

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



**ANÁLOGOS DE ARDEEMINA DERIVADOS DEL SISTEMA
DE PIRAZINO (2,1b) quinazolina – 3,6 - diona**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

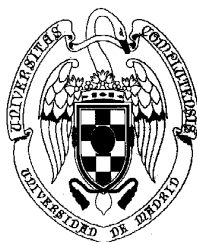
Pilar Cledera Crespo

Bajo la dirección del doctor
José Carlos Menéndez Ramos

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2026-9

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



**ANÁLOGOS DE ARDEEMINA DERIVADOS DEL SISTEMA
DE PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA**

TESIS DOCTORAL

PILAR CLEDERA CRESPO

Director: José Carlos Menéndez Ramos

Madrid, Noviembre de 2001

*A mis padres, por todo
su apoyo y cariño
en estos años.*

*El que nada duda, nada sabe.
(Proverbio griego)*

*El trabajo ayuda siempre, puesto que trabajar
no es realizar lo que uno imagina,
sino descubrir lo que uno tiene dentro.
(Boris Pasternak)*

Deseo expresar mi agradecimiento a las siguientes personas:

A mis padres y hermanos, sin cuyo apoyo, comprensión, estímulo y cariño durante todos los años que me he dedicado a estudiar y no a estar con ellos, no hubiera sido posible esta Tesis.

A mis suegros, por su apoyo incondicional y su aliento en todo momento.

Al Dr. D. José Carlos Menéndez Ramos por su interés, apoyo, comprensión, esfuerzo y tiempo dedicado a ponerme en contacto con la química orgánica, a saber valorarla así como por todo lo que de él he aprendido y por su dirección, sin la cual no podría haber llevado a término esta tesis.

A la Dra. Dña. Carmen Avendaño López, Catedrática del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de Farmacia, por haberme permitido trabajar en su grupo y por la supervisión de este trabajo.

A las Dras. Dña Mercedes Villacampa Sanz, Dña. Mercedes Grande Gonzalez, Dña. Nieves Cabezas Baudot y a Dña. M^a Teresa Ramos García por su apoyo durante mi estancia en el laboratorio.

A Dña. M^a José Saucedo Velasco, encargada del C.A.I. Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense de Madrid, por el interés demostrado en la realización de los análisis de los compuestos recogidos en esta tesis y por comprender mis ausencias del C.A.I en las últimas etapas de elaboración de la misma.

A la Dra. Dña. Dolores García-Grávalos, de los Laboratorios Pharmamar S.A. y a la Dra. Dña. Ana Rodríguez de Quesada, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Málaga, por la realización de los ensayos de actividad biológica de algunos de los compuestos descritos en esta memoria.

A la Dra. Dña. Pilar López-Alvarado por sus consejos, apoyo y amistad desde el primer momento, porque me ha hecho posible comprender que un fracaso puede ser un paso hacia delante.

A Sonia, más que compañera una amiga, tanto fuera como dentro del laboratorio, por las penas y alegrías compartidas a lo largo de todos estos años, por su ayuda, ánimo y cariño.

Al resto de compañeros con los que he coincidido durante mi estancia en el departamento, tanto los que están como los que no, por su compañía, ayuda y buenos momentos compartidos.

A mis amigos Isabel A, Antonio José, Ana María, Pilar G. e Isabel Ch. por su amistad y apoyo durante todos estos años.

Por último, a mi marido, Juan Domingo, que por pasar juntos por la misma experiencia ha sabido entenderme y soportarme en todo momento, mostrando una infinita paciencia, cariño y comprensión.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

1.- Introducción	1
1.1.- El problema de la resistencia a fármacos antitumorales	3
1.2.- Inhibidores de P-170 como reversiones de MDR	10
1.3.- <i>N</i> -Acetilardeemina como cabeza de serie en la búsqueda de inhibidores de glicoproteína P-170	21
1.4.- Objetivos de nuestro trabajo	23
2.- Condensación de <i>N</i>-alquilpirazino[2,1-<i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas con aldehídos	25
2.1.- Antecedentes bibliográficos acerca de la síntesis de derivados de pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona	27
2.1.1.- Métodos que parten de 4(3 <i>H</i>)-quinazolinonas	30
2.1.2.- Métodos que parten de 2,5-piperazinadionas	30
2.1.3.- Métodos que parten de precursores abiertos	36
2.2.- Preparación de compuestos de partida	39
2.3.- Antecedentes bibliográficos acerca de la condensación de 2,5-piperazinadionas con aldehídos	42
2.4.- Reacción de <i>N</i> -alquilpirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas con aldehídos aromáticos	48
3.- Condensación de 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas con derivados del ácido antranílico	59
3.1.- Preparación de <i>N</i> -acetilpiperazina-2,5-dionas y estudio de su condensación con aldehídos	61
3.1.1.- Obtención de 1,4-diacetil-3-alquil-2,5-piperazinadionas	61
3.1.2.- Reacción de 1,4-diacetil-3-alquil-2,5-piperazinadionas con aldehídos	63
3.2.- Condensación de 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas con derivados del ácido antranílico	69
4.- 2-Acetilpirazino[2,1-<i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas: Desarrollo de un nuevo método de síntesis y estudio de su reacción con aldehídos	79
4.1.- Introducción	81
4.2.- Síntesis de materiales de partida	83
4.3.- Síntesis de pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas a partir de precursores abiertos	

por acilación intramolecular seguida de ciclación aza Wittig	84
4.4.- Estudios acerca de la ciclación de precursores abiertos a anillos de 10 lados	89
4.5.- Reacción de 2-acetilpirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas con aldehídos	97
5.- Hidrogenación catalítica de 1-arilmetilpirazino[2,1-<i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas	101
5.1.- Introducción	103
5.2.- Hidrogenación de 1-arilmetilpirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas <i>N</i> -sustituidas	105
5.3.- Hidrogenación de 1-arilmetilpirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-dionas no sustituidas en el nitrógeno	107
4.4.- Estudios acerca de la ciclación de precursores abiertos a anillos de 10 lados	89
6.- Actividad biológica	113
7.- Parte experimental	117
8.- Conclusiones	363
9.- Espectros seleccionados	367
10.- Lista de compuestos	427
11.- Índice alfabético	443

1.- Introducción

1.1.- El problema de la resistencia a fármacos antitumorales

El tratamiento habitual del cáncer comprende tres aspectos: cirugía, radioterapia y quimioterapia; esta última es la terapia primaria para los tumores con metástasis y los no operables. Sin embargo, la quimioterapia sólo es capaz de curar una pequeña fracción de los pacientes, fundamentalmente los afectados por enfermedades hematopoyéticas, como la leucemia y el linfoma.

La quimioterapia del cáncer requiere encontrar la combinación de dos o más agentes, en dosis adecuadas y ciclos apropiados, para conseguir la supresión de las células malignas en su práctica totalidad. Los antitumorales que se combinan deben de ser activos frente al tumor de forma individual, actuar por diferentes mecanismos y a ser posible, bloquear dos o más pasos de un proceso bioquímico determinado.

Una de las principales causas del fracaso de la quimioterapia de tumores humanos es la aparición de fenómenos de resistencia, proceso por el cual las células tumorales se adaptan a un determinado fármaco citotóxico. Esta adaptación será más difícil si se administran varios fármacos que actúan por mecanismos diferentes. Desgraciadamente, la mayoría de tumores con metástasis son intrínsecamente resistentes a la quimioterapia, o bien responden a ella en un primer momento, pero posteriormente se manifiestan como tumores que han adquirido dicha resistencia¹ durante el tratamiento con agentes quimioterápicos.

¹ Gottesman, M. M.; Pastan, Y.; *Ann. Rev. Biochem.*, **1993**, 62, 383.

Los mecanismos por los cuales se generan resistencias son de varios tipos:

1.- *Alteraciones en los sistemas de transporte de fármacos antitumorales.* Este fenómeno es el principal responsable de los fracasos de la quimioterapia.²

2.- *Amplificación genética.* Por ejemplo, en el caso de las leucemias puede aparecer resistencia al metotrexato porque aumenta la biosíntesis de la enzima dihidrofolato reductasa, diana de dicho fármaco.

3.- *Aumento de la actividad de la glutatión-S-transferasa y enzimas relacionadas.* Esto favorece la eliminación metabólica de compuestos electrófilos, incluyendo la mayor parte de los agentes alquilantes.³

4.- *Otros mecanismos:* Alteraciones en el proceso de reparación del ADN, cambios en la expresión de metalotioneínas,⁴ alteraciones en el proceso de apoptosis, cambios en el pH intracelular, etc.

Se puede definir la "resistencia a múltiples fármacos" (Multi Drug Resistance, MDR) como la resistencia de las células tumorales, intrínseca o adquirida, frente a múltiples clases de fármacos antitumorales sin relación estructural o de mecanismo de acción.⁵ El principal mecanismo del fenómeno MDR consiste en la expulsión activa de los fármacos desde el interior de las células, a causa de la actuación de determinadas proteínas de transporte. La primera observación de este fenómeno data de 1968, cuando se observó que ciertas células que se habían hecho resistentes a daunomicina acumulaban cantidades inferiores de fármaco que las células sensibles. Biedler y Riehm⁶ sugirieron que dicha resistencia estaba relacionada con el peso molecular del fármaco y con una disminución de la permeabilidad de la membrana celular a la actinomicina D y otros compuestos. Estudios posteriores⁷ mostraron que la resistencia aumentaba al incrementarse el peso molecular y la hidrofobicidad del agente antitumoral y que no parecía existir resistencia cruzada entre los fármacos citotóxicos de tamaño pequeño, como 5-fluorouracilo y 6-mercaptopurina, y los de tamaño grande, como actinomicina D, mitramicina, valinomicina, bleomicina, etc.

² Reddy, D. S. *Drugs Future* **1997**, 22, 653.

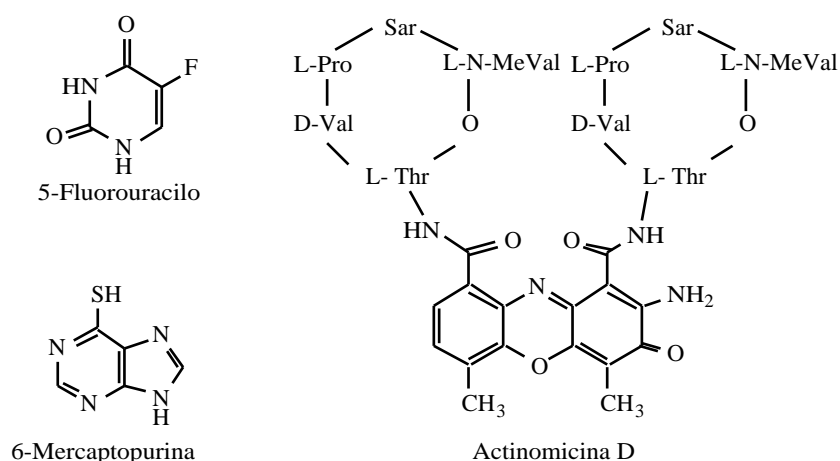
³ Zhang, K.; Mack, T.; Kim, P. W. *Int. J. Oncol.* **1998**, 12, 871.

⁴ Satoh, M.; Cherian, M. G.; Imura, N.; Shimizu, H. *Cancer Res.* **1994**, 54, 5255.

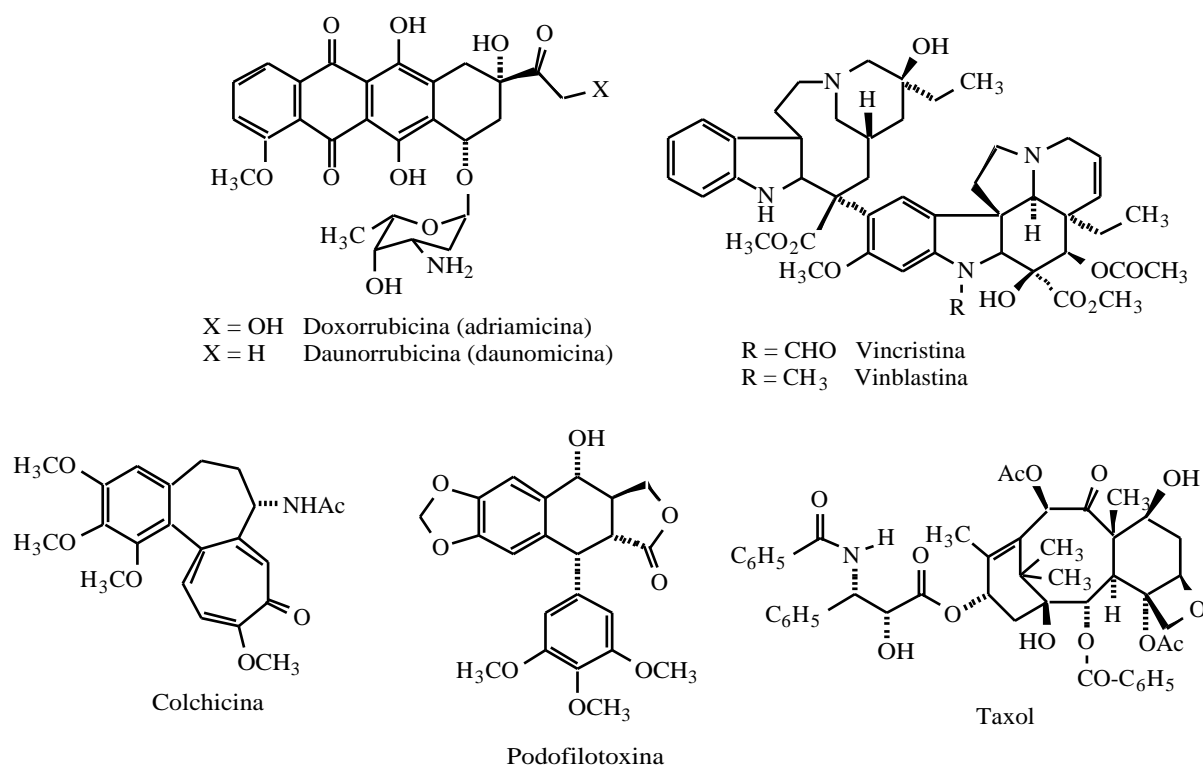
⁵ Review: Kane, S. E. *Adv. Drug. Res.* **1996**, 28, 182.

⁶ Bidler, J. L.; Reihm, H.; *Cancer Res.*, **1970**, 30, 1174.

⁷ Selassie, C. D.; Hansch, T. A.; Khwaja, T. A.; *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1814.



Investigaciones posteriores han demostrado que el fenómeno MDR afecta a numerosos quimioterápicos no relacionados estructuralmente entre sí, como las antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina), alcaloides de la *Vinca* (vincristina, vinblastina), actinomicina D, colchicina, podofilotoxinas y el taxol.⁸



⁸ a) Juliano, R. L.; Ling, V.; *Biochim. Biophys. Acta*, **1976**, 455, 152. b) Endicott, J. A.; Ling, V.; *Annu. Rev. Biochem.* **1989**, 58, 137 c) Roninson (ed.): *Molecular and Cellular Biology of Multidrug Resistance in Tumor Cells*. Plenum Press, **1991**. d) Kane, S. E.; *Advances in Drug Research*, **1996**, 28, 181.

El fenómeno MDR también puede ir acompañado de un aumento de la sensibilidad a agentes que alteran la estructura de la membrana celular, como anestésicos locales y bloqueantes de canales de calcio.

Los estudios bioquímicos de las líneas celulares MDR sugirieron la existencia de alteraciones que afectaban a las proteínas de membrana. Una de estas alteraciones consiste en la sobreexpresión de una fosfoglicoproteína de la membrana plasmática, que se denominó glicoproteína P porque parecía estar implicada en la permeabilidad de la membrana, y cuyo peso molecular era de 170 kDa, por lo que pasó a denominarse P-170. Esta proteína aparentemente funciona como una proteína de transporte dependiente de ATP, que expulsa los fármacos de las células por transporte activo, disminuyendo así su concentración intracelular e impidiendo así que se alcance la concentración tóxica. Los niveles de expresión de P-170 mostraron estar correlacionados con el grado de resistencia a los fármacos, y se redujeron notablemente en células que habían revertido dicha resistencia.⁹

También parece que existen otros mecanismos no mediados por la glicoproteína P que afectan a la concentración intracelular de fármacos. Entre ellos es especialmente importante la proteína denominada MRP-190, que parece tener un ámbito de actuación tan amplio como P-170,¹⁰ aunque requiere la reacción previa del fármaco con glutatión. Otras proteínas que deben mencionarse son la BCRP, relacionada con la resistencia a mitoxantrona y antraciclinas en cánceres de mama,¹¹ LRP, presente en cánceres de pulmón,¹² y MVP, que con frecuencia se encuentra sobreexpresada en casos de mieloma múltiple.¹³

La glicoproteína P consta de 1280 aminoácidos y doce dominios de trasmembrana en dos mitades homólogas, cada una con seis regiones de transmembrana y un segmento extracelular glicosilado en la mitad amino terminal. También hay dos dominios que corresponden a lugares de unión a ATP.^{14,15} Parece ser que la glicoproteína P existe principalmente como un dímero en tejidos normales.¹⁶ La presencia de estos sitios de unión a ATP define a esta proteína como

⁹ Riordan, J. R.; Ling, V.; *J. Biol. Chem.*, **1979**, 254, 12701.

¹⁰ a) Reddy, D. S.; *Drugs Future*, **1997**, 22, 653. b) Borst, P.; Evers, R.; Kool, M.; Wijnholds, J. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* **1999**, 1461, 347.

¹¹ Ross, D. D.; Yang, W.; Abruzzo, L. V.; Dalton, W. S.; Schneider, E.; Lage, H.; Dietel, M.; Greenberger, L.; Cole, S. P. C.; Doyle, L. A. *J. Natl. Cancer Inst.* **1999**, 91, 429.

¹² Scheper, R. J.; Broxterman, H. J.; Scheffer, G. L. *Cancer Res.* **1993**, 53, 1475.

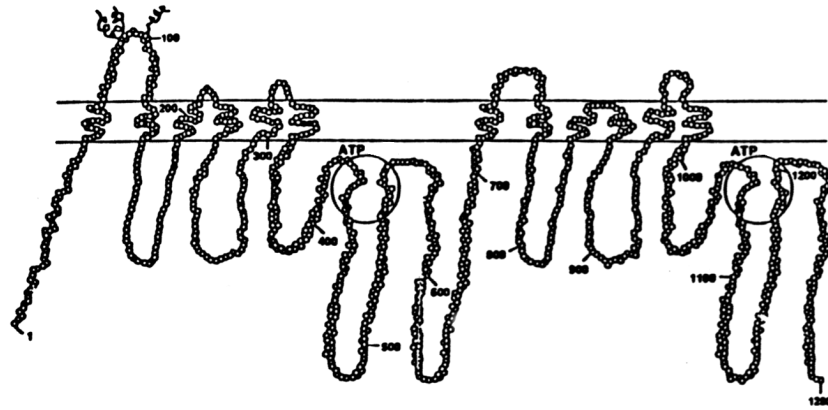
¹³ Rimsza, L. M.; Campbell, K.; Dalton, W. S.; Salmon, S.; Willcox, G.; Grogan, T. M. *Leuk. Lymphoma* **1999**, 34, 315.

¹⁴ Chen, C. J.; Clark, D.; Ueda, K.; Pastan, Y.; Gottesman, M. M.; Roninson, Y. B.; *J. Biol. Chem.*, **1990**, 265, 506.

¹⁵ Chen, C. J.; Chin, J. E.; Ueda, K.; Clark, D.; Pastan, Y.; *Cell*, **1986**, 47, 381.

¹⁶ Jette, L.; Potier, M.; Beliveau, R.; *Biochemistry*, **1997**, 36, 13929.

un miembro de una superfamilia de proteínas conocida como ABC (*ATP-Binding Cassette*),¹⁷ que utilizan la energía de hidrólisis del ATP para bombear sustratos a través de la membrana en contra de gradiente. En la figura adjunta se muestra un modelo de la glicoproteína P.



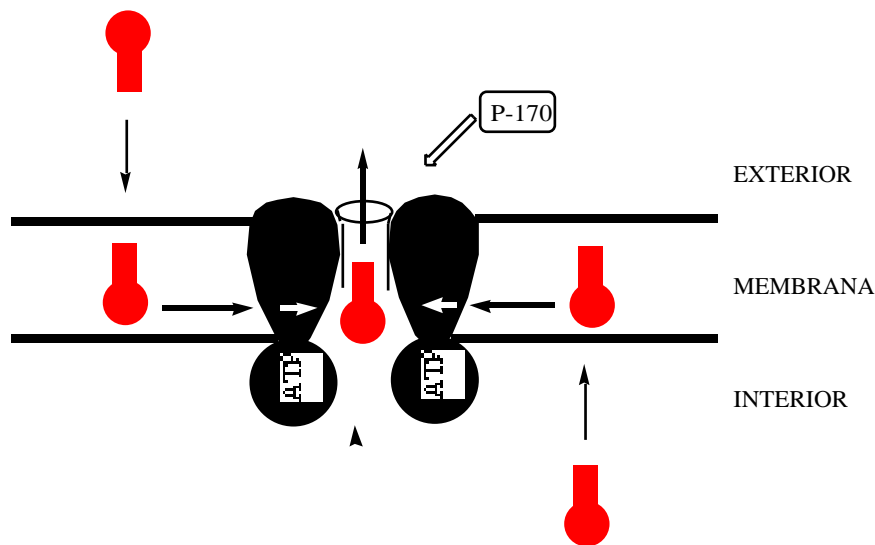
Entre las glicoproteínas P de distinta procedencia (humana, ratón, etc.), las regiones de mayor homología son los sitios de unión al ATP y los dos lazos intracitoplásmicos, cada uno en una mitad de la molécula. Las regiones de menor homología son el primer lazo extracitoplásmico, donde incluso los puntos de glicosilación no se mantienen, la región intracelular de unión entre las dos mitades de la molécula, y los extremos amino y carboxilo terminales.²

El mecanismo de actuación de la glicoproteína P parece ser doble: por un lado, reducir el influjo al citoplasma de fármacos, y por otro, aumentar el eflujo.¹⁸ Una de las características más importantes de dicha proteína de transporte es que es capaz de detectar al fármaco en la propia membrana plasmática y expulsarlo directamente desde allí al exterior de la célula. La otra característica importante es que el transporte ocurre a través de un único poro o canal transportador. Éste tiene una estructura tridimensional formada por una o más subunidades P170, en la que las dos mitades de la proteína forman el canal de transporte. Así, los fármacos que han eludido el primer mecanismo, son eliminados desde la capa interna de la membrana celular o desde el citoplasma:¹⁹

¹⁷ Hyde, S. C.; Emsley, P.; Hartshorn, M. J.; Mimmack, M. M.; Gilead, U.; Pearce, S. R.; Gallagher, D.; Gill, R.; Hubbard, R. E.; Higgins, C. F.; *Nature*, **1990**, 346, 362.

¹⁸ a) Gros, P.; Croop, J.; Housman, D. E.; *Cell*, **1986**, 47, 371. b) Higgins, C. F.; Gottesman, M. M.; *Trends Biochem. Sci.*, **1992**, 17, 18.

¹⁹ a) Shapiro, A. B.; Corder, A. B.; Ling, V.; *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 250, 115. b) Shapiro, A. B.; Ling, V.; *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 250, 122.



Se han detectado en humanos dos genes relacionados, denominados *mdr 1* y *mdr 2*.²⁰ Sin embargo, sólo el gen *mdr 1* parece ser el responsable de la multirresistencia a antitumorales, ya que su introducción en células sensibles es condición necesaria y suficiente para conducir al fenotipo MDR, mientras que el *mdr 2* parece estar implicado en el transporte de fosfatidilcolina.²¹ La expresión del gen *mdr 1* en cánceres derivados de tejidos que normalmente no expresan la glicoproteína P sugiere que el proceso de malignización, *per se*, puede activar la expresión del gen. Esto se ha confirmado por un estudio en el que los genes *ras* y *p53*, asociados a la progresión tumoral, estimulaban el promotor del gen *mdr 1*.²²

Normalmente, el incremento de la expresión del gen *mdr 1* se observa en tumores tratados con quimioterapia que han recaído durante o después del tratamiento, como cánceres de mama, ovario, linfoma, leucemia, y otros.²³ En estos casos, es probable que un pequeño número de células con expresión del gen *mdr 1* estuviera presente en el inicio de la terapia y que sobrevivieran al tratamiento, causando la recaída. También es posible que un efecto directo de la quimioterapia sea lo que induzca la expresión del gen *mdr 1*.

²⁰ a) Ronison, I.B.; Chin, J. E.; Choi, K.; Gros, P.; Housman, D. E.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1986**, 83, 4538. b) Shen, D. W.; Fojo, A. T.; Chin, J. E.; Roninson, Y. B.; Richet, N.; *Science*, **1986**, 232, 643.

²¹ Ruetz, S.; Gros, P.; *Cell*, **1994**, 77, 1071.

²² a) Chin, K. V.; Ueda, K.; Pastan, Y.; Gottesman, M. M.; *Science*, **1992**, 255, 459. b) Benchimol, S.; Ling, V.; *J. Natl. Cancer Inst.*; **1994**, 86, 814.

²³ a) Dalton, W. S.; Grogan, T. M.; Meltzer, P. S.; Scheper, R. J.; Durie, B. G.; *J. Clin. Oncol.*, **1989**, 7, 415. b) Verrelle, P.; Meissonnier, F.; Fonck, Y.; Feillel, V.; Dionet, J. L.; *J. Natl. Cancer Inst.*, **1991**, 83, 111.

En cuanto a las funciones fisiológicas de la glicoproteína P, se ha descrito que es importante en el transporte de sustancias a través de la barrera hematoencefálica,²⁴ restringiendo la entrada de determinados fármacos. Por otra parte, la inhibición de la glicoproteína P intestinal puede aumentar la absorción de fármacos que sean sus sustratos, ya que es la responsable de la baja absorción de ciertos fármacos. Así el taxol aumenta diez veces su biodisponibilidad oral cuando se asocia con PSC-833,²⁵ un inhibidor de P-170. Por otra parte, el gen *mdr 1* se expresa en niveles muy altos en las células de la corteza adrenal, en células del epitelio del túbulo proximal, en la superficie de los hepatocitos, en las células de la mucosa de intestino delgado y grueso, en el páncreas, en células endoteliales de los capilares de cerebro y testículos, en placenta, en linfocitos, en médula ósea, y otros tejidos.²⁶ Estos datos pueden sugerir que la glicoproteína P tiene un papel importante como desintoxicante en las células mencionadas. El alto nivel de expresión en la glándula adrenal sugiere un papel de protección de la membrana de estas células frente a las altas concentraciones de esteroides a las que se ven sometidas, una idea apoyada por la observación de que la progesterona es un inhibidor de la glicoproteína P. De la expresión de la glicoproteína P en los tejidos mencionados puede deducirse su implicación en promover el transporte transepitelial y transendotelial de xenobióticos y de metabolitos tóxicos, o prevenir su absorción.

²⁴ Mann, H.; Landenheim, B.; Hirata, H.; Moran, T.H.; Cadet, J. L.; *Brain Res.*, **1997**, 769, 340.

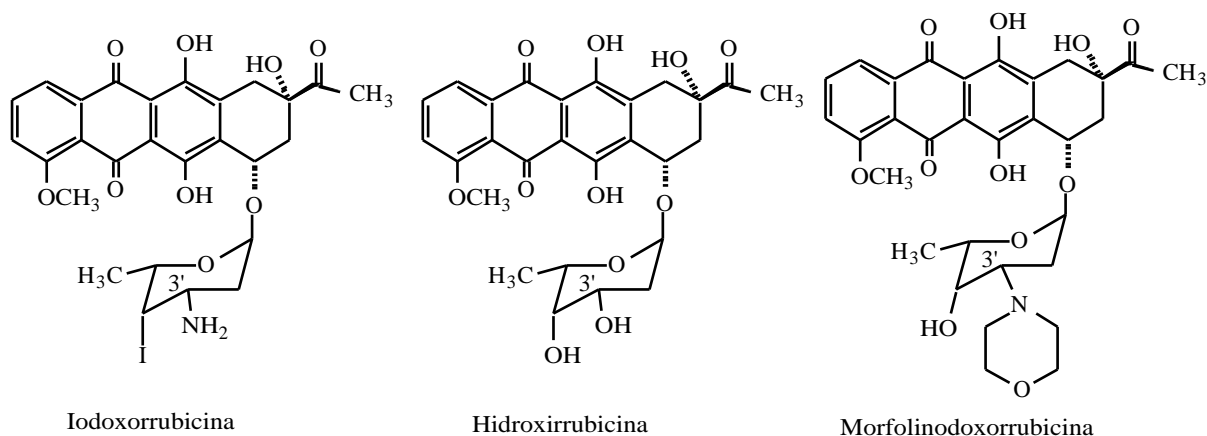
²⁵ Van Asperen, J.; VanTellingen, O.; Sparreboom, A.; Schinkel, A. H.; Borst, P.; Nooijen, W. J.; Beijnen, J. H.; *Br. J. Cancer.*, **1997**, 76, 1181.

²⁶ a) Fojo, A. T.; Ueda, K.; Slamon, D. J.; Poplack, D. G.; Gottesman, M. M.; Pastan, Y.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, 84, 265, 1926. b) Cordon-Cardo, C.; O'Brien, J. P.; Casals, D.; Rittman-Grauer, L.; Biedler, J. L.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1989**, 86, 695. c) Sugawara, Y.; Kataokaa, Y.; Morishita, Y.; Hamada, H.; Tsuru, T.; *Cancer. Res.*, **1988**, 48. d) Chaudhary, P. M.; Ronison, Y. B.; *Cell*, **1991**, 66, 85.

1.2.- Inhibidores de P-170 como reversiones de MDR

El estudio de los mecanismos que desencadenan el fenómeno MDR ha llevado a su vez al desarrollo de estrategias para revertirlo, y lograr así una sensibilización del tumor a la quimioterapia. Si la actividad de la glicoproteína P pudiera ser modulada, se podrían alcanzar las concentraciones intracelulares del fármaco antitumoral suficientes para ejercer su efecto citotóxico.

Una primera aproximación podría consistir en el diseño de análogos de los agentes que normalmente se suministran durante la quimioterapia, con una actividad similar a la de éstos, pero cuyas estructuras no les permiten ser sustratos de P-170. Este es el caso los análogos de antraciclinas representados a continuación. La introducción de un átomo de yodo en la posición C-4' de la molécula de doxorubicina (4'-iododoxorubicina), proporciona un compuesto más activo contra células MDR, aunque aún mostraba una resistencia cruzada parcial con otros compuestos análogos, probablemente por seguir siendo sustrato de P-170.²⁷ Las 3'-morfolinoantraciclinas también mostraron unas características similares.²⁸ La hidroxirubicina (hidroxilada en C-3') presentó otras propiedades, como ausencia de resistencia cruzada con doxorubicina, una disminución en la cardiotoxicidad y, sobre todo, un aumento de la acumulación del fármaco en la célula multirresistente que se atribuyó a la eliminación del centro básico (desaminación de C-3'), que dificultaría la acción de la glicoproteína P-170.



²⁷ a) Barbieri, B.; Guiuliani, F. C.; Bordoni, T.; Casazza, A. M.; Geroni, C.; Bellini, O.; Suarato, A.; Gioia, B.; Penco, S.; Arcamone, F.; *Cancer Res.*, **1987**, 47, 4001. b) Coley, H. M.; Twentyman, P. R.; Workman, P.; *Biochem. Pharmac.*, **1989**, 38, 4467.

²⁸ Coley, H. M.; Twentyman, P. R.; Workman, P.; *Eur. J. Cancer.*, **1990**, 26, 665.

La segunda manera de evitar el problema de la resistencia consistiría en coadministrar el agente antitumoral con un inhibidor de la glicoproteína P ("quimiosensibilizador"). Estos inhibidores compiten con los fármacos antineoplásicos por la unión a la P-170, bloquean su actividad transportadora y aumentan la concentración intracelular de fármaco antitumoral, que ahora sí consigue alcanzar niveles tóxicos.

Una aproximación lógica para el desarrollo de nuevos inhibidores de la glicoproteína P sería elucidar la estructura de esta proteína en la membrana así como sus centros de unión al sustrato. Así se podrían diseñar racionalmente moléculas que se unieran a estos centros, bloqueando la función transportadora de la P-170. Esta aproximación se ha visto impedida porque hasta hace poco no se había podido aislar la glicoproteína P,²⁹ y además parece ser que en su actividad influyen otros factores, como el entorno de esta proteína en la membrana. Otra alternativa es la aproximación sistemática y empírica en la que, tras ensayar la actividad quimiosensibilizadora de un alto número de compuestos, se intentan extraer correlaciones estructura-actividad. Debido a la gran diversidad estructural de los inhibidores de la P-170, sólo se han obtenido correlaciones muy generales, que indican que los principales inhibidores son hidrofóbicos, contienen dos o más anillos aromáticos planos, un nitrógeno terciario y una carga positiva a pH fisiológico.³⁰

Los intentos de realizar estudios de correlación estructura-actividad han llevado sólo a conclusiones muy generales, salvo cuando se han estudiado series muy homogéneas.³¹ Klopmann *et al.*³² han intentado identificar fragmentos estructurales que contribuyan a la actividad reversora de MDR usando métodos asistidos por ordenador, con poco éxito.

