POZNATKY</b>	<b>73</b>
<b>3.1 Syntéza, charakterizace a katalytické vlastnosti N-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(S)-prolinamidů a odpovídajících pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů</b>	<b>73</b>
<b>3.2 2-(Pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onové ligandy a jejich měďnaté komplexy</b>	<b>81</b>
<b>3.3 Studium enantioselektivity připravených derivátů a jejich komplexů</b>	<b>86</b>
3.3.1 <i>Organokatalýza</i>	86
3.3.2 <i>Katalýza komplexů (Henryho reakce)</i>	88
<b>ZÁVĚR</b>	<b>92</b>
<b>LITERATURA</b>	<b>93</b>

## **SEPARÁTY PUBLIKOVANÝCH PRACÍ**

## SOUHRN

Acylací substituovaných 2-aminopropanamidů (*2S*)-Boc-prolinem, (*2S*)-Cbz-prolinem a (*2S*)-Bn-prolinem byly připraveny substituované 1-chráněné *N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamidy (74-89%), následnou deprotekcí *N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamidy (94-95%). Připravené opticky čisté *N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamidy byly testovány jako organokatalyzátory pro aldolizační reakci cyklohexanonu s 4-nitrobenzaldehydem (methanol, 10% TFA) s výtěžky 38% až 79% ee. Nejvyšší enantioselektivity (89% ee) bylo dosaženo katalýzou *N*-(1-carbamoyl-cyklopentyl)-(*S*)-prolinamidem (methanol, 10% HCl). Působením methanolátu sodného Boc-*N*-(1-carbamoyl-cyklopentyl)-(*S*)-prolinamid kvantitativně cyklizuje na 1-Boc-2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on, přičemž dochází k racemizaci na chirálním centru prolinového skeletu. Alternativně byly substituované 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony připraveny oxidací (*2S*)-1-Boc-4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony (54-69%). V kyselém prostředí 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on a (*4S*)-4-isopropyl-4-methyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on racemizují a volná báze (*2S*)-2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu velmi snadno podléhá oxidaci za vzniku nechirálního 2-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu. Ve druhé navazující části disertační práce bylo připraveno a charakterizováno deset opticky čistých substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazol-4-onů s dvěma stereogenními centry na atomech uhlíku v polohách 2, 5 a lišících se polohou methylskupiny na imidazol-4-onovém cyklu. Absolutní konfigurace jednotlivých ligandů byly stanoveny na základě rentgenostrukturní analýzy samotného ligandu nebo jejich vybraných komplexů s Cu<sup>2+</sup> acetátem a pomocí <sup>1</sup>H NMR 1D NOESY experimentů. *In situ* připravené Cu<sup>2+</sup> komplexy příslušných ligandů byly studovány jako enantioselektivní katalyzátory pro nitroaldolovou (*Henryho*) reakci aromatických a alifatických aldehydů s nitromethanem poskytující odpovídající substituované 2-nitroethanoly. Dosažená enantioselektivita je řízena geometrií vzniklého Cu<sup>2+</sup> komplexu, která je dána konfigurací ligandů. V případě *anti* uspořádání na imidazol-4-onovém cyklu bylo dosaženo 91–96% ee, v případě *syn* uspořádání došlo k významnému poklesu na 25–27% ee. Enantioselektivita je dále ovlivňována methylsubstitucí na imidazol-4-onového cyklu. V případě methylsubstituce v poloze 1 dochází k poklesu až na 15% ee.



## SUMMARY

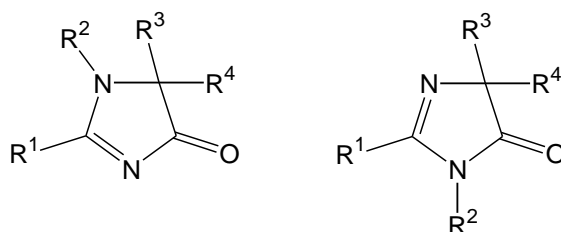
The acylation of substituted 2-aminopropanamides with (2*S*)-Boc-proline, (2*S*)-Cbz-proline and (2*S*)-Bn-proline was used to prepare substituted 1-protected *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides (74–89%), whose subsequent deprotection gave *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides (94–95%). The enantiomerically pure *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides obtained were tested as organocatalysts for the aldol reaction of cyclohexanone with 4-nitrobenzaldehyde, with yields ranging from 38% to 79% ee. The highest enantioselectivity (89% ee) was achieved by catalysis with *N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(*S*)-prolinamide (methanol, 10% HCl). Effected by sodium methoxide, Boc-*N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(*S*)-prolinamide was quantitatively cyclized to 2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one, which was accompanied by racemisation at the stereogenic center of the proline skeleton. Alternatively, the substituted 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4, 5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones were prepared by oxidation of 4,4-dialkyl-2-[(2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazolidin-5-ones (54–69%). In an acid medium, 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one and (4*S*)-4-isopropyl-4-methyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one underwent racemisation. Conversely, the free base of (2*S*)-2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one very easily underwent oxidation to give the achiral 2-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one. In the second part of the thesis has been prepared and characterized ten optically pure substituted 2-(pyridine-2-yl)imidazolidine-4-ones were prepared and characterized. The compounds contained two stereogenic centers at the carbon atoms at the 2- and 5-positions and differed in the position of the methyl group on the imidazolidine-4-one ring. The absolute configurations of individual ligands were determined on the basis of X-ray single crystal analysis of the ligand itself or their selected complexes with Cu(II) acetate or by means of <sup>1</sup>H NMR 1D NOESY experiments. The *in situ* prepared Cu(II) complexes of the respective ligands were studied as enantioselective catalysts of the nitroaldol Henry reaction of aromatic and aliphatic aldehydes with nitromethane giving the corresponding substituted 2-nitroethanols. The attained enantioselectivity was controlled by the geometry of the formed Cu(II) complex, which was given by the configuration of the ligands. In the case of *anti*-arrangement of the imidazolidine-4-one ring, the obtained result was 91-96% ee, whereas in the case of *syn*-arrangement, a significant drop to 25-27% ee was observed. Furthermore, the enantioselectivity was affected by methyl substitution of the

imidazolidine-4-one ring; in the case of 1-methyl substitution, the decrease was as large as 15% ee.

# ÚVOD

## 1. Významné imidazolinony: antikonvulziva, herbicidy, antihypertonika

Substituované 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony (imidazolinony) (Obr. 1) představují významnou skupinu chemicky i ekonomicky velmi zajímavých sloučenin, mezi něž spadají například biologicky účinné substance, jako jsou herbicidy a některá léčiva, nebo také chirální organokatalyzátory a ligandy. V úvodních kapitolách této práce jsou shrnuty reakce diskutující vznik 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onového skeletu a reakce, které probíhají na tomto skeletu nebo vyžadují jeho účast. Poslední souhrnná práce byla zpracována v roce 1990 Wepplem,<sup>1</sup> zabývá se však pouze chemií herbicidů a nezahrnuje některé první práce.



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>: H, Alk, Het, R<sup>3,4</sup>: Alk, Ar, Het

Obr. 1

Ačkoliv základní imidazolinonový skelet byl znám již od 50 let XX. Století, vlastní historie začíná až v roce 1971, kdy byl připraven následující derivát ftalimidu (Schéma 1), který byl navržen jako antikonvulzivum. U této látky byla však zjištěna značná herbicidní aktivita a od této struktury byly odvozeny následující struktury (Schéma 1).

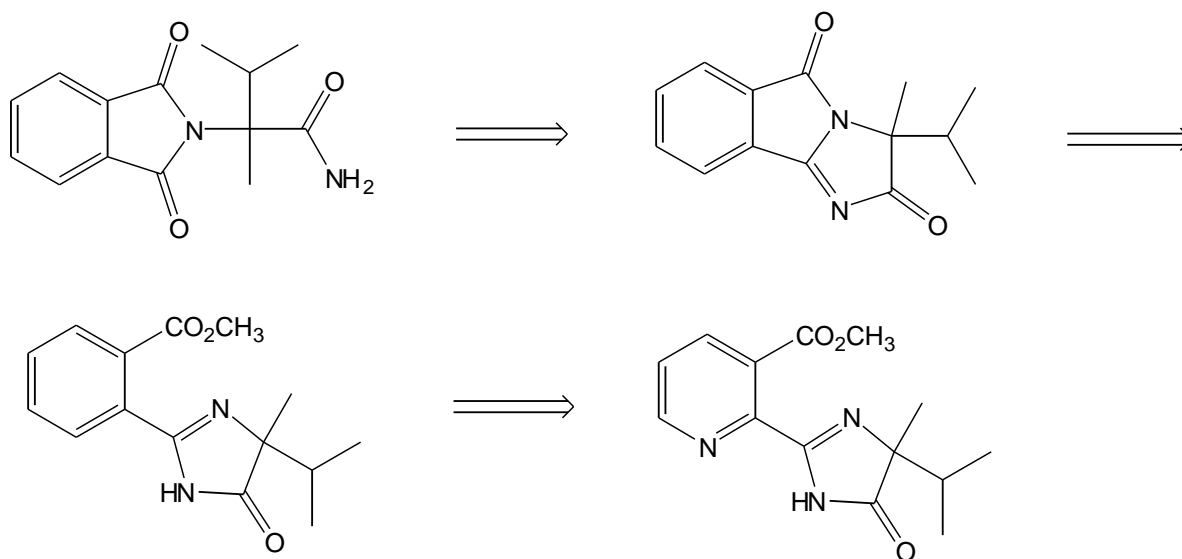
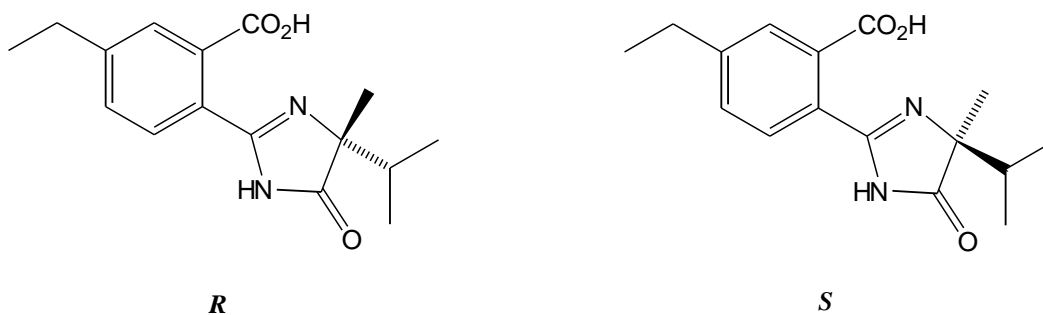


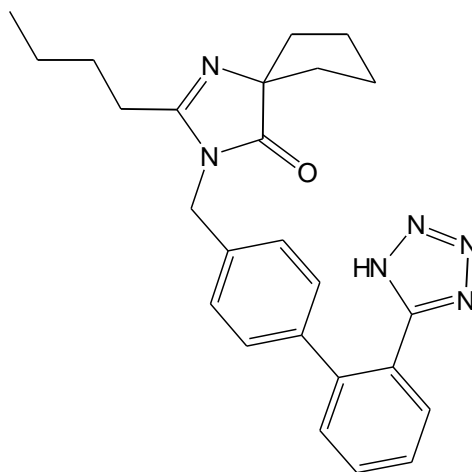
Schéma 1





Obr. 3

Kromě herbicidů imidazolinonový cyklus tvoří základ některých humánních léčiv, jako je například: IRBESARTAN<sup>®</sup>, což je antagonist Angiotensinu II typ 1 (AII<sub>1</sub>) receptoru. Tento receptor hraje klíčovou roli ve fyziologii regulace krevního tlaku.<sup>5</sup>



IRBESARTAN

Obr. 4

## 2. Způsoby přípravy základního imidazolinonového skeletu

### 2.1 Přeměna jiných heterocyklů, tautomerie (IR, UV, NMR)

Mezi první metody syntézy imidazolinonového cyklu patří desulfurizace 4,4-difenyl-2-thiohydantoinu provedená na Raneyově niklu za refluxem v ethanolu<sup>6</sup> (Schéma 2).

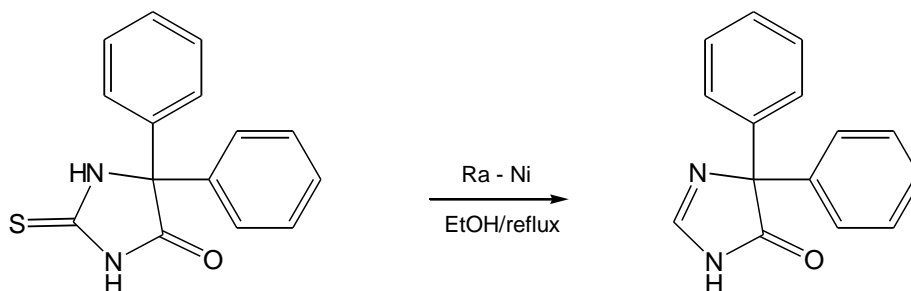


Schéma 2

V roce 1961 byla publikována příprava spirocyklických imidazolinonů cyklizační reakcí substituovaných aminoamidů s triethylorthoformiátem. Byly připraveny deriváty, které jsou nesubstituované nebo se liší polohou methylskupiny na dusíkových atomech imidazolinonového skeletu. Na základě IR a UV spekter jednotlivých derivátů bylo zjištěno<sup>7</sup>, že preferovaná tautomerní forma nesubstituovaného derivátu jak v pevné fázi, tak i v roztoku, odpovídá amidickému uspořádání, tj. vodíkový atom je umístěn na dusíku v poloze 1 (Schéma 3).

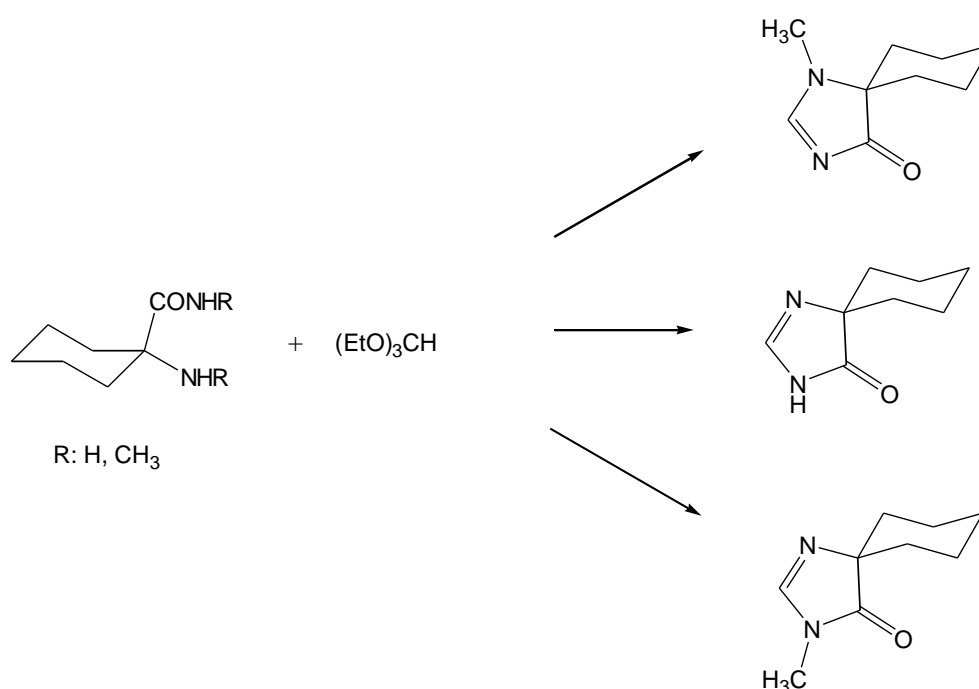
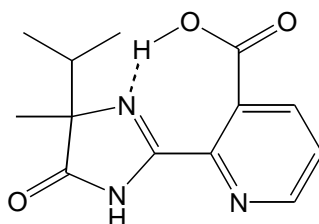


Schéma 3

Amidické uspořádání v cyklu bylo také později potvrzeno rentgenostrukturní analýzou. V krystalu herbicidu ARSENAL u (Imazapyr) byla nalezena velmi kuriózní prakticky téměř lineární (170°) intramolekulární vodíková vazba<sup>8</sup> O-H $\cdots$ N (Obr. 5).



Obr. 5

2-Fenyl-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on byl připraven kondenzační reakcí ethyliminobenzoátu s ethyl 2-amino-2-methylpropanoátem.<sup>9</sup> Kromě syntézy byla v této práci diskutována na základě UV-Vis amido-imidová tautomerie (Schéma 4).

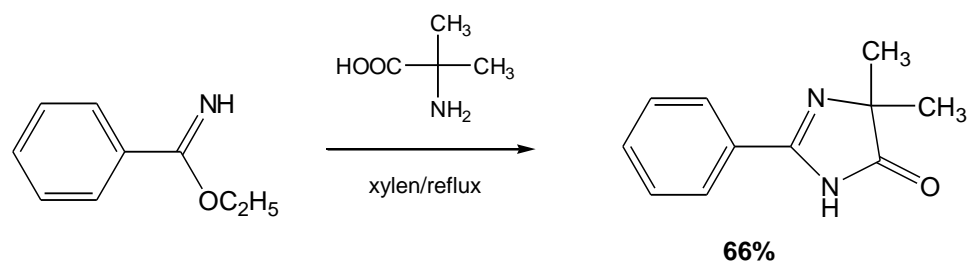


Schéma 4

Reakcí benzamidinu s benzylem byl připraven 2,4,4-trifenylimidazolinon. Tato reakce je evidentně spojena s benzylovým přesmykem. Identický imidazolinon byl také připraven bazicky katalyzovanou cyklizační reakcí *N*-(2-amino-2-oxo-1,1-difenylethyl)benzamidinu.<sup>10</sup> (Schéma 5).

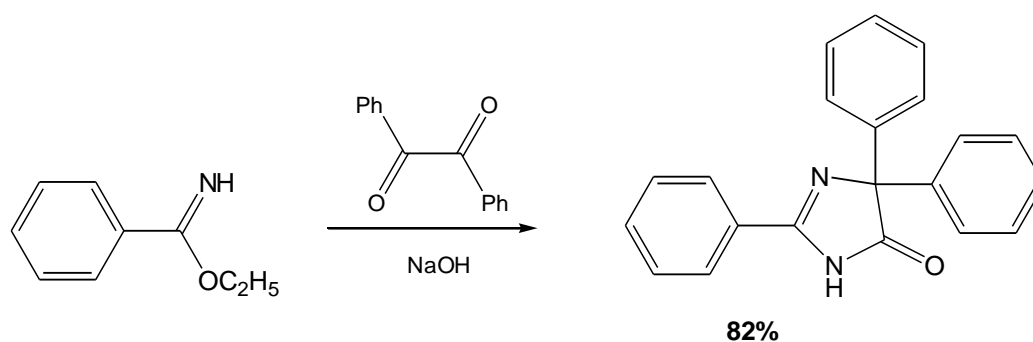


Schéma 5

Další možností syntézy imidazolinonového skeletu je reakce 5-oxazolónů s hydrazinem za vzniku 1-aminoimidazolinonů<sup>13</sup> (Schéma 5).

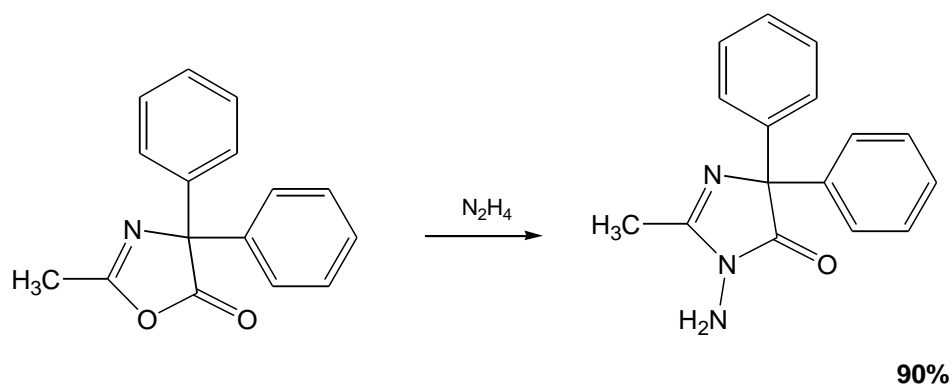


Schéma 5

1,2-Difenylderiváty byly připraveny reakcí substituovaných 5-oxazolonů s aromatickými aminy refluxem v pyridinu v přítomnosti kyselého zeolitu<sup>14</sup> (Schéma 6).

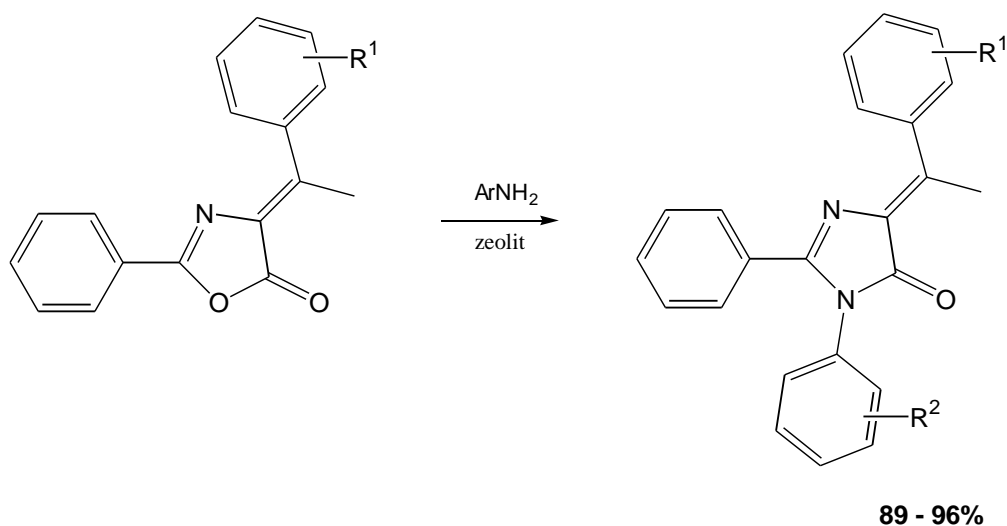


Schéma 6

Imidazolinonový skelet byl také konstruován sekvencí následujících reakcí: Transanulární reakcí osmičlenu dochází nejprve ke vzniku bicyckického meziproductu, který se dále otevírá za vzniku substituovaného fenylimidazolu. Reakce je katalyzovaná borohydridem sodným, který v prvním stupni reakce působí jako báze a v následném kroku jako redukční činidlo. Vzniklý imidazol následně hydrolyticky odštěpuje dimethylamin za vzniku imidazolinonu<sup>11</sup>(Schéma 7).



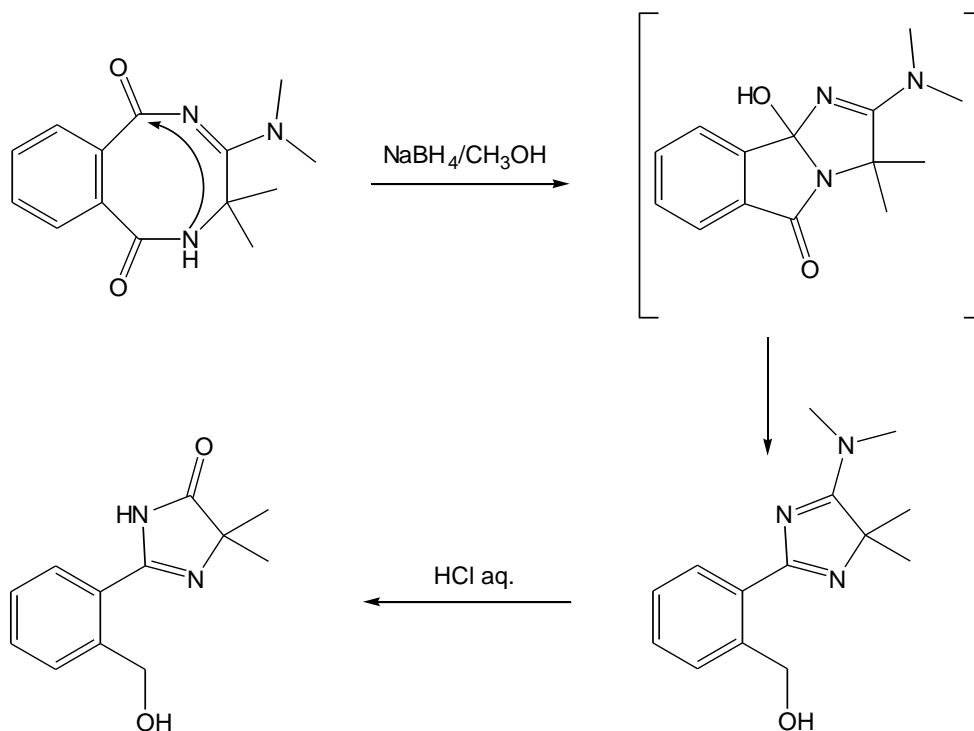


Schéma 7

## 2.2 Konstrukce imidazolidinového skeletu cykloadičníky reakcí

Reakcí 2,2,2,3-tetrahydro-2,2,2-trimethoxy-5-fenyl-3,3-bis(trifluormethyl)-1,4,2-oxaza-fosfolu s fenylisokyanátem vzniká 1,2-difenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on. Podstatou reakce je 1,3-dipolární cykloadice nitril-ylidu vznikajícího „*in situ*“ z oxazaafosfolu<sup>12</sup> (Schéma 8).

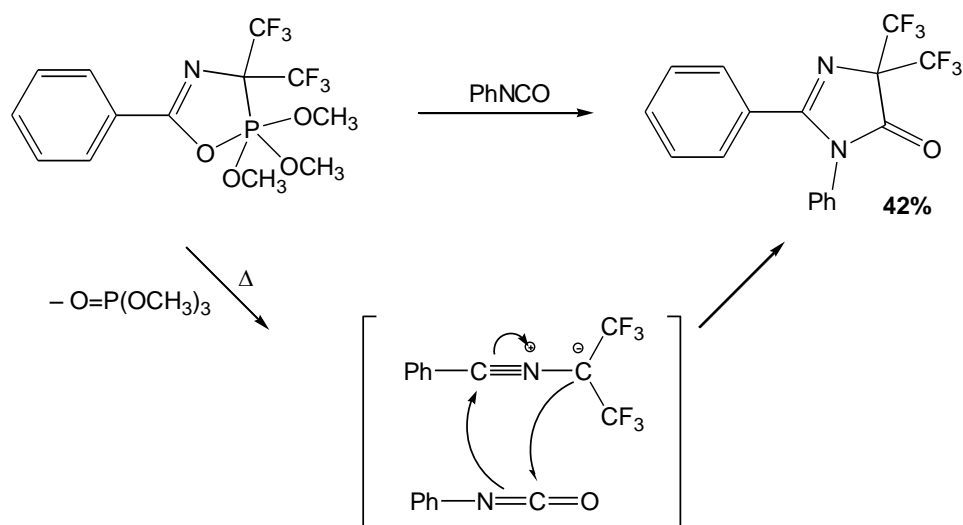


Schéma 8

Imidazolinonový cyklus byl také připraven 1,3-dipolární cykloadicí, která byla urychlena mikrovlnami<sup>16a,b</sup> (Schéma 9).

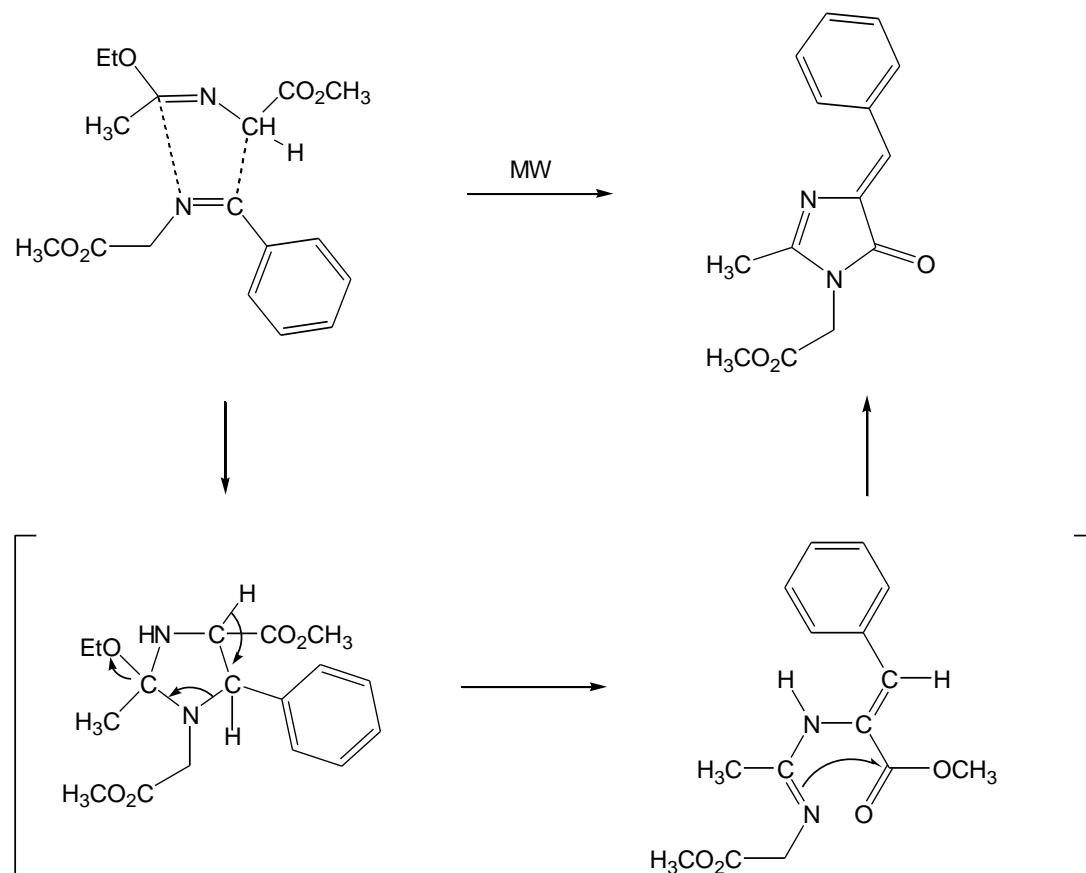


Schéma 9

### 2.3 Konstrukce cyklizačními reakcemi

Bazickým působením butyllithia na isonitril byl generován amidický anion, který se adoval na sousední isonitrilovou skupinu. Takto vzniklý karbanion dále reagoval s benzaldehydem za vzniku alkoholu (Schéma 10).

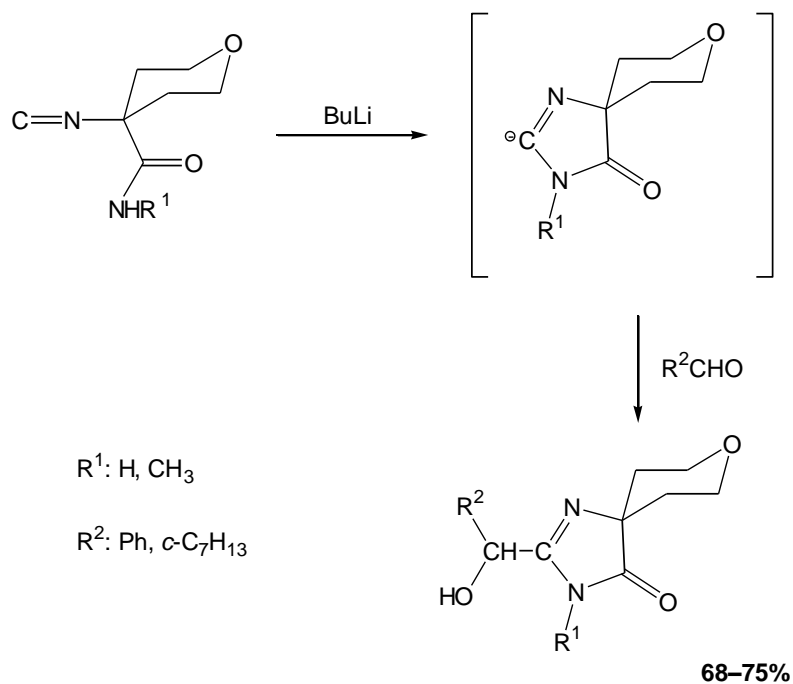


Schéma 10

2,4,4-Dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on byl připraven reakcí 2-amino-2-methylpropanitrilu s acetanhydridem v kyselém prostředí. Reakce probíhá přes acylovaný aminoamid, který následně cyklizuje na imidazolinon<sup>17</sup> (Schéma 11).

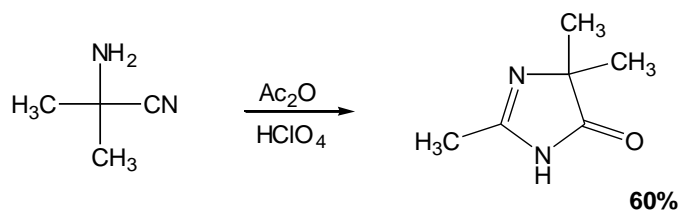


Schéma 11

Nejběžnější metodou přípravy je cyklizační reakce acylovaných 2-aminoethanamidů, která byla podrobně diskutována v souhrnné práci.<sup>1,3</sup> Na počátku tisíciletí publikovaná práce demonstruje regiosektivní syntézu herbicidu PURSUIT. Regiosektivní umístění imidazolinonového skeletu v poloze 2 pyridinového jádra je nejpravděpodobněji způsobeno větší elektronovou mezerou na karbonylovém uhlíku v poloze 2, což preferuje místo ataku vnitřního amidického nukleofilu<sup>18</sup> (Schéma 12).

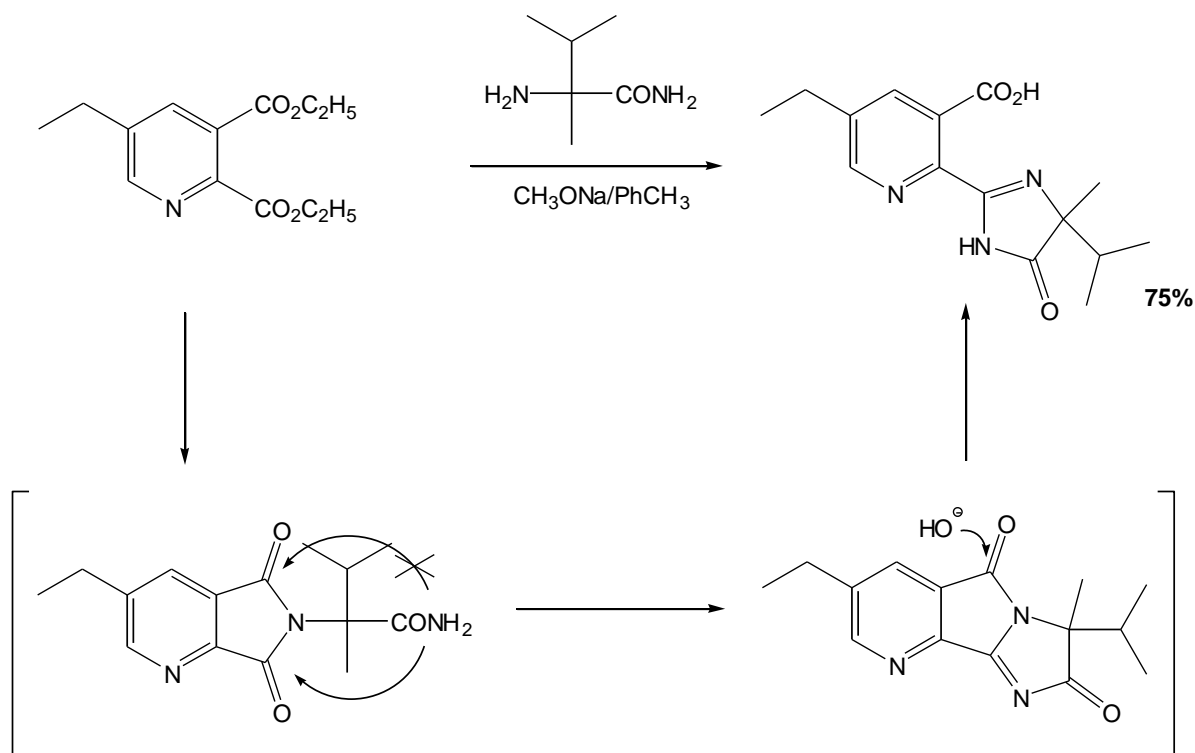


Schéma 12

### 3. Studium cyklizačních reakcí

#### 3.1 Vliv prostředí, substitučních a sterických faktorů na cyklizační reakci

Na našem pracovišti byla studována syntéza, NMR spektroskopie, acido-bazické vlastnosti, kinetika a mechanismus cyklizační reakce (vliv struktury a reakčního prostředí), hydrolytická stabilita imidazolinonů, jejich schopnost vytvářet koordinační sloučeniny s ionty kovů a možnosti využití komplexů v katalýze.

Ke studiu kinetiky a mechanismu vzniku imidazolinonového cyklu byly připraveny série substituovaných derivátů 2-benzoylamino-2,2-dialkylbutanamidů,<sup>19</sup> které byly následně cyklizovány na odpovídající imidazolinonony<sup>20a-d</sup> (Schéma 13).

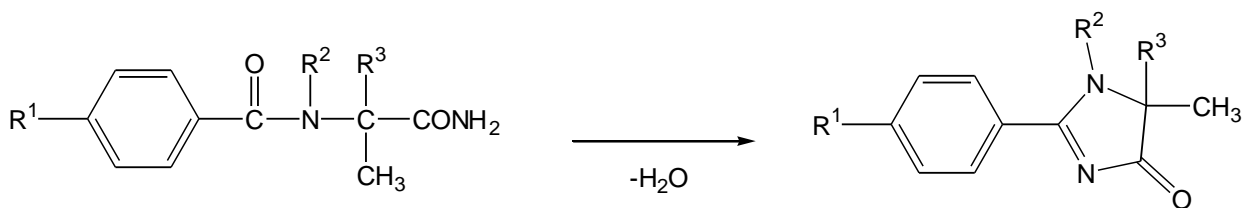


Schéma 13

	$R^1$	$R^2$	$R^3$
<b>a</b>	H	$CH_3$	<i>i</i> - $C_3H_7$
<b>b</b>	4- $NO_2$	$CH_3$	<i>i</i> - $C_3H_7$
<b>c</b>	4- $OCH_3$	$CH_3$	<i>i</i> - $C_3H_7$
<b>d</b>	4-CN	$CH_3$	<i>i</i> - $C_3H_7$
<b>e</b>	4-Cl	$CH_3$	<i>i</i> - $C_3H_7$
<b>f</b>	4- $NO_2$	H	4- $NO_2$ - $C_6H_4$
<b>g</b>	4- $NO_2$	$CH_3$	4- $NO_2$ - $C_6H_4$

Mechanismus hydroxidem katalyzované cyklizační reakce substituovaných aminoamidů je znázorněn na následujícím Schématu 14.

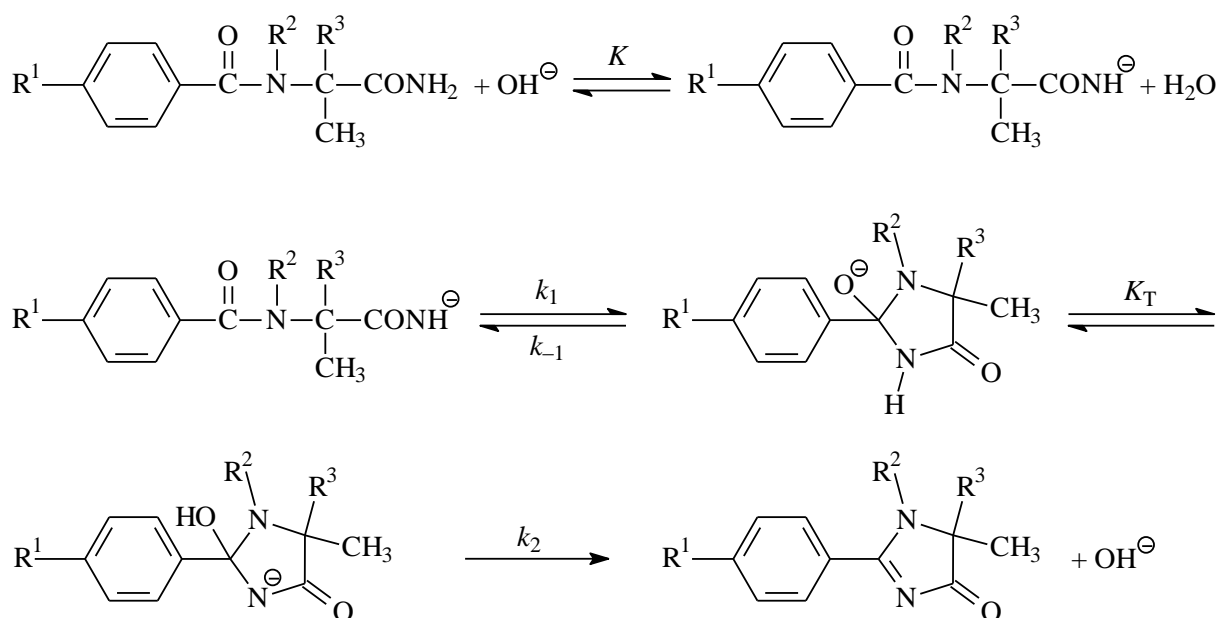


Schéma 14

Podrobně byla prověřena reaktivita 4-nitrobenzoylaminoamidu, který cyklizuje za katalýzy methanolátem sodným a při laboratorní teplotě poskytuje odpovídající imidazolinon. Při refluxování reakční směsi a prodloužením reakční doby následně dochází k redukci nitroskupiny a ke zdvojení molekuly na azoxyderivát.<sup>20a</sup> V kyselém prostředí vzniká azlakton<sup>21</sup> (Schéma 15).

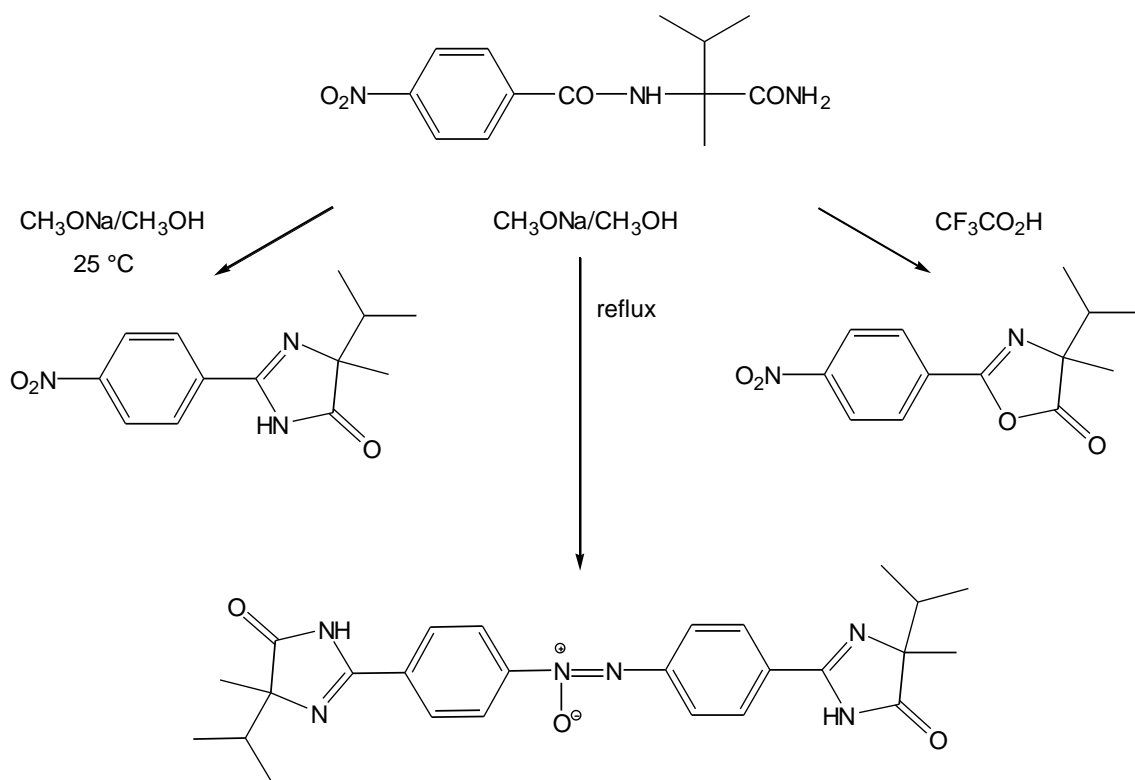


Schéma 15

Při cyklizaci 2-karboxymethyl derivátu v bezvodém prostředí methanol - methanolát dochází ke vzniku sodné soli odpovídající kyseliny. To znamená, že se v prvním reakčním kroku odštěpuje hydroxidový ion, který se zpětně aduje, stejně jako ve schématu 14. V případě pokusu o cyklizaci 2,6-dichlorderivátu nedochází k reakci ani po 100 hodinách refluxu<sup>22</sup> (Schéma 16).

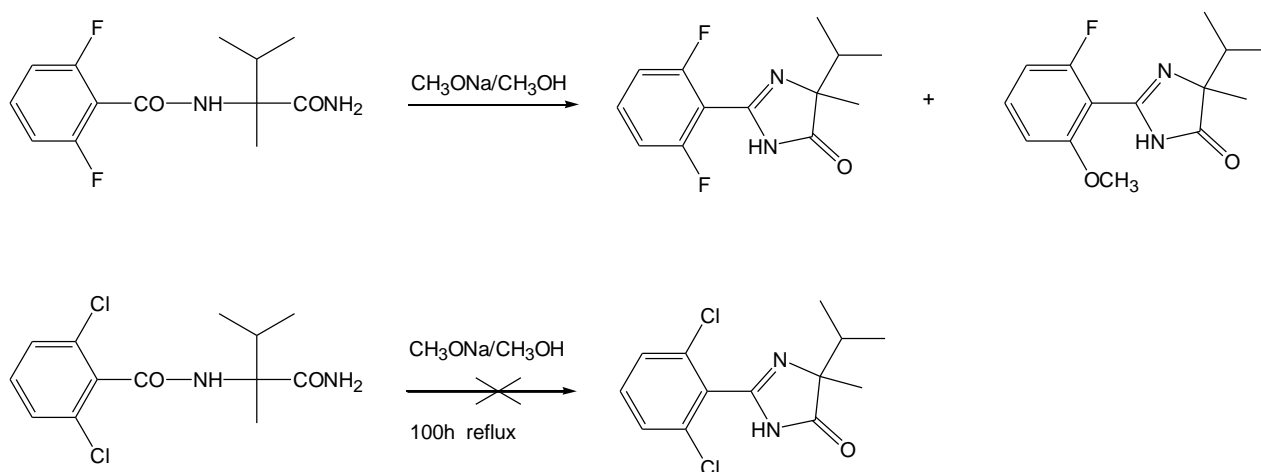


Schéma 16

V případě 2,6-difluorderivátu došlo k cyklizaci, ale též k částečné substituci fluoru methoxyskupinou. Dále byl studován vliv methylsubstituce na průběh a kinetiku cyklizace. V případě methylskupiny umístěné na benzamidickém atomu dusíku dochází ke zvýšení pozorované rychlostní konstanty<sup>22</sup> pětsetkrát (Schéma 17).

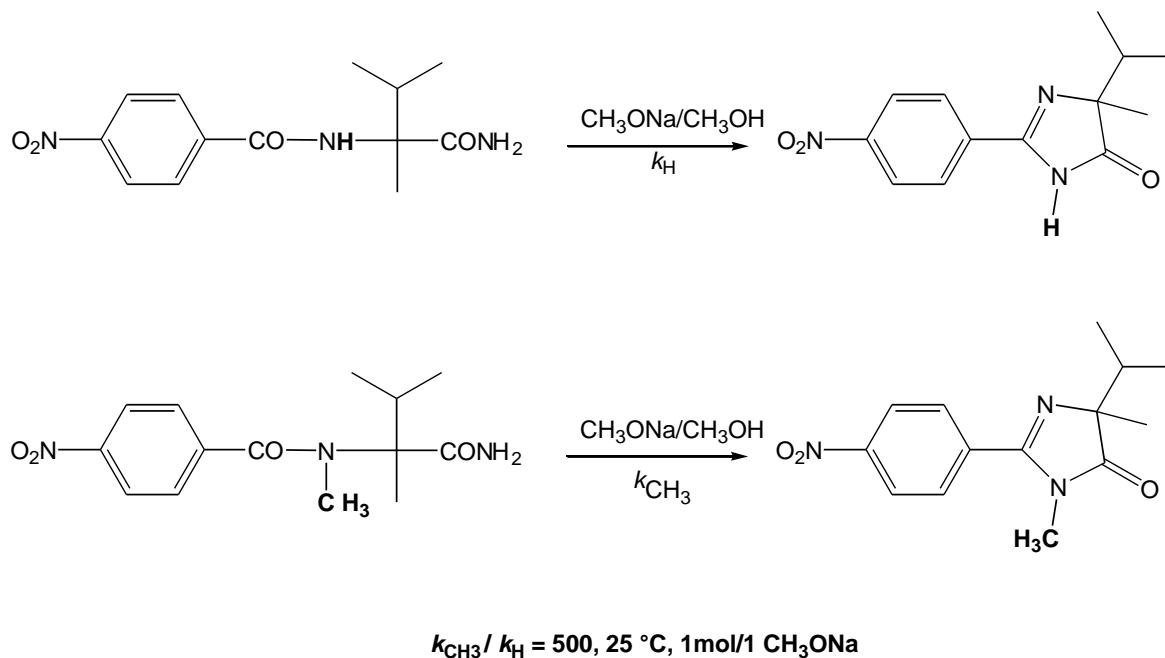
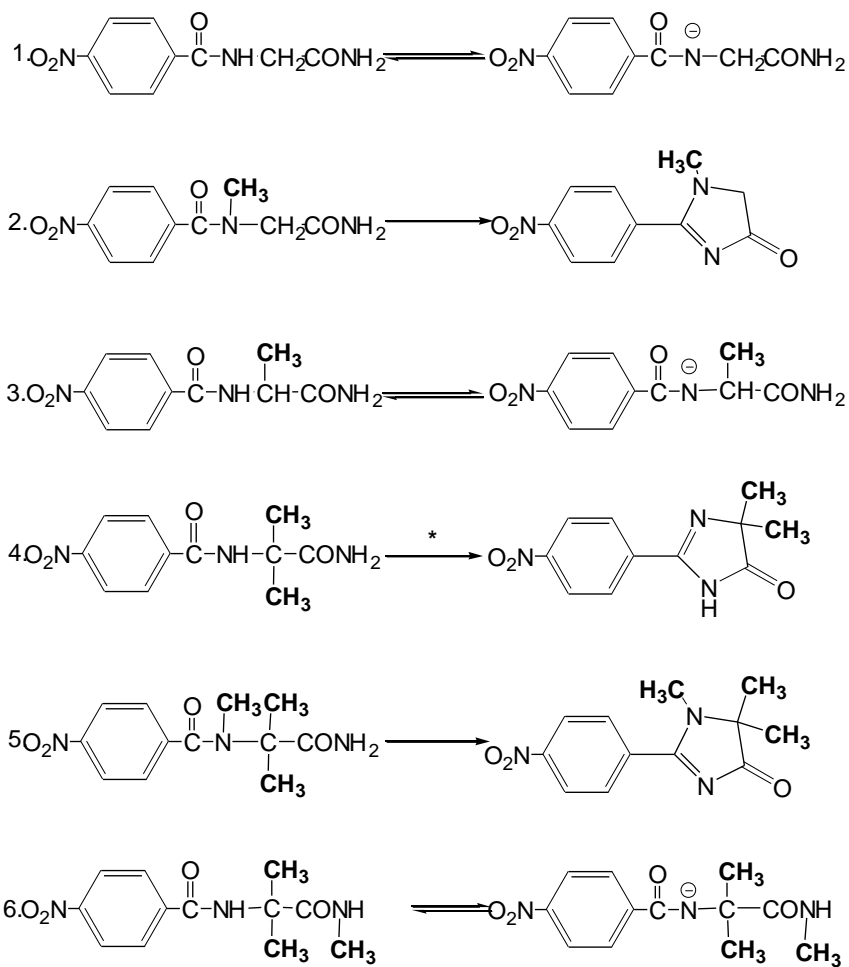


Schéma 17

Rovněž byl zkoumá vliv počtu a umístění methylskupiny na základním glycinamidovém skeletu na schopnost cyklizace. Samotný *N*-benzoylglycinamid při 25 °C 0,5 mol/l CH<sub>3</sub>ONa necyklizuje, pouze rovnovážně odštěpuje proton. Umístíme-li methylskupinu na dusíkový atom benzamidické části molekuly, dochází k cyklizaci. Posuneme-li methylskupinu dále na atom uhlíku, dochází pouze k rovnováze. Při dalším přidávání methylskupin na uhlík dochází k cyklizaci, ale až za zvýšené teploty. Umístěním další methylskupiny na acetamidický uhlík zvýšíme rychlost t.j. reakce probíhá při laboratorní teplotě. Přesuneme-li methylskupinu na koncový atom dochází ke značnému zpomalení; reakce při 25 °C prakticky neprobíhá<sup>20d</sup> (Schéma 18).

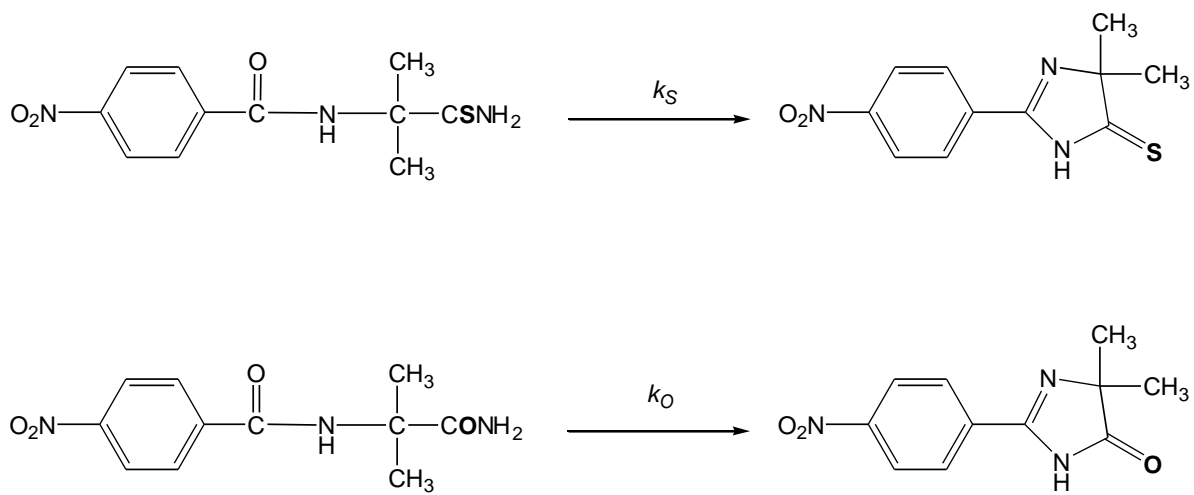


Podmínky: NaOH, CH<sub>3</sub>ONa: 0,5 mol·l<sup>-1</sup>, 25 °C, \*: reflux.

Schéma 18

V dalších pracích byl studován vliv isolobální záměny t.j. zaměnění atomu kyslíku za atom síry ve výchozím amidu. Zavedení síry vedlo ke zvýšení pozorované rychlostní konstanty ve srovnání s kyslíkatým derivátem čtyřicetkrát (pro 25 °C a 1 mol/l NaOH)<sup>23</sup> (Schéma 19).





$$k_S / k_O = 40, 25^\circ\text{C}, 1\text{mol/l NaOH}$$

Schéma 19

Mechanismus bazicky katalyzované cyklizační reakce probíhá tak, že v rychlé předřazené rovnováze nejprve vzniká rovnovážná směs benzamidického a acetamidického aniontu. Koncový acetamidický resp. thioacetamidický aniont nukleofilně napadá benzamidický karbonyl za vzniku tetrahedrálního intermediátu, který se dále rozpadá na produkty. Rychlost určujícím krokem může být vznik nebo rozpad tohoto inetrmediátu na produkty. Vliv záměny kyslíku za síru výrazně ovlivní poměr obou amidů a tím i průběh cyklizační reakce. V případě kyslíkatého derivátu je poměr nereaktivního benzamidického aniontu vůči acetamidickému asi 1000 : 1, v případě sirného derivátu je poměr obrácený t.j. cca 1 : 100 ve prospěch thiobenzamidického aniontu. Toto se projevilo v rozdílném průběhu kinetických závislostí pozorovaných rychlostních konstant na koncentraci hydroxidu sodného. V případě kyslíkatých derivátů byly získány lineární závislosti, v případě sirných derivátů docházelo ke zlomu v oblasti hodnot  $pK_a$  jednotlivých derivátů (např. pro 4- $\text{NO}_2$   $pK_a = 12,8$ ). Dále bylo zjištěno, že hodnota Hammettovy konstanty  $\rho$  pro kyslíkaté deriváty  $\rho = 1,4$  a pro sirné je hodnota konstanty  $\rho = 0,2$ . Tento rozdíl v hodnotách znamená, že v případě kyslíkatých derivátů je rychlost určujícím krokem vznik tetrahedrálního intermediátu, ale v případě sirných se jedná o jeho rozpad (Schéma 20).



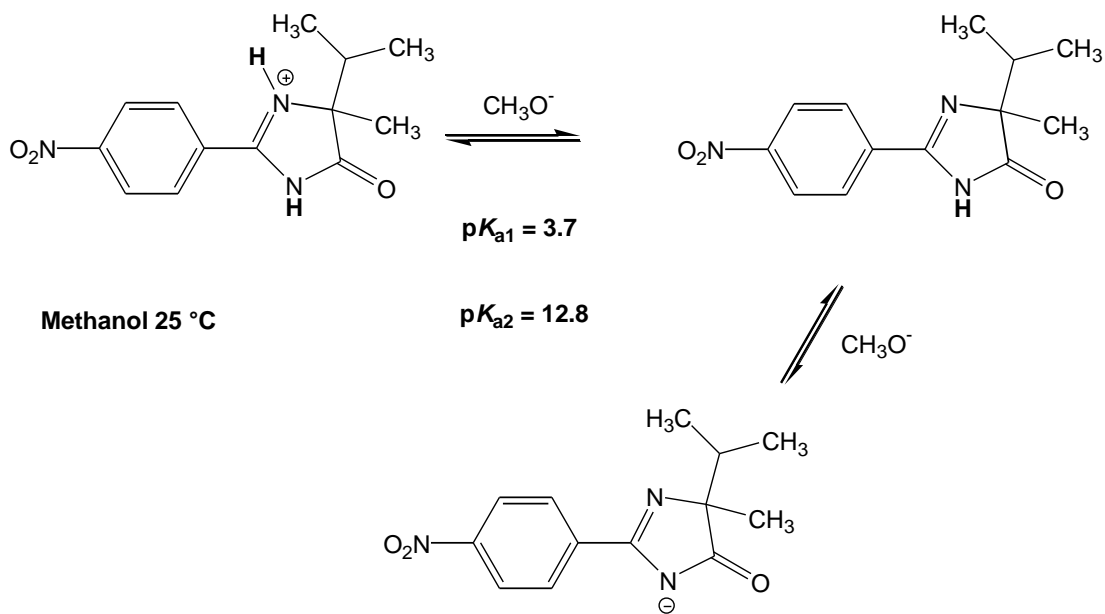


Schéma 21

Jedinou výjimkou je cyklizace derivátu, kde na dusíkovém atomu benzamidické skupiny byla umístěna methylskupina a isopropylskupina byla nahrazena 4-nitrofenylskupinou.<sup>20d</sup> (Schéma 22).

### 3.3 Solvolytická stabilita

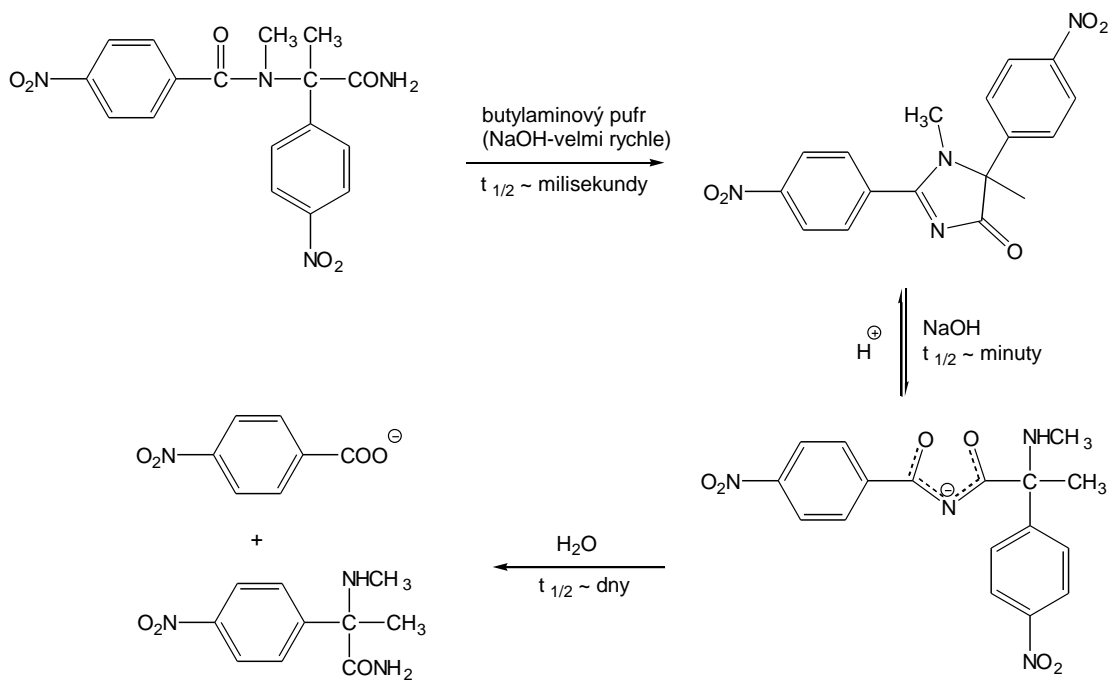


Schéma 22

V tomto případě dochází velmi rychle k cyklizaci. Poločas se pohybuje v milisekundách. Druhý krok představuje rozpad imidazolinonového cyklu, protože nemůže vznikat stabilní sůl (proton byl nahrazen methylskupinou). Při rozpadu vzniklá sůl reaguje s vodou a následně se rozpadá na odpovídající aminoamid a 4-nitrobenzoat sodný.

#### 4. Reakce imidazolinového skeletu

##### 4.1 Fotochemická stabilita

Jak bylo předesláno imidazolinonový cyklus je velmi stabilní jak v kyselém, tak bazickém prostředí. V přírodních podmínkách se na rozpadu imidazolinonového cyklu podílejí převážně fotochemické procesy<sup>24</sup> (Schéma 23).

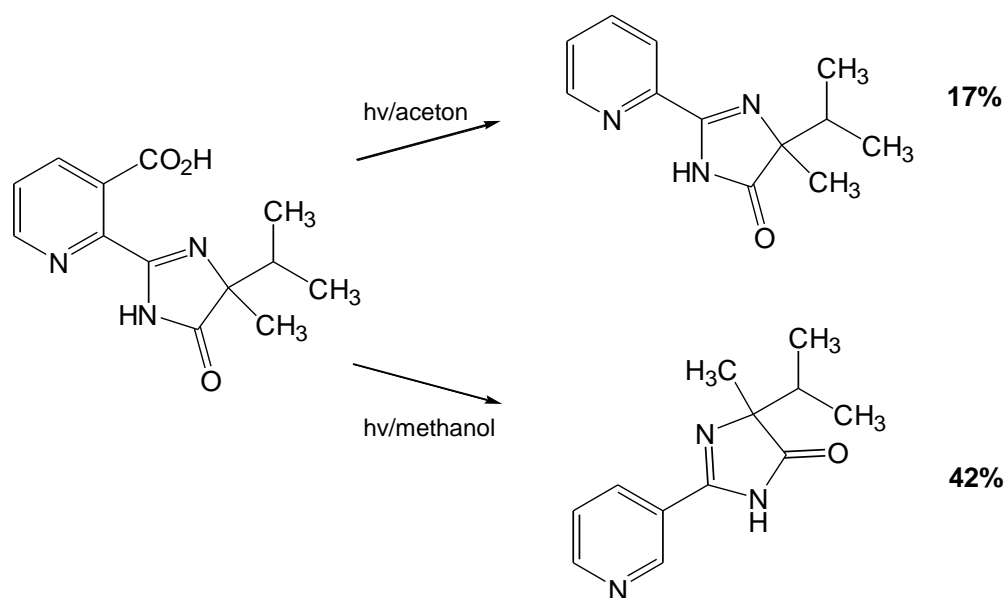


Schéma 23

Zjištěná skutečnost byla v práci<sup>24</sup> vysvětlena koordinací methanolu na atom dusíku, čímž se zabránilo přenosu radikálu na aromatické jádro, přičemž však vznikl tříčlenný spirocyklický intermediát, který se rozpadá za vzniku 3-substituovaného pyridinu (Schéma 24).

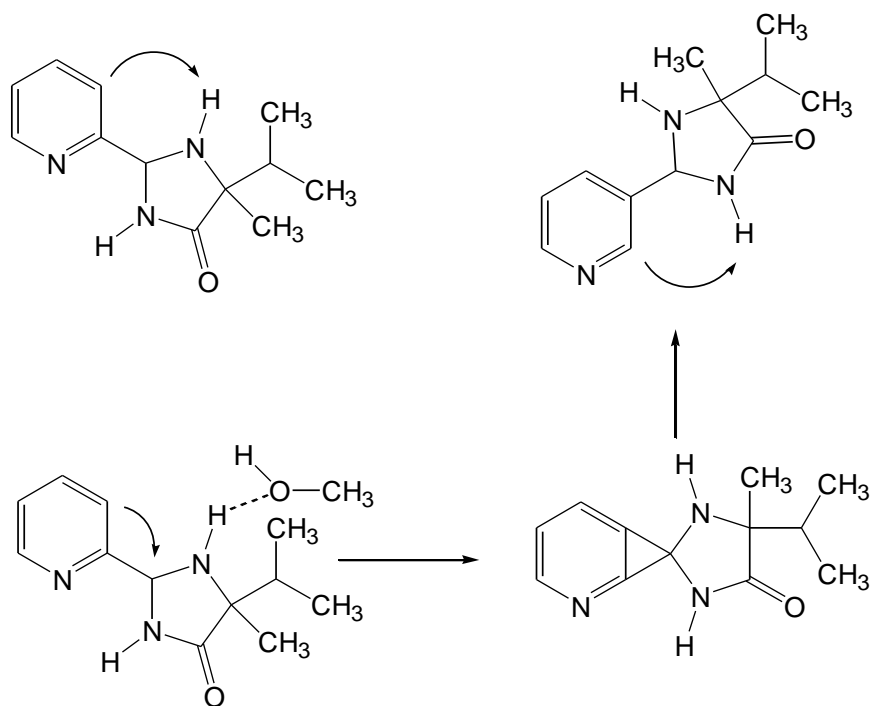


Schéma 24

#### 4.2 Další reakce a obměny skeletu imidazolů

Kromě výše uvedené fotochemické reakce, která poněkud vybočuje, lze reakce imidazolinonů systematicky rozdělit na:

1. Reakce na  $\alpha$  uhlíku methylskupiny v poloze 2;
2. Reakce na dusíku v poloze 1 (dusík jako nukleofil: alkylace);
3. Reakce na karbonylovém uhlíku: výměna za síru, redukce, chlorace, (konverze na imidazoly).
4. Reakce na aromátu v poloze 2 (*o*-lithiace a následné substituce) (Schéma 25).

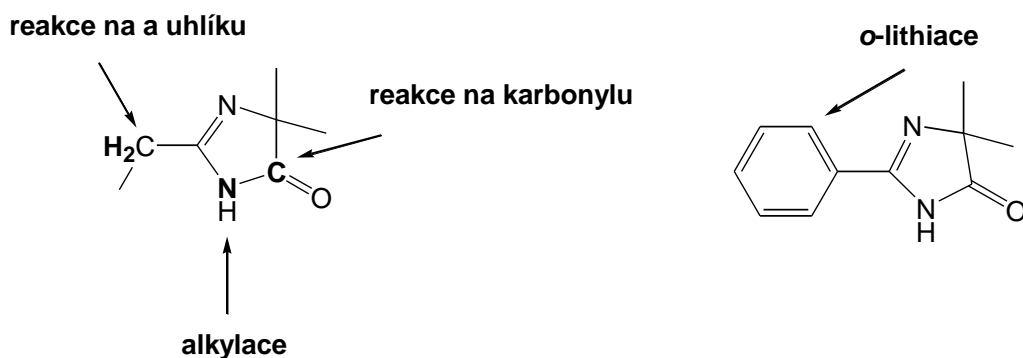


Schéma 25

Reakce analogická aldolizaci byla popsána pro reakci 2,3-dimethyl-3-propylimidazolinonu s methyl-2-oxo-2-fenylacetátem za katalýzy triethylaminem (Schéma 26).

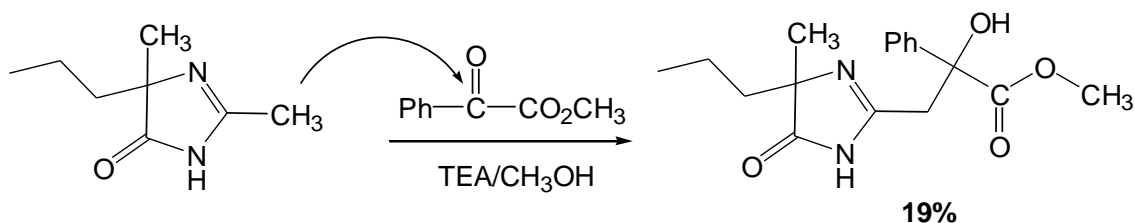


Schéma 26

Jako příklad alkylace na amidickém dusíku lze uvést přípravu meziproductu léčiva IRBESARTAN<sup>26</sup> (Schéma 27).

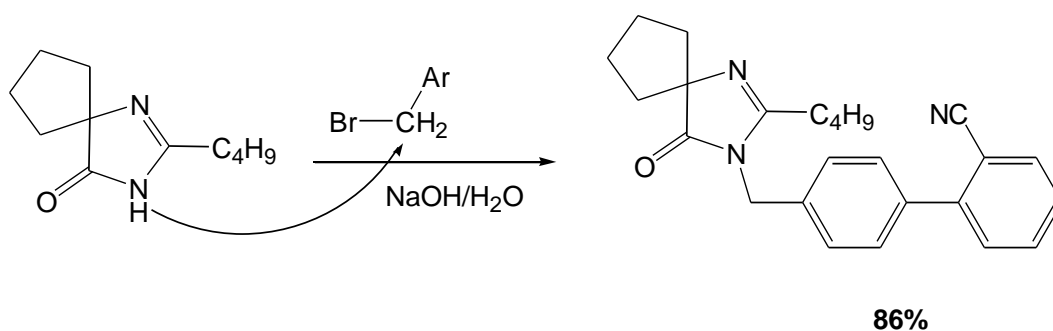


Schéma 27

Dalším příkladem alkylace imidazolinonového skeletu je reakce ethyl-bromacetátu se substituovaným imidazolonem za účelem přípravy meziproductů haptenu imidazolinonových herbicidů<sup>27</sup> (Schéma 28).

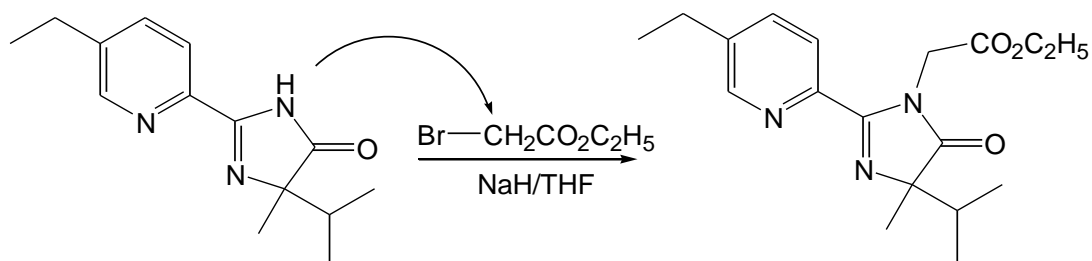


Schéma 28

Mezi reakce na karbonylovém uhlíku patří thionace, je možné citovat příklad z našeho pracoviště<sup>28</sup> (Schéma 29).

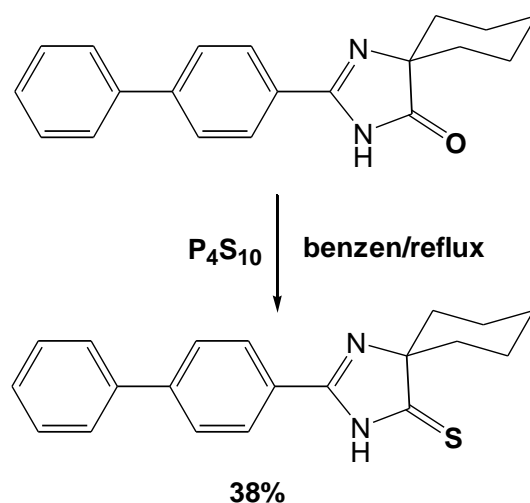


Schéma 29

Thionace byla provedena z toho důvodu, že změnou amidické funkční skupiny na thioamidickou většinou dochází ke zvýšení tuberkulostatické aktivity.<sup>28a,b</sup> Při testování námi připravených imidazolinů byl nejnadějnější tento spirocyklický derivát, který vykazoval 64% inhibici vůči *Mycobacterium tuberculosis* při koncentraci 12,5 $\mu$ g/l. V tomto případě však došlo záměnou kyslíku za síru ke snížení na 22% inhibici při koncentraci 12,5 $\mu$ g/l (Schéma 30).

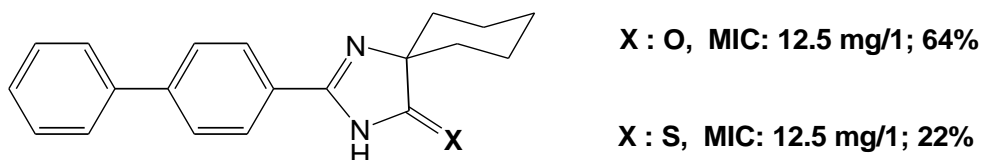


Schéma 30

Mezi reakce karbonylové skupiny patří redukce například borohydridem sodným v methanolu. Využitelným je i následný kyselý katalyzovaný přesmyk na imidazol, přičemž migrujícím fragmentem je fenylskupina<sup>29</sup> (Schéma 31).

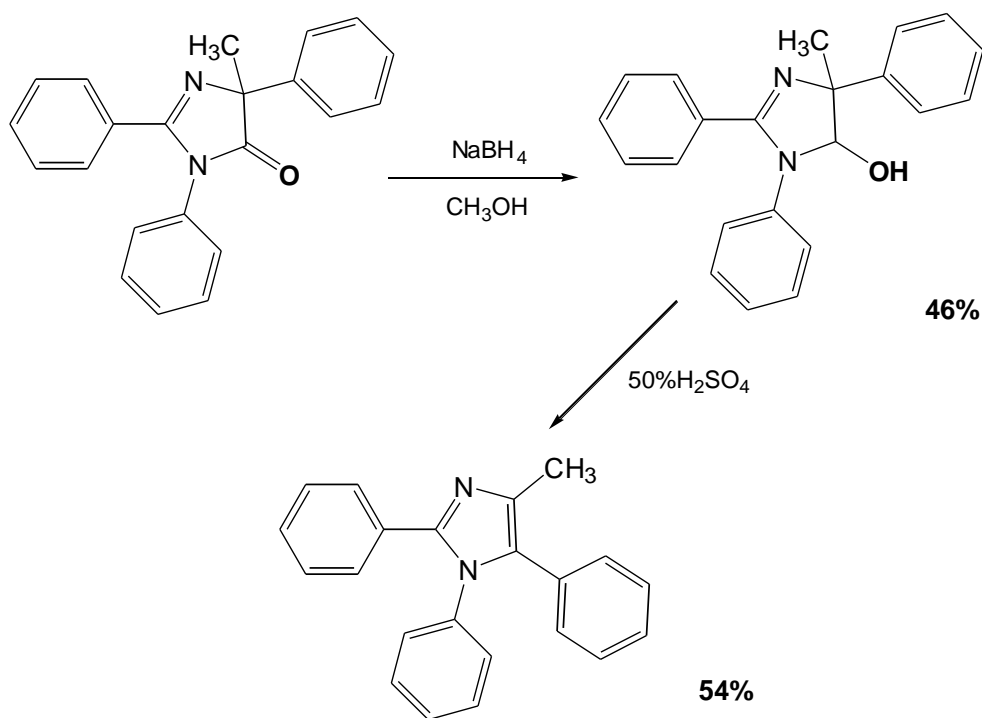


Schéma 31

Vznik substituovaného imidazolu byl také pozorován při odštěpení benzoylskupiny ze 4-benzoyl-1-*tert*-butyl-2,4-difenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu s následnou tautomerizací spojenou se ztrátou stereogenního centra. Reakce probíhá na silikagelu během chromatografie<sup>30</sup> (Schéma 32).

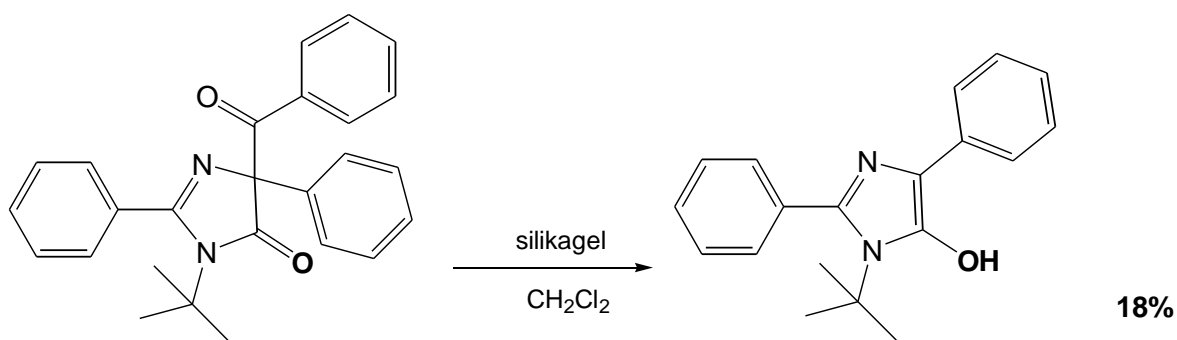


Schéma 32

Imidazolinony substituované v poloze 2 aromátem podléhají lithiaci v ortho poloze. Reakce sice neprobíhá na imidazolinonovém skeletu, ale jeho přítomnost resp. dusíkového atomu jako donoru je nutná pro elektrofilní substituci lithiem do orthopolohy. Během procesu



vznikala organolithná sloučenina, která může podléhat další elektrofilní substituci např.  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ <sup>31</sup> nebo diethylchlorfosfonátem<sup>31</sup> (Schéma 33).

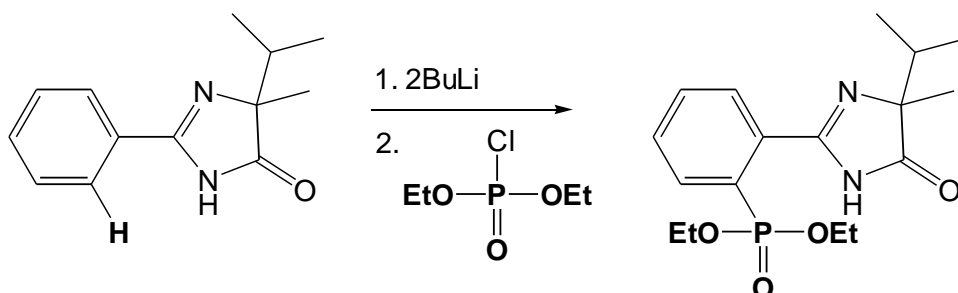
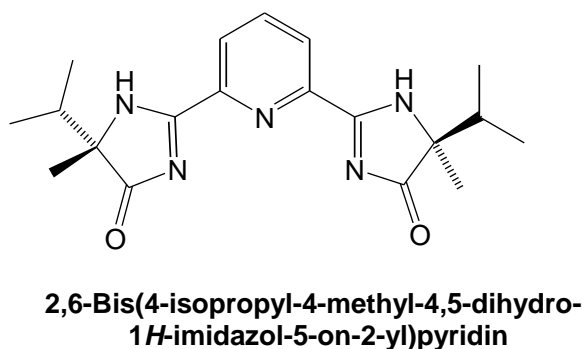
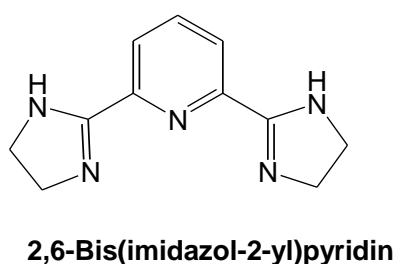
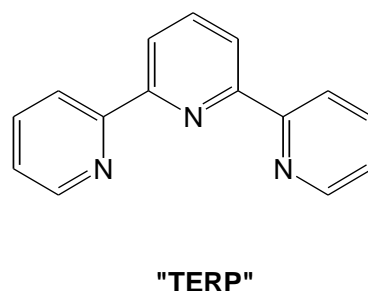
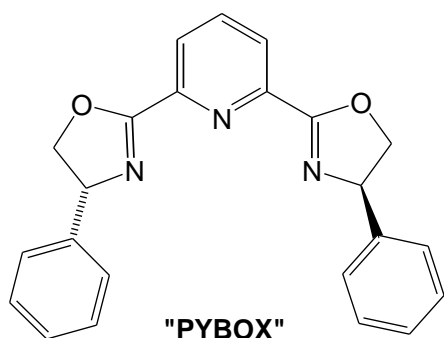


Schéma 33

## 5. Příprava, charakterizace a katalytické vlastnosti chirálních ligandů a jejich koordinační sloučeniny s vybranými ionty kovů založených na imidazolinonovém skeletu

Kromě chemie léčiv a herbicidů zahrnuje heterocyklická chemie také syntézu a charakterizaci systémů, které tvoří koordinační sloučeniny s kovy. Obecně je známa řada ligandů, které mají chelátové uspořádání -N-C-C-N-C-C-N- jenž tvoří stabilní kovové komplexy s přechodnými kovy a které nacházejí uplatnění v řadě oblastí. Ligandy mající stereogenní centrum se uplatňují zejména v asymetrické syntéze. Mezi nejznámější ligandy patří deriváty: oxazolinu („Pyboxy“), terpyridinu („Terpy“) nebo 2,6-(imidazol-2-yl)pyridinu. Připojení diskutovaného imidazolonového skeletu na pyridinové jádro do polohy 2,6 dochází ke vzniku nového ligandu formálně podobného s těmito známými ligandy, rovněž můžeme zavést stereogenní centrum v poloze 4 (Obr. 6).



Obr. 6

Tyto systémy je možné relativně snadno syntetizovat, popřípadě i dále modifikovat. Zdrojem stereogenního centra imidazolinonového cyklu je snadno dostupný opticky čistý (*R*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid a (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid. Tyto aminoamidy lze připravit jednoduchou separací racemického 2-amino-2,3-dimethylbutannitrilu s kyselinou L- a D-vinnou a následnou hydrolyzou nitrilové skupiny na amidickou.<sup>32</sup>

Reakcí dichloridu kyseliny pyridin-2,6-dikarboxylové s racemickým 2-amino-2,3-dimethylbutanamidem nebo s opticky čistým *S* nebo *R* izomérem dochází ke vzniku odpovídajících acylováních butanamidů. (Schéma 34). V případě (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidů lze připravit opticky čistý konečný benzylovaný ligand, který tvoří s chloridem železitým docela stabilní komplex. Jeho struktura byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou<sup>33</sup> (Obr. 7).

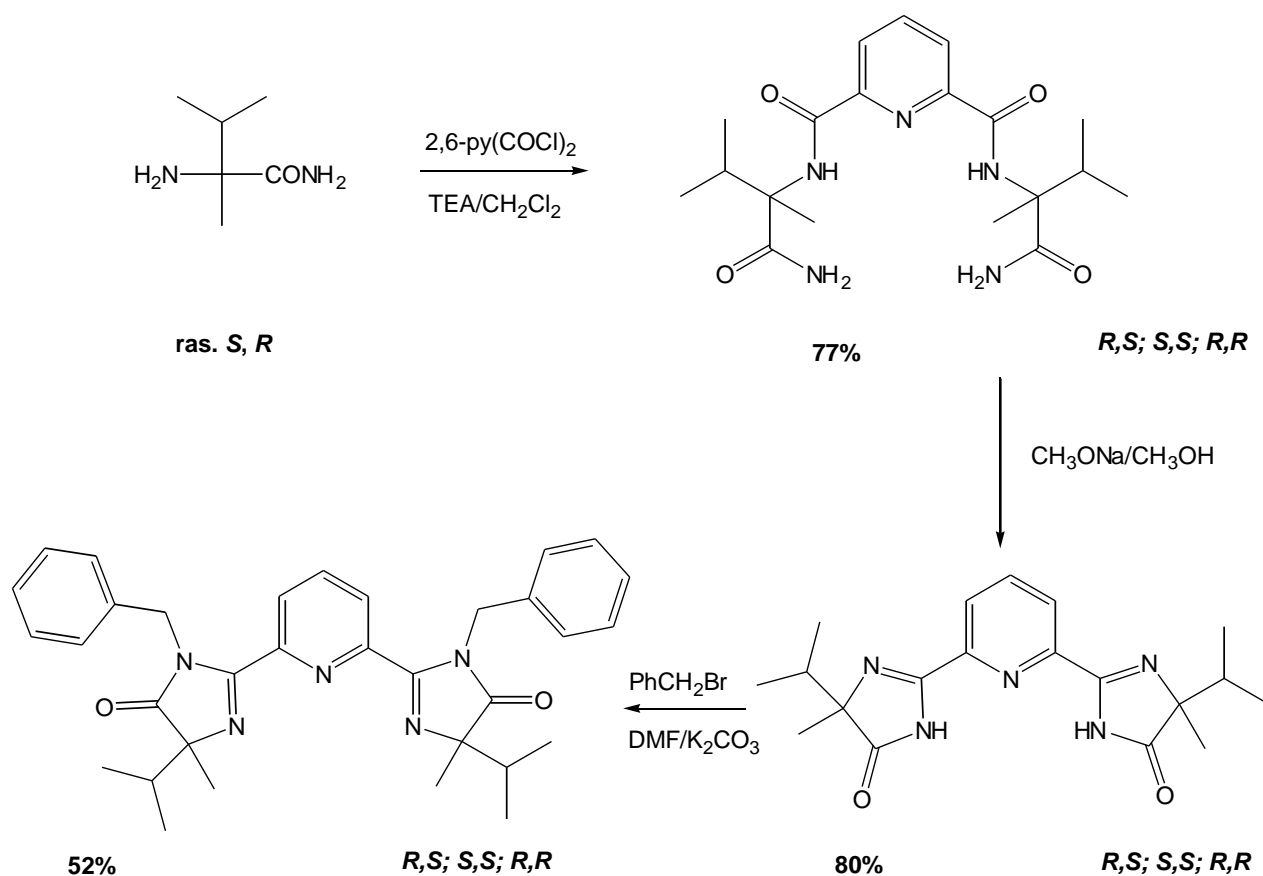
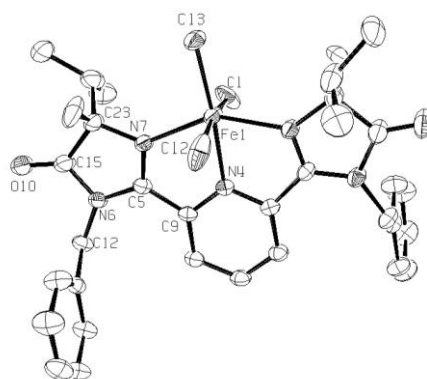
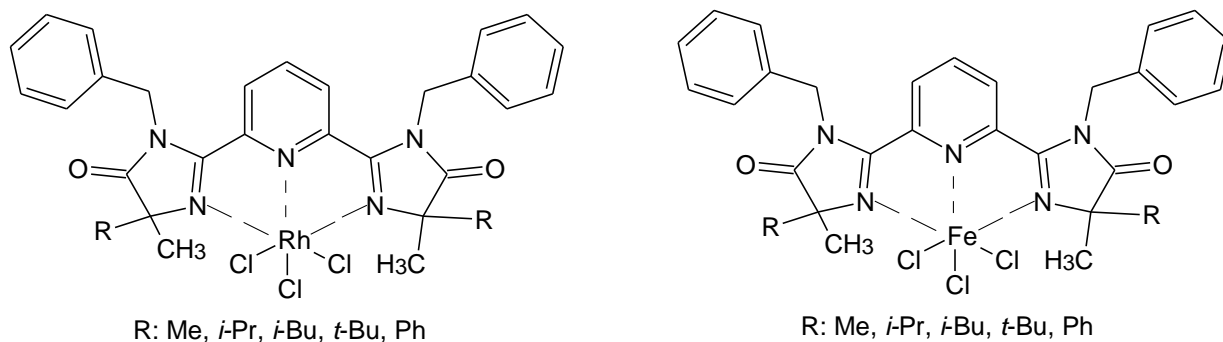


Schéma 34



Obr. 7

V další práci byly připraveny ligandy lišící se alkylskupinami v poloze 4 imidazolinonového skeletu (Obr. 8.). Jejich komplexy s chloridem rhoditým nebo s chloridem železitým byly využity jako vysoce účinné katalyzátory deallylačních reakcí diallylmalonátů a cyklizace 9-(2-chlorprop-2-en-1-yl)-9-(prop-2-en-1-yl)fluorene<sup>34a,b</sup> (Schéma 35).



Obr. 8

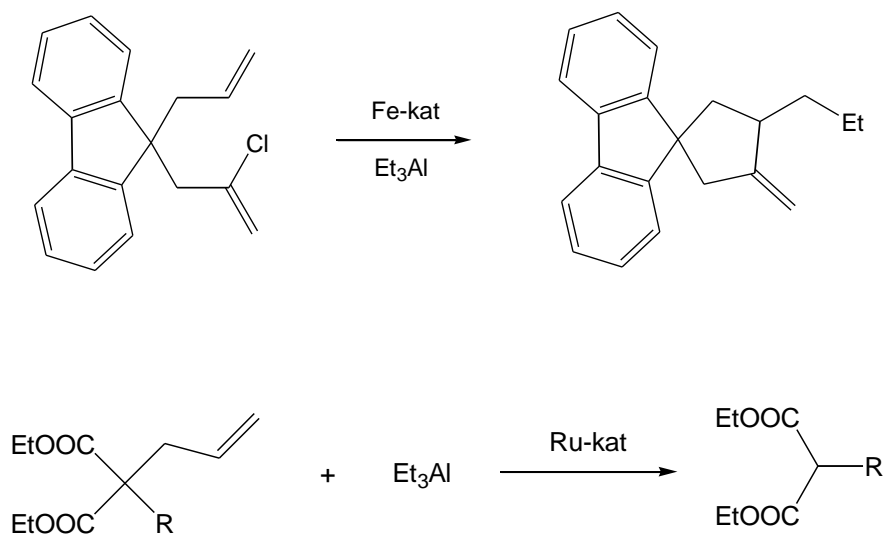
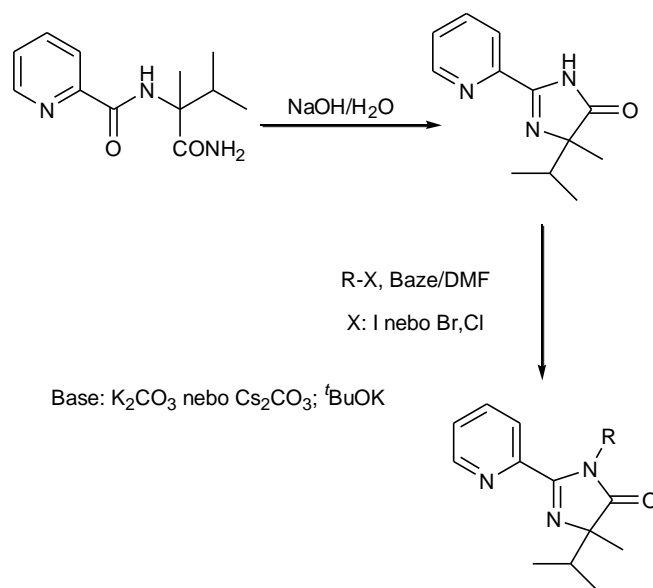


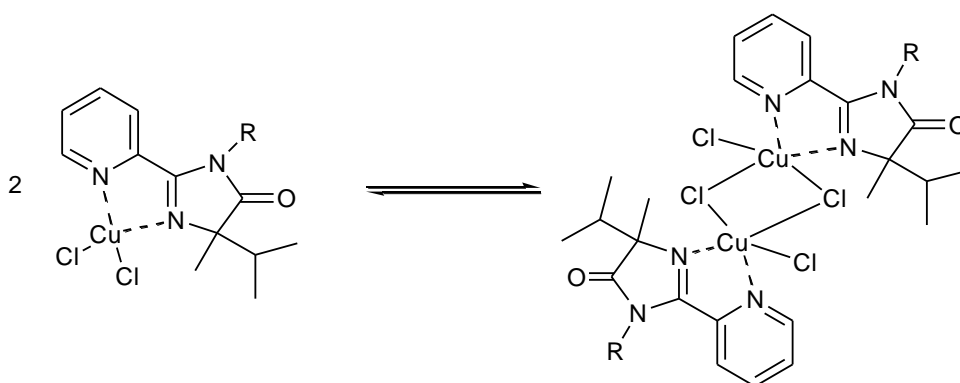
Schéma 35

V následující práci byly připraveny chirální opticky čisté *N,N*-bidentátní ligandy odvozené od substituovaných 2-(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on-2-yl)pyridinů, které byly charakterizovány <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spektroskopií popř. optickou otáčivostí (Schéma 36, 37).



R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-2-Py, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>.

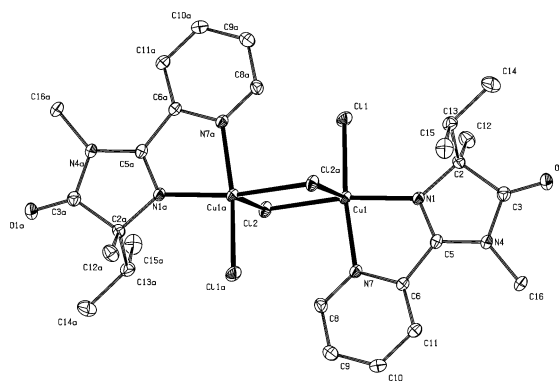
Schéma 36



R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-2-Py, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>

Schéma 37

Jejich Cu(II) komplexy byly charakterizovány elementární analýzou, <sup>1</sup>H NMR spektroskopií a MS. Pomocí rentgenostrukturní analýzy byla stanovena molekulární geometrie komplexu 2-(1-methyl-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on-2-yl)pyridinu s chloridem mědnatým. V komplexu je dimerní uspořádání dvou tetragonálních pyramid s terminálním a jedním můstkovým atomem chloru a dvěma dusíkovými atomy v podstavách pyramid. Vrcholy těchto pyramid tvoří zbylé můstkové chlorové atomy (Obr. 9).



Obr. 9

Připravené komplexy katalyzují Henryho reakci s celkovými výtěžky v rozmezí 41–81 %, maximální enantioselektivní přebytek činil 19%<sup>35a,b</sup> (Schéma 38).

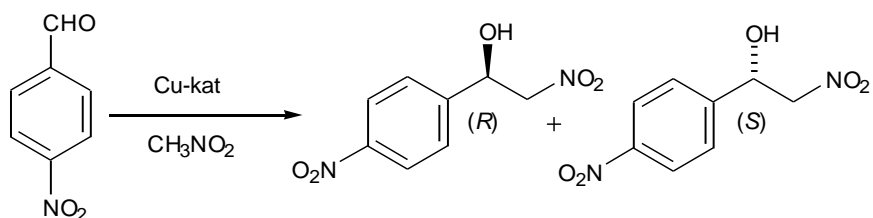


Schéma 38

Následně<sup>36</sup> byly připraveny a charakterizovány 2,6-bis(5-alkyl-1,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-on-2-yl)pyridiny (Schéma 39.)

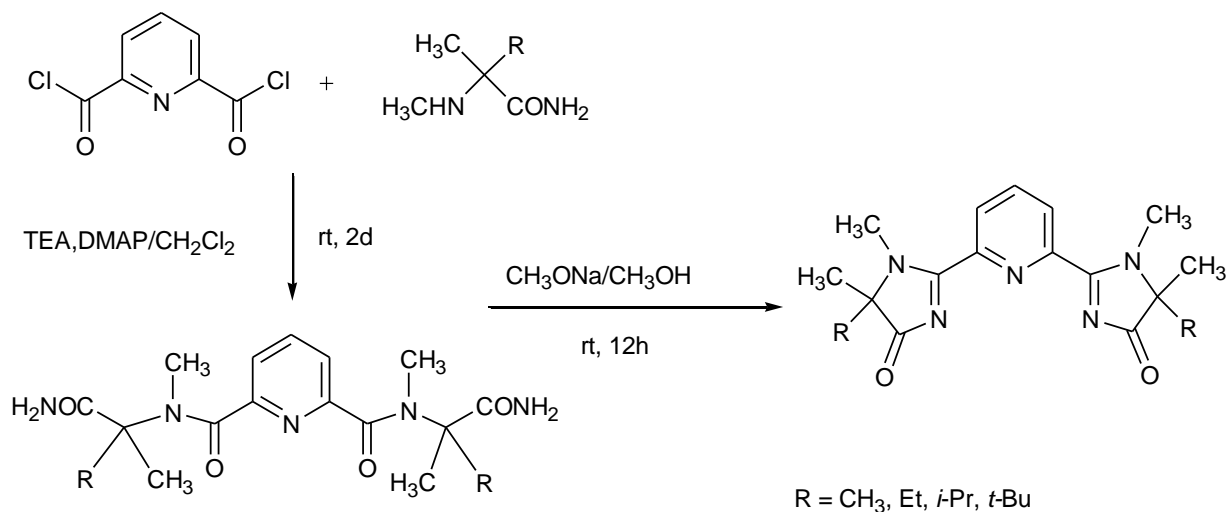
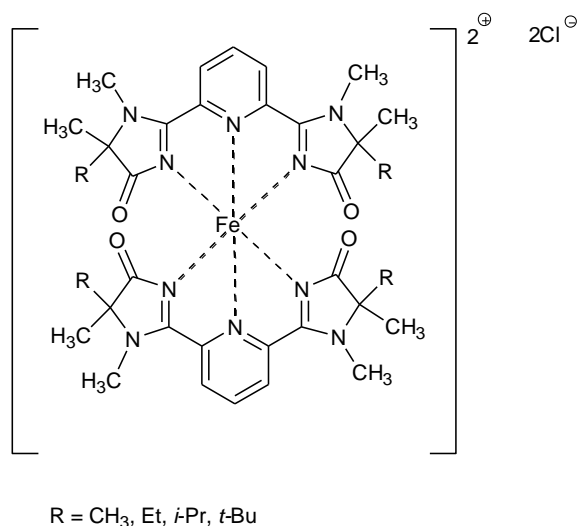


Schéma 39

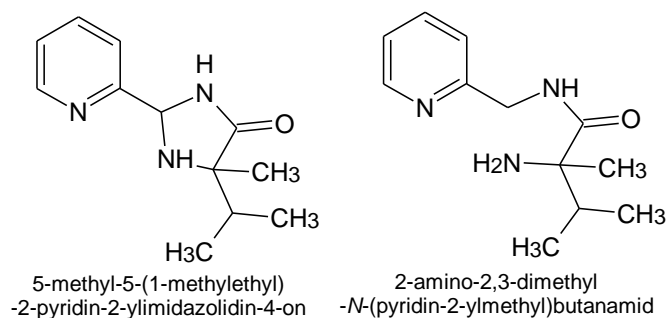
Bylo zjištěno, že tyto ligandy tvoří komplexy s chloridem železnatým. Komplexy byly izolovány a charakterizovány elementární analýzou a hmotnostní spektroskopií, přičemž bylo pomocí metody Jobových křivek stanoveno, že jak v pevné fázi, tak i vodném a methanolickeém roztoku koordinují dvě molekuly ligandu jeden centrální atom železnatého iontu (Obr. 10).



Obr. 10

Součástí této práce<sup>36</sup> bylo také studium kinetiky kyselě katalyzovaného rozpadu komplexu metodou stopped-flow. Rozpad (solvolýza) kineticky probíhá jako systém dvou následných reakcí. Byl zjištěn významný sterický vliv alkylsubstituentů v poloze 5 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-onového cyklu, jenž zpomaluje rozpad komplexu. Methylderivát solvolyzuje cca o dva řády rychleji než odpovídající *t*-butylderivát.<sup>36</sup>

Elektrochemické chování 4-methyl-4-(1-methylethyl)-2-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-5-onu bylo zkoumáno na rtuťové a na uhlíkových pastových elektrodách. Na základě polarografických, voltametrických a kulometrických měření byl navržen mechanismus elektrochemické redukce. Pomocí NMR spektroskopie byly stanoveny produkty elektrochemické redukce: 5-methyl-5-(1-methylethyl)-2-pyridin-2-ylimidazolilydin-4-on a 2-amino-2,3-dimethyl-*N*-(pyridin-2-yl)butanamid.<sup>37</sup> (Obr. 11)



Obr. 11

Dále byly připraveny *N,N*-bidentátní ligandy založené na substituovaném 2,2'-bis-(4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu) (Schéma 40).

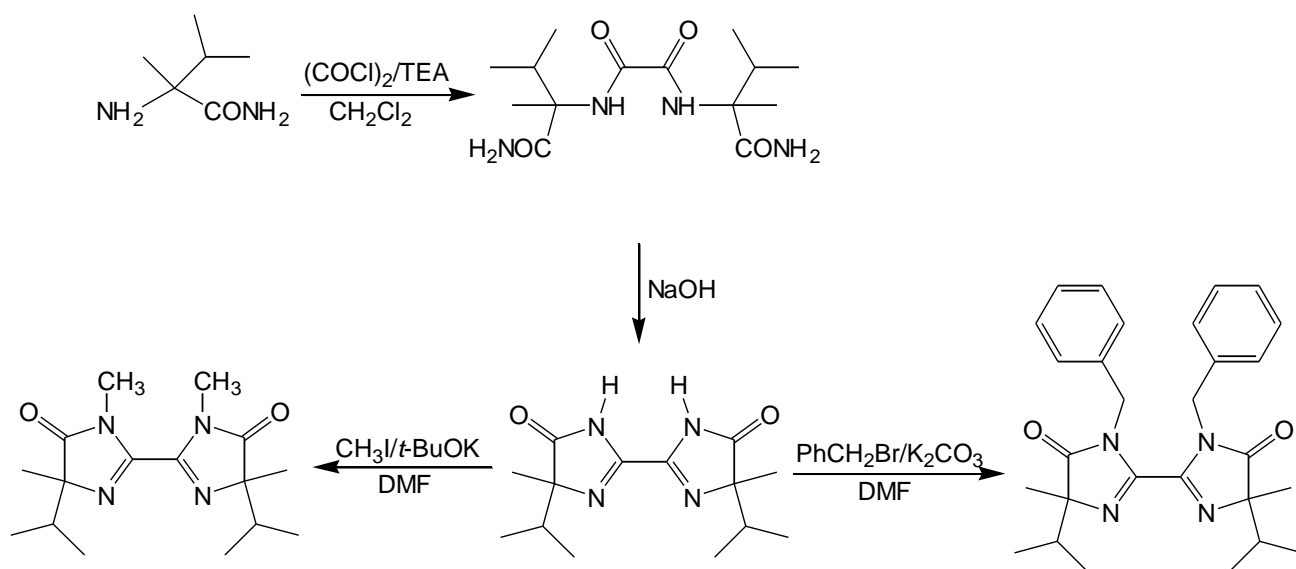
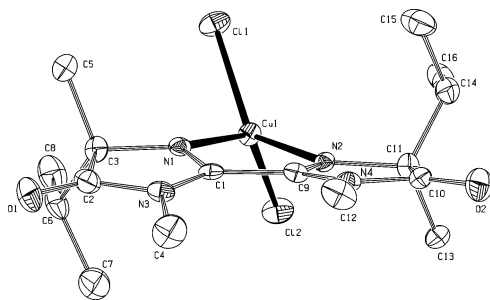


Schéma 40

Kvantově-chemickými výpočty bylo potvrzeno, že 2,2'-bis-(1-benzyl-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on není schopen tvořit komplexy s chloridem měďnatým vlivem torzního vytočení obou imidazolinonových kruhů způsobeným objemnými benzyl substituenty. Na druhé straně však v případě 2,2'-bis-(4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu byl připraven komplex s chloridem měďnatým, jehož struktura byla vypočtena pomocí kvantově-chemických a potvrzena rentgenostrukturní analýzou (Obr. 11).





Obr. 11

Katalytická inaktivita tohoto komplexu pro případ Henryho reakce byla vysvětlena tím, že komplex neumožňuje koordinaci dalších ligandů.<sup>38</sup>

Reakcí 3-chlorbenzo[*b*]thiofen-2-karbonyl chloridu s 2-alkyl-2-aminopropanamidy byla připravena série *N*-(2-karbamoyl-2-alkyl)-3-chlorbenzo[*b*]thiofen-2-karboxamidů jejichž cyklizací byly připraveny substituované 2-(3-chlorbenzo[*b*]thiofen-2-yl)-4-alkyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony. 2-(3-Chlorbenzo[*b*]thiofen-2-yl)-4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on a 2-(3-chlorbenzo[*b*]thiofen-2-yl)-1-benzyl-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on byly připraveny *N*-methylací a *N*-benzylací (Schéma 41).

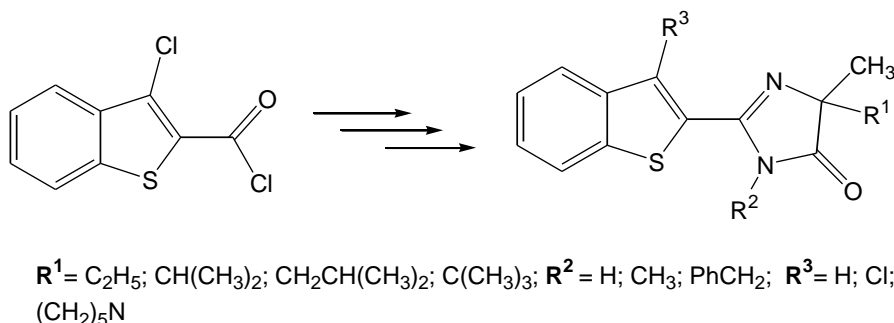


Schéma 41

Tyto dva alkylderiváty byly podrobeny Buchwald–Hartwigově reakci tj. substituci atomu chloru v poloze 3 piperidinem. Bylo zjištěno, že kromě očekávaného 2-[3-(1-piperidyl)benzo[*b*]thiofen-2-yl]-4-isopropyl-1,4-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu a 2-[3-(1-piperidyl)benzo[*b*]thiofen-2-yl]-1-benzyl-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu převažují produkty reduktivní dechlorace. Reduktivní dechlorace převažuje v případě použití butyl-di(1-adamantyl)fosfinu (BDAP).<sup>39</sup>

Chirální prekurzory (5-isopropyl-1,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-on-2-yl)pyridinů tj. (*R*)- a (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamidy byly připraveny reduktivní benzylací s následující reduktivní methylací (*R*)- a (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutamidů. V dalším kroku benzylskupina byla odstraněna hydrogenolýzou. Reduktivní benzylace probíhá chemoselektivně a na rozdíl od reduktivní methylace není doprovázena dibenzylací ani při použití přebytku benzaldehydu (Schéma 42).

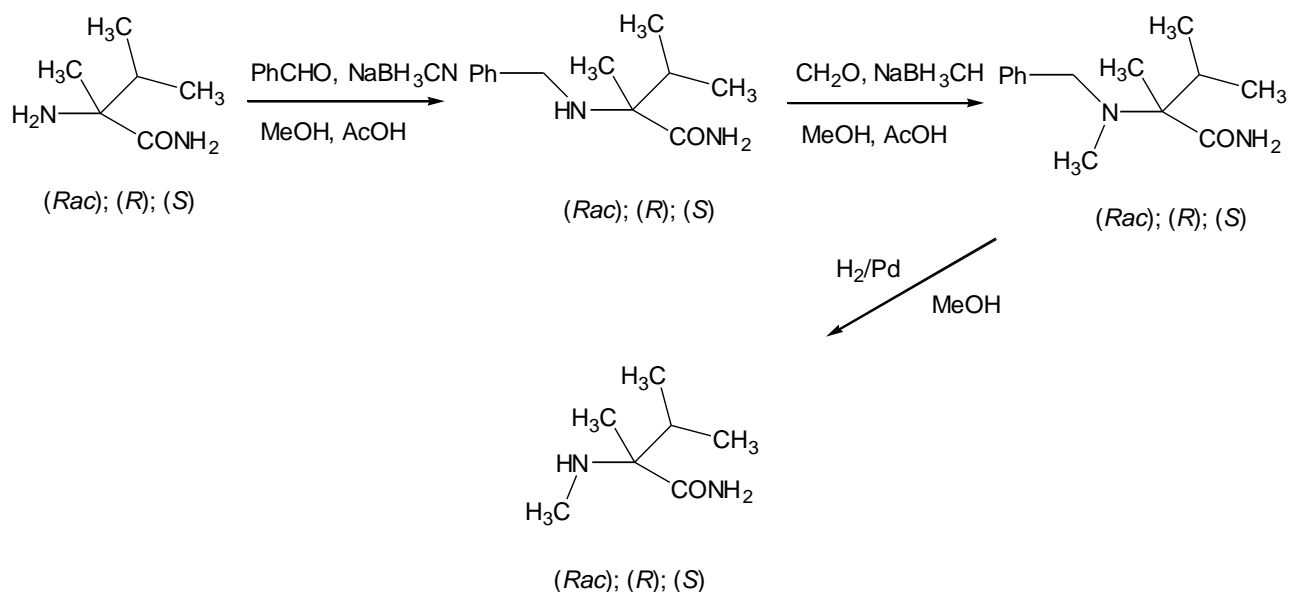


Schéma 42

Acylování připravených (*R*)- a (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamidů pikolinovou kyselinou s následující cyklizací byly připraveny (*R*)- a (*S*)-(5-isopropyl-1,5-dimethyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-on-2-yl)pyridiny (Schéma 43).

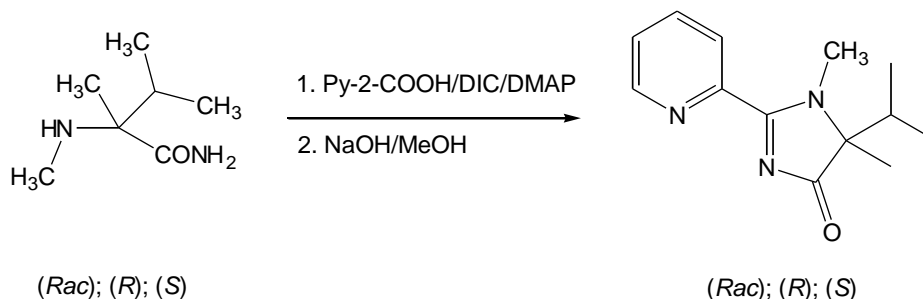


Schéma 43

Jejich komplexy s měďnými solemi katalyzují Kharash–Sosnovsky allylovou oxidaci s celkovým výtěžkem 99% avšak se zanedbatelnou enantioselektivitou.<sup>40</sup>

## CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

Cílem předložené disertační práce bylo syntéza, charakterizace a studium katalytických vlastností heterocyklických sloučenin odvozených od substituovaných 2-amino-2,2-dialkylpropanamidů. Předmětem první části disertační práce bylo připravit nové deriváty (*S*)-prolinu které ve své molekule obsahují alespoň dvě amidické funkční skupiny s cílem modifikovat základní skelet (*S*)-prolinu při využití snadno dostupných prekurzorů substituovaných 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů. Dalším cílem práce bylo prověřit možnost přípravy opticky čistých derivátů (*S*)-prolinu s navázaným 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onovým skeletem jako cyklické varianty amidů aminokyselin s ohledem na jejich aplikaci v organokatalýze aldolizačních reakcí.

Ve druhé části práce bylo cílem připravit a charakterizovat opticky čisté substituované 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony a jejich Cu<sup>2+</sup> komplexy a prověřit možnou aplikaci komplexů jako enantioselektivních katalyzátorů pro *Henryho* reakci. Navržené ligandy strukturně obměnit polohou a v některých případech i počtem methylskupin navázaných k imidazolidin-4-onovému cyklu a sledovat vliv těchto změn na katalytickou aktivitu jednotlivých komplexů.