La mayor parte de los inhibidores de MDR de primera generación son fármacos utilizados en otros campos terapéuticos, por lo que no permiten la modulación de MDR sin efectos secundarios. Los primeros estudios farmacológicos sobre cómo revertir la MDR tuvieron lugar en 1981, y en ellos se mostraba que el bloqueante de los canales de calcio verapamilo y el antagonista de calmodulina trifluoperazina potenciaban de manera notable la actividad antiproliferativa de la vincristina, y producían un aumento del acúmulo celular de ésta *in vitro* e *in vivo* en una línea celular MDR de leucemia de ratón.³³ Después de este estudio se ha observado que otros muchos compuestos, como bloqueantes de canales de calcio, esteroides, ciclosporinas, fármacos antipsicóticos como las fenotiazinas y los tioxantenos, antiarrítmicos

²⁹ Dong, M.; Penin, F.; Baggetto, L. G.; *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 28875.

³⁰ a) Zamora, J. M.; Pearce, H. L.; Beck, W. T. *Mol. Pharmacol.* **1998**, 33, 454. b) Wiese, M.; Pajeva, I. K. *Current Med. Chem.* **2001**, 8, 685.

³¹ Chiba, P.; Tell, B.; Jager, W.; Richter, E.; Hitzler, M.; Ecker, G. *Arch. Pharm.* **1997**, 330, 343.

³² Klopman, G.; Shi, L.; Ramu, A. *Mol. Pharmacol.* **1997**, 52, 323.

³³ Tsuruo, T.; Iida, H.; Tsukagoshi, S.; Sakurai, Y.; *Cancer Res.*, **1981**, 41, 1967.

(quinidina), antihipertensivos (reserpina), etc.,³⁴ antagonizan la MDR en varias líneas celulares y en modelos de tumores *in vivo*, cuando son administrados conjuntamente con agentes quimioterápicos a los cuales las células eran resistentes.

Los moduladores descritos hasta la fecha se pueden agrupar en las siguientes categorías: a) bloqueantes de los canales de calcio; b) ariloxipropanolaminas y análogos; c) fenotiazinas y análogos; d) análogos no citotóxicos de antraciclinas y alcaloides de la *Vinca*; e) esteroides; f) ciclosporinas y análogos; g) compuestos misceláneos.

a) *Bloqueantes de los canales de calcio.*

El verapamilo ha sido ampliamente estudiado y es un potente y efectivo reversor MDR en la mayoría de las líneas celulares estudiadas. Sin embargo, posee importantes efectos cardiovasculares tóxicos a las concentraciones plasmáticas necesarias para el antagonismo de MDR, que son menores para el isómero *R* (dexverapamilo), ya que ambos enantiómeros presentan la misma actividad como reversores de MDR³⁵ pero el *R* es una diez veces menos activo como antagonista de calcio. El dexverapamilo ha sido sometido a detallados estudios clínicos como coadyuvante de algunos tipos de quimioterapia.³⁶

Existen análogos de verapamilo de mayor efectividad anti-MDR y de menor acción antagonista del calcio, como el tiapamilo³⁷ y sus análogos; por ejemplo, Ro 11-2933 y Ro 11-5160, de Hoffmann-La Roche^{38,39} el compuesto conocido como DMDP⁴⁰ y el derivado de indolizínilsulfona SR 33557.⁴¹

³⁴ Ford, J. M.; Hait, W. N.; *Pharmacol. Rev.*, **1990**, *42*, 155.

³⁵ Gruber, A.; Peterson, C.; Reizenstein, P. *Int. J. Cancer* **1988**, *41*, 224.

³⁶ a) Wilson, W. H.; Jamis-Dow, C.; Bryant, G.; Balis, F. M.; Klecker, R. W.; Bates, S. E.; Chabner, B. A.; Steinberg, S. M.; Kohler, D. R.; Wittes, R. E. *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 1985. b) Wilson, W. H.; Bates, S. E.; Fojo, A. *J. Clin. Oncol.* **1995**, *13*, 1995.

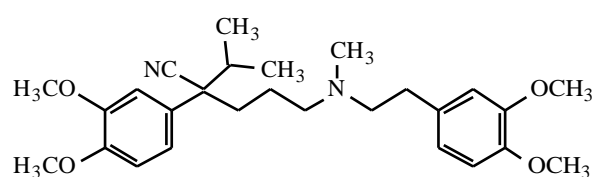
³⁷ Kessel, D.; Wilberding, C. *Cancer Treat. Rep.* **1985**, *69*, 673.

³⁸ Eliason, J. F.; Ramuz, H.; Yoshikubo, T.; Ishikawa, T.; Yamamoto, T.; Tsuruo, T.; *Biochemical Pharmacol.*, **1995**, *50*, 187.

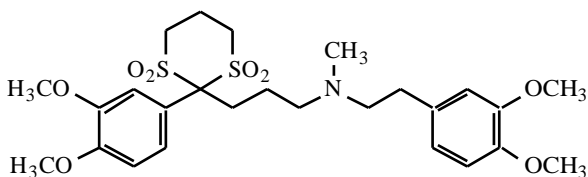
³⁹ Abderrabi, M.; Marchal, S.; Merlin, J. L. *Anti-cancer Drugs* **1996**, *7*, 430.

⁴⁰ Radel, S.; Bankusli, I.; Mayhew, E.; Rustum, Y. M. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *21*, 25.

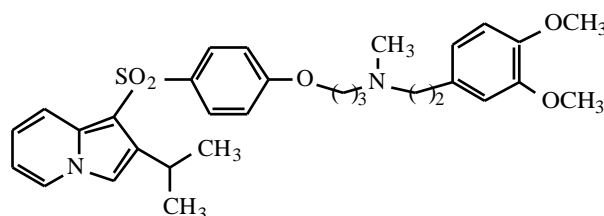
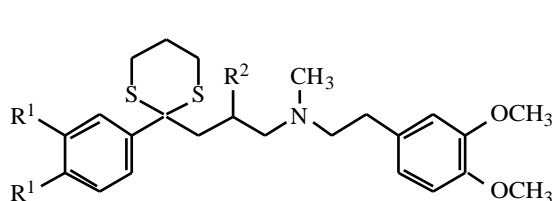
⁴¹ a) Jaffrezon, J. P.; Herbert, J. M.; Levade, T.; Gau, M. N.; Chatelain, P.; Laurent, G.; *J. Biol. Chem.*, **1991**, *266*, 19858. b) Martin, C.; Berridge, C.; Higgins, C. F.; Callaghan, R. *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *122*, 765.



Verapamilo



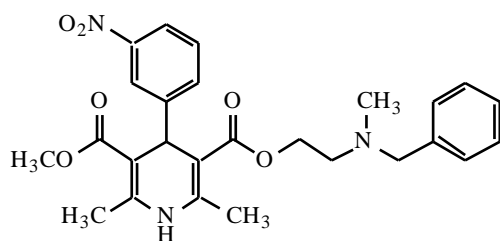
Tiapamilo



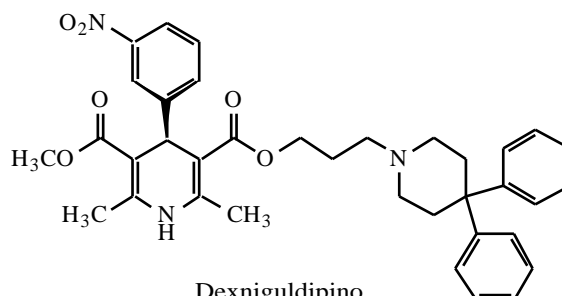
SR 33557

Compuesto	R ¹	R ²
Ro 11-2933	H	H
Ro 11-5160	OCH ₃	CH ₃

Otros bloqueantes de los canales de calcio como los derivados de dihidropiridina, entre ellas el nicardipino,⁴² también han mostrado una significativa actividad anti-MDR. Igual que en el caso de los análogos del verapamilo, cuando el compuesto es quiral es preferible utilizar el isómero *R* (por ejemplo, el dexniguldipino⁴³) a causa de sus menores efectos cardiovasculares.



Nicardipino



Dexniguldipino

b) Ariloxipropanolaminas

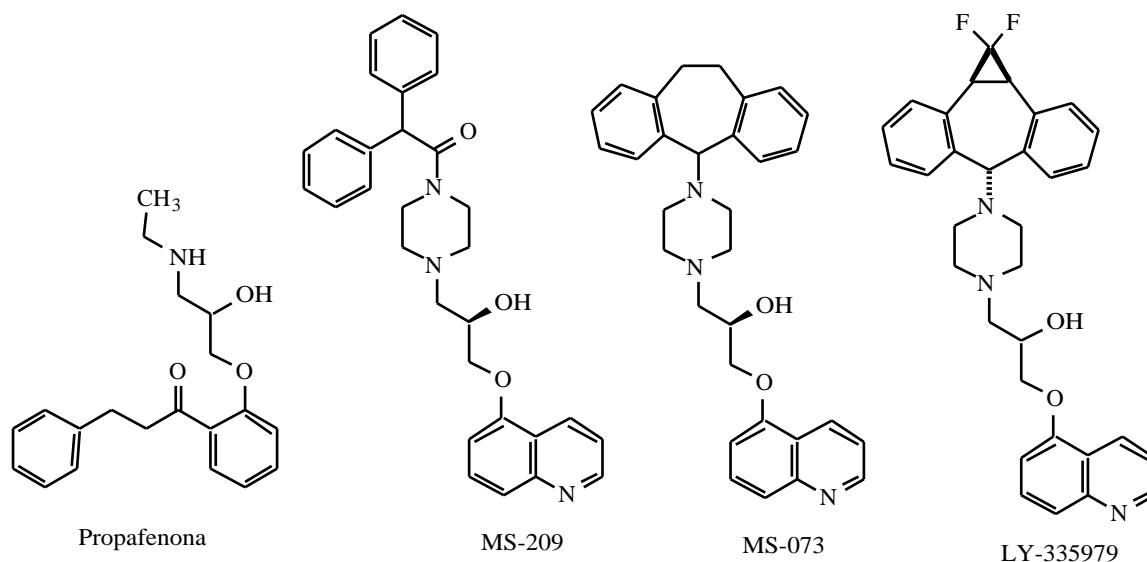
Uno de los miembros de la clase Ic de antiarrítmicos, la propafenona, presenta una excelente actividad reversora de MDR,⁴⁴ lo que ha dado lugar a la preparación de gran número

⁴² Tsuruo, T.; Iida, H.; Tsukagoshi, S.; Sakurai, Y.; *Cancer Res.*, **1983**, *43*, 2267.

⁴³ Hofmann, J.; Gekeler, V.; Ise, W.; Noller, A.; Miterdorfer, J.; Hofer, S.; Utz, I.; Goiwald, M.; Boer, R.; Glossmann, H.; Grunicke, H. H. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, *49*, 603.

⁴⁴ a) Chiba, P.; Ecker, G.; Tell, B.; Moser, A.; Schmid, D.; Drach, J. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **1994**, *35*, 357. b) Chiba, P.; Hitzler, M.; Richter, E.; Huber, M.; Tmej, C.; Giovagnoni, E.; Ecker, G. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1997**, *16*, 361.

de análogos.⁴⁵ Han resultado especialmente interesantes los 5-quinoliloxi derivados, sobre todo los compuestos MS-073,⁴⁶ MS-209⁴⁷ y LY335979. Este último compuesto es sumamente potente, ya que revierte completamente la resistencia a una concentración 0,1 μM .⁴⁸



c) Fenotiazinas y análogos.

Uno de los compuestos donde se observó por primera vez el fenómeno anti-MDR fue la fenotiazina antipsicótica trifluoperazina. Concentraciones no tóxicas de esta fenotiazina incrementaban la sensibilidad de las células MDR a fármacos citotóxicos, y en algunos casos se encontraba una reversión completa de dicha resistencia.^{49,50} Se han estudiado estructuras relacionadas, como los tioxantenos, y se ha visto que los isómeros *trans* mostraban mayor actividad anti-MDR que los *cis*, siendo inactivos como antagonistas de dopamina. Entre ellos el *trans*-flupentixol ha resultado ser uno de los más potentes, y los estudios clínicos farmacológicos y toxicológicos, sugieren un posible uso *in vivo*.⁵¹

⁴⁵ a) Chiba, P.; Burghofer, S.; Richter, E.; Tell, B.; Moser, A.; Ecker, G. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2789. b) Chiba, P.; Holzer, W.; Landau, M.; Bechmann, G.; Lorenz, K.; Plagens, B.; Hitzler, M.; Richter, E.; Ecker, G. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4001. c) Ecker, G.; Chiba, P.; Hitzler, M.; Schmid, D.; Visser, K.; Cordes, H. P.; Csöllei, J.; Seydl, J. K.; Schaper, K. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4767.

⁴⁶ Sato, W.; Fukazawa, N.; Suzuki, T.; Yusa, K.; Tsuruo, T. *Cancer Res.* **1991**, *51*, 2420.

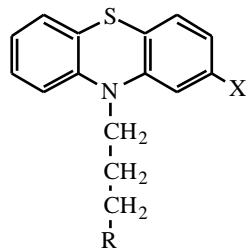
⁴⁷ Tsuruo, T.; Tomida, A. *Anti-Cancer Drugs* **1995**, *6*, 213.

⁴⁸ a) Dantzig, A. H.; Shepard, R. L.; Cao, J.; Law, K. L.; Ehlhardt, W. J.; Baughman, T. M.; Bumol, T. F.; Starling, J. *J. Cancer Res.* **1996**, *56*, 4171. b) Dantzig, A. H.; Law, K. L.; Cao, J.; Starling, J. *J. Current Med. Chem.* **2001**, *8*, 39.

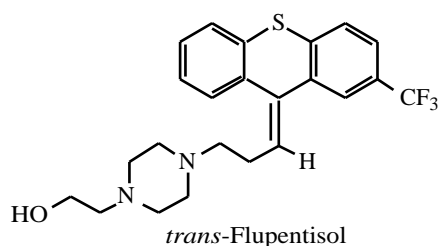
⁴⁹ Tsuruo, T.; Iida, H.; Tsukagoshi, S.; Sakurai, Y.; *Cancer Res.*, **1982**, *42*, 4730.

⁵⁰ Tsuruo, T.; Iida, H.; Nojiri, M.; Tsukagoshi, S.; Sakurai, Y.; *Cancer Res.*, **1983**, *43*, 2905.

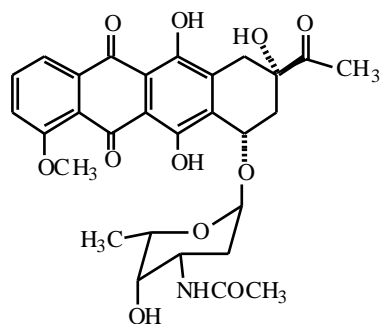
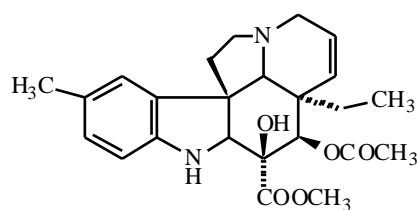
⁵¹ Ford, J. M.; Bruggeman, E. P.; Pastan, Y.; Gottesman, M. M.; Hait, W. N.; *Cancer Res.*, **1990**, *50*, 1748.

Fenotiazinas

X	R	Fenotiazina
Cl	—N—CH ₂ -CH ₂ -OH	Perfenacina
CF ₃	—N—CH ₂ -CH ₂ -OH	Flufenazina
CF ₃	—N—CH ₃	Trifluoperazina

Tioxanteno*d) Análogos de antraciclinas y alcaloides de la Vinca.*

La *N*-acetildaunorubicina, una antraciclina análoga a la daunomicina, pero con menor afinidad por los ácidos nucleicos al carecer de grupo amino, esencial para intercalarse en el ADN, causó una marcada inhibición del transporte activo de daunomicina, dando lugar a un incremento en la acumulación de ésta en la célula.⁵² Posteriormente se han analizado otras antraciclinas y alcaloides de la *Vinca*, como la vindolina.⁵³

*N*-Acetildaunorubicina

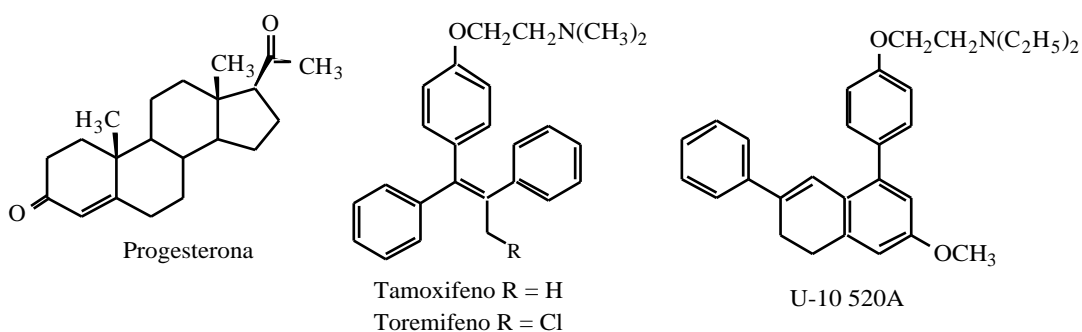
Vindolina

⁵² Skovsgaard, T.; *Cancer Res.*, **1980**, 40, 1077.

⁵³ Inaba, M.; Nagashima, K.; *Jpn. J. Cancer Res.*, **1986**, 77, 197, **1989**, 264, 782.

e) *Esteroides y análogos.*

Como hemos comentado anteriormente, se había observado que la progesterona era un potente inhibidor de la unión de vinblastina y vincristina a la membrana de las células MDR,⁵⁴ lo cual llevó a pensar que algunas hormonas esteroídicas podrían ser sustratos naturales de la proteína P-170. Por tanto, análogos menos activos podrían revertir la MDR con gran especificidad. Así, los agentes antiestrogénicos como tamoxifeno y toremifeno y compuestos de nuevo diseño, como U-10 520A, revierten parcialmente la MDR, aunque también manifiestan sus efectos en los receptores estrogénicos.⁵⁵



f) *Ciclosporinas.*

Las ciclosporinas interfieren el fenómeno MDR probablemente por un mecanismo más complejo que el resto de los moduladores. Los estudios realizados con la ciclosporina A muestran que ésta aumenta la citotoxicidad de los quimioterápicos sin aumentar su acumulación. Se desconoce aún si el mecanismo de acción es a través de un efecto directo sobre la P-170, o de un efecto indirecto que produce un aumento de su citotoxicidad, o una combinación de ambos.

Además de la ciclosporina A, encontramos en este grupo potentes agentes reversores de MDR, entre ellos los péptidos cíclicos SDZ 280-446^{56,57} y valsopodar (SDZ PSC 833^{58,59}) que carece de actividad inmunosupresora y se encuentra en ensayos clínicos fase III. Aunque está resultando prometedor como agente reversor de MDR, inhibe otros sistemas de transporte de fármacos además de la proteína P-170, lo que conduce a riesgos potenciales.

⁵⁴ Yang, C. P.; De Pinho, S. H.; Greenberg, Arceci, R. J.; Horwitz, S. B.; *J. Biol. Chem.*

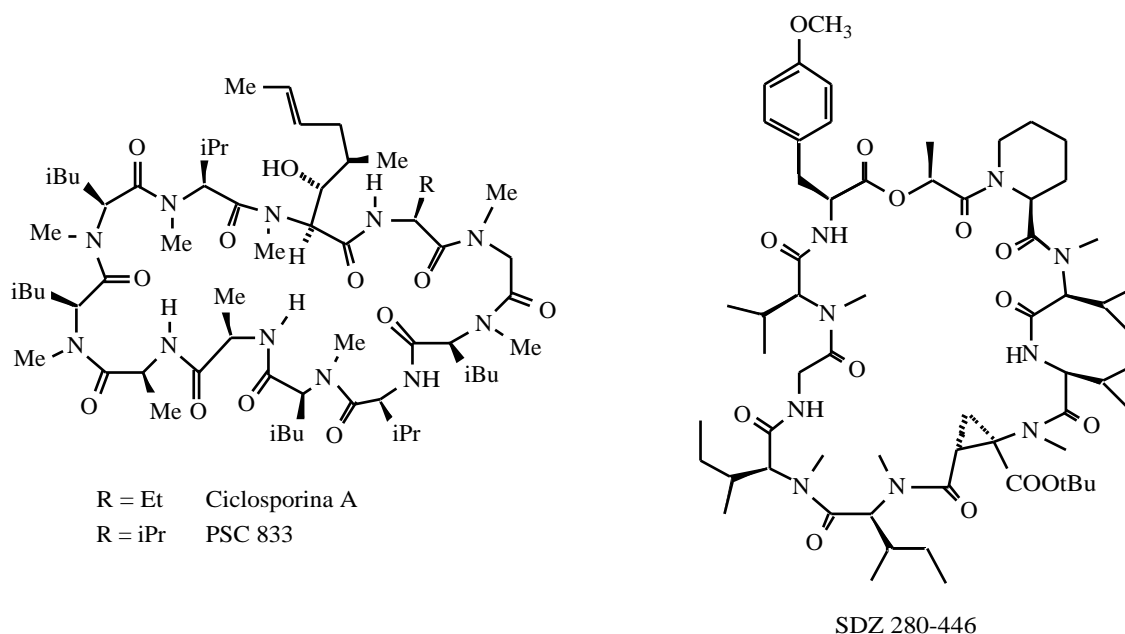
⁵⁵ De Gregorio, M. W.; Ford, J. M.; Benz, C. C.; Wiebe, V. J.; *J. Clin. Oncol.*, **1989**, 7, 1359.

⁵⁶ Loor, F.; Boesch, D.; Gaveriaux, C.; Jachez, B.; Poutier-Manzanedo, A.; Emmer, G. *Br. J. Cancer* **1992**, 65, 11.

⁵⁷ Jachez, B.; Nordmann, R.; Loor, F. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, 85, 478.

⁵⁸ Robinson, C.; Castaner, J. *Drugs Future* **1995**, 20, 1010.

⁵⁹ Atadja, P.; Watanabe, T.; Xu, H.; Cohen, D. *Cancer Metastasis Rev.* **1998**, 17, 163.



g) *Compuestos misceláneos.*

La mayoría de estos compuestos son anfipáticos y lipofílicos e incluyen generalmente un anillo heterocíclico separado por una determinada distancia de un grupo amino catiónico.

En este grupo encontramos compuestos tan diversos como, el antiarrítmico quinidina, el antimalárico cloroquina, el antagonista β -adrenérgico propanolol, los alcaloides indólicos reserpina y welwitstatina,⁶⁰ el depsipéptido hapalosina,^{61,62} alcaloides derivados de aporfina como la taliblastina,⁶³ análogos de la colchicina⁶⁴ y la propia *N*-acetilardeemina.

Se desconoce si todos estos agentes actúan mediante un mecanismo común para revertir la MDR, o si modifican simplemente la permeabilidad de la membrana, aumentando la acumulación de los fármacos. Es importante destacar, no obstante, que no todos los fármacos hidrofóbicos catiónicos alteran la MDR.

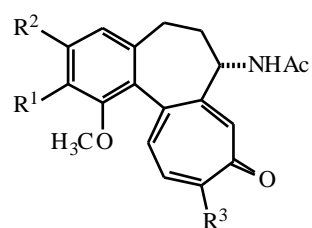
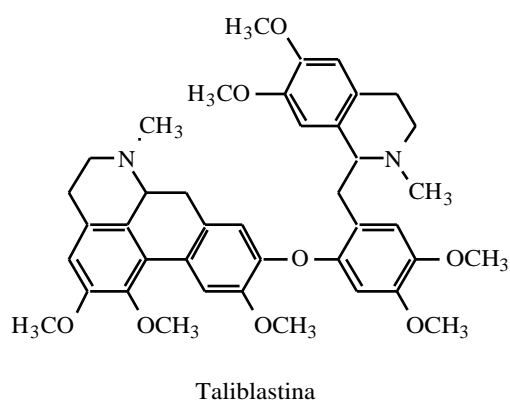
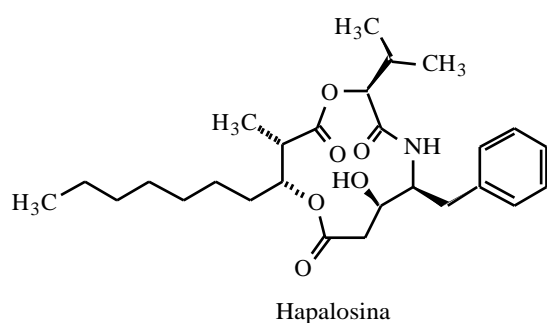
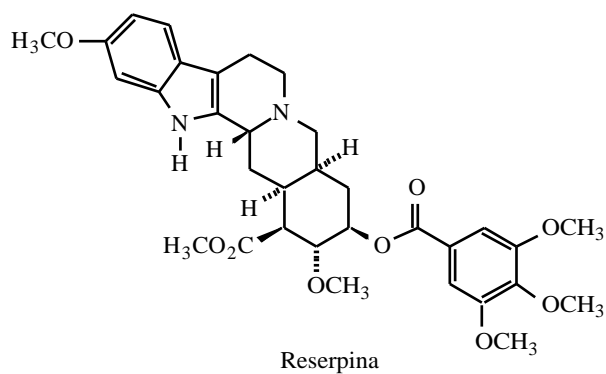
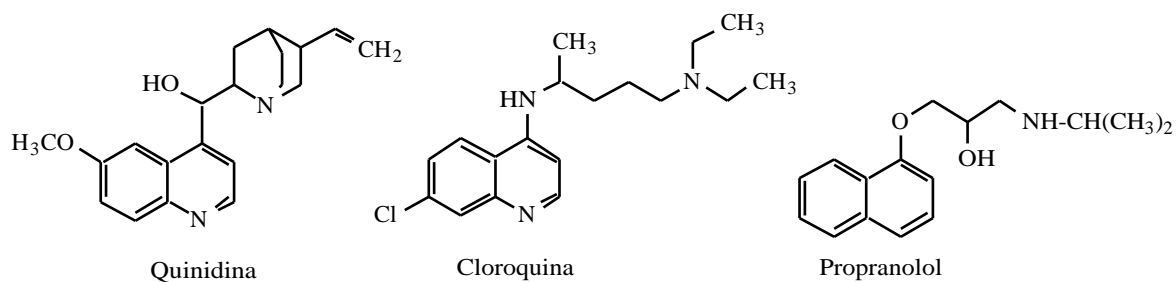
⁶⁰ Smith, C. D.; Zilfou, J. T.; Stratmann, K.; Patterson, G. M. L.; Moore, R. E.; *Mol Pharmacol.*, **1995**, 47, 241.

⁶¹ Ding, T. Q.; Du, X.; Armstrong, R. W.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6606.

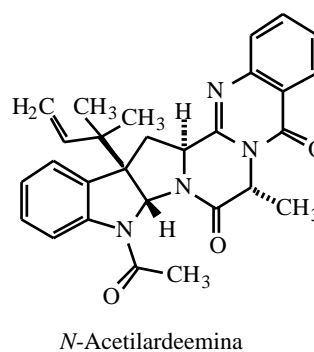
⁶² Algunos estudios sobre análogos de hapalosina: a) Okuno, T.; Ohmori, K.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Nakamura, K.; Houk, K. N.; Okamoto, K. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14723. b) Dinh, T. Q.; Smith, C. D.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 790. c) Dinh, T. Q.; Du, X.; Smith, C. D.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6773. d) O'Connell, C. E.; Salvato, K. A.; Meng, Z.; Littlefield, B. A.; Schwartz, C. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1541.

⁶³ You, M.; Wickramaratne, D. B. M.; Silva, G. L.; Chai, H.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn, A. D.; Pezutto, J. M.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 598.

⁶⁴ Tang, Wai, D. T.; Brossi, A.; Arnold, L. D.; Gros, P.; *Heterocycles*, **1994**, 39, 385.



R ¹	R ²	R ³	Compuesto
OMe	OMe	OMe	Colchicina
OMe	OMe	SMe	Tiocolchicina
-O-CH ₂ -O-		OMe	Cornigerina



Muchos de los moduladores de MDR no son útiles en terapéutica, debido a que presentan determinados problemas, como concentraciones plasmáticas demasiado bajas para lograr una

inhibición efectiva de P-170, vida media excesivamente corta y efectos secundarios significativos debidos a los efectos farmacológicos propios de los moduladores (efectos cardíacos, inmunosupresión, nefrotoxicidad, etc.). Además debe tenerse en cuenta que la proteína P-170 no sólo se expresa en tejidos tumorales, sino también en tejidos normales.⁶⁵ Sin embargo, actualmente hay puestas bastantes esperanzas en los análogos de ciclosporina, como SDZ 280-446 y el valsopodar PSC-833.^{66,67,68,69} Ambos compuestos son capaces de sensibilizar células resistentes a taxol a concentraciones más bajas que las que se necesitarían con verapamilo, además de ser menos tóxicos para la célula.⁷⁰ Otro fármaco que ha despertado mucho interés últimamente es LY 335979, capaz de revertir completamente la resistencia a vinblastina, doxorubicina, etopósido y taxol a concentración 0,1 μ M. Aparentemente este compuesto carece de interacciones farmacocinéticas con los agentes antitumorales que se coadministran con él. Los compuestos de este tipo, que carecen de actividad farmacológica inicial y que poseen alta afinidad por la proteína P-170, se han designado como "quimiosensibilizadores de segunda generación".⁷¹

Los mecanismos de actuación de cada tipo de quimiosensibilizador aún no se conocen completamente, en parte debido a que estos compuestos tienen diferentes efectos en la fisiología celular, y a menudo porque ellos mismos son citotóxicos. Dada la enorme variedad estructural de sustratos e inhibidores, la proteína P-170 debe poseer múltiples lugares de enlace. Parece ser que algunos moduladores de MDR como verapamilo, quinidina, y nifedipino se unen al mismo sitio de la P-170 que la vinblastina, daunomicina y quizá otros fármacos citotóxicos, interfiriendo así en el transporte de estos fármacos. Sin embargo, no está claro que todos los moduladores de MDR lo hagan por competición directa. Parece ser que el sexto dominio de transmembrana⁷² y los aminoácidos 61, 64 y 65, situados en el primer dominio de transmembrana,^{73,74} desempeñan un papel importante en la especificidad de los sustratos y en la sensibilidad a los agentes reversores de MDR. Al parecer, la proteína P-170 contiene dos

⁶⁵ Tsuruo, T.; Tomida, A.; *Anti-Cancer Drugs*, **1995**, 6, 213.

⁶⁶ Twentyman, P. R.; Bleehen, N. M.; *Eu. J. Cancer*, **1991**, 27, 1639.

⁶⁷ Emmer, G.; Grassberger, M. A.; Schulz, G.; Boesch, D.; Gavériaux, C.; Loor, F.; *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 1918.

⁶⁸ Yuen, A. R.; Silic, B. Y.; *J. Clin. Oncol.*, **1994**, 12, 2453.

⁶⁹ Jiang, X. R.; Kelsey, S. M.; Wu, Y. L.; Newland, A. C.; *Brit. J. Haematol.*, **1995**, 90, 375.

⁷⁰ Jachez, B.; Nordman, R.; Loor, F.; *J. Natl. Cancer Inst.*, **1993**, 85, 478.

⁷¹ Raderer, M.; Scheithauer, W.; *Cancer*, **1993**, 72, 3553.

⁷² Jian-Feng, M.; Grant, G.; Meetera, P. W.; *Mol. Pharmacol.*, **1997**, 51, 922.

⁷³ Taguchi, Y.; Morishima, M.; Komano, T.; Ueda, K.; *Febs Lett.*, **1997**, 413, 142.

⁷⁴ Taguchi, Y.; Kino, K.; Morishima, M.; Komano, T.; Kane, S. E.; Ueda, K.; *Biochemistry*, **1997**, 36, 8883.

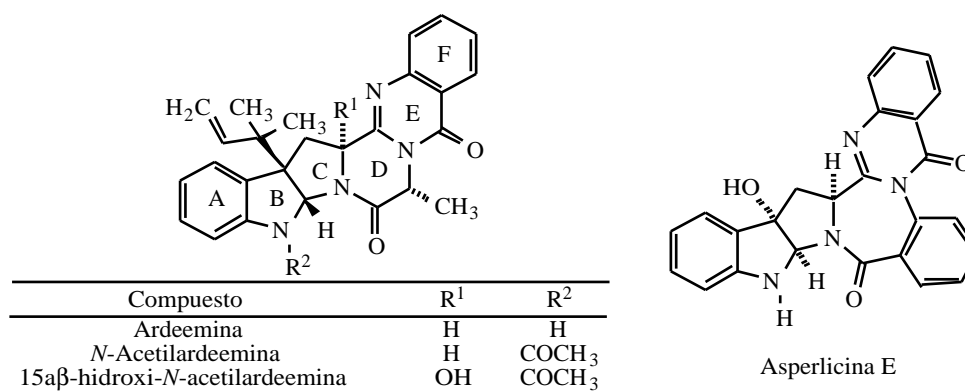
lugares distintos a los que se unen los sustratos y los inhibidores, y estos sitios interaccionan de forma cooperativa. Por ejemplo, la indolizinsulfona SR 33557 interacciona en un lugar distinto, pero relacionado alostéricamente con el lugar de unión de los alcaloides de la *Vinca*.⁷⁵ También existen estudios que sugieren que algunos de estos agentes son inhibidores competitivos de la bomba de transporte dependiente de ATP.⁷⁶

⁷⁵ Martin, C.; Berridge, G.; Higgins, C. F.; Callaghan, R.; *Br. J. Pharmacol.*, **1997**, 122, 765.

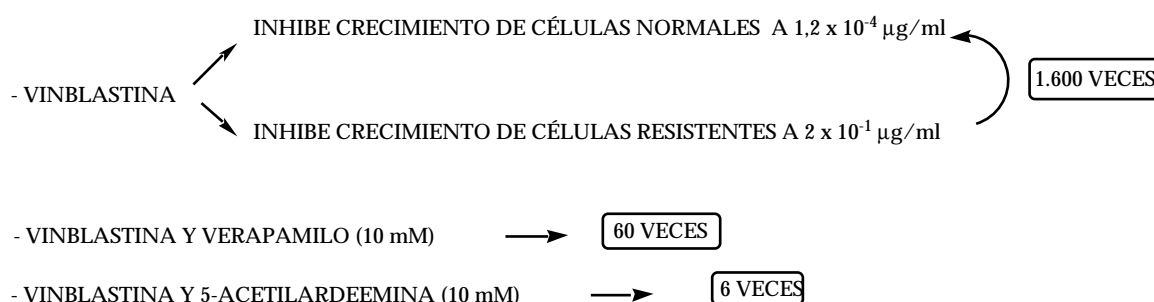
⁷⁶ Horio, M.; Gottesman, M. M.; Pastan, Y.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **1988**, 85, 3580.

1.3.- *N*-Acetilardeemina como cabeza de serie en la búsqueda de inhibidores de glicoproteína P-170

En 1993, se aisló una pequeña familia de alcaloides peptídicos de una cepa de *Aspergillus fischerii*, variedad *brasiliensis*.⁷⁷ Estos compuestos recibieron el nombre de ardeeminas y eran novedosos estructuralmente, aunque están estrechamente emparentados con otros productos naturales, especialmente con la asperlicina E.⁷⁸ Sus estructuras se determinaron mediante estudios espectroscópicos, y fueron confirmadas a través de un estudio de difracción de rayos X de la *N*-acetilardeemina.



Aunque la ardeemina fue inactiva, su *N*-acetil derivado mostró actividad como reversor de MDR,⁷⁹ potenciando la citotoxicidad de la vinblastina en células KBV-1 resistentes⁸⁰ La *N*-acetilardeemina fue diez veces más efectiva como quimiosensibilizante de células KBV-1 que el verapamilo:



⁷⁷ Hochlowski, J. E.; Mullally, M. M.; Spanton, S. G.; Whittern, D. N.; Hill, P.; McAlpine, J. B., *J. Antibiot.* **1993**, 46, 380.

⁷⁸ Houck, D. R.; Ondeyka, J.; Zink, D. L.; Inamine, E.; Goetz, M. A.; Hensens, O. D., *J. Antibiot.* **1988**, 41, 882.

⁷⁹ Karwowski, J. P.; Jackson, M.; Rasmussen, R. R.; Humphrey, P. E.; Poddig, J. B.; Kohl, W. L.; Scherr, M. H.; Kadam, S.; McAlpine, J. B., *J. Antibiot.* **1993**, 46, 374.

⁸⁰ You, M.; Wickramaratne, D. B. M.; Silva, G. L.; Chai, H.; Chagwedera, T. E.; Farnsworth, N. R.; Cordell, G. A.; Kinghorn A. D.; Pezutto, J. M.; *J. Nat. Prod.*, **1995**, 58, 598.

Este nivel de actividad es comparable al de los inhibidores más potentes de MDR, por lo que la *N*-acetilardeemina puede considerarse un buen punto de partida para un estudio destinado a la obtención de reversiones de MDR. Estudios de otros miembros de nuestro grupo paralelos al presente han puesto de manifiesto que el fragmento *DEF* de la ardeemina parece ser el responsable de su actividad reversora de MDR, ya que derivados de dicho fragmento han mostrado buena actividad,⁸¹ mientras que derivados del sistema *ABCD* han resultado inactivos.⁸² Esta conclusión ha sido confirmada independientemente por otros investigadores.⁸³

⁸¹ Méndez-Vidal, C.; Quesada, A. R. *Cancer Lett.* **1998**, *132*, 45.

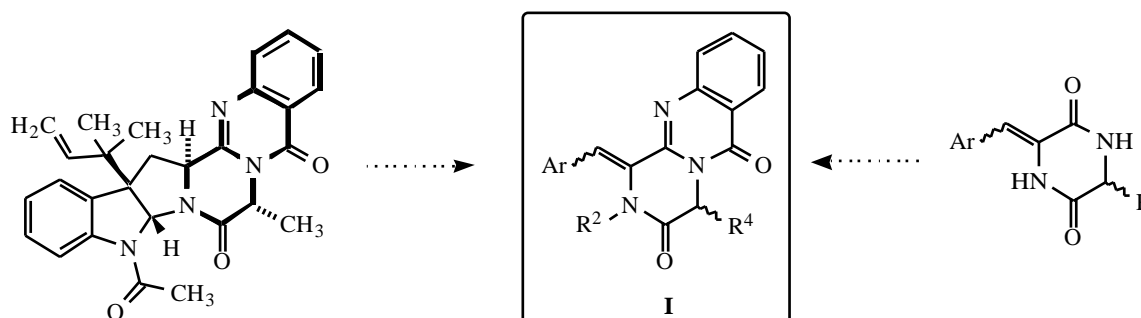
⁸² Caballero, E. Tesis doctoral. Universidad Complutense, Enero de 1999.

⁸³ Depew, K. M.; Marsden, S. P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11953.

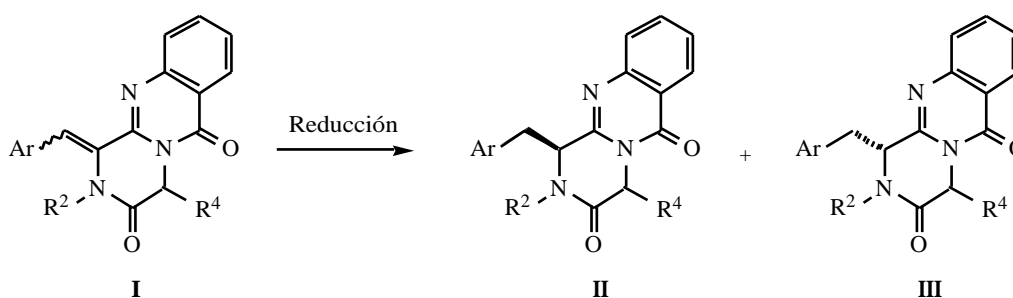
1.4.- Objetivos de nuestro trabajo

Dentro de un proyecto más amplio encaminado a la síntesis de análogos de ardeemina, nuestro trabajo se ha centrado en los siguientes objetivos:

a) Preparación de 1-arilmetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas **I**, que, según se ha mencionado en el apartado 1.3, contienen el fragmento activo de la ardeemina (anillos *DEF*) y, por otra parte, contienen también una subestructura de arilmetilpirazinadiona. Este último sistema, por sí solo, presenta también actividad anti-MDR.⁸⁴



b) Estudio de la reducción de los compuestos **I**, que presumiblemente debe conducir a los derivados *cis* disustituidos **II** con preferencia sobre los *trans* **III**. Esta parte de nuestro trabajo se planteó para complementar los estudios sobre alquilación en C-1 de derivados del sistema no sustituido de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, que realizan paralelamente otros miembros de nuestro grupo:⁸⁵



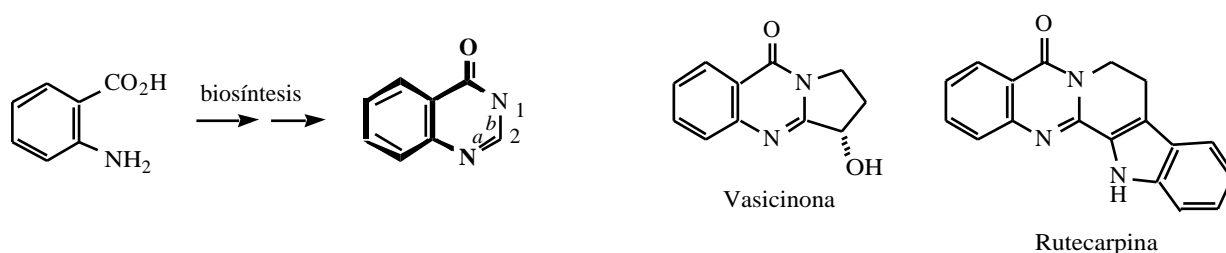
⁸⁴ a) Bryans, J.S.; Latham, C. J.; Brocchini, S. J., *British Patent Application* 9402809.0 (14 February **1994**). b) Brocchini, S. J., Bryans, J.S.; Latham, C. J.; Folkes, A. J., *British Patent Application* 9402805.7 (14 February **1994**).

⁸⁵ a) Martín-Santamaría, S.; Buenadicha, F. L.; Espada, M.; Söllhuber, M. M.; Avendaño, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 52, 6424. b) Martín-Santamaría, S.; Espada, M.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1755; c) Heredia, M. L.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1987.

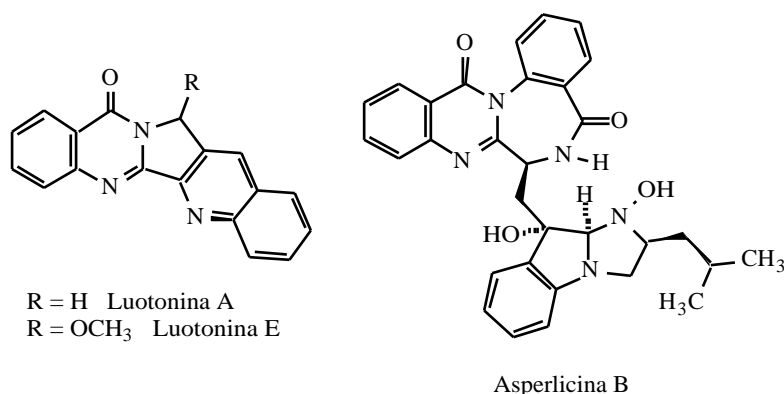
**2.- Condensación de *N*-alquilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-
3,6-dionas con aldehídos**

2.1.- Antecedentes bibliográficos acerca de la síntesis de derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona

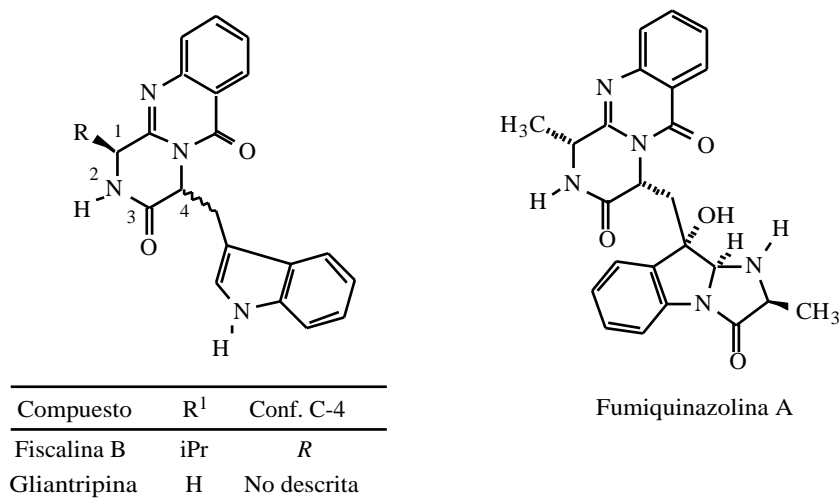
Las estructuras de heteroareno[2,1-*b*]quinazolina proceden biosintéticamente del ácido antranílico y son relativamente frecuentes en productos naturales. Pueden citarse, por ejemplo, derivados de condensación con anillos de pirrol, como la vasicinona,¹ de β -carbolina, como la rutecarpina y alcaloides relacionados,² de quino[3,4-*b*]pirrol, como las luotoninas,³ y de 1,4-azepina, como las asperlicinas.⁴



- ¹ Aislamiento y estructura: Mehta D. R., Naravane J. S., Desai R. M., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 445. Configuración absoluta: Joshi B. S., Newton M. C., Lee D. W., Barber A. D., Pelletier S. W., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 25. Síntesis total: Eguchi S., Suzuki T., Okawa T., Matsushita Y., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7316.
- ² Aislamiento y estructura: Kametani T., Higa T., Loc C. V., Ihara M., Koizumi M., Fukumoto K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6186. Síntesis total: a) Kametani T., Ohsawa T., Ihara M., Fukumoto K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 1978. b) Kametani T., Higa T., Fukumoto K., *Heterocycles*, **1976**, 4, 23.
- ³ a) Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Heterocycles* **1997**, 46, 541. b) Ma, Z. Z.; Hano, Y.; Nomura, T.; Chen, Y. J. *Heterocycles* **1999**, 51, 1883.
- ⁴ Liesch J. M., Hensens O. D., Springer J. P., Chang R. S. L., Lotti V. J., *J. Antibiotics*, **1985**, 58, 1638.



En relación con los objetivos de este trabajo, son especialmente importantes los sistemas de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona. Entre los derivados naturales de dicho sistema podemos citar la gliantripina,⁵ las fiscalinas⁶ y las fumiquinazolininas.⁷ Pueden encontrarse ejemplos de estructuras condensadas o espiránicas más complejas en las ardeerminas, ya mencionadas, la alantripinona⁸ y la espiroquinazolina:⁹



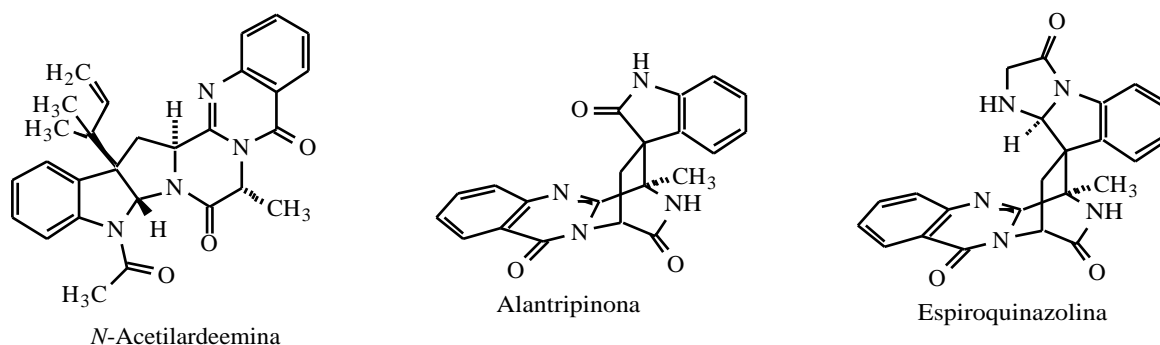
⁵ Penn, J.; Mantle, P. G.; Bilton, J. N.; Sheppard, R. N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1495.

⁶ a) Wong, S.-M.; Musza, L. L.; Kydd, G. C.; Kullnig, R.; Gillum, A. M.; Cooper, R. *J. Antibiotics* **1993**, *46*, 545. b) Fujimoto, H.; Negishi, E.; Yamaguchi, K.; Nishi, N.; Yamazaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1843.

⁷ a) Numata, A.; Takahashi, C.; Matsushita, T.; Miyamoto, T.; Kawai, K.; Usami, Y.; Matsumura, E.; Inoue, M.; Ohishi, H.; Shingu, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1621. b) Takahashi, C.; Matsushita, T.; Doi, M.; Minoura, K.; Shingu, T.; Kumeda, Y.; Numata, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2345.

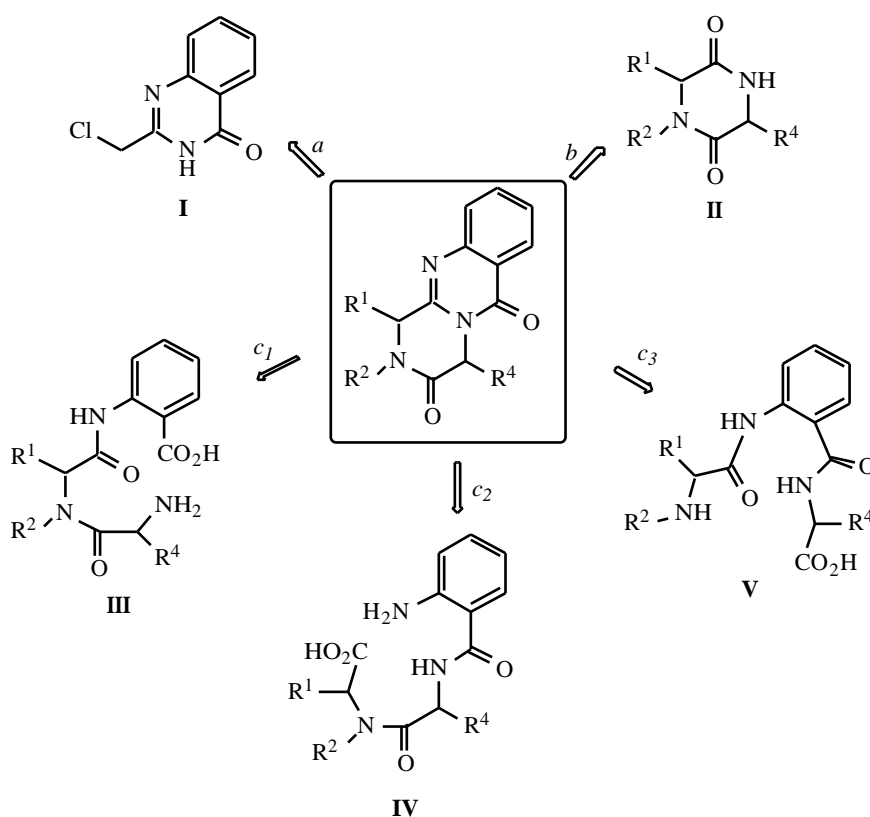
⁸ Larsen, T. O.; Frydenvang, K.; Frisvad, J. C.; Christophersen, C. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1154.

⁹ Barrow, C. J.; Sun, H. H. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 471.



La existencia de estos productos naturales ha estimulado el desarrollo de un número considerable de métodos sintéticos orientados a su preparación, que pueden clasificarse como sigue:

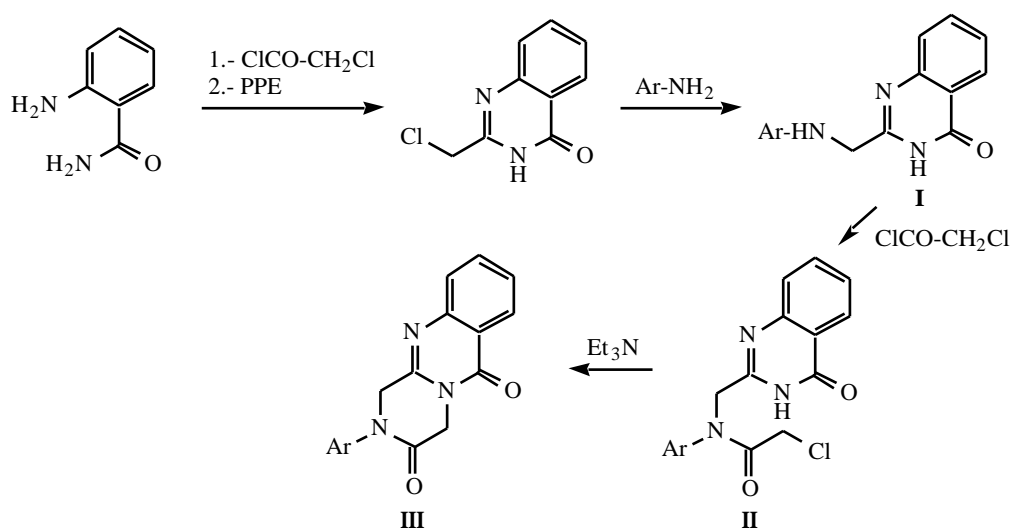
- Métodos que parten de derivados de la 4(3*H*)-quinazolinona (**I**).
- Métodos que parten de 2,5-piperazinadiona o sus derivados (**II**).
- Métodos que parten de precursores abiertos, que son tripéptidos que contienen una unidad de ácido antranílico. Este β -aminoácido puede ocupar en el tripéptido una posición C-terminal (**III**), una posición N-terminal (**IV**) o bien una posición intermedia (**V**) (esquema 2.1):



Esquema 2.1

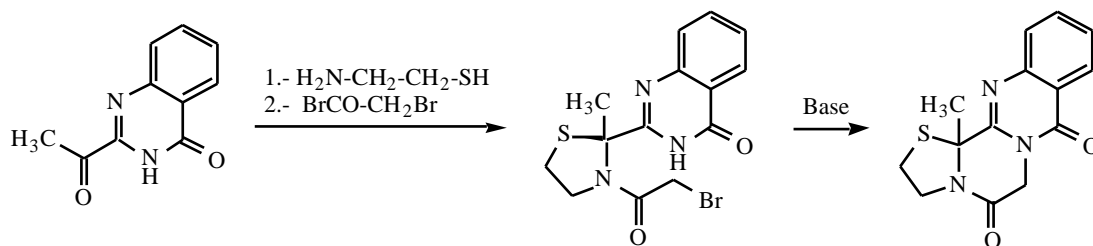
2.1.1.- Métodos que parten de 4(3*H*)-quinazolinonas.

La 2-clorometil-4(3*H*)-quinazolinona, obtenida en dos pasos a partir de la *o*-aminobenzamida, reacciona con anilinas para dar aminas de estructura **I**, que pueden acilarse con cloruro de cloroacetilo para dar los compuestos **II**, que se ciclan en medio básico a los sistemas tricíclicos **III** (esquema 2.2).¹⁰ Recientemente, se ha utilizado esta estrategia como base de una serie de estudios orientados a la síntesis de la espiroquinazolina.¹¹



Esquema 2.2

Una variante de este método, en la que se parte de la 2-acetil-4(3*H*)-quinazolinona, permite obtener derivados de condensación en la cara *a* del sistema (esquema 2.3).¹²



Esquema 2.3

2.1.2.- Métodos que parten de 2,5-piperazinadionas.

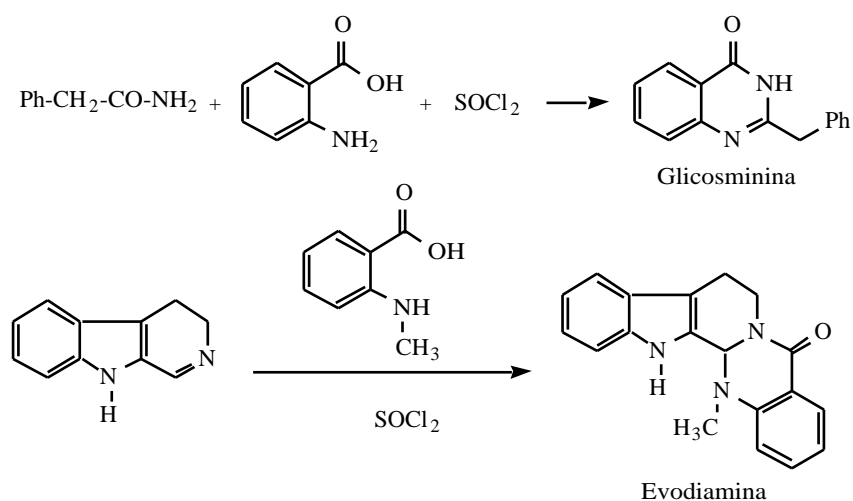
El grupo de Kametani ha descrito que el tratamiento de amidas o imidas con un intermedio obtenido por reacción entre el ácido antranílico y cloruro de tionilo proporciona sistemas de quinazolina. Por ejemplo, la reacción entre 2-fenilacetamida, ácido antranílico y cloruro de

¹⁰ Reddy, P. S. N.; Nagaraju, C. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 173.

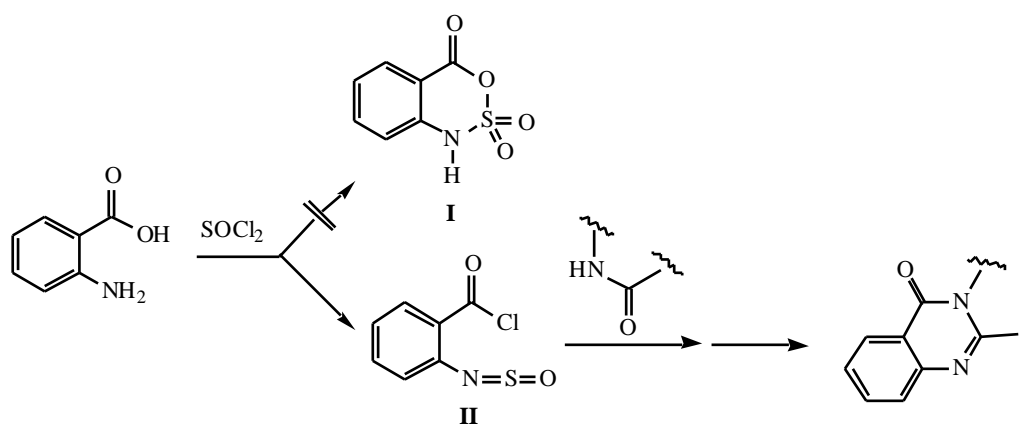
¹¹ Hart, D. J.; Magomedov, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2990.

¹² Kökösi, J.; Almási, J.; Podányi, B.; Fehér, M.; Böcskei, Z.; Simon, K.; Hermecz, I. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1851

tionilo proporcionó el producto natural glicosminina,¹³ y una secuencia análoga a partir de la 3,4-dihidro- β -carbolina y ácido *N*-metilantranílico condujo a la evodiamina¹⁴ (esquema 2.4). En una variante del método, se ha descrito que en algunos casos concretos resulta ventajoso reemplazar el producto de reacción entre el ácido antranílico y el cloruro de tionilo por anhídrido isatoico.¹⁵



El intermedio procedente de la reacción entre el ácido antranílico y el cloruro de tionilo se asignó inicialmente como el anhídrido de sulfonamida **I**. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que se trata del cloruro de 2-sulfinilaminobenzoílo **II**¹⁶:



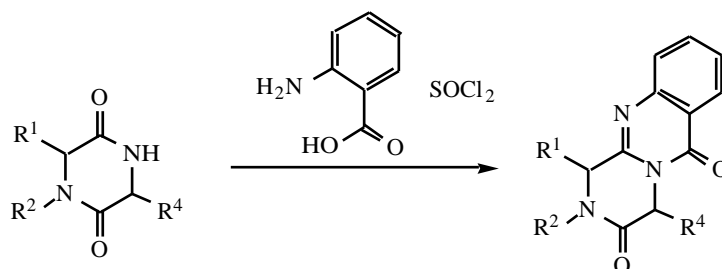
¹³ Kametani T., Higa T., Van Loc C, Ihara M., Fukumoto K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 2306.

¹⁴ Kametani T., Higa T., Van Loc C, Ihara M., Koizum M., Fukumoto K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6186.

¹⁵ a) Steiger W., Kappe T., Ziegler E., *Monatsh. Chem.*, **1969**, 100, 146. b) Kametani T., Ohsawa T., Ihara M., Fukumoto K., *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, 26, 1922.

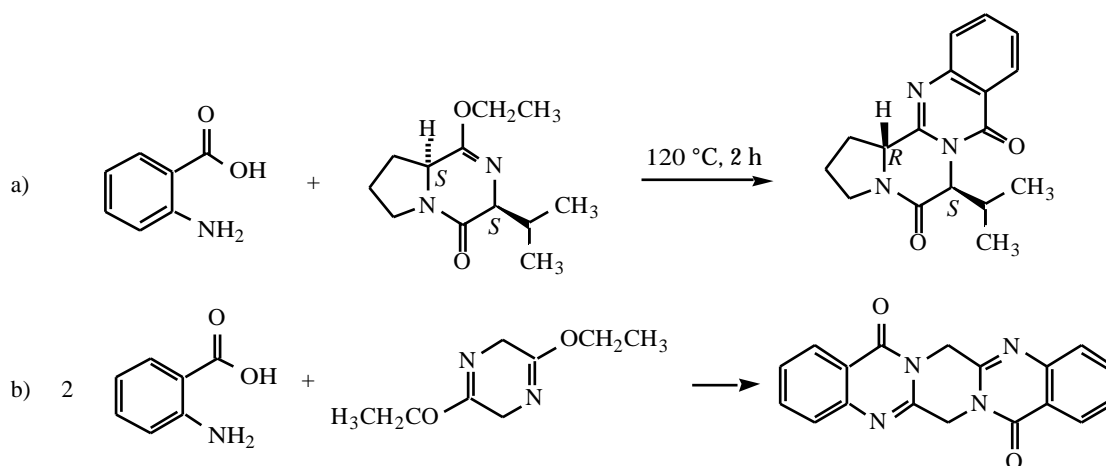
¹⁶ Garin J., Merino P., Orduña J., Tejero T., Uriel S., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3263.

Aplicando este método, puede plantearse la reacción entre una 2,5-piperazinadiona, ácido antranílico y cloruro de tionilo para dar un derivado de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (esquema 2.6). Aunque esta estrategia nunca ha sido llevada a la práctica, algunos de los métodos que expondremos a continuación están relacionados con ella.



Esquema 2.6

Puesto que una forma de mejorar los resultados del método de Kametani aplicado a amidas consiste en aumentar la nucleofilia del nitrógeno de amida por medio de su transformación en el correspondiente iminoéter, puede pensarse en aplicar esta modificación al caso de las piperazinadionas. Efectivamente, Rajappa y Advani¹⁷ han demostrado que el iminoéter obtenido a partir de la ciclo(L-Val-L-Pro) reacciona con el ácido antranílico y proporciona el correspondiente derivado de pirazino[2,1-*b*]quinazolina, con epimerización del estereocentro procedente de la prolina (esquema 2.7.a). También se ha demostrado que es factible realizar reacciones dobles a partir de éteres de bis-lactima (esquema 2.7.b).¹⁸ Nuestro grupo ha utilizado con frecuencia la reacción entre iminoéteres derivados de 2,5-piperazina-



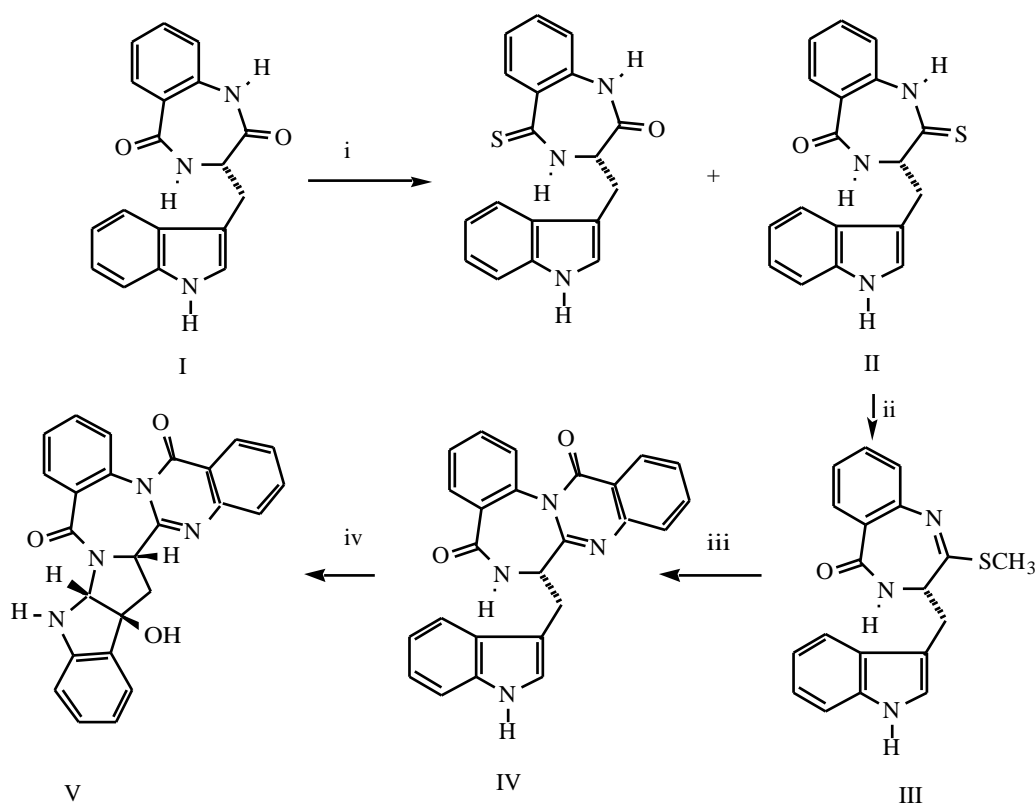
Esquema 2.7

¹⁷ a) Rajappa, S.; Advani, B. G., *Tetrahedron*, 1973, 29, 1299. b) Rajappa, S.; Advani, B. G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1974**, 2122.