## ZVOLENÉ METODY ZPRACOVÁNÍ

K dosažení deklarovaných cílů výzkumu byly využity experimentální techniky dostupné na Ústavu organické chemie a technologie a na dalších fakultních pracovištích. Základním přístrojem je NMR spektrometr Bruker AVANCE 400 určený k charakterizaci nově syntetizovaných sloučenin pomocí <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR, k další charakterizaci bylo využito servisního pracoviště elementární analýzy a spektrometru FT-IR-Perkin Elmer Spectrum BX. Dále byl využit plynový chromatograf v kombinaci s hmotnostním spektrometrem v systému Agilent 5973Network MSD umožňující analyzovat složení směsí organických látek a zároveň je identifikovat pomocí MS spekter. K charakterizaci opticky čistých látek byl využit polarimetr Perkin Elmer Model 341 a dostupné chromatografické kolony s chirálním náplní v HPLC sestavě Ecom. UV-VIS spektrofotometr Hewlett Packard HP 8452A diode array byl využit ke sledování průběhu některých reakcí. Ke stanovení absolutní konfigurace byl využit čtyřkruhového *RTG*-difraktometru Bruker Nonius Kappa CCD určeného pro analýzu monokrystalů a určení totální struktury sloučenin.

## 2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

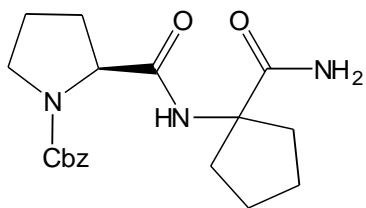
Všechny komerčně dostupné chemikálie byly zakoupeny od Firmy Sigma Aldrich nebo Acros. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu ( $\text{SiO}_2$  60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na hliníkových destičkách potažených silikagelem ( $\text{SiO}_2$  60 F254 (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm).  $^1\text{H}$ - a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji Bruker AVANCE III 400 při frekvencích 400.13 resp. 100.62 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm vůči standardu  $\text{Me}_4\text{Si}$  ( $\text{CDCl}_3$  a  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta = 0.00$ ). Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard ( $\text{CDCl}_3 - 77.00$ ,  $\text{DMSO-}d_6 - 39.60$ ,  $\text{CD}_3\text{CN} - 1.96$  a  $1.79$  ppm pro  $^1\text{H}$ - resp.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra). Interakční konstanty ( $J$ ) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), bs (široký singlet), vbs (velmi široký singlet), d (dublet), t (triplet), q (kvartet) a m (multiplet). Pro přiřazení signálů byly použity další NMR metody, jako jsou  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC, 1D NOESY spektra. Optická otáčivost byla měřena na přístroji Perkin Elmer Polarimeter Model 341 se sodíkovou a rtuťovou výbojkou, koncentrace  $c$  je uvedena v g/100 ml rozpouštědla. Hmotnostní spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25  $\mu\text{m}$ ) opatřeného hmotnostním detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). Krystalografická data byla naměřena na difraktometru Nonius KappaCCD s plošným detektorem,  $\text{MoK}\alpha$  zdrojem a grafitovým monochromátorem, a to na skleněném vlákne v inertním oleji, při vlnové délce 0,71073 Å a 150K. Struktury byly vyřešeny přímými metodami (SIR92). Při upřesňování pomocí metody SHELXL97<sup>59</sup> ( $F^2$  metodu nejmenších čtverců) byly použity všechny reflexe. Těžké atomy byly upřesněny anizotropicky. Vodíkové atomy byly většinou lokalizovány na diferenční Fourierově mapě, avšak pro přesné vyřešení krystalové struktury byly všechny vodíkové atomy přepočítány do ideálních pozic (riding model) podle přiřazených teplotních faktorů  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}$  pro arylové skupiny a  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5 U_{\text{eq}}$  pro alifatické skupiny s délkami vazeb C-H = 0.96 Å, 0.97, 0.98 a 0.93 Å pro methyl, methylen, methin a vodíkové atomy aromatických kruhů, respektive 0.86 Å pro N-H vazby a 0.82 Å pro OH vazby. Korekce na absorpci byly provedeny za použití Gaussovské integrace z tvaru krystalu.

## 2.1 Syntéza derivátů 2-substituovaných-(S)-pyrrolidinu, imidazolidin-4-onu, imidazol-4-onu

### 2.1.1 Obecná metoda přípravy chráněných (S)-prolinamidů 1a-g

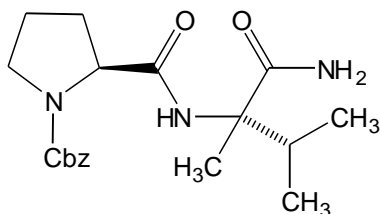
K roztoku *N*-chráněného (S)-prolinu (10 mmol) a TEA (1,40 ml, 10 mmol) v suchém DCM (50 ml) byl přikapán roztok ethylchlorformiátu (0,95 ml; 10 mmol) v suchém DCM (10 ml). Po 30 min byl přidán roztok příslušného aminoamidu (10 mmol) v suchém DCM (10 ml) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po 5 hodinách byla směs promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného (1 × 10 ml) a vodou (2 × 20 ml). Po vysušení (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) bylo rozpouštědlo za vakua odpařeno a zbytek byl krystalizován z vhodných rozpouštědel.

#### 1-Cbz-*N*-(1-Karbamoylcyklopentyl)-(S)-prolinamid (1a)



Výtěžek: 3,01g (86%); b.t.: 158–159 °C (ethyl-acetát/hexan);  $[\alpha]_D^{20} = -72.2^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): dva rotamery,  $\delta$  8.24 (s, 1H, *NH*), 8.04 (s, 1H, *NH*), 7.34-7.31 (m, 10H, 2×*Ar*), 6.91-6.89 (m, 2H, *NH*<sub>2</sub>), 6.85 (s, 1H, *NH*<sub>2</sub>), 6.60 (s, 1H, *NH*<sub>2</sub>), 5.12-4.92 (m, 4H, 2×*CH*<sub>2</sub>), 4.27-4.24 (m, 2H, 2×*CH*), 4.19-4.165 (m, 2H, 2×*CH*), 3.48-3.33 (m, 4H, 2×*CH*<sub>2</sub>), 2.18-2.02 (m, 4H), 2.00-1.71 (m, 12H), 1.69-1.42 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  176.1, 175.5, 171.8, 154.3, 153.7, 136.8, 136.7, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 66.1, 65.8, 59.9, 59.0, 47.1, 46.6, 37.1, 36.3, 35.4, 30.9, 29.5, 24.2, 24.1, 23.9. Elementární analýza pro C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: Vypočteno (%): C, 63.49; H, 7.01; N, 11.69. Nalezeno (%): C, 63.52; H, 6.95; N, 11.72.

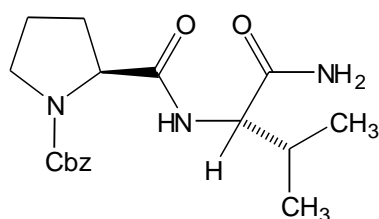
#### 1-Cbz-*N*-[(1*S*)-1-Karbamoyl-1,2-dimethylpropyl]-(S)-prolinamid (1b)



Výtěžek: 2,82g (78%); b.t.: 67–69 °C (propan-2-ol/voda);  $[\alpha]_D^{20} = -54.7^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): dva rotamery,  $\delta$  7.60-7.58 (m, 2H, 2×*NH*), 7.37-7.31 (m, 10H, 2×*Ar*), 7.00-6.91 (m, 4H, 2×*NH*<sub>2</sub>), 5.09-5.02 (m, 4H, 2×*CH*<sub>2</sub>), 4.34-4.32 (m, 1H, *CH*), 4.26-4.25 (m, 1H, *CH*), 3.52-3.25 (m, 4H), 2.19-1.97 (m, 4H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.33 (s,

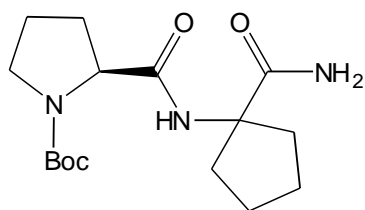
3H,  $CH_3$ ), 1.26 (s, 3H,  $CH_3$ ), 0.93-0.75 (m, 12H,  $2 \times iPr-CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  174.9, 171.5, 171.0, 156.3, 153.8, 136.9, 136.8, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 65.9, 65.7, 62.4, 62.3, 60.2, 59.4, 47.1, 46.5, 33.7, 33.6, 30.8, 29.3, 23.9, 22.9, 17.7, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.8; Elementární analýza pro  $C_{19}H_{27}N_3O_4$ : Vypočteno (%): C, 63.14; H, 7.53; N, 11.63. Nalezeno (%): C, 63.18; H, 7.48; N, 11.67.

### 1-Cbz-N-[(1S)-1-Karbamoyl-2-methylpropyl]-(S)-prolinamid (1c)



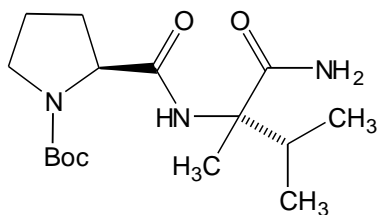
Výtěžek: 2,57g (74%); b.t.: 192–193 °C (propan-2-ol/voda);  $[\alpha]_D^{20} = -68.3^\circ$  ( $c$  1,  $CH_3OH$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): dva rotamery,  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, NH), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, NH), 7.43-7.26 (m, 12H,  $2 \times Ar$  a  $2 \times Val-NH$ ), 7.07 (m, 2H, Val-NH), 5.12-4.95 (m, 4H,  $2 \times CH_2$ ), 4.42-4.39 (m, 2H,  $2 \times CH$ ), 4.16-4.12 (m, 2H,  $2 \times CH$ ), 3.52-3.31 (m, 4H), 2.19-1.73 (m, 10H), 0.88-0.74 (m, 12H,  $2 \times iPr-CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  172.9, 171.9, 171.6, 154.1, 153.8, 137.0, 136.9, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 65.8, 65.7, 59.7, 59.0, 57.3, 47.1, 46.5, 31.3, 30.5, 30.4, 30.3, 29.8, 19.3, 19.1, 17.9; Elementární analýza pro  $C_{18}H_{25}N_3O_4$ : Vypočteno (%): C, 62.23; H, 7.25; N, 12.10. Nalezeno (%): C, 62.19; H, 7.31; N, 12.01.

### 1-Boc-N-(1-Karbamoylcyklopentyl)-(S)-prolinamid (1d)



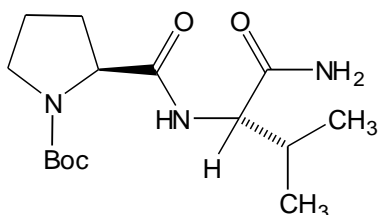
Výtěžek: 2,35g (81%); b.t.: 116–118 °C (ethylacetát/hexan);  $[\alpha]_D^{20} = -68.9^\circ$  ( $c$  1,  $CH_3OH$ );  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): dva rotamery,  $\delta$  8.15 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, NH), 6.94 (bs, 2H,  $NH_2$ ), 6.89 (s, 1H,  $NH_2$ ), 6.64 (s, 1H,  $NH_2$ ), 4.09-4.04 (m, 2H,  $2 \times CH$ ), 3.34-3.23 (m, 4H,  $2 \times CH_2$ ), 2.19-1.96 (m, 4H), 1.95-1.81 (m, 8H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.51 (m, 8H), 1.39 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ), 1.34 (s, 9H,  $(CH_3)_3C$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  176.7, 176.1, 172.8, 172.7, 154.6, 153.8, 79.6, 78.9, 66.6, 66.5, 60.0, 59.7, 47.2, 47.0, 37.9, 37.0, 35.9, 35.8, 31.3, 29.8, 28.6, 28.5; Elementární analýza pro  $C_{16}H_{27}N_3O_4$ : Vypočteno (%): C, 59.06; H, 8.36; N, 12.91. Nalezeno (%): C, 59.11; H, 8.32; N, 12.85.

### 1-Boc-N-[(1S)-1-Karbamoyl-1,2-dimethylpropyl]-(S)-prolinamid (1e)



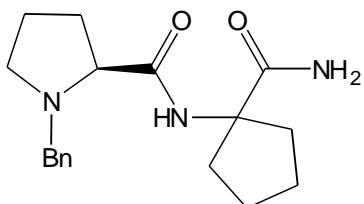
Výtěžek: 2,71g (83%); b.t.: 92–94 °C (ethyl-acetát/hexan);  $[\alpha]_D^{20} = -51.0^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): dva rotamery,  $\delta$  7.53-7.47 (m, 2H, 2×NH), 7.03-6.98 (m, 4H, 2×NH<sub>2</sub>), 4.14-4.13 (m, 1H, CH), 4.12-4.11 (m, 1H, CH), 3.29-3.21 (m, 4H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 6H), 1.40-1.33 (m, 24H, 2×CH<sub>3</sub> a 2×(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.87-0.81 (m, 12H, 2×iPr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  174.8, 172.0, 171.0, 154.1, 153.2, 78.9, 78.2, 62.4, 62.1, 59.9, 59.5, 46.6, 46.4, 33.8, 33.5, 30.8, 30.6, 28.8, 27.9, 23.9, 22.9, 18.0, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8; Elementární analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: Vypočteno (%): C, 58.69; H, 8.93; N, 12.83. Nalezeno (%): C, 58.73; H, 8.85; N, 12.75.

### 1-Boc-N-((1S)-1-Karbamoyl-2-methylpropyl)-(S)-prolinamid (1f)



Výtěžek: 2,79g (89%); b.t.: 87–90 °C (ethyl-acetát/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -74.7^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): dva rotamery,  $\delta$  7.64-7.59 (m, 2H, NH), 7.42-7.38 (m, 2H, NH), 7.07 (s, 2H, NH), 4.23-4.21 (m, 2H, CH), 4.14-4.10 (m, 2H, CH), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.89-1.69 (m, 6H), 1.40-1.250 (m, 18H, 2×(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.89-0.84 (m, 12H, 2×iPr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  172.8, 172.1, 171.6, 153.9, 153.3, 78.7, 78.4, 59.4, 59.3, 57.3, 57.1, 46.6, 46.5, 31.1, 30.5, 29.2, 28.0, 27.9, 23.9, 22.9, 19.3, 19.2, 18.0, 17.6; Elementární analýza pro C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.49; H, 8.68; N, 13.41. Nalezeno (%): C, 57.55; H, 8.57; N, 13.49.

### 1-Bn-N-[(1S)-1-Karbamoylcyklopentyl]-(S)-prolinamid (1g)



Výtěžek: 2,74g (87%); b.t.: 93–95 °C (ethyl-acetát/hexan);  $[\alpha]_D^{20} = -32.1^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75 (s, 1H, NH), 7.42-7.35 (m, 4H, ArH), 7.31-7.28 (m, 1H, ArH), 6.93 (s, 1H, NH), 6.85 (s, 1H, NH), 3.94-3.90

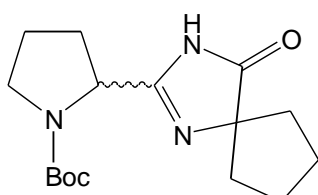


(m, 1H,  $CH_2$ ), 3.52-3.44 (m, 2H,  $CH_2$  a  $CH$ ), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.69-1.56 (m, 4H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  175.5, 173.0, 139.0, 128.7, 128.4, 127.2, 67.0, 35.8, 58.7, 53.4, 36.6, 35.5, 29.6, 24.0, 23.9, 23.4; Elementární analýza pro  $C_{18}H_{25}N_3O_2$ : Vypočteno (%): C, 68.54; H, 7.99; N, 13.32. Nalezeno (%): C, 68.60; H, 8.05; N, 13.45.

### 2.1.2 Obecná metoda cyklizace chráněných (S)-prolinamidů **1d,g**

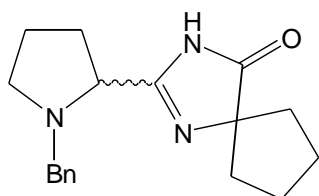
Výchozí látka **1d** nebo **1g** (3,0 mmol) byla refluxována v methanolickém roztoku methanolátu sodného (20 ml,  $1,5 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ ). Po 2 hodinách bylo rozpouštědlo odpařeno a odparek byl rozpuštěn ve vodě (20 ml). Vodný roztok byl neutralizován pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové na  $\text{pH} \approx 7$ . Následně byl produkt extrahován DCM ( $4 \times 20 \text{ ml}$ ) a po vysušení ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) byla organická fáze odpařena. Zbytek byl krystalizován ze směsi ethyl-acetát / hexan.

#### (±)-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**2d**)



Výtěžek: 0,85g (92%); b.t.: 151–153 °C (ethyl-acetát/hexan);  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): dva rotamery,  $\delta$  10.28 (vbs, 2H,  $NH$ ), 4.54-4.47 (m, 2H,  $2 \times CH$ ), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.31-2.14 (m, 2H), 1.94-1.69 (m, 22H), 1.41-1.33 (m, 18H,  $2 \times (CH_3)_3C$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  186.8, 185.5, 169.1, 153.5, 152.7, 79.1, 74.6, 74.4, 55.3, 55.0, 46.4, 36.8, 36.3, 31.3, 30.2, 27.9, 25.3, 23.9, 23.1; Elementární analýza pro  $C_{16}H_{25}N_3O_3$ : Vypočteno (%): C, 62.52; H, 8.20; N, 13.67. Nalezeno (%): C, 62.48; H, 8.14; N, 13.73.

#### (±)-2-(1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**2g**)



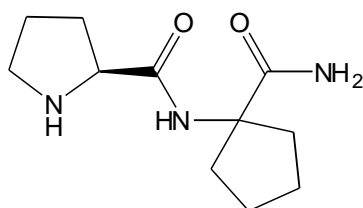
Výtěžek: 0,72g (81%); b.t.: 140–141 °C (ethyl-acetát/hexane);  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.67 (s, 1H,  $NH$ ), 7.32-7.19 (m, 5H,  $ArH$ ), 3.75-3.72 (m, 1H,  $CH_2$ ), 3.44-3.58 (m, 2H,  $CH_2$  a  $CH$ ), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 8H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  187.2, 162.9, 138.7, 128.7, 128.0, 126.9, 76.9, 63.1, 57.7, 53.3, 36.9, 36.6, 28.9, 25.5, 25.4, 22.7; Elementární analýza

pro C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 72.70; H, 7.80; N, 14.13. Nalezeno (%): C, 72.71; H, 7.71; N, 14.21.

### 2.1.3 Obecná metoda syntézy *N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(S)-prolinamidů **3a-c**

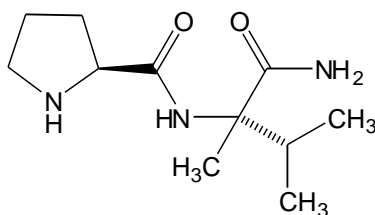
Roztok odpovídajícího Cbz-chráněného (S)-prolinamidu (**1a-c**) (7,5 mmol) a 5% Pd/C (0,25g) v 50 ml metanolu byla míchána v za mírného přetlaku vodíku při laboratorní teplotě. Po 12 h byla suspenze byla zfiltrována přes křemelinu a produkt byl izolován po odpaření metanolu.

#### *N*-(1-Karbamoylcyklopentyl)-(S)-prolinamid (**3a**)



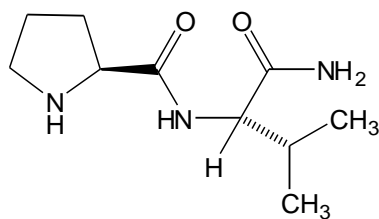
Výtěžek: 1,60g (95%); b.t.: 174–176 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -45.4^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.93 (s, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 3.47 (dd, 1H, *J* = 8.4Hz, *J* = 5.4 Hz, CH), 2.81-2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 3H), 1.66-1.55 (m, 7H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  175.5, 174.0, 65.5, 60.2, 46.5, 36.2, 35.6, 30.0, 25.7, 23.7; Elementární analýza pro C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: Vypočteno (%): C, 58.64; H, 8.50; N, 18.65. Nalezeno (%): C, 58.58; H, 8.54; N, 18.71.

#### *N*-[(1S)-1-Karbamoyl-1,2-dimethylpropyl]-(S)-prolinamid (**3b**)



Výtěžek: 1,56g (92%); b.t.: 202–205 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -48.5^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.34 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 3.48 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.1 Hz, CH), 3.34 (bs, 1H, NH), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85-0.81 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  174.9, 173.6, 61.5, 60.8, 46.5, 34.4, 30.2, 25.8, 18.1, 17.2, 17.1; Elementární analýza pro C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: Vypočteno (%): C, 58.12; H, 9.31; N, 18.49. Nalezeno (%): C, 58.07; H, 9.26; N, 18.54.

### ***N*-[(1*S*)-1-Karbamoyl-2-methylpropyl]-(*S*)-prolinamid (3c)**

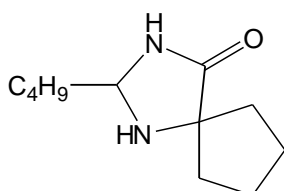


Výtěžek: 1,54g (94%); b.t.: 127–130 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -54.2^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.11 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, *NH*), 7.55 (s, 1H, *NH*<sub>2</sub>), 7.12 (s, 1H, *NH*<sub>2</sub>), 4.15(dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, *CH*), 3.59 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.9 Hz, *CH*), 3.45 (bs, 1H, *NH*), 2.95–2.89 (m, 1H), 2.79–2.74 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.62–1.58 (m, 2H), 0.84 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, *CH*<sub>3</sub>), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, *CH*<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  174.1, 172.9, 60.3, 56.3, 46.9, 31.4, 30.8, 26.0, 19.5, 17.6; Elementární analýza pro C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.32; H, 8.98; N, 19.70. Nalezeno (%): C, 56.26; H, 8.88; N, 19.76.

#### **2.1.4 Obecná metoda přípravy imidazolidin-4-onů 4a–g**

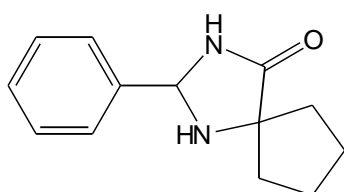
Směs 1-aminocyklopentan-karboxamidu (4,35 g; 34 mmol) nebo (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu (4,40 g; 34 mmol) a odpovídajícího aldehydu (37 mmol) v methanolu (20 ml) byla refluxována s přidavkem kapky kyseliny octové po dobu 12 h. Po odpaření methanolu byl odparek krystalizován z vhodného rozpouštědla.

#### **2-Butyl-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (4a)**



Výtěžek: 6,3 g (96%); b.t.: 72–74 °C (hexan). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.13 (s, 1H, *NH*), 4.23 (t, 1H, *J* = 6 Hz, *CH*), 1.82–1.88 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 1.64–1.55 (m, 6H, (*CH*<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.54–1.36 (m, 2H, *CH*<sub>2</sub>), 1.32–1.25 (m, 4H, (*CH*<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.87–0.85 (m, 3H, *CH*<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  182.0, 69.2, 68.5, 37.5, 36.5, 36.1, 26.7, 25.2, 25.1, 22.4, 13.7; Elementární analýza pro C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O: Vypočteno (%): C, 67.31; H, 10.27; N, 14.27; Nalezeno (%): C, 67.22; H, 10.38; N, 14.58.

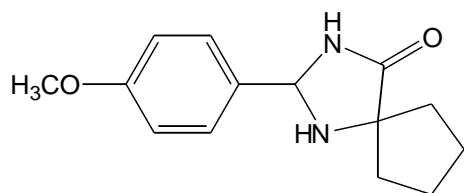
#### **2-Fenyl-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (4b)**



Výtěžek 2,49g (79%); b.t.: 136–138 °C (ethyl-acetát/hexan); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,55 (s, 1H, *NHCO*), 7.44–7.30 (m, 5H, *ArH*), 5.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, *CH*), 3.13 (d, *J* =

8.0 Hz, 1H, *NH*), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.76-1.49 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.3, 142.1, 128.5, 128.4, 127.0, 69.7, 68.9, 37.2, 36.4, 25.2, 25.1; EI-MS:  $m/z$  216, 187, 173(100%), 144, 106, 84. Elementární analýza pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : Vypočteno (%): C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95. Nalezeno (%): C, 72.01; H, 7.59; N, 13.12

### 2-(4-Methoxyfenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (4c)



Výtěžek 1,47g (81%); b.t.: 182–183 °C (ethyl-acetát);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.44 (s, 1H, *NHCO*),

7.31-7.29 (m, 2H, *ArH*), 6.90-6.88 (m, 2H, *ArH*),

5.27 (s, 1H, *CH*), 3.71 (s, 3H, *OCH*<sub>3</sub>), 1.87-1.82 (m,

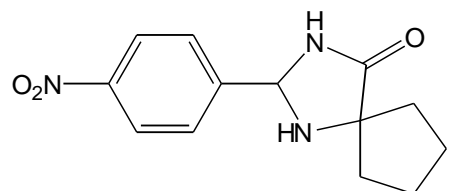
1H), 1.70-1.47 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.0, 159.4, 133.7, 128.1, 113.7, 69.1, 68.7, 55.2, 36.7, 36.1, 24.9; EI-MS:  $m/z$

246, 217, 203(100%), 134, 121, 84. Elementární analýza pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : Vypočteno (%):

C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37. Nalezeno (%): C, 68.45; H, 7.51; N, 11.50.

### 2-(4-Nitrofenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (4d)



Výtěžek 0,92g (53%); b.t.: 178–180 °C (ethyl-acetát);

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.71 (s, 1H, *NHCO*),

8.22-8.20 (m, 2H, *ArH*), 7.66-7.64 (m, 2H, *ArH*), 5.46

(d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, *CH*), 3.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, *NH*),

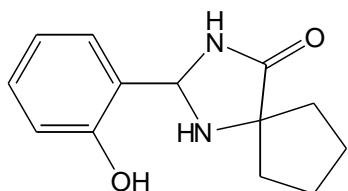
1.76-1.58 (m, 7H), 1.42-1.39 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  180.0, 150.0, 147.4, 128.2, 123.6, 68.5, 68.4, 37.6, 36.5, 25.0, 24.9; EI-MS:

$m/z$  261, 232, 218(100%), 151, 105, 84. Elementární analýza pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : Vypočteno

(%): C, 59.76; H, 5.79; N, 16.08. Nalezeno (%): C, 60.02; H, 5.95; N, 16.25.

### 2-(2-Hydroxyfenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (4e)



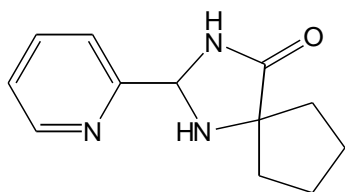
Výtěžek 3,15g (83%); b.t.: 179–181 °C (ethyl-acetát);  $^1\text{H}$

NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.96 (br, 1H, *OH*), 8.51 (s, 1H,

*NHCO*), 7.23 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, *ArH*), 7.14 (t,  $J = 7.5$  Hz,

1H, ArH), 6.80-6.75 (m, 2H, ArH), 5.60 (s, 1H, CH), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.80-1.59 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.5, 156.4, 129.2, 127.7, 125.1, 118.6, 115.9, 67.9, 66.3, 36.8, 35.6, 24.8, 24.6; EI-MS: *m/z* 232, 188, 171(100%), 113, 77, 44. Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Vypočteno (%): C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06. Nalezeno (%): C, 67.35; H, 7.11; N, 12.31.

### 2-(Pyridin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (4f)

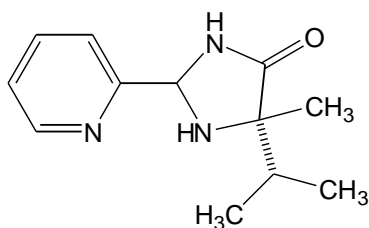


Výtěžek 1,62g (80%); b.t.: 109–111 °C (ethyl-acetát/hexan);

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.56-8.54 (m, 2H, PyH a NH), 7.85-7.82 (m, 1H, PyH), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, PyH), 7.37-7.34 (m, 1H, ArH), 1.91-1.87 (m, 1H), 5.38 (s, 1H, CH), 1.72-1.62 (m, 6H), 1.55-1.48 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.9, 159.9, 149.0, 137.3, 123.7, 121.7, 70.4, 68.4, 37.5, 36.7, 36.7, 24.9; EI-MS: *m/z* 217, 188, 174(100%), 145, 107, 79. Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 66.34; H, 6.96; N, 13.34. Nalezeno (%): C, 66.21; H, 6.85; N, 13.22.

### (5S)-4-Isopropyl-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (4g)

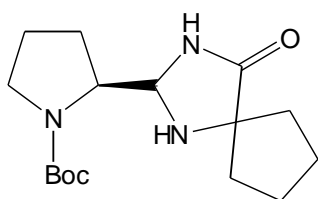


Výtěžek 1,51g (74%); b.t.: 113-118 °C (ethyl-acetát/hexan);

$[\alpha]_D^{20} = -14.2^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) dva diastereoisomery: δ 8.45-8.48 (m, 2H, PyH), 8.37 (s, 1H, NHCO), 8.25 (s, 1H, NHCO), 7.65-7.62 (m, 2H, PyH), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, PyH), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, PyH),

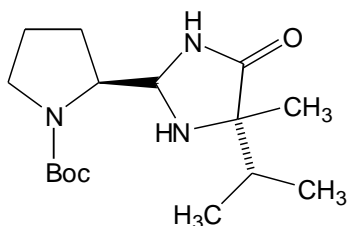
7.18-7.15 (m, 2H, PyH), 5.56 (s, 1H, CH), 5.48 (s, 1H, CH), 2.95 (br, 2H, NH), 1.91-1.83 (m, 2H, 2×CH), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99-0.80 (m, 12H, 2×*i.Pr*); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.8, 180.5, 158.9, 158.7, 149.1, 148.9, 136.9, 136.8, 123.4, 123.3, 121.0, 71.0, 69.6, 64.7, 64.6, 34.5, 33.1, 23.2, 21.6, 17.6, 17.5, 16.7, 16.6; EI-MS: *m/z* 219, 204, 176(100%), 133, 107, 92, 42 Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (219): Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.38; H, 7.56; N, 19.51.

**[(2*S*)-1-Boc-2-pyrrolidin-2-yl]-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (6a)**



Výtěžek: 7,45g (71%); b.t.: 128–130 °C (cyklohexan);  $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR dva diastereoizomery (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.78 (bs, 1H, *NH*), 6.55 (bs, 1H, *NH*), 4.42 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, *CH*), 4.46–4.42 (m, 1H, *CH*), 3.89–3.85 (m, 2H, 2×*CH*), 3.24–3.08 (m, 4H, 2×*CH*<sub>2</sub>), 2.27–2.11 (m, 2H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.95–1.67 (m, 16H), 1.44–1.43 (m, 18H, 2×(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  181.3, 181.2, 156.2, 155.8, 154.5, 79.5, 79.4, 72.0, 70.1, 68.5, 68.3, 61.2, 59.8, 47.5, 46.9, 37.9, 37.5, 37.3, 28.1, 27.2, 36.5, 26.1, 24.8, 24.7, 24.6; Elementární analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: Vypočteno (%): C, 62.11; H, 8.80; N, 13.58. Nalezeno (%): C, 62.15; H, 8.86; N, 13.52.

**(4*S*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-[(2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl]-imidazolidin-5-on (6b)**



Výtěžek: 6,94g (66%); b.t.: 105–115 °C (cyklohexan);  $[\alpha]_D^{20} = -15.6^\circ$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR dva diastereoizomery (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.16–7.83 (m, 2H, 2×*NH*), 4.68–4.43 (m, 2H, 2×*CH*), 3.86–3.67 (m, 2H, 2×*CH*), 3.31–3.12 (m, 2H, 2×*CH*<sub>2</sub>), 2.85–2.60 (m, 2H), 1.91–1.67 (m, 10H), 1.42–1.38 (m, 18H, 2×(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.11–1.00 (m, 6H, 2×*CH*<sub>3</sub>), 0.85–0.79 (m, 12H, 2×*iPr-CH*<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  178.7, 178.1, 177.6, 155.9, 154.8, 153.8, 79.0, 78.7, 78.5, 72.3, 70.0, 67.7, 63.2, 63.0, 62.9, 60.9, 60.4, 59.7, 47.5, 47.2, 46.7, 34.9, 33.5, 33.1, 28.1, 28.0, 26.1, 27.9, 24.1, 23.3, 21.7, 21.2, 17.8, 17.5, 16.3, 16.2, 16.0, 15.9; Elementární analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: Vypočteno (%): C, 61.71; H, 9.39; N, 13.49. Nalezeno (%): C, 61.68; H, 9.46; N, 13.52.

**2.1.5 Obecná metoda přípravy 4,4-dialkyl-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů 7a,b**

Směs příslušného imidazolidin-4-onu (5 mmol) a aktivovaného oxidu manganičitého (5g, 91 mmol) v benzenu (60 ml) byla refluxována 48 h. Konečný produkt byl izolován po filtraci s křemelinou, odpaření a případné krystalizaci ze směsi ethyl-acetát /hexan.

## Obecné metody přípravy 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů **5a–g**

### Metoda A (Pd/C)

Směs příslušného imidazolidin-4-onu (5 mmol) a Pd/C (5%, 0.2 g) v methanolu (50 ml) byla refluxována 24 h. Konečný produkt byl izolován po filtraci, odpaření a případné krystalizaci z odpovídajícího rozpouštědla. V případě izolace látky **2d** byla reakční směs odpařena, rozpuštěna v roztoku NaOH (5%, 25 ml), zfiltrována a pH filtrátu bylo upraveno na hodnotu 7 ~ 8. Vyloučené krystaly látky **2d** byly izolovány filtrací a vysušeny. Konečný produkt byl krystalován z DMF.

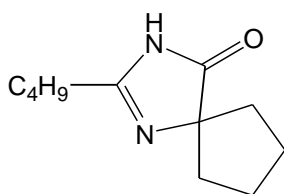
### Metoda B (DDQ)

Směs příslušného imidazolidin-4-onu (5 mmol) a 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinou (DDQ) (1,3g; 5.7 mmol) v dioxanu (50 ml) byla refluxována. Po 10 minutách byla reakční směs zfiltrována přes vrstvu silikagelu (2 cm), odpařena a případně krystalizována z vhodného rozpouštědla. V případě izolace látky **2d** byla reakční směs odpařena, rozpuštěna v roztoku NaOH (5%, 25 mL), zfiltrována a pH filtrátu bylo upraveno na hodnotu 7 ~ 8. Vyloučené krystaly látky **2d** byly izolovány filtrací a vysušeny. Konečný produkt byl krystalován z DMF.

### Metoda C (MnO<sub>2</sub>)

Směs příslušného imidazolidin-4-onu (5 mmol) a aktivovaného oxidu manganičitého (5g, 91 mmol) v acetonu (100 ml) byla refluxována 24 h. Konečný produkt byl izolován po filtraci s křemelinou, odpaření a případné krystalizaci z odpovídajícího rozpouštědla. V případě izolace látky **2d** byla reakční směs odpařena, rozpuštěna v roztoku NaOH (5%, 25 ml), zfiltrována a pH filtrátu bylo upraveno na hodnotu 7 ~ 8. Vyloučené krystaly látky **2d** byly izolovány filtrací a vysušeny. Konečný produkt byl krystalován z DMF.

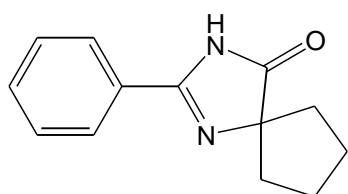
### 2-Butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**5a**)



Výtěžek 0,78g (80%); bezbarvý olej, TLC: (TLC-silicagel, Merck), chloroform/methanol 10:1,  $R_f = 0,51$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  8.83 (bs, 1H, NHCO), 2.42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7,4$  Hz), 1.93-1.83 (m, 5H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.66-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.40-1.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.3$  Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  190.2, 77.5, 37.2, 30.0, 27.9, 25.9, 23.1, 13.7; Elementární analýza pro C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: Vypočteno (%): C 68.01; H 9.34; N 14.42; Nalezeno (%): C 67.89; H 9.46; N 14.68.

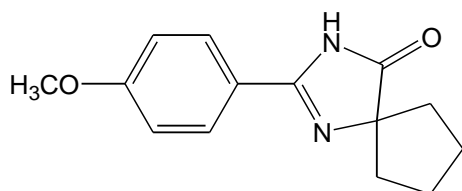
### 2-Fenyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (5b)



Výtěžek: 0,93g (87%); b.t.: 202–203 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11.41 (br, 1H, NHCO), 7.99-7.97 (m, 2H, ArH), 7.62-7.58 (m, 1H, ArH), 7.55-7.52 (m, 2H, ArH), 1.89-1.76 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  188.1, 157.6, 131.5, 128.9, 128.7, 126.9, 77.6, 37.2, 25.6;

EI-MS:  $m/z$  214, 185, 171(100%) 104, 83, 77, 54. Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: Vypočteno (%): C, 72.87; H, 6.59; N, 13.07. Nalezeno (%): C, 72.81; H, 6.52; N, 13.12.

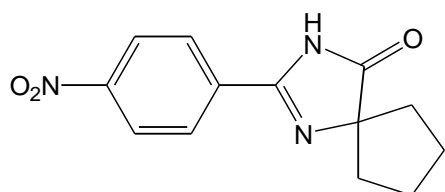
### 2-(4-Methoxyfenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (5c)



Výtěžek: 1,01g (83%); b.t.: 236–237 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.20 (br, 1H, NHCO), 7.88-7.86 (m, 2H, ArH), 7.00-6.98 (m, 2H, ArH), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.09-1.95 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  189.0, 162.7, 162.5, 129.6, 120.2, 114.3,

75.3, 55.6, 37.3, 25.6; EI-MS:  $m/z$  244, 215, 201, 134(100%), 91, 83, 54. Elementární analýza pro C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Vypočteno (%): C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Nalezeno (%): C, 68.78; H, 6.52; N, 11.55.

### 2-(4-Nitrofenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (5d)

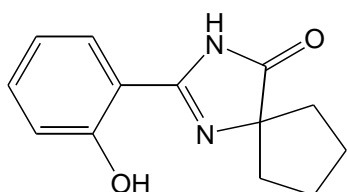


Výtěžek: 1,20g (93%); b.t.: >300 °C (rozklad); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) dva isomery  $\delta$  11.58 (s, 1H, NHCO), 11.48 (s, 1H, NHCO), 8.49-8.09 (m, 8H,



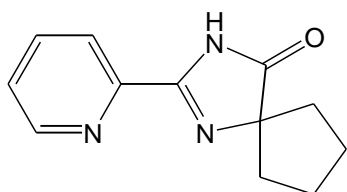
2×2ArH), 1.96-1.72 (m, 16H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, TFA + DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 182.1, 181.9, 169.7, 169.4, 156.5, 153.4, 133.9, 130.0, 127.5, 124.0, 77.7, 77.4, 41.0, 28.9; Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: Vypočteno (%): C, 60.23; H, 5.05; N, 16.21. Nalezeno (%): C, 60.15; H, 4.98; N, 16.29.

### 2-(2-Hydroxyfenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (5e)



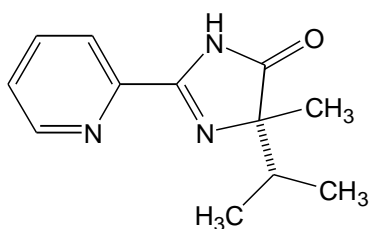
Výtěžek: 0,88g (77%); b.t.: 232–233 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.46 (vbs, 1H, OH), 10.46 (vbs, 1H, NHCO), 7.49 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H, ArH), 7.35 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H, ArH), 6.91 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H, ArH), 2.09-1.90 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 185.5, 161.3, 160.3, 133.5, 127.7, 118.9, 117.3, 110.7, 76.1, 37.4, 25.4; EI-MS: *m/z* 230, 189, 173(100%), 120, 102, 84, 54. Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (230): Vypočteno (%): C, 60.81; H, 6.13; N, 12.17. Nalezeno (%): C, 60.78; H, 6.09; N, 12.24.

### 2-(1,3-Diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on-2-yl)pyridin (5f)



Výtěžek: 0,97g (90%); b.t.: 120–122 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): δ 10.12 (s, 1H, NHCO), 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, PyH), 8.27 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H, PyH), 7.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, PyH), 7.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, PyH), 2.12-1.96 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): δ 187.4, 161.3, 149.4, 146.4, 137.6, 126.9, 122.7, 76.8, 37.1, 25.6; EI-MS: *m/z* 215, 187(100%), 159, 105, 78, 41. Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 66.96; H, 6.09; N, 19.52. Nalezeno (%): C, 66.87; H, 6.02; N, 19.65.

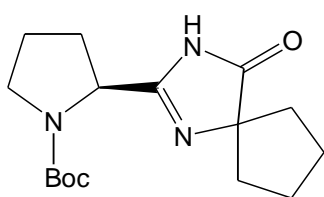
### (S)-2-(4-Isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-on-2-yl)pyridin (5g)



Výtěžek: 0,78g (72%); bezbarvý olej [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -17.4 (*c* 2, CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): δ 10.87 (bs, 1H, NHCO), 8.18 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, PyH), 8.09 (d, 1H, *J* = 7.4

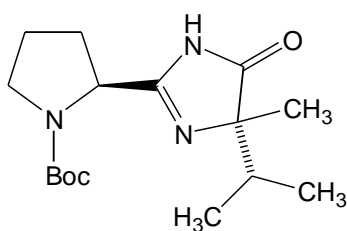
Hz, PyH), 7.87-7.85 (m, 1H, PyH), 7.57-7.54 (m, 1H, PyH), 1.91-1.84 (m, 1H, *i*-PrCH), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz *i*-PrCH<sub>3</sub>), 0.85 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz *i*-PrCH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA): δ 186.7, 159.0, 149.1, 147.4, 137.6, 126.5, 121.5, 74.6, 34.2, 21.4, 17.0, 16.8; EI-MS: *m/z* 217, 202, 189, 174(100%), 146, 105, 78. Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34. Nalezeno (%): C, 66.15; H, 6.85; N, 19.30.

**[(2*S*)-1-Boc-2-pyrrolidin-2-yl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (7a)**



Výtěžek: 1,06g (69%); b.t.: 171–173 °C (ethyl acetát/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -64.0^\circ$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): dva rotamery, δ 10.27 (vbs, 2H, NH), 4.54-4.46 (m, 2H, 2×CH), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.94-1.69 (m, 22H), 1.41-1.33 (m, 18H, 2×(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 186.9, 185.6, 169.0, 153.4, 152.9, 79.1, 74.6, 74.5, 55.3, 55.0, 46.4, 36.8, 36.3, 31.3, 30.2, 27.9, 25.2, 23.9, 23.1; Elementární analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: Vypočteno (%): C, 62.52; H, 8.20; N, 13.67. Nalezeno (%): C, 62.50; H, 8.16; N, 13.59.

**(4*S*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-[(2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl]-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on (7b)**



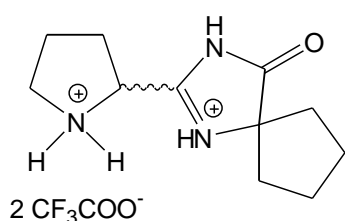
Výtěžek: 0,83g (54%); žlutý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -24.3^\circ$  (*c* 2.9, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR dva rotamery (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.74-10.54 (m, 2H, 2×NH), 4.50-4.38 (m, 2H, 2×CH), 3.50-3.42 (m, 2H, 2×CH<sub>2</sub>), 3.34-3.23 (m, 2H, 2×CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 2H), 1.90-1.42 (m, 6H), 1.39-1.31 (m, 18H, 2×(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.11-1.06 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 0.88-0.84 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 0.68-0.66 (m, 6H, 2×CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 187.3, 186.9, 163.5, 162.9, 153.6, 153.2, 78.8, 78.6, 74.5, 74.0, 55.9, 55.6, 46.5, 46.4, 33.7, 31.8, 30.3, 28.0, 23.9, 22.9, 20.8, 16.6, 16.5, 16.4; Elementární analýza pro C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: Vypočteno (%): C, 62.11; H, 8.80; N, 13.58. Nalezeno (%): C, 62.27; H, 8.95; N, 13.44.

## 2.1.6 Obecná metoda přípravy 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů

### 8a,b

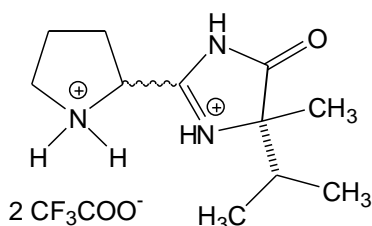
K roztoku 1-*Boc* chráněného derivátu prolinu **7a** nebo **7b** (2.5 mmol) v DCM (5 ml) byla přidána trifluoroctová kyselina (1,5ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě. Po 2 h byl produkt izolován odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku.

#### Trifluoracetátová sůl (±)-2-(pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu (**8a**)



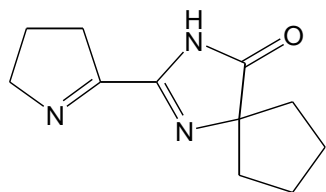
Výtěžek: 1,07g (99%); bezbarvý olej;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  10.32 (bs, 4H,  $\text{NH}_2^+$  a  $\text{CONH}$  a  $\text{NH}^+$ ), 4.74-4.70 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.53-3.42 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.41-3.36 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  184.0, 164.2, 161.0 (q,  $\text{CO}$ ,  $J = 38$  Hz), 116.6 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 286$  Hz), 76.4, 56.8, 47.7, 37.8, 37.7, 29.2, 26.3, 26.2, 24.2, 24.2; Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5$ : Vypočteno (%): C, 41.39; H, 4.40; N, 9.64. Nalezeno (%): C, 41.52; H, 4.55; N, 9.40.

#### Trifluoracetátová sůl (4S)-4-isopropyl-4-methyl-2-((2±)-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onu (**8b**)



Výtěžek: 1,08g (99%); bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -10.7^\circ$  ( $c$  2.9,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  14.12 (bs, 4H,  $\text{NH}_2^+$  and  $\text{CONH}$  and  $\text{NH}^+$ ), 4.67-4.65 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 3.44-3.42 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36-3.33 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99-0.97 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.83-0.79 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  187.3, 187.1, 163.6, 162.6, 159.0 (q,  $\text{CO}$ ,  $J = 38$  Hz), 116.0 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 286$  Hz), 73.6, 73.4, 56.4, 56.3, 46.3, 34.7, 34.6, 29.5, 29.4, 23.7, 23.6, 20.9, 20.8, 17.0, 16.9; Elementární analýza pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5$ : Vypočteno (%): C, 41.20; H, 4.84; N, 9.61. Nalezeno (%): C, 41.43; H, 5.02; N, 9.25.

### 2.1.7 2-(4,5-Dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**9b**)



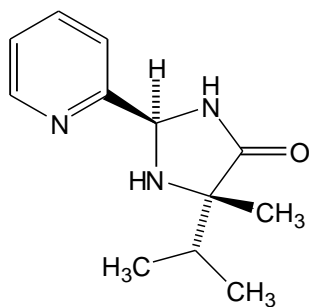
K roztoku **8a** (2 mmol) v chloroformu (5 ml) byl přidán TEA (1 ml; 7 mmol). Směs byla míchána 10 min a pak vyčištěna pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10/1); *R<sub>f</sub>* 0.23). Výtěžek: 0,19g 48%; bezbarvý olej; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.16 (s, 1H, NH), 4.02-3.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81-2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94-1.69 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 186.5, 166.7, 155.7, 78.2, 61.6, 36.7, 33.8, 25.4, 21.7; Elementární analýza pro C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 64.37; H, 7.37; N, 20.47. Nalezeno (%): C, 64.55; H, 7.52; N, 20.60.

## 2.2 Příprava pyridylimidazolidin-4-onových derivátů

### 2.2.1 Obecná metoda syntézy derivátů imidazolidin-4-onů **10-13**

Směs 2-acetylpyridinu nebo pyridin-2-karbaldehydu (11 mmol) a substituovaného 2-aminopropanamidu (10 mmol) s kapkou kyseliny octové byla refluxována definovanou dobu ve 20 ml příslušného rozpouštědla: (methanol pro **10** a **13** (8 h), propan-2-ol pro **12a-b** (48 h) a 1,2-dichlorbenzen pro **11a-b** (1 h). Po odpaření rozpouštědla byl odparek rozpuštěn v DCM (30 ml), organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem uhličitanu (1 × 30 ml) sodného a vodou (2 × 30 ml). Po vysušení (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) bylo rozpouštědlo odpařeno a získaná směs diastereoisomerů *syn* a *anti* byla rozdělena pomocí sloupcové chromatografie (silikagel; ethyl-acetát/ DCM/aceton (50/5/45; v/v/v)).

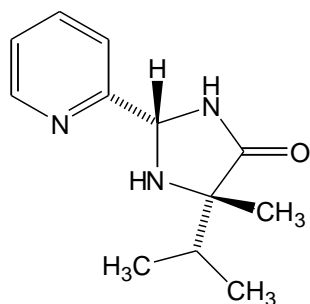
### (2*R*, 5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (**10a**)



Výtěžek 0,45 g (21%); b.t.: 106–107 °C (cyklohexan);  $[\alpha]_D^{20} = +37.0^\circ$  (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57-8.55 (m, 2H, PyH and NH), 7.85 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz, PyH), 7.50 (dt, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz, PyH), 7.37 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.7, 1.0 Hz, PyH), 5.37 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH), 3.18 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz, NH), 1.82-1.75 (m, 1H, CH), 1.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (d, 6H,

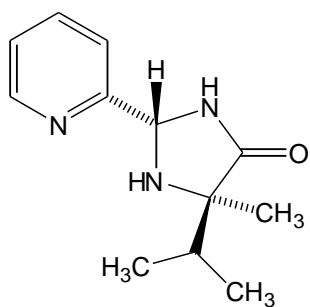
$J = 6.9$  Hz, *i*-Pr);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.7, 160.5, 148.9, 137.2, 123.6, 121.6, 71.0, 63.6, 34.6, 23.7, 17.7, 16.4; Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : Vypočteno (%): Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.82; H, 7.75; N, 19.05.

**(2*S*, 5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (10b)**



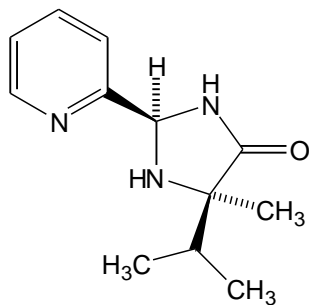
Výtěžek 0,37 g (17%) bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -54.6^\circ$  ( $c$  1.49,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (ddd, 1H,  $J = 4.8, 1.7, 0.9$  Hz, PyH), 8.36 (s, 1H, NH), 7.70 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, PyH), 7.52-7.50 (m, 1H, PyH), 7.24 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 4.8, 1.0$  Hz, PyH), 5.62 (s, 1H, CH), 2.72 (brs, 1H, NH), 1.98-1.88 (m, 1H, CH), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.4, 158.7, 148.9, 136.8, 123.3, 120.9, 69.6, 64.7, 33.1, 21.6, 17.6, 16.1; Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.94, H, 8.00, N, 19.03.

**(2*S*, 5*R*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (10c)**



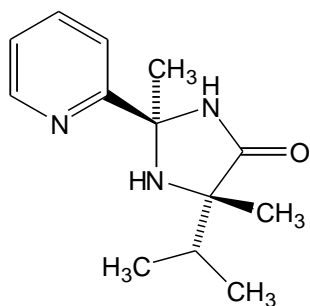
Výtěžek 0,52 g (24%); b.t.: 106–107 °C (cyklohexan);  $[\alpha]_D^{20} = -36.7^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57-8.55 (m, 2H, NH and PyH), 7.85 (td, 1H,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, PyH), 7.50 (dt, 1H,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, PyH), 7.37 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 4.8, 1.0$  Hz, PyH), 5.37 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz, CH), 3.18 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz, NH), 1.84-1.73 (m, 1H, CH), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d, 6H,  $J = 6.9$  Hz, *i*-Pr)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  178.7, 160.5, 148.9, 137.3, 123.6, 121.7, 71.0, 63.6, 34.7, 23.7, 17.7, 16.4; Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.79; H, 7.88; N, 19.25.

**(2*R*, 5*R*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (10d)**



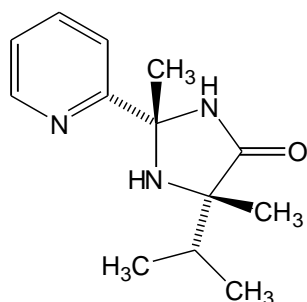
Výtěžek 0,43 g (20%) bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = +54.1^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52-8.50 (m, 1H, PyH), 8.45 (s, 1H, NH), 7.70 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, PyH), 7.52-7.50 (m, 1H, PyH), 7.24-7.21 (m, 1H, PyH), 5.62 (s, 1H, CH), 2.80 (brs, 1H, NH), 1.98-1.88 (m, 1H, CH), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.94 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.4, 158.7, 148.8, 136.7, 123.2, 120.9, 69.5, 64.7, 33.0, 21.6, 17.6, 16.0; Elementární analýza pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ : Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.91, H, 7.66, N, 18.97.

**(2*R*, 5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (11a)**



Výtěžek 0,81 g (36%); b.t.: 142–144 °C (cyklohexane);  $[\alpha]_D^{20} = -36.0^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H, NH), 8.55 (d, 1H,  $J = 4.3$ , PyH), 7.85 (td, 1H,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, PyH), 7.54 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, PyH), 7.32 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 4.7, 1.0$  Hz, PyH), 3.29 (s, 1H, NH), 1.76-1.69 (m, 1H, CH), 0.91-0.85(m, 9H,  $\text{CH}_3$  and  $i$ -Pr);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  177.1, 165.3, 148.3, 137.2, 122.5, 118.9, 73.7, 63.9, 33.8, 31.6, 23.5, 17.9, 16.2; Elementární analýza pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ : Vypočteno (%): C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Nalezeno (%): C, 66.70; H, 8.35; N, 15.23.

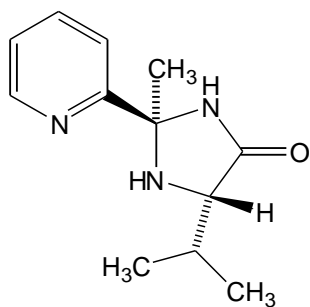
**(2*S*, 5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (11b)**



Výtěžek 0,55 g (24%) bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -14.8^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (dt, 1H,  $J = 4.8, 1.3$  Hz PyH), 8.14 (brs, 1H, NH), 7.70-7.64 (m, 2H,  $2 \times$  PyH), 7.18-7.16 (m, 1H, PyH), 2.51 (s, 1H, NH), 1.83-1.74 (m, 1H, CH), 1.70 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.62 (d, 3H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 Mz,

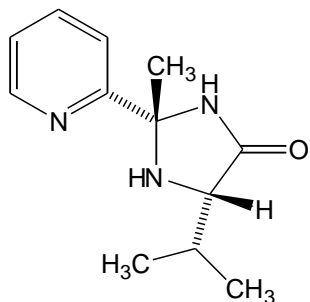
CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.0, 164.1, 148.5, 136.6, 122.2, 118.9, 74.5, 65.4, 34.1, 33.1, 26.8, 24.6, 17.8, 16.3; Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Nalezeno (%): C, 67.09; H, 8.40; N, 17.92.

**(2R, 5S)-5-Isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (12a)**



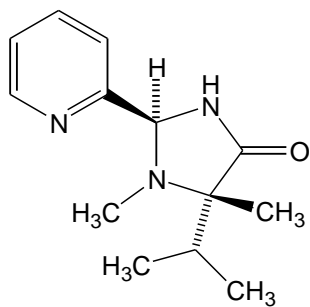
Výtěžek 0,37 g (17%); b.t.: 69–71 °C (cyklohexane),  $[\alpha]_D^{20} = -3.4^\circ$  (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.91 (s, 1H, NH), 8.55 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, PyH), 7.84 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.7 Hz, PyH), 7.57 (dt, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, PyH), 7.32 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.8, 1.0 Hz, PyH), 3.52 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, NH), 3.23 (dd, 1H, *J* = 7.9, 3.6 Hz, CH), 1.93-1.86 (m, 1H, CH), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  174.7, 164.2, 148.5, 137.2, 122.7, 119.1, 74.7, 62.6, 30.2, 29.3, 19.3, 16.8; Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.75; H, 7.90; N, 19.15.

**(2S, 5S)-5-Isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (12b)**



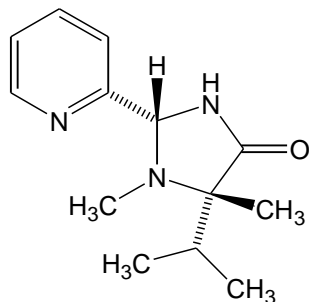
Výtěžek 0,50 g (23%); b.t.: 68–70 °C (cyklohexane);  $[\alpha]_D^{20} = -21.6^\circ$  (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.71 (s, 1H, NH), 8.52 (brd, 1H, *J* = 4.2 Hz, PyH), 7.82 (brt, 1H, *J* = 7.2 Hz, PyH), 7.67 (brd, 1H, *J* = 7.8 Hz, PyH), 7.29 (brt, 1H, *J* = 5.5 Hz, PyH), 3.53 (brs, 1H, NH), 3.45 (brs, 1H, CH), 1.82-1.77 (m, 1H, CH), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.68 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  174.7, 164.4, 148.1, 136.8, 122.4, 119.6, 75.0, 62.9, 29.7, 29.4, 19.4, 17.3; Elementární analýza pro C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Nalezeno (%): C, 65.64; H, 7.96; N, 19.32.

**(2*S*, 5*S*)-5-Isopropyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (13a)**



Výtěžek 0,72 g (31%) bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = +29.4^\circ$  (*c* 3.88, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.32 (ddd, 1H, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, Py*H*), 7.92 (s, 1H, NH), 4.64 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.6 Hz, Py*H*), 7.46 (dt, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz, Py*H*), 7.12 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.9, 1.0 Hz, Py*H*), 5.16 (s, 1H, CH), 2.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.98-1.90 (m, 1H, CH), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.8, 159.7, 148.0, 137.1, 123.3, 120.7, 77.6, 65.7, 34.2, 29.7, 22.6, 18.2, 18.0; Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Nalezeno (%): C, 66.86; H, 8.11; N, 17.96.

**(2*R*, 5*S*)-5-Isopropyl-1-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-on (13b)**



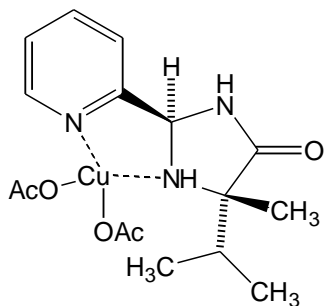
Výtěžek 0,61 g (26%) bezbarvý olej;  $[\alpha]_D^{20} = -54.3^\circ$  (*c* 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.52(ddd, 1H, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz, Py*H*), 7.77 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz, Py*H*), 7.69 (dt, 1H, *J* = 7.7, 1.0 Hz, Py*H*), 7.27 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, Py*H*), 7.00 (s, 1H, NH), 4.88 (s, 1H, CH), 2.28 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 1.95-1.88 (m, 1H, CH), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07-1.05 (m, 6H, *i*-Pr); <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.1, 159.5, 148.6, 137.4, 123.7, 121.2, 66.5, 34.3, 33.0, 17.8, 17.3, 14.9; Elementární analýza pro C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: Vypočteno (%): C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Nalezeno (%): C, 67.25; H, 8.37; N, 18.03.

**2.2.2 Obecná metoda přípravy komplexů 14a, 15a a 16a**

Směs ligandu **10a**, **11a** nebo **12a** (0.55 mmol) a Cu(OAc)<sub>2</sub> (91 mg; 0.50 mmol) v 10 ml methanolu byla míchána 1h při laboratorní teplotě. Po odpaření rozpouštědla byl odparek promyt Et<sub>2</sub>O (2 × 10 ml) a vysušen za vakua.

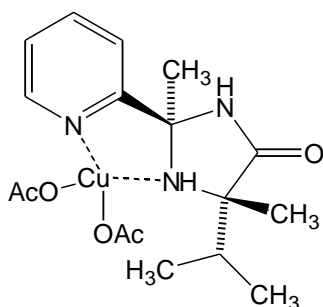


### Komplex 14a



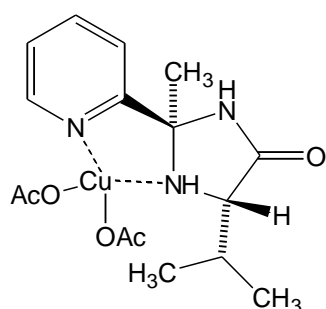
Výtěžek 182 mg (91%); b.t.: 157–161 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -301.3^\circ$ ;  
 $[\alpha]_{546}^{20} = -278.2^\circ$  (*c* 0.078, CH<sub>3</sub>OH). Elementární analýza pro  
C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Cu: Vypočteno (%): C, 48.58; H, 5.71; N, 11.33.  
Nalezeno (%): C, 48.69; H, 6.02; N, 11.14.

### Komplex 15a



Výtěžek 192 mg (93%); b.t.: 151–155 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -551.2^\circ$ ;  
 $[\alpha]_{546}^{20} = -539.5^\circ$  (*c* 0.086, CH<sub>3</sub>OH). Elementární analýza pro  
C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cu: Vypočteno (%): C, 49.21; H, 6.07; N, 10.13.  
Nalezeno (%): C, 48.99; H, 6.25; N, 9.88.

### Komplex 16a



Výtěžek 179 mg (90%); b.t.: 144–148 °C;  $[\alpha]_{578}^{20} = -76.2^\circ$ ;  
 $[\alpha]_{546}^{20} = -31.2^\circ$  (*c* 0.080, CH<sub>3</sub>OH). Elementární analýza pro  
C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cu: Vypočteno (%): C, 47.93; H, 5.78; N, 10.48.  
Nalezeno (%): C, 47.56; H, 6.01; N, 10.12.

## 2.3. Asymetrická syntéza

### 2.3.1 Studium enantioselektivity aldolizační reakce – organokatalýza

K míchanému roztoku katalyzátoru **3a-c** (0,1 mmol; 20 mol%) ve vhodném rozpouštědle (2,0 ml) byl přidán cyklohexanon (0,52 ml; 5 mmol) a příslušné množství kyseliny (Tabulka 2). Po jedné hodině byl přidán 4-nitrobenzaldehyd (75 mg, 0,5 mmol) a směs byla dále míchána 3-7 dny při laboratorní teplotě (Tabulka 2, řádek 6, 90 dnů). Probíhající reakce byla zastavena přidávkem nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahována ethylacetátem (3 × 10 ml). Organická vrstva byla promyta vodou a vysušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu za podmínek poskytující čistý aldol produkt (ethylacetát/hexan 1:4). Spektroskopická data produktu byla v soulase s literaturou<sup>44</sup>. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Daicel Chiralpak AS-H; mobilní fáze: *n*-hexan/propan-2-ol 85:15; průtoková rychlost: 0,3 ml min<sup>-1</sup>, detekce při λ = 254 nm; *t<sub>R</sub>* (*syn*, minoritní) = 46.55 min, *t<sub>R</sub>* (*anti*, převládající) = 52.02 min; *t<sub>R</sub>* (*anti*, minoritní) = 61.22 min; *t<sub>R</sub>* (*syn*, převládající) = 66.47 min).

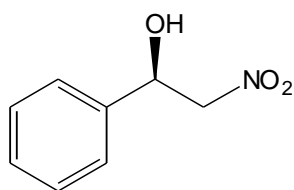
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20-8.18 (m, 2H, ArH), 7.50-7.46 (m, 2H, ArH), 5.46 (*syn*) a 4.87 (*anti*) (s a d *J* = 8.4 Hz respektive, 1H, CH), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 Mz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.5, 24.6, 25.8, 27.5, 27.6, 30.6, 42.4, 42.5, 56.7, 57.0, 69.9, 73.8, 123.3, 123.4, 126.5, 127.8, 147.4, 148.3, 149.2, 213.9, 214.6.

### 2.3.2 Studium enantioselektivity nitroaldolizační reakce (Henryho reakce) – katalýza

#### *komplexy*

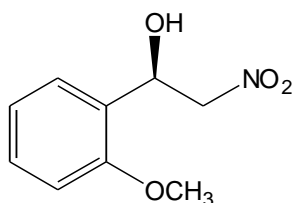
Směs ligandu **10a** (0,055 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (9,1 mg; 0,05 mmol), CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0,54 ml; 10 mmol) v ethanolu (1,5 ml) byla míchána při laboratorní teplotě. Po 1 h byl k této směsi přidán odpovídající aldehyd (1 mmol). Reakční směs byla dále míchána definovaný čas (Tabulka 4) při laboratorní teplotě. Následně bylo za vakua odpařeno rozpouštědlo a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie nebo „flash chromatografie“ na silikagelu za podmínek uvedených níže.

### (R)-1-Fenyl-2-nitroethanol



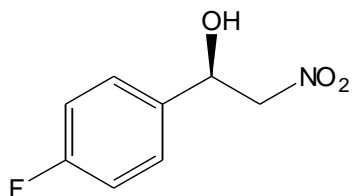
Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.37 (m, 5H, ArH), 5.47 (dt, 1H,  $J = 9.5, 3.3$  Hz, CHOH), 4.61 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.52 (dd, 1H,  $J = 13.3, 3.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2.80 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0, 129.0, 128.9, 125.9, 81.2, 71.0. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H; mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_{\text{R}} = 17.95$  min, minoritní enantiomer  $t_{\text{R}} = 22.52$ ; 92% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.1^\circ$  ( $c$  0.93,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-1-(2-Methoxyfenyl)-2-nitroethanol



Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42(dd, 1H,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, ArH), 7.32 (td, 1H,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, ArH), 7.00 (td, 1H,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, ArH), 6.91 (dd, 1H,  $J = 8.2, 0.9$  Hz, ArH), 5.61 (ddd, 1H,  $J = 9.2, 6.2, 3.2$  Hz, CHOH), 4.63 (dd,  $J = 13.0, 3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.55 (dd,  $J = 13.0, 9.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9, 129.7, 127.2, 125.9, 121.1, 110.5, 79.8, 67.8, 55.4. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_{\text{R}} = 14.92$  min, minoritní enantiomer  $t_{\text{R}} = 17.13$ ; 92% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -46.7$  ( $c$  1.22,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

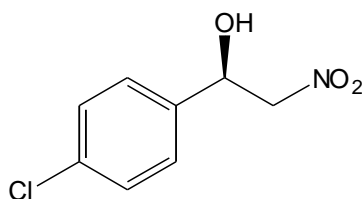
### (R)-1-(4-Fluorfenyl)-2-nitroethanol



Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové

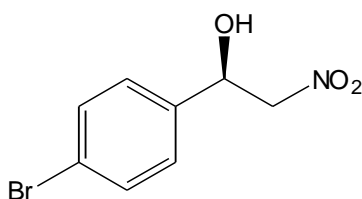
chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4 byl získán ve formě bezbarvého oleje  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.36 (m, 2H, ArH), 7.12-7.07 (m, 2H, ArH), 5.45 (dt, 1H,  $J = 9.4, 3.0$  Hz CHOH), 4.58 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.49 (dd,  $J = 13.3, 3.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2.97 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.9 (d,  $J = 248.0$  Hz), 133.8 (d,  $J = 3.0$  Hz), 127.8 (d,  $J = 8.1$  Hz), 116.0 (d,  $J = 22.0$  Hz), 81.1, 70.3. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 15.52$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 18.45$ ; 89% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -41.2^\circ$  ( $c$  1.11,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-1-(4-Chlorfenyl)-2-nitroethanol



Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě bezbarvého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37-7.30 (m, 4H, ArH), 5.40 (dt, 1H,  $J = 9.1, 3.5$  Hz CHOH), 4.58-4.52 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.47 (dd,  $J = 13.3, 3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.29 (d, 1H,  $J = 3.9$  Hz, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.5, 134.6, 129.1, 127.3, 80.9, 70.2. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 18.45$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 23.15$ ; 90% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -47.0$  ( $c$  1.30,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

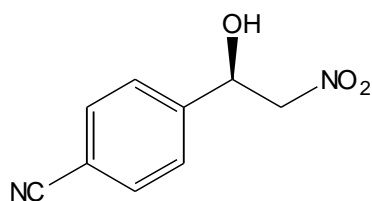
### (R)-1-(4-Bromfenyl)-2-nitroethanol



Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě bezbarvé krystalické látky, b.t.: 55–58 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56-7.54 (m, 2H, ArH), 7.31-7.28 (m, 2H, ArH), 5.45 (dt, 1H,  $J = 9.5, 3.5$  Hz CHOH), 5.57 (dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.49

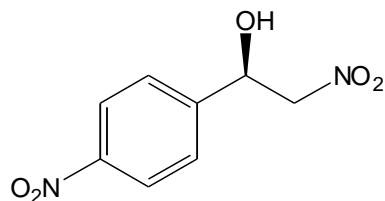
(dd,  $J = 13.5, 3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2.85 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.0, 131.9, 127.5, 122.7, 80.7, 70.2. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 17.20$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 23.99$ ; 92% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -34.6^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### (R)-1-(4-Kyanfenyl)-2-nitroethanol



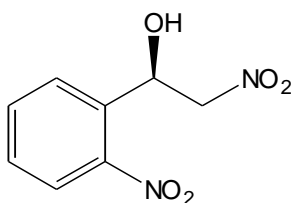
Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě krystalické látky, b.t.: 101 – 104 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.70 (m, 2H, ArH), 7.58-7.55 (m, 2H, ArH), 5.57-5.53 (m, 1H, CHOH), 4.62-4.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.18 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.1, 132.8, 126.7, 118.2, 112.7, 80.6, 70.1. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 38.02$  min minoritní enantiomer  $t_R = 44.13$ ; 90% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -43.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### (R)-1-(4-Nitrofenyl)-2-nitroethanol



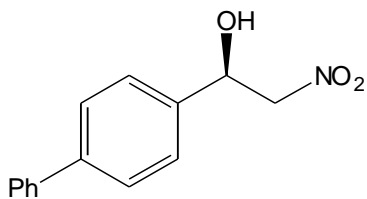
Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě žluté krystalické látky, b.t.: 80 – 82 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29-8.26 (m, 2H, ArH), 7.65-7.62 (m, 2H, ArH), 5.64-5.60 (m, 1H, CHOH), 4.64-4.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.17 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, OH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.1, 144.9, 126.9, 124.2, 80.6, 69.9. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 36.53$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 46.55$ ; 90% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -38.3^\circ$  ( $c$  1.04,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-1-(2-Nitrofenyl)-2-nitroethanol



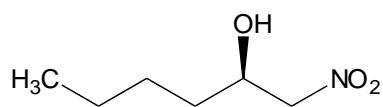
Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě žlutého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (dd, 1H,  $J = 8.2, 1.2$  Hz  $\text{ArH}$ ), 7.94 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.1$  Hz  $\text{ArH}$ ), 7.75 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz  $\text{ArH}$ ), 7.57-7.53 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 6.01 (dd, 1H,  $J = 9.1, 2.2$  Hz  $\text{CHOH}$ ), 4.84 (dd,  $J = 13.5, 2.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.55 (dd,  $J = 13.5, 9.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 3.58 (brs, 1H,  $\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146.9, 134.4, 134.1, 129.6, 128.6, 124.8, 80.0, 66.7. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 18.80$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 21.31$ ; 90% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -215.4^\circ$  ( $c$  1.09,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-(1-Bifenyl-4-yl)-2-nitroethanol



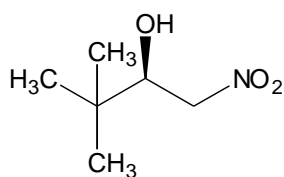
Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí sloupcové chromatografie (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě bezbarvé krystalické látky 126 –128 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63-7.61 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.58-7.56 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7.47-7.43 (m, 4H,  $\text{ArH}$ ), 7.39-7.35 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 5.49 (dt, 1H,  $J = 9.5, 3.2$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 4.63 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.54 (dd, 1H,  $J = 13.3, 3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 2.89 (d, 1H,  $J = 3.7$ , Hz,  $\text{OH}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.9, 140.2, 136.9, 128.6, 127.7, 127.6, 127.1, 126.4, 81.1, 70.7. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 90:10 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 30.69$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 37.43$ ; 92% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -39.7^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-1-Nitrohexan-2-ol



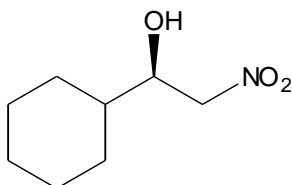
Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí “flash chromatografy” (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě bezbarvého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.44 (dd, 1H,  $J = 12.8, 2.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.38 (dd, 1H,  $J = 12.8, 8.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.35-4.27 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.56 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{OH}$ ), 1.60-1.45 (m, 3H, alkyl- $H$ ), 1.42-1.34 (m, 3H, alkyl- $H$ ), 0.94-0.91 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  80.6, 68.6, 33.4, 27.3, 22.4, 13.7. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel AD-H mobilní fáze: 97:3 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 24.13$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 32.03$ ; 87% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -8.4^\circ$  ( $c$  1.31,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol



Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí “flash chromatografy” (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě bezbarvého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.53 (dd, 1H,  $J = 13.0, 2.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.37 (dd, 1H,  $J = 13.0, 10.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.04 (ddd, 1H,  $J = 10.2, 4.7, 2.1$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 2.48-2.43 (m, 1H,  $\text{OH}$ ), 0.98 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.2, 76.2, 34.3, 25.6. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel OD-H mobilní fáze: 97:3 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_R = 14.65$  min, minoritní enantiomer  $t_R = 17.09$ ; 96% ee;  $[\alpha]_D^{20} = -37.2^\circ$  ( $c$  0.95,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

### (R)-1-Cyklohexyl-2-nitroethanol



Uvedený produkt nitroaldolizace byl připraven podle výše popsané obecné metody a po separaci pomocí “flash chromatografy” (ethyl-acetát/hexan, 1:4) byl získán ve formě

bezbarvého oleje.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.48 (dd, 1H,  $J = 13.2, 3.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.42 (dd, 1H,  $J = 13.0, 9.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 4.12-4.06 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.40 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{OH}$ ), 1.86-1.76 (m, 3H, cyklohexyl -  $H$ ), 1.71-1.64 (m, 2H, cyklohexyl -  $H$ ), 1.52-1.43 (m, 1H, cyklohexyl -  $H$ ), 1.32-1.05 (m, 5H, cyklohexyl -  $H$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  79.3, 72.8, 41.4, 28.8, 27.9, 26.1, 25.9, 25.7. Enantiomerní přebytek (ee) byl stanoven pomocí HPLC (kolona Chiralcel AD-H mobilní fáze: 97:3 hexan/propan-2-ol, průtoková rychlost: 0,8 ml/min, detekce při  $\lambda = 220$  nm); převládající enantiomer  $t_{\text{R}} = 26.57$  min, minoritní enantiomer  $t_{\text{R}} = 28.83$ ; 92% ee;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.4$  ( $c$  1.07,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



### 3. VÝSLEDKY DISERTACE S DŮRAZEM NA NOVÉ POZNATKY

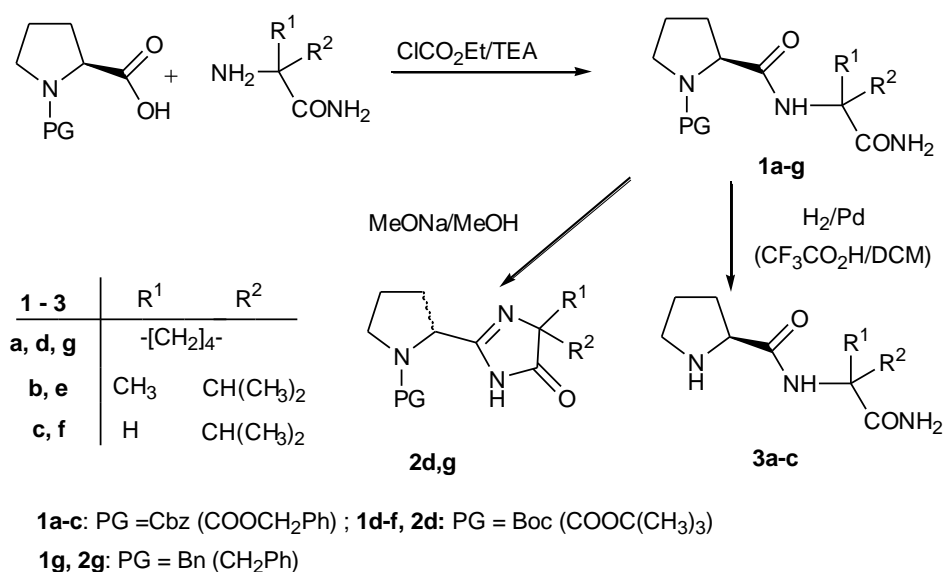
#### 3.1 Syntéza, charakterizace a katalytické vlastnosti *N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(*S*)-prolinamidů a odpovídajících pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů

Přírodní (*S*)-prolin a od něj odvozené deriváty představují privilegovanou skupinu molekul využívanou, jako velmi účinné enantioselektivní organokatalyzátory mnoha reakcí.<sup>41</sup> Substituované amidy (*S*)-prolinu, kromě své biologické aktivity<sup>43</sup>, představují vysoce efektivní enantioselektivní organokatalyzátory aldolizačních reakcí.<sup>41,44,57</sup> Výsledky citovaných výzkumů také potvrzují, že pro funkci katalyzátoru není nezbytná přítomnost karboxylové funkční skupiny jako tomu je u samotného (*S*)-prolinu.<sup>43</sup> Postačující je přítomnost dostatečně kyselé skupiny, např. amidické, která umožňuje stabilizaci intermediátu reakce, tak aby výsledným produktem byl žádoucí enantiomer.<sup>41,44,57</sup>

V souladu se zadáním bylo předmětem první části disertační práce připravit nové deriváty (*S*)-prolinu, které ve své molekule obsahují alespoň dvě amidické funkční skupiny. Z tohoto důvodu byl modifikován základní skelet (*S*)-prolinu s využitím snadno dostupných<sup>19,33-38,40</sup> prekurzorů substituovaných 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů. Dále byla prověřena možnost přípravy opticky čistých derivátů (2*S*)-pyrrolidinu s navázaným 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onovým skeletem jako cyklickou variantou amidů aminokyselin.

Nejprve byly připraveny 1-Cbz-*N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(*S*)-prolinamidy (**1a-c**), 1-Boc-*N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(*S*)-prolinamidy (**1d-f**) a (1*S*)-1-Bn-*N*-(1-karbamoylcyklopentyl)-(*S*)-prolinamid (**1g**), a to acylací 1-aminocyklopentankarboxamidu, (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidu,<sup>1</sup> (*S*)-2-amino-3-methylbutanamidu<sup>1</sup>, (*S*)-valinamidu aktivovaným (2*S*)-1-Boc-prolinem, (2*S*)-Cbz-prolinem nebo (2*S*)-1-Bn-prolinem. Aktivace byla provedena ethylechlorformiátem a výtěžky připravených amidů **1a-g** se pohybovaly v rozmezí 74-89% (Schéma 44). V následném kroku byl 1-Boc-*N*-(1-karbamoylcyklopentyl)-(*S*)-prolinamid (**1d**) podroben cyklizační reakci na odpovídající 1-Boc-2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**2d**). Cyklizační reakce katalyzovaná methanolátem sodným<sup>20b-d, 23, 28b, 39</sup> probíhala kvantitativně. Během cyklizace však došlo k racemizaci na stereogenním centru prolinového skeletu. Z tohoto důvodu byla studována možnost provedení cyklizace amidu **1d** na odpovídající imidazolinon **2d** za jiných podmínek s několika činidly (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluen, Ba(OH)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O/AcOH, POCl<sub>3</sub>/DCM,

Ph<sub>3</sub>P/CCl<sub>4</sub>). Při použití systému Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluen by podle literatury<sup>45</sup> nemělo docházet k racemizaci na prolinovém skeletu. V našem případě však při použití systému Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluen a při použití všech bazických činidel vždy proběhla úplná nebo částečná racemizace. Proces racemizace je spojen se vznikem karbaniontu v poloze 2 a jeho zpětnou protonací.<sup>45</sup> V případě použití ostatních činidel cyklizace buď neprobíhala, nebo docházelo k přeměně výchozího amidu **1d** na nedefinovatelné směsi. Amidy **3a-c** byly připraveny z amidů **1a-c** deprotekcí Cbz skupiny (H<sub>2</sub>/Pd/C) (92-95%) nebo byly připraveny z amidů **1d-f** deprotekcí Boc skupiny (CF<sub>3</sub>COOH/DCM) (21-32%), (Schéma 44).

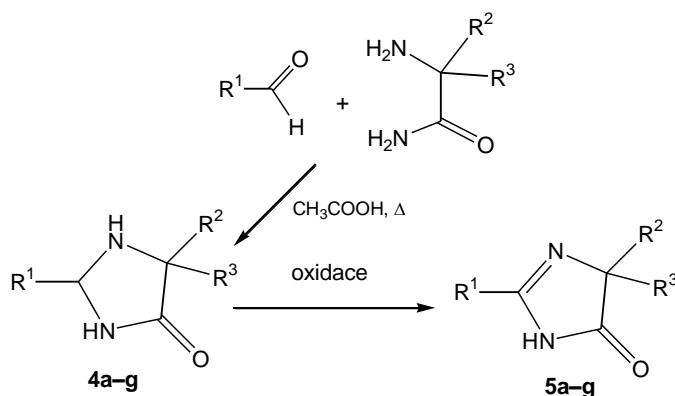


**Schéma 44.** Příprava *N*-(1-karbamoyl-1,1-dialkylmethyl)-(*S*)-prolinamidů **3a-c** a odpovídajících pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů **2d, g**

Z uvedeného je patrné, že k přípravě opticky čistých substituovaných 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů **2** bylo nutné hledat jinou alternativní cestu, při které by nedocházelo k racemizaci. V tomto případě byla ověřena nová metoda syntézy 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů, založená na oxidaci příslušných imidazolidin-4-onů, která nevyžaduje použití silně bazického prostředí.

Z tohoto důvodu byla tato nová metoda syntézy prověřena následující sekvencí reakcí série aldehydů (pentanal, benzaldehyd, 4-methoxybenzaldehyd, 4-nitro-benzaldehyd, salicylaldehyd, pyridin-2-karbaldehyd) s 1-aminocyklopentankarbox-amidem<sup>43</sup> nebo (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem.<sup>1</sup> Takto byly připraveny cyklické aminaly tj. odpovídající imidazolidin-4-ony **4a-g** (Schéma 44). Cyklizační reakce byla provedena za kyselé katalýzy

kyselinou octovou zahříváním výchozích látek v methanolu. Po krystalizaci byly získány odpovídající imidazolidin-4-ony **4a–g** ve výtěžcích 53–83 %.



**4, 5a–i** **a**: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; **b**: R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **c**: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d**: R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**e**: R<sup>1</sup> = 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f**: 2-pyridyl; pro R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> a **g**: R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; pro R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**Schéma 45** Metoda syntézy 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-onů **5a–g**, založená na oxidaci příslušných imidazolidin-4-onů **4a–g**

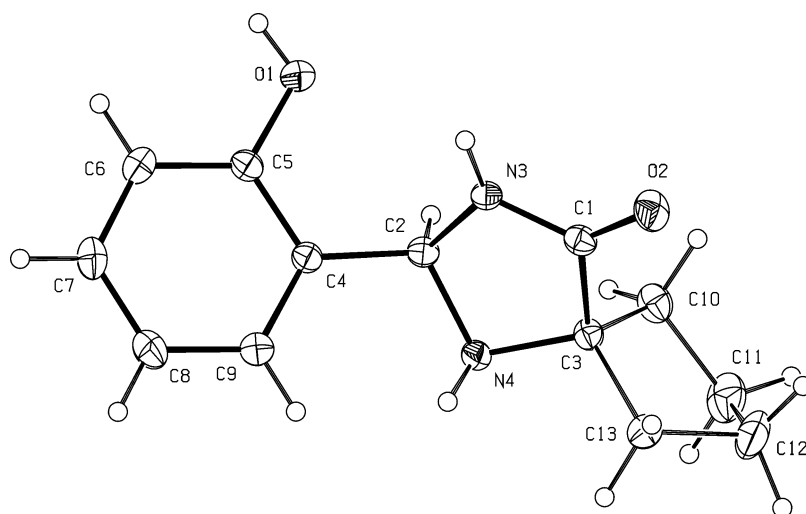
Druhým reakčním krokem vedoucím na substituované 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ony **5a–g** byla oxidace připravených imidazolidin-4-onů **4a–g** (Schéma 45). Pro oxidační reakci byla použita následující oxidační činidla: palladium na uhlíkovém nosiči (Pd/C), 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon (DDQ) a aktivovaný oxid manganičitý (MnO<sub>2</sub>). Z výsledků uvedených v tabulce vyplývá, že nejlepší výsledky poskytuje Pd/C. Ve většině případů je však možné preparativně využít i obou levnějších variant (Tabulka 1).

**Tabulka 1**

Výtěžky oxidace **1** → **2**, pro jednotlivá činidla

pokus	produkt	katalyzátor/výtěžek [%]		
		Pd/C	DDQ	MnO <sub>2</sub>
1	<b>5a</b>	80	25	65
2	<b>5b</b>	87	40	75
3	<b>5c</b>	83	73	77
4	<b>5d</b>	93	80	30
5	<b>5e</b>	72	77	67
6	<b>5f</b>	90	75	70
7	<b>5g</b>	72	38	64

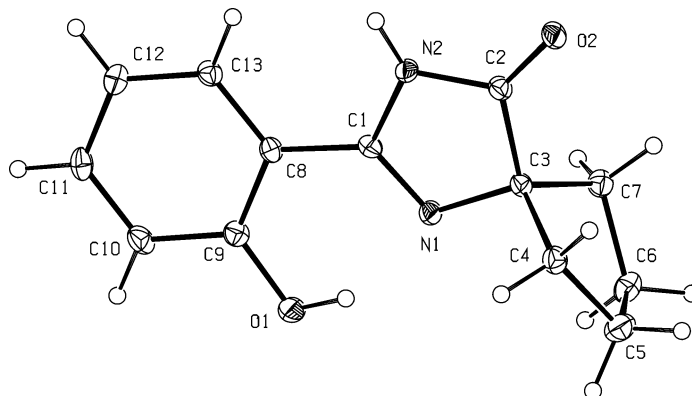
Struktury připravených produktů **4a–g**, **5a–g** byly ověřeny pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie, EI-MS a elementární analýzou. V případě 2-(4-nitrofenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu (**5d**) byla v NMR spektrech pozorována přítomnost dvou tautomerních forem, podobně jak bylo popsáno a diskutováno v literatuře.<sup>20a,b</sup> Struktura produktu 2-(2-hydroxyfenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-onu (**4e**) a produktu jeho oxidace 2-(2-hydroxyfenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu (**5e**) byla také potvrzena pomocí rentgenostrukturní analýzy. Z ORTEP diagramu molekuly **4e** (Obr. 12) je zřejmé že všechny vazebné vzdálenosti v heterocyklickém kruhu svou délkou odpovídají vazbám jednoduchým. Pouze v jednom případě bylo pozorováno zkrácení vazebné délky mezi atomy N3–C1 což odpovídá amidickému charakteru NH–C=O skupiny. Také meziatomová vzdálenost C1–O2 odpovídá tomuto charakteru. Z velikosti hodnot vazebných a meziovinných úhlů v této molekule je zřejmé, že heterocyklický kruh je deformován vybočením N4 atomu z heterocyklického kruhu a pouze pět atomů (C1, C2, C3, N3 a O2) je v rovinném uspořádání.



**Obr. 12.** ORTEP diagram látky **4e**. Termální elipsoidy jsou znázorněny při 30% pravděpodobnosti. Vybrané vzdálenosti atomů [Å] a úhlů [°]: O(2)–C(1) 1.242(2), C(1)–C(3) 1.516(3), C(3)–N(4) 1.483(3), N(4)–C(2) 1.465(3), C(2)–N(3) 1.475(2), N(3)–C(1) 1.323(3), O(2)–C(1)–C(3) 124.91(19), C(1)–C(3)–N(4) 102.51(15), C(3)–N(4)–C(2) 105.38(14), N(4)–C(2)–N(3) 102.97(16), C(2)–N(3)–C(1) 111.82(17), N(3)–C(1)–C(3) 108.12(17), N(3)–C(1)–O(2) 126.94(18)

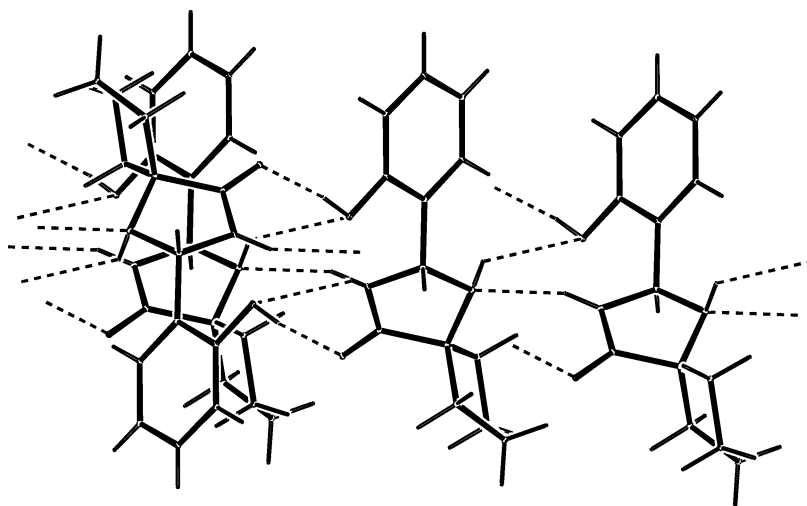
Obě molekuly **4e** a **5e** jsou si vzájemně podobné. Hlavní rozdíl mezi nimi spočívá ve významném zkrácení vzdálenosti délky vazby mezi N1–C1 v případě látky **5e** (Obr. 13), což koresponduje s rozdílem mezi jednoduchou a dvojnou vazbou.<sup>46</sup> Tato skutečnost, absence

vodíkového atomu na atomu N1 a planarita centrálního heterocyklického kruhu v této molekule potvrzuje oxidaci látky **4e** na látku **5e**.

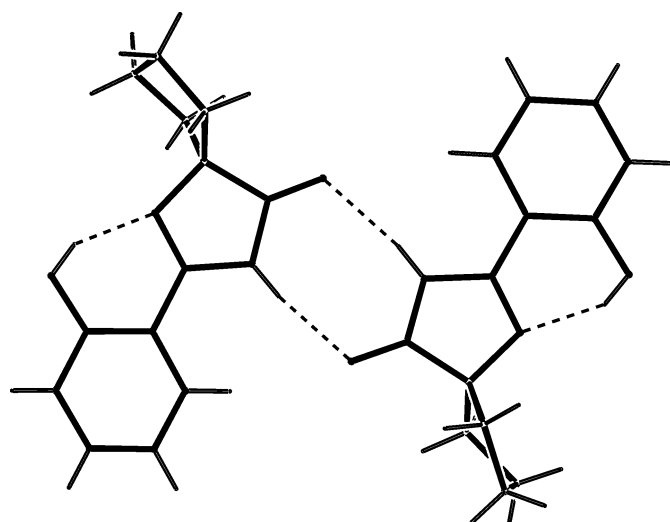


**Obr. 13** ORTEP diagram látky **5e**. Termální elipsoidy jsou znázorněny při 30% pravděpodobnosti. Vybrané vzdálenosti atomů [Å] a úhlů [°]: O(2)-C(2) 1.222(2), C(2)-C(3) 1.522(3), C(3)-N(1) 1.476(3), N(1)-C(1) 1.285(3), C(1)-N(2) 1.392(3), N(2)-C(2) 1.369(3), O(2)-C(2)-C(3) 128.50(19), C(2)-C(3)-N(1) 103,75(16), C(3)-N(1)-C(1) 107.77(17), N(1)-C(1)-N(2) 114.03(18), C(1)-N(2)-C(2) 108,72(17), N(2)-C(2)-C(3) 105.73(17), N(2)-C(2)-O(2) 125.8(2)

Molekuly sloučeniny **4e** jsou vzájemně spojeny prostřednictvím vodíkových vazeb, takže tvoří supramolekulární uspořádání (Obr. 14). Elementární buňka v krystalu látky **5e** obsahuje dvě molekuly, a vodíkové vazby mezi molekuly **5e** v krystalové mřížce tvoří pouze dimery spojením amidických skupin a imidazolového atomu dusíku, vázaného na OH skupinu prostřednictvím intramolekulární vodíkové vazby, která fixuje koplanaritu aromatického cyklu (Obr. 15).

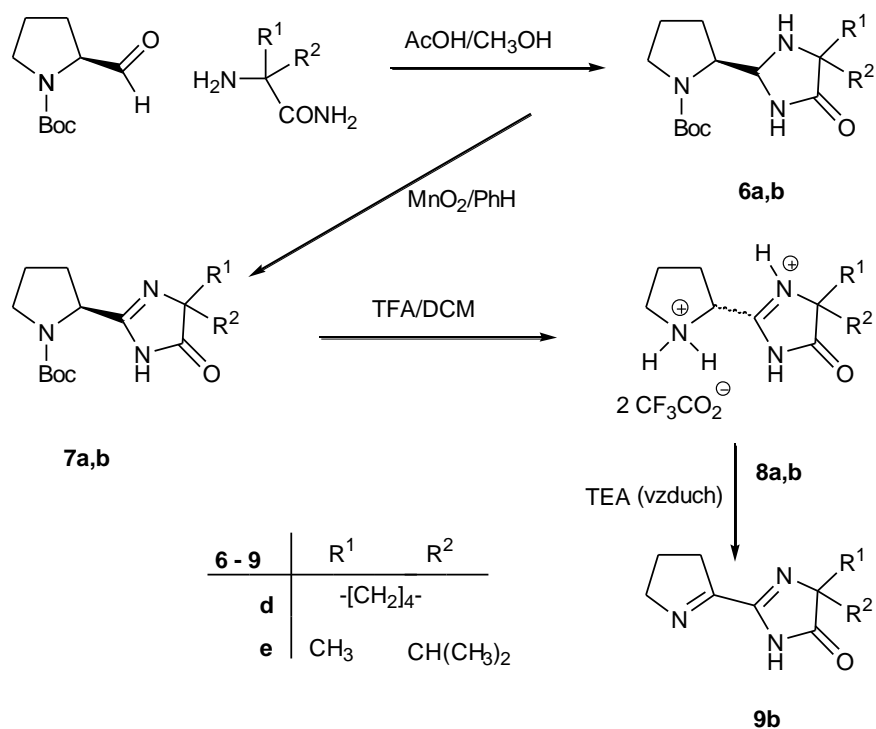


**Obr. 14** Uspořádání molekul sloučeniny **4e** v krystalu prostřednictvím systému vodíkových vazeb



**Obr. 15** Uspořádání molekul sloučeniny **5e** v krystalu prostřednictvím systému vodíkových vazeb

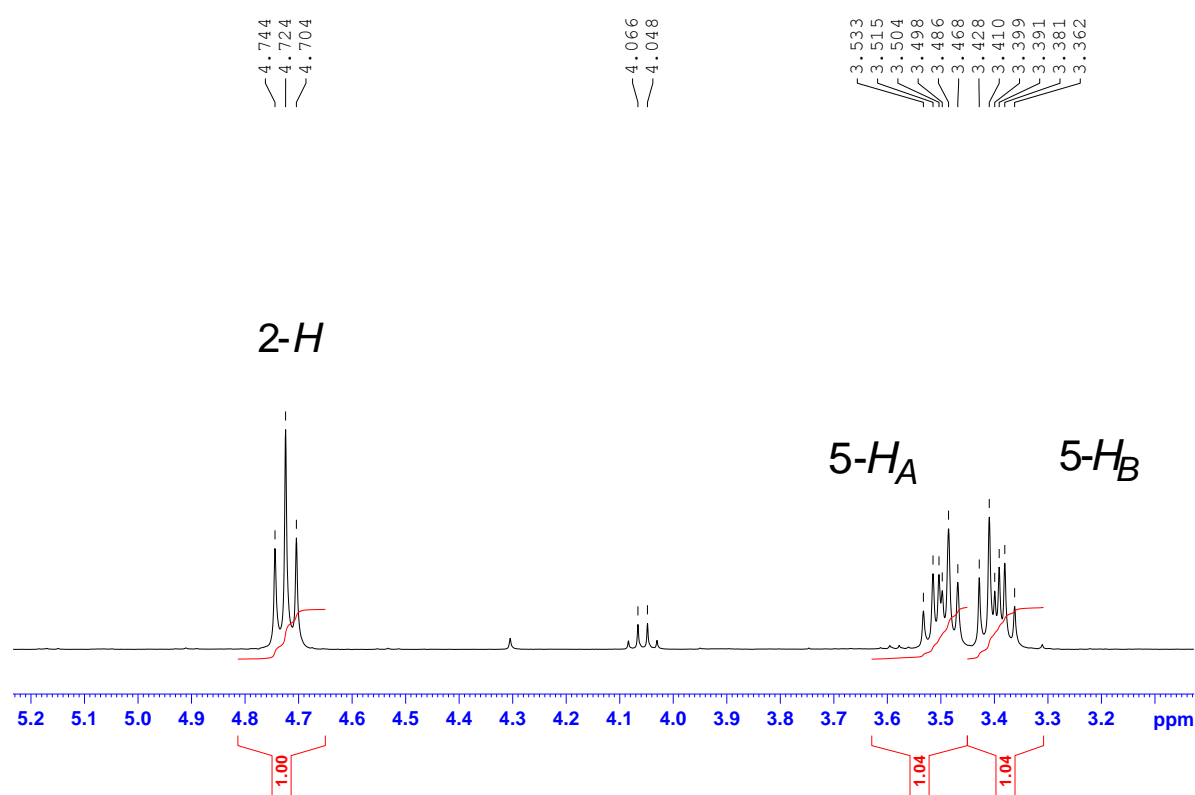
Výše uvedená oxidační metoda přípravy byla dále aplikována pro přípravu substituovaných 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů **8a,b** z příslušných imidazolidin-5-onů **6a,b** (Schéma 46).



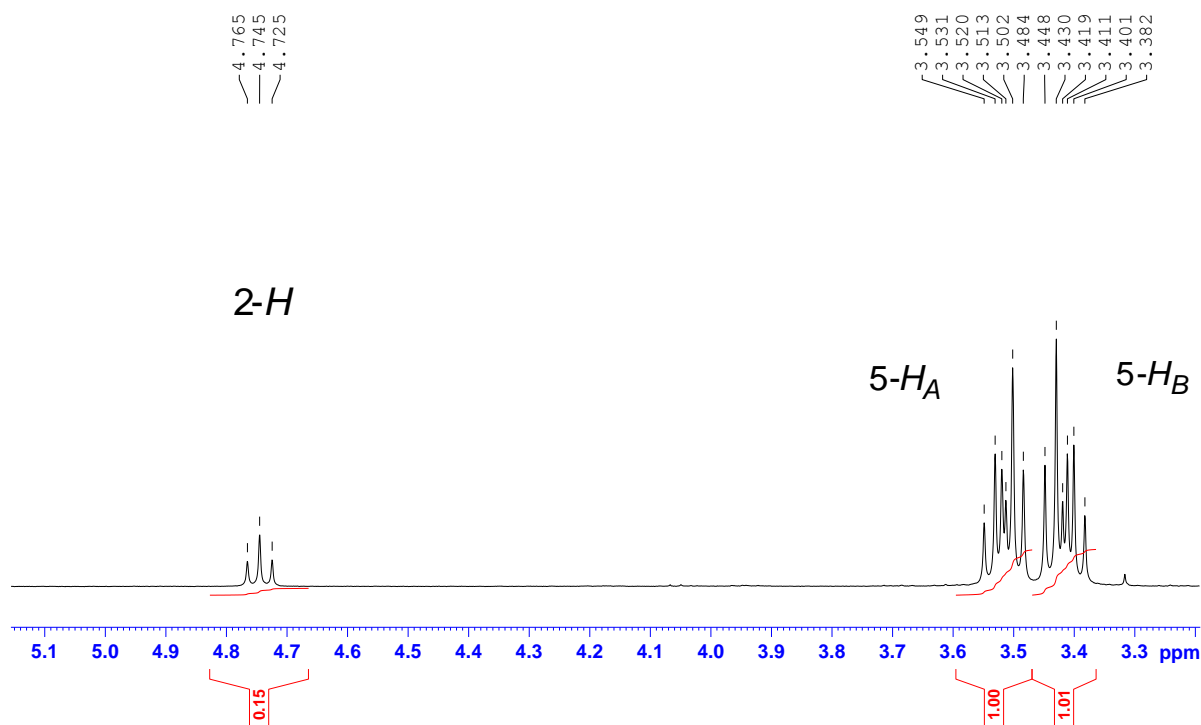
**Schéma 46.** Oxidační metoda přípravy substituovaných 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů **8a,b**

Reakcí *N*-Boc-*L*-prolinalu se substituovanými 2-aminopropanamidy byly nejprve připraveny cyklické aminaly tj. (2*S*)-1-Boc-4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-imidazolidin-5-ony (**6a,b**) (66-71%). V případě reakce (*S*)-2-amino-3-methylbutanamidu s (2*S*)-1-Boc-prolinaldehydem vzniká rovnovážná směs příslušné Schiffovy báze a žádaného produktu **6c** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH(CH_3)_2$ ), který se však nepodařilo izolovat. Následná oxidace cyklických aminalů **6a,b** byla provedena oxidem mangančitým v benzenu (54-69%). Připravené 1-Boc-4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony (**7a,b**) byly odchráněny působením roztoku kyseliny trifluoroctové v DCM. Takto připravené 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-on (**8a**) a 4-isopropyl-5-methyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on (**8b**) se však nepodařilo izolovat v opticky čisté formě. To znamená, že i v těchto případech dochází k racemizaci na stereogenním centru pyrrolidinového skeletu. Pomocí  $^1H$  NMR spektroskopie látky **8a** v DMSO  $d_6$  byla pozorována výměna atomů vodíku v poloze 2 za deuterium (Obr 16, Schéma 47).

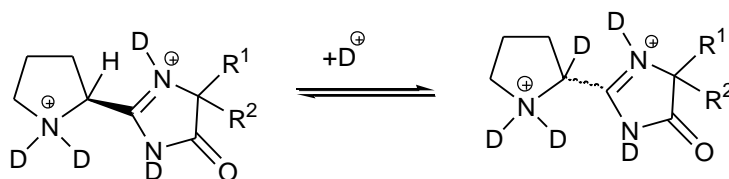
a) 5%  $CF_3COOH$  v DMSO



b) 5% CF<sub>3</sub>COOD v DMSO.



**Obr. 16** <sup>1</sup>H NMR spektrum 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu (**8a**) a) 5% CF<sub>3</sub>COOH v DMSO b) 5% CF<sub>3</sub>COOD v DMSO. Čas od přípravy vzorku k měření byl cca 1h.



**Schéma 47.**

Z obrázku 5 je patrné snížení intenzity signálů protonů v poloze 2 pyrrolidinového cyklu ( $\delta$  4.73 ppm) v přítomnosti CF<sub>3</sub>COOD. Z tohoto zjištění je zřejmé, že atom vodíku v poloze 2 pyrrolidinového kruhu je substitucí 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onovým fragmentem okyselen natolik, že dochází k výměně protonů s přebytkem deuteronů v měřeném prostředí a výsledným efektem je racemizace.

Abychom se vyhnuli silně kyselému prostředí, byl cyklizační reakcí látky **1g** připraven 2-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-on (**2g**) a chránící skupina

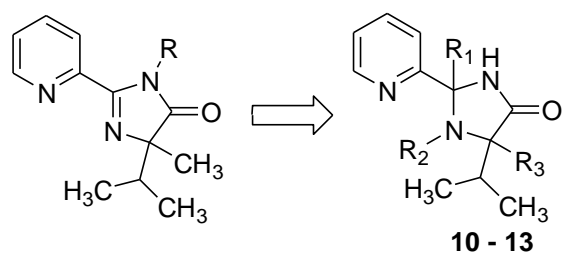


byla za neutrálních podmínek odstraněna hydrogenolýzou ( $H_2/Pd-C$ ). Volná báze je však nestálá a velmi rychle podléhá oxidaci za vzniku 2-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-onu (**9b**) (Schéma 46). Tento produkt oxidace **9b** však již není sekundárním aminem, a proto se nemůže uplatnit jako organokatalyzátor při asymetrické syntéze. Z uvedených experimentů vyplývá, že nadějně vypadající organokatalyzátory typu pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu na rozdíl od pyrrolidin-2-yl-tetrazolu<sup>46</sup> a pyrrolidin-2-yl-oxazolinu,<sup>47</sup> nejsou stálé a tedy nejsou využitelné v organokatalýze.

### 3.2 2-(Pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onové ligandy a jejich měďnaté komplexy

Předmětem druhé navazující části disertační práce byla příprava a charakterizace opticky čistých substituovaných 2-(pyridin-2-yl)-imidazolidin-4-onů **10-13** a jejich  $Cu^{2+}$  komplexů k ověření jejich možného využití jako enantioselektivních katalyzátorů pro *Henryho* reakci. Nitroaldolová (*Henryho*) reakce představuje jeden z důležitých procesů organické syntézy, kdy vzniká vazba uhlík–uhlík a je klíčovým krokem syntéz mnoha významných sloučenin. Asymetrická varianta *Henryho* reakce hraje významnou roli při syntéze řady zejména farmaceutických prekurzorů.<sup>35,49,50</sup> Obecný protokol této asymetrické syntézy vyžaduje použití vhodného chirálního opticky čistého ligandu, často v kombinaci s ionty kovů. V případě nitroaldolové reakce se osvědčily zejména komplexy<sup>50</sup> s  $Cu^{2+}$ .

Rovněž dříve připravené  $Cu^{2+}$  komplexy odvozené od 2-(pyridin-2-yl)-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů (Schéma 48.) byly účinnými katalyzátory *Henryho* reakce. V případě těchto komplexů však bylo dosaženo pouze nízké enantioselektivity (pouze do 19% ee).<sup>35</sup> Vzhledem k tomu, že jedna z popsaných metod přípravy substituovaných 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onů spočívá v oxidaci substituovaných imidazolidin-4-onů,<sup>42</sup> byla otestována enantioselektivita i tohoto typu ligandů, který je svojí strukturou značně podobný s velmi známými McMillanovými organokatalyzátory.<sup>51</sup> Při zaměně imidazol-5-onového skeletu za odpovídající imidazolidin-5-onový dochází ke vzniku druhého stereogenního centra, díky kterému se ligand stává flexibilnějším a enantiomerní přebytek katalyzované reakce se značně zvýší. Podobný příklad byl pozorován u katalýzy *Henryho* reakce v případě  $Cu^{2+}$  komplexů odvozených od substituovaných „pyridyl-imidazolidinů“ v porovnání s  $Cu^{2+}$  komplexy odvozených od „pyridyl-imidazolinů“.<sup>50d</sup>



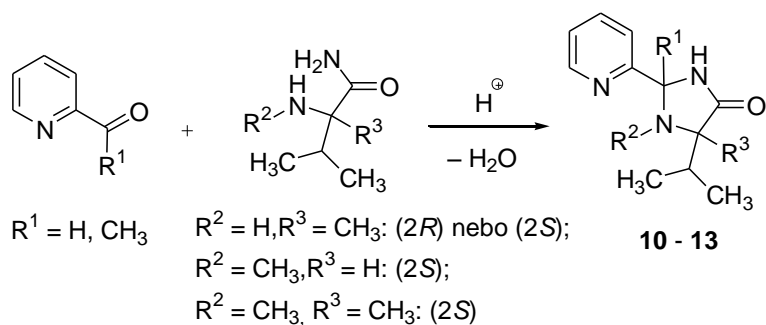
- 10:**  $R^1 = H; R^2 = H; R^3 = CH_3;$   
**11:**  $R^1 = CH_3; R^2 = H; R^3 = CH_3;$   
**12:**  $R^1 = CH_3; R^2 = H; R^3 = H$   
**13:**  $R^1 = H; R^2 = CH_3; R^3 = CH_3;$

**Schéma 48.** Substituované 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony a substituované imidazolidin-4-ony **10-13**

Navržené ligandy **10-13** se navzájem liší polohou a v některých případech i počtem methylskupin připojených k imidazolidin-4-onovému cyklu, což se projeví v rozdílné geometrii odpovídajících  $Cu^{2+}$  komplexů s možným dopadem na katalytickou aktivitu jednotlivých komplexů.

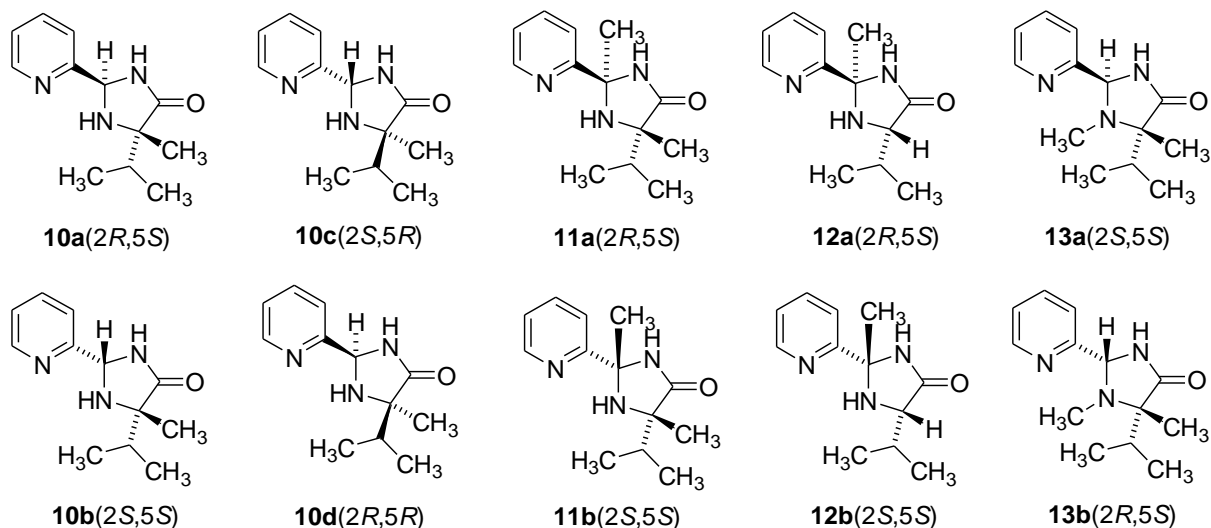
Protože námi navržené ligandy **10-13** obsahují dvě stereogenní centra v molekule (C-2, C-5), bylo vhodné k přípravě opticky čistých isomerů využít prekurzorů nesoucích jedno definované stereogenní centrum. Takovými snadno dostupnými prekurzory byly - (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid,<sup>1</sup> (*R*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamid,<sup>1</sup> (*S*)-2-amino-3-methylbutanamid (valinamid) a (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamid.<sup>40</sup> Cyklizační reakcí těchto aminoamidů s pyridin-2-karbaldehydem nebo 2-acetylpyridinem vzniká druhé stereogenní centrum v poloze 2 imidazolidin-4-onového cyklu. Reakcí pyridin-2-karbaldehydu s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem byly připraveny diastereoizomerní (*5S*)-5-isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony (**10a,b**) a reakcí s (*R*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem (*5R*)-5-isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ony (**10c,d**). Připravené dvojice diastereoizomerů byly chromatograficky separovány na jednotlivé opticky čisté isomery tj. **10a** a **10b** resp. **10c** a **10d**.

Podobně po reakci 2-acetylpyridinu s (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamidem byla připravena diastereoizomerní směs chromatograficky separována a byly získány čisté deriváty **11a** a **11b**. Analogicky, reakcí valinamidu s 2-acetylpyridinem a následnou chromatografickou separací byly připraveny opticky čisté deriváty **12a** a **12b**, a kondenzací pyridin-2-karbaldehydu s (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamidem byly po separaci diastereoizomerní směsi připraveny opticky čisté **13a** a **13b** (Schéma 49).