¹⁸ Gompper R., Breitschaft W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 717.

dionas y ácido antranílico,¹⁹ así como reacciones análogas de piperazinadionas condensadas más complejas relacionadas con la ardeemina.²⁰

Los tioiminoéteres son también sustratos adecuados para la ciclocondensación con derivados del ácido antranílico. Por ejemplo, durante la síntesis del antagonista de colecistoquinina de origen natural de estructura **V**, se creó el sistema de 1,4-azepino[2,1-*b*]quinazolina por este procedimiento. La tioamida **II**, obtenida de forma no regioselectiva por tratamiento de la benzodiazepina **I** con el "dímero del sulfuro de la *p*-metoxi-feniltionofosfina" (reactivo de Lawesson),²¹ se transformó en el tioiminoéter **III** por metilación en condiciones de transferencia de fase. La reacción de **III** con antranilato de metilo condujo a **IV**, que finalmente se cicló a **V** en condiciones fotoquímicas²² (esquema 2.8).



Reactivos y condiciones: i. $(\text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{P}_2\text{S}_4$ (Lawesson). ii. ICH_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$. iii. *o*- $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{CH}_3$. iv. O_2 , Rosa bengala.

Esquema 2.8

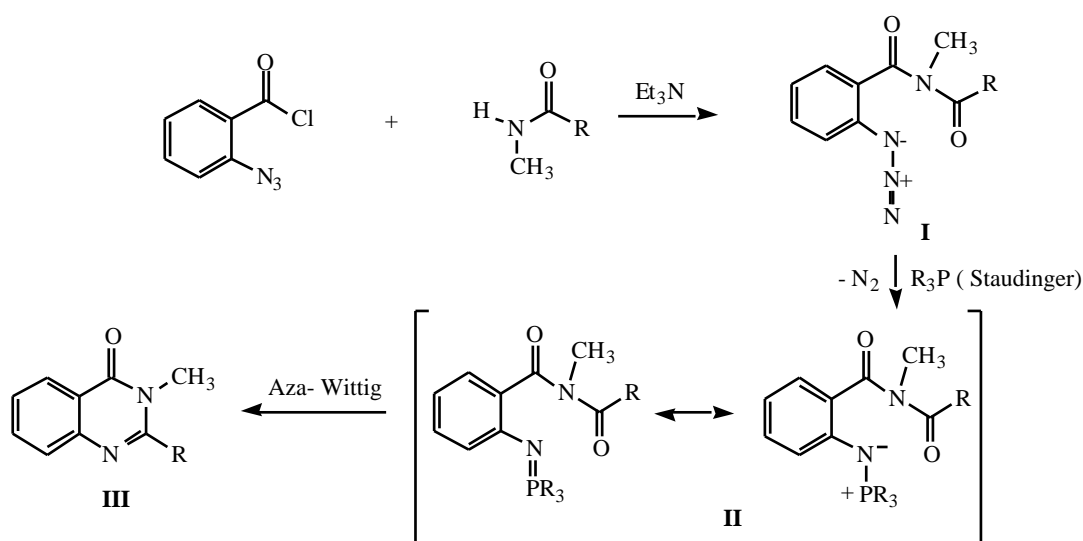
¹⁹ Sánchez, J. D.; Ramos, M. T.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 969.

²⁰ a) Caballero, E.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3025. b) Madrigal, A.; Grande, M. M.; Avendaño, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3515.

²¹ a) Scheibye S., Pedersen B. S., Lawesson S. O., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1978**, *87*, 223. b) Cava M. P., Levinson M. I., *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5061.

²² Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Pitzenbetger, S. M.; Homnick, C. F.; Spriger, J. P.; Freidinger, R. M., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1646.

Una aproximación alternativa a la síntesis del anillo de 4-quinazolinona se basa en el empleo de una reacción de tipo aza-Wittig para crear el doble enlace $N^1=C^2$ (método de Eguchi)²³. Así, el tratamiento de amidas con cloruro de *o*-azidobenzóilo en medio básico conduce a las azidas **I**. Su reacción con diversas fosfinas (reacción de Staudinger)²⁴ proporciona los λ^5 -fosfazenos (iminofosforanos) **II**, que no son aislados porque experimentan inmediatamente una reacción de tipo aza-Wittig intramolecular, convirtiéndose en los compuestos **III** (esquema 2.9):



Este método fue el adoptado por Danishefsky²⁵ para llevar a cabo las últimas etapas de la única síntesis total de la ardeermina publicada hasta la fecha (esquema 2.10). También se ha utilizado en una síntesis del enantiómero de la fumiquinazolina G²⁶ y de algunas de las asperlicinas²⁷ y otros productos naturales análogos a ellas.²⁸

²³ Takeuchi, S.; Hagiwara, S.; Eguchi, S., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6373.

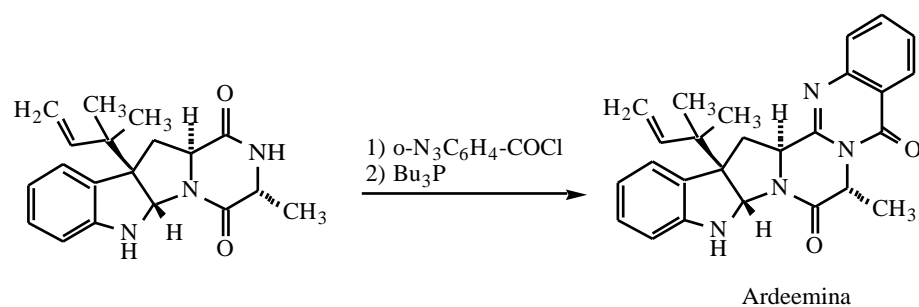
²⁴ No debe confundirse esta reacción con la reducción de azidas a aminas por tratamiento con fosfinas ni, por supuesto, con la adición [2 + 2] entre iminas y cetenas, debidas también a Staudinger. Como ejemplo reciente de aplicación de la reducción de Staudinger, ver: Pelkey E. T., Chang L., Gribble G. L., *Chem. Commun.*, **1996**, 1909.

²⁵ a) Marsden, S. P.; Depew, K. M.; Danishefsky, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 11143. b) Depew, K. M.; Marsden, S. P.; Zatorska, D.; Zatorski, A.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11953.

²⁶ He, F.; Snider, B. B. *Synlett* **1997**, 483.

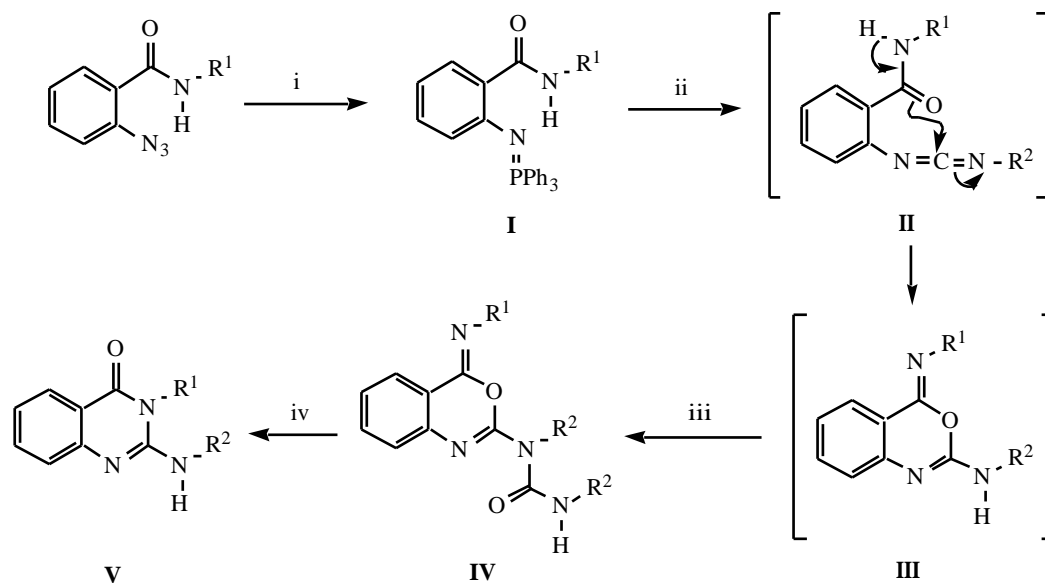
²⁷ He, F.; Foxman, B. M.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6417.

²⁸ Snider, B. B.; Busuyek, M. V. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3301.



Esquema 2.10

Un método relacionado que permite la preparación de quinazolinonas, aunque nunca se ha aplicado a la obtención de derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, consiste en la preparación de las carbodiimidas **II** por reacción aza-Wittig entre los iminofosforanos **I** e isocianatos²⁹. Estos intermedios, no aislables, evolucionan a las 4*H*-3,1-benzoxazin-4-iminas **IV**, que finalmente experimentan una transposición térmica a las 2-amino-4-quinazolinonas **V**, con pérdida de una molécula de isocianato (esquema 2.11). Recientemente se han aplicado técnicas de la síntesis de fase sólida a esta serie de reacciones, con vistas a su utilización en estudios de química combinatoria.³⁰



Reactivos y condiciones : i. PPh₃ (Staudinger). ii. R₂NCO (Aza-Wittig). iii. R₂NCO. iv. Δ

Esquema 2.11

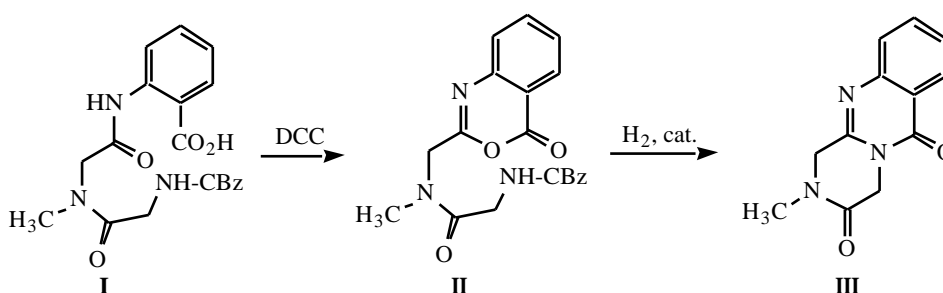
²⁹ Molina, P.; Alajarín, M.; Vidal, A.; Foces-Foces, M. C.; Hernández-Cano, F., *Tetrahedron*, **1989**, 45, 4263.

³⁰ Villalordo, J. M.; Obrecht, D.; Chucholowsky, A., *Synlett* **1998**, 1405.

2.1.3.- Métodos que parten de precursores abiertos

a) *Ácido antranílico como residuo C-terminal*

Se ha descrito, aunque no se han publicado los detalles,³¹ que la reacción de un tripéptido de tipo glicina-sarcosina-antranílico (**I**) con diciclohexilcarbodiimida conduce a un derivado de 1,3-oxazinona **II**, por ciclación del tautómero enol de la sustancia de partida. La desprotección de **II** en condiciones de hidrogenolisis proporciona el derivado de pirazino[2,1-*b*]quinazolina **III**, sin sustituir en sus posiciones 2 y 4 (esquema 2.12).



Esquema 2.12

b) *Ácido antranílico como residuo intermedio*

Wang y Ganesan han publicado una síntesis muy breve de la fumiquinazolina G, cuya etapa clave es la ciclación de la *N*-acilantranilamida **I** en presencia de trifenilfosfina, yodo y una amina terciaria.³² Posteriormente han preparado por esta ruta otros miembros sencillos de la familia, como la gliantripina, la fumiquinazolina F y la fiscalina B³³ y han demostrado la posibilidad de adaptarla a condiciones de fase sólida, para estudios de síntesis de análogos por técnicas de química combinatoria.³⁴ Otros grupos han aprovechado también el método para la obtención de algunas fumiquinazolinonas más complejas (A, B e I)³⁵ y de alcaloides que contienen sistemas de 4-quinazolinona condensados con heterociclos distintos a piperazina.³⁶

Inicialmente, Wang y Ganesan habían interpretado que la doble ciclación de **I** se iniciaba con su transformación en el derivado de quinazolina **II**, el cual proporcionaba la fumiquinazolina al desproteger el grupo amino en medio básico. Sin embargo, tanto el grupo de Snider³⁷ como el de Hart³⁸ han repetido la síntesis de la fumiquinazolina G de Ganesan,

³¹ Liberek, B.; Zarebski, J. en Brunfeldt, K. (ed.) Proc. 16th Eur. Pept. Symp., 1981, pág. 236. *Chem. Abstr.* **1982**, 97, 216690.

³² Wang, H.; Ganesan, A., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2432.

³³ Wang, H.; Ganesan, A., *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1022.

³⁴ Wang, H.; Ganesan, A., *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 186.

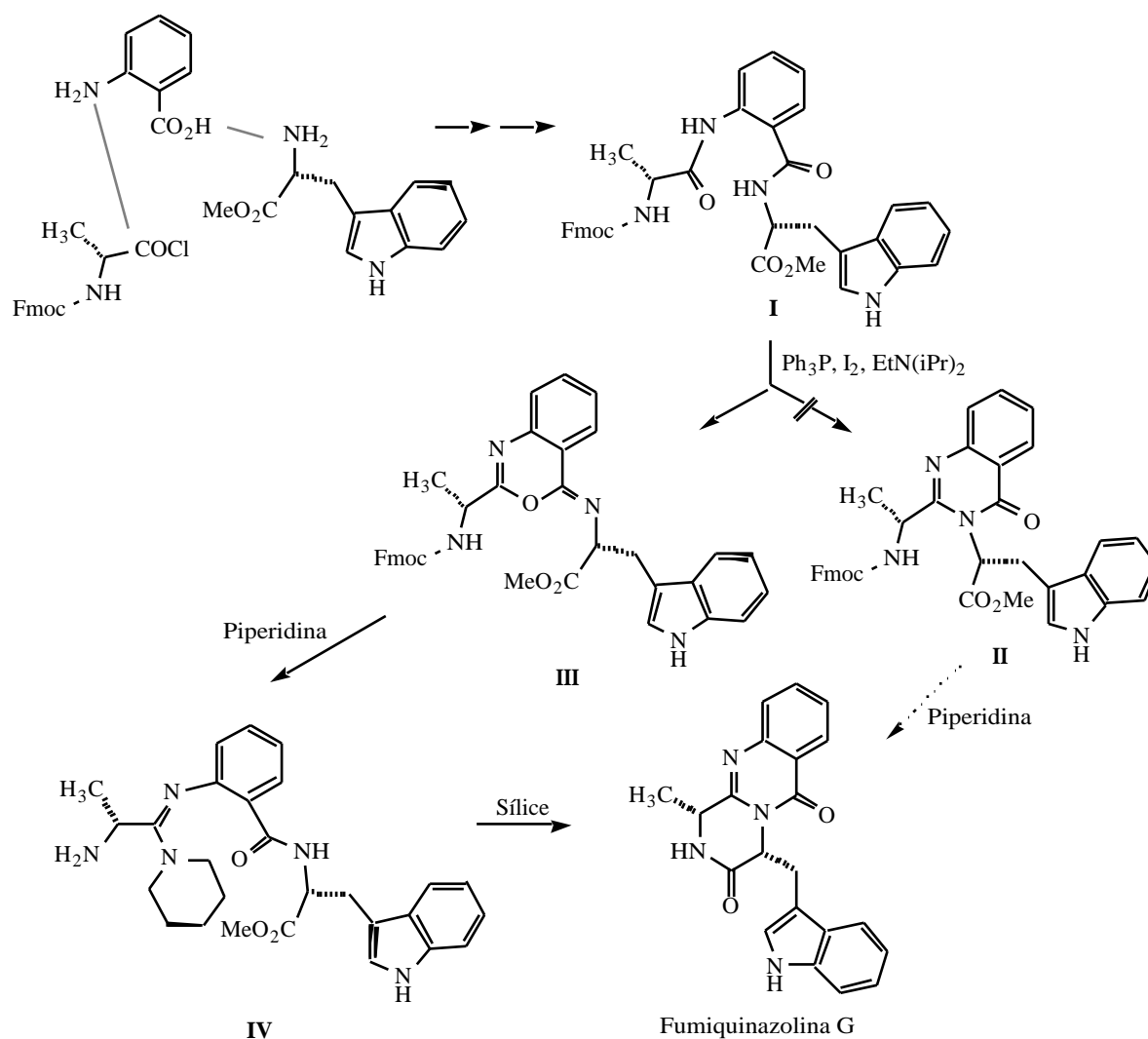
³⁵ Snider, B. B.; Zeng, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4103.

³⁶ Witt, A.; Bergman, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2784.

³⁷ He, F.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1397.

³⁸ Hart, D. J.; Magomedov, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 5429.

encontrando que la asignación de la estructura **II** es errónea. Snider ha estudiado con detalle el mecanismo de la reacción, demostrando que el producto de la ciclación inicial de **I** es la oxazina **III**, cuyo tratamiento con piperidina conduce a la amidina **IV**, que finalmente se transforma en la fumiquinazolina G durante la purificación cromatográfica sobre gel de sílice (esquema 2.13).



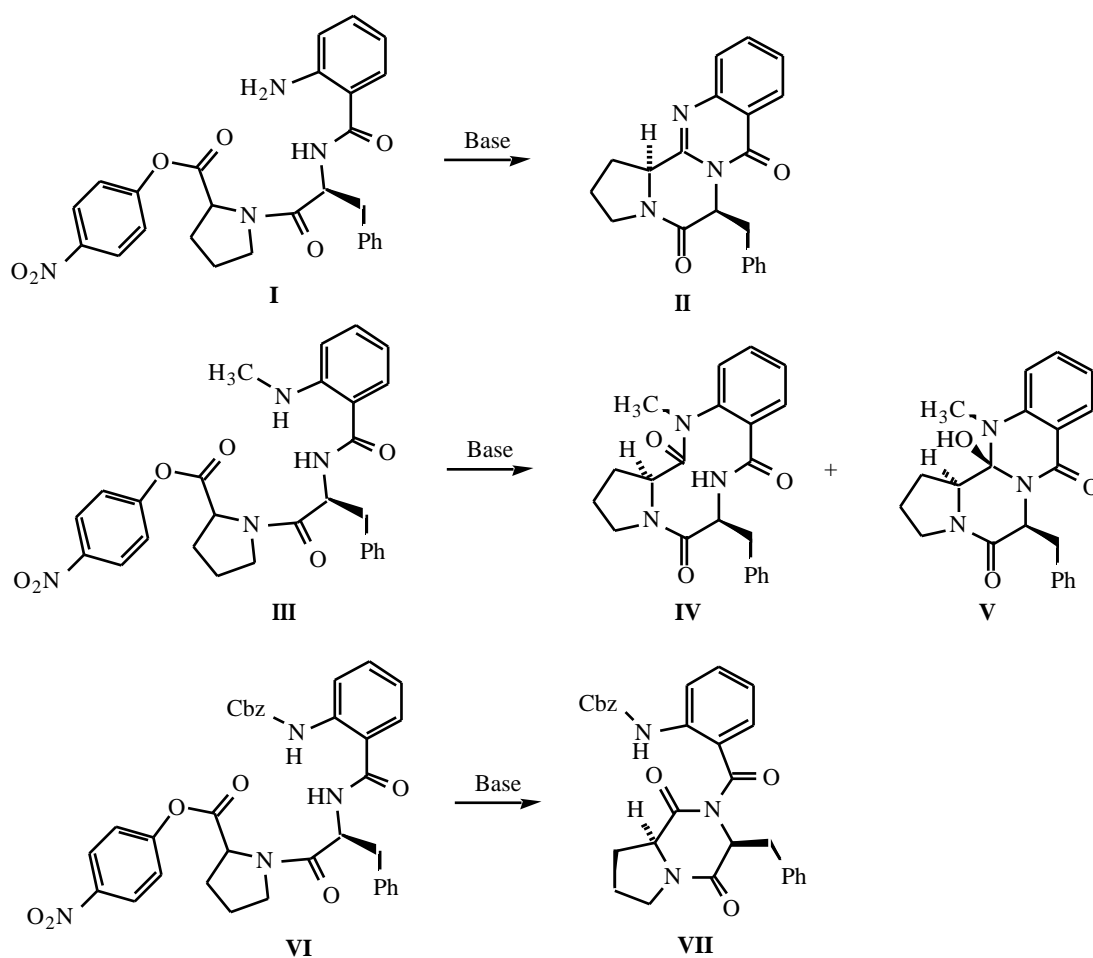
Esquema 2.13

c) Ácido antranílico como residuo *N*-terminal

Se ha investigado la ciclación en medio acuoso básico de varios tripéptidos de tipo antraniloil-fenilalanil-prolina, activados en su prolina *C*-terminal en forma de ésteres de *p*-nitrofenilo.³⁹ Los resultados obtenidos dependen del tipo de sustituyentes que existan sobre el nitrógeno del fragmento de ácido antranílico, y se resumen en el esquema 2.14. El compuesto no sustituido **I** condujo al compuesto tetracíclico **II**, derivado del sistema de pirazino[2,1-

³⁹ Pinnen, F.; Zanotti, G.; Lucente, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5201.

b]quinazolina-3,6-diona. Cuando se investigó la reacción análoga del *N*-metil derivado **III**, se obtuvo una mezcla del tripéptido cíclico **IV** y del compuesto **V**, procedente de un ataque nucleófilo intramolecular del nitrógeno de fenilalanina sobre el carbonilo de prolina; este resultado sugiere también cuál el orden en que tienen lugar las dos etapas de ciclación en la transformación **I** → **II**. Finalmente, cuando se disminuyó la nucleofilia del nitrógeno por introducción de un grupo benciloxycarbonilo (compuesto **VI**), se observó solamente la formación de la 2,5-piperazinadiona **VII**.



Esquema 2.14

2.2.- Preparación de compuestos de partida

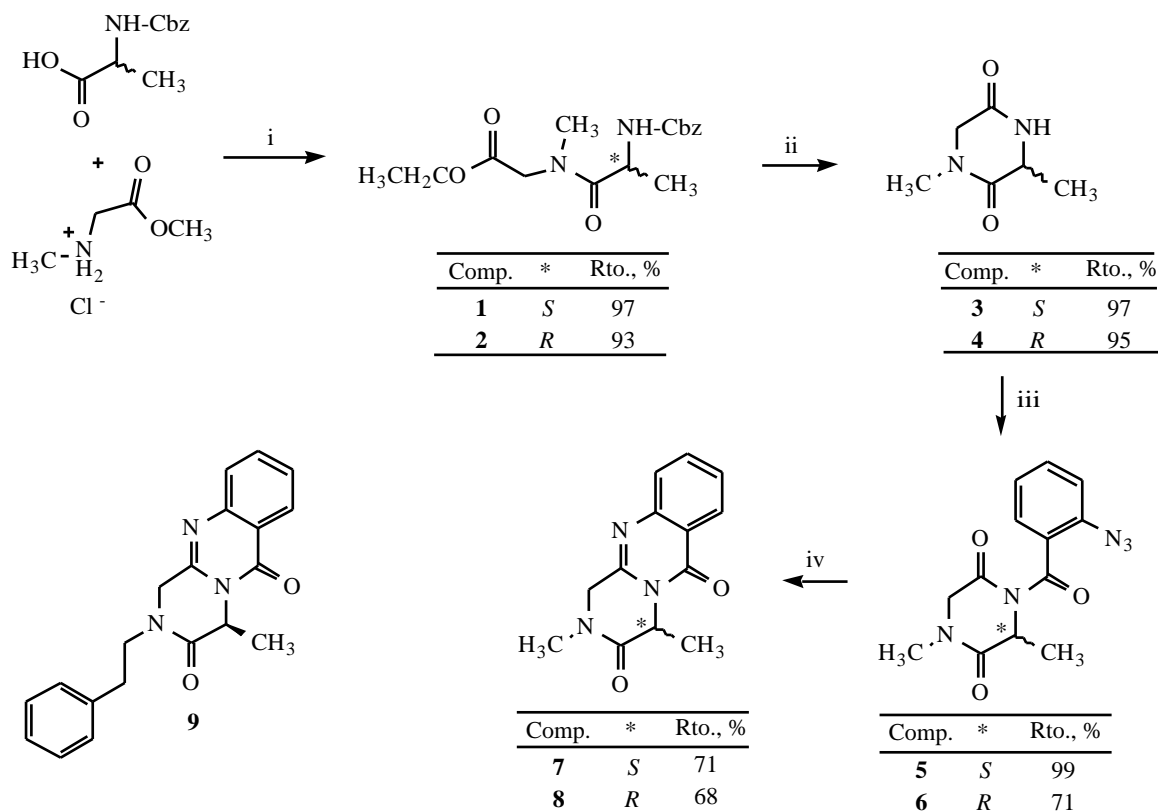
Se ha estudiado la reacción con aldehídos de tres derivados del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, concretamente los dos enantiómeros del *N*-metil derivado (compuestos **7** y **8**) y el (*S*)-*N*-fenetil derivado **9**. El compuesto **7** fue descrito por primera vez por Rajappa y Advani,⁴⁰ y ha sido utilizado por nuestro grupo en diversos estudios de reactividad.⁴¹ Debido al mal rendimiento del método bibliográfico, se ha puesto a punto un procedimiento alternativo para la preparación de **7** y su enantiómero **8**, que se basa en el método de Eguchi y se resume en el esquema 2.15. El tratamiento del éster etílico de la glicina con los dos enantiómeros de la *N*-benciloxicarbonilalanina, en presencia de *N*-etil-*N'*-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC),⁴² proporcionó los dipéptidos **1** y **2**, que se aislaron en forma de una mezcla de dos rotámeros en relación 5:1. La hidrogenación catalítica de **1** y **2** condujo directamente a las 2,5-piperazinadionas **3** y **4**. La *N*-acilación de **3** y **4** con el cloruro de *o*-azidobenzoílo (recientemente preparado a partir de ácido *o*-azidobenzoico y cloruro de tionilo) se llevó a cabo en presencia de hexametildisilazida potásica y condujo a los compuestos **5** y **6**. Finalmente, el tratamiento de éstos con tributilfosfina indujo una ciclación de tipo aza-Wittig, proporcionando los triciclos **7** y **8** con buen rendimiento global, mejorando considerablemente la síntesis de **7** descrita por Rajappa y Advani. El compuesto **9** fue obtenido a través de un método previamente descrito⁴³ (en el apartado 3.2 de esta memoria se describen nuestros estudios acerca de la mejora de dicha síntesis).

⁴⁰ Rajappa, B.; Advani, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 2122.

⁴¹ Algunos ejemplos: a) Martín-Santamaría, S.; Buenadicha, F. L.; Espada, M.; Söllhuber, M. M.; Avendaño, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6424. b) Martín-Santamaría, S.; Espada, M.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16795. c) Bartolomé, M. T.; Buenadicha, F. L.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 249. d) Fernández, M.; Heredia, M. L.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2777. e) Martín-Santamaría, S.; Espada, M.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1755. f) Martín-Santamaría, S.; Espada, M.; Avendaño, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7233. g) Sánchez, J. D.; Ramos, M. T.; Avendaño, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5731.

⁴² Sheehan, J. C.; Ledis, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 875.

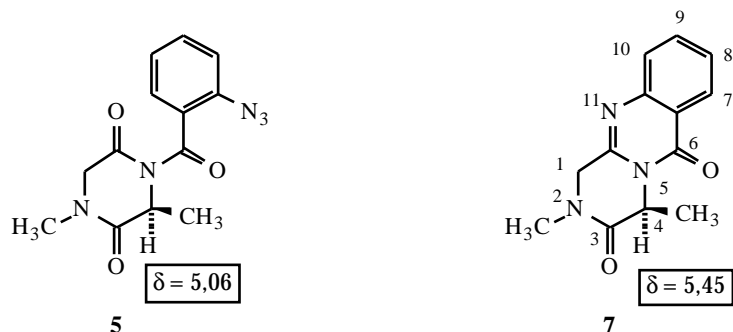
⁴³ Sánchez Cebrián, J. D. Tesis doctoral. Universidad Complutense, 2001.



Reactivos y condiciones: i. EDC, Et₃N, CH₂Cl₂; t. a., 16 h. ii. H₂, Pd/C 10%, MeOH, 16 h. iii. KHMDS, THF, *o*-N₃C₆H₅COCl, t. a., 16h. iv. PBu₃, tolueno, t. a., 16h.

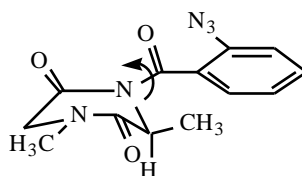
Esquema 2.15

La formación del sistema tricíclico de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona se caracteriza muy fácilmente por espectrometría de ¹H-RMN, debido a que la señal del protón vecino al sustituyente de su posición 4 experimenta un considerable desplazamiento hacia campo bajo con respecto al valor que presenta en las estructuras abiertas correspondientes:

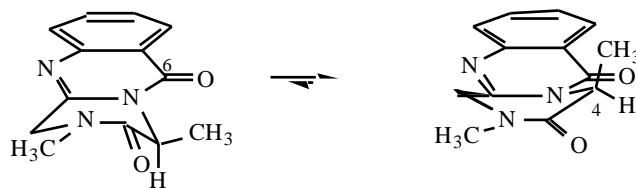


Este desplazamiento puede atribuirse a la rigidez del sistema tricíclico, que hace que si el sustituyente R es pseudoecuatorial, como en los derivados de piperazinadiona, exista una

interacción repulsiva entre dicho grupo y el carbonilo de la posición 6. Por tanto, se produce un cambio conformacional que ancla al grupo R en una disposición pseudoaxial y hace que el hidrógeno de la posición 4 sea coplanar con el carbonilo en C-6.



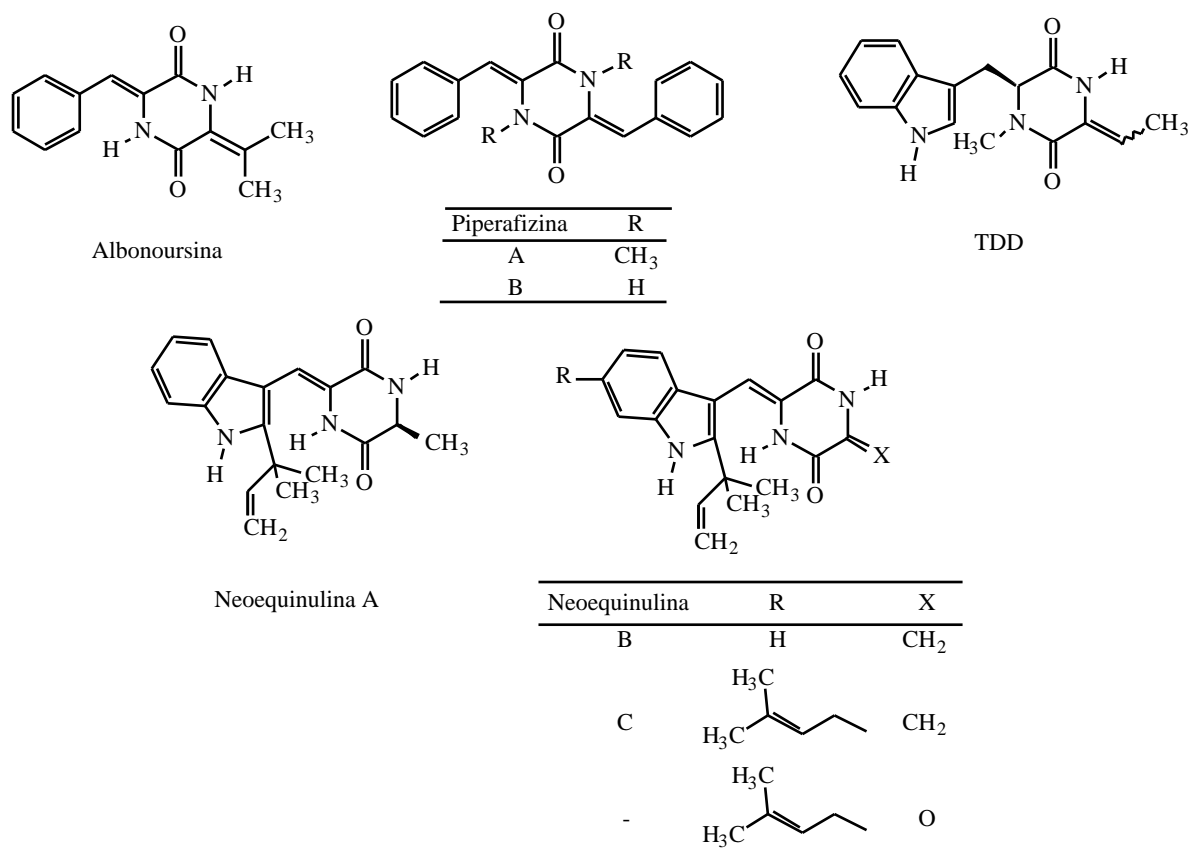
Compuesto 5



Compuesto 7

2.3.- Antecedentes bibliográficos acerca de la condensación de 2,5-piperazinadionas con aldehídos

Muchos productos naturales contienen subestructuras de alquiliden- o arilmetilen-2,5-piperazinadiona⁴⁴. Como ejemplos, pueden mencionarse la albonoursina,⁴⁵ las piperafizinas,⁴⁶ el TDD (Tryptophan Dehydro Debutyrine), un inhibidor de glutatión-*S*-transferasa,⁴⁷ y las neoequinulinas⁴⁸:



La síntesis de 3-alquiliden- o 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas puede plantearse a través de dos estrategias (esquema 2.16). La primera de ellas (método *a*) se basa en la desconexión

⁴⁴ a) Sammes, P. G.; *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **1975**, 33, 51. b) Shin., C. *Heterocycles*, **1983**, 20, 1407.

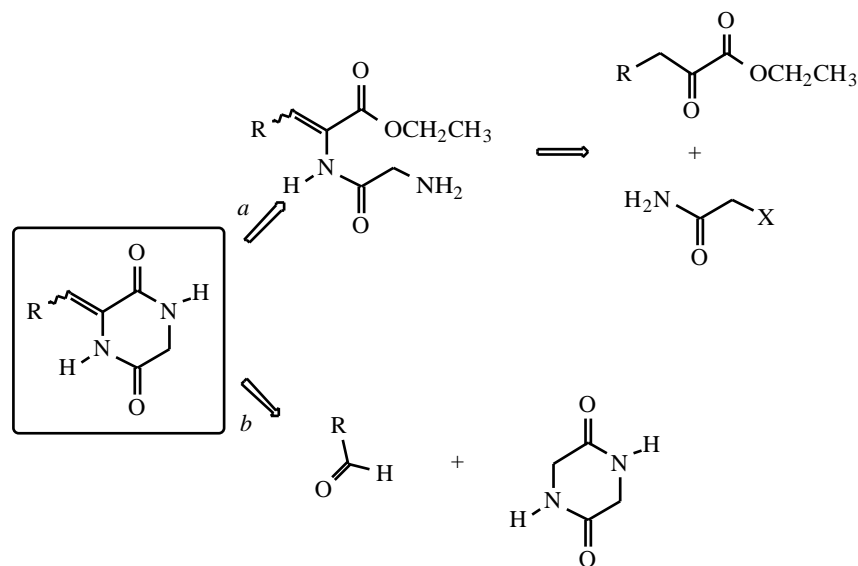
⁴⁵ a) Brown, R.; Kelley, C.; Wiberley, S. E. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 277. b) Fukushima, K.; Yawaka, K.; Arai, T. *J. Antibiot.* **1973**, 26, 175.

⁴⁶ Kamei, H.; Oka, M.; Hamagishi, Y.; Tomita, K.; Konishi, M.; Oki, T. *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1018.

⁴⁷ a) Aislamiento. Kakinuma, K.; Rinehart, K. L. *J. Antibiotics*, **1974**, 27, 733. b) Actividad biológica: Komagata, D.; Sawa, T.; Muraoka, Y.; Imada, C.; Okami, Y.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1992**, 45, 1117. c) Estudios acerca de su estructura y síntesis total: Santamaría, A.; Cabezas, N.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1173.

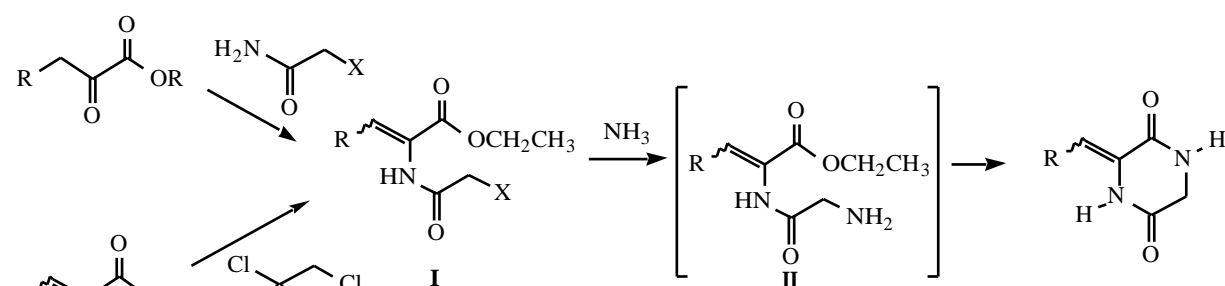
⁴⁸ Barbetta, M. G.; Casnati, G.; Pochini, A.; Silva, A. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4457.

sucesiva de los enlaces 1-2 y 3-4, y la segunda (método *b*) en la introducción del sustituyente alquilideno o arilmetileno sobre un sistema de 2,5-piperazinadiona por condensación aldólica:



Esquema 2.16

La primera de las estrategias se lleva a cabo en la práctica por reacción entre α -oxoésteres y α -haloamidas en medio ácido⁴⁹ o básico,⁵⁰ o bien por tratamiento de α -aminoésteres α,β -insaturados con cloruro de cloroacetilo.⁵¹ Estas reacciones conducen a los compuestos **I**, que por reacción con amoníaco en metanol se transforman directamente en las piperazinadionas deseadas, sin aislarse los intermedios **II** (esquema 2.17):



Esquema 2.17

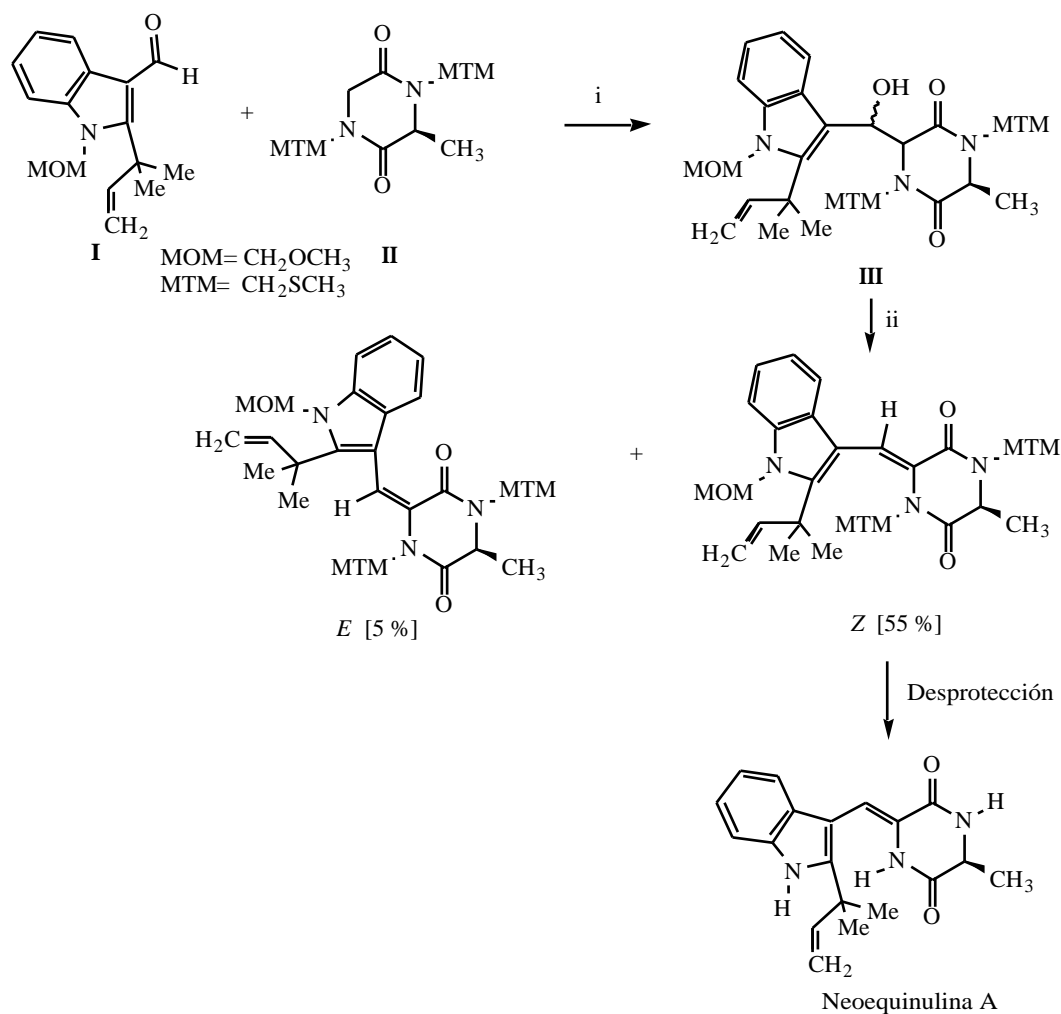
En cuanto a la segunda estrategia, se han descrito varios ejemplos de la reacción entre aldehídos y piperazinadionas 1,4-disustituidas, en las que la desprotonación de la posición

⁴⁹ Shin, C. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 1407.

⁵⁰ Shin, C.; Fujii, M.; Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *27*, 2499.

⁵¹ Shin, C.; Chigara, Y.; Masaki, M.; Ohta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 191.

vecina a carbonilo tiene lugar sin interferencia de grupos N-H ácidos. Por ejemplo, durante una síntesis de la neoequinulina⁵² se empleó una reacción del aldehído **I** con la 2,5-piperazinadiona **II**, obteniéndose el compuesto **III**, el cual, por tratamiento con cloruro de mesilo, condujo al producto de eliminación, preferentemente con configuración *Z* (esquema 2.18):



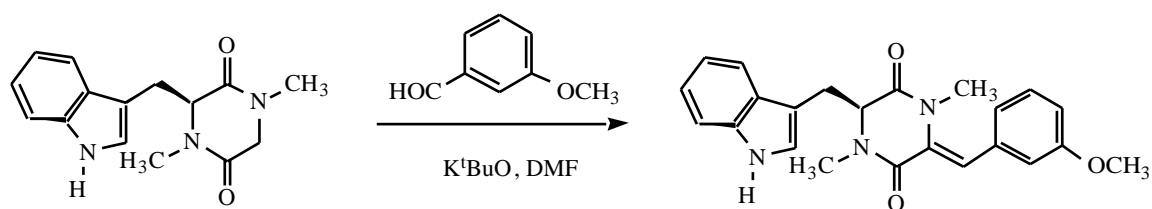
Reactivos y condiciones: i: LDA, THF, -78 ° C. ii. MsCl.

Esquema 2.18

Análogamente, durante la síntesis de los taxtominas A y B⁵³ se llevó a cabo una condensación entre una piperazinadiona 1,4-dimetilada (**I**) y un derivado de benzaldehído, empleándose *terc*butóxido potásico como base (esquema 2.19):

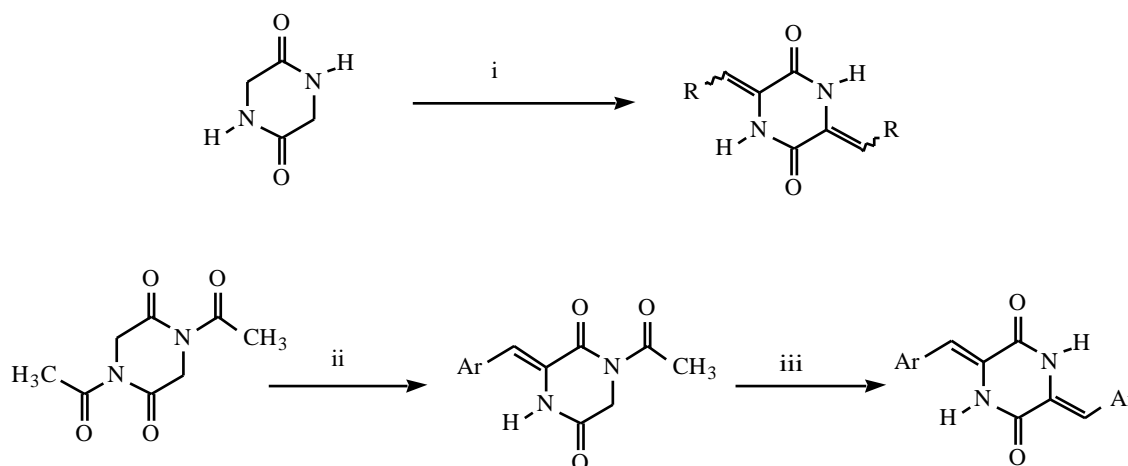
⁵² Nakatsuka, S.; Miyazaki, H.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2817.

⁵³ Gelin, J.; Mortier, J.; Moyrouds, J.; Chêne, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3474.



Esquema 2.19

La acetilación del átomo de nitrógeno vecino a la posición que debe experimentar la condensación aumenta la reactividad del sistema de 2,5-piperazinadiona, probablemente debido a un aumento de la acidez de los hidrógenos vecinos al acetilo. En su versión original,⁵⁴ este método consistía en tratar la 2,5-piperazinadiona con aldehídos en presencia de anhídrido acético y acetato sódico a alta temperatura. Actualmente se prefiere aislar las diacetilpiperazinadionas antes de tratarlas con el aldehído.⁵⁵ En cuanto a la base, la trietilamina en dimetilformamida tiene la ventaja de que permite controlar la reacción para obtener mono- o diarilmetilén derivados, aunque requiere temperaturas altas (esquema 2.20):



Reactivos y condiciones: i. RCHO, Ac₂O, NaOAc, 140 °C. ii. Ar'CHO, Et₃N, 130 °C.
iii. Ar'CHO, Et₃N, 130 °C.

Esquema 2.20

Buscando condiciones de reacción más suaves, Gallina y Liberatori^{56,57} encontraron que el empleo de *tert*butóxido potásico como base permite llevar a cabo la condensación a

⁵⁴ Sasaki, T. *Chem. Ber.*, **1921**, 54, 163.

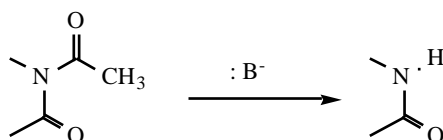
⁵⁵ Katritzky, A. R.; Fan, W. Q.; Szajda, M.; Li, Q. L.; Caster, K. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 591.

⁵⁶ Gallina, C.; Liberatori, A. *Tetrahedron*, **1973**, 1135.

⁵⁷ Gallina, C.; Liberatori, A. *Tetrahedron*, **1974**, 667.

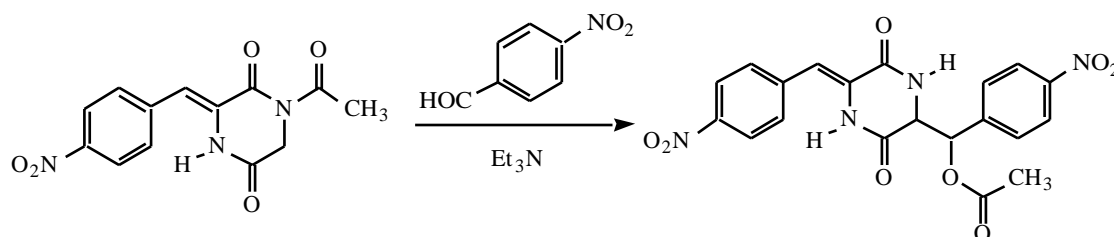
temperatura ambiente, tanto con aldehídos aromáticos como alifáticos, condiciones que han sido aprovechadas por otros muchos autores.⁵⁸

En cualquier caso, sea cual sea la base escogida, es importante seleccionarla de manera que sea poco nucleófila, para evitar la desacetilación del sustrato (esquema 2.21):



Esquema 2.21

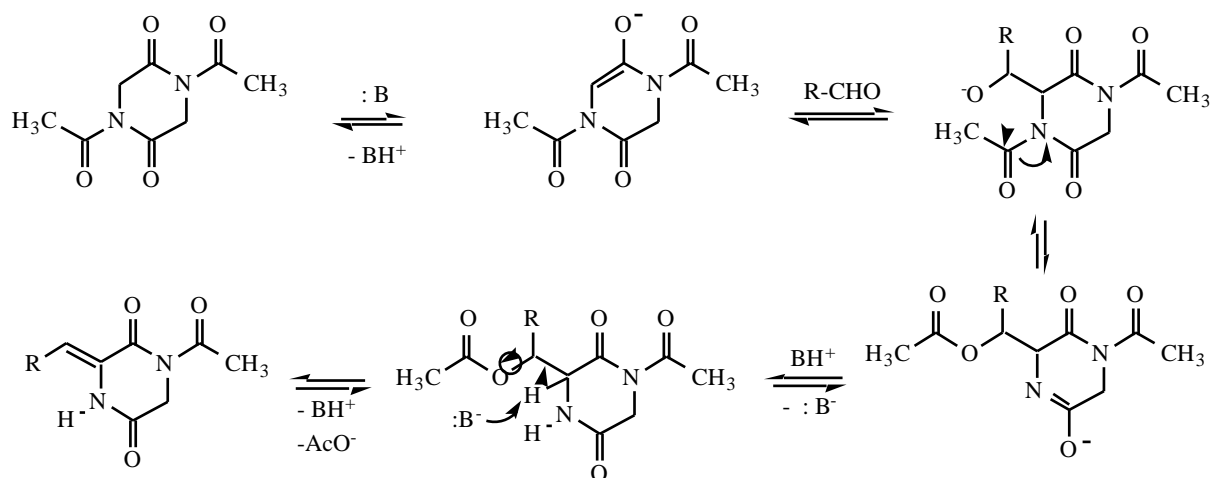
Una característica de la condensación entre piperazinas *N*-acetiladas y aldehídos es que la reacción aldólica implica la desacetilación del nitrógeno contiguo al carbono que se une al aldehído. Esta desacetilación la lleva a cabo probablemente el oxígeno del producto de adición aldólica, ya que en algunas ocasiones⁵⁷ se han aislado intermedios *O*-acetilados (esquema 2.22):



Esquema 2.22

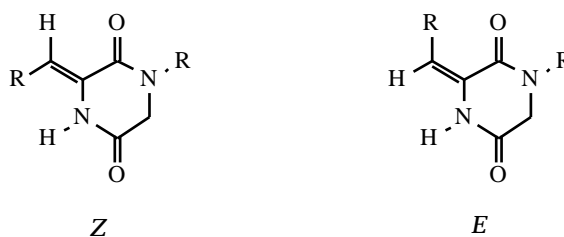
Sobre la base de estas observaciones, se ha propuesto⁵⁸ para la reacción el mecanismo resumido en el esquema 2.23, que supone una adición inicial del aldehído al metileno activo vecino al grupo acetilo (más ácido), seguida de transferencia de acilo intramolecular y eliminación. Incluso en el caso de que los dos primeros equilibrios sean desfavorables, la etapa de transferencia de acetilo intramolecular impulsa el proceso hacia la formación de los productos deseados. Esta asistencia a la reacción por parte del grupo *N*-acetilo explica que se pueda realizar la condensación en presencia de bases relativamente débiles, como la trietilamina, y también explica la regioselectividad del proceso a favor de la posición vecinas al grupo *N*-acetilo que se elimina.

⁵⁸ Por ejemplo: Fukuyama, F.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5196.



Esquema 2.23

Un último aspecto de interés de la reacción entre piperazinadionas acetiladas y aldehídos es la configuración del doble enlace exocíclico que se genera en la condensación aldólica. Los antecedentes bibliográficos indican que el empleo de aldehídos aromáticos conduce exclusivamente al isómero *Z*, mientras que con aldehídos alifáticos se obtienen también pequeñas cantidades del isómero *E*. Esto se atribuye⁵⁹ a un control termodinámico de la reacción, siendo más estable el isómero *Z* a causa de una menor interacción entre el grupo alquilo y el carbonilo:⁶⁰

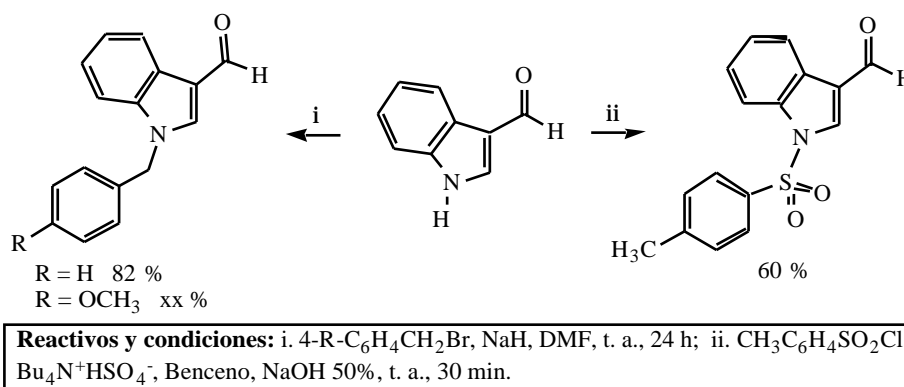


⁵⁹ Pines, S.; Karady, M.; Sletzing, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1762.

⁶⁰ Hemos realizado algunos cálculos de tipo MM2 que apoyan esta suposición.

2.4.- Reacción de *N*-alquilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas con aldehídos aromáticos

Nos planteamos el estudio de la condensación con diversos aldehídos aromáticos de los compuestos **7-9**, fácilmente accesibles por los procedimientos ya indicados. Utilizamos para ello una serie de derivados comerciales del benzaldehído, todos ellos portadores de grupos aceptores electrónicos. Además, buscando incrementar la analogía con la ardeemina, preparamos algunos derivados *N*-sustituidos del indol-3-carbaldehído, por tratamiento de este compuesto con los haluros apropiados, en presencia de hidruro sódico en dimetilformamida o en condiciones de transferencia de fase (esquema 2.24). Estos aldehídos se utilizaron en el estudio que ahora nos ocupa y en otros que se comentarán más adelante.



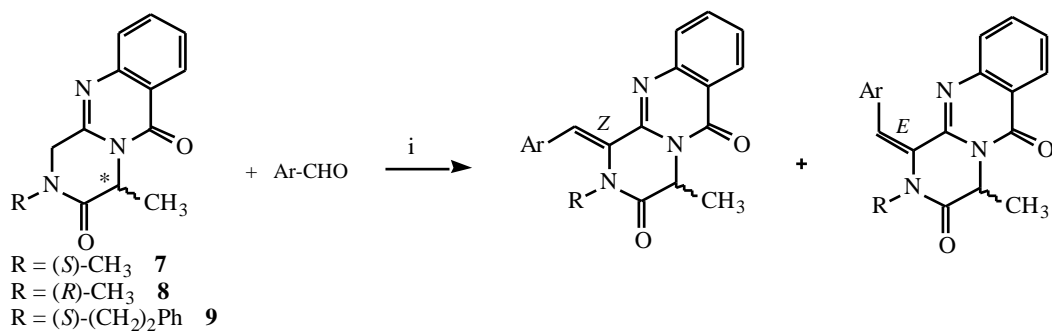
Esquema 2.24

Los resultados obtenidos en la reacción en presencia de *terc*butóxido potásico en dimetilformamida entre los compuestos **7**, **8** y **9** y los aldehídos ensayados se muestran en el esquema 2.25.⁶¹ Las tres principales características de la reacción son:

- a) Una elevada (pero no total) diastereoselectividad a favor del isómero *Z*.
- b) La racemización parcial del estereocentro en un grado que depende de la estructura del aldehído empleado, siendo menor para los más electrófilos.
- c) En uno de los experimentos, concretamente en el que se utilizó *p*-nitrobenzaldehído, se observa también la aparición de los compuestos **10** y **11**, que proceden de la oxidación de la posición 1 de la sustancia de partida **7**.

d) En la reacción entre el compuesto **7** y el *p*-metoxibenzaldehído, en la que se empleó un exceso de base superior al utilizado en otros casos, junto con los productos esperados **21a** y **21b**, se aislaron los compuestos **22a** y **22b**, en los que, además de la condensación aldólica,

⁶¹ La reacción entre **7** y el 4-clorobenzaldehído ha sido mencionada previamente en un trabajo anterior de nuestro grupo: Heredia, M. L. Tesis doctoral, Universidad Complutense, 2001.

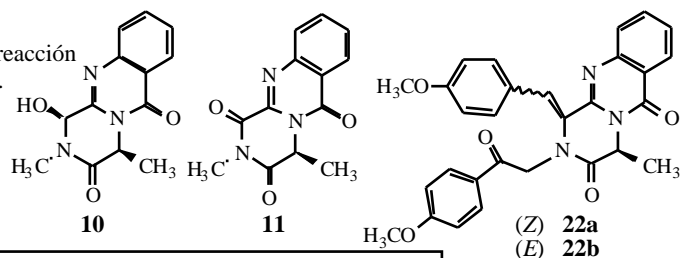


Ar	Config. *	R	Isómero Z		Isómero E	
			Compuesto	Rto., %	Compuesto	Rto., %
	<i>S</i>	CH ₃	12a	73	12b	26
	<i>R</i>	CH ₃	13a	45	13b	8
	<i>S</i>	(CH ₂) ₂ Ph	14a	48	14b	46
	<i>S</i>	CH ₃	15a	45	15b	22
	<i>S</i>	CH ₃	16a	71	16b	3 ^a
	<i>S</i>	CH ₃	17a	62	17b	23
	<i>S</i>	CH ₃	18a	87	18b	0
	<i>S</i>	CH ₃	19a	53	19b	38 ^b
	<i>S</i>	CH ₃	20a	26	20b	16
	<i>S</i>	CH ₃	21a	63	21b	16 ^c

^aJunto con un 3 % de **10** y un 10 % de **11**.

^bMedido por RMN en el producto bruto de reacción

^cJunto con un 12 % de **22a** y un 8 % de **22b**.



Reactivos y condiciones: i. KO^tBu, DMF, t. a., 16 h.

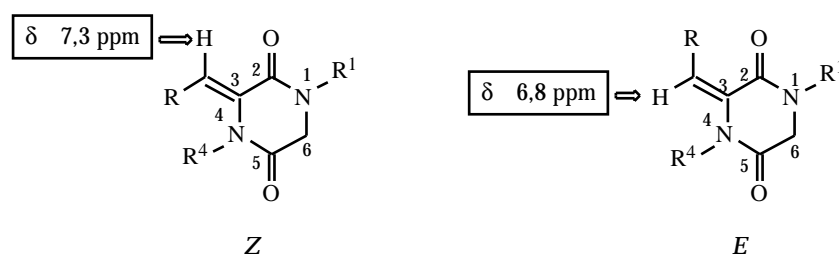
Esquema 2.25

ha tenido lugar la formación de un enlace carbono-carbono entre el grupo N^2 -metilo y el carbonilo del aldehído empleado

En las páginas siguientes realizaremos un comentario de los resultados resumidos en el esquema 2.25.

a) Configuración del doble enlace exocíclico

El criterio espectroscópico que se ha utilizado normalmente para asignar la configuración del doble enlace exocíclico en derivados de 3-alkil- o 3-arilmetilen-2,5-piperazinadiona ha sido el desplazamiento químico del protón vinílico, que en el isómero *Z* está desapantallado por el carbonilo adyacente. En estos compuestos, pueden considerarse como típicos valores de alrededor de 7,3 ppm para isómeros *Z*²¹ y 6,8 ppm para isómeros *E*.⁶²



Es de esperar que en los compuestos de tipo 1-arilmetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona se observe un efecto análogo. Efectivamente, los desplazamientos químicos de los protones vinílicos de los compuestos **12-22**, resumidos en la tabla 2.1, demuestran un comportamiento similar al de los derivados de piperazinadiona.

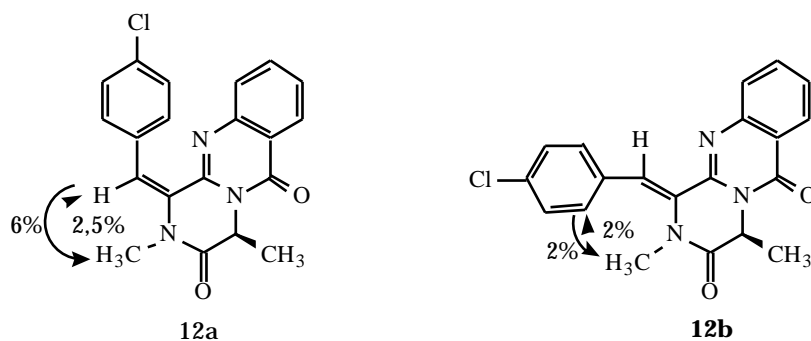
Tabla 2.1.- Desplazamiento químico de los protones vinílicos de los compuestos **12-22**

Isómeros <i>Z</i>		Isómeros <i>E</i>	
Compuesto	δ	Compuesto	δ
12a	7,42	12b	6,65
13a	7,42	13b	6,65
14a	7,26	14b	6,54
15a	7,21	15b	6,45
16a	7,51	16b	6,69
17a	7,38	17b	6,57
18a	7,40-7,32*	18b	--
19a	7,40-7,14*	19b	7,03
20a	7,37	20b	6,62
21a	7,40	21b	6,66
22a	7,37	22b	6,41

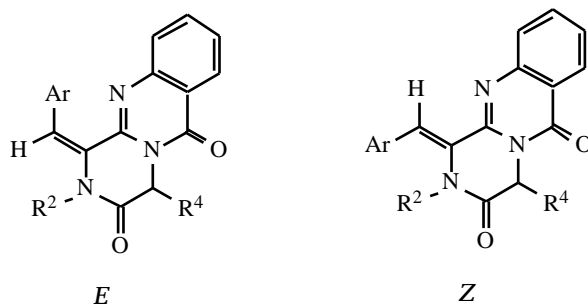
*Parte de un multiplete no asignado

⁶² Shin, C.; Hayakawa, M.; Mikami, K.; Yoshimura, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 863.

Para confirmar definitivamente la geometría del doble enlace exocíclico, llevamos a cabo un estudio de efectos NOE de los compuestos **12a** y **12b**, con los resultados que se resumen a continuación, y que confirman la asignación de la configuración del doble enlace llevada a cabo por otros métodos.



La obtención mayoritaria del isómero *Z* no puede explicarse en esta ocasión admitiendo que este compuesto es más estable que el isómero *E* como consecuencia de que en este último existe una interacción entre el grupo arilo y el sistema tricíclico, ya que en el isómero *Z* existe una interacción semejante entre el sustituyente R^2 y el grupo arilo:⁶³

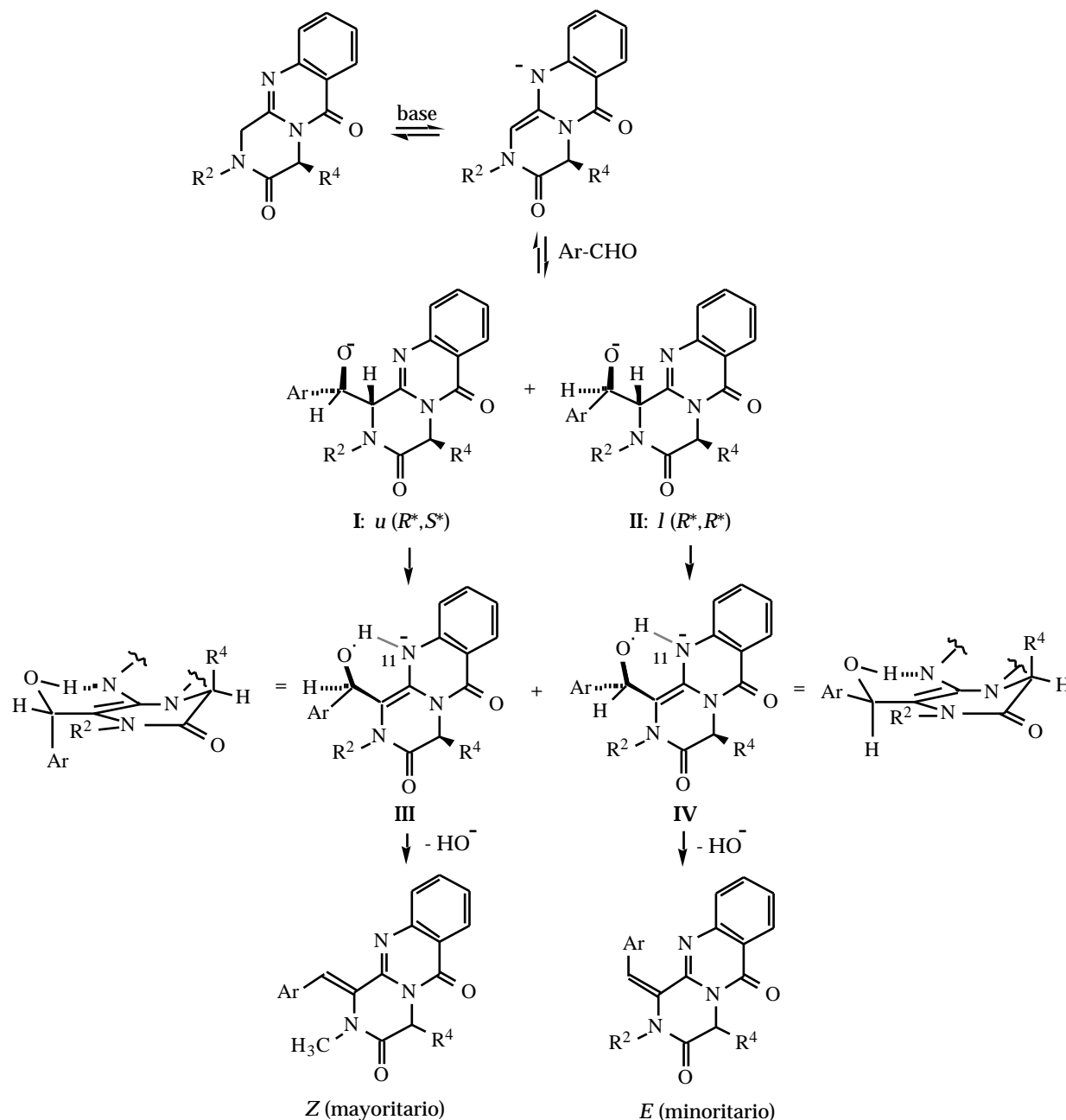


Al no existir asistencia por parte del grupo *N*-acetilo, en este caso el producto de la adición del anión del compuesto de partida al aldehído aromático son los dos aniones diastereoisómeros designados en el esquema 2.26 como **I** (R^*, S^*) y **II** (R^*, R^*), y que se han representado suponiendo que el ataque tiene lugar por la cara de la molécula opuesta al sustituyente R^4 . Debido a que en nuestros sustratos se dan las condiciones idóneas para un mecanismo $E1cB$ (mal grupo saliente, hidrógeno ácido en β),⁶⁴ es de suponer que estas especies evolucionen a los carbaniones **III** y **IV**, en los que ocurre la eliminación final, y que existirán mayoritariamente en las conformaciones que se representan en el esquema,

⁶³ De hecho, cálculos MM2 indican una mayor estabilidad para el isómero *E*, que resulta unas 1,8 kcal/mol más estable que el *Z*.