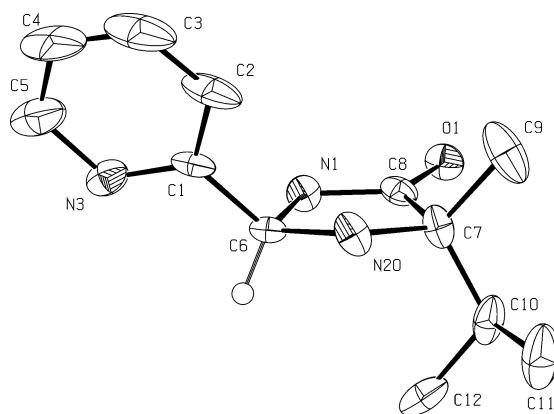
**Schéma 49.** Syntéza imidazolidin-4-onů **10-13**

Cyklizační reakce byla v případě syntézy látek **10** a **13** provedena refluxem (8h) v methanolu a katalyzována kyselinou octovou. Pro přípravu sloučenin **11** a **12** byl nejprve použit 1,2-dichlorbenzen, z důvodu nižší reaktivity 2-acetylpyridinu. V případě derivátu **12** však byla pozorována částečná racemizace v poloze C5. Z tohoto důvodu bylo vyzkoušeno několik rozpouštědel, přičemž reakce s uspokojivou rychlostí a bez racemizace probíhala v isopropylalkoholu. Struktura připravených diastereoismerních směsí a opticky čistých produktů byla ověřena pomocí  $^1\text{H}$  a  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopie. Ve všech případech připravených diastereoismerních směsí byly naměřeny zdvojené signály odpovídající směsi dvou diastereoismerních v poměru 1:1. Separace na opticky čisté isomery byly provedeny pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu s příslušnou mobilní fází. Touto metodikou se podařilo izolovat jednotlivé opticky čisté isomery, jejichž přehled s uvedením absolutních konfigurací je uveden na Obr. 17.



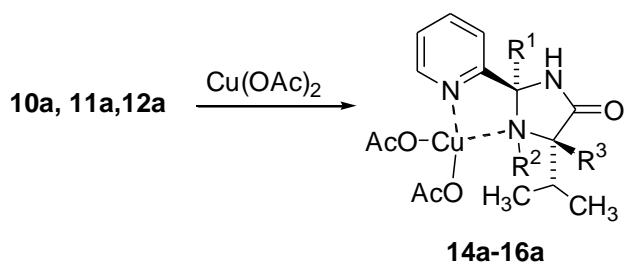
**Obr. 17.** Přehled připravených opticky čistých substituovaných imidazolidin-4-onů **10a-d**; **11a,b**; **12a,b** a **13a,b** s uvedením jejich absolutní konfigurace

Absolutní konfigurace na imidazolidin-4-onovém cyklu sloučeniny **10a** byla stanovena na základě rentgenostrukturní analýzy. Z Obr. 18. je patrná *R*-konfigurace v poloze 2 vzhledem ke známé *S*-konfiguraci v poloze 5. Z uvedeného důvodu musí být u diastereoisomeru **10b** konfigurace *S* v poloze 2.



**Obr. 18.** ORTEP diagram látky **10a**. Termální elipsoidy jsou znázorněny při 30% pravděpodobnosti

Sloučenina **10c** má zápornou, ale v absolutní hodnotě shodnou otáčivost se sloučenou **10a**, rovněž NMR spektra obou látek jsou identická. To potvrzuje, že obě sloučeniny jsou navzájem enantiomerní a konfigurace látky **10c** je *2S*, *5R*. Sloučenina **10d** je epimerem se sloučeninami **10a**, **10c** a epimerem se sloučeninou **10b**, a proto konfigurace látky **10d** je *2R*, *5R*. U sloučenin **11a** a **12a** byla jejich absolutní konfigurace stanovena na základě rentgenostrukturní analýzy odpovídajících  $\text{Cu}^{2+}$  komplexů **14a** - **16a**. Tyto komplexy byly připraveny reakcí ligandů **10a** - **12a** s octanem měďnatým v methanolu při laboratorní teplotě (Schéma 50).



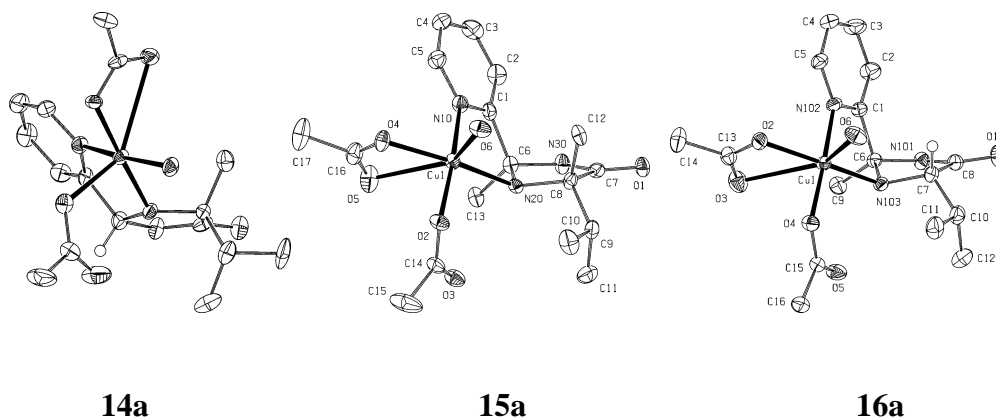
**14a:**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ;

**15a:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ ;

**16a:**  $\text{R}^1 = \text{CH}_3$ ;  $\text{R}^2 = \text{H}$ ;  $\text{R}^3 = \text{H}$

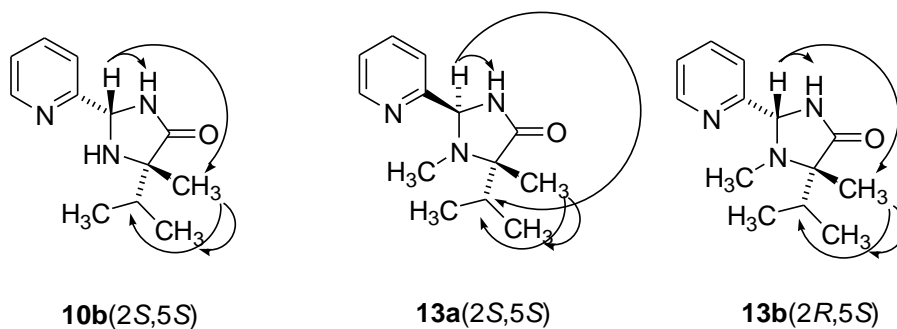
**Schéma 50.** Příprava komplexů **14a** – **16a**

Vzhledem ke známé *S*-konfiguraci v poloze 5 u obou komplexů **15a** a **16a** jsou z obrázků 8 patrné *R*-konfigurace v poloze 2 imidazolidin-4-onového cyklu. To znamená, že odpovídající diastereoisomerní sloučeniny **11b** a **12b** musí mít v poloze 2 konfiguraci *S*.



**Obr 19.** ORTEP diagram látek **10a**, **15a**, **16a**. Termální elipsoidy jsou znázorněny při 30% pravděpodobnosti

U sloučenin **10b**, **13a** a **13b** byla absolutní konfigurace na stereogenních centrech tj. na uhlíkových atomech 2 a 5 určena pomocí  $^1\text{H}$  NMR 1D NOESY pulzní sekvence.<sup>52</sup> Ve všech případech byly separátně excitovány proton uhlíku 2 a protony methylskupiny na uhlíku 5. V případě sloučeniny **10b** vedla selektivní excitace CH protonu ( $\delta$  5.60) k navýšení signálu methylskupiny při posunu  $\delta$  1.30, což značí jejich vzájemné *syn* uspořádání (Obr. 20.). Tento výsledek byl zpětně ověřen tím, že při selektivní excitaci protonů methylskupiny ( $\delta$  1.30) došlo ke zvýšení intenzity signálu CH při posunu  $\delta$  5.60 (Obr. 20.). Z těchto výsledků je patrné, že absolutní konfigurace sloučeniny **10b** je *2S*, vzhledem ke známé konfiguraci *5S*, což je v souladu s výsledky rentgenostrukturní analýzy. U sloučeniny **13a** byla provedena selektivní excitace CH protonu ( $\delta$  5.20) která neprokázala NOE u methylskupiny v poloze 5 při posunu  $\delta$  1.25, ale pouze u N-CH<sub>3</sub> skupiny a jedné methylskupiny v isopropylskupině. Z tohoto zjištění vyplývá *anti* orientace CH a CH<sub>3</sub> (Obr. 20) a absolutní konfigurace sloučeniny **13a** je *2S*, vzhledem ke známé konfiguraci *5S*. V případě sloučeniny **13b** byly při NOE analýze získány výsledky opačné než v případě sloučeniny **13a**, tj. *syn* orientace CH a CH<sub>3</sub> (Obr. 20) a absolutní konfigurace u sloučeniny **13b** je *2R*, *5S*.

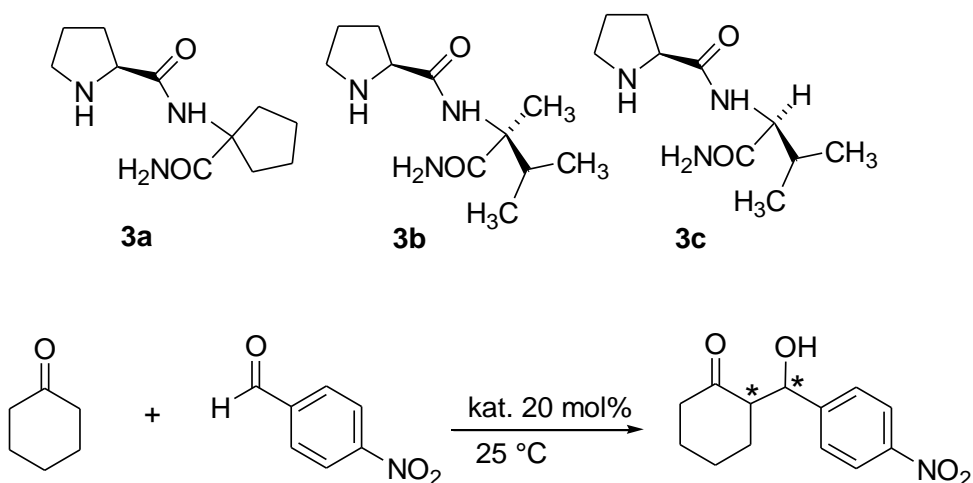


Obr 20.  $^1\text{H}$  NMR 1D NOESY experimenty u sloučenin **10b**, **13a**, **b**

### 3.3 Studium enantioselektivity připravených derivátů a jejich komplexů

#### 3.3.1 Organokatalýza

Ve třetí části disertační práce byly testovány chirální opticky čisté sloučeniny **3a-c** jako organokatalyzátory aldolizační reakce 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem vedoucí na 2-[hydroxy(4-nitrofenyl)methyl]cyklohexanon **15**. Tento typ organokatalýzy je v literatuře<sup>44</sup> označován termínem „enamine catalysis“ a kromě sekundárního aminu vyžaduje také přítomnost kyselé funkční skupiny v molekule organokatalyzátoru (např.  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CONHR}$  ap.).<sup>41,44,57</sup> Vliv reakčních podmínek na diastereo- a enantioselektivitu aldolizační reakce pro sloučeniny **3a-c** je uveden v Tabulce 2.



**Tabulka 2** Výsledky aldolové reakce cyklohexanonu a 4-nitrobenzaldehydu za rozdílných podmínek při katalýze sloučeninami **3a-c**

pokus	látka	prostředí	čas (dny)	výtěžek <sup>a</sup> (%)	dr <sup>a</sup> syn:anti	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>3a</b>	DMF, TFA (10%)	7	60	16:84	55
2	<b>3a</b>	DMF	3	70	23:77	19
3	<b>3a</b>	MeOH, TFA (10%)	3	85	23:77	68
4	<b>3a</b>	MeOH, TFA (20%)	4	70	26:74	62
5	<b>3a</b>	MeOH, TFA (30%)	4	70	25:75	67
6	<b>3a</b>	MeOH, HCl (10%)	90	50	7:93	89
7	<b>3a</b>	MeOH, AcOH (10%)	3	80	25:75	19
8	<b>3a</b>	MeOH, PhCOOH (10%)	3	80	21:79	30
9	<b>3a</b>	MeOH, ( <i>S</i> )-CSA(10%)	7	18	17:83	31
10	<b>3a</b>	MeOH, ( <i>R</i> )-CSA(10%)	7	20	13:87	35
11	<b>3a</b>	MeCN, TFA (10%)	4	80	28:73	65
12	<b>3a</b>	THF, TFA (10%)	4	80	28:73	60
13	<b>3a</b>	H <sub>2</sub> O, TFA (10%)	4	75	10:90	2
14	<b>3b</b>	MeOH, TFA (10%)	3	80	18:82	38
15	<b>3c</b>	MeOH, TFA (10%)	3	75	21:79	79

<sup>a</sup> Výtěžek a diastereomerní přebytek byl stanoven pomocí <sup>1</sup>H NMR surového produktu.

<sup>b</sup> Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na chirální koloně pro anti-diastereoizomer.

Tabulka 2 zahrnuje vliv celkové doby reakce, rozpouštědla, použité kyseliny, její koncentrace, na celkový výtěžek, na diastereoselektivitu a na ee.

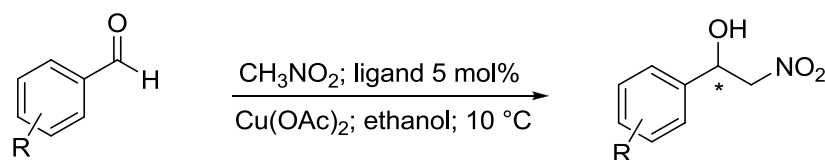
Nejprve byla testována sloučenina **3a** (pokusy 1-13). Výchozí podmínky reakce 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem (pokus 1) byly nastaveny podle lit,<sup>44h</sup> kde pro stejnou reakci a při použití (*S*)-*N*-(2-methyl-5-nitrofenyl)pyrrolidin-2-karboxamidu jako organokatalyzátoru bylo dosaženo diastereomerního poměru 97:3 a 96 % ee. V našem případě bylo za stejných podmínek dosaženo pouze 55% ee. K ověření vlivu kyselé katalýzy byla reakce provedena v samotném DMF (pokus 2), což vedlo k dalšímu poklesu ee. Dále byl testován methanol s různým obsahem trifluoroctové kyseliny (TFA) (pokus 3-5). V porovnání s předchozími případy došlo ke zvýšení optického výtěžku až na 68% ee, přičemž vliv koncentrace TFA byl nevýznamný. Nejlepšího výtěžku, a to jak z hlediska diastereoselektivity (7:93), tak i z hlediska enantioselektivity (89% ee), bylo dosaženo při použití kyseliny chlorovodíkové (pokus 6). Nevýhodou tohoto provedení je však pomalý

průběh reakce, kdy 50% konverze bylo dosaženo až za 90 dní. Dále byly testovány jiné kyseliny (pokusy 7-10): octová, benzoová a obě *R* a (*S*) kafr-10-sulfonové kyseliny. V porovnání s TFA a HCl došlo významnému poklesu enantioselektivity a obě opticky čisté kafr-10-sulfonové kyseliny poskytly výtěžky pouze 31-35% ee. Změna rozpouštědel (MeCN: Pokus 11 a THF: pokus 12) nevedla k výraznějšímu zvýšení diastereoselektivity nebo enantioselektivity. Použití vody jako reakčního prostředí se ukázalo nejméně efektivním (pokus 13). Za srovnatelných podmínek byly dále testovány sloučeniny **3b** a **3c** (pokusy 14-15). Ve srovnání se sloučeninou **3a** mají tyto organokatalyzátory další stereogenní centrum, což by podle lit.<sup>53</sup> mohlo vést k dalšímu zvýšení enantiomerního přebytku. Porovnáme-li však sloučeniny **3a** (pokus 3) a **3c** (pokus 15) rozdíl činí jen 11 % ee. Při porovnání sloučeniny **3b** (pokus 14) a sloučeniny **3c** (pokus 15) došlo vlivem methylsubstituce k cca na polovičnímu snížení ee.

### 3.3.2 Katalýza komplexy (*Henryho* reakce)

V další části práce byla testována nitroaldolová (*Henryho*) reakce benzaldehydu, substituovaných benzaldehydů, cyklohexankarbaldehydu, pentanalů a 2,2-dimethylpropanalů s nitromethanem poskytující odpovídající substituované 2-nitroethanoly (Tabulka 3 a 4). Jako katalyzátorů bylo použito *in situ* připravených komplexů octanu mědnatého s výše připravenými opticky čistými ligandy **10a-d**; **11a,b**; **12a,b** a **13a,b**. Pro jednotlivé ligandy jsou v Tabulce 4 uvedeny dosažené hodnoty enantiomerních výtěžků a chemické výtěžky z konverze, stanovené pomocí <sup>1</sup>H NMR surového produktu, v závorce jsou uvedeny výtěžky izolovaného produktu.<sup>54</sup> V případě ligandů **10a** a **10c** (pokus 1 a 3) bylo dosaženo prakticky stejného chemického výtěžku a enantioselektivního přebytku pro odpovídající 1-fenyl-2-nitroethanolu s opačnými konfiguracemi (>97% a 92% ee pro (*R*) izomer, resp. >97% a 91% ee pro (*S*) izomer). Uvedené zjištění je v souladu s tím, že ligandy **10a** a **10c** jsou enantiomery. V případě enantiomerů **10b** a **10d** (pokus 2 a 4) jsou výsledky navzájem srovnatelné, ale s výrazně nižšími enantioselektivními přebytky (25% ee pro (*S*) izomer resp. 27% ee pro (*R*) izomer) než v případech **10a** a **10c**. Stejně závěry vyplývají i v porovnání ligandů **11a** s **11b** (pokus 5 a 6), **12a** s **12b** (pokus 7 a 8) a **13a** s **13b** (pokus 9 a 10).





**Tabulka 3.** Přehled výsledků testovaných ligandů pro asymetrickou nitroaldolovou (*Henry*) reakci

pokus	ligand	R	čas (h)	výtěžek <i>a,b</i> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	<b>10a</b>	H	36	>97 (68)	92( <i>R</i> )
2	<b>10b</b>	H	48	85 (55)	25( <i>S</i> )
3	<b>10c</b>	H	36	>97 (70)	91( <i>S</i> )
4	<b>10d</b>	H	48	84 (52)	27( <i>R</i> )
5	<b>11a</b>	H	36	>97 (63)	89( <i>R</i> )
6	<b>11b</b>	H	48	80 (49)	23( <i>S</i> )
7	<b>12a</b>	H	36	>97 (61)	62( <i>R</i> )
8	<b>12b</b>	H	48	90(55)	63( <i>S</i> )
9	<b>13a</b>	H	48	78 (42)	15( <i>R</i> )
10	<b>13b</b>	H	48	0	
11	<b>10a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	30	>97 (68)	92( <i>R</i> )
12	<b>11a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	30	>97 (65)	89( <i>R</i> )
13	<b>12a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	30	>97 (70)	63( <i>R</i> )
14	<b>10a</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (89)	90( <i>R</i> )
15	<b>11a</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (90)	88( <i>R</i> )
16	<b>12a</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (88)	61( <i>R</i> )

<sup>a</sup> Konverze byla stanovena pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie;

<sup>b</sup> Výtěžky po chromatografické čištění;

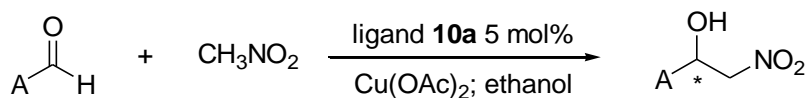
<sup>c</sup> Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na chirální koloně OD-H.

Z naměřených výsledků uvedených v Tabulce 3 vyplývá, že Cu<sup>2+</sup> komplexy odvozené od ligandů majících *anti* uspořádání (**10a**, **10c**, **11a**, **12a** a **13a**) jsou výrazně účinnějšími katalyzátory v porovnání s komplexy odvozenými od ligandů majících uspořádání *syn*. Toto zjištění je v souladu s dříve publikovanými výsledky<sup>50a, 50c, 50d, 50g</sup> tj. že při nitroaldolové reakci existuje geometrické uspořádání tranzitního stavu s nejnižší energií v případě, pokud aldehyd je jako reaktivní species koordinován na Cu<sup>2+</sup> iont v poloze *trans* vůči pyridylskupině.

Výsledky uvedené v Tabulce 3 byly dále porovnány z hlediska účinnosti Cu<sup>2+</sup> komplexů odvozených od ligandů s uspořádáním *anti*, které se liší polohou methylskupiny na imidazolidin-4-onovém skeletu. Zavedení další methylskupiny do polohy 2- ligandu vede k nepatrnému snížení enantioselektivity viz. **10a**, **11a** (pokus 1, 5; 92% ee a 89 % ee). Na druhé straně je však ligand **11a** mnohem více stabilnější než ligand **10a**, protože nemůže podléhat racemizaci výměnou protonu<sup>58</sup> nebo snadné oxidaci na substituovaný 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-on.<sup>42</sup> Významné snížení enantioselektivity bylo překvapivě pozorováno u

komplexu odvozeného od ligandu **12a** (pokus 7, 13, 16; 62% ee, 63% a ee 61% ee), kde byla methylskupina v poloze 5 nahrazena atomem vodíku. Z toho vyplývá, že tento derivát, odvozený od kódované aminokyseliny (*L*-valin) je méně selektivní než deriváty odvozené od chirální aminokyseliny s kvarterním  $\alpha$ -uhlíkem. Ty mají naproti aminokyselinám obsahujících na  $\alpha$ -uhlíku atom vodíku obecnou výhodu v tom, že nepodléhají racemizaci. K nejdramatičtějšímu poklesu enantioselektivity (15% ee) však dochází zavedením methylskupiny na atom dusíku v poloze 1, tj. u komplexu odvozeného od ligandu **13a** (pokus 9). K tomuto výraznému snížení enantioselektivity velmi pravděpodobně dochází z důvodu zhoršených koordinačních schopností ligandu. Stejný charakter vlivu methylsubstituce u ligandů **10a - 12a** je rovněž patrný ve druhé části Tabulky 3 kdy byla sledována nitroaldolizační reakce 2-methoxybenzaldehydu (pokus 11–13) resp. 4-nitrobenzaldehydu (pokus 14–16) s nitromethanem.

V Tabulce 4 byly porovnány jednotlivé výtěžky pro nitroaldolizační reakci nitromethanu s rozdílně substituovanými benzaldehydy a dalšími aldehydy jako jsou cyklohexankarbaldehyd, pentanal a 2,2-dimethylpropanal za katalýzy komplexem octanu měďnatého s ligandem **10a**.



**Tabulka 4.** Henryho reakce nitromethanu s různými aldehydy katalyzovaná měďnatými komplexy odvozených od ligandu **10a**

pokus	A	čas (h)	temp. (°C)	výtěžek <sup>a, (b)</sup> (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1	Ph	36	10	>97 (66)	92
2	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	>97 (68)	92
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (64)	90
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (54)	89
5	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (77)	92
6	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	10	>97 (81)	90
7	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (80)	92
8	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	>97 (87)	90
9	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	>97 (89)	90
10	cyklohexyl	72	18	86 <sup>b</sup>	92
11	<i>n</i> -Bu	72	18	82 <sup>b</sup>	87
12	<i>t</i> -Bu	72	18	87 <sup>b</sup>	96

<sup>a</sup> Konverze byla stanovena pomocí <sup>1</sup>H NMR spektroskopie;

<sup>b</sup> Výtěžky po chromatografické čištění;

<sup>c</sup> Enantiomerní přebytek byl stanoven pomocí HPLC na chirální koloně OD-H nebo AD-H.

Z výsledků uvedených v Tabulce 4 je patrný minimální vliv substituce na benzenovém jádře substituovaných benzaldehydů na enantioselektivitu reakce (pokus 1-9). V případě alifatických aldehydů probíhala nitroaldolizační reakce pomaleji (pokus 10-12). Nejvyššího enantioselektivního přebytku bylo dosaženo v případě objemného a 2,2-dimethylpropanalu (pokus 12, 96% ee).

## Závěr

Bylo ověřeno, že navržené organokatalyzátory typu pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-onu nejsou chemické stálé, podléhají snadno oxidaci a tedy nemohou být využitelné v organokatalýze. Výhodnými z hlediska aplikací v organokatalýze, se však jeví jejich prekurzory tj. *N*-(1-karbamoylcyklopentyl)-(S)-prolinamid **3a** a (1*S*)-*N*-(1-karbamoyl-2-methylpropyl)-(S)-prolinamid **3c**. Tyto organokatalyzátory poměrně úspěšně katalyzovaly reakci 4-nitrobenzaldehydu s cyklohexanonem a to s výtěžky 68% ee a 79% ee. Jako optimální reakční prostředí se ukázal systém methanol s obsahem 10% TFA. Nejlepšího výtěžku však bylo dosaženo při použití systému methanol 10% HCl. V tomto případě bylo dosaženo vysoké diastereoselektivity (7:93), a enantioselektivity (89% ee), reakce se však výrazně zpomalila. Z uvedených zjištění je patrné, že výše jmenované sloučeniny **3a** a **3c** mají vysoký katalytický potenciál.

Ve druhé navazující části disertační práce jsem se zaměřil na syntézu a charakterizaci opticky čistých substituovaných 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-onů a jejich Cu<sup>2+</sup> komplexů k ověření jejich možného využití jako enantioselektivních Lewisových katalyzátorů pro *Henryho* reakci. Imidazolidin-4-ony jsou méně rigidní díky *sp*<sup>3</sup> konfiguraci na uhlíkovém atomu v poloze 2 v porovnání s 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ony,<sup>42</sup> což podle předpokladu vedlo k dramatickému zvýšení enantioselektivity u *Henryho* reakce katalyzované odpovídajícími Cu<sup>2+</sup> komplexy (z 19% ee na až 96% ee). Geometrie vzniklého Cu<sup>2+</sup> komplexu určuje enantioselektivitu *Henryho* reakce, která v případě *anti* uspořádání poskytuje 91–96% ee. V případě *syn* uspořádání v imidazolidin-4-onovém skeletu dochází k významnému poklesu až na 25–27% ee. Rovněž poloha methylskupiny na imidazolidin-4-onovém skeletu podstatným způsobem ovlivňuje enantioselektivitu odpovídajících komplexů. Snížení enantioselektivity bylo pozorováno u komplexu odvozeného od ligandu **12a** (61–63% ee), kde byla methylskupina v poloze 5 nahrazena atomem vodíku. K nejvýznamnějšímu poklesu enantioselektivity (15% ee) v případě ligandu **13a** však dochází zavedením methylskupiny na atom dusíku v poloze 1. Z uvedených zjištění je patrné, že výše jmenované připravené ligandy na bázi „pyridilimidazolidinonu“ jsou relativně snadno připravitelné, stabilní a mají vysoký katalytický potenciál pro *Henryho* reakci, případně mohou v budoucnu nalézt uplatnění i při organokatalýze dalších reakcí.<sup>53</sup>

## LITERATURA

1. Wepplo P. *Pestic. Sci.* **1990**, 39, 293-315.
2. Shaner D. L., Anderson, P. C., Stidham M. A. *Plant Physiol.* **1984**, 76, 545-546.
3. Harris J. E., Gagne J. A., Fischer J. E., Sharma R. R., Traul, K. A., Scot J. D., Hess F. G. Toxicology of Imidazolinone Herbicides. In *The Imidazolinone Herbicides*; Shaner D. L., O'Connor S. L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991;179-190.
4. Guaciaro M. A., Los M., Russell R. K., Wepplo P. J., Lences B. L., Lauro P. C., Orwick P. L., Umeda K., Marc P. A. *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals, ACS Symposium Series* **1987**, 355, 87-99.
5. The Merck Index – an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals 13<sup>th</sup> edition, O'Neil, J.; Smith, A.; Hackelman, P. E., Eds.; Merck & CO., INC.: New Jersey 2001; p 914.
6. Carrington C. H., Wasey C. H., Waring W. S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3105-3111.
7. Schipper E., Chinery E. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4480-4487.
8. Camillieri P., Marby C. A., Odell B., Rzepa H. S., Sheppard R. N., Stewart J. J., Williams D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1722-1723.
9. Kjaer A. *Acta Chem. Scan.* **1953**, 7, 889-899.
10. Guy R., Andrew R. *Bull. Soc. Chim. France* **1958**, 543-551.
11. Chaloupka S., Vittorelli P., Heimgartner H., Schmidt H., Link H., Branauer K., Oberhänsli E., W. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 2476-2495.
12. Burger K., Goth H., Hohoenberger W. *Chem. Zeit.* **1977**, 101, 453-454.
13. Hohenlohe-Öhringen K., Bretschneider H. *Monats. Chem.* **1962**, 93, 654-656.
14. Bhusare S. R., Shekapure J. L., Pawar R. P., Vibhute Y. B., Bhaval B. M. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2003**, 39, 726-728.
15. Bossio R., Marcaccini S., Papaleo S., Pepino R. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 397-399.
16. (a) Lerestif J. M., Perocheau J., Tonnard F., Bazureau J. P., Hamelin J. *Tetrahedron* **1995**, 54, 6757.  
(b) Kerneir G., Lerestif J. M., Bazureau J. P., Hamelin J. *Synthesis*, **1997**, 287-289.
17. Onicia D. C., Balaban T. S., Balaban A. T. *Revue Romaine Chemie* **1992**, 37, 407-409;
18. Vasiliev A. N., Lopez A. F., Mochi A. J. *Molecules* **2000**, 5, 338-339.

19. Sedlák M.; Halama A.; Kaválek J., Macháček V., Štěrba V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 150–160.
20. (a) Sedlák M., Halama A., Kaválek J., Macháček V., Mitaš P., Štěrba V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 910–920.  
(b) Sedlák M., Halama, A.; Mitaš, P.; Kaválek, J.; Macháček, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1227–1232.  
(c) Sedlák M., Kaválek J., Mitaš P., Macháček V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 394–406.  
(d) Sedlák M., Hanusek J., Bína R., Kaválek J., Macháček V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1629–1640.
21. Sedlák M., Keder R., Skála P., Hanusek J. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 743 – 750.
22. Sedlák M., Kaválek J., Macháček V., Štěrba V. *Sci. Pap. Univ. Pardubice Ser. A2*, **1996**, *2*, 47-53.
23. Sedlák M., Drabina P., Hanusek J. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 129–134.
24. Mazzochi P. H., Jing N. Y., Oda K. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1483-1486.
25. Draber W., Born L. *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 700-702.
26. Anderson N. G., Rajenda D., Jerone M. L. *PTC Int. Appl.* **1999**, WO 9938847; *Chem. Abstr.* **1999**, *134*, 207 817.
27. Chin T. E., Wong R. B., Pont J. L., Karu A. E. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 3380-3389.
28. (a) Hanusek et al. *Folia Pharm*, **1998**, *XXI*, Suppl.81-81.  
(b) Sedlák M., Hanusek J. *Molecules* **2000**, *5*, 177–177.
29. Goto Y., Honjo N. *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, 3798-3806.
30. Aumann R., Heinen H. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1139-1145.
31. Hideyuki T., Yoshio H. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 1185-1189.
32. Gastrock W. H., Wepplo P. J. (American Cyanamid Company): USP 4,683,324 (1987); C. A. **1987**, *107*, 198332.
33. Sedlák M., Drabina P., Císařová I., Růžička A., Hanusek J., Macháček V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7723–7726.
34. (a) Turský M., Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M. *Organometallics* **2006**, *25*, 901–907.  
(b) Nečas D., Drabina P., Sedlák M., Kotora M. *Tetrahedron. Lett.* **2007** *45*, 4539–4541.

35. (a) Sedlák M., Drabina P., Keder R., Hanusek J., Císařová I., Růžička A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2623–2630.  
(b) Keder R., Drabina P., Hanusek J., Sedlák M. *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 324–326.
36. Drabina P., Hanusek J., Jirásko R., Sedlák M. *Transition Met. Chem.* **2006**, *31*, 1052–1056.
37. Mikysek T., Švancara I., Bartoš M., Vytřas K., Drabina P., Sedlák M., Klíma J., Urban J., Ludvík J. *Electroanalysis* **2007**, *19*, 2529–2537.
38. Drabina P., Valenta P., Jansa P., Růžička A., Hanusek J., Sedlák M. *Polyhedron* **2008**, *27*, 268–274.
39. Sedlák M., Drabina P., Lánský V., Svoboda J. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 859–863.
40. Drabina P., Sedlák M., Růžička A., Malkov A., Kočovský P. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 384–390.
41. (a) 2nd ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima I., Ed., Wiley-VCH: New York, **2000**.  
(b) Seyden-Penne J., *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH: New York, **1995**.  
(c) *Organic Synthesis Highlights III*, Mulzer J., Waldmann H., Eds., Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.  
(d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen E. N., Pfaltz A., Yamamoto H., Eds., Springer: Heidelberg, **1999**.
42. Panov I., Drabina P., Padělková Z., Hanusek J., Sedlák M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1356–1360.
43. (a) Valenta V., Dobrovský K., Krejčí I., Polivka Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1077–1084.  
(b) Šilhanková A., Šindelař K., Dobrovský K., Krejčí I., Hodkova J., Polivka Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1085–1092.
44. (a) Tang Z., Jiang F., Cui X., Gong L. Z., Mi A. Q., Jiang Y. Z., Wu Y. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5755–5760.  
(b) Tang Z., Yang Z. H., Chen X. H., Cun L. F., Mi A. Q., Jiang Y. Z., Gong L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285–9289.  
(c) He L., Tang Z., Cun L. F., Mi A. Q., Jiang Y. Z., Gong L. Z. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 346–351.  
(d) Kotsuki H., Ikishima H., Okuyama A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493–529.

- (e) Kotsuki H., Ikishima H., Okuyama A. *Heterocycles* **2008**, 75, 757–797.
- (f) Wang F., Dong S., Liu X., Feng X. *Synlett* **2008**, 73–76.
- (g) Geary L. M., Hultin P. G., *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 131–173.
- (h) Moorthy J. N., Saha S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 739–748.
- (i) Saha S., Moorthy J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 912–916.
- (j) Taylor M. S., Jacobsen E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543.
- (k) Toma Š., Šebesta R., Mečiarova M. *Current Org. Chem.* **2011**, 15, 2257–2281.
45. Priem G., Anson M. S., Macdonald S. J. F., Pelotierb B., Campbella I. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6001–6003.
46. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. *J Chem Soc Perkin Trans* **1987**, 2, S1.
47. Mitchell C. E. T., Cobb A. J. A., Ley S. V. *Synlett* **2005**, 611–614.
48. Hargaden, G. C., Guiry P. *J. Chem. Rev.* **2009**, 109, 2505–2550.
49. (a) Seebach D., Beck A. K., Mukhopadhyay T., Thomas E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, 63, 1101–1133.
- (b) Corey E. J., Zhang F. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1931–1933.
- (c) Luzio F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915–945.
- (d) Palomo C., Oiarbide M., Laso A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3881–3884.
- (e) Boruwa J., Naminita Gogoi N., Saikia P. P., Barua N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 57, 3315–3326.
- (f) Kwong H.-L., Yeung H.-L., Yeung C.-T., Lee W.-S., Lee C.-S., Wong W.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2188–2222.
- (g) Arai T., Takashita R., Endo Y., Watanabe M., Yanagisawa A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4903–4906.
- (h) Constable E. C., Guoqi Zhang G., Housecroft C. E., Neuburger M., Silvia Schaffner S., Woggon W.-D., Zampese J. A. *New J. Chem.* **2009**, 33, 2166–2173.
- (f) Spangler K. Y., Wolf C. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4724–4727.
50. (a) Evans D. A., Seidel D., Rueping M., Lam H. W., Shaw J. T., Downey C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12692–12693.
- (b) Ma K., You J. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 1863–1871.
- (c) Blay G., Domingo L. R., Hernández-V., Pedro J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4725–4730.



- (d) Constable E. C., Guoqi Zhang G., Housecroft C. E., Neuburger M., Silvia Schaffner S., Woggon W.-D. *New J. Chem.* **2009**, 33, 1064–1069.
- (i) Arai T., Suzuki K. *Synlett* **2009**, 3167–3170.
- (f) Jones M. D., Cooper C. J., Mahon M. F., Raithby P. R., Apperley D.; Wolowska J., Collison D. *J. Mol. Catal. A* **2010**, 325, 8–14.
- (g) Noole A., Lippur K., Metsala A., Loop M., Kanger T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1313–1316.
51. Lelais G., MacMillan D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79–87.
52. Claridge T. D. W., In *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 1999, 320.
53. Rewell J. D., Wennemers H *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1046–1052;
54. Wernerova M., Hudlický T. *Synlett* **2010**, 2701–2707.
55. Hartley F. R. *Chem. Soc. Rev.* **1973**, 2, 163–179.
56. (a) Veverková E., Štrasserová J., Šebesta R., Toma Š. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 58–61.
- (b) Huťka M., Poláčková V., Marák J., Kaniansky D., Šebesta R., Toma Š. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6430–6435.
57. (a) Berkessel A., Koch B., Lex J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1141–1142.
- (b) Mečiarova M., Toma Š., Berkessel A., Koch B. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 437–441.
58. Panov I., Drabina P., Hanusek J., Sedlák M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 215–211.
59. Sheldrick G. M., in *SHELXL-97, A Program for Crystal Structure Refinement*, University of Göttingen, Germany, **1997**.

## **SEPARÁTY PUBLIKOVANÝCH PRACÍ**

Ilia Panov,<sup>a</sup> Pavel Drabina,<sup>a</sup> Zdeňka Padělková,<sup>b</sup> Jiří Hanusek,<sup>a</sup>  
and Miloš Sedlák<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology,  
University of Pardubice, Studentská 573, Pardubice 532 10, Czech Republic

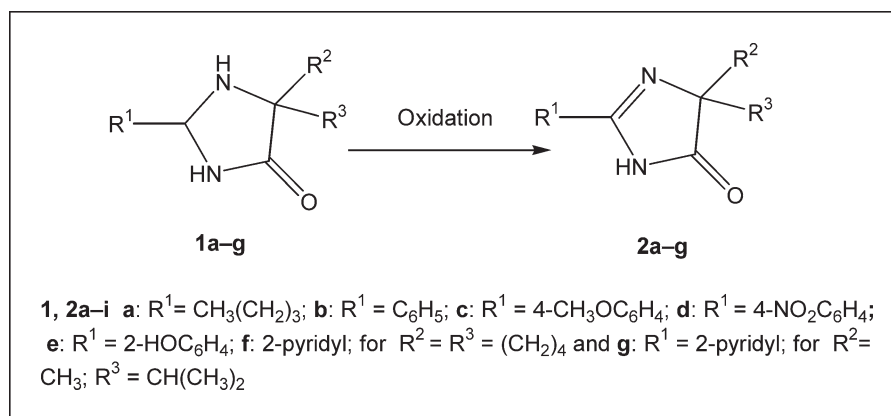
<sup>b</sup>Department of General and Inorganic Chemistry, Faculty of Chemical Technology,  
University of Pardubice, Studentská 573, Pardubice 532 10, Czech Republic

\*E-mail: Milos.Sedlak@upce.cz

Received December 23, 2009

DOI 10.1002/jhet.454

Published online 24 August 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

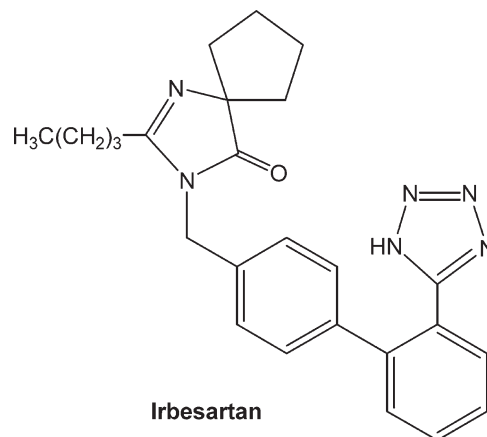


The reaction of aldehydes (pentanal, benzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, 4-nitrobenzaldehyde, salicylaldehyde, pyridin-2-carbaldehyde) with 1-aminocyclopentancarboxamide or (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide has been used to prepare substituted imidazolidin-4-ones **1a-g** (**a:** R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; **b:** R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **c:** R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d:** R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e:** R<sup>1</sup> = 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f:** R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; for R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, and **g:** R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; for R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) in the yields of 53–83%. Subsequent oxidations with various reagents gave the corresponding 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones **2a-g** and **2a-g** was verified by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, EI-MS and elemental analysis. X-ray diffraction was performed in the case of compounds **1e** and **2e**.

*J. Heterocyclic Chem.*, **47**, 1356 (2010).

## INTRODUCTION

A number of substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones belong among still applied selective and non-toxic herbicides [1]. Our previous articles dealt with their synthesis, characterisation, and study of mechanism of their formation [2]. Other possible applications of 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones lie in their use as ligands that form coordination compounds with selected metal ions [3]. Some of such complexes have been successfully adopted as catalysts of deallylation reactions of diallyl malonates [3b,f] in the Henry reaction [3c,e], or in allyl oxidation [3i]. Another example of application of this heterocyclic system is represented by 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one, which is an important starting compound for the synthesis of medical drug Irbesartan (2-butyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one). Irbesartan is an antagonist of angiotensin II and is clinically applied in the treatment of hypertension [4].



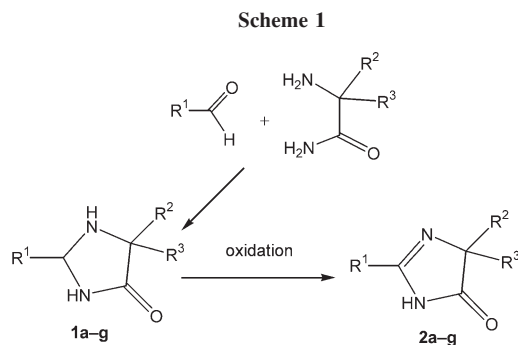
The existing methods of synthesis of 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one use the acylation of amide or nitrile of 1-aminocyclopentancarboxylic acid with pentanoic acid chloride followed by ring closure reaction [5]. Another method of preparation of 2-butyl-1,3-

diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one consists in acid catalyzed condensation of ethyl 1-aminocyclopentanecarboxylate with ethyl pentanimidate [6]. The third synthetic way described is based on the reaction of 1-aminocyclopentanecarboxamide with trimethyl orthopentanoate [7]. The described variant of synthesis of 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one is the reaction of pentanoic acid with 1-aminocyclopentanitrile [8]. The aim of the research described here is to elaborate a new alternative synthetic method for 2-butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one and other substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones. This alternative adopts oxidation of substituted imidazolidin-4-ones to give 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones.

## RESULTS AND DISCUSSION

The reaction of aldehydes (pentanal, benzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, 4-nitrobenzaldehyde, salicylaldehyde, pyridin-2-carbaldehyde) with 1-aminocyclopentanecarboxamide [5] or (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide [1] was used to prepare cyclic amins, *i.e.*, the corresponding imidazolidin-4-ones **1a–g** (**a**: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; **b**: R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **c**: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d**: R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e**: R<sup>1</sup> = 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f**: R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; for R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> and **g**: R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; for R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (Scheme 1). The ring closure reaction was performed with acid catalysis (acetic acid) by heating the starting substances in methanol. Recrystallization gave the respective imidazolidin-4-ones **1a–i** in the yields of 53–83%. In the case of (*5S*)-4-isopropyl-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidine-4-one (**1g**), the reaction creates another chiral centre at the carbon atom at 2-position of the imidazolidin-4-one cycle. In this case, the reaction produces a diastereomeric mixture with the configurations 2*S*, 5*S* and 2*R*, 5*S*, in the ratio of 1:1, which resulted in doubling of signals in the NMR spectra.

The second reaction step leading to the substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones **2a–g** was the oxidation of the prepared imidazolidin-4-ones **1a–g** (Scheme 1). The fol-



**1, 2a–i** **a**: R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; **b**: R<sup>1</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; **c**: R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d**: R<sup>1</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e**: R<sup>1</sup> = 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f**: 2-pyridyl; for R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> and **g**: R<sup>1</sup> = 2-pyridyl; for R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

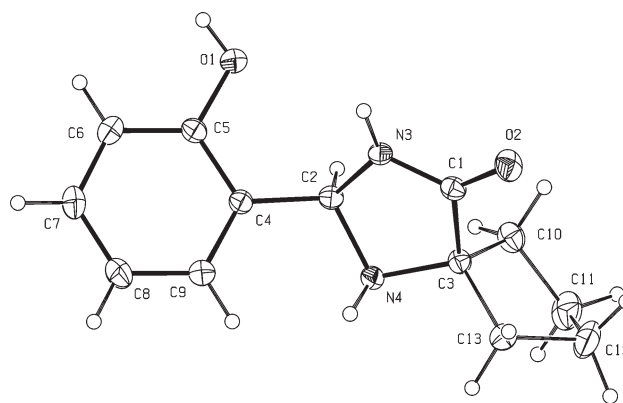
**Table 1**

Oxidations 1 → 2, yields obtained with individual reagents.

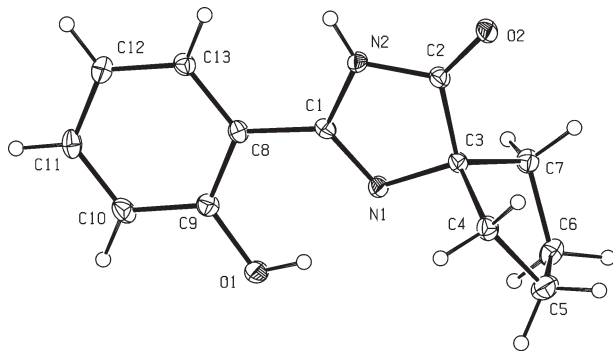
Entry	Product	Catalyst/yield [%]		
		Pd/C	DDQ	MnO <sub>2</sub>
1	<b>2a</b>	80	25	65
2	<b>2b</b>	87	40	75
3	<b>2c</b>	83	73	77
4	<b>2d</b>	93	80	30
5	<b>2e</b>	72	77	67
6	<b>2f</b>	90	75	70
7	<b>2g</b>	72	38	64

lowing oxidizing agents were used for this oxidation reaction: palladium on carbon carrier (Pd/C), 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), and activated manganese (IV) oxide (MnO<sub>2</sub>). The results presented in the following table show that the first method (Pd/C) gives the highest yields; however, in most cases the other two (cheaper) variants are also applicable (Table 1).

Structures of the prepared products **1a–i** and **2a–i** were verified by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, EI-MS and elemental analysis. In the case of 2-(4-nitrophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (**2d**), the NMR spectra revealed the presence of two tautomeric forms; a similar case was described and discussed in Ref. 2b,c. The structure of product 2-(2-hydroxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (**1e**) and its oxidation product 2-(2-hydroxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (**2e**) was also verified using X-ray diffraction. In molecule **1e** (Fig. 1), the bond distances in the central heterocyclic ring clearly show that all of them are single bonds. The only shortening of bond length is found in the case of N3–C1 bond, which can be attributed to the



**Figure 1.** Molecular structure of **1e**, ORTEP 30% probability level. Selected interatomic distances [Å] and angles [°]: O(2)–C(1) 1.242(2), C(1)–C(3) 1.516(3), C(3)–N(4) 1.483(3), N(4)–C(2) 1.465(3), C(2)–N(3) 1.475(2), N(3)–C(1) 1.323(3), O(2)–C(1)–C(3) 124.91(19), C(1)–C(3)–N(4) 102.51(15), C(3)–N(4)–C(2) 105.38(14), N(4)–C(2)–N(3) 102.97(16), C(2)–N(3)–C(1) 111.82(17), N(3)–C(1)–C(3) 108.12(17), N(3)–C(1)–O(2) 126.94(18).

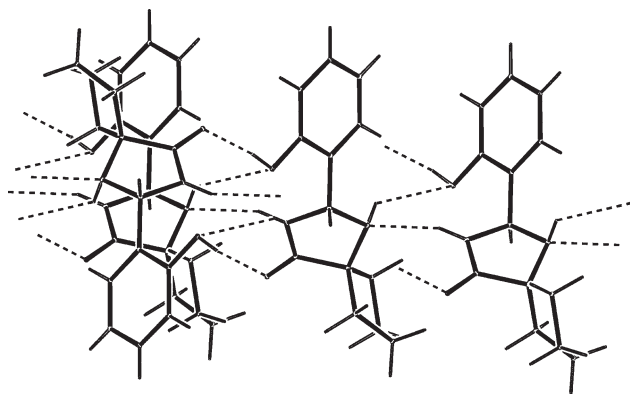


**Figure 2.** Molecular structure of **2e**, ORTEP 30% probability level. Selected interatomic distances [Å] and angles [°]: O(2)—C(2) 1.222(2), C(2)—C(3) 1.522(3), C(3)—N(1) 1.476(3), N(1)—C(1) 1.285(3), C(1)—N(2) 1.392(3), N(2)—C(2) 1.369(3), O(2)—C(2)—C(3) 128.50(19), C(2)—C(3)—N(1) 103.75(16), C(3)—N(1)—C(1) 107.77(17), N(1)—C(1)—N(2) 114.03(18), C(1)—N(2)—C(2) 108.72(17), N(2)—C(2)—C(3) 105.73(17), N(2)—C(2)—O(2) 125.8(2).

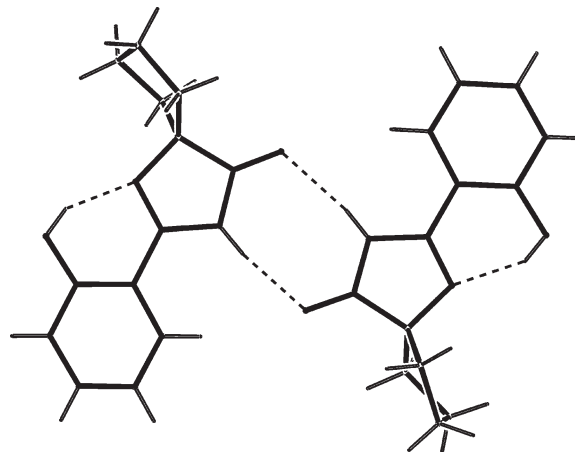
amido-character of the whole NH—C=O group. Also the C1—O2 interatomic distance corresponds to this character. From the values of bond angles and interplanar angles in this molecule is seen that the central ring is fairly deformed by a distortion of N4 atom from the ring core, and only five atoms (C1, C2, C3, N3, and O2) tend to lie in a plane.

Both molecules **1e** and **2e** are mutually similar. The main difference between them consists in the significant shortening of N1—C1 distance in the case of **2e** (Fig. 2), which corresponds to a typical double bond [9]. This fact the absence of the hydrogen atom at N1 atom and high degree of planarity of the central heterocyclic ring in this molecule are a proof of the oxidation of **1e–2e**.

The molecules of compound **1e** are interconnected to the layered supramolecular structure *via* H-bonding (Fig. 3). In the case of compound **2e**, two independent molecules were found in the crystal unit cell. The H-bonding in compound **2e** is slightly less extensive,



**Figure 3.** Crystal packing diagram of **1e** with hydrogen bonding system.



**Figure 4.** Crystal packing diagram of **2e** with hydrogen bonding system.

and only dimers are formed by the connection of amido group, and the imidazole nitrogen atom is connected to the O—H group *via* the intramolecular H-bond which fixed up the coplanarity of the aromatic ring (Fig. 4).

## EXPERIMENTAL

If not stated otherwise, the starting substances were purchased from Sigma-Aldrich. The melting point temperatures have not been corrected.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 500 instrument (500.13 MHz for  $^1\text{H}$ , and 125.77 MHz for  $^{13}\text{C}$ ). Chemical shifts  $\delta$  are referenced to solvent residual peak (2.50 ppm  $^1\text{H}$ , 39.43 ppm  $^{13}\text{C}$  for  $\text{DMSO-}d_6$ , and 7.26 ppm  $^1\text{H}$ , 77.00 ppm  $^{13}\text{C}$  for  $\text{CDCl}_3$ ). The mass spectra were measured with a set of Agilent Technologies (gas chromatograph 6890 N with mass detector 5973 Network); (the samples were dissolved in dichloromethane or acetone). The elemental microanalysis was carried out using an apparatus of FISONs Instruments EA 1108 CHN. The optical rotation was measured on a Perkin-Elmer 341 instrument; the concentration  $c$  was given in g/100 mL (Optical rotatory power determination).

**Crystallography.** The X-ray data for colorless crystals of **1e** and **2e** were obtained at 150 K using an Oxford Cryostream low-temperature device on a Nonius KappaCCD diffractometer with  $\text{Mo K}_\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ), a graphite monochromator, and the  $\phi$  and  $\chi$  scan mode. Data reductions were performed with DENZO-SMN [10]. The absorption was corrected by integration methods [11]. Structures were solved by direct methods (Sir92) [12] and refined by full matrix least-square based on  $F^2$  (SHELXL97) [13]. Hydrogen atoms were mostly localized on a difference Fourier map; however, to ensure uniformity of treatment of crystal, all the hydrogen atoms were recalculated into idealized positions (riding model) and assigned temperature factors  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{pivot atom})$  or of  $1.5 U_{\text{eq}}$  for the methyl moiety with  $\text{C—H} = 0.96, 0.97, 0.98$ , and  $0.93 \text{ \AA}$  for methyl, methylene, methane, and aromatic-ring hydrogen atoms, respectively;  $0.86 \text{ \AA}$  or  $0.93 \text{ \AA}$  for N—H, and  $0.82 \text{ \AA}$  for O—H bonds. The crystallographic data for structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC no. 757,260 and 757,259

for **1e** and **2e**, respectively. [(Copies of this information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EY, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or www: http://www.ccdc.cam.ac.uk.)] In Figure 2, there is a disordered cyclopentane ring. The disorder was treated by splitting of carbon atoms into two positions with similar occupancy.

**General method of preparation of imidazolidin-4-ones (1a–g).** A mixture of 1-aminocyclopentancarboxamide [5a] (4.35 g; 34 mmol) or (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide [1] (4.40 g; 34 mmol) and the respective aldehyde (37 mmol), in methanol (20 mL) with a drop of acetic acid was refluxed 12 h. The mixture was evaporated, and the residue was recrystallized from the solvent given.

**2-Butyl-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (1a).** Yield: 6.3 g (96%); mp 72–74°C (hexane). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.85–0.87 (m; 3H, CH<sub>3</sub>), 1.25–1.32 (m; 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.36–1.54 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55–1.64 (m; 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.82–1.88 (m; 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (t; 1H; *J* = 6 Hz; CH), 8.13 (s; 1H; NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 13.7, 22.4, 25.1, 25.2, 26.7; 36.1; 36.5; 37.5; 68.5; 69.2; 182.0. Anal. Calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (196) (%): C, 67.31; H, 10.27; N, 14.27; found: C, 67.22; H, 10.38; N, 14.58.

**2-Phenyl-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (1b).** Yield 2.49 g (79%); mp 136–138°C (ethyl acetate/hexane); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.49–1.76 (m, 7H), 1.81–1.90 (m, 1H), 3.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH), 7.30–7.44 (m, 5H, Ar), 8.55 (s, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ: 25.1, 25.2, 36.4, 37.2, 68.9, 69.7, 127.0, 128.4, 128.5, 142.1, 180.3. EI-MS: *m/z* 216, 187, 173 (100%), 144, 106, 84. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (216) (%): C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95; found: C, 72.01; H, 7.59; N, 13.12.

**2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (1c).** Yield 1.47 g (81%); mp 182–183°C (ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.47–1.70 (m, 7H), 1.82–1.87 (m, 1H), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.27 (s, 1H, CH), 6.88–6.90 (m, 2H, Ar), 7.29–7.31 (m, 2H, Ar), 8.44 (s, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ: 24.9, 36.1, 36.7, 55.2, 68.7, 69.1, 113.7, 128.1, 133.7, 159.4, 180.0; EI-MS: *m/z* 246, 217, 203 (100%), 134, 121, 84. Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (246) (%): C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37; found: C, 68.45; H, 7.51; N, 11.50.

**2-(4-Nitrophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (1d).** Yield 0.92 g (53%); mp 178–180°C (ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.39–1.42 (m, 1H), 1.58–1.76 (m, 7H), 3.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 7.64–7.66 (m, 2H, Ar), 8.21–8.22 (m, 2H, Ar), 8.71 (s, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 24.9, 25.0, 36.5, 37.6, 68.4, 68.5, 123.6, 128.2, 147.4, 150.0, 180.0; EI-MS: *m/z* 261, 232, 218 (100%), 151, 105, 84. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (261) (%): C, 59.76; H, 5.79; N, 16.08; found: C, 60.02; H, 5.95; N, 16.25.

**2-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (1e).** Yield 3.15 g (83%); mp 179–181°C (ethyl acetate); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.48–1.56 (m, 1H), 1.59–1.80 (m, 6H), 1.85–1.90 (m, 1H), 5.60 (s, 1H, CH), 6.75–6.80 (m, 2H, Ar), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 8.51 (s, 1H, NHCO), 10.96 (br, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 24.6, 24.8, 35.6, 36.8, 66.3, 67.9, 115.9, 118.6, 125.1, 127.7, 129.2, 156.4, 178.5. EI-MS: *m/z* 232, 188, 171 (100%), 113, 77, 44. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (232) (%): C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06; found: C, 67.35; H, 7.11; N, 12.31.

**2-(2-Pyridyl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one (1f).** Yield 1.62 g (80%); mp 109–111°C (ethyl acetate/hexane); <sup>1</sup>H NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48–1.55 (m, 1H), 1.62–1.72 (m, 6H), 1.87–1.91 (m, 1H), 5.38 (s, 1H, CH), 7.34–7.37 (m, 1H, ArH), 7.49 (d, *J* = 7.69 Hz, 2H, Py), 7.82–7.85 (m, 1H, Py), 8.54–8.56 (m, 2H, Py + NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 24.9, 36.7, 37.5, 68.4, 70.4, 121.7, 123.7, 137.3, 149.0, 159.9, 179.9; EI-MS: *m/z* 217, 188, 174 (100%), 145, 107, 79. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (217) (%): C, 66.34; H, 6.96; N, 13.34. Found: C, 66.21; H, 6.85; N, 13.22.

**(E + 2)(5*S*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (1g).** Yield 1.51 g (74%); mp 113–118°C (ethyl acetate/hexane); [α]<sub>D</sub> –14.2 (c 1, CH<sub>3</sub>OH) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80–0.99 (m, 12H, 2 × *i*.Pr), 1.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.83–1.91 (m, 2H, 2 × CH), 2.95 (br, 2H, NH), 5.48 (s, 1H, CH), 5.56 (s, 1H, CH), 7.15–7.18 (m, 2H, Py), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Py), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Py), 7.62–7.65 (m, 2H, Py), 8.25 (s, 1H, NHCO), 8.37 (s, 1H, NHCO), 8.45–8.48 (m, 2H, Py). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 16.6, 16.7, 17.5, 17.6, 21.6, 23.2, 33.1, 34.5, 64.6, 64.7, 69.6, 71.1, 121.0, 123.3, 123.4, 136.8, 136.9, 148.9, 149.1, 158.7, 158.9, 180.5, 180.8. EI-MS: *m/z* 219, 204, 176 (100%), 133, 107, 92, 42. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (219) (%): C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16; found: C, 65.38; H, 7.56; N, 19.51.

**General methods of preparation of 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones (2a–g)**

**Method A (Pd/C).** A mixture of the respective imidazolidin-4-one (5 mmol) and Pd/C (5%, 0.2 g) in methanol (50 mL) was refluxed 24 h. The final product was isolated after filtration, evaporation, and (sometimes) recrystallisation from the solvent given. In the case of isolation of compound **2d** the reaction mixture was evaporated, the residue was dissolved in NaOH solution (5%, 25 mL), the solution was filtered and the filtrate acidified to pH ~ 7–8. The separated crystals of compound **2d** were collected by filtration and dried. The final product was recrystallized from DMF.

**Method B (DDQ).** A mixture of the respective imidazolidin-4-one (5 mmol) and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) (1.3 g, 5.7 mmol) in dioxane (50 mL) was refluxed 10 min. The reaction mixture was filtered through a silica gel layer (2 cm), evaporated and (sometimes) recrystallized from the solvent given. In the case of isolation of compound **2d** the reaction mixture was evaporated, the residue was dissolved in NaOH solution (5%, 25 mL), the solution was filtered and the filtrate acidified to pH ~ 7–8. The separated crystals of compound **2d** were collected by filtration and dried. The final product was recrystallized from DMF.

**Method C (MnO<sub>2</sub>).** A mixture of the respective imidazolidin-4-one (5 mmol) and activated manganese (IV) oxide (5 g, 91 mmol) in acetone (100 mL) was refluxed 24 h. The final product was isolated after filtration with kieselguhr, evaporation, and (sometimes) recrystallization from the solvent given. In the case of isolation of compound **2d**, the reaction mixture was evaporated, the residue was dissolved in NaOH solution (5%, 25 mL), the solution was filtered and the filtrate acidified to pH ~ 7–8. The separated crystals of compound **2d** were collected by filtration and dried. The final product was recrystallized from DMF. The yields of individual compounds are presented in Table 1.

**2-Butyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (2a).** Colorless oil, TLC: (silika gel plates, Merck), chloroform/methanol 10:1, *R<sub>F</sub>* = 0.51; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Hz); 1.31–1.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.58–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.72–1.80 (m, 3H); 1.83–1.93 (m, 5H, CH<sub>2</sub>); 2.42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7.4 Hz); 8.83 (bs, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7; 23.1; 25.9; 27.9; 30.0; 37.2; 77.5; 190.2. Anal. Calcd. for

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O (194) (%): C 68.01; H 9.34; N 14.42; Found: C 67.89; H 9.46; N 14.68.

**2-Phenyl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (2b).** mp 202–203°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.78–1.89 (m, 8H), 7.52–7.55 (m, 2H, Ar), 7.58–7.62 (m, 1H, Ar), 7.97–7.99 (m, 2H, Ar), 11.41 (br, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 25.6, 37.2, 77.6, 126.9, 128.7, 128.9, 131.5, 157.6, 188.1. EI-MS: *m/z* 214, 185, 171 (100%) 104, 83, 77, 54. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O (214) (%): C, 72.87; H, 6.59; N, 13.07. Found: C, 72.81; H, 6.52; N, 13.12.

**2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (2c).** mp 236–237°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92–2.09 (m, 8H), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.98–7.00 (m, 2H, Ar), 7.86–7.88 (m, 2H, Ar), 10.20 (br, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 25.6, 37.3, 55.6, 75.3, 114.3, 120.2, 129.6, 162.5, 162.7, 189.0. EI-MS: *m/z* 244, 215, 201, 134 (100%), 91, 83, 54. Anal. Calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (244) (%): C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 68.78; H, 6.52; N, 11.55.

**2-(4-Nitrophenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (2d).** mp >300°C (dec.). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.72–1.96 (m, 16H), 8.09–8.49 (m, 8H, 2 × 2Ar), 11.48 (s, 1H, NHCO), 11.58 (s, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (TFA + DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 28.9, 41.0, 77.4, 77.7, 124.0, 127.5, 130.0, 133.5, 133.9, 153.4, 156.5, 169.4, 169.7, 181.9, 182.1. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (259) (%): C, 60.23; H, 5.05; N, 16.21. Found: C, 60.15; H, 4.98; N, 16.29.

**2-(2-Hydroxyphenyl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (2e).** mp 232–233°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90–2.09 (m, 8H), 6.91 (t, *J* = 7.50 Hz, 1H, Ar), 7.01 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H, Ar), 7.35 (t, *J* = 8.00 Hz, 1H, Ar), 7.49 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H, Ar), 10.46 (vbs, 1H, NHCO), 12.46 (vbs, 1H, OH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 25.4, 37.4, 76.1, 110.7, 117.3, 118.9, 127.7, 133.5, 160.3, 161.3, 185.5. EI-MS: *m/z* 230, 189, 173 (100%), 120, 102, 84, 54. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (230) (%): C, 60.81; H, 6.13; N, 12.17. Found: C, 60.78; H, 6.09; N, 12.24.

**2-(1,3-Diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one-2-yl)pyridine (2f).** mp 120–122°C. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA) δ 1.96–2.12 (m, 8H), 7.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, Py), 7.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Py), 8.27 (d, *J* = 7.50 Hz, 1H, Py), 8.67 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, Py), 10.12 (s, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA) δ 25.6, 37.1, 76.8, 122.7, 126.9, 137.6, 146.4, 149.4, 161.3, 187.4. EI-MS: *m/z* 215, 187 (100%), 159, 105, 78, 41. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (215) (%): C, 66.96; H, 6.09; N, 19.52. Found: C, 66.87; H, 6.02; N, 19.65.

**(S)-2-(4-Isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-one-2-yl)pyridine (2g).** Colorless oil; [α]<sub>D</sub> –17.4 (c 2, CH<sub>3</sub>OH). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA) δ 0.85 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz *i*-PrCH<sub>3</sub>), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz *i*-PrCH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (m, 1H, *i*-PrCH), 7.57 (m, 1H, Py), 7.87 (m, 1H, Py), 8.09 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, Py), 8.18 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, Py), 10.87 (bs, 1H, NHCO). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> + TFA) δ 16.8, 17.0, 21.4, 34.2, 74.6, 121.5, 126.5, 137.6, 147.4, 149.1, 159.0, 186.7. EI-MS: *m/z* 217, 202, 189, 174 (100%), 146, 105, 78. Anal. Calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (217) (%): C, 66.34; H, 6.96; N, 19.34. Found: C, 66.15; H, 6.85; N, 19.30.

**Acknowledgment.** The authors acknowledge the financial support from the MSM 002 162 7501.

## REFERENCES AND NOTES

- [1] (a) Wepplo, P. J. *Pestic Sci* 1990, 31, 293; (b) Harris, J. E.; Gagne, J. A.; Fischer, J. E.; Sharma, R. R.; Traul, K. A.; Scot, J. D.; Hess, F. G. In *The Imidazole Herbicides*; Shaner, D. L.; O'Connor, S. L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991; p 179.
- [2] (a) Sedlák, M.; Halama, A.; Kaválek, J.; Macháček, V.; Štěrba, V. *Collect Czech Chem Commun* 1995, 60, 150; (b) Sedlák, M.; Halama, A.; Kaválek, J.; Macháček, V.; Mitaš, P.; Štěrba, V. *Collect Czech Chem Commun* 1996, 61, 910; (c) Sedlák, M.; Halama, A.; Mitaš, P.; Kaválek, J.; Macháček, V. *J Heterocycl Chem* 1997, 34, 1227; (d) Mitaš, P.; Sedlák, M.; Kaválek, J. *Collect Czech Chem Commun* 1998, 63, 85; (e) Sedlák, M.; Kaválek, J.; Mitaš, P.; Macháček, V. *Collect Czech Chem Commun* 1998, 63, 394; (f) Sedlák, M.; Hanusek, J.; Bina, R.; Kaválek, J.; Macháček, V. *Collect Czech Chem Commun* 1999, 64, 1629; (g) Sedlák, M.; Hanusek, J. *Molecules* 2000, 5, M177; (h) Sedlák, M.; Drabina, P.; Hanusek, J. *Heterocycl Commun* 2003, 9, 129.
- [3] (a) Sedlák, M.; Drabina, P.; Císařová, I.; Růžička, A.; Hanusek, J.; Macháček, V. *Tetrahedron Lett* 2004, 45, 7723; (b) Turcký, M.; Nečas, D.; Drabina, P.; Sedlák, M.; Katora, M. *Organometallics* 2006, 25, 901; (c) Sedlák, M.; Drabina, P.; Keder, R.; Hanusek, J.; Císařová, I.; Růžička, A. *J Organomet Chem* 2006, 691, 2623; (d) Drabina, P.; Hanusek, J.; Jirásko, R.; Sedlák, M. *Transition Met Chem* 2006, 31, 1052; (e) Keder, R.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Chem Pap* 2006, 60, 324; (f) Nečas, D.; Drabina, P.; Sedlák, M.; Katora, M. *Tetrahedron Lett* 2007, 48, 4539; (g) Mikysek, T.; Švančara, I.; Bartoš, M.; Vytřas, K.; Drabina, P.; Sedlák, M.; Klíma, J.; Urban, J.; Ludvík, J. *Electroanalysis* 2007, 19, 2529; (h) Sedlák, M.; Drabina, P.; Lánský, V.; Svoboda, J. *J Heterocycl Chem* 2008, 45, 859; (i) Drabina, P.; Sedlák, M.; Růžička, A.; Malkov, A.; Kočovský, P. *Tetrahedron Asymmetry* 2008, 19, 384.
- [4] O'Neil, M. J. In *The Merck Index—An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, 13th ed.; O'Neil, M. J.; Smith, A.; Hackelman, P. E., Eds.; Merck & Co.: Rahway, NJ, 2001; p 914.
- [5] (a) Kavitha, C. V.; Gaonkar, S. L.; Narendra Sharath Chandra, J. N.; Sadashiva, C. T.; Rangappa, K. S. *Bioorg Med Chem* 2007, 15, 7391; (b) Cousaert, N.; Willand, N.; Gesquière, J.-C.; Tartar, A.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *Tetrahedron Lett* 2008, 49, 2743.
- [6] Xu, J.-Y.; Li, N.-G.; Wu, X.-M.; Hua, W.-Y.; Zhang, J.; Wang, Q.-J. *Zhongguo Yaowu Huxue Zazhi* 2003, 13, 311; *Chem Abstr* 2005, 144, 88216.
- [7] Huszar, C.; Kis-Tamas, A.; Nemeth, A.; Gajary, A.; Pali, L. *PCT Int Appl*, WO 9905118, 1999; *Chem Abstr* 1999, 130, 168371.
- [8] Huszar, C.; Kis-Tama, A.; Nemeth, A.; Gajary, A.; Kollar, E.; Aranyosi, P.; Gyure, K.; Meszaros, I.; Csetrine, H. Z.; Supic, A.; Dervalicsne, Z. I.; Dubovszki, K.; Pali, L.; Kunsztne, K. A.; Bognar, E. *PCT Int Appl*, WO 9905120 A1 19990204, 1999; *Chem Abstr* 1999, 130, 139344.
- [9] Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J Chem Soc Perkin Trans* 1987, 2, S1.
- [10] Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol* 1997, 276, 307.
- [11] Coppens, P. In *Crystallographic Computing*; Ahmed, F. R.; Hall, S. R.; Huber, C. P., Eds.; Munksgaard: Copenhagen, 1970; p 255.
- [12] Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A. *J Appl Crystallogr* 1993, 26, 343.
- [13] Sheldrick, G. M. *SHELXL-97*; University of Göttingen: Göttingen, 1997.



# The synthesis and characterisation of *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides and related pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones as potential enantioselective organocatalysts

Illia Panov, Pavel Drabina\*, Jiří Hanusek, Miloš Sedlák

Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 573, Pardubice 532 10, Czech Republic

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 6 December 2010

Accepted 20 January 2011

Available online 23 February 2011

## ABSTRACT

The acylation of substituted 2-aminopropanamides with (2*S*)-Boc-proline, (2*S*)-Cbz-proline and (2*S*)-Bn-proline was used to prepare substituted 1-protected *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides (74–89%), whose subsequent deprotection gave *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides (94–95%). The enantiomerically pure *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides obtained were tested as organocatalysts for the aldol reaction of cyclohexanone with 4-nitrobenzaldehyde, with yields ranging from 38% to 79% ee. The highest enantioselectivity (89% ee) was achieved by catalysis with *N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(*S*)-prolinamide (methanol, 10% HCl). By the action of sodium methoxide, Boc-*N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(*S*)-prolinamide was quantitatively cyclised to 2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one, which was accompanied by racemisation at the stereogenic centre of the proline skeleton. Alternatively, the substituted 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones were prepared by oxidation of 4,4-dialkyl-2-((2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones (54–69%). In an acid medium, 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one and (4*S*)-4-isopropyl-4-methyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one underwent racemisation. Conversely, the free base of (2*S*)-2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one very easily underwent oxidation to give the achiral 2-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Enantioselective organocatalysis has been the focus of contemporary pure and applied research.<sup>1</sup> Natural (*S*)-proline and its derivatives represent a privileged group of molecules adopted as very efficient enantioselective organocatalysts in many reactions.<sup>1</sup> On the other hand, substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones are commonly used as mildly toxic and selective herbicides.<sup>2</sup> Our previous papers have dealt with the synthesis and characterisation of substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones and studied the mechanism of their formation.<sup>3</sup> Another possible use of 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones is in their application as ligands forming coordination compounds with selected metal ions.<sup>4</sup> Some of these complexes have been successfully used as catalysts of the deallylation reactions of diallyl malonates,<sup>4b,f</sup> in Henry reactions,<sup>4c,e</sup> or in allylic oxidations.<sup>4h</sup> Substituted amides of (*S*)-proline, in addition to their biological activity,<sup>5</sup> represent highly efficient enantioselective organocatalysts of aldol reactions.<sup>1,6</sup> Results of recent research have also confirmed the fact that catalyst function does not

necessitate the presence of the carboxylic group in the (*S*)-proline itself.<sup>6,7</sup> It is sufficient if the catalyst contains a group acidic enough, for example, an amide group, which can stabilise the transition state of the reaction to give the required enantiomer as the final product.<sup>1,6,7</sup>

The aim of this work was to prepare new derivatives of (*S*)-proline containing at least two amide functional groups in their molecule. Therefore, the aim was to modify the basic skeleton of (*S*)-proline by application of the easily available<sup>3,4</sup> precursors, substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones; moreover, to test the possibility of preparation of optically pure derivatives of (*S*)-proline with an attached 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one skeleton as a cyclic variant of amino acid amides. The research also included testing of the prepared optically pure derivatives as organocatalysts of the aldol reaction of cyclohexanone with 4-nitrobenzaldehyde.

## 2. Results and discussion

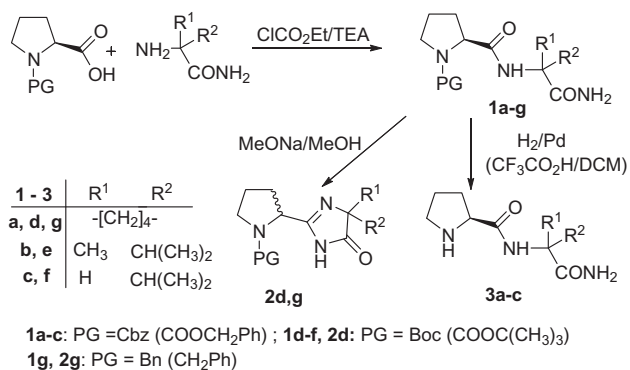
The 1-Cbz-*N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides **1a–c**, 1-Boc-*N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(*S*)-prolinamides

\* Corresponding author.

E-mail address: [pavel.drabina@upce.cz](mailto:pavel.drabina@upce.cz) (P. Drabina).



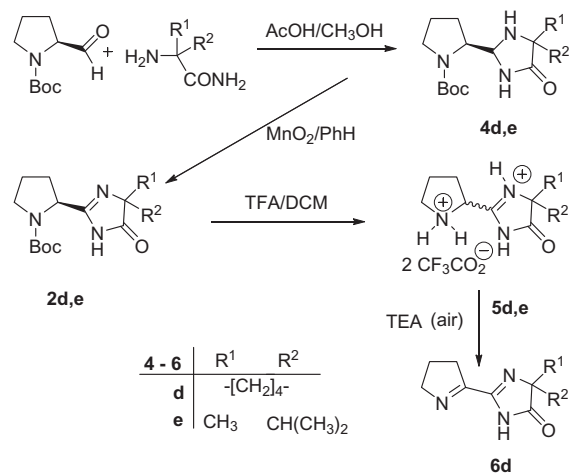
**1d–f** and (1*S*)-1-Bn-*N*-(1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-(*S*)-prolinamide **1g** were prepared by acylation of 1-aminocyclopentancarboxamide, (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide and (*S*)-2-amino-3-methylbutanamide ((*S*)-valinamide) with activated (2*S*)-1-Boc-proline, (2*S*)-1-Cbz-proline or (2*S*)-1-Bn-proline. The activation was carried out with ethyl chloroformate, and the yields of the synthesised amides **1a–g** varied within the range of 74–89% (Scheme 1). In the subsequent step, 1-Boc-*N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(*S*)-prolinamide **1d** was submitted to a ring closure reaction giving the corresponding 2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one **2d**. The ring closure catalysed with sodium methoxide<sup>3c–h</sup> gave quantitative yields; however, the reaction was accompanied by racemisation at the stereogenic centre of the proline skeleton. Therefore, the ring closure reaction of amide **1d** to the corresponding imidazolone **2d** was studied under various conditions with several reagents (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluene, Ba(OH)<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O/COH, POCl<sub>3</sub>/DCM and Ph<sub>3</sub>P/CCl<sub>4</sub>). According to Ref. 8 the application of a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluene system should not lead to racemisation at the proline skeleton, but in our case total or partial racemisation always took place with the use of the Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/toluene system and all the basic reagents. The racemisation process was connected with the formation of a carbanion at the 2-position and its backward protonation.<sup>8</sup> With the other reagents, either the ring closure did not take place or the starting amide **1d** was transformed into undefinable mixtures. Amides **3a–c** were prepared from amides **1a–c** by deprotection of Cbz group (H<sub>2</sub>/Pd/C) (92–95%), or from amides **1d–f** by deprotection of Boc group (CF<sub>3</sub>COOH/DCM) (21–32%) (Scheme 1).



Scheme 1.

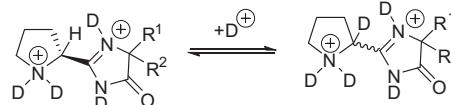
From what has been previously determined, it is obvious that the preparation of optically pure substituted 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones must proceed by an alternative way that is not accompanied by racemisation. In this case, the solution was expected from the synthetic method recently described by us:<sup>31</sup> synthesis of 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones, which does not require the application of a strongly basic medium. Scheme 2 describes the reaction sequence of the preparation of substituted 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones **5d,e** by oxidation of the respective imidazolone-5-ones.

First, cyclic animals, that is, 4,4-dialkyl-2-((2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-imidazol-5-ones **4d,e** were prepared by the reaction of (2*S*)-1-Boc-prolinaldehyde with substituted 2-aminoalkanoamides (66–71%). In the case of the reaction of (*S*)-2-amino-3-methylbutanamide with (2*S*)-1-Boc-prolinaldehyde, the product obtained was an equilibrium mixture of the respective Schiff base and the desired product **4c** (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); however, its isolation failed. The subsequent oxidation of the cyclic animals **4d,e** was performed with manganese(IV) oxide in benzene (54–69%). The obtained 4,4-dialkyl-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones **2d,e** were deprotected by the action of a



Scheme 2.

solution of trifluoroacetic acid in DCM. However, the isolation of optically pure 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one **5d** and 4-isopropyl-5-methyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one **5e** prepared in this way was unsuccessful, which also meant that, in these cases, the synthesis was accompanied by racemisation at the stereogenic centre of the proline skeleton. <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of compound **5d** revealed the exchange of deuterium for hydrogen atoms (Fig. 1, Scheme 3).

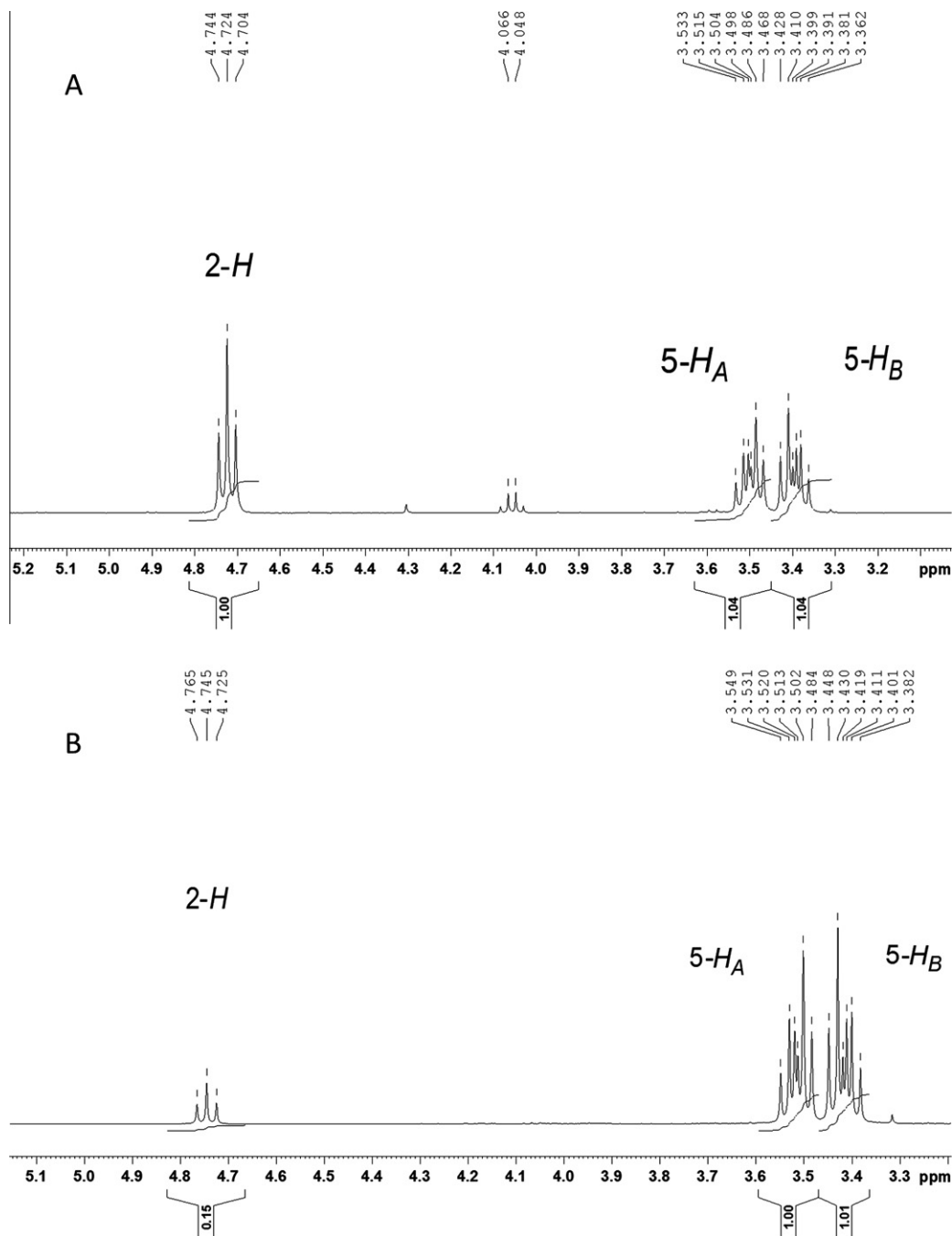


Scheme 3.

The figure shows a lowering of the proton signal intensity at the 2-position of the proline cycle (4.73 ppm) in the presence of CF<sub>3</sub>COOD. This finding indicates that the hydrogen substituent at the 2-position of pyrrole nucleus was so acidified by the substitution with the 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one fragment that the protons were exchanged by excessive deuterons in the medium, resulting in racemisation.

In order to avoid a strongly acidic medium, we prepared 2-(1-benzylpyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-4-one **2g** by a ring closure reaction of compound **1g** and the protecting group was removed under neutral conditions by hydrogenolysis (H<sub>2</sub>/Pd-C). However, the free base of imidazolone **5d** formed by hydrogenolysis or alkalisation after deprotecting the Boc group from **2d** was unstable and underwent rapid oxidation to give 2-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one **6d** (Scheme 2). This oxidation product **6d** was not a secondary amine any longer and, therefore, could not act as an organocatalyst in aldol reactions. The described experiments showed that the promising organocatalysts of pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one type (in contrast to the pyrrolidin-2-yl-tetrazole type<sup>9</sup> and pyrrolidin-2-yl-oxazoline<sup>10</sup>) were not stable during ordinary handling and, therefore, were not applicable in organocatalysis.

The next part of research only made use of the chiral, optically pure compounds **3a–c**. The studied reaction was the aldol reaction of 4-nitrobenzaldehyde with cyclohexanone leading to 2-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]cyclohexanone. This type of organocatalysis is called 'enamine catalysis' in the literature. It requires, in addition to secondary amino group, the presence of an acidic functional group in the organocatalyst molecule (e.g., CO<sub>2</sub>H, CONHR etc.).<sup>1,6,7</sup> The effects of the reaction conditions upon diastereo- and



**Figure 1.**  $^1\text{H}$  NMR spectrum of 2-pyrrolidin-2-yl-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one (**5d**). (a) 5%  $\text{CF}_3\text{COOH}$  in DMSO, (b) 5%  $\text{CF}_3\text{COOD}$  in DMSO.

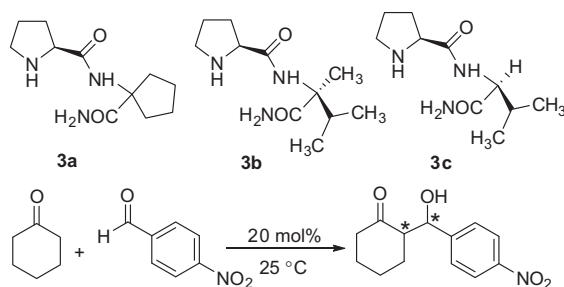
enantioselectivity of the aldol reaction with compounds **3a–c** are presented in Table 1.

The molar proportion of the diastereoisomers *syn:anti* was determined by means of  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. The ratio of enantiomers was determined by means of HPLC. Table 1 includes the effects of total reaction times, solvents, the acid used and acid concentration on diastereoselectivity and on ee.

The first tests used compound **3a** (entries 1–13). The starting conditions of the reaction between 4-nitrobenzaldehyde and cyclohexanone (entry 1) were set according to Ref. 6h, where the same reaction used (*S*)-*N*-(2-methyl-5-nitrophenyl)pyrrolidin-2-carboxamide as the organocatalyst and attained the diastereomeric ratio of 97:3 and 96% ee. In our case, the same conditions only led to 55% ee. In order to test the effect of acid catalysis, we carried out the

reaction in DMF alone (entry 2), which resulted in a further reduction in ee. The next tests used methanol with different amounts of trifluoroacetic acid (TFA) (entries 3–5). Compared with previous cases, the optical yield was increased up to 68%, but the effect of TFA concentration was insignificant. The best result from the standpoint of both diastereoselectivity (7:93) and enantioselectivity (89% ee) was obtained with the use of hydrochloric acid (entry 6). However, this method of carrying out the process has the drawback of a slow reaction: 50% conversion was achieved only after 90 days. Further acids tested (entries 7–10) included acetic acid, benzoic acid and both *R* and *S* camphor-10-sulfonic acids. As compared with TFA and HCl, the enantioselectivity was significantly decreased, and the two optically pure camphor-10-sulfonic acids only gave the yields of 31–35% ee. The change of solvents (MeCN:

**Table 1**  
Results of the **3a–c** catalysed aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde under various conditions



Entry	Catalyst	Solvent, additive	Time (days)	Yield <sup>a</sup> (%)	dr <sup>a</sup> <i>syn:anti</i>	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>3a</b>	DMF, TFA (10%)	7	60	16:84	55
2	<b>3a</b>	DMF	3	70	23:77	19
3	<b>3a</b>	MeOH, TFA (10%)	3	85	23:77	68
4	<b>3a</b>	MeOH, TFA (20%)	4	70	26:74	62
5	<b>3a</b>	MeOH, TFA (30%)	4	70	25:75	67
6	<b>3a</b>	MeOH, HCl (10%)	90	50	7:93	89
7	<b>3a</b>	MeOH, AcOH (10%)	3	80	25:75	19
8	<b>3a</b>	MeOH, PhCOOH (10%)	3	80	21:79	30
9	<b>3a</b>	MeOH, (S)-CSA (10%)	7	18	17:83	31
10	<b>3a</b>	MeOH, (R)-CSA (10%)	7	20	13:87	35
11	<b>3a</b>	MeCN, TFA (10%)	4	80	28:73	65
12	<b>3a</b>	THF, TFA (10%)	4	80	28:73	60
13	<b>3a</b>	H <sub>2</sub> O, TFA (10%)	4	75	10:90	2
14	<b>3b</b>	MeOH, TFA (10%)	3	80	18:82	38
15	<b>3c</b>	MeOH, TFA (10%)	3	75	21:79	79

<sup>a</sup> Yield and diastereomeric excess determined by <sup>1</sup>H NMR of crude product.

<sup>b</sup> Enantiomeric excess determined by chiral HPLC for anti-diastereomer.

entry 11 and THF: entry 12) did not result in any distinct increase in diastereoselectivity or enantioselectivity. The application of water as the reaction medium turned out to be the least efficient (entry 13). Compounds **3b** and **3c** (entries 14 and 15) were tested under comparable conditions. As compared with compound **3a**, these organocatalysts possessed an additional stereogenic centre, which according to Ref. 11 should have led to a further increase in enantiomeric excess. However, the comparison of compound **3a** (entry 3) and **3c** (entry 15) showed a difference of only 11% ee. Comparison of compound **3b** (entry 14) and compound **3c** (entry 15) showed a reduction in ee to approximately one half due to the effect of the methyl substituent.

### 3. Conclusion

It was confirmed that the suggested organocatalysts of pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one type are not stable under common conditions and thus cannot be used in organocatalysis, but their precursors, that is, *N*-(1-carbamoylcyclopentyl)-(S)-prolinamide **3a** and (1*S*)-*N*-(1-carbamoyl-2-methylpropyl)-(S)-prolinamide **3c**, appear to be suitable from the standpoint of their use in organocatalysis. These organocatalysts were successful in catalysing the aldol reaction of 4-nitrobenzaldehyde with cyclohexanone, with yields of 68% ee and 79% ee, respectively. The optimum reaction medium appeared to be the methanol system containing 10% TFA, but the best yield was achieved with the use of the system of methanol containing 10% HCl. This reaction gave a high diastereoselectivity (7:93) and enantioselectivity (89% ee), but the reaction was distinctly slow. The described findings show that the abovementioned compounds **3a** and **3c** possess a high catalytic potential and can find applications in the catalysis of other reactions in the future.<sup>12</sup>

### 4. Experimental

If not stated otherwise, the starting substances were purchased from Sigma–Aldrich. The melting point temperatures have not

been corrected. Abbreviations: Bn, benzyl; Boc, *tert*-butyloxycarbonyl; Cbz, benzyloxycarbonyl; DCM, dichloromethane; DMF, *N,N*-dimethylformamide; TEA, triethylamine; TFA, trifluoroacetic acid; THF, tetrahydrofuran; TsOH, 4-toluenesulfonic acid. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 400 instrument (400.13 MHz for <sup>1</sup>H, and 100.61 MHz for <sup>13</sup>C). Chemical shifts  $\delta$  were referenced to the solvent residual peak (2.50 ppm <sup>1</sup>H, 39.43 ppm <sup>13</sup>C for DMSO-*d*<sub>6</sub>, and 7.26 ppm <sup>1</sup>H, 77.00 ppm <sup>13</sup>C for CDCl<sub>3</sub>). The mass spectra were measured with a set of Agilent Technologies (gas chromatograph 6890N with mass detector 5973 Network; the samples were dissolved in DCM or acetone). The elemental microanalysis was carried out using a Fisons Instruments EA 1108 CHN apparatus. The optical rotation was measured on a Perkin–Elmer 341 instrument; the concentration *c* was given in g/100 ml.

#### 4.1. General procedure for the synthesis of protected (S)-prolinamides 1a–g

To a solution of protected proline (10 mmol) and triethylamine (1.40 ml; 10 mmol) in dry DCM (30 ml), ethyl chloroformate was added dropwise (0.95 ml; 10 mmol) in dry DCM (10 ml). After 30 min, aminoamide (10 mmol) in dry DCM (10 ml) was added to the mixture and the solution was stirred for 5 h. The organic layer was washed with water and aqueous sodium bicarbonate, dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was crystallised from the appropriate solvents.

##### 4.1.1. 1-Cbz-*N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(S)-prolinamide 1a

Yield: 86%; mp: 158–159 °C (ethyl acetate/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -72.2$  (*c* 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two rotamers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.24 (s, 1H, NH), 8.04 (s, 1H, NH), 7.34–7.31 (m, 10H, 2 × Ar), 6.91–6.89 (m, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.85 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.60 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 5.12–4.92 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 4.27–4.24 (m, 2H, 2 × CH), 4.19–4.165 (m, 2H, 2 × CH), 3.48–3.33 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.18–2.02 (m, 4H), 2.00–1.71 (m, 12H), 1.69–1.42 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR

(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  176.1, 175.5, 171.8, 154.3, 153.7, 136.8, 136.7, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 66.1, 65.8, 59.9, 59.0, 47.1, 46.6, 37.1, 36.3, 35.4, 30.9, 29.5, 24.2, 24.1, 23.9. Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.49; H, 7.01; N, 11.69. Found: C, 63.52; H, 6.95; N, 11.72.

#### 4.1.2. 1-Cbz-*N*-((1*S*)-1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-(S)-prolinamide 1b

Yield: 78%; mp: 67–69 °C (propan-2-ol/water);  $[\alpha]_D^{20} = -54.7$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two rotamers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.60–7.58 (m, 2H, 2 × NH), 7.37–7.31 (m, 10H, 2 × Ar), 7.00–6.91 (m, 4H, 2 × NH<sub>2</sub>), 5.09–5.02 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 4.34–4.32 (m, 1H, CH), 4.26–4.25 (m, 1H, CH), 3.52–3.25 (m, 4H), 2.19–1.97 (m, 4H), 1.97–1.84 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 4H), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93–0.75 (m, 12H, 2 × *i*Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  174.9, 171.5, 171.0, 156.3, 153.8, 136.9, 136.8, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 65.9, 65.7, 62.4, 62.3, 60.2, 59.4, 47.1, 46.5, 33.7, 33.6, 30.8, 29.3, 23.9, 22.9, 17.7, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.8. Anal. Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 63.14; H, 7.53; N, 11.63. Found: C, 63.18; H, 7.48; N, 11.67.

#### 4.1.3. 1-Cbz-*N*-((1*S*)-1-carbamoyl-2-methylpropyl)-(S)-prolinamide 1c

Yield: 74%; mp: 192–193 °C (propan-2-ol/water);  $[\alpha]_D^{20} = -68.3$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two rotamers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 7.43–7.26 (m, 12H, 2 × Ar and 2 × Val-NH), 7.07 (m, 2H, Val-NH), 5.12–4.95 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 4.42–4.39 (m, 2H, 2 × CH), 4.16–4.12 (m, 2H, 2 × CH), 3.52–3.31 (m, 4H), 2.19–1.73 (m, 10H), 0.88–0.74 (m, 12H, 2 × *i*Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  172.9, 171.9, 171.6, 154.1, 153.8, 137.0, 136.9, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.3, 127.0, 65.8, 65.7, 59.7, 59.0, 57.3, 47.1, 46.5, 31.3, 30.5, 30.4, 30.3, 29.8, 19.3, 19.1, 17.9. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 62.23; H, 7.25; N, 12.10. Found: C, 62.19; H, 7.31; N, 12.01.

#### 4.1.4. 1-Boc-*N*-(1-carbamoyl-cyclopentyl)-(S)-prolinamide 1d

Yield: 81%; mp: 116–118 °C (ethyl acetate/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -68.9$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two rotamers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.15 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, NH), 6.94 (br s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.89 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.64 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.09–4.04 (m, 2H, 2 × CH), 3.34–3.23 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.19–1.96 (m, 4H), 1.95–1.81 (m, 8H), 1.80–1.68 (m, 4H), 1.66–1.51 (m, 8H), 1.39 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.34 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  176.7, 176.1, 172.8, 172.7, 154.6, 153.8, 79.6, 78.9, 66.6, 66.5, 60.0, 59.7, 47.2, 47.0, 37.9, 37.0, 35.9, 35.8, 31.3, 29.8, 28.6, 28.5. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 59.06; H, 8.36; N, 12.91. Found: C, 59.11; H, 8.32; N, 12.85.

#### 4.1.5. 1-Boc-*N*-((1*S*)-1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-(S)-prolinamide 1e

Yield: 83%; mp: 92–94 °C (ethyl acetate/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -51.0$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two rotamers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.53–7.47 (m, 2H, 2 × NH), 7.03–6.98 (m, 4H, 2 × NH<sub>2</sub>), 4.14–4.13 (m, 1H, CH), 4.12–4.11 (m, 1H, CH), 3.29–3.21 (m, 4H), 2.23–2.05 (m, 4H), 1.93–1.75 (m, 6H), 1.40–1.33 (m, 24H, 2 × CH<sub>3</sub> and 2 × (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.87–0.81 (m, 12H, 2 × *i*Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  174.8, 172.0, 171.0, 154.1, 153.2, 78.9, 78.2, 62.4, 62.1, 59.9, 59.5, 46.6, 46.4, 33.8, 33.5, 30.8, 30.6, 28.8, 27.9, 23.9, 22.9, 18.0, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 58.69; H, 8.93; N, 12.83. Found: C, 58.73; H, 8.85; N, 12.75.

#### 4.1.6. 1-Boc-*N*-((1*S*)-1-carbamoyl-2-methylpropyl)-(S)-prolinamide 1f

Yield: 89%; mp: 87–90 °C (ethyl acetate/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -74.7$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two rotamers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$

7.64–7.59 (m, 2H, NH), 7.42–7.38 (m, 2H, NH), 7.07 (s, 2H, NH), 4.23–4.21 (m, 2H, CH), 4.14–4.10 (m, 2H, CH), 3.42–3.33 (m, 2H), 3.32–3.25 (m, 2H), 2.18–2.07 (m, 1H), 2.06–1.90 (m, 3H), 1.89–1.69 (m, 6H), 1.40–1.25 (m, 18H, 2 × (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 0.89–0.84 (m, 12H, 2 × *i*Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  172.8, 172.1, 171.6, 153.9, 153.3, 78.7, 78.4, 59.4, 59.3, 57.3, 57.1, 46.6, 46.5, 31.1, 30.5, 29.2, 28.0, 27.9, 23.9, 22.9, 19.3, 19.2, 18.0, 17.6. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 57.49; H, 8.68; N, 13.41. Found: C, 57.55; H, 8.57; N, 13.49.

#### 4.1.7. 1-Bn-*N*-((1*S*)-1-carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-(S)-prolinamide 1g

Yield: 87%; mp: 93–95 °C (ethyl acetate/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -32.1$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7.75 (s, 1H, NH), 7.42–7.35 (m, 4H, Ar), 7.31–7.28 (m, 1H, Ar), 6.93 (s, 1H, NH), 6.85 (s, 1H, NH), 3.94–3.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.52–3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub> and CH), 3.17–3.08 (m, 1H), 3.00–2.91 (m, 1H), 2.40–2.31 (m, 1H), 2.16–2.07 (m, 2H), 2.03–1.90 (m, 1H), 1.88–1.74 (m, 4H), 1.69–1.56 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  175.5, 173.0, 139.0, 128.7, 128.4, 127.2, 67.0, 35.8, 58.7, 53.4, 36.6, 35.5, 29.6, 24.0, 23.9, 23.4. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 68.54; H, 7.99; N, 13.32. Found: C, 68.60; H, 8.05; N, 13.45.

### 4.2. General procedure for the cyclisation of protected (S)-prolinamides 1d,g

A mixture of **1d** or **1g** (3.1 mmol) and sodium methoxide in methanol (20 ml; 1.5 M) was refluxed for 2 h. Then, the solvent was evaporated and the residue was dissolved in water (20 ml). The aqueous solution was neutralised with concentrated HCl to pH ≈ 7 and extracted with DCM (4 × 20 ml). The solution was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was crystallised from ethyl acetate/hexane.

#### 4.2.1. (±)-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 2d

Yield: 92%; mp: 151–153 °C (ethyl acetate/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): two conformers  $\delta$  10.28 (br s, 2H, NH), 4.54–4.47 (m, 2H, 2 × CH), 3.50–3.44 (m, 2H), 3.36–3.27 (m, 2H), 2.31–2.14 (m, 2H), 1.94–1.69 (m, 22H), 1.41–1.33 (m, 18H, 2 × (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  186.8, 185.5, 169.1, 153.5, 152.7, 79.1, 74.6, 74.4, 55.3, 55.0, 46.4, 36.8, 36.3, 31.3, 30.2, 27.9, 25.3, 23.9, 23.1. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.52; H, 8.20; N, 13.67. Found: C, 62.48; H, 8.14; N, 13.73.

#### 4.2.2. (±)-2-(1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-4-on 2g

Yield: 81%; mp: 140–141 °C (ethyl acetate/hexane); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.67 (s, 1H, NH), 7.32–7.19 (m, 5H, Ar), 3.75–3.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.44–3.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub> and CH), 3.24–3.18 (m, 1H), 2.95–2.87 (m, 1H), 2.27–2.16 (m, 1H), 2.11–2.00 (m, 1H), 1.88–1.63 (m, 8H), 1.58–1.52 (m, 1H), 1.49–1.41 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  187.2, 162.9, 138.7, 128.7, 128.0, 126.9, 76.9, 63.1, 57.7, 53.3, 36.9, 36.6, 28.9, 25.5, 25.4, 22.7. Anal. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O: C, 72.70; H, 7.80; N, 14.13. Found: C, 72.71; H, 7.71; N, 14.21.

### 4.3. General procedure for the synthesis of *N*-(1-carbamoyl-1,1-dialkyl-methyl)-(S)-prolinamides 3a–c

A mixture of Cbz-protected (S)-prolinamide (**1a–c**) (7.5 mmol) and 5% Pd/C (250 mg) in 50 ml methanol was stirred under an atmosphere of hydrogen at room temperature for 12 h. After this time, the mixture was filtered through Celite and the product was isolated by the evaporation of methanol.

#### 4.3.1. *N*-(1-Carbamoyl-cyclopentyl)-(S)-prolinamide **3a**

Yield: 95%; mp: 174–176 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -45.4$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.93 (s, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 3.47 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 5.4 Hz, CH), 2.81–2.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04–1.97 (m, 2H), 1.93–1.80 (m, 3H), 1.66–1.55 (m, 7H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 175.5, 174.0, 65.5, 60.2, 46.5, 36.2, 35.6, 30.0, 25.7, 23.7. Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.64; H, 8.50; N, 18.65. Found: C, 58.58; H, 8.54; N, 18.71.

#### 4.3.2. *N*-((1*S*)-1-Carbamoyl-1,2-dimethylpropyl)-(S)-prolinamide **3b**

Yield: 92%; mp: 202–205 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -48.5$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.34 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 3.48 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 5.1 Hz, CH), 3.34 (br s, 1H, NH), 2.92–2.87 (m, 1H), 2.74–2.69 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.95–1.86 (m, 1H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.62–1.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85–0.81 (m, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174.9, 173.6, 61.5, 60.8, 46.5, 34.4, 30.2, 25.8, 18.1, 17.2, 17.1. Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 58.12; H, 9.31; N, 18.49. Found: C, 58.07; H, 9.26; N, 18.54.

#### 4.3.3. *N*-((1*S*)-1-Carbamoyl-2-methylpropyl)-(S)-prolinamide **3c**

Yield: 94%; mp: 127–130 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -54.2$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.11 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, NH), 7.55 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.12 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.15 (dd, 1H, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.8 Hz, CH), 3.59 (dd, 1H, *J* = 9.0 Hz, *J* = 4.9 Hz, CH), 3.45 (br s, 1H, NH), 2.95–2.89 (m, 1H), 2.79–2.74 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 2H), 1.74–1.68 (m, 1H), 1.62–1.58 (m, 2H), 0.84 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 0.79 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174.1, 172.9, 60.3, 56.3, 46.9, 31.4, 30.8, 26.0, 19.5, 17.6. Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 56.32; H, 8.98; N, 19.70. Found: C, 56.26; H, 8.88; N, 19.76.

#### 4.4. General procedure for the synthesis of 4,4-dialkyl-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-imidazolidin-5-ones **4d,e**

A mixture of 1-aminocyclopentancarboxamide or (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide (10 mmol) and (*S*)-*N*-Boc-proline (2.19 g; 11 mmol) in 30 ml methanol with one drop of acetic acid was refluxed for 18 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was crystallised from cyclohexane.

#### 4.4.1. ((2*S*)-1-Boc-2-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-4-one **4d**

Yield: 71%; mp: 128–130 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -50.0$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (of two diastereomers (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.78 (br s, 1H, NH), 6.55 (br s, 1H, NH), 4.42 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, CH), 4.46–4.42 (m, 1H, CH), 3.89–3.85 (m, 2H, 2 × CH), 3.24–3.08 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.27–2.11 (m, 2H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.95–1.67 (m, 16H), 1.44–1.43 (m, 18H, 2 × (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 181.3, 181.2, 156.2, 155.8, 154.5, 79.5, 79.4, 72.0, 70.1, 68.5, 68.3, 61.2, 59.8, 47.5, 46.9, 37.9, 37.5, 37.3, 28.1, 27.2, 36.5, 26.1, 24.8, 24.7, 24.6. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.11; H, 8.80; N, 13.58. Found: C, 62.15; H, 8.86; N, 13.52.

#### 4.4.2. (4*S*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-((2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-imidazolidin-5-one **4e**

Yield: 66%; mp: 105–115 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -15.6$  (c 1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two diastereomers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.16–7.83 (m, 2H, 2 × NH), 4.68–4.43 (m, 2H, 2 × CH), 3.86–3.67 (m, 2H, 2 × CH), 3.31–3.12 (m, 2H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.85–2.60 (m, 2H), 1.91–1.67 (m, 10H), 1.42–1.38 (m, 18H, 2 × (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.11–1.00 (m, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 0.85–0.79 (m, 12H, 2 × *i*Pr-CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 178.7, 178.1, 177.6, 155.9, 154.8, 153.8, 79.0, 78.7, 78.5, 72.3, 70.0, 67.7, 63.2, 63.0, 62.9, 60.9, 60.4, 59.7, 47.5, 47.2, 46.7, 34.9, 33.5, 33.1, 28.1, 28.0, 26.1, 27.9, 24.1, 23.3,

21.7, 21.2, 17.8, 17.5, 16.3, 16.2, 16.0, 15.9. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.71; H, 9.39; N, 13.49. Found: C, 61.68; H, 9.46; N, 13.52.

#### 4.5. General procedure for the synthesis of 4,4-dialkyl-2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones **2d,e**

A mixture of the corresponding 2-(1-Boc-pyrrolidin-2-yl)imidazolidin-5-one **4d** or **4e** (5 mmol) and activated manganese(IV) oxide (5 g; 91 mmol) in benzene (60 ml) was refluxed for 48 h. The suspension was filtered through a plug of silica gel, the filtrate was evaporated to dryness and recrystallised from ethyl acetate/hexane.

#### 4.5.1. ((2*S*)-1-Boc-2-pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one **2d**

Yield: 69%; mp: 171–173 °C (ethyl acetate/hexane);  $[\alpha]_D^{20} = -64.0$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and elemental analyses are similar with racemic form of **2d**.

#### 4.5.2. (4*S*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-((2*S*)-1-Boc-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one **2e**

Yield: 54%; yellow oil;  $[\alpha]_D^{20} = -24.3$  (c 2.9, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR of two conformers (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.74–10.54 (m, 2H, 2 × NH), 4.50–4.38 (m, 2H, 2 × CH), 3.50–3.42 (m, 2H, 2 × CH<sub>2</sub>), 3.34–3.23 (m, 2H, 2 × CH<sub>2</sub>), 2.25 (m, 2H), 1.90–1.42 (m, 6H), 1.39–1.31 (m, 18H, 2 × (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.11–1.06 (m, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 0.88–0.84 (m, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>), 0.68–0.66 (m, 6H, 2 × CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 187.3, 186.9, 163.5, 162.9, 153.6, 153.2, 78.8, 78.6, 74.5, 74.0, 55.9, 55.6, 46.5, 46.4, 33.7, 31.8, 30.3, 28.0, 23.9, 22.9, 20.8, 16.6, 16.5, 16.4. Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C, 62.11; H, 8.80; N, 13.58. Found: C, 62.27; H, 8.95; N, 13.44.

#### 4.6. General procedure for the synthesis of 4,4-dialkyl-2-pyrrolidin-2-yl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones **5d,e**

To a solution of 1-Boc-protected proline derivative **2d** or **2e** (5 mmol) in DCM (5 ml) was added 1.5 ml TFA and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. Then, the product was isolated by the evaporation of solvents under reduced pressure.

#### 4.6.1. (S)-2-(Pyrrolidin-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one bis(trifluoroacetate) salt **5d**

Yield: 99%; colourless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 10.32 (br s, 4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup> and CONH and NH<sup>+</sup>), 4.74–4.70 (m, 1H, CH), 3.53–3.42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.41–3.36 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.51–2.43 (m, 1H), 2.27–2.15 (m, 1H), 2.13–2.05 (m, 2H), 2.01–1.86 (m, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 184.0, 164.2, 161.0 (q, CO, *J* = 38 Hz), 116.6 (q, CF<sub>3</sub>, *J* = 286 Hz), 76.4, 56.8, 47.7, 37.8, 37.7, 29.2, 26.3, 26.2, 24.2, 24.2. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 41.39; H, 4.40; N, 9.64. Found: C, 41.52; H, 4.55; N, 9.40.

#### 4.6.2. (4*S*)-4-Isopropyl-4-methyl-2-((2±)-pyrrolidin-2-yl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one bis(trifluoroacetate) **5e**

Yield: 99%; colourless oil;  $[\alpha]_D^{20} = -10.7$  (c 2.9, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 14.12 (br s, 4H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup> and CONH and NH<sup>+</sup>), 4.67–4.65 (m, 1H, CH), 3.44–3.42 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.36–3.33 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.44–2.37 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 3H), 1.96–1.90 (m, 1H), 1.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.99–0.97 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.83–0.79 (m, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 187.3, 187.1, 163.6, 162.6, 159.0 (q, CO, *J* = 38 Hz), 116.0 (q, CF<sub>3</sub>, *J* = 286 Hz), 73.6, 73.4, 56.4, 56.3, 46.3, 34.7, 34.6, 29.5, 29.4, 23.7, 23.6, 20.9, 20.8, 17.0, 16.9. Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 41.20; H, 4.84; N, 9.61. Found: C, 41.43; H, 5.02; N, 9.25.

#### 4.7. 2-(4,5-Dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one 6d

To a solution of **5d** (3 mmol) in chloroform (5 ml) was added TEA (1 ml; 7 mmol). A mixture was stirred 10 min and purified by column chromatography (silica gel; CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (10:1); *R<sub>f</sub>* 0.23). Yield: 48%; colourless oil; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.16 (s, 1H, NH), 4.02–3.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.81–2.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.94–1.69 (m, 10H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 186.5, 166.7, 155.7, 78.2, 61.6, 36.7, 33.8, 25.4, 21.7. Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O: C, 64.37; H, 7.37; N, 20.47. Found: C, 64.55; H, 7.52; N, 20.60.

#### 4.8. General experimental procedure for the aldol reaction

To a stirred solution of catalyst **3a–c** (0.1 mmol; 20 mol %) in appropriate solvents (2.0 ml), cyclohexanone (0.52 ml; 5 mmol) and acid were added. After 1 h, 4-nitrobenzaldehyde (75 mg, 0.5 mmol) was added and the mixture was kept for 3–7 days (Table 1, entry 6, 90 days) at room temperature. The reaction mixture was quenched by the addition of a saturated aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate (3 × 10 ml). The organic layer was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate. After evaporation of the solvents under reduced pressure, the crude product was purified by column chromatography on a silica gel using ethyl acetate/hexane (1:4) as the eluent to provide the pure aldol product. The spectroscopic data were identical with those reported in Ref. 6h. Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, *n*-hexane/*i*-PrOH 85:15; flow rate 0.5 ml min<sup>-1</sup>, λ = 254 nm; *t<sub>R</sub>* (*syn*, minor) = 46.55 min, *t<sub>R</sub>* (*anti*, major) = 52.02 min; *t<sub>R</sub>* (*anti*, minor) = 61.22 min; *t<sub>R</sub>* (*syn*, major) = 66.47 min).

#### Acknowledgement

The authors acknowledge the financial support from the MSM 002 162 7501.