⁶⁴ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª ed., pág. 1310. John Wiley and Sons, 2001.

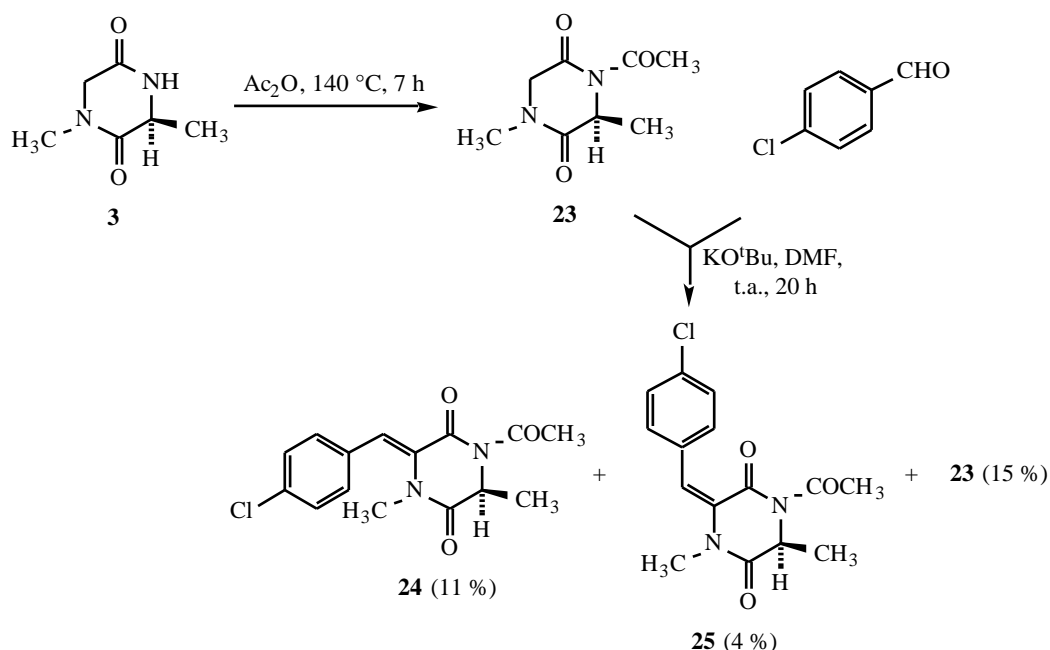
estabilizadas por un enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo y el nitrógeno 11 del sistema tricíclico. Como se observa, el intermedio **IV** que conduce al isómero *E* es menos estable que **III**, porque existe una interacción repulsiva entre el sustituyente R^2 y el grupo arilo, lo cual explica que el isómero *E* sea minoritario.



Esquema 2.26

El razonamiento anterior tendría que ser aplicable también a las reacciones de condensación de piperazinadionas *N*-alquiladas. Para comprobar la generalidad de la falta de estereoselectividad observada, llevamos a cabo el experimento resumido en el esquema 2.27,

consistente en acetilar la *N*-metil-2,5-piperazinadiona **3** para dar **23**, que se trató con 4-clorobenzaldehído en nuestras condiciones habituales. Obtuvimos una mezcla del compuesto **24** (11 %), con configuración *Z* en el doble enlace exocíclico, el compuesto **25** (4 %), con configuración *E*, y el compuesto de partida **23** (15 %). Estos bajos rendimientos se explican por la tendencia del *tert*butóxido potásico a desacetilar el nitrógeno de la piperazinadiona de partida, que volveremos a mencionar en el capítulo 3 de esta memoria. También veremos allí que reacciones similares de piperazinadionas diacetiladas transcurren con completa selectividad a favor del isómero *Z*, de acuerdo con los precedentes bibliográficos.



Esquema 2.27

b) Formación de productos de oxidación en C-1

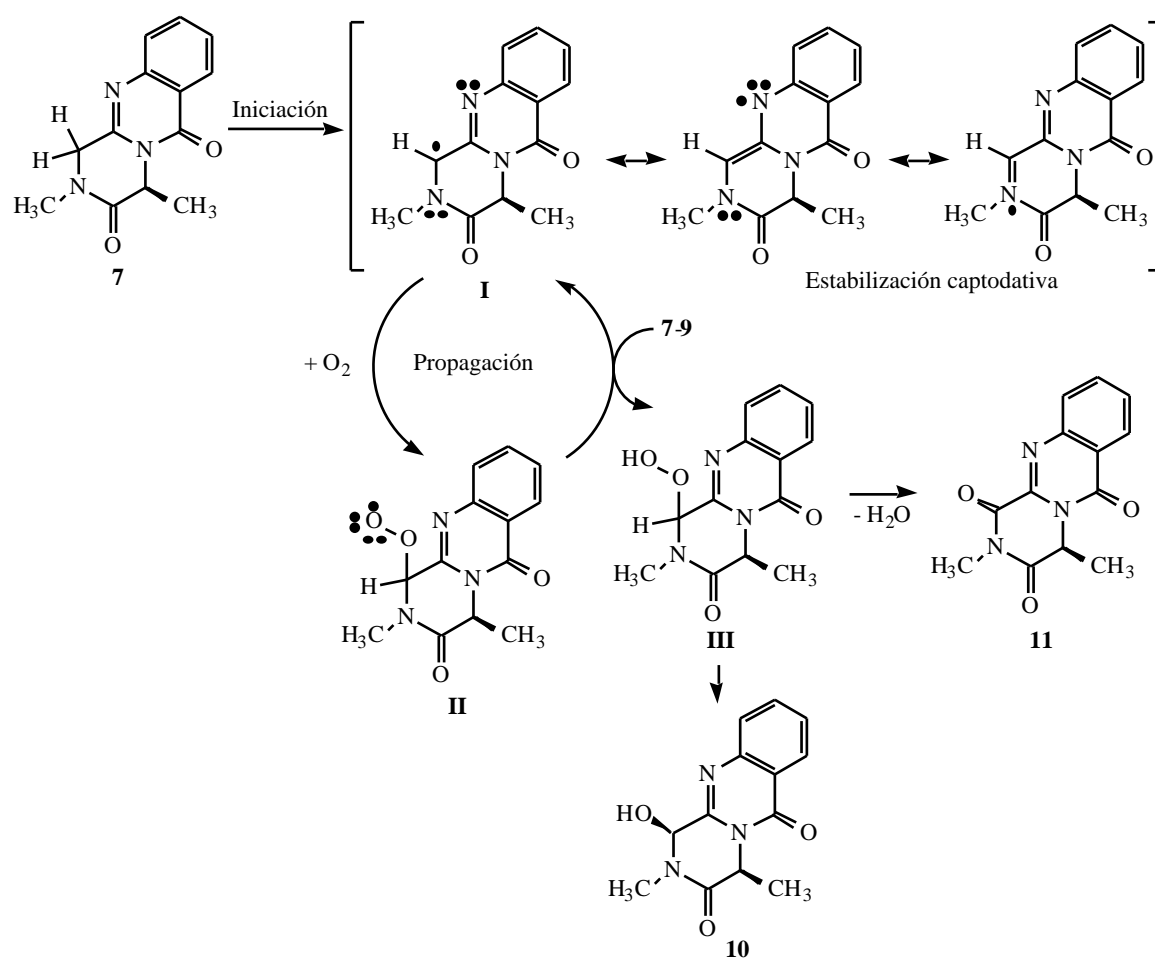
El compuesto **10** había sido obtenido previamente por tratamiento del compuesto **7** con hidroxil(tosiloxi)iodobenceno, seguido de hidrólisis.^{41e} Análogamente, la formación del producto oxidado **11** ya había sido observada en algunas ocasiones por miembros de nuestro grupo durante intentos de desprotección de *N*-bencil derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.⁶⁵

La formación de **10** y **11** se debe, probablemente, al hecho de que la posición 1 de sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona está unida simultáneamente a un grupo donador y a otro aceptor electrónico, por lo cual un radical situado en dicha posición experimenta el fenómeno de estabilización captodativa.⁶⁶ Este factor, junto con la probable

⁶⁵ Buenadicha, F. L.; Bartolomé, M. T.; Aguirre, M. J.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 483.

⁶⁶ Estudio de los radicales derivados de α -aminoácidos y revisión de sus aplicaciones sintéticas: Easton, C. J. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 53.

presencia de pequeñas cantidades de peróxidos en el medio de reacción (THF) y que pueden actuar como iniciadores, explica la formación de la especie **I**, que posteriormente se transformaría en el hidroperóxido **III**, con el radical oxigenado **II** como intermedio. El compuesto **III**, que nunca ha sido aislado, puede evolucionar al alcohol **10** por ataque de una especie nucleófila sobre el segundo oxígeno del grupo hidroperóxido.⁶⁷ Alternativamente, **III** puede dar lugar al compuesto carbonílico **11** por eliminación de una molécula de agua (esquema 2.28). Puede ser significativo que el único caso en que se ha observado este proceso secundario corresponda al uso de *p*-nitrobenzaldehído, dada la capacidad del grupo nitro de actuar como intermedio en procesos de transferencia de un solo electrón.⁶⁸



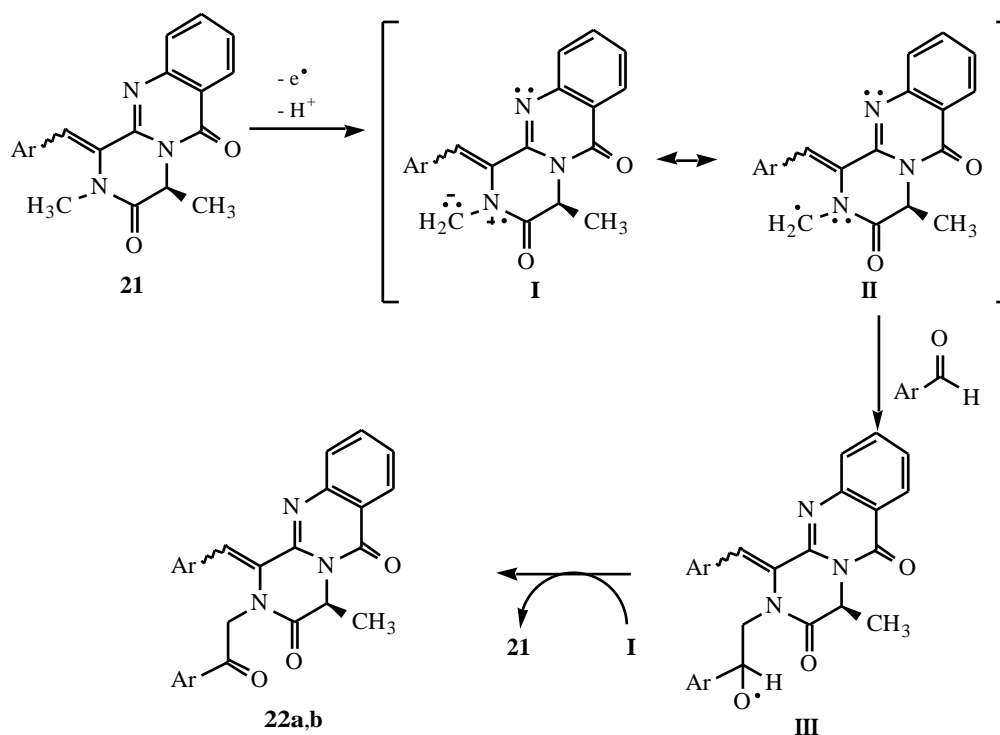
Esquema 2.28

⁶⁷ También puede explicarse la formación de **10** como consecuencia de la evolución del radical peróxido **II**. Por ejemplo, a través del llamado "mecanismo de Russell", en el cual dos moléculas de radical peróxido se combinan para dar una de hidroxi derivado (**10**), una de cetona (**11**) y una de oxígeno. Ver: Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3ª edición p. 68. Oxford University Press, 1999.

⁶⁸ Ver la obra citada en la referencia 67, p. 601

c) Obtención de productos anómalos en la reacción de condensación con el *p*-metoxibenzaldehído y exceso de base

La formación de los productos minoritarios **22a** y **22b** en la reacción de **7** con el *p*-metoxibenzaldehído puede explicarse también en términos de un proceso radicalario (esquema 2.29), ya que se ha descrito⁶⁶ la formación de especies radicalarias a partir de aminoácidos por pérdida de un electrón del par no enlazante del nitrógeno, seguida de desprotonación del carbono vecino. Resulta así un radical que puede representarse por las estructuras resonantes **I** o **II**, y que podría adicionarse al grupo carbonilo de una molécula de aldehído para dar **III**. Finalmente, la formación de **22** se explica por la abstracción de un átomo de hidrógeno de **III** por una de las especies radicalarias presentes en el medio (por ejemplo, **I**). La obtención de **22a** y **22b** se debe al empleo de exceso de base, ya que cuando se repitió la reacción en las condiciones habituales se obtuvieron únicamente los compuestos **21a** y **22b**. Esto puede atribuirse a la necesidad de una etapa de desprotonación para que se origine la especie **I**.

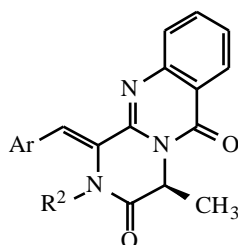


Esquema 2.29

d) Pureza enantiomérica de los productos de condensación

El empleo de una base fuerte y la presencia de estereocentros en posiciones vecinas a dobles enlaces C=O o C=N nos indujo a estudiar la integridad del estereocentro en las condiciones de reacción. Este estudio se llevó a cabo inicialmente en el isómero *Z* de los (*S*) y (*R*) 4-clorofenil derivados **12a** y **13a**, que se utilizaron para preparar una mezcla racémica de

referencia que permitiera establecer las condiciones de trabajo. La mayor parte de los compuestos se analizaron por dos técnicas diferentes: a) HPLC utilizando una columna quiral de carbamato de celulosa y b) ^1H -RMN en presencia de (+)-tris[3-(trifluorometilhidroximetil)]canforato de europio ($\text{Eu}(\text{hfc})_3$) como reactivo de desplazamiento quiral, obteniéndose resultados similares por los dos métodos. Las condiciones establecidas sobre este modelo se aplicaron después al estudio de la composición enantiomérica de los restantes derivados *Z*, obteniéndose los resultados que se resumen en la Tabla 2.2. Se estudió también uno de los isómeros *E* (compuesto **12b**), con un resultado similar al obtenido para su *Z*-isómero **12a**.

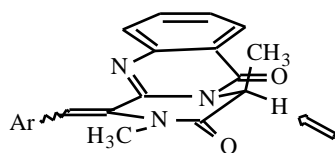
Tabla 2.2.- Pureza enantiomérica de los compuestos **12a-22a**

Compuesto	Ar	R ²	Relación entre enantiómeros	Método
12a (<i>S</i>)	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2:1	HPLC ^1H -RMN
13a (<i>R</i>)	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2:1	HPLC ^1H -RMN
14a	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	1:1	HPLC ^1H -RMN
15a	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	3:1	^1H -RMN
16a	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	8:1	HPLC ^1H -RMN
17a	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	1,5:1	^1H -RMN
18a	2,4-F ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	9:1	HPLC ^1H -RMN
19a	1-bencil-3-indolil	CH ₃	2:1	^1H -RMN
21a	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	1,5:1	HPLC ^1H -RMN

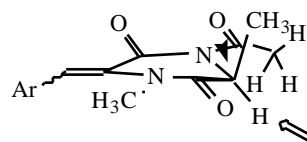
Se realizaron algunos ensayos destinados a disminuir el problema de la racemización parcial del estereocentro a través de cambios de condiciones o del uso de nuevas bases más suaves, pero todos ellos resultaron infructuosos. Por ejemplo, la reacción entre el compuesto **7**

y el *p*-clorobenzaldehído en presencia de carbonato de cesio⁶⁹ condujo a un 61 % de **12a** y un 4 % de **12b**, ambos racémicos.

La racemización parcial del estereocentro en las reacciones de condensación de nuestros derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona resulta sorprendente a la vista de los antecedentes bibliográficos en reacciones similares de 2,5-piperazinadionas.¹⁴ Para confirmar que esta discrepancia no se debía a nuestras condiciones de trabajo, estudiamos la pureza enantiomérica de la *N*-metil-2,5-piperazinadiona **24**; encontramos que nuestra muestra, obtenida en condiciones idénticas a los compuestos **12-21**, se componía de un solo enantiómero, dentro de los límites de error de la técnica de ¹H-RMN. La diferencia de comportamiento entre nuestros sistemas tricíclicos y el compuesto **24** puede atribuirse a que, en este último, el hidrógeno ácido responsable del proceso de racemización está más impedido a causa de la libertad conformacional del sustituyente del nitrógeno vecino:



Derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona
(**12-21**)

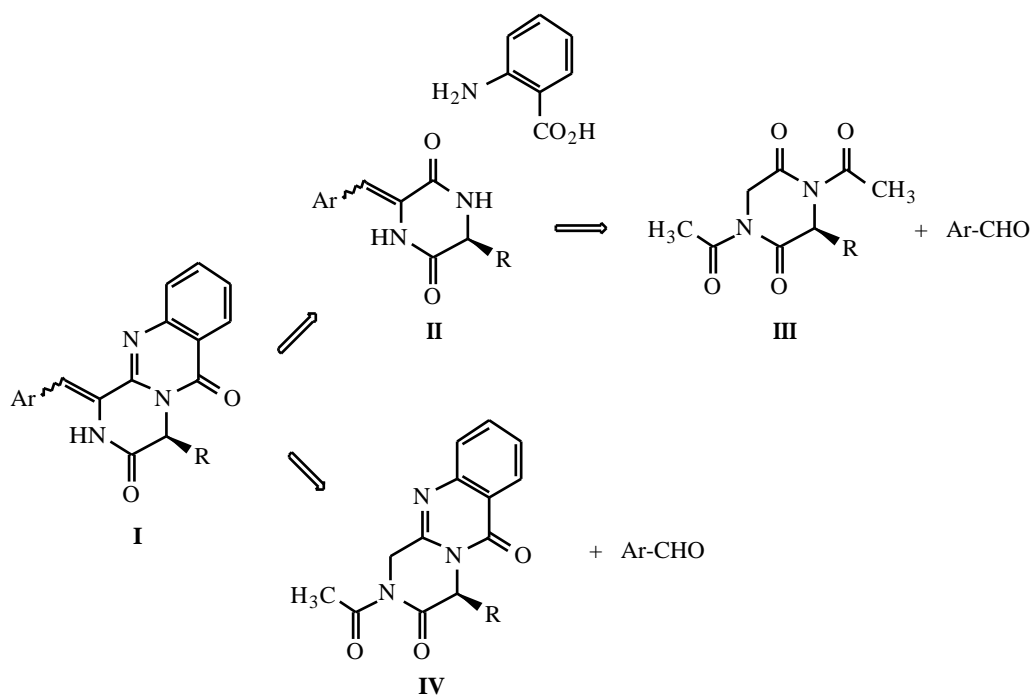


Derivados de acetilpiperazinadiona
(**24**)

La racemización del estereocentro C-4 puede no tener repercusión en cuanto a la actividad anti-MDR de los derivados obtenidos, ya que nuestra experiencia previa con análogos de ardeemina parece indicar que su actividad frente a la glicoproteína P-170 no está asociada a factores estereoquímicos.⁷⁰ Sin embargo, decidimos estudiar métodos alternativos que nos permitieran el acceso a estructuras de tipo **I** en forma enantioméricamente pura. Los antecedentes bibliográficos ya mencionados en el apartado 2.2 acerca de la reacción de derivados quirales de 1,4-diacetil-2,5-piperazinadiona con aldehídos en medio básico indican que en este caso se respetan los estereocentros en C-3. Por tanto, nos planteamos los dos posibles esquemas de síntesis resumidos en el esquema 2.30. En la primera ruta se plantea la reacción entre piperazinadionas **III** y aldehídos para dar los derivados **II**, que posteriormente se transformarían en los compuestos **I** por tratamiento con derivados del ácido antranílico. Alternativamente, es posible proponer la obtención de **I** por reacción entre 2-acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas **IV** y aldehídos, planteamiento que no cuenta con antecedentes bibliográficos y por tanto resulta más novedoso desde el punto de vista químico.

⁶⁹ Hayashi, Y.; Orikasa, S.; Tanaka, K.; Kanoh, K.; Kiso, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8402.

⁷⁰ Caballero, E. Tesis doctoral, Universidad Complutense, 1999.



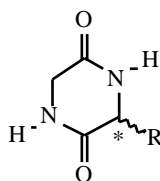
Esquema 2.30

**3.- Condensación de 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas con
derivados del ácido antranílico**

3.1.- Preparación de *N*-acetilpiperazina-2,5-dionas y estudio de su condensación con aldehídos.

3.1.1.- Obtención de 1,4-diacetil-3-alkil-2,5-piperazinadionas

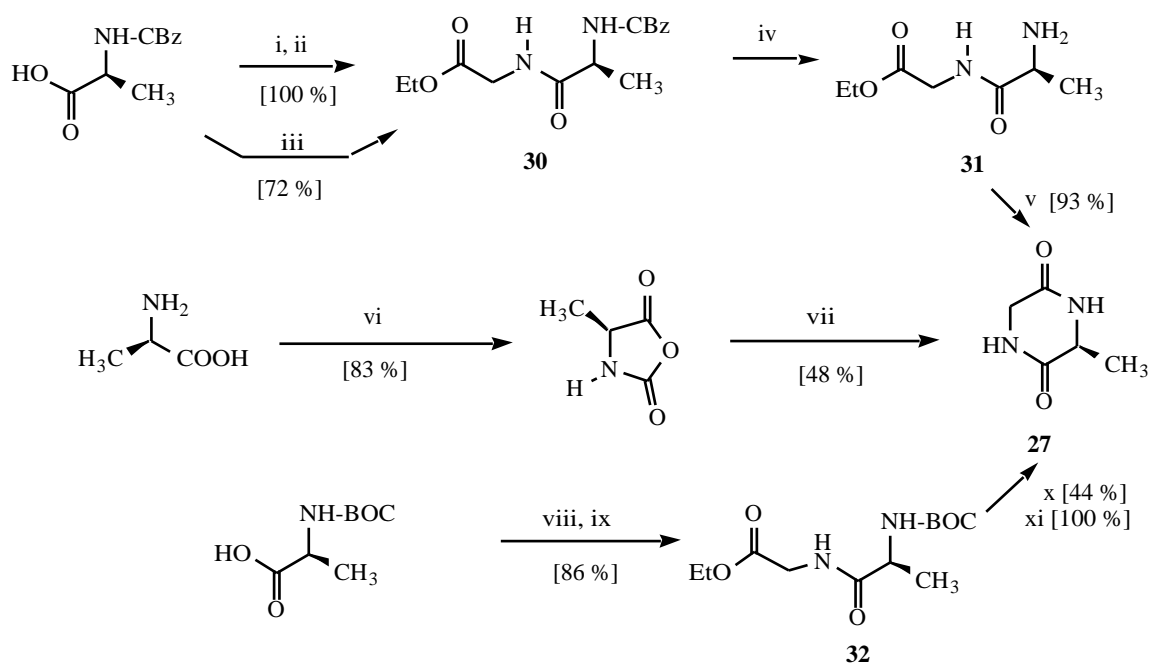
En esta parte del trabajo se han utilizado como materiales de partida la 2,5-piperazinadiona (**26**), que se adquirió comercialmente, la (3*S*)-3-metil-2,5-piperazinadiona (**27**), su enantiómero (**28**) y la (3*S*)-3-isopropil-2,5-piperazinadiona (**29**).



Comp.	R	*
26	H	--
27	CH ₃	<i>S</i>
28	CH ₃	<i>R</i>
29	CH(CH ₃) ₂	<i>S</i>

La 3-metil-2,5-piperazinadiona es un compuesto conocido. No obstante, dada la escasez de información experimental acerca de su obtención, consideramos conveniente comparar varios de los métodos tradicionales de síntesis de péptidos para la preparación de los compuestos enantiómeros **27** y **28**. Así, la reacción entre *N*-benciloxycarbonil-L-alanina y glicinato de etilo en presencia de cloroformiato de etilo condujo al dipéptido **30** con un 100 % de rendimiento,

obteniéndose un 72 % cuando se empleó EDC. La desprotección de **30** por hidrogenolisis condujo a **31**, que se cicló a **27** en condiciones térmicas, con un rendimiento global del 93 % a partir de **30**. Sin embargo, a diferencia de lo observado en el caso de los compuestos *N*-alquilados **1** y **2** (esquema 2.15, página 41), la etapa de desprotección de **30** resultó poco reproducible e inadecuada para trabajar a una escala de varios gramos, por lo que se intentaron buscar alternativas. Como segunda opción, se ensayó el tratamiento del glicinato de etilo con el anhídrido de Leuchs de la L-alanina, preparado por tratamiento del aminoácido con carbonato de bis(triclorometilo) o trifosgeno, un equivalente sintético del fosgeno.¹ Esta reacción proporcionó un 48 % de rendimiento de **27**. Finalmente, se estudió una tercera ruta consistente en la formación del *N*-BOC dipéptido **32**² por reacción entre *N*-*tert*butiloxicarbonil-L-alanina y glicinato de etilo en presencia de cloroformiato de etilo. La termolisis de **32** condujo directamente al compuesto **27** con rendimiento cuantitativo, mientras que las condiciones tradicionales de desprotección en medio ácido³ dieron peor resultado (esquema 3.1). Por tanto, la ruta considerada óptima fue la basada en la termolisis de **32**.

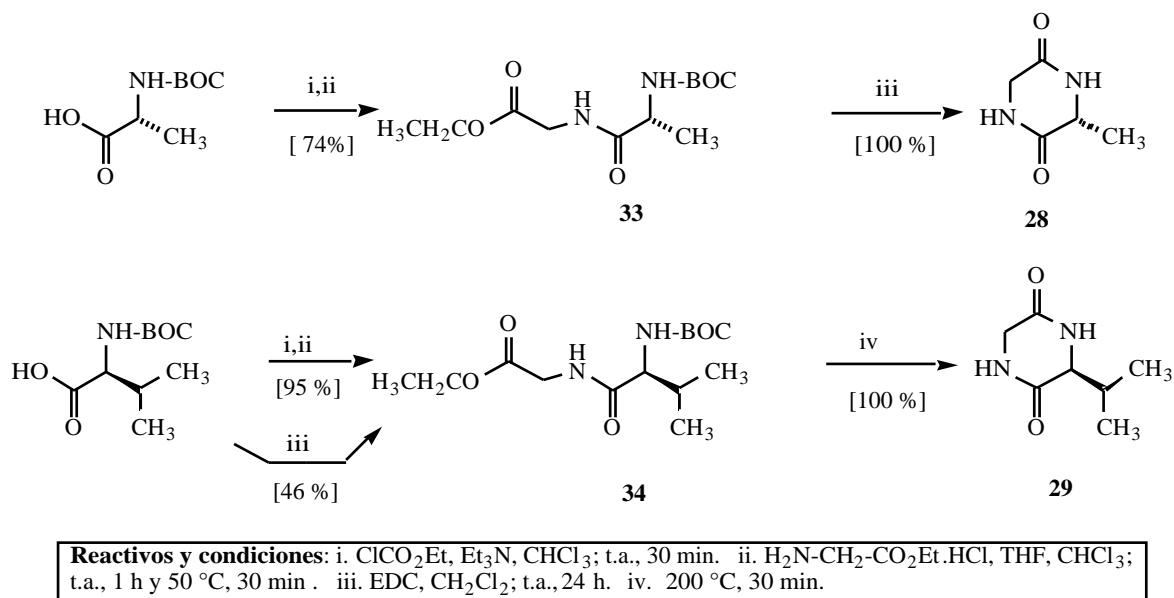


Reactivos y condiciones: i. ClCO_2Et , Et_3N , CHCl_3 ; t.a., 30 min. ii. $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et.HCl}$, THF, CHCl_3 ; t.a., 1 h y 50 °C, 30 min. iii. EDC, CH_2Cl_2 ; t.a., 24 h. iv. $\text{H}_2/\text{Pd-C}$, MeOH; 16 h. v. Xileno; 140 °C. vi. $\text{Cl}_3\text{COCOCCl}_3$, THF; 45 °C, 3h. vii. $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et.HCl}$, THF, Et_3N ; -78 °C, 15 min, t.a. 24 h. viii. ClCO_2Et , Et_3N , CHCl_3 ; t.a., 30 min. ix. $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et.HCl}$, THF, CHCl_3 ; t.a., 1 h y 50 °C, 30 min. x. CF_3COOH , CH_2Cl_2 ; 1h, t.a. xi. 200 °C, 30 min.

Esquema 3.1

- ¹ Daly W. H., Poché D., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5859.
- ² Rawal V. H., Jones R. J., Cava M. P., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 19.
- ³ Ponnusamy E., Fotadar U., Spisni A., Fiat D., *Synth. Commun.*, **1986**, 48.

De forma análoga, se sintetizó la (3*R*)-3-metil-2,5-piperazinadiona **28** a partir de D-alanina, con el dipéptido **33** como intermedio. También se preparó de forma similar la (3*S*)-3-isopropil-2,5-piperazinadiona **29** por termólisis del dipéptido **34**, procedente de la reacción del glicinato de etilo con la *N*-terbutiloxicarbonil-L-valina (esquema 3.2).

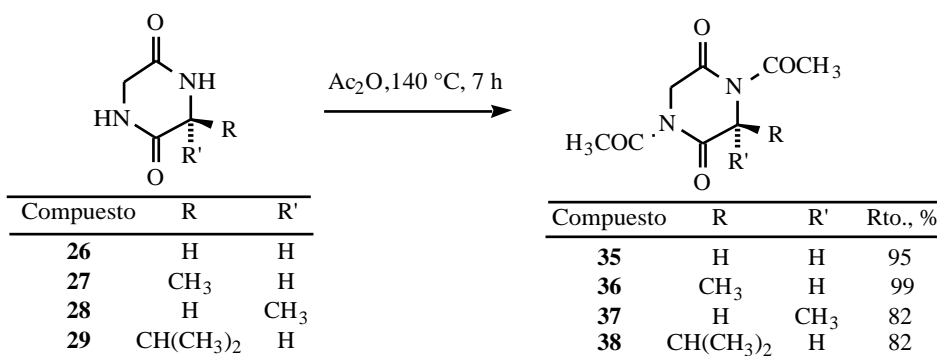


Esquema 3.2

Espectroscópicamente, resulta característico de las piperazinadionas la pérdida de los acoplamientos de las señales de los grupos NH y su desplazamiento a campo bajo. Por ejemplo, las señales de los grupos NH del compuesto **30** se observan a 5,33 y 6,52 ppm, mientras que las de la correspondiente piperazinadiona (compuesto **27**) aparecen a 7,98 y 8,17 ppm.

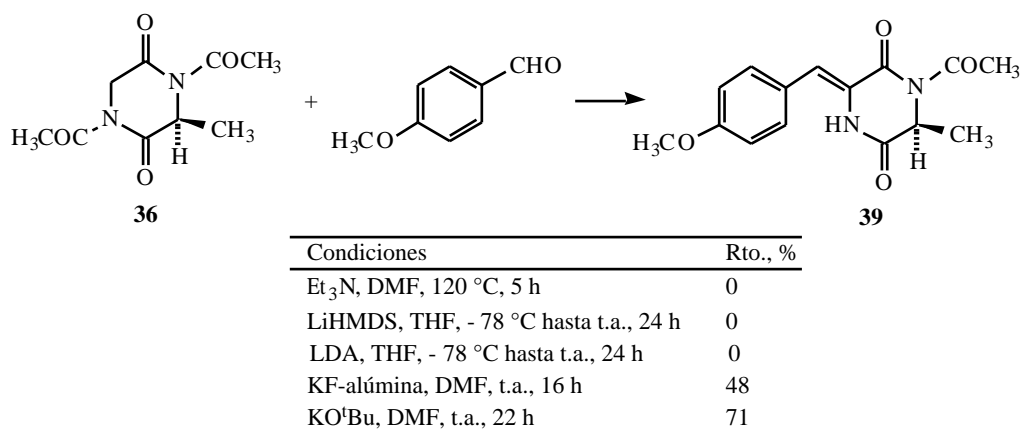
3.1.2.- Reacción de 1,4-diacetil-3-alkil-2,5-piperazinadionas con aldehídos.

De acuerdo con los antecedentes descritos en el apartado 2.3, un método para lograr la activación de las piperazinadionas **26-29** es su acetilación, que se llevó a cabo por reacción con anhídrido acético a reflujo y proporcionó los derivados diacetilados **35-38** (esquema 3.3).