#### References

- (a) 2nd ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; (b) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 1995; (c) *Organic Synthesis Highlights III*; Mulzer, J., Waldmann, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; (d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heidelberg, 1999.
- (a) Wepplo, P. J. *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 293–315; (b) Harris, J. E.; Gagne, J. A.; Fischer, J. E.; Sharma, R. R.; Traul, K. A.; Scot, J. D.; Hess, F. G. In *The Imidazole Herbicides*; Shaner, D. L., O'Connor, S. L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991.
- (a) Sedláč, M.; Halama, A.; Kaválek, J.; Macháček, V.; Štěrbá, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1995**, *60*, 150–160; (b) Sedláč, M.; Halama, A.; Kaválek, J.; Macháček, V.; Mitaš, P.; Štěrbá, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 910–920; (c) Sedláč, M.; Halama, A.; Mitaš, P.; Kaválek, J.; Macháček, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1227–1232; (d) Sedláč, M.; Kaválek, J.; Mitaš, P.; Macháček, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 394–406; (e) Sedláč, M.; Hanusek, J.; Bina, R.; Kaválek, J.; Macháček, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1629–1640; (f) Sedláč, M.; Hanusek, J. *Molecules* **2000**, *5*, M177; (g) Sedláč, M.; Drabina, P.; Hanusek, J. *Heterocycl. Commun.* **2003**, *9*, 129–134; (h) Sedláč, M.; Drabina, P.; Lánský, V.; Svoboda, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 859–863; (i) Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Hanusek, J.; Sedláč, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1356–1360.
- (a) Sedláč, M.; Drabina, P.; Císařová, I.; Růžička, A.; Hanusek, J.; Macháček, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7723–7726; (b) Turský, M.; Nečas, D.; Drabina, P.; Sedláč, M.; Kotora, M. *Organometallics* **2006**, *25*, 901–907; (c) Sedláč, M.; Drabina, P.; Keder, R.; Hanusek, J.; Císařová, I.; Růžička, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2623–2630; (d) Drabina, P.; Hanusek, J.; Jirásko, R.; Sedláč, M. *Transition Met. Chem.* **2006**, *31*, 1052–1056; (e) Keder, R.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedláč, M. *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 324–326; (f) Nečas, D.; Drabina, P.; Sedláč, M.; Kotora, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4539–4541; (g) Mikysek, T.; Švancara, I.; Bartoš, M.; Vytřas, K.; Drabina, P.; Sedláč, M.; Klíma, J.; Urban, J.; Ludvík, J. *Electroanalysis* **2007**, *19*, 2529–2537; (h) Drabina, P.; Valenta, P.; Jansa, P.; Růžička, A.; Hanusek, J.; Sedláč, M. *Polyhedron* **2008**, *27*, 268–274; (i) Drabina, P.; Sedláč, M.; Růžička, A.; Malkov, A.; Kočovský, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 384–390.
- (a) Valenta, P.; Dobrovský, K.; Krejčí, I.; Polívka, Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1077–1084; (b) Šilhánková, A.; Sindelář, K.; Dobrovský, K.; Krejčí, I.; Hodková, J.; Polívka, Z. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1085–1092.
- (a) Tang, Z.; Jiang, F.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5755–5760; (b) Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Chen, X.-H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9285–9289; (c) He, L.; Tang, Z.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 346–351; (d) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493–529; (e) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 757–797; (f) Wang, F.; Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Synlett* **2008**, 73–76; (g) Geary, L. M.; Hultin, P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 131–173; (h) Moorthy, J. N.; Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 739–748; (i) Saha, S.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 912–916; (j) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543.
- (a) Berkessel, A.; Koch, B.; Lex, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1141–1142; (b) Mečiarová, M.; Toma, Š.; Berkessel, A.; Koch, B. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 437–441.
- Priem, G.; Anson, M. S.; Macdonald, S. J. F.; Pelotierb, B.; Campbella, I. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6001–6003.
- Mitchell, C. E. T.; Cobb, A. J. A.; Ley, S. V. *Synlett* **2005**, 611–614.
- Hargaden, G. C.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2505–2550.
- Rewell, J. D.; Wonnors, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1046–1052.
- (a) Veverková, E.; Štrasserová, J.; Šebesta, R.; Toma, Š. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 58–61; (b) Huťka, M.; Poláčková, V.; Marák, J.; Kaniánský, D.; Šebesta, R.; Toma, Š. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6430–6435.

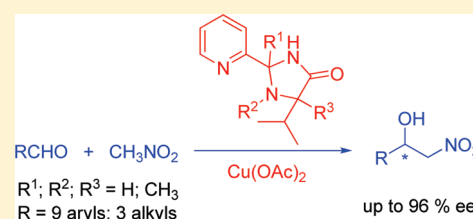
# Highly Enantioselective Nitroaldol Reactions Catalyzed by Copper(II) Complexes Derived from Substituted 2-(Pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one Ligands

Illia Panov,<sup>†</sup> Pavel Drabina,<sup>\*,†</sup> Zdeňka Padělková,<sup>‡</sup> Petr Šimůnek,<sup>†</sup> and Miloš Sedlák<sup>†</sup>

<sup>†</sup>Institute of Organic Chemistry and Technology and <sup>‡</sup>Department of General and Inorganic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, Studentská 573, 532 10 Pardubice, Czech Republic

**S** Supporting Information

**ABSTRACT:** Ten optically pure substituted 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ones, **1a–d**, **2a–4a**, and **2b–4b**, were prepared and characterized. The absolute configurations of individual ligands were determined by X-ray analysis or NOESY experiments. The Cu(II) complexes of the respective ligands were studied as enantioselective catalysts of the nitroaldol (Henry) reaction of aldehydes with nitromethane, giving the corresponding substituted 2-nitroalknols. In the case of an anti arrangement of the imidazolidin-4-one ring, the obtained result was 91–96% ee, whereas in the case of syn arrangement, a significant drop to 25–27% ee was observed.

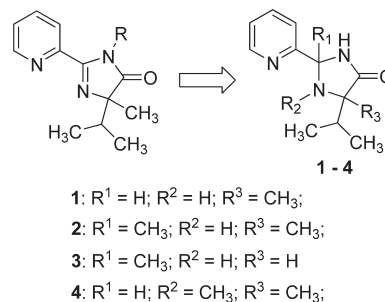


The nitroaldol (Henry) reaction represents one of the basic processes in organic synthesis for producing a carbon–carbon bond and is a key step in the synthesis of many significant compounds. The asymmetric variant of the Henry reaction plays a significant role in the synthesis of pharmaceutical precursors, in particular.<sup>1,2</sup> The general procedure of this asymmetric synthesis requires the application of a suitable optically pure chiral ligand, often in combination with metal ions. In the case of the nitroaldol reaction, complexes with Cu(II) have proven particularly useful.<sup>2</sup>

The Cu(II) complexes derived from 2-(pyridin-2-yl)-4-isopropyl-4-methyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ones (Scheme 1), which we prepared earlier, were also efficient catalysts of the Henry reaction. However, in the case of these complexes, the resulting enantioselectivity was only low (maximum 19% ee).<sup>2b,c</sup> Since one of the described methods for the preparation of substituted 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ones consists of oxidation of substituted imidazolidin-4-ones,<sup>3</sup> we also decided to test the enantioselectivity of these types of ligands, which are very similar in structure to the well-known MacMillan organocatalysts.<sup>4</sup> Thanks to the sp<sup>3</sup> configuration at the 2-carbon atom, the imidazolidin-4-ones are less rigid than the substituted 4,5-dihydro-1H-imidazol-5-ones. In addition to that, the sp<sup>3</sup>-hybridized carbon atom at the 2-position of imidazolidin-4-one represents another stereogenic center, which can lead to an increase in enantioselectivity from the standpoint of enantio-catalytic properties (Scheme 1). A similar example was encountered in the catalysis of the Henry reaction in the case of Cu(II) complexes derived from substituted pyridylimidazolidines as compared with the Cu(II) complexes derived from pyridylimidazolines.<sup>2f</sup>

The aim of this work was to prepare and characterize optically pure substituted 2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ones **1–4** and their Cu(II) complexes. Another aim of the work was to test the potential application of these complexes as enantioselective

**Scheme 1.** Substituted 4,5-Dihydro-1H-imidazol-5-ones and Substituted Imidazolidin-4-ones **1–4**



catalysts for the Henry reaction. The suggested ligands **1–4** differed in the position and in some cases also in the number of the methyl group(s) attached to the imidazolidin-4-one ring, which determined the different geometries of the corresponding Cu(II) complexes with possible impacts on the catalytic activity of the individual complexes.

Since our suggested ligands **1–4** contained two stereogenic centers in the molecule (C-2, C-5), it was suitable to prepare the optically pure isomers from precursors containing one defined stereogenic center. Such easily accessible precursors were (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide,<sup>5</sup> (*R*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide,<sup>5</sup> (*S*)-2-amino-3-methylbutanamide (valinamide), and (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamide.<sup>6</sup> The ring closure reaction of these amino amides with pyridine-2-carbaldehyde or

Received: April 4, 2011

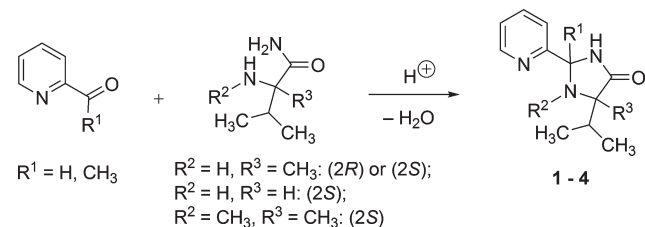
Published: May 02, 2011

2-acetylpyridine produced the second stereogenic center at the 2-position of the imidazolidin-4-one ring. The reaction of pyridine-2-carbaldehyde with (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide gave the diastereoisomeric products (*SS*)-5-isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ones (**1a,b**), and the reaction with (*R*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide gave (*SR*)-5-isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-ones (**1c,d**). The prepared pairs of diastereomers were separated chromatographically into the individual optically pure isomers: i.e., **1a,b** and **1c,d**.

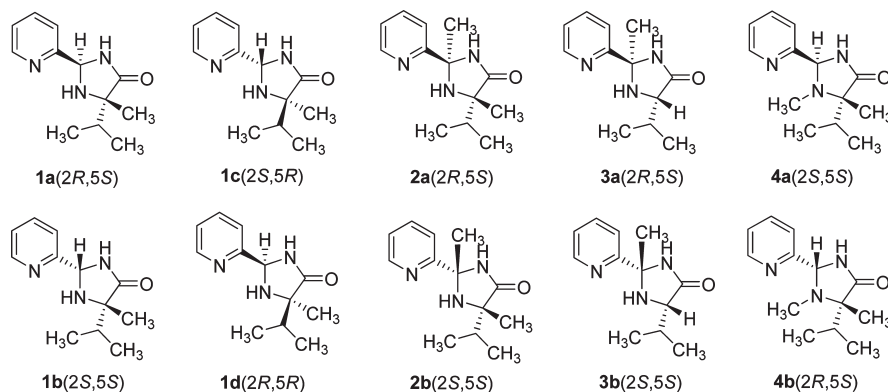
Similarly, the diastereoisomeric mixture obtained from the reaction of 2-acetylpyridine with (*S*)-2-amino-2,3-dimethylbutanamide was chromatographically separated to give the optically pure derivatives **2a,b**. The analogous reaction of valinamide with 2-acetylpyridine and subsequent chromatographic separation gave the optically pure derivatives **3a,b**, and the condensation of pyridine-2-carbaldehyde with (*S*)-2-*N*-methylamino-2,3-dimethylbutanamide and subsequent separation of diastereoisomeric mixture gave the optically pure products **4a,b** (Scheme 2, Chart 1).

The cyclization reaction in the syntheses of compounds **1** and **4** was carried out by refluxing (8 h) the reactants in methanol with acetic acid as the catalyst. The preparation of products **2** and **4** required the application of 1,2-dichlorobenzene due to the lower reactivity of 2-acetylpyridine. However, partial racemization at the C5 position was observed in the case of derivative **3**. Therefore, we tested several solvents and found that the reaction in isopropyl alcohol proceeded at a satisfactory rate and without racemization. The structures of the prepared diastereoisomeric mixtures and optically pure products were verified by means of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. In all the cases of prepared diastereomeric mixtures, spectroscopy showed double signals corresponding to a mixture of two diastereoisomers in a 1:1 ratio. The separation into optically pure isomers was performed by means of column chromatography on silica gel with the appropriate mobile phase. This method enabled the isolation of the individual optically pure isomers

#### Scheme 2. Synthesis of Imidazolidin-4-ones 1–4



#### Chart 1. Survey of Prepared Optically Pure Substituted Imidazolidin-4-ones 1a–d, 2a,b, 3a,b, and 4a,b with Their Respective Absolute Configurations

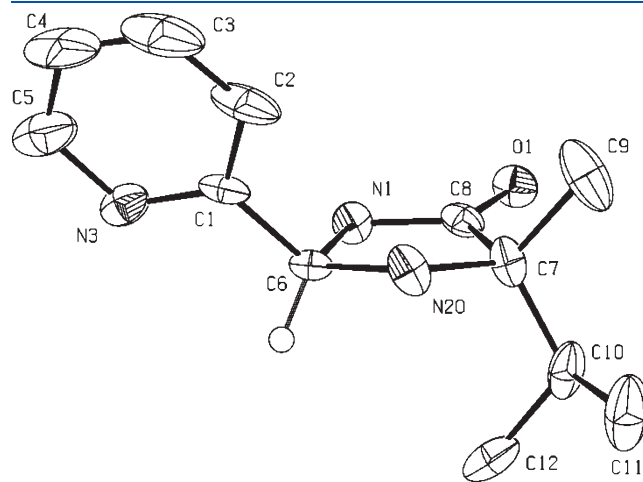


whose survey, together with the indicated absolute configurations, is presented in Chart 1.

The relative configuration at the imidazolidin-4-one ring of compound **1a** was determined on the basis of X-ray single-crystal analysis. Figure 1 shows the *R* configuration at the 2-position with respect to the known *S* configuration at the 5-position. Hence, diastereomer **1b** must have the *S* configuration at the 2-position.

Compound **1c** had negative optical rotation, but its absolute value was identical with that of compound **1a**. Also, the NMR spectra of the two compounds were identical, which confirmed the fact that they were mutual enantiomers; the configuration of compound **1c** is therefore *2S,5R*. Compound **1d** is a diastereoisomer of compounds **1a,c** and an enantiomer of compound **1b**; hence, the configuration of compound **1d** is *2R,5R*. In the case of compounds **2a** and **3a**, the relative configuration was determined on the basis of X-ray single-crystal analysis of the corresponding Cu(II) complexes **5a–7a**. These complexes were prepared by the reaction of ligands **1a–3a** with Cu(II) acetate in methanol at room temperature (Scheme 3).

With regard to the known *S* configuration at the 5-position of both complexes **6a** and **7a**, Figure 2 shows the *R* configurations at the 2-position of the imidazolidin-4-one ring. This means that the



**Figure 1.** ORTEP drawing of the molecular structure of ligand **1a** at the 50% probability level. Hydrogen atoms are omitted, except for one hydrogen atom at the C-2 position of the imidazolidin-4-one ring for clarity.

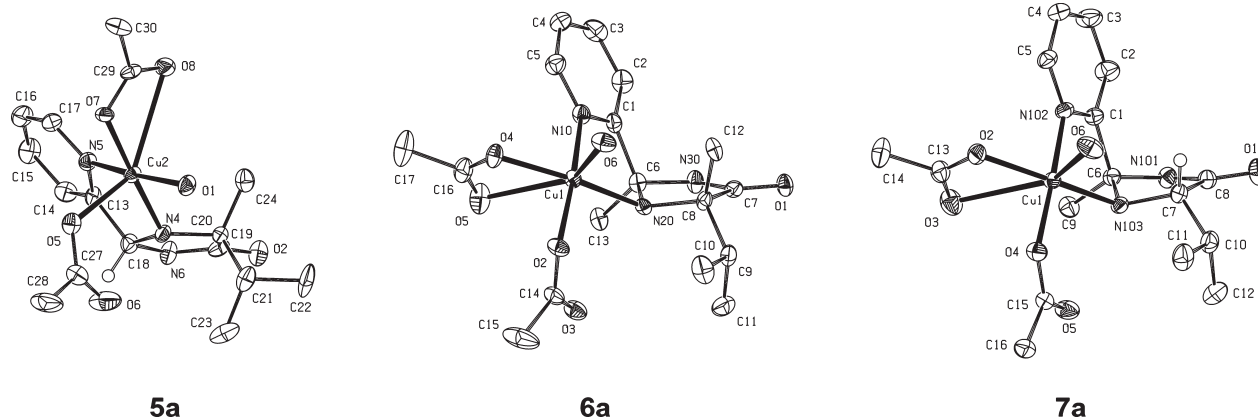
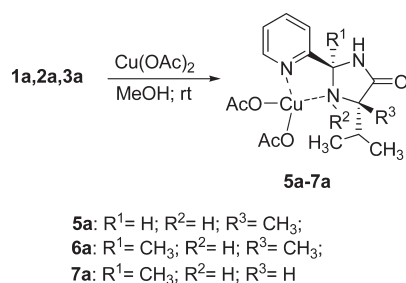


corresponding diastereomeric compounds **2b** and **3b** must have the *S* configuration at the 2-position.

In the case of compounds **1b** and **4a,b**, the absolute configuration at the stereogenic centers, i.e. the 2- and 5-carbon atoms, was determined by means of a 1D NOESY pulse sequence.<sup>7</sup> In all cases, separate selective excitation concerned the proton at the 2-carbon atom and the protons of the 5-methyl group. Observed NOE interactions are presented in Figure 3.

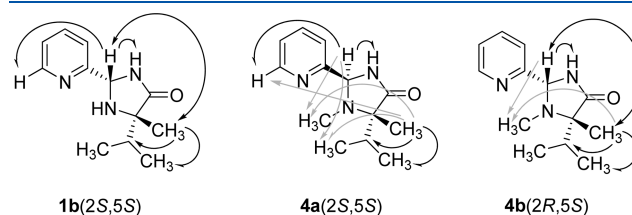
The next part of this work consisted of testing the nitroaldol (Henry) reaction of benzaldehyde, substituted benzaldehydes, cyclohexanecarbaldehyde, pentanal, and 2,2-dimethylpropanal with nitromethane, giving the corresponding substituted 2-nitroalkanols (Tables 1 and 2). The reaction was catalyzed by the complexes of Cu(II) acetate with the above-mentioned optically pure ligands **1a–d**; **2a,b**; **3a,b** and **4a,b** prepared *in situ*. Table 1 reports the values of enantioselectivity and chemical yields attained with the individual ligands; the yields were determined by means of <sup>1</sup>H NMR of the crude product, and the yields of the isolated product are given in brackets.<sup>8</sup> In the case of ligands **1a** and **1c** (entries 1 and 3), the attained chemical yields and enantioselective excess values were virtually the same for the corresponding 1-phenyl-2-nitroethanols with opposite configurations (>97% and 92% ee, and >97% and –91% ee, respectively). This finding agrees with the fact that ligands **1a** and **1c** are enantiomers. In the case of enantiomers **1b** and **1d** (entries 2 and 4), the results were mutually comparable but the enantioselective excess values were markedly lower (–25% ee and 27% ee, respectively) than those obtained with ligands **1a** and **1c**. The same conclusions also follow from the comparisons of ligands **2a** with **2b** (entries 5 and 6) and **3a** with **3b** (entries 7 and 8).

### Scheme 3. Preparation of Complexes **5a–7a**



**Figure 2.** ORTEP drawings of the molecular structures of complexes **5a–7a** at the 50% probability level. Hydrogen atoms (except hydrogen atoms at the stereogenic centers) and molecules of solvent are omitted for clarity. Only one molecule of the dimeric form of complex **5a** is shown.

The measurement results presented in Table 1 show that the Cu(II) complexes derived from the ligands having the anti

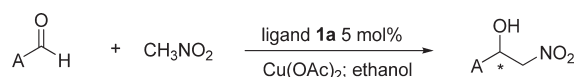


**Figure 3.** 1D NOESY experiments with compounds **1b** and **4a,b**.

**Table 1.** Screening of Ligands for the Asymmetric Henry Reaction

entry	catalyst	R	time (h)	conversion <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	<b>1a</b>	H	36	>97 (68)	92
2	<b>1b</b>	H	48	85 (55)	–25
3	<b>1c</b>	H	36	>97 (70)	–91
4	<b>1d</b>	H	48	84 (52)	27
5	<b>2a</b>	H	36	>97 (63)	89
6	<b>2b</b>	H	48	80 (49)	–23
7	<b>3a</b>	H	36	>97 (61)	62
8	<b>3b</b>	H	48	90 (55)	–63
9	<b>4a</b>	H	48	78 (42)	15
10	<b>4b</b>	H	48	0 (0)	
11	<b>1a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	30	>97 (68)	92
12	<b>2a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	30	>97 (65)	89
13	<b>3a</b>	2-OCH <sub>3</sub>	30	>97 (70)	63
14	<b>1a</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (89)	90
15	<b>2a</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (90)	88
16	<b>3a</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (88)	61
17	<b>3b</b>	4-NO <sub>2</sub>	24	>97 (75)	–44

<sup>a</sup> Values are isolated yields after chromatographic purification. <sup>b</sup> Enantiomeric excess determined by HPLC using Chiralcel OD-H.

**Table 2. Henry Reaction of Nitromethane with Various Aldehydes Catalyzed by a Cu(II) Complex of 1a**

entry	A	time (h)	temp (°C)	conversion <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)
1	Ph	36	10	>97 (66)	92
2	2-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	>97 (68)	92
3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (64)	90
4	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (54)	89
5	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (77)	92
6	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	24	10	>97 (81)	90
7	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	36	10	>97 (80)	92
8	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	>97 (87)	90
9	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	10	>97 (89)	90
10	cyclohexyl	72	18	86	92
11	<i>n</i> -Bu	72	18	82	87
12	<i>t</i> -Bu	72	18	87	96

<sup>a</sup> Values are isolated yields after chromatographic purification. <sup>b</sup> Enantiomeric excess determined by HPLC using Chiralcel OD-H and Chiralpak AD-H columns.

arrangement (**1a,c** and **2a–4a**) were distinctly more efficient catalysts than the complexes derived from ligands with the syn arrangement. This finding is in accordance with results published earlier.<sup>2a,e,f,i,9</sup>

Furthermore, the results presented in Table 1 were compared from the standpoint of the effectiveness of the Cu(II) complexes derived from ligands with the anti arrangement differing in the position of the methyl group on the imidazolidin-4-one skeleton. Introduction of the second methyl group into the 2-position of the ligand resulted in negligible lowering of enantioselectivity: see **1a** and **2a** (entries 1 and 5; 92 and 89% ee). On the other hand, ligand **2a** was much more stable than ligand **1a**, since it could not undergo racemization through proton exchange<sup>10</sup> or easy oxidation to substituted 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-one.<sup>3</sup> Surprisingly, a marked lowering of enantioselectivity was observed in the case of the complex derived from ligand **3a** (entries 7, 13, and 16; 62, 63, and 61% ee), where the 5-methyl group was replaced by a hydrogen substituent, which indicates that this derivative of a coded amino acid (valine) is less selective than the compounds derived from a chiral amino acid with a quaternary  $\alpha$ -carbon atom; their general advantage lies in the fact that they do not undergo racemization, in contrast to the amino acids with a hydrogen substituent at the  $\alpha$ -carbon atom. However, the most dramatic lowering of enantioselectivity (15% ee) was observed after the introduction of a methyl group on the nitrogen atom at the 1-position: i.e., in the case of the complex derived from ligand **4a** (entry 9). This marked decrease in enantioselectivity was most likely due to worsened coordination properties of the ligand. The same character of influence of the methyl substitution in ligands **1a–3a** can also be seen in the second part of Table 1 concerning the nitroaldol reactions of 2-methoxybenzaldehyde (entries 11–13) and 4-nitrobenzaldehyde (entries 14–16) with nitromethane.

Table 2 compares the individual yields of nitroaldol reactions of nitromethane with various substituted benzaldehydes and other aldehydes such as cyclohexanecarbaldehyde, pentanal, and 2,2-dimethylpropanal, catalyzed with a complex of Cu(II) acetate and ligand **1a**.

The results presented in Table 2 show that the enantioselectivity was only minimally affected by substituents on the benzene ring of the substituted benzaldehydes (entries 1–9). The nitroaldol reaction of aliphatic aldehydes was slower (entries 10–12). The highest enantioselective excess was attained in the case of the bulky 2,2-dimethylpropanal (entry 12, 96% ee).

## CONCLUSION

Imidazolidin-4-ones are less rigid, due to the  $sp^3$  configuration at the 2-carbon atom, as compared to 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-5-ones,<sup>3</sup> which as expected dramatically increased the enantioselectivity of the Henry reaction catalyzed with the corresponding Cu(II) complexes (from 19% ee up to 96% ee). The geometry of the Cu(II) complex formed determined the enantioselectivity of the Henry reaction, which in the case of anti arrangement gave 91–96% ee. In the case of the syn arrangement of the imidazolidin-4-one skeleton, the enantiomeric excess markedly decreased to as low as 25–27% ee. Also, the position of the methyl group on the imidazolidin-4-one skeleton substantially affected the enantioselectivity of the respective complexes. Decreased enantioselectivity was observed in the case of the complex derived from ligand **3a** (61–63% ee), where the 5-methyl group was replaced by a hydrogen substituent. However, the most significant decrease in enantioselectivity (15% ee) resulted after the introduction of a methyl group on the 1-nitrogen atom. The aforementioned findings show that the studied ligands can be relatively easily prepared, are stable, and possess high catalytic potential for the Henry reaction; in the future these ligands may find applications in the organocatalysis of other reactions.<sup>11</sup>

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Procedure for Preparation of Substituted Imidazolidin-4-one Derivatives 1–4.** A mixture of 2-acetylpyridine or pyridine-2-carbaldehyde (11 mmol) and 2-aminoamide (10 mmol) with 3 drops of acetic acid was refluxed in 20 mL of the corresponding solvent (methanol for **1** and **4** (8 h), isopropyl alcohol for **3** (48 h), and 1,2-dichlorobenzene for **2** (1 h)). The solvent was evaporated in vacuo until dry, and the residue was treated with 10 mL of a 10% aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The suspension was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL). The combined extracts were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and after distilling off of solvent under reduced pressure the residue was chromatographed (silica gel; ethyl acetate/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone (50/5/45; v/v/v)) to provide the optical pure syn and anti diastereomers.

(2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**1a**). Yield: 0.45 g (21%). Mp: 106–107 °C (cyclohexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.57–8.55 (m, 2H), 7.85 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.50 (dt, 1H, *J* = 8.0, 1.0 Hz), 7.37 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.7, 1.0 Hz), 5.37 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 3.18 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 1.82–1.75 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  178.7, 160.5, 148.9, 137.2, 123.6, 121.6, 71.0, 63.6, 34.6, 23.7, 17.7, 16.4. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +37.0° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Found: C, 65.82; H, 7.75; N, 19.05.

(2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**1b**). Yield: 0.37 g (17%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.52 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz), 8.36 (s, 1H), 7.70 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.52–7.50 (m, 1H), 7.24 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.8, 1.0 Hz), 5.62 (s, 1H), 2.72 (br s, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.4, 158.7, 148.9, 136.8, 123.3, 120.9, 69.6, 64.7, 33.1, 21.6, 17.6, 16.1. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –54.6° (c 1.49, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Found: C, 65.94, H, 8.00, N, 19.03.

(2*S*,5*R*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridine-2-yl)imidazolidin-4-one (**1c**). Yield: 0.52 g (24%). Mp: 106–107 °C (cyclohexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.57–8.55 (m, 2H), 7.85 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.8 Hz), 7.50 (dt, 1H, *J* = 7.9, 1.0 Hz), 7.37 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.8, 1.0 Hz), 5.37 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 3.18 (d, 1H, *J* = 6.7 Hz), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 178.7, 160.5, 148.9, 137.3, 123.6, 121.7, 71.0, 63.6, 34.7, 23.7, 17.7, 16.4. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –36.7° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Found: C, 65.79; H, 7.88; N, 19.25.

(2*R*,5*R*)-5-Isopropyl-5-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**1d**). Yield: 0.43 g (20%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52–8.50 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.52–7.50 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.80 (br s, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.4, 158.7, 148.8, 136.7, 123.2, 120.9, 69.5, 64.7, 33.0, 21.6, 17.6, 16.0. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +54.1° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Found: C, 65.91, H, 7.66, N, 18.97.

(2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**2a**). Yield: 0.81 g (36%). Mp: 142–144 °C (cyclohexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J* = 4.3), 7.85 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.6 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.32 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.7, 1.0 Hz), 3.29 (s, 1H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.91–0.85 (m, 9H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 177.1, 165.3, 148.3, 137.2, 122.5, 118.9, 73.7, 63.9, 33.8, 31.6, 23.5, 17.9, 16.2. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –36.0° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Found: C, 66.70; H, 8.35; N, 18.23.

(2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-2,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**2b**). Yield: 0.55 g (24%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.55 (dt, 1H, *J* = 4.8, 1.3 Hz), 8.14 (br s, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.18–7.16 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.83–1.74 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.92 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.62 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179.0, 164.1, 148.5, 136.6, 122.2, 118.9, 74.5, 65.4, 34.1, 33.1, 26.8, 24.6, 17.8, 16.3. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –14.8° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Found: C, 67.09; H, 8.40; N, 17.92.

(2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**3a**). Yield: 0.37 g (17%). Mp: 69–71 °C (cyclohexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (ddd, 1H, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz), 7.84 (td, 1H, *J* = 7.8, 1.7 Hz), 7.57 (dt, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.32 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.8, 1.0 Hz), 3.52 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.23 (dd, 1H, *J* = 7.9, 3.6 Hz), 1.93–1.86 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174.7, 164.2, 148.5, 137.2, 122.7, 119.1, 74.7, 62.6, 30.2, 29.3, 19.3, 16.8. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –3.4° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Found: C, 65.75; H, 7.90; N, 19.15.

(2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-2-methyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**3b**). Yield: 0.50 g (23%). Mp: 68–70 °C (cyclohexane). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.71 (s, 1H), 8.52 (br d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 7.82 (br t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.67 (br d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.29 (br t, 1H, *J* = 5.5 Hz), 3.53 (br s, 1H), 3.45 (br s, 1H), 1.82–1.77 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.68 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 174.7, 164.4, 148.1, 136.8, 122.4, 119.6, 75.0, 62.9, 29.7, 29.4, 19.4, 17.3. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –21.6° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O: C, 65.73; H, 7.81; N, 19.16. Found: C, 65.64; H, 7.96; N, 19.32.

(2*S*,5*S*)-5-Isopropyl-1,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**4a**). Yield: 0.72 g (31%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.32 (ddd, 1H, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz), 7.92 (s, 1H), 4.64 (td, 1H, *J* = 7.7, 1.6 Hz), 7.46 (dt, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 7.12 (ddd, 1H, *J* = 7.6, 4.9, 1.0 Hz), 5.16 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98–1.90 (m, 1H), 1.25 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.8, 159.7, 148.0, 137.1, 123.3, 120.7, 77.6, 65.7, 34.2, 29.7, 22.6, 18.2, 18.0. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +29.4° (c 3.88, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Found: C, 66.86; H, 8.11; N, 17.96.

(2*R*,5*S*)-5-Isopropyl-1,5-dimethyl-2-(pyridin-2-yl)imidazolidin-4-one (**4b**). Yield: 0.61 g (26%) as a colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52

(ddd, 1H, *J* = 4.9, 1.7, 0.9 Hz), 7.77 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.7 Hz), 7.69 (dt, 1H, *J* = 7.7, 1.0 Hz), 7.27 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 4.9, 1.1 Hz), 7.00 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.95–1.88 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.07–1.05 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.1, 159.5, 148.6, 137.4, 123.7, 121.2, 66.5, 34.3, 33.0, 17.8, 17.3, 14.9. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –54.3° (c 1.00, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O: C, 66.92; H, 8.21; N, 18.01. Found: C, 67.25; H, 8.37; N, 18.03.

#### General Procedure for Preparation of Complexes 5a–7a.

A mixture of one of the ligands **1a–3a** (0.55 mmol) and Cu(OAc)<sub>2</sub> (91 mg; 0.50 mmol) in 10 mL of methanol was stirred at room temperature for 1 h. The resulting solution was evaporated until dry, and the residue was mixed with ether (10 mL). The suspension was filtered off, washed with another portion of ether (20 mL), and dried in a desiccator.

**Complex 5a.** Yield: 182 mg (91%). Mp: 157–161 °C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –301.3°, [α]<sub>546</sub><sup>25</sup> = –278.2° (c 0.078, CH<sub>3</sub>OH). Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Cu<sub>2</sub>: C, 48.58; H, 5.71; N, 11.33. Found: C, 48.69; H, 6.02; N, 11.14.

**Complex 6a.** Yield: 192 mg (93%). Mp: 151–155 °C. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –551.2°, [α]<sub>546</sub><sup>25</sup> = –539.5° (c 0.086, CH<sub>3</sub>OH). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cu: C, 49.21; H, 6.07; N, 10.13. Found: C, 48.99; H, 6.25; N, 9.88.

**Complex 7a.** Yield: 179 mg (90%). Mp: 144–148 °C. [α]<sub>578</sub><sup>25</sup> = –76.25°, [α]<sub>546</sub><sup>25</sup> = –31.25° (c 0.080, CH<sub>3</sub>OH). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Cu: C, 47.93; H, 5.78; N, 10.48. Found: C, 47.56; H, 6.01; N, 10.12.

#### General Procedure for Asymmetric Henry Reaction.

One of the ligands **1–4** (0.055 mmol) and Cu(OAc)<sub>2</sub> (9.1 mg, 0.05 mmol) were stirred for 1 h in a mixture of EtOH (1.5 mL) and CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (0.54 mL, 10 mmol) at room temperature to generate the catalyst. The solution was cooled to the appropriate temperature, and then the aldehyde (1 mmol) was added. The mixture was stirred for the time indicated in Table 1 or 2. The solvents were removed under reduced pressure, and the crude product was purified by column or flash chromatography (AcOEt/hexane; 1/4 (v/v)).

(*R*)-1-Phenyl-2-nitroethanol (**A1**). Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42–7.37 (m, 5H), 5.47 (dt, 1H, *J* = 9.5, 3.3 Hz), 4.61 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.5 Hz), 4.52 (dd, 1H, *J* = 13.3, 3.1 Hz), 2.80 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 138.0, 129.0, 128.9, 125.9, 81.2, 71.0. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer *t*<sub>r</sub> = 17.95 min, minor enantiomer *t*<sub>r</sub> = 22.52; 92% ee. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –39.1° (c 0.93, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

(*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)-2-nitroethanol (**A2**). Yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1.6 Hz), 7.32 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.7 Hz), 7.00 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.0 Hz), 6.91 (dd, 1H, *J* = 8.2, 0.9 Hz), 5.61 (ddd, 1H, *J* = 9.2, 6.2, 3.2 Hz), 4.63 (dd, *J* = 13.0, 3.2 Hz), 4.55 (dd, *J* = 13.0, 9.2 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.24 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.9, 129.7, 127.2, 125.9, 121.1, 110.5, 79.8, 67.8, 55.4. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer *t*<sub>r</sub> = 14.92 min, minor enantiomer *t*<sub>r</sub> = 17.13; 92% ee. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –46.7° (c 1.22, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

(*R*)-1-(4-Fluorophenyl)-2-nitroethanol (**A3**). Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41–7.36 (m, 2H), 7.12–7.07 (m, 2H), 5.45 (dt, 1H, *J* = 9.4, 3.0 Hz), 4.58 (dd, 1H, *J* = 13.3, 9.5 Hz), 4.49 (dd, *J* = 13.3, 3.1 Hz), 2.97 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.9 (d, *J* = 248.0 Hz), 133.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 127.8 (d, *J* = 8.1 Hz), 116.0 (d, *J* = 22.0 Hz), 81.1, 70.3. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer *t*<sub>r</sub> = 15.52 min, minor enantiomer *t*<sub>r</sub> = 18.45; 89% ee. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = –41.2° (c 1.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

(*R*)-1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethanol (**A4**). Colorless oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37–7.30 (m, 4H), 5.40 (dt, 1H, *J* = 9.1, 3.5 Hz), 4.58–4.52 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 13.3, 3.2 Hz), 3.29 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136.5, 134.6, 129.1, 127.3, 80.9, 70.2. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel

OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer  $t_r = 18.45$  min, minor enantiomer  $t_r = 23.15$ ; 90% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -47.0^\circ$  ( $c$  1.30,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-(4-Bromophenyl)-2-nitroethanol (**A5**). Colorless crystalline solid. Mp: 55–58 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56–7.54 (m, 2H), 7.31–7.28 (m, 2H), 5.45 (dt, 1H,  $J = 9.5, 3.5$  Hz), 5.57 (dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz), 4.49 (dd,  $J = 13.5, 3.2$  Hz), 2.85 (d, 1H,  $J = 3.5$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.0, 131.9, 127.5, 122.7, 80.7, 70.2. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer  $t_r = 17.20$  min, minor enantiomer  $t_r = 23.99$ ; 92% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -34.6^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-(4-Cyanophenyl)-2-nitroethanol (**A6**). Colorless crystalline solid. Mp: 101–104 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27–7.70 (m, 2H), 7.58–7.55 (m, 2H), 5.57–5.53 (m, 1H), 4.62–4.52 (m, 2H), 3.18 (d, 1H,  $J = 4.0$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143.1, 132.8, 126.7, 118.2, 112.7, 80.6, 70.1. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer  $t_r = 38.02$  min, minor enantiomer  $t_r = 44.13$ ; 90% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -43.9^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-(4-Nitrophenyl)-2-nitroethanol (**A7**). Yellow crystalline solid. Mp: 80–82 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29–8.26 (m, 2H), 7.65–7.62 (m, 2H), 5.64–5.60 (m, 1H), 4.64–4.55 (m, 2H), 3.17 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  148.1, 144.9, 126.9, 124.2, 80.6, 69.9. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer  $t_r = 36.53$  min, minor enantiomer  $t_r = 46.55$ ; 90% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -38.3^\circ$  ( $c$  1.04,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-(2-Nitrophenyl)-2-nitroethanol (**A8**). Yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.04 (dd, 1H,  $J = 8.2, 1.2$  Hz), 7.94 (dd, 1H,  $J = 8.0, 1.1$  Hz), 7.75 (td, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.57–7.53 (m, 1H), 6.01 (dd, 1H,  $J = 9.1, 2.2$  Hz), 4.84 (dd,  $J = 13.5, 2.3$  Hz), 4.55 (dd,  $J = 13.5, 9.2$  Hz), 3.58 (br s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  146.9, 134.4, 134.1, 129.6, 128.6, 124.8, 80.0, 66.7. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer  $t_r = 18.80$  min, minor enantiomer  $t_r = 21.31$ ; 90% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -215.4$  ( $c$  1.09,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-(4-Phenylphenyl)-2-nitroethanol (**A9**). Colorless crystalline solid. Mp: 126–128 °C.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.63–7.61 (m, 2H), 7.58–7.56 (m, 2H), 7.47–7.43 (m, 4H), 7.39–7.35 (m, 1H), 5.49 (dt, 1H,  $J = 9.5, 3.2$  Hz), 4.63 (dd, 1H,  $J = 13.3, 9.5$  Hz), 4.54 (dd, 1H,  $J = 13.3, 3.2$  Hz), 2.89 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  141.9, 140.2, 136.9, 128.6, 127.7, 127.6, 127.1, 126.4, 81.1, 70.7. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (90/10 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 220 nm): major enantiomer  $t_r = 30.69$  min, minor enantiomer  $t_r = 37.43$ ; 92% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -39.7^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-Nitrohexan-2-ol (**A10**). Colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.44 (dd, 1H,  $J = 12.8, 2.7$  Hz), 4.38 (dd, 1H,  $J = 12.8, 8.2$  Hz), 4.35–4.27 (m, 1H), 2.56 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 1.60–1.45 (m, 3H), 1.42–1.34 (m, 3H), 0.94–0.91 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  80.6, 68.6, 33.4, 27.3, 22.4, 13.7. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (97/3 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 215 nm): major enantiomer  $t_r = 24.13$  min, minor enantiomer  $t_r = 32.03$ ; 87% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -8.4^\circ$  ( $c$  1.31,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-3,3-Dimethyl-1-nitrobutan-2-ol (**A11**). Colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.53 (dd, 1H,  $J = 13.0, 2.1$  Hz), 4.37 (dd, 1H,  $J = 13.0, 10.2$  Hz), 4.04 (ddd, 1H,  $J = 10.2, 4.7, 2.1$  Hz), 2.48–2.43 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  78.2, 76.2, 34.3, 25.6. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (97/3 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 215 nm): major enantiomer  $t_r = 14.65$  min, minor enantiomer  $t_r = 17.09$ ; 96% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -37.2^\circ$  ( $c$  0.95,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

(*R*)-1-Cyclohexyl-2-nitroethanol (**A12**). Colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.48 (dd, 1H,  $J = 13.2, 3.0$  Hz), 4.42 (dd, 1H,  $J = 13.0,$

9.0 Hz), 4.12–4.06 (m, 1H), 2.40 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 1.86–1.76 (m, 3H), 1.71–1.64 (m, 2H), 1.52–1.43 (m, 1H), 1.32–1.05 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  79.3, 72.8, 41.4, 28.8, 27.9, 26.1, 25.9, 25.7. The enantiomeric excess was determined by HPLC with a Chiralcel OD-H column (97/3 hexanes/*i*-PrOH, 0.8 mL/min, 215 nm): major enantiomer  $t_r = 26.57$  min, minor enantiomer  $t_r = 28.83$ ; 92% ee.  $[\alpha]_D^{25} = -16.4^\circ$  ( $c$  1.07,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## ASSOCIATED CONTENT

**S** Supporting Information. Figures giving  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of all new compounds and  $^1\text{H}$  NMR 1D NOESY experiments (for **1b** and **4a,b**), a table giving X-ray experimental information, and CIF files giving crystallographic data for compounds **1a** and **5a–7a**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail: Pavel.Drabina@upce.cz.

## ACKNOWLEDGMENT

We acknowledge financial support from Project No. MSM 002 162 7501.

## DEDICATION

Dedicated to Professor Pavel Kočovský on the occasion of his 60th birthday.

## REFERENCES

- (1) (a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Mukhopadhyay, T.; Thomas, E. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *63*, 1101–1133. (b) Corey, E. J.; Zhang, F. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931–1933. (c) Luzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945. (d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884. (e) Boruwa, J.; Naminita Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315–3326. (f) Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, C.-T.; Lee, W.-S.; Lee, C.-S.; Wong, W.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188–2222. (g) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4903–4906. (h) Constable, E. C.; Zhang, G.; Housecroft, C. E.; Neuburger, M.; Schaffner, S.; Woggon, W.-D.; Zampese, J. A. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2166–2173. (i) Spangler, K. Y.; Wolf, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4724–4727.
- (2) (a) Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692–12693. (b) Sedlák, M.; Drabina, P.; Keder, R.; Hanusek, J.; Císarová, I.; Růžicka, A. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2623–2630. (c) Keder, R.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Chem. Pap.* **2006**, *60*, 324–326. (d) Ma, K.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863–1871. (e) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández-V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4725–4730. (f) Constable, E. C.; Zhang, G.; Housecroft, C. E.; Neuburger, M.; Schaffner, S.; Woggon, W.-D. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1064–1069. (g) Arai, T.; Suzuki, K. *Synlett* **2009**, 3167–3170. (h) Jones, M. D.; Cooper, C. J.; Mahon, M. F.; Raithby, P. R.; Apperley, D.; Wolowska, J.; Collison, D. *J. Mol. Catal. A* **2010**, *325*, 8–14. (i) Noole, A.; Lippur, K.; Metsala, A.; Loop, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1313–1316.
- (3) Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1356–1360.
- (4) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- (5) (a) Wepplo, P. J. *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 293–315. (b) Harris, J. E.; Gagne, J. A.; Fischer, J. E.; Sharma, R. R.; Traul, K. A.; Scot, J. D.; Hess,

F. G. In *The Imidazole Herbicides*; Shaner, D. L., O'Connor, S. L., Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991.

(6) Drabina, P.; Sedlák, M.; Růžička, A.; Malkov, A.; Kočovský, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 384–390.

(7) Claridge, T. D. W.; In *High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry*; Pergamon: Amsterdam, 1999; p 320.

(8) Wernerova, M.; Hudlický, T. *Synlett* **2010**, 2701–2707.

(9) Hartley, F. R. *Chem. Soc. Rev.* **1973**, *2*, 163–179.

(10) Panov, I.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 215–211.

(11) (a) Rewell, J. D.; Wennemers, H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1046–1052. (b) Veverková, E.; Štrasserová, J.; Šebesta, R.; Toma, Š. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 58–61. (c) Hut'ka, M.; Poláček, V.; Marák, J.; Kaniánsky, D.; Šebesta, R.; Toma, Š. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6430–6435.



## The current dye intermediate market – A cautionary tale and detective story; characterization and unambiguous synthesis of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole

Miloš Sedlák<sup>a,\*</sup>, Pavel Drabina<sup>a</sup>, Illia Panov<sup>a</sup>, Radka Kopřivová<sup>a</sup>, Aleš Růžička<sup>b</sup>, Karel Ventura<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Institute of Organic Chemistry and Technology, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, Czech Republic

<sup>b</sup> Department of General and Inorganic Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, Czech Republic

<sup>c</sup> Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemical Technology, University of Pardubice, nám. Čs. legií 565, 532 10 Pardubice, Czech Republic

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 10 June 2008

Received in revised form 22 September 2008

Accepted 22 September 2008

Available online 7 October 2008

#### Keywords:

Dye intermediates

1*H*-Benzimidazoles

Heterocycles

Nitration

Ferric nitrate

X-ray diffraction

### ABSTRACT

Commercially delivered 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine (1 metric ton) was not identical to the commonly used dye intermediate; it was found that the material was a pure but not yet described molecule. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, MS, microanalysis and X-ray diffraction showed that the substance was in fact 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole. The manufacturer's mistake was explained by independent synthesis, which revealed that the key step was nitration of *N*-(5-chloro-2-methyl-4-nitrophenyl)acetamide giving *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide, which requires Fe(III) catalysis. Subsequent reduction of *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide with hydrogen and Pd/C catalyst exclusively gives *N*-(2,4-diamino-3-chloro-6-methylphenyl)acetamide. The ring closure reaction giving 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole takes place during the reduction with iron.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The contemporary production of organic pigments [1] makes use of a variety of basic raw materials and intermediates. Indispensable components of such syntheses include substituted phenylenediamines [2]. For instance, 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine [2] is a component in molecules of some azo pigments using 3-hydroxy-2-naphthoic acid amides as the coupling component [3] (A) or pigments based on substituted derivatives of anthraquinone [4] (B) (Fig. 1). Besides the syntheses of pigments, 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine can also be used in the production of polyurea–polyurethane elastomers [5].

Until the early 1990s, manufacturers of organic dyes and pigments produced the necessary intermediates themselves, but extending world trade and the tightening of environmental legislation in Europe have led to gradual transfer of this production to newly industrially developing countries outside Europe [1]. However, as documented in this article, trade in dye intermediates produced in developing countries may be associated with certain risks. Thus, a manufacturer of pigments ordered 1 metric ton of the

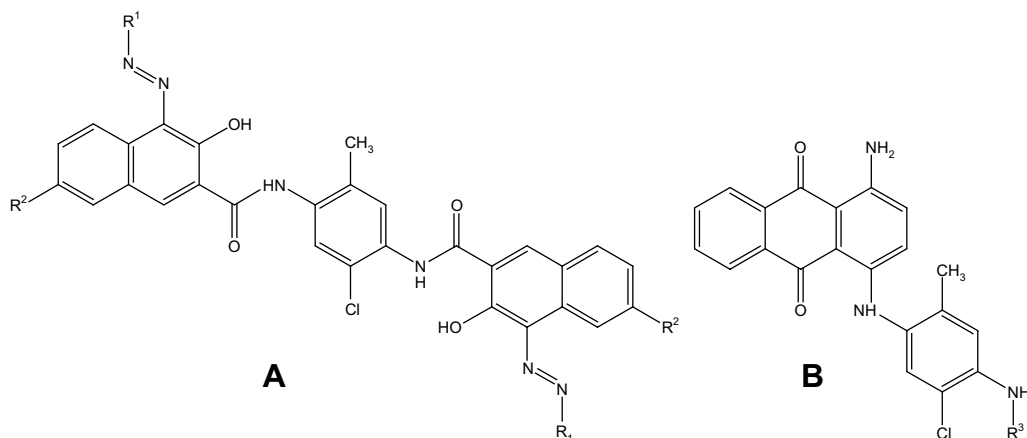
dye intermediate, 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine, from a supplier that will remain unnamed; the intermediate was designed for production of the above-mentioned pigments, but the material delivered by the supplier was not identical with the required dye intermediate. The substance was found to be a pure compound, not yet described in the literature. The aim of the present work was to establish the chemical structure of the substance and to prepare, by independent synthesis, a compound identical with the delivered sample. Moreover, a reconstruction of the synthesis is intended to be used in discussion and potential explanation of the supplier's mistake as well as evaluation of possible applications of this new compound.

## 2. Experimental

### 2.1. General

The starting *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (1) was purchased from Synthesia Comp. (the Czech Republic) and other chemicals were purchased from Sigma–Aldrich. The given melting points were not corrected. Structures of the products prepared were verified by means of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 500 instrument. The

\* Corresponding author. Tel.: +420 466 037 015; fax: +420 466 037 068.  
E-mail address: milos.sedlak@upce.cz (M. Sedlák).



**Fig. 1.** Several pigments based on 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine (A:  $R^1 = 1$ -nitro-2-naphthyl or a phenyl substituted with up to three substituents selected from H, Cl, Br, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{Oalkyl}$ ;  $R^2 = \text{H}$ , Cl, Br, F,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OC}_3\text{H}_7$ ; B:  $R^3 = \text{COCH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{COCH}_2\text{N}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$ ).

chemical shifts  $\delta$  are referenced to the solvent residual peaks  $\delta$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) = 2.55 ppm ( $^1\text{H}$ ) and 39.6 ppm ( $^{13}\text{C}$ ). The coupling constants  $J$  are given in Hz. The mass spectra were recorded on an Agilent Technologies Comp. gas chromatograph 6890N with a mass detector 5973 Network for samples dissolved in either ether or acetone. The microanalyses were performed on an apparatus of FISONs Instruments, EA 1108 CHN.

## 2.2. Crystallography

The X-ray data for colorless crystals of **4** were obtained at 150 K using Oxford Cryostream low-temperature device on a Nonius Kappa CCD diffractometer with Mo  $K\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ), a graphite monochromator, and the  $\phi$  and  $\chi$  scan mode. Data reductions were performed with DENZO-SMN [6]. The absorption was corrected by integration methods [7]. Structures were solved by direct methods (Sir92) [8] and refined by full matrix least-square based on  $F^2$  (SHELXL-97) [9]. Hydrogen atoms were mostly localized on a difference Fourier map, however, to ensure uniformity of treatment of crystal, all hydrogen were recalculated into idealized positions (riding model) and assigned temperature factors  $H_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2 U_{\text{eq}}$  (pivot atom) or of  $1.5 U_{\text{eq}}$  for the methyl moiety with  $\text{C-H} = 0.96$ ,  $0.97$ , and  $0.93 \text{ \AA}$  for methyl, methylene and hydrogen atoms in aromatic ring, respectively,  $0.86$  and  $0.82 \text{ \AA}$  for N-H and O-H groups, respectively. Hydrogen atoms connected to water molecules were localized on a difference Fourier map and where possible the best orientation of H atoms for a connection with an acceptor atom chosen.

Crystallographic data for structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC no. 690 533 for **4**. Copies of this information may be obtained free of charge from The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EY, UK (fax: +44-1223-336033; e-mail: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk) or [www: http://www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk)).

## 2.3. *N*-(5-Chloro-2-methyl-4-nitrophenyl)acetamide (**2**)

A cooled solution ( $5^\circ\text{C}$ ) of *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**) (18.4 g; 0.1 mol) in 98% sulfuric acid (138 g;  $\text{Fe} \leq 0.2 \text{ ppm}$ ) was treated with anhydrous nitric acid (7.3 g; 0.12 mol;  $\text{Fe} \leq 0.2 \text{ ppm}$ ) added within 10 min. After 8 h stirring at the temperature of  $5^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was poured onto 300 g ice. The separated solid was collected by filtration, washed with water (100 mL), with a solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5%, 100 mL), and again with water (500 mL). The crude product obtained after drying

(21.6 g) had the following composition (GC-MS): 96% acetamide **2**, 3% *N*-(5-chloro-2-methyl-6-nitrophenyl)acetamide (**5**), and 1% *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide (**3**). The yield of pure product after recrystallization from ethanol was 18.4 g (81%), m.p.  $181\text{--}182^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  2.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 8.00 (s, 1H, Ar), 8.17 (s, 1H, Ar), 9.56 (bs, 1H, CONH);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  17.3, 23.9, 123.4, 124.0, 127.8, 129.4, 141.8, 142.0, 169.5; EI-MS:  $m/z$  228, 213, 198, 186, 170, 156, 140, 128, 104, 77, 43. Anal. calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$  (228.63): C, 47.28; H, 3.97; Cl, 15.51; N, 12.25. Found: C, 47.36; H, 4.09; Cl, 15.23; N, 15.63.

## 2.4. *N*-(5-Chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide (**3**)

A cooled solution ( $5^\circ\text{C}$ ) of *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**) (18.4 g; 0.1 mol) in 98% sulfuric acid (138 g) was treated with anhydrous nitric acid (12.6 g; 0.2 mol) added within 10 min. After 8 h stirring at the temperature of  $5^\circ\text{C}$ , the reaction mixture was treated with a mixture of  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (2 g; 5 mmol) and fuming sulfuric acid (5.5 g; 45 mmol  $\text{SO}_3$ ) added within 15 min. After another 8 h stirring ( $5^\circ\text{C}$ ), the reaction mixture was poured onto 300 g ice. The separated solid was collected by filtration, washed with water (100 mL), with a solution of  $\text{NaHCO}_3$  (5%, 100 mL), and again with water (500 mL). The yield after recrystallization from ethanol was 24.3 g (89%), m.p.  $202\text{--}204^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 8.40 (s, 1H, Ar), 10.31 (bs, 1H, CONH);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  17.8, 22.4, 115.8, 128.7, 134.0, 139.3, 145.4, 147.7, 169.1; EI-MS:  $m/z$  273, 255, 243, 231, 201, 155, 139, 128, 104, 77, 43. Anal. calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_5$  (273.63): C, 39.50; H, 2.95; Cl, 12.96; N, 15.36. Found: C, 39.56; H, 2.82; Cl, 12.89; N, 15.43.

## 2.5. 5-Amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1H-benzimidazole sulfate (**4**) (reduction with iron, **3** $\rightarrow$ **4**)

A mixture of *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide (**3**) (5.5 g; 20 mmol), iron powder (12 g; 0.2 mol), and hydrochloric acid solution (10%, 80 mL) was stirred and refluxed for 3 h. After cooling, the reaction mixture was diluted with methanol (100 mL) and filtered. The filtrate was evaporated in vacuum, and the evaporation residue was dissolved in sulfuric acid (25%, 250 mL); the mixture obtained was boiled for a short period of time and hot filtered. The filtrate was concentrated in vacuum, cooled, and the separated solid was collected by filtration and recrystallized from water. Yield 8.1 g (84%).  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  2.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.63–6.41 (bs, 2H, NH) 6.71 (s, 1H, Ar);  $^{13}\text{C NMR}$ : 13.0, 16.4, 97.2, 113.9, 122.9, 125.7, 132.3, 141.9, 149.6; EI-MS:  $m/z$  195, 180, 161, 119. Anal.

calcd for  $C_9H_{10}ClN_3 \cdot 1/2H_2SO_4$  (244.69): C, 44.18; H, 4.53; Cl, 14.49; N, 17.17; S, 6.55. Found: C, 44.15; H, 4.62; Cl, 14.67; N, 17.33; S, 6.63.

### 2.6. *N*-(2,4-Diamino-3-chloro-6-methylphenyl)acetamide (**6**) (catalytic reduction, **3** → **6**)

A solution of *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide (**3**) (2.7 g; 10 mmol) in ethyl acetate (150 mL) with added Pd/C (5%; 0.1 g) was hydrogenated under a mild overpressure of hydrogen (ca 5 kPa) for a period of 3 h at the temperature of 25 °C. Then the mixture was filtered and the filtrate was concentrated to give yellowish crystalline product which gradually turned brown. Yield 0.78 g (36%). EI-MS:  $m/z$  213, 201, 167, 155, 119, 43.

### 2.7. 5-Amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole sulfate (**4**) (ring closure reaction **6** → **4**)

A mixture of *N*-(2,4-diamino-3-chloro-6-methylphenyl)acetamide (**6**) (0.43 g; 2 mmol) and sulfuric acid (10%, 15 mL) was heated at the temperature of 80 °C. After 10 min, the reaction mixture was hot filtered with addition of charcoal, the filtrate was cooled, and the separated solid was collected by filtration and dried. Yield 0.16 g (33%); the product was identical with that of the previous experiment.

### 2.8. 7,4-[(4-Chloro-2,7-dimethyl-1-(1*H*)-benzimidazol-5-yl)azo]-3-hydroxy-2-naphthoic acid (**7**)

A solution of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole sulfate (**4**) (1 g; 4 mmol) in hydrochloric acid (30%, 3.5 mL) was cooled to the temperature of 0 °C and treated with a solution of sodium nitrite (0.29 g; 4 mmol) in water (1 mL) added drop by drop. After 10 min, the obtained solution of diazonium salt was added dropwise to a solution of 3-hydroxy-2-naphthoic acid (0.77 g; 4 mmol) in a solution of sodium hydroxide (0.66 g; 16 mmol) in water (20 mL) with added ice (10 g). After 1 h stirring, the reaction mixture was filtered. The obtained solid was washed with hydrochloric acid (1:1) and with water, dried and recrystallized from dimethylformamide. Yield 0.88 g (51%), m.p. >300 °C, decomp.  $^1H$  NMR:  $\delta$  2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.57 (t, 1H, *J* 7.2, ArH), 7.80 (t, 1H, *J* 10.7, ArH), 7.91 (s, 1H, Ar), 8.04 (d, 1H, *J* 7.2, ArH), 8.65 (s, 1H, ArH), 8.69 (d, 1H, *J* 8.2, ArH), 12.88 (bs, 2H, NH and OH), 16.75 (bs, 1H, COOH). Anal. calcd for  $C_{20}H_{15}ClN_4O_3$  (394.81): C, 60.84; H, 3.83; Cl, 8.98; N, 14.19. Found: C, 60.59; H, 3.63; Cl, 9.21; N, 14.41. UV-vis (0.1 M CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH)  $\lambda_{max}/nm$  (log  $\epsilon$ ) 438 (4.28), 496 (4.41); (0.05 M HCl/CH<sub>3</sub>OH);  $\lambda_{max}/nm$  (log  $\epsilon$ ) 327 (3.93), 512 (4.37).