Esquema 3.3

Se investigó a continuación la reacción entre el compuesto **36** y el *p*-metoxibenzaldehído (esquema 3.4). En los primeros experimentos intentamos el empleo de trietilamina en dimetilformamida a 120 °C,⁴ sin resultados positivos. Otras bases ensayadas, aunque sin éxito, fueron la hexametildisilazida de litio y el diisopropilamiduro de litio. En cambio, el tratamiento de los mismos reactivos con *tert*butóxido potásico en dimetilformamida a temperatura ambiente durante 22 horas⁵ condujo al compuesto **39** con un 71 % de rendimiento. En un intento de simplificar el procedimiento experimental, ensayamos también la condensación en presencia de fluoruro potásico soportado sobre alúmina. Los fluoruros inorgánicos están adquiriendo cierta popularidad como bases,⁶ y el fluoruro potásico soportado sobre alúmina se ha empleado con éxito como catalizador de la condensación entre aldehídos y diversos heterociclos con grupos



Esquema 3.4

⁴ Marcuccio S. M., Elix J. A., *Aust. J. Chem.*, **1984**, 34, 1791.

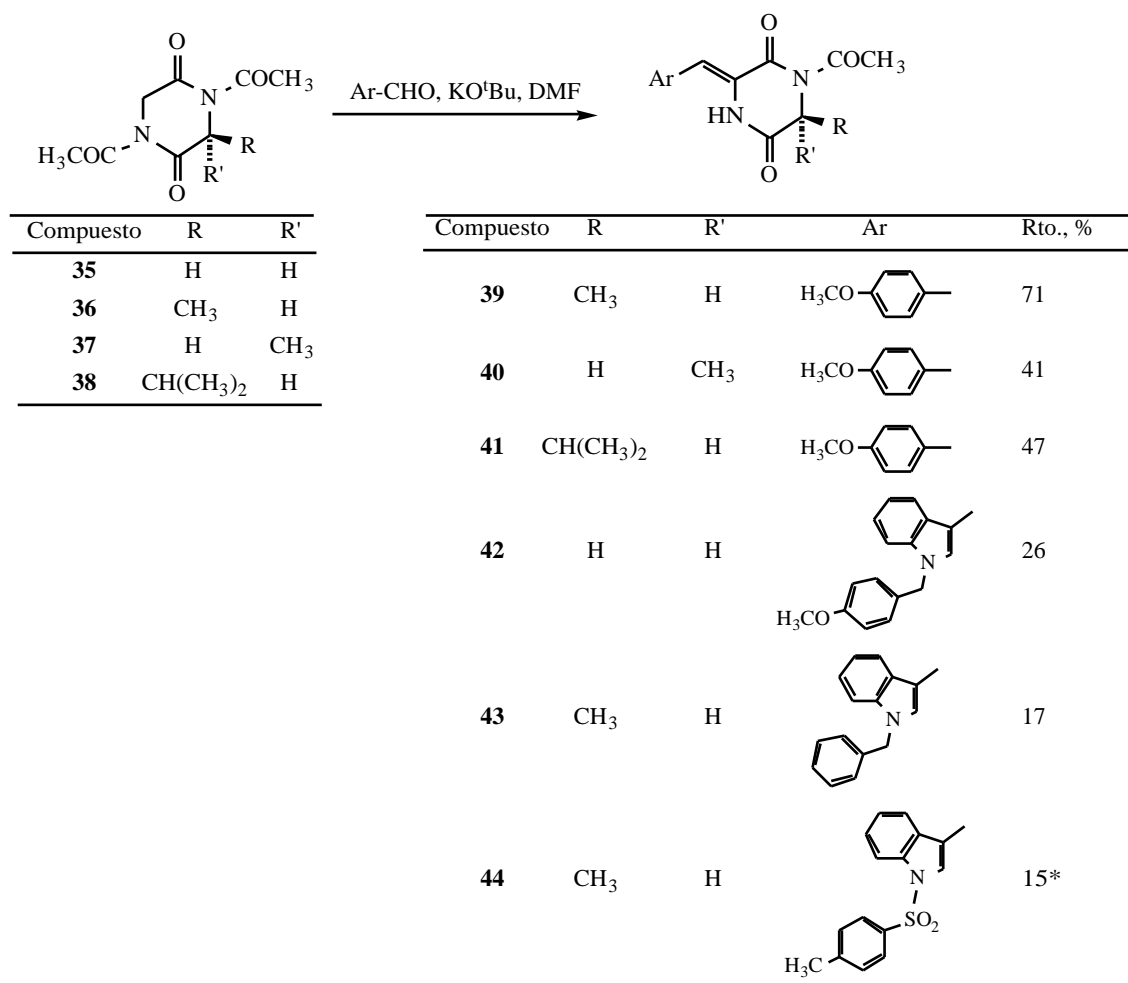
⁵ Yamaura M., Suzuki T., Hashimoto H., Yoshimura J., Okamoto T., Shin C. G., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 1413.

⁶ a) Clark J. H., *Chem. Rev.* **1980**, 80, 429. b) Radhakrishna A. S., Prasad K. R. K., Suri, Sivaprakash K., Singh B. B., *Synth. Commun.* **1991**, 21, 379. S. K.

metileno activos⁷. En nuestro caso, la reacción entre **36** y el *p*-metoxibenzaldehído en presencia de este catalizador condujo al compuesto deseado (**39**), pero con un rendimiento inferior al alcanzado con *terc*butóxido (48 %).

En el esquema 3.5 se resumen los resultados obtenidos al aplicar las condiciones óptimas determinadas en el caso de la preparación de **39** a otros aldehídos. Así, se preparó el compuesto **40** (41 %), enantiómero de **39** que consideramos necesario para determinar la pureza enantiomérica de éste. También se aplicaron las mismas condiciones a la obtención del derivado de valina **41** (47 %). Un caso especialmente interesante, dada la estructura de la ardeemina, es el de los aldehídos derivados de indol. Debido al fracaso de un intento inicial de llevar a cabo la condensación entre la piperazinadiona **36** y el indol-3-carbaldehído, se consideró necesaria la protección del nitrógeno indólico, eligiéndose como sustratos el 1-(4-metoxibencil)indol-3-carbaldehído y el 1-bencilindol-3-carbaldehído. Su reacción con las piperazinadionas **35** y **36** en presencia de *terc*butóxido potásico condujo, respectivamente, a los compuestos **42** y **43**, aunque con bajo rendimiento (26 % de **42** y 17 % de **43**). Junto con **43**, se aislaron mezclas complejas de derivados desacetilados de **36**, cuya composición no se estudió con detalle. Su estructura se confirmó por transformación de las mezclas en el compuesto **36** por tratamiento con anhídrido acético a reflujo. Esto sugiere que la reacción de condensación con los aldehídos derivados de 1-bencilindol es más lenta que las realizadas con el *p*-metoxibenzaldehído, lo cual permite que el anión *terc*butóxido actúe como nucleófilo, desacetilando una fracción significativa del compuesto de partida **36** e impidiendo su condensación. Suponiendo que al reemplazar el grupo bencilo por un sustituyente aceptor electrónico se lograría un aumento de reactividad del grupo aldehído, realizamos la reacción de **36** con 1-tosilindol-3-carbaldehído, obteniendo el compuesto **44**, junto con su derivado *N*-desacetilado, con un rendimiento global del 31 % (esquema 3.5). Se realizaron también algunos intentos de reemplazar el *terc*butóxido por bases menos nucleófilas (triethylamina, diisopropilamido de litio, LiHMDS), sin buenos resultados.

⁷ a) Ácido de Meldrum: Villemin D., *Chem. Ind.* (London), **1983**, 478. b) Barbitúricos: Villemin D., *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1092. c) Hidantoínas: Villemin D., Ricard M., *Synth Commun.*, **1987**, 17, 283. d) Piperazinadionas: Villemin D., Alloum A. B., *Synth. Commun.* **1990**, 20, 3325.



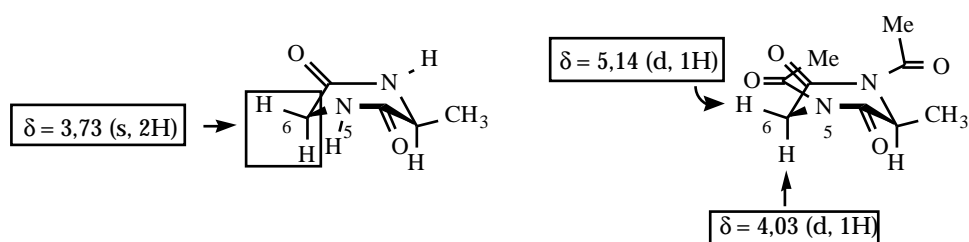
* Junto con un 16 % del derivado de *N*-desacetilación (compuesto **50**)

Esquema 3.5

El empleo de condiciones de reflujo en anhídrido acético en la preparación de los compuestos de partida **35-38** y posteriormente de un tratamiento prolongado con una base fuerte sobre un sustrato que contiene un centro estereogénico vecino a un grupo carbonilo, planteaba el problema de una posible racemización parcial de dicho centro. Para investigar este problema, preparamos una mezcla racémica de referencia mezclando partes iguales de los compuestos **39** y **40** y la estudiamos por espectrometría de ¹H-RMN en presencia de Eu(hfc)₃, un reactivo quiral de desplazamiento, en comparación con una muestra de **39** puro. La adición de un equivalente del lantánido no hace que se desdoble ninguna de las señales del espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto (*S*)-**39**. Por el contrario, al obtener el espectro de (±)-**39** en las mismas condiciones, se observa un claro desdoblamiento de la mayor parte de las señales. Esto indica que (*S*)-**39** es enantioméricamente puro, dentro de los límites de error del experimento y, por tanto, que no ha habido racemización en ninguna de las etapas

de su síntesis, a diferencia de lo observado en las reacciones de condensación con aldehídos de los derivados *N*-alquilados del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.

Los datos espectroscópicos de las piperazinadionas acetiladas y de los derivados de condensación con aldehídos son los que cabría esperar dada su estructura. Cabe destacar en las primeras el considerable desplazamiento a campo bajo (aproximadamente 1,1 ppm) de la señal debida al protón H-6 seudoequatorial, que se debe a su proximidad al carbonilo del grupo N₅-Ac:

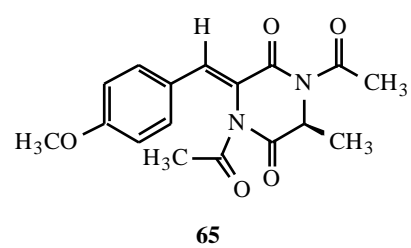
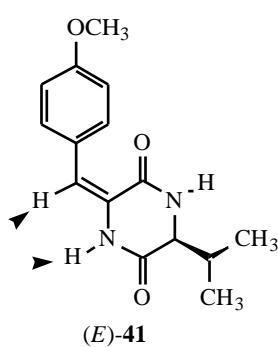
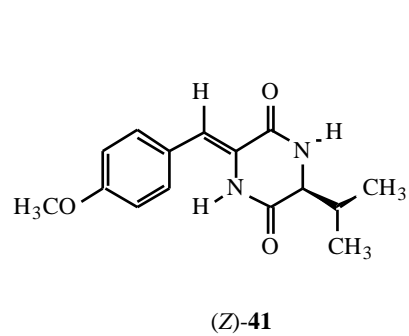


Un aspecto importante de la estereoquímica de los derivados condensados es la configuración del doble enlace exocíclico.⁸ A diferencia de lo observado en las reacciones de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas *N*-alquiladas comentadas en el capítulo anterior, en las reacciones que nos ocupan se obtenía un único diastereoisómero, al que en principio cabía atribuir la configuración *Z* en función de nuestras propias observaciones sobre los triciclos y a los antecedentes bibliográficos resumidos en el apartado 2.3. Ya hemos mencionado que el criterio espectroscópico que se ha utilizado normalmente para asignar la configuración del doble enlace es el desplazamiento químico del protón vinílico, que en el isómero *Z* está desapantallado por el carbonilo adyacente, aceptándose normalmente valores de aproximadamente 7,3 ppm para isómeros *Z* y 6,8 ppm para isómeros *E*⁹ de aldehídos alifáticos y desacetilados. Este criterio resulta ambiguo cuando se aplica a nuestros derivados de condensación con 2,5-piperazinadionas, ya que en ellos el protón vinílico se observa en torno a 7,0 ppm. Por tanto, fue necesario un estudio de sus espectros NOE de diferencia, que se practicó sobre el compuesto **41**. La ausencia de un efecto NOE entre el protón N₁-H y el protón vinílico permitió asignar una configuración *Z* al doble enlace, ya que en el isómero *E* ambos protones están próximos. Para descartar que este resultado negativo se debiera a problemas de deficiente relajación cuadrupolar asociados con el grupo N-H,¹⁰ se repitió el estudio sobre el compuesto **65**, que habíamos obtenido por acetilación de **39** en el transcurso de un estudio que se comentará con detalle en el apartado 3.3. Se obtuvo de nuevo un resultado negativo al irradiar la señal del acetilo, confirmándose la configuración *Z*.

⁸ Pines S., Karady S., Kozlorowski M., Sletzing M., *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1762.

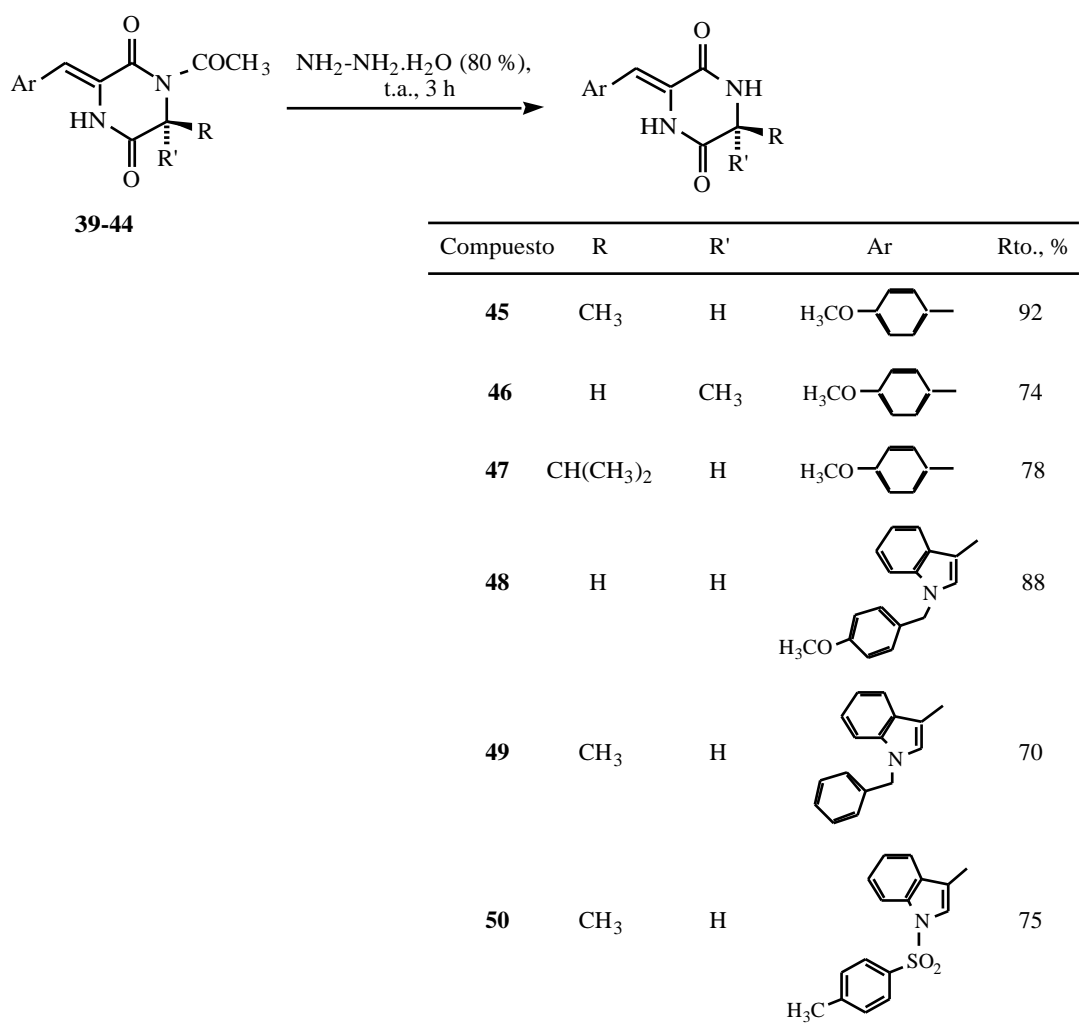
⁹ Shin C., Hayakawa, K. Mikami, J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 863.

¹⁰ D. Neuhaus, Williamson M., *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*. VCH, 1989.



3.2.- Condensación de 6-arilmetilen-2,5-piperazinadionas con derivados del ácido antranílico.

En el apartado 2.1 hemos resumido los métodos de síntesis del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona. El estudio de estos métodos indica que cualquier reacción de transformación de los compuestos **39-44** en derivados pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona requiere su desacetilación previa, transformación que se llevó a cabo por tratamiento con hidrato de hidrazina a temperatura ambiente y condujo a los compuestos **45-50** (esquema 3.6).



Esquema 3.6

Después de considerar los antecedentes mencionados en el apartado 2.1 para la síntesis de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas a partir de 2,5-piperazinadionas, optamos en primer lugar por el método de Kametani. Por tanto, ensayamos la reacción directa entre el compuesto

45 y el producto de la reacción entre ácido antranílico y el cloruro de tionilo. Desgraciadamente, todos los intentos de llevar a cabo esta transformación fueron infructuosos.

En un intento de mejorar la reactividad del compuesto **45**, decidimos emplear el correspondiente tioiminoéter como sustrato. Para disponer de un producto de partida adecuado, tratamos el compuesto **45** con el reactivo de Lawesson, uno de los agentes que permiten la transformación de amidas en tioamidas¹¹. Se observó una reacción completamente regioselectiva, que condujo a **51** con rendimiento moderado (38 %), debido a que la limitada solubilidad de **45** en los medios de reacción habituales impedía que se completara la reacción. Se intentó la adición de cosolventes, como la 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU¹²), sin éxito.

A pesar de existir en **45** dos funciones amida que serían susceptibles, en principio, de experimentar la transformación, el impedimento estérico que crea el grupo arilmetileno debería permitir una reacción regioselectiva en el enlace deseado. Efectivamente, el producto de tiónación presentaba un considerable desplazamiento del protón vinílico desde 6,64 ppm hasta 7,57 ppm, lo que habla en favor de la estructura **51**. Ésta se confirmó definitivamente por síntesis del otro regioisómero posible (compuesto **53**) por tratamiento del compuesto **20** con reactivo de Lawesson para dar **52**, seguido de desacetilación con hidrato de hidrazina (esquema 3.7). El desplazamiento del protón vinílico en **53** es de 7,28 ppm.

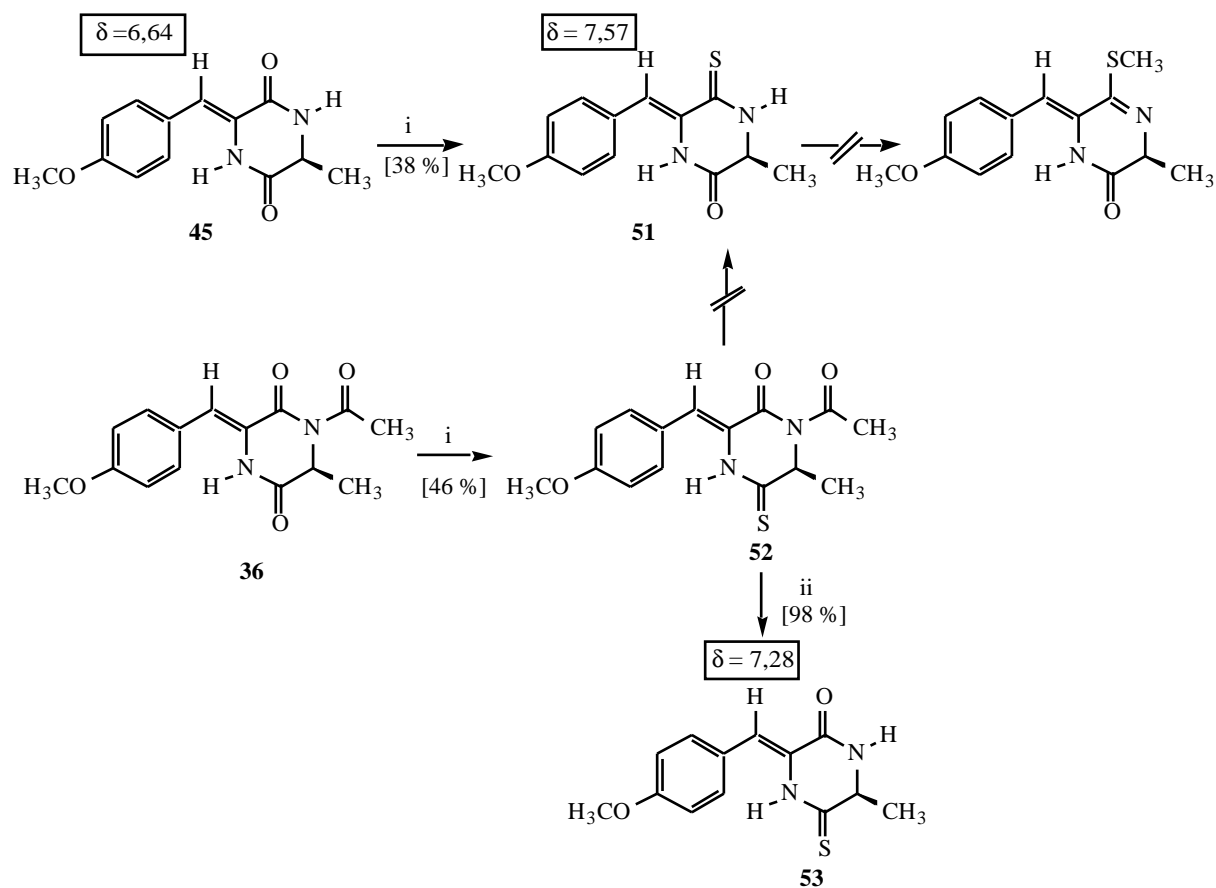
Se realizaron varios intentos de transformar **51** en el correspondiente tioiminoéter por reacción con tetrafluoroborato de trimetiloxonio (sal de Meerwein¹³) y yoduro de metilo en condiciones convencionales y de transferencia de fase.¹⁴ Sin embargo, en todos los casos se obtuvieron mezclas complejas que no pudieron purificarse, por lo que decidimos abandonar esta ruta.

¹¹ Otras posibilidades: a) Pentasulfuro de fósforo: Campaigne E., *Chem. Rev.*, **1946**, 39. b) Azufre elemental en HMPA: Lawesson S.O., Perregaars J., Scheibye S., Meyer H. J., Thomsen J., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1977**, 86, 679. c) Reactivo de Belleau: Lajuie G., Lépine F., Maziak L., Belleau B., *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3818. d) Pentasulfuro de fósforo-anisol: Lawesson S. O., Thompson I., Clausen K., Scheibye S., *Organic Syntheses*, **1990**, índice colectivo 7, 372.

¹² Este reactivo constituye una alternativa a la triamida hexametilfosfórica (HMPT), que es cancerígena. Ver: a) Mukhopashyay T., Seebach D., *Helv. Chim. Acta.*, **1982**, 65, 385. b) Beck A. K., Seebach D., en L. A. Paquette (ed). *The Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*, p. 2123. John Wiley and Sons, **1994**.

¹³ Meerwein H., *Org. Syntheses*, **1966**, 46, 113.

¹⁴ a) Scheibye, S.; Pedersen, B. S.; Lawesson, S. O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, 87, 223. b) Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061.

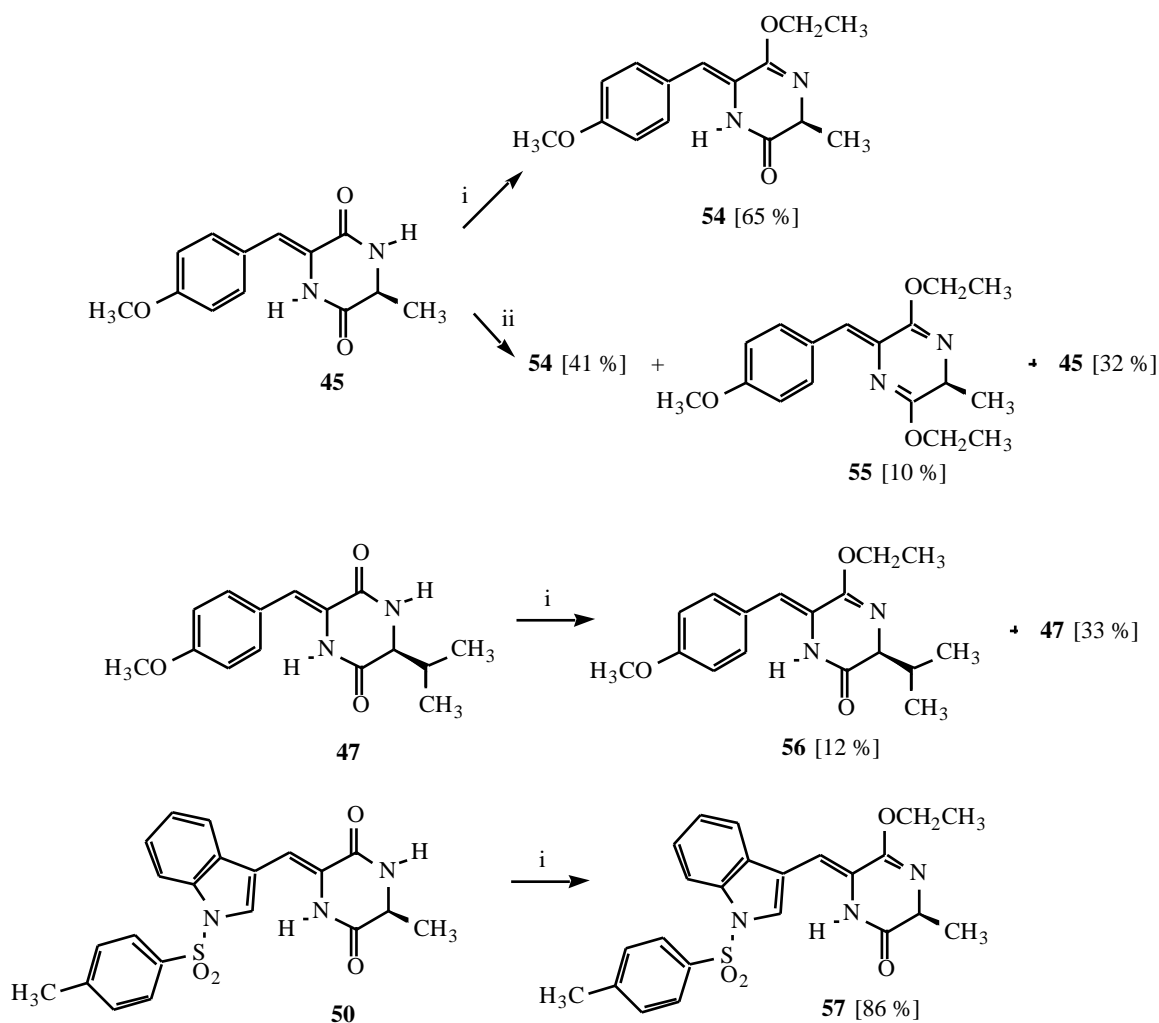


Reactivos y condiciones : i. Reactivo de Lawesson, THF, t. a., 2 h. ii. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 80 %, t. a., 3 h.

Esquema 3.7

Como alternativa, decidimos ensayar el empleo de iminoésteres. El tratamiento de **45** con sal de Meerwein en presencia de carbonato sódico anhidro para eliminar trazas de ácidos del medio de reacción¹⁵ condujo exclusivamente al iminoéster deseado **54** con un 65 % de rendimiento cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante veinticuatro horas, y sólo con mayor exceso de sal de Meerwein se observó la formación del doble iminoéster **55**. El derivado de valina **47**, a causa de su casi nula solubilidad, apenas reaccionó con la sal de Meerwein en condiciones análogas, y proporcionó únicamente un 12 % del iminoéster **56**. Finalmente, transformamos el derivado tosilado **50** en el iminoéster **57** (esquema 3.8).

¹⁵ Fukuyama T., Frank R. K., Laird A. A.. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2955.



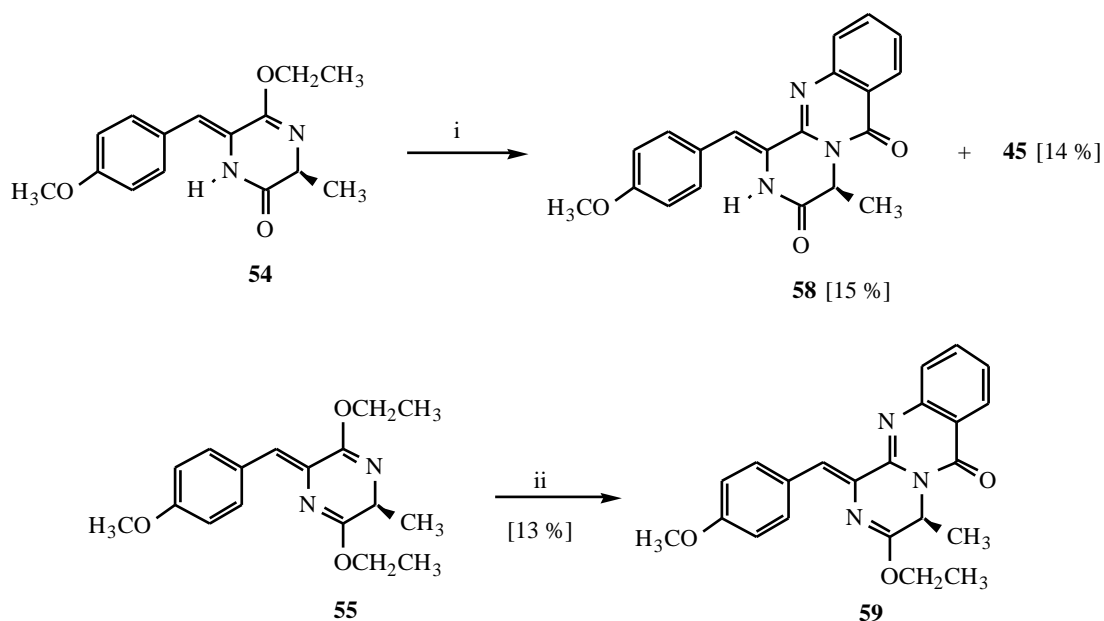
Reactivos y condiciones : i. Et₃OBF₄, Na₂CO₃, CH₂Cl₂, t. a., 24h. ii. Et₃OBF₄ (2 eq.), Na₂CO₃, CH₂Cl₂, t. a., 24h.

Esquema 3.8

Cuando se trató el iminoéter **54** con ácido antranílico en etanol absoluto,¹⁶ se recuperó el compuesto de partida, incluso tras veinticuatro horas de reflujo. En cambio, si los dos materiales de partida se funden juntos a 120 °C durante dos horas, se obtiene un 15 % del derivado tricíclico deseado (compuesto **58**), junto con un 14 % de la piperazinadiona **45**¹⁷. Un tratamiento análogo del compuesto **55** condujo a **59** con un 13 % de rendimiento (esquema 3.9).

¹⁶ a) Kametani, T.; Higa, T.; Van Loc, C.; Ihara, M.; Koizum, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6186. b) Kametani, T.; Higa, T.; Van Loc, C.; Ihara, M.; Koizum, M.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 2306.

¹⁷ El rendimiento de **45** es probablemente mayor, pero este compuesto queda fuertemente retenido en las columnas de gel de sílice, lo que impide su recuperación completa. En experimentos posteriores, renunciamos a recuperar la piperazinadiona formada por hidrólisis.