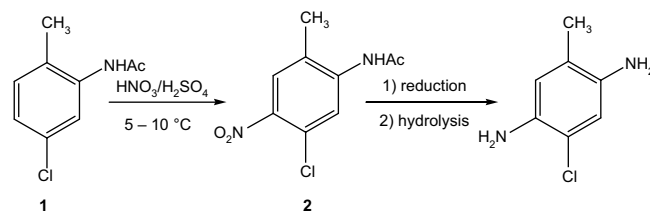
### 2.9. Study of the effect of ferric ion in the nitration mixture upon the ratio of nitration products **1** → **2** + **5**

**Experiment A.** A mixture of *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**) (1.84 g; 10 mmol), anhydrous sulfuric acid (7.5 g), anhydrous nitric acid (0.7 g; 10 mmol), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O (0.4 g; 1 mmol), and fuming sulfuric acid (1.1 g; 9 mmol SO<sub>3</sub>) was kept at the temperature of 5 °C.

**Experiment B.** A mixture of *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**) (1.84 g; 10 mmol), anhydrous sulfuric acid (1.1 g), anhydrous nitric acid (0.7 g; 10 mmol), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O (2.0 g; 5 mmol), and fuming sulfuric acid (5.5 g; 45 mmol SO<sub>3</sub>) was kept at the temperature of 5 °C. After 24 h, samples of the reaction mixture were taken and analyzed by means of GC-MS (Table 1).

### 2.10. Study of the effect of ferric ion upon the nitration rate **2** → **3**

**Experiment C.** A mixture of *N*-(5-chloro-2-methyl-4-nitrophenyl)acetamide (**2**) (2.28 g; 10 mmol), anhydrous sulfuric acid



**Scheme 1.** Production of 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine from *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**).

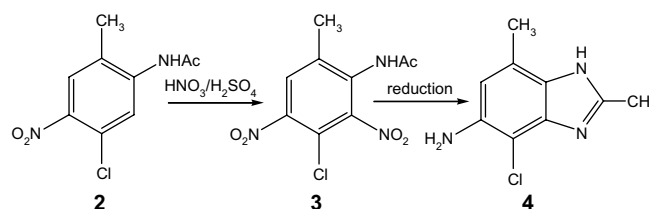
(7.5 g), anhydrous nitric acid (0.7 g; 10 mmol), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O (0.4 g; 1 mmol), and fuming sulfuric acid (1.1 g; 9 mmol SO<sub>3</sub>) was kept at the temperature of 5 °C.

**Experiment D.** A mixture of *N*-(5-chloro-2-methyl-4-nitrophenyl)acetamide (**2**) (2.28 g; 10 mmol), anhydrous sulfuric acid (1.1 g), anhydrous nitric acid (0.7 g; 10 mmol), Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O (2.0 g; 5 mmol), and fuming sulfuric acid (5.5 g; 45 mmol SO<sub>3</sub>) was kept at the temperature of 5 °C.

At definite time intervals, samples were taken from the reaction mixtures and analyzed by means of GC-MS (Table 2).

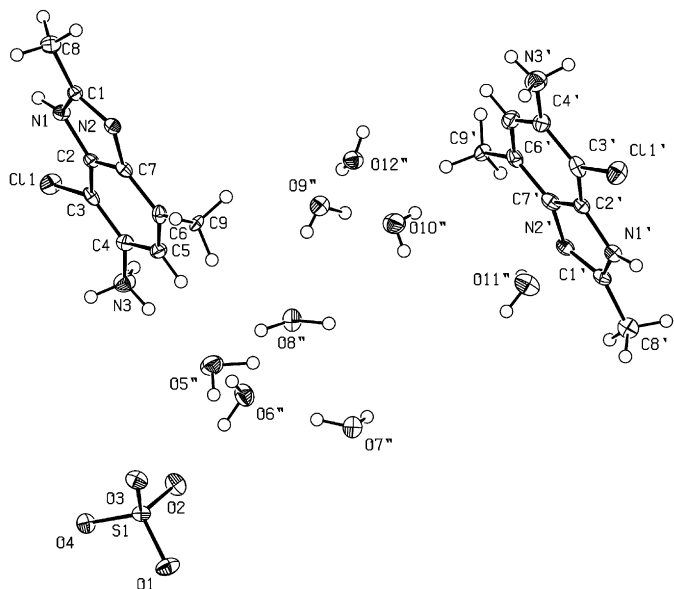
## 3. Results and discussion

The supplied unknown substance is a white-grey amorphous powder which decomposes without melting above 360 °C. It is readily soluble in hot water, sparingly soluble in cold water. It is marginally soluble in most organic solvents (methanol, acetone, ethyl acetate, THF, toluene), both hot and cold. It dissolves in a solution of sodium hydroxide, and the solution obtained is precipitated by addition of barium hydroxide. The empirical formula obtained by microanalysis is (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S)<sub>*n*</sub>. The above findings indicate that the substance is a sulfate of an organic base. After subtracting the formula of sulfuric acid from the above empirical formula, the following empirical formula results (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>)<sub>*n*</sub>. The GC-MS analysis of dichloromethane extract of the hydroxide solution of the unknown substance showed a single component with molecular peak  $M = 195$ , which means that the molecular formula of the free base corresponding to this peak is C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub> ( $n = 1/2$ ). The  $^1H$  NMR spectrum of the unknown substance shows only three signals for different H atoms, namely 2 × CH<sub>3</sub> (2.41 ppm and 2.65 ppm), a broadened signal in the region of 5.6–6.4 ppm, and one aromatic signal Ar-H at 6.71 ppm. The  $^{13}C$  NMR spectrum shows signals for carbon atoms of 2 × CH<sub>3</sub> (13.0 ppm and 16.4 ppm), six quaternary carbon atoms in the aromatic region: 97.2, 122.9, 125.7, 132.3, 141.9, 149.6, and one CH signal at 113.9 ppm. However, according to Beilstein and Chemical Abstract databases the characteristics found do not correspond to any compound described so far. If we accept the presumption that the manufacturer's goal was to produce 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine (C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>), then an additional nitrogen atom must have been introduced into one of the intermediates at some stage during the synthesis. One of the methods of production of



**Scheme 2.** Presumed formation of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**).



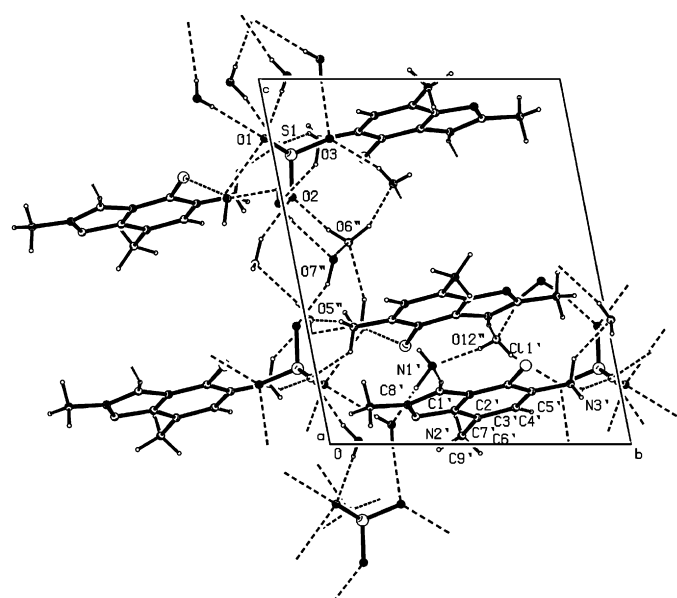


**Fig. 2.** ORTEP-diagram of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**) ( $2C_9H_{10}ClN_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$ ).

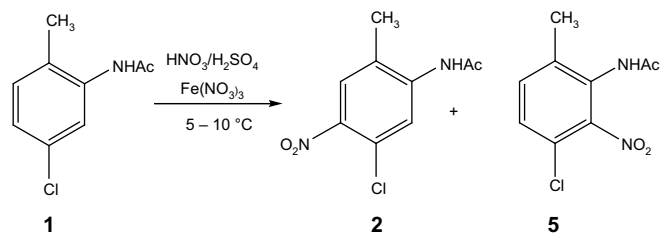
2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine starts from *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**), which is nitrated to give **2** and then reduced and subsequently hydrolysed to give the required product [**10**] (Scheme 1).

The most likely source of the additional nitrogen atom in the molecule is the subsequent nitration of **2** to give dinitro compound **3**. If the latter was reduced, then the intermediate formed could be presumed to undergo subsequent ring closure leading to formation of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**) (Scheme 2).

The found molecular mass of the unknown sample corresponds to the molecular mass of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**) ( $M = 195$ ,  $C_9H_{10}ClN_3$ ), which means that sulfate of benzimidazole **4** was delivered instead of the ordered 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine. This conclusion is supported by all the physico-chemical characteristics including the  $^1H$  and  $^{13}C$



**Fig. 3.** View of H-bonding in 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**).



**Scheme 3.** Study of effect of ferric ion upon regioselectivity of nitration of *N*-(5-chloro-2-methylphenyl)acetamide (**1**).

NMR spectra. Slow crystallization of the original sample from aqueous dimethylformamide gave a single crystal, whose X-ray diffraction confirmed the structure of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**) (Fig. 2). The picture shows that the crystal cell contains two molecules of **4**, together with one sulfate ion and eight molecules of water ( $2C_9H_{10}ClN_3 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$ ). The benzimidazole **4** crystallizes in triclinic space group *P*-1 and two geometrical independent heterocyclic fragments are present. The cationic character of the heterocycle is compensated by sulfate anion and eight water molecules are present in the crystal unit cell as well. Views of **4** (Figs. 2 and 3) show almost planar arrangement of heterocyclic rings which are connected via numerous H-bonds.

Distances C1–N2, C1–N1, C1'–N2' and C1'–N1' (see Fig. 2, [12]) in compound **4** reveal typical shortening attributable to a delocalization of  $\pi$ -electron density or double bond character with respect to the standard single bond  $N(sp^3) \cdots C(sp^2)$  distance of 1.44 Å (Ref. [11]). Both C1–N1 and C1–N2 distances are very close in value and one hydrogen atom was placed to nitrogen atoms N1 and three hydrogen atoms to each of N3 to form positive charge. On the other hand, there is an alternative description of the structure, where one hydrogen is placed to each N1 and N2, respectively, and two hydrogen atoms to each N3 atom.

Another aim of this work was to verify the synthesis of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**) and thus identify the cause of its formation. According to Scheme 2, acetamide **3** is the key intermediate leading to benzimidazole **4**. Mono-nitro derivative **2** was prepared according to the literature [6] from acetamide **1** by nitration with the classical nitration mixture ( $H_2SO_4/HNO_3$ ; 5 °C; 2 h) in a high yield (81%). The content of the isomeric nitro compound **5** was ca 3% under the conditions used. The subsequent step was designed to introduce the second nitro group into the molecule of substance **2**. However, the nitration giving derivative **3** proceeds very slowly under standard nitrating conditions. The second nitro group is not introduced (>5%) even after increasing twofold amount of nitric acid and prolongation of reaction time to 48 h (5–10 °C). In further experiments, reaction temperature was gradually increased to 30, 60 and 80 °C. Under these conditions, the nitration of amide **1** (with 2.2 equiv.  $HNO_3$ ) gave decreasing yields of mono-nitro derivative **2** and increasing amounts of resinous side products. Decomposition and formation of these resinous products also took place in the case of adopting derivative **2** (with 1.1 equiv.  $HNO_3$ ) as the starting substance. These results show that the manufacturer's mistake did not lie in exceeding the temperature, but the reason must lie in another factor. As this case concerns

**Table 1**  
Effect of content of ferric ion in nitration mixture upon the ratio of nitration products **1** → **2** + **5**.

Experiment	Fe(III) (mol%) <sup>a</sup>	<b>2</b> (%) <sup>b</sup>	<b>5</b> (%) <sup>b</sup>
A	10	92	8
B	50	80	20

<sup>a</sup> Relative to starting substrate **1**.

<sup>b</sup> The content of products **2** and **5** was determined by GC–MS after 24 h.

**Table 2**  
Effect of content of ferric ion in nitration mixture upon rate of nitration **2** → **3**.

Experiment	Fe(III) (mol%) <sup>a</sup>	Time (min)	15	60	90	120	300
C	10	<b>2</b> (%) <sup>b</sup>	82	52	40	34	10
		<b>3</b> (%) <sup>b</sup>	18	48	60	66	90
D	50	<b>2</b> (%) <sup>b</sup>	70	11	5	3	1
		<b>3</b> (%) <sup>b</sup>	30	89	95	97	99

<sup>a</sup> Relative to starting substrate **2**.

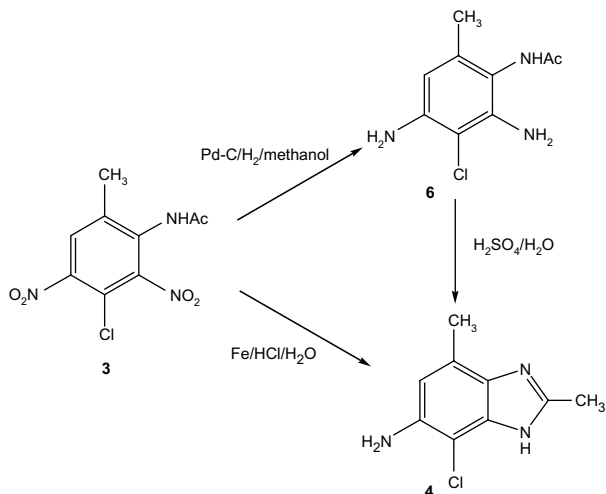
<sup>b</sup> The content of products **2** and **3** was determined by GC–MS.

a medium-scale production of relatively cheap intermediate, application of another nitration agent (such as  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ ) which could lead to formation of derivative **3** cannot be presumed. Most probably the manufacturer used the classical nitration mixture. The only difference between our experiments and the manufacturer's procedure can be in the quality of starting compounds and the apparatus used. In our case the apparatus was a jacketed glass reactor. The manufacturer probably used an enamelled reactor. It is generally known that in industrial enamelled reactors the enamel coating is damaged after some time, and iron ions are released into the reaction mixture. It is also known from the literature [13] that ferric ions act in some cases as selective catalysts in nitrations of benzene derivatives with various substituents. In order to prove this hypothesis, we carried out the nitration **1** → **2** and then added into the nitration mixture another equivalent of nitric acid and the solution of  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (5 mol%, relative to the starting substrate **1**) in fuming sulfuric acid. The following analysis of the reaction mixture showed that the consecutive nitration **2** → **3** began to take place and was finished after 8 h (complete conversion of mono-nitro derivative **2**), the yield of isolated dinitro derivative **3** being 89%. Our findings suggest that the manufacturer made a mistake in weighing the nitric acid, and due to a damaged reactor or contamination of starting materials with ferric ions the consecutive nitration **2** → **3** was significantly accelerated.

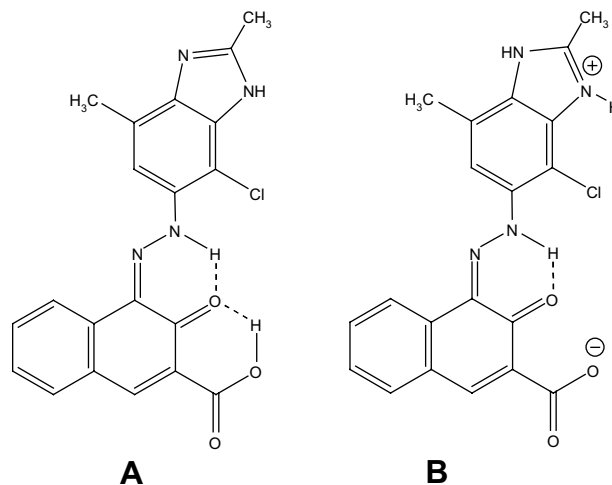
Further experiments were designed to test the effect of ferric ion upon the regioselectivity of the nitration **1** → **2** + **5** (Scheme 3).

Table 1 shows that an increased amount of ferric ions in the reaction mixture increases the proportion of "ortho" product **5**. However, any further increase in proportion of derivative **5** in the reaction mixture is limited by restricted solubility of ferric nitrate. Table 2 summarises the effect of ferric ion upon the rate of nitration **2** → **3** (Scheme 2).

The results given in Table 2 show that with the addition of 10 mol% Fe(III) to the starting substrate **2** the 90% conversion is



**Scheme 4.** Study of effect of reaction conditions during reduction of *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide (**3**).



**Fig. 4.** Possible structural formulas of azo dyestuff **7**.

attained after 5 h, and with the addition of 50 mol% Fe(III) the same conversion is already attained after 1 h.

The next key step consisted in verification of the reaction conditions during reduction of *N*-(5-chloro-2-methyl-4,6-dinitrophenyl)acetamide (**3**). It was found that hydrogenation of acetamide **3** catalyzed with Pd/C only gives *N*-(2,4-diamino-3-chloro-6-methylphenyl)acetamide (**6**). However, the acetamide **6** prepared was only characterized by means of GC–MS, because it is very unstable and undergoes fast oxidation giving mixtures of products that are difficult to analyze. When acetamide **6** was transferred into solution in diluted sulfuric acid immediately after its isolation, it underwent acid-catalyzed ring closure reaction giving 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole sulfate (**4**). The classical Béchamp's reduction [14] of acetamide **3** with iron is accompanied by the acid-catalyzed ring closure reaction directly in the acidic reduction medium, hence the only isolated product was benzimidazole **4** (Scheme 4).

The last aim of our work was to test the applicability of 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**). With regard to its potential application for the synthesis of pigments, benzimidazole **4** was diazotized and coupled with 3-hydroxy-2-naphthoic acid to give this azo dyestuff **7**. The low field shift (16.75 ppm) of the =N–NH proton indicates that the azo dyestuff **7** exists as the hydrazone tautomer so enabling the carboxyl proton to be either bonded to the keto-carbonyl group (formula A, Fig. 4) [15] or the carboxyl proton is moved to imidazole N afford the broad signal at 12.88 ppm (Fig. 4, formula B). The azo-hydrazone tautomerism would be better established by measuring of C=O shift in  $^{13}\text{C}$  NMR spectra and shift of NH in  $^{15}\text{N}$  NMR [15]. In our case we could not measure these shifts due to the poor solubility of the dyestuff **7**, which exhibits the typical insolubility characteristics of pigments. After recrystallization of the crude dyestuff from dimethylformamide, the dyestuff **7** was isolated in the form of fine dark-brown needles.

#### 4. Conclusion

It was found that instead of the declared 2-chloro-5-methyl-1,4-phenylenediamine the manufacturer delivered 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1*H*-benzimidazole (**4**). The manufacturer's mistake consisted of using a larger amount of nitric acid used during preparation of **1**, resulting in the dinitration giving **3**. However, the use of excess of nitric acid alone or with prolonged reaction time and/or increased reaction temperature does not lead to the dinitration. The introduction of the second nitro group resulted from contamination of the reaction mixture with Fe(III) ions. These

impurities were either present in the starting materials or were released into the reaction mixture from enamelled iron reactor with a damaged surface. Without catalysis by Fe(III) ions, the nitration **2** to dinitro compound **3** practically does not take place. The benzimidazole **4** is formed during the reduction **3** with iron. The given facts indicate that the supplier/manufacturer does not carry out any inter-operation checks and final analyzes. In addition, it was found that benzimidazole **4** can be diazotized under usual reaction conditions, and the obtained diazonium salt can be used for preparation of pigments intermediates. The benzimidazole **4** can also serve as a starting material for preparation of a variety of substituted benzimidazoles, which may have interesting biological properties [16].

### Acknowledgement

The authors acknowledge Dr. Tomáš Weidlich for valuable discussion and the financial support from the MSMT-CR, MSM 002 162 7501.

### References

- [1] Hattori MD. In: Sieidel A, editor. Kirk-Othmer encyclopaedia of chemical technology, vol. 9. New York: Wiley-Interscience; 2005. p. 265.
- [2] Smiley RA. In: Elners B, Hawkins S, Schluz G, editors. Ullman's encyclopaedia of industrial chemistry, 5th ed., vol. A19. VCH-Weinheim; 1991. p. 405.
- [3] Tambieva O, Khronov AV, Petrova RK, Ugol'nikov OG, Feizulova RK-G, Fefilova ES. RU Appl. 2001-12684, Chem Abstr 2003;140:305379.
- [4] Seben I, Popescu ID, Ganea A, Calota I. Confecții Textile 1984;35:368; Chem Abstr 1985;102:205402.
- [5] Saito Y, Watabe T, Tunii N. JP 88-63596, Chem Abstr 1989;111:116636.
- [6] Otwinowski Z, Minor W. Methods Enzymol 1997;276:307.
- [7] Coppens P. In: Ahmed FR, Hall SR, Huber CP, editors. Crystallographic computing. Copenhagen: Munksgaard; 1970. p. 255.
- [8] Altomare A, Cascarano G, Giacovazzo C, Guagliardi A. J Appl Crystallogr 1993;26:343.
- [9] Sheldrick GM. SHELXL-97. Göttingen: University of Göttingen; 1997.
- [10] (a) Kenner J, Tod CW, Witham E. J Chem Soc 1925;127:2343; (b) Terč J. Chem Prům 1976;26:641; Chem Abstr 1977;86:155286.
- [11] Allen FH, Kennard O, Watson DG, Brammer L, Orpen AG, Taylor R. J Chem Soc Perkin Trans 1987;2:51.
- [12] Crystallographic data for 5-amino-4-chloro-2,7-dimethyl-1H-benzimidazole (**4**): crystal system: triclinic; space group: *P*-1; *a* (Å): 10.2210(7); *b* (Å): 10.5600(4); *c* (Å): 13.2480(8);  $\alpha$  (°): 99.978(5);  $\beta$  (°): 101.364(5);  $\gamma$  (°): 94.278(5); *Z* = 2; *V*(Å<sup>3</sup>): 1371.89(14); *D<sub>c</sub>*/g cm<sup>-3</sup>: 1.1534; crystal size (mm) 0.140 × 0.095 × 0.078; crystal shape: colorless block;  $\mu$  (mm<sup>-1</sup>): 0.383; *F*(000): 668; *h*; *k*; *l* range: -13, 13; -13, 13; -17, 17;  $\theta$  range/°: 1; 27.5; reflection measured: 24,389; independent  $R_{\text{int}} = \sum |F_o^2 - F_{o,\text{mean}}| / \sum F_o^2$ : 6250(0.0898); observed  $[I > 2\sigma(I)] > 4055$ ; parameters refined 352; max/min  $\delta \rho$ /eÅ<sup>-3</sup>: 0.456/-0.485; GOF  $[\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (N_{\text{diffrs}} - N_{\text{params}})]^{1/2}$  for all data: 1.105; *R*/*wR* ( $R(F) = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$  for observed data,  $wR(F^2) = [\sum (w(F_o^2 - F_c^2)^2) / (\sum w(F_o^2)^2)]^{1/2}$  for all data): 0.0771/0.1572.
- [13] (a) Mishra T, Parida KM. J Mol Catal A Chem 1997;121:91; (b) Bak RR, Smallridge A. Tetrahedron Lett 2001;42:6767; (c) Anuradha V, Srinivas PV, Aparna P, Rao JM. Tetrahedron Lett 2006;47:4933.
- [14] (a) Béchamp A. J Ann Chim Phys 1854;42:186; (b) Courtin A. Helv Chim Acta 1980;62:2280.
- [15] (a) Lyčka A, Šnobl D. Collect Czech Chem Commun 1981;46:892; (b) Lyčka A, Macháček V. Dyes Pigments 1986;7:171; (c) Lyčka A, Nečas M, Jirman J, Straka J, Schneider B. Collect Czech Chem Commun 1990;55:193; (d) Claramunt RM, López C, Santa María MD, Sanz D, Elguero J. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc 2006;49:169.
- [16] Pete B, Szokol B, Tóke L. J Heterocycl Chem 2008;45:343.

# Reaction of 1-*tert*-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes with a malonic ester†

Nikolai I. Korotkikh,<sup>\*a</sup> Alan H. Cowley,<sup>b</sup> Jennifer A. Moore,<sup>b</sup> Nataliya V. Glinyanaya,<sup>a</sup> Ilia S. Panov,<sup>a</sup> Gennady F. Rayenko,<sup>a</sup> Tatyana M. Pekhtereva<sup>a</sup> and Oles P. Shvaika<sup>a</sup>

Received 21st August 2007, Accepted 24th October 2007

First published as an Advance Article on the web 23rd November 2007

DOI: 10.1039/b712885a

Four stable carbenes, 1-*tert*-butyl-3,4-diaryl-1,2,4-triazol-5-ylidenes **1a–d**, including new fluorine-containing compounds **1c,d**, react with a malonic ester to afford heterocyclic zwitterionic compounds **5a–d**. The reactions with more acidic compounds (ethyl acetoacetate, malononitrile and 1,3-dimethylbarbituric acid) proceed with substrate deprotonation to form the respective azolium salts **6a–c**. The X-ray crystal structure of **5a** was also determined.

## Introduction

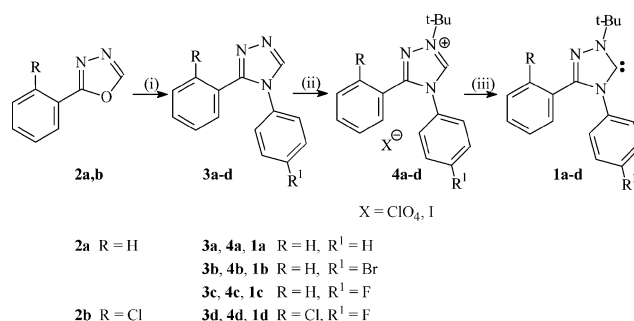
The reactions of *in situ*-generated carbenes with C–H acidic compounds are well known. For example, Pazdro and Polackova<sup>1</sup> showed that dithiol-2-ylidene dimers will insert into the C–H bonds of malononitrile, acetylacetone, ethyl acetoacetate and cyclopentanone to afford the corresponding dihydrosulfide derivatives. However, it is not clear whether such reactions really proceed *via* the intermediacy of a free carbene. Similar transformations with acetonitrile, dimethyl sulfone and acetylene ( $pK_a = 20–25$ ) have been studied with stable carbenes<sup>2–5</sup> and resulted in the isolation of the respective C–H insertion products, *i.e.* cyanomethylazolines.

To the best of our knowledge,<sup>6</sup> the reactions of isolable carbenes with an ester functional group have not been studied thus far. However, it is known that *in situ*-generated 1,3-diphenylcyclopropene-2-ylidene reacts with the C=C bond of dimethyl fumarate to form a spirocyclic adduct.<sup>7</sup> Likewise, the stable (phosphanyl)(silyl)carbenes react with the double bond of dimethyl fumarate and other electron-poor alkenes to give the corresponding *trans*-cyclopropanes.<sup>8</sup> In the case of the reaction of 1,3,4-triphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidene, the initially formed [2 + 1] cycloaddition product undergoes ring opening and a 1,2-hydrogen shift to afford methylenetriazoline derivatives.<sup>9</sup>

In the present contribution we describe (i) the synthesis of new stable fluorine-containing carbenes of the 1,2,4-triazole series, namely 1-*tert*-butyl-3-aryl-4-fluoroaryl-1,2,4-triazol-5-ylidenes; (ii) the first Claisen reaction of stable carbenes with an ester functional group of malonic esters to form new heterocyclic zwitterionic compounds; and (iii) the deprotonations of 1,3-dimethylbarbituric acid, malononitrile and ethyl acetoacetate by the carbene.

## Results and discussion

The stable carbenes **1a–d**, including the new stable fluorine-containing carbenes **1c,d**, were synthesized by the ring transformations of 2-phenyl-1,3,4-oxadiazole **2a,b** with anilines in the presence of trifluoroacetic acid according to the literature method,<sup>10</sup> followed by quaternization of the resulting triazoles **3a–d** with *t*-BuI to form the triazolium salts **4a–d** (Scheme 1). Deprotonation of the latter salts with potassium *tert*-butoxide in tetrahydrofuran solution afforded the desired carbenes **1a–d**. It is noteworthy that the quaternization of triazoles **3a–d** takes place exclusively at the 1-position, hence only one isomer of salt **4a–d** is formed. The generation of *tert*-butyl iodide was carried out *in situ* by treatment of *tert*-butyl chloride with sodium iodide in acetic acid solution.



**Scheme 1** Reagents and conditions: (i) *p*-H<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sup>1</sup> (– H<sub>2</sub>O); (ii) 1. *t*-BuI; 2. NaClO<sub>4</sub>; (iii) *t*-BuOK (– *t*-BuOH).

A two-stage isolation of carbenes **1a–d** by solvent evaporation in the presence of an inorganic salt permitted complete decomposition of the intermediate triazolium alkoxides. In the method described earlier,<sup>5</sup> the carbenes were isolated by filtration of the inorganic salt, concentration of the filtrate and recrystallisation of the crystalline residues in order to remove the remaining azolium alkoxide impurities.

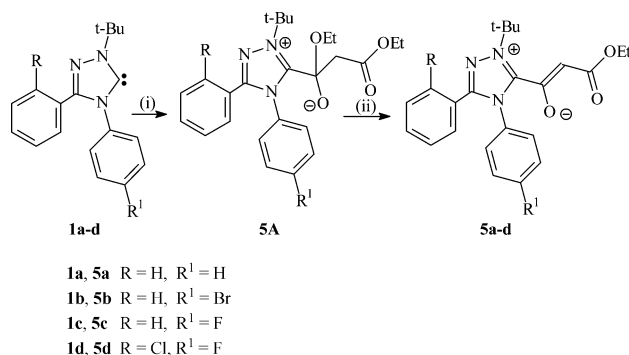
The reactions of carbenes **1a–d** with diethyl malonate ( $pK_a = 13$ ) were carried out in refluxing toluene for 2–4 h under conditions such that evolved ethanol was removed by a controlled stream of nitrogen. If this procedure is not followed, the reaction times

<sup>a</sup>The L. M. Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, Ukrainian Academy of Sciences, 70, R. Luxemburg, Donetsk, 83114, Ukraine. E-mail: nkorotkikh@ua.fm; Fax: +380 (62)3116830; Tel: +380 (62)3116835

<sup>b</sup>The University of Texas at Austin, Department of Chemistry & Biochemistry, 1 University Station A5300, Austin, Texas, 78712-0165, USA. E-mail: acowley@cm.utexas.edu; Fax: +1 (512) 471-6822; Tel: +1 (512) 471-7484

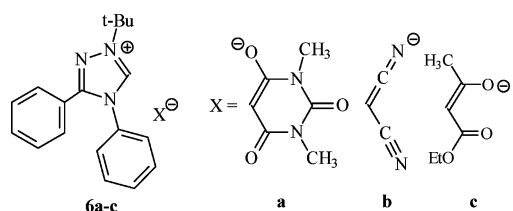
† Electronic supplementary information (ESI) available: Crystal structure data for compound **5a**. See DOI: 10.1039/b712885a

increase to ~40 h and the transformations are incomplete. Following work-up of the reaction mixtures, the zwitterionic compounds **5a–d** were obtained in isolated yields of 51–81%. The outcomes of the reactions can be rationalized on the basis of initial nucleophilic attack of the carbene on the ester functional group to form intermediate **5A** (Scheme 2), followed by loss of EtOH to produce the zwitterionic compounds **5a–d**. It is noteworthy that C–H insertion products are not observed in these processes. Moreover, this new transformation can be considered to be a carbene analogue of the Claisen reaction of esters.



**Scheme 2** Reagents and conditions: (i) CH<sub>2</sub>(COOEt)<sub>2</sub>, Δ; (ii) Δ (– EtOH).

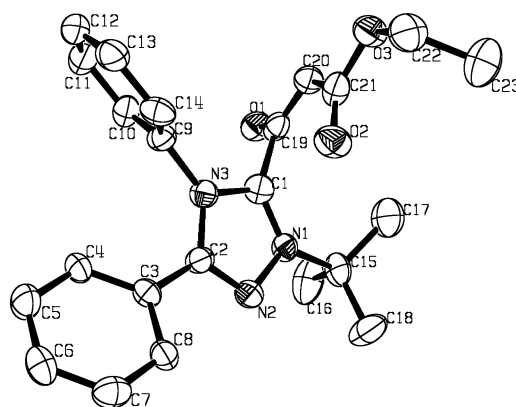
The reaction of **1a** with 1,3-dimethylbarbituric acid (pK<sub>a</sub> = 4.68) results in protonation of the substrate and affords salt **6a**. Compound **6a** is a stable compound that does not undergo further reaction. Less acidic malononitrile (pK<sub>a</sub> = 9) and ethyl acetoacetate (pK<sub>a</sub> = 11) also undergo reaction with carbene **1b** to afford salts **6b** and **6c**, respectively. Compound **6b** was isolated as a toluene solvate. Carbon–hydrogen insertion was not observed in any of these reactions.



Compounds **1** and **3–6** are colorless crystalline solids that were characterized by elemental analysis, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, IR and mass spectroscopy. The molecular structure of compound **5a** was established by single-crystal X-ray diffraction.

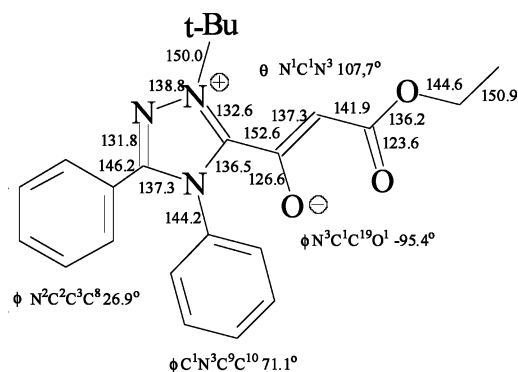
The <sup>1</sup>H NMR spectra of salts **4c,d** feature the signals for the *tert*-butyl group (δ 1.72–1.76 ppm), aromatic protons (δ 7.3–7.7 ppm) and the C5–H proton of the triazolium nucleus (δ 10.65–10.73 ppm). The <sup>1</sup>H NMR spectra of carbenes **1c,d** exhibit similar signals for the *tert*-butyl (δ 1.78–1.79 ppm) and aromatic protons (δ 6.5–7.3 ppm). However, the chemical shift for the latter is notably upfield relative to that of the salt. The <sup>13</sup>C NMR spectra of **1c,d** exhibit resonances for the *tert*-butyl carbon atoms (δ 30.2–30.4 and *ipso*-C 59.2–59.4 ppm), aromatic nuclei (δ 115.0–164.0 ppm), C3 (δ 148.7–150.7 ppm) and the C5 atoms (δ 206.6–208.6 ppm) of the triazole nucleus. The <sup>1</sup>H NMR spectra of zwitterionic compounds **5a–d** are characterized by the presence of resonances for the *tert*-butyl protons (δ 1.80–1.87 ppm), aromatic protons (δ 7.0–7.5 ppm), the ethyl group of an ester fragment (δ 1.12–

1.16 and 3.91–3.96 ppm), and the CHC group of an aliphatic fragment (δ 4.78–4.84 ppm). The <sup>13</sup>C NMR spectrum (see Fig. 1 for the atom numbering scheme) is distinguished by the presence of resonances for the *tert*-butyl carbon atoms (δ 28.6–28.8 and 65.8–66.1 ppm), the carbon atoms of the ethyl group (δ 14.5–14.7 and 58.0–58.1 ppm) and benzene nuclei (δ 115.8–134.0 ppm), the triazole atoms C1 and C2 (δ 149.0–150.5; 153.9–154.6 ppm), C21 of the aliphatic fragment (δ 90.3–90.6 ppm), and two signals for the carbonyl group (δ 163.7–164.4 and 170.9–171.2 ppm). The former signal was assigned to the C19=O group, and the latter to the C21=O moiety. The IR spectrum of **5a** shows the absence of typical carbonyl stretching vibrations. The detection of a vibration at 1653 cm<sup>-1</sup> is consistent with the proposed delocalized structure for **5a**. The mass spectra of compounds **5a,c** show molecular ions [MH]<sup>+</sup> corresponding to the monomers (*m/z* 392.5 for **5a**; 410.0 for **5c**). The molecular ions of compounds **5b–d** undergo further decomposition by elimination of isobutene and malonyl fragments (see the Experimental section).



**Fig. 1** X-Ray crystal structure of zwitterionic compound **5a**.†

Crystals of compound **5a** suitable for X-ray diffraction study were grown from diethyl ether solution. The X-ray data† confirm the ionic character of the triazole ring. Significant structural features are the somewhat elongated bonds of both C=O groups (123.6 and 126.6 pm), a shortened C19–C20 bond (137.3 pm) and, to a lesser extent, a shortened C20–C21 aliphatic linkage (141.9 pm) (see Fig. 1 and Fig. 2). The C1–C19 bond distance of 152.6 pm corresponds to that of a typical C–C single bond, and the C19=O1 carbonyl group is twisted with respect to the plane of the triazolium nucleus. The benzene rings attached to C2 and N3



**Fig. 2** Selected bond lengths (pm) and angles (°) for compound **5a**.

subtend dihedral angles of 26.9 and 71.1°, respectively, in relation to the plane of the triazolium ring. All the foregoing structural data are consistent with the proposed zwitterionic structure for **5a**.

The <sup>1</sup>H NMR spectra of the triazolium salts **6a–c** include signals that can be assigned to the protons of both the cation and the anion. Thus, the singlets at δ 9.70–10.90 ppm can be assigned to the C5-H proton of the cation, and the singlet at δ 3.50–4.05 ppm is attributable to the C2-H proton of the anion. Collectively, these data confirm the ionic structure for **6a–c**. The spectra for salts **6b,c** exhibit broad C5-H signals due to facile proton exchange.

## Conclusion

In summary, we have demonstrated that the stable heteroaromatic carbenes 1-*tert*-butyl-3,4-diaryl-1,2,4-triazol-5-ylidenes **1a–d** react with the ester functional group of diethyl malonate to produce the heterocyclic zwitterionic derivatives **5a–d**. These reactions represent the first example of the carbene version of the Claisen reaction of esters. No evidence was found for C–H insertion reactions. It is known that less acidic C–H compounds either undergo insertion reactions with stable carbenes (for example, acetonitrile, ketones, sulfones, and acetylenes) or do not react (for example, dimethyl sulfoxide, alkylarenes, and saturated hydrocarbons). The reactions of **1a** with the appreciably more acidic C–H compounds, 1,3-dimethylbarbituric acid, malononitrile and ethyl acetoacetate, produce the salts **6a–c** *via* the protonation of the carbene.

## Experimental

### General methods

All experiments with the 1,2,4-triazol-5-ylidenes **1a–d** were carried out under an argon atmosphere. All solvents were dried by standard methods prior to use. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts are reported relative to tetramethylsilane (TMS, δ = 0.00) as internal standard. Mass spectra were taken on an Agilent 1100 Series chromatomass spectrometer (APCI, 3 kV, chromatography: a column-Zorbax SB-C18, eluent acetonitrile–water 95 : 5 with 0.1% formic acid). IR spectra were measured as Nujol mulls, and thin-layer chromatography was performed on silica gel with chloroform or a 10 : 1 mixture of chloroform and methanol as eluent, followed by development with iodine. Elemental analyses were carried out at the Analytical Laboratory of the Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry.

### General procedure for the synthesis of

#### 1-*tert*-butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazol-5-ylidenes **1a–d**

Potassium *tert*-butoxide (280 mg, 2.55 mmol) was added to a dispersion of salt **4a–d** (2.65 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) and stirred at room temperature for 0.5 h. The solvent was evaporated and the product was extracted with a further portion of tetrahydrofuran (10 mL). The latter solution was re-evaporated and the residue was stirred with petroleum ether (5 mL). The resulting solid was filtered off and dried to afford carbenes **1a–d**. The new fluorine-containing carbenes **1c,d** are characterized as detailed below.

**1-*tert*-Butyl-3-phenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazol-5-ylidene (**1c**).** Yield 79%. Mp 180–182 °C (from toluene). Found: C, 73.1;

H, 6.0; F, 6.3; N, 14.3. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>: C, 73.2; H, 6.1; F, 6.4; N, 14.2%. δ<sub>H</sub> (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.78 (9H, s, CH<sub>3</sub>C), 6.53 (2H, m, Ar), 7.02 (5H, m, Ar), 7.31 (2H, m, Ar). δ<sub>C</sub> (50.3 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 30.2 (CH<sub>3</sub>C), 59.2 (CH<sub>3</sub>C), 115.1, 115.6 (C3, ArN, *J* 22.8 Hz), 125.2 (C1, Ar-C), 128.3, 128.5, 129.39, 129.51 (Ar), 135.5 (C1, ArN), 150.7 (C3), 159.1, 164.0 (C–F, *J* 246.9 Hz), 206.6 (C5).

**1-*tert*-Butyl-3-*o*-chlorophenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazol-5-ylidene (**1d**).** Yield 71%. Mp 103–105 °C (from toluene). Found: C, 65.8; H, 5.2; Cl, 10.7; F, 5.8; N, 12.6. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>ClFN<sub>3</sub>: C, 65.6; H, 5.2; Cl, 10.8; F, 5.8; N, 12.7%. δ<sub>H</sub> (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.79 (9H, s, CH<sub>3</sub>C), 6.51 (2H, m, Ar), 6.72 (2H, m, Ar), 6.94 (1H, m, Ar), 7.13 (3H, m, Ar). δ<sub>C</sub> (50.3 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 30.4 (CH<sub>3</sub>C), 59.4 (CH<sub>3</sub>C), 115.0, 115.5 (C3, ArN, *J* 22.8 Hz), 126.7, 126.8 (C2, ArN, *J* 8.3 Hz), 126.4, 129.7, 130.9, 131.9 (Ar), 128.0 (C1, Ar-C), 134.1 (C–Cl), 135.6, 135.7 (C1, ArN, *J* 3.0 Hz) (Ar), 148.7 (C3), 159.0, 163.9 (C–F, *J* 246.5 Hz), 208.6 (C5).

### Procedure for the synthesis of **3a–d**

These were obtained by the ring transformations of the respective oxadiazoles **2a,b** with anilines in the presence of trifluoroacetic acid at 180 °C according to the literature method.<sup>10,11</sup> Isolation of the new compounds **3c,d** was carried out by washing the unpurified products with diethyl ether and then, if necessary, by recrystallization from the indicated solvent.

**3-Phenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazole (**3c**).** Yield 50%. Mp 137–139 °C (from DMF). Found: C, 70.5; H, 4.2; F, 8.0; N, 17.6. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>: C, 70.3; H, 4.2; F, 7.9; N, 17.6%. δ<sub>H</sub> (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.41 (9H, m, Ar), 8.89 (1H, s, CHN).

**3-*o*-Chlorophenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazole (**3d**).** Yield 55%. Mp 128–130 °C (from DMF). Found: C, 61.5; H, 3.2; Cl, 13.0; F, 6.8; N, 15.4. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>3</sub>: C, 61.4; H, 3.3; Cl, 13.0; F, 6.9; N, 15.4%. δ<sub>H</sub> (200 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 7.31 (4H, m), 7.51 (3H, m), 7.69 (1H, d, *J* 6.2 Hz) (Ar), 9.05 (1H, s, CHN).

### General procedure for the preparation of

#### 1-*tert*-butyl-3,4-diaryl-1,2,4-triazolium perchlorates (**4a–d**)

A mixture of sodium iodide (20.2 g, 0.135 mol), *tert*-butyl chloride (15 mL, 0.135 mol) and the triazole **3a–d** (0.05 mol) in acetic acid (20 mL) was refluxed until the reaction was complete as monitored by TLC (typically 20 h). The reaction mixture was diluted with 0.5 L of water, heated until boiling, following which a small amount of sodium sulfite along with 1 g of activated carbon was added, and the mixture was filtered. A solution of sodium perchlorate (8.58 g, 0.07 mol) in water (20 mL) was then added and the resulting precipitate was filtered off and dried to give 67–85% of salts **4a–d**. The new compounds **4c,d** are characterized as indicated below.

**1-*tert*-Butyl-3-phenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazolium perchlorate (**4c**).** Yield 85%. Mp 212–214 °C (from ethoxyethanol). Found: C, 54.5; H, 5.0; Cl, 9.1; F 4.8; N, 10.5. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 54.6; H, 4.8; Cl, 9.0; F, 4.8; N, 10.6%. δ<sub>H</sub> (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.76 (9H, s, CH<sub>3</sub>C), 7.74 (9H, m, Ar), 10.65 (1H, s, CHN).

**1-tert-Butyl-3-*o*-chlorophenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazolium perchlorate (4d).** Yield 79%. Mp 179–181 °C (from ethoxyethanol). Found: C, 50.5; H, 4.2; Cl, 16.5; F 4.5; N, 9.9. Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 50.3; H, 4.2; Cl, 16.5; F, 4.4; N, 9.8%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.72 (9H, s, CH<sub>3</sub>C), 7.36–7.70 (8H, m, Ar), 10.73 (1H, s, CHN).

**1-tert-Butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazolium 5-(2-carbethoxyvinyl-1-oxide) (5a)**

Diethyl malonate (0.125 mL, 0.78 mmol) was added to a solution of triazolylidene **1a** (100 mg, 0.361 mmol) in anhydrous toluene (2 mL) and the reaction mixture was refluxed for 4 h under conditions such that the evolved ethanol was removed by a stream of dry nitrogen gas. The toluene was evaporated and the solid residue **5a** (100 mg, 71%) was washed with petroleum ether, filtered off and recrystallized from *n*-octane to afford 57.0 mg (40%) of the pure product **5a**. Mp 160–162 °C. Found: C 70.7, H 6.6, N 11.0. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 70.6, H 6.4, N 10.7%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.14 (3H, t, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.80 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 3.93 (2H, quart, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 4.81 (1H, s, C5-*H*-N), 7.42 (10H, m, Ar).  $\delta_{\text{C}}$  (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 14.7 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 28.8 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 58.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 65.8 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 90.5 (C2-CO), 123.6 (C1, Ar-C), 127.2, 128.8 (enhanced int.), 129.5, 130.8, 131.4 (Ar), 132.1 (C1, ArN), 150.5 (C5), 154.6 (C3), 164.4 (C1=O), 171.1 (C3=O). *m/z* (APCI): 392.5 (MH<sup>+</sup>), C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 392.5. CCDC reference number 607811. For crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b712885a

**1-tert-Butyl-3-phenyl-4-*p*-bromophenyl-1,2,4-triazolium 5-(2-carbethoxyvinyl-1-oxide) (5b)**

Obtained according to the method described above for compound **5a**. Yield 50%. Mp 54–56 °C (precipitation from ether by petroleum ether). Found: C 58.8, H 5.0, Br 17.2; N 9.1. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 58.7, H 5.1, Br 17.0; N 8.9%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.15 (3H, t, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.87 (9H, s, CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 3.94 (2H, quart, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 4.82 (1H, s, C5-*H*-N), 7.52 (9H, m, Ar).  $\delta_{\text{C}}$  (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 14.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 28.7 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 58.1 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 65.9 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 90.6 (C2-CO), 123.2 (C1, Ar-C), 125.1 (C-Br), 131.5 (C1, ArN), 127.7, 128.7, 130.9, 132.7, 133.0 (Ar), 150.3 (C5), 154.4 (C3), 164.0 (C1=O), 171.1 (C3=O). *m/z* (APCI): 356.9 (M<sup>+</sup> – Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>), 299.9 (3b + H<sup>+</sup> or M<sup>+</sup> – Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub> + H<sup>+</sup> – COCH<sub>2</sub>COOEt). C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 470.4.

**1-tert-Butyl-3-phenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazolium 5-(2-carbethoxyvinyl-1-oxide) (5c)**

Obtained according to the method described above for compound **5a**. Yield 73%. Mp 143–145 °C (from octane). Found: C 67.8, H 6.0, F 4.7; N 10.3. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 67.5, H 5.9, F 4.6; N 10.3%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.12 (3H, t, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.84 (9H, s, CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 3.91 (quart, 2H, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C, Et), 4.78 (1H, s, C5-*H*-N), 7.11 (2H, dd, <sup>3</sup>*J* 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>F</sub> 9.1 Hz, C3-*H*, ArN), 7.38 (7H, m, Ar).  $\delta_{\text{C}}$  (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 14.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C, Et), 28.7 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 58.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 65.8 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 90.3 (C5), 116.4, 116.8 (C3, ArN, *J* 18.0 Hz), 123.3 (C1, Ar-C), 127.5 (C1, ArN), 129.1 (C2, ArN, *J* 36.4 Hz),

128.6, 128.7, 131.4 (Ar), 150.4 (C5), 154.6 (C3), 160.8, 165.8 (C-F, *J* 252.4 Hz), 164.2 (C1=O), 171.2 (C3=O). *m/z* (APCI): (MH<sup>+</sup>) 409.5, C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 410.0; 354.2 (M<sup>+</sup> – Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 296.3 (M<sup>+</sup> – COCH<sub>2</sub>COOEt), 240.2 (3c + H<sup>+</sup> or M<sup>+</sup> – COCH<sub>2</sub>COOEt – Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>).

**1-tert-Butyl-3-*o*-chlorophenyl-4-*p*-fluorophenyl-1,2,4-triazolium 5-(2-carbethoxyvinyl-1-oxide) (5d)**

Obtained according to the method described above for compound **5a**. Yield 75%. Mp 50–51 °C (precipitation from ether by petroleum ether). Found: C 62.3, H 5.3, Cl 8.1, F 4.3, N 9.4. Calcd for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 62.2, H 5.2, Cl 8.0, F 4.3; N 9.5%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.16 (3H, t, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.87 (9H, s, CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 3.96 (2H, quart, *J* 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 4.84 (1H, s, C5-*H*-N), 7.00 (2H, dd, <sup>3</sup>*J* 8.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>F</sub> 9.1 Hz, C3-*H*, ArN), 7.39 (m, 6H, Ar).  $\delta_{\text{C}}$  (50.3 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 14.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 28.6 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 58.0 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 66.1 (CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 90.6 (C2-CO), 115.8, 116.2 (C3, ArN, *J* 23.3 Hz), 122.9 (C1, Ar-C), 127.1 (C1, ArN, *J* 12.6 Hz), 128.8 (C2, ArN, *J* 36.4 Hz), 126.9, 130.0, 132.3, 132.8 (Ar), 134.0 (C-C1), 149.0 (C5), 153.9 (C3), 160.6, 165.6 (C-F, *J* 254.5 Hz), 163.7 (C1=O), 170.9 (C3=O). *m/z* (APCI): 388.1 (M<sup>+</sup> – Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), 330.2 (M<sup>+</sup> – COCH<sub>2</sub>COOEt), 274.1 (3d or M<sup>+</sup> – COCH<sub>2</sub>COOEt – Me<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>), C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 443.9 (M<sup>+</sup>).

**1-tert-Butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazolium 1,3-dimethylbarbiturate (6a)**

A mixture of 1,3-dimethylbarbituric acid (110 mg, 0.721 mmol) and triazolylidene **1** (200 mg, 0.72 mmol) in anhydrous toluene (3 mL) was stirred for 1.5 h. The volume of the reaction mixture was reduced by 50% and the resulting product was recrystallized from a mixture of toluene and acetonitrile (10 : 1). The solid product was filtered off and washed with petroleum ether to give 250 mg (75%) of salt **6a**. Mp 172–174 °C (from 10 : 1 toluene–acetonitrile). Found: C 66.7, H 6.5, N 16.2. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C 66.5, H 6.3, N 16.2%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) 1.77 (9H, s, CH<sub>3</sub>C), 2.99 (6H, s, CH<sub>3</sub>N), 4.05 (4H, s, CHC), 7.48 (10H, m, Ar), 10.47 (1H, s, CHN).

**1-tert-Butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazolium dicyanomethanide (6b)**

Obtained by the same procedure as that described for salt **6a** from malononitrile (173 mg, 2.70 mmol) and triazolylidene **1a** (500 mg, 1.80 mmol) in toluene (2 mL). Yield 384 mg (63%). Mp 147–149 °C (from 1 : 1 toluene–acetonitrile). Found: C 73.7, H 6.3, N 20.3. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>: C 73.4, H 6.2, N 20.4%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN, Me<sub>4</sub>Si) 1.76 (s, 9H, CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 3.50 (s, 1H, CH), 7.4–7.6 (m, 10H, Ar), 9.70 (broad s, 1H, C5-H).

**1-tert-Butyl-3,4-diphenyl-1,2,4-triazolium ethyl acetoacetate (6c)**

Obtained by the same procedure as that described for salt **6a** from ethyl acetoacetate (351 mg, 2.70 mmol) and triazolylidene **1a** (500 mg, 1.80 mmol) in toluene (2 mL). Yield 420 mg (67%). Mp 131–133 °C (from toluene). Found: C 70.7, H 7.1, N 10.2. Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 70.7, H 7.2, N 10.3%.  $\delta_{\text{H}}$  (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, Me<sub>4</sub>Si) 1.02 (3H, s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C), 1.76 (9H, s, CH<sub>3</sub>C, *t*-Bu), 1.89

(3H, s, CH<sub>3</sub>CO), 3.74 (2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.00 (1H, broad s, CH), 7.2–7.8 (10H, m, Ar), 10.90 (1H, broad s, C5-H).

## Acknowledgements

We thank the Ukrainian Academy of Sciences for financial support and the Robert A. Welch Foundation (F-0003) for financial support of the X-ray diffraction studies. We also express gratitude to Dr A. A. Tolmachev (Enamine Ltd, Kiev) for the chromatomass spectrometric data, Dr Chotiy (IPOCC, Donetsk) for recording the IR spectra, and Dr M. Findlater for assistance with the X-ray work.

## References

- 1 K. M. Pazdro and W. Polackowa, *Rocz. Chem.*, 1971, **45**, 1487–1494.
- 2 M. I. Korotkikh, G. F. Rayenko, T. M. Pekhtereva and O. P. Shvaika, *Rep. Ukr. Acad. Sci.*, 1998, **6**, 149–152.
- 3 M. I. Korotkikh, G. F. Rayenko, T. M. Pekhtereva and O. P. Shvaika, *Rep. Ukr. Acad. Sci.*, 2000, **2**, 135–140.
- 4 A. J. Arduengo, III, J. C. Calabrese, F. Davidson, H. V. R. Dias, J. R. Goerlich, R. Krafczyk, W. J. Marshall, M. Tamm and R. Schmutzler, *Helv. Chim. Acta*, 1999, **82**, 2348–2364.
- 5 N. I. Korotkikh, G. F. Rayenko, O. P. Shvaika, T. M. Pekhtereva, A. H. Cowley, J. N. Jones and C. L. B. Macdonald, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**(14), 5762–5766.
- 6 For reviews, see: (a) W. A. Herrmann and K. Kocher, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1997, **36**, 2162–2187; (b) D. Bourissou, O. Guerret, P. Gabbaï and G. Bertrand, *Chem. Rev.*, 2000, **100**(1), 39–91; (c) Y. Cheng and O. Meth-Cohn, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2507–2530.
- 7 W. M. Jones, M. E. Stowe, S. E. E. Well and E. W. Lester, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**(7), 1849–1859.
- 8 (a) A. Igau, A. Baceiredo, G. Trinquier and G. Bertrand, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 621–622; (b) S. Goumri-Magnet, T. Kato, H. Gornitzka, A. Baceiredo and G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 4464–4470.
- 9 D. Enders, K. Breuer, J. Runsink and J. H. Teles, *Liebigs Ann. Chem.*, 1996, 2019–2028.
- 10 N. I. Korotkikh, A. V. Kiselyov, A. V. Knishevitsky, G. F. Rayenko, T. M. Pekhtereva and O. P. Shvaika, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2005, **7**, 1026–1032.
- 11 N. I. Korotkikh, N. V. Glynyanaya, A. H. Cowley, J. A. Moore, A. V. Knishevitsky, T. M. Pekhtereva, O. P. Shvaika, *ARKIVOC*, 2007, in press.