Reactivos y condiciones : i. *o*-NH₂C₆H₄COOH, 120 °C, 2h. ii.. *o*-NH₂C₆H₄COOH, 140 °C, 2h

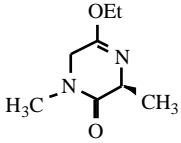
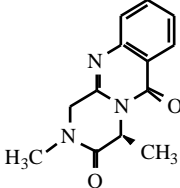
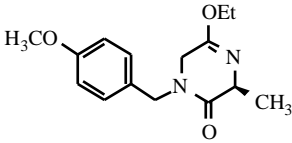
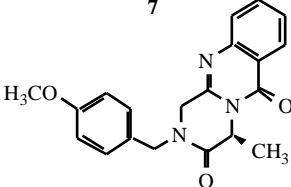
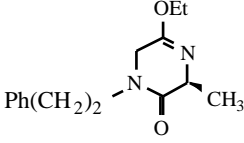
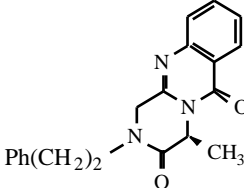
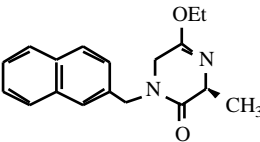
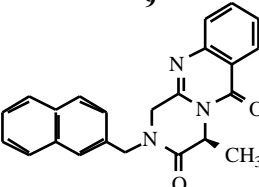
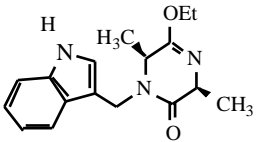
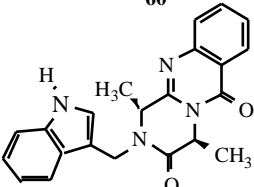
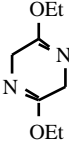
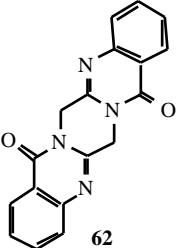
Esquema 3.9

Estos rendimientos modestos se pueden atribuir en parte a la naturaleza de la reacción, que raramente da rendimientos superiores al 30-40 %, en la experiencia de otros miembros de nuestro grupo. Además, los sustratos **54** y **55** son probablemente menos electrófilos que otros iminoéteres derivados de 2,5-piperazinadiona debido a la conjugación del grupo de iminoéter con el grupo arilmetileno. Nos pareció, no obstante, que las características de la reacción (condiciones térmicas, ausencia de disolvente) la hacían idónea para intentar su mejora por irradiación con microondas. Tras algunos ensayos, adoptamos unas condiciones consistentes en irradiar a 600 W, en un horno de microondas doméstico, una mezcla del iminoéter seleccionado y un exceso de ácido antranílico durante períodos de 1 min, seguidos de 2 min de enfriamiento y una nueva irradiación, hasta consumir el iminoéter de partida. En la tabla 3.1 se presentan los resultados obtenidos al repetir bajo estas condiciones algunas reacciones entre iminoéteres y ácido antranílico ya conocidas con anterioridad a nuestro trabajo.¹⁸ Se observa que, en general, tiempos de reacción de tan solo 3 minutos son suficientes para lograr rendimientos hasta dos veces superiores a los obtenidos en condiciones convencionales (compuestos **7**, **9** y **60-62**, entradas 1-5 de la tabla). La reacción del bis-iminoéter derivado de la 2,5-piperazinadiona (entrada 6 de la tabla) requirió 6 minutos de reacción y proporcionó en

¹⁸ a) Entrada 1: Rajappa, S.; Advani, B. G., *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1299; b) entradas 2-5: Sánchez, J. D. Tesis Doctoral, Universidad Complutense, 2001. c) Entrada 6: Gompper, R.; Breitschaft, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 717.

un solo paso un derivado pentacíclico del sistema de 7,15-dihidropirazino[2,1-*b*:5,4-*b'*]diquinazolina-5,13-diona (compuesto **63**) con excelente rendimiento.

Tabla 3.1.- Estudios iniciales acerca de la reacción de iminoéteres con ácido antranílico asistida por microondas

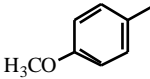
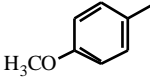
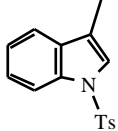
Compuesto de partida	Producto	Calentamiento convencional		Microondas	
		Condiciones	Rto., %	Condiciones	Rto., %
	 7	120 °C, 2 h	30 (ref. 18a)	600 W, 3 min	63
	 59	140 °C, 2 h	40 (ref. 18b)	600 W, 3 min	45
	 9	140 °C, 2 h	39 (ref. 18b)	600 W, 3 min	49
	 60	140 °C, 2 h	46 (ref. 18b)	600 W, 3 min	58
	 61	140 °C, 2 h	16 (ref. 18a)*	600 W, 3 min	48
	 62	150-200 °C, 1 h	54 (ref. 18c)	600 W, 6 min	89

* Rendimiento global para la formación del iminoéter más la condensación con ácido antranílico

Previamente a nuestro trabajo, se había comprobado la integridad del estereocentro en C-4 de compuestos tricíclicos obtenidos por tratamiento de iminoésteres con ácido antranílico.^{18b} La entrada 5 de la tabla corresponde a un compuesto de partida con estereocentros en C-1 y C-4; puesto que en su reacción con ácido antranílico se obtiene un único diastereoisómero, se deduce que el estereocentro en C-1 tampoco es afectado por las condiciones de reacción. Además, el poder rotatorio específico de **61**, obtenido en condiciones de irradiación con microondas, fue idéntico al descrito para el mismo compuesto obtenido en condiciones térmicas,^{18b} lo que excluye la posibilidad de una epimerización simultánea de C-1 y C-4.

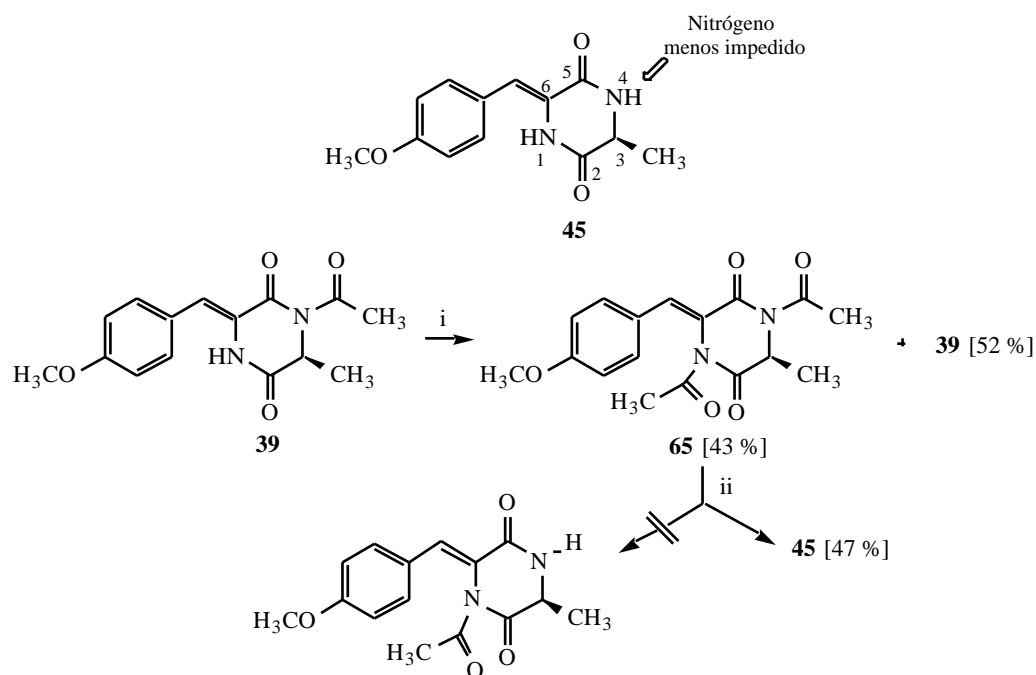
Procedimos a continuación a aplicar las condiciones de irradiación con microondas a las reacciones de los arilmetileniminoésteres, obteniendo los resultados resumidos en la tabla 3.2. Tras una irradiación de 3 a 9 minutos, obtuvimos los compuestos **58**, **64** y **65** con rendimientos moderados, pero muy superiores a los conseguidos en condiciones convencionales.

Tabla 3.2.- Reacciones asistidas por microondas entre arilmetileniminoésteres y ácido antranílico

Compuesto	Ar	R	Calentamiento convencional		Microondas		
			Condiciones	Rto., %	Condiciones	Rto., %	
1	57		CH ₃	120 °C, 2 h	15	600 W, 3 min	26
2	63		CH(CH ₃) ₂	No realizado		600 W, 9 min	41
3	64		CH ₃	No realizado		600 W, 9 min	34

Decidimos, por último, estudiar la aproximación alternativa basada en el proceso tandem de tipo Staudinger-aza Wittig que ya hemos descrito en relación con la síntesis del compuesto **7**. En el caso que nos ocupa, el éxito de este método dependía de que fuera factible lograr la

acilación regioselectiva de la posición N-4 de las 6-arilmetilen-2,5-piperazinadionas (por ejemplo, **45**). En principio, debería ser posible lograr esta selectividad, ya que la posición N-1 está más impedida a causa de la presencia del grupo arilmetileno. Esta suposición se confirmó al estudiar la reacción del compuesto **39** con anhídrido acético en la que, incluso tras 20 h de reflujo, se recupera un 52 % del material de partida, obteniéndose un 43 % del compuesto **66** (recordemos que el compuesto **3**, análogo de **39** sin el grupo arilmetileno, se acetila cuantitativamente en ambos nitrógenos tras 7 h de reflujo en anhídrido acético). Intentando aprovechar esta mayor reactividad de N-4, hicimos algunos intentos de desacetilar selectivamente dicha posición en el compuesto **66**, ya que el derivado así obtenido hubiera presentado probablemente una solubilidad más adecuada que la de **45**. Desgraciadamente, estos ensayos fueron infructuosos (esquema 3.10).



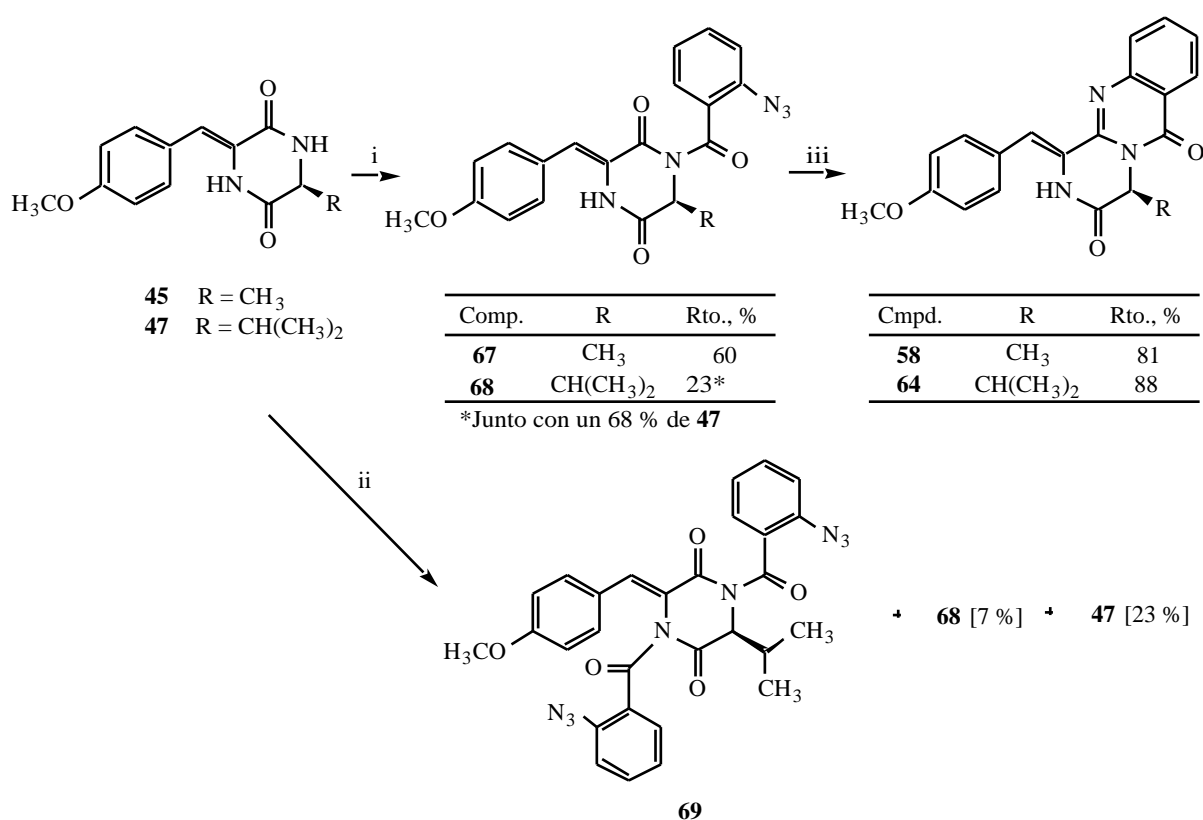
Reactivos y condiciones : i. Ac₂O, 140 °C, 20h. ii. NH₂NH₂·H₂O 80 %, varias condiciones

Esquema 3.10

Fue necesario, por tanto, emplear el compuesto **45** como sustrato de la reacción de acilación, a pesar de su insolubilidad. Tras ensayar varias condiciones experimentales, encontramos que al tratar una suspensión de **45** en tetrahydrofurano con con hexametildisilazida potásica y a continuación con cloruro de *o*-azidobenzoílo¹⁹ se obtenía el compuesto **67** con un rendimiento del 60 %. El derivado de valina **47** planteó mayores problemas, ya que en él existe

¹⁹ Preparado inmediatamente antes de su uso por tratamiento del ácido *o*-azidobenzoico con cloruro de tionilo a reflujo durante tres horas.

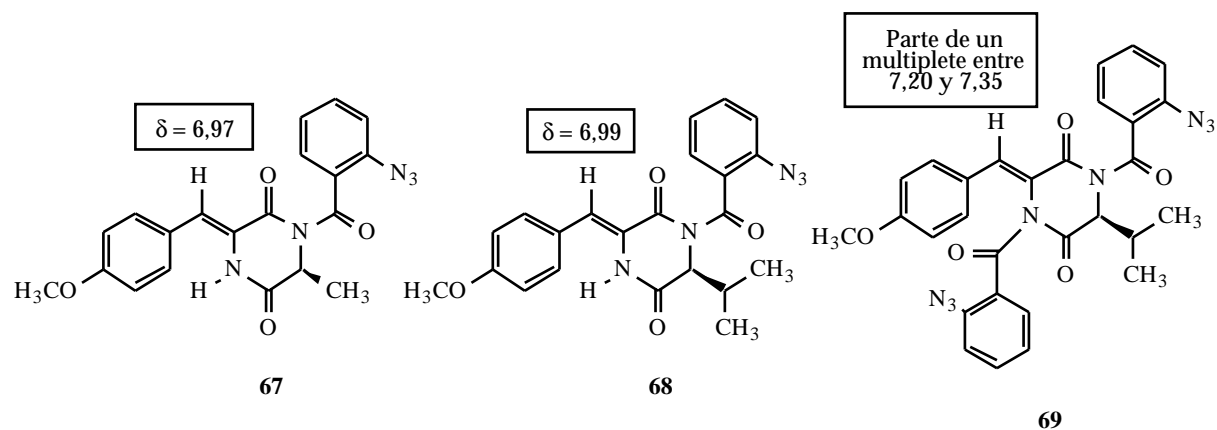
una menor diferencia de reactividad entre los dos nitrógenos porque el mayor volumen del grupo isopropilo incrementa el impedimento de N-4. De hecho, el empleo de condiciones similares a las utilizadas para **45** (hexametildisilazida potásica, tetrahidrofurano, 24 horas, temperatura ambiente) condujo al derivado diacilado **69** como producto mayoritario (**69:68** = 3:1). Interrumpiendo la reacción a las 12 horas, se consigue aislar **68** como único producto de acilación; por ejemplo, a una conversión del 32 % se obtiene un 23 % de rendimiento aislado de **68**. El paso final de ciclación se llevó a cabo con excelente rendimiento por tratamiento con tributilfosfina en tolueno a temperatura ambiente, proporcionando una ruta alternativa a los compuestos **58** y **64** (esquema 3.11).



Reactivos y condiciones: i. KHMDS, THF, *o*-N₃C₆H₄COCl, -78 °C a t.a., 16 h para **67**, 12 h para **68**. ii. KHMDS, THF, *o*-N₃C₆H₄COCl, -78 °C a t.a., 24 h. iii. PBu₃, tolueno, t.a., 3 h

Esquema 3.11

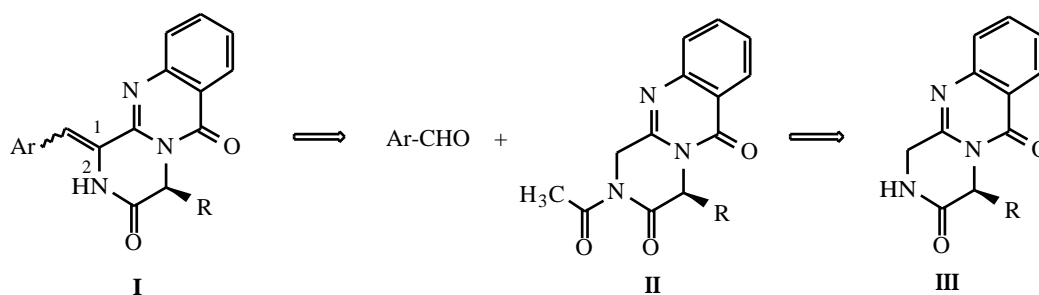
La asignación de las estructuras **67** y **68** a los derivados de monoacilación se basa en el estudio de reactividad resumido en el esquema 3.11 y en el desplazamiento químico del protón vinílico, que aumenta en el sistema diacilado **69** debido a la influencia del grupo carbonilo situado en el nitrógeno vecino:



4.- 2-Acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas: Desarrollo de un nuevo método de síntesis y estudio de su reacción con aldehídos

4.1.- Introducción

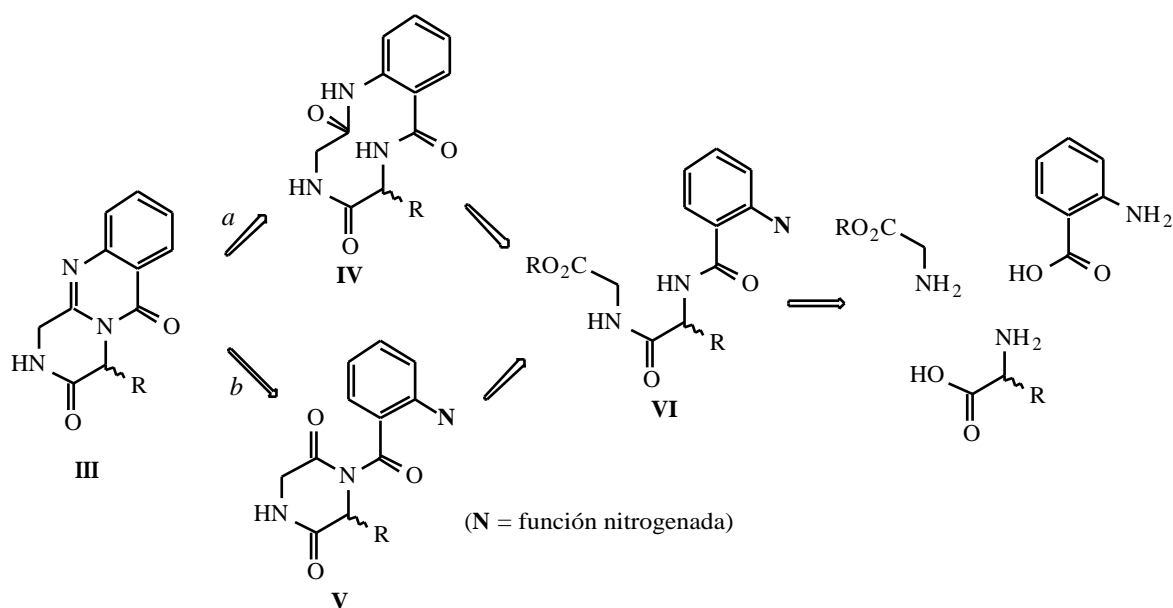
El próximo objetivo de nuestro trabajo consistía en la obtención de los compuestos **I** a través de la reacción de 2-acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas **II** con aldehídos. Inicialmente, planteamos la preparación de los compuestos **II** a partir de los derivados **III**, no sustituidos en sus posiciones 1 y 2 (esquema 4.1):



Esquema 4.1

Los métodos de síntesis del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina conocidos hasta el momento (apartado 2.1) conducen generalmente a derivados sustituidos en el nitrógeno 2, y su adaptación a la síntesis de los derivados **III** requeriría el empleo de grupos protectores del nitrógeno de tipo amida de estructuras de 2,5-piperazinadiona y su posterior eliminación del

producto final. Sin embargo, trabajos previos de nuestro grupo¹ y del de Snider² demuestran que la desprotección del nitrógeno de sistemas tricíclicos de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona plantea numerosos problemas. Por ese motivo, planteamos la ruta resumida en el esquema 4.3, en la que los compuestos **III** proceden de una doble ciclación de los "tripéptidos" **VI**, que contienen los dos aminoácidos deseados y una molécula de un derivado apropiado del ácido antranílico. En principio, los intermedios del proceso pueden ser los macrociclos **IV** (ruta *a*) o bien las piperazinadionas **V** (ruta *b*), siendo esta segunda opción la seleccionada. Ambas estrategias tienen la ventaja de permitir el empleo de derivados no protegidos de glicina como materiales de partida, conduciendo a sistemas tricíclicos no sustituidos en el carbono 1 ni en el nitrógeno 2. Además, ambas rutas evitan el manejo de piperazinadionas no sustituidas, que plantean cuestiones de regioselectividad y también graves problemas prácticos a causa de su baja solubilidad.

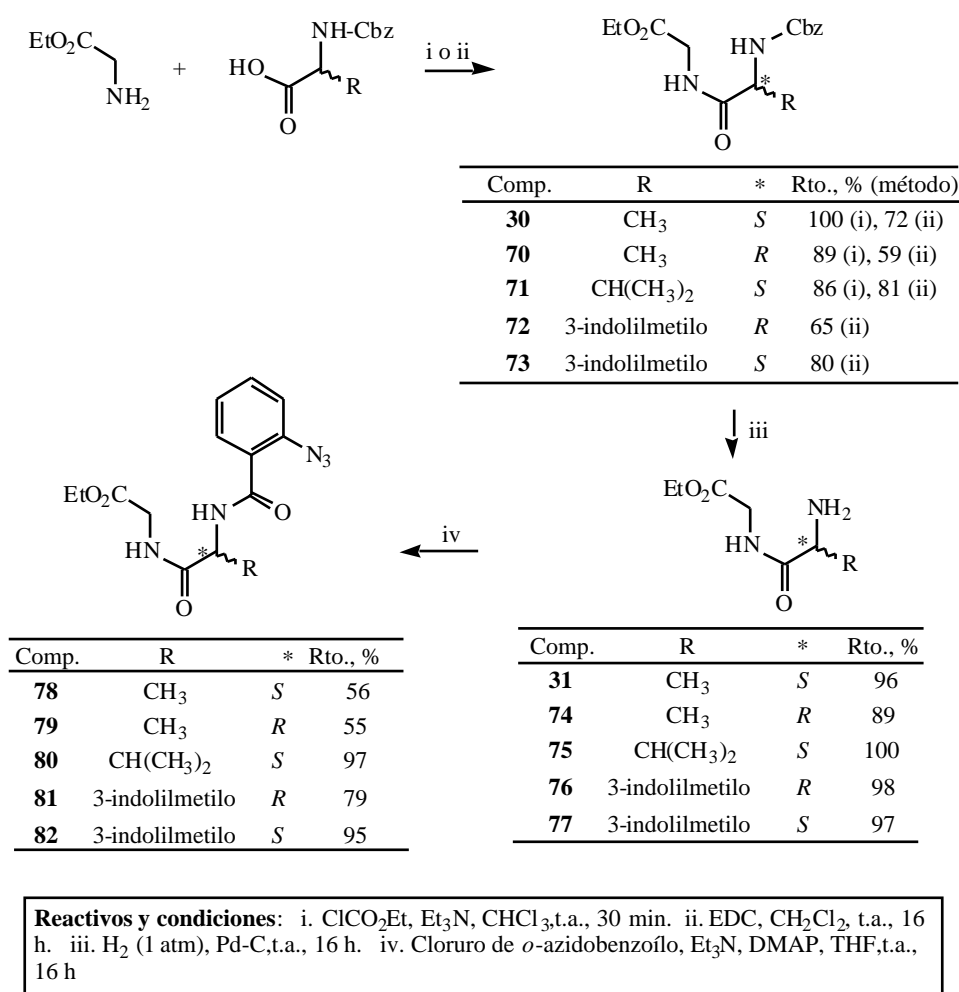


Esquema 4.3

- ¹ a) Buenadicha, F. L.; Bartolomé, M. T.; Aguirre, M. J.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 483. b) Caballero, E.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Heterocycles* **2000**, 53, 1765.
- ² Snider, B. B.; Busuyek, M. V. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3301.

4.2.- Síntesis de materiales de partida

Los compuestos de partida necesarios para nuestro estudio se prepararon de la forma resumida en el esquema 4.4. Los dipéptidos **30** y **70-73** se prepararon a partir de glicinato de etilo y los Cbz-aminoácidos adecuados, en presencia de cloroformiato de etilo o EDC. La desprotección a las aminas **31** y **74-77** se llevó a cabo de una manera eficiente y reproducible por hidrogenación catalítica en presencia de paladio-carbono a presión atmosférica.³ Finalmente, la acilación de las aminas con cloruro de *o*-azidobenzoílo proporcionó los compuestos **78-82**.

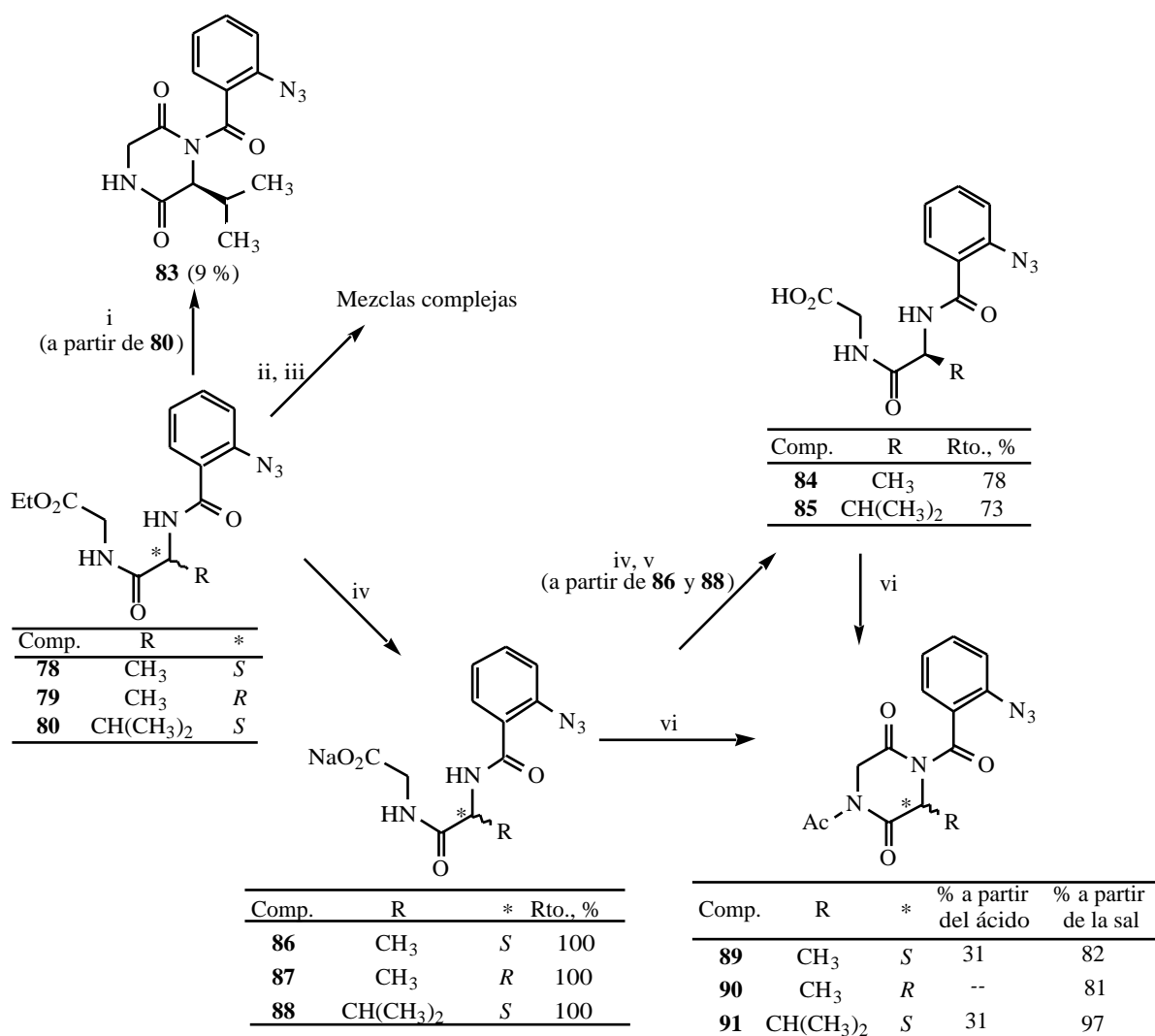


Esquema 4.4

³ El empleo de una bomba Parr y presiones de 4 atm conduce generalmente a 2,5-piperazinadionas, aunque la reacción es difícil de reproducir.

4.3.- Síntesis de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas a partir de precursores abiertos por acilación intramolecular seguida de ciclación aza Wittig

La fase inicial de la estrategia *a* del esquema 4.2 supone la transformación inicial de los compuestos **78-82** en derivados de 2,5-piperazinadiona. Nuestros estudios acerca de este proceso se resumen en el esquema 4.5. Debido a que implica la acilación de un grupo amida,⁴ la transformación deseada plantea ciertas dificultades. Así,



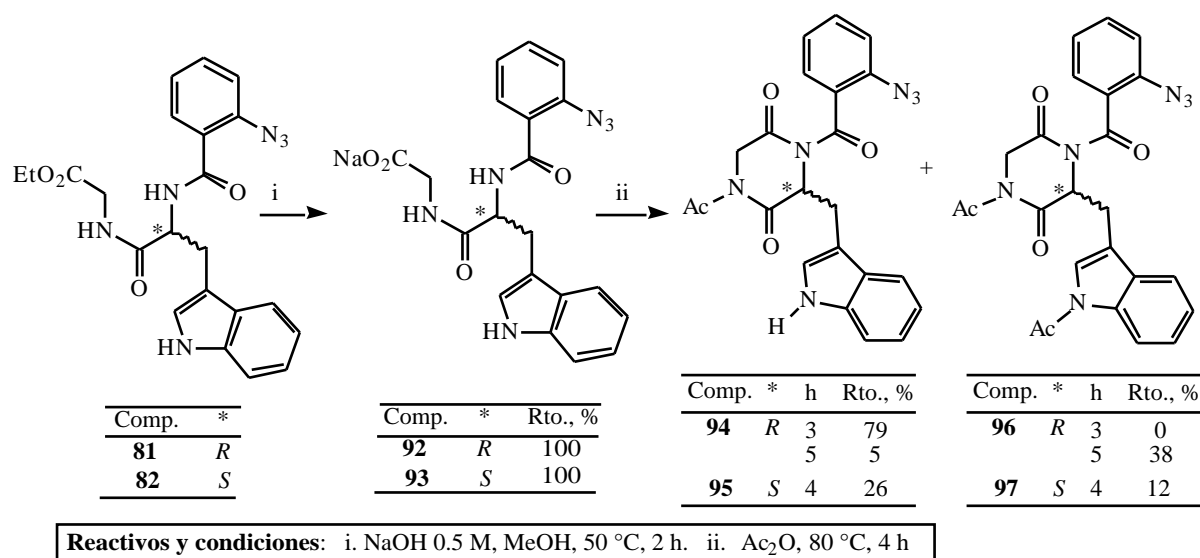
Reactivos y condiciones: i. THF, Et₃N, DMAP, t.a., 16 h. ii. KHMDS, THF, -78 °C, 1 h, -78 °C hasta t.a., 16 h. iii. (BOC)₂O, DMAP, CH₃CN, 4 días, t.a. iv. NaOH 0.5 M, MeOH, 50 °C, 2 h. v. HCl 1M, 30 min, t.a. vi. Ac₂O, 80 °C, 3 h

Esquema 4.5

⁴ Bailey, P. D.; Collier, I. D.; Morgan, K. M., en Moody, C. J. (ed.), Comprehensive Functional Group Chemistry, cap. 5.04 (A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn y C. W. Rees, eds. generales). Pergamon Press, 1995.

resultaron infructuosos todos los intentos de lograr la ciclación del compuesto **80** en condiciones térmicas, en presencia de bases y en algunas otras condiciones (BOC₂O, DMAP) encontradas en la bibliografía.⁵ En uno de los intentos de ciclación en presencia de trietilamina se aisló una pequeña cantidad (9 %) del compuesto **84**, pero no fue posible mejorar este resultado. Por tanto, procedimos a la hidrólisis básica de los compuestos **78** y **80**, obteniendo los ácidos **84** y **85**. Tras ensayar sin éxito varios métodos bibliográficos de activación de la función carboxílica,^{6,7,8} obtuvimos rendimientos moderados de los derivados de piperazinadiona deseados por formación de un anhídrido mixto en presencia de anhídrido acético a 80 °C, condiciones en las cuales se observaba también la acetilación del nitrógeno libre de la estructura de piperazinadiona (compuestos **89** y **91**). Estudios posteriores indicaron que las sales sódicas **86**, **87** y **88** son solubles en el medio de reacción empleado y conducen a los compuestos **89**, **90** y **91** con rendimientos excelentes.

Análogamente, los derivados de indol **81** y **82** proporcionaron las sales sódicas **92** y **93**, cuyo tratamiento con anhídrido acético condujo a mezclas de piperazinadionas no acetiladas (compuestos **94** y **95**) y acetiladas en el nitrógeno indólico (compuestos **96** y **97**), como se indica en el esquema 4.6.



Esquema 4.6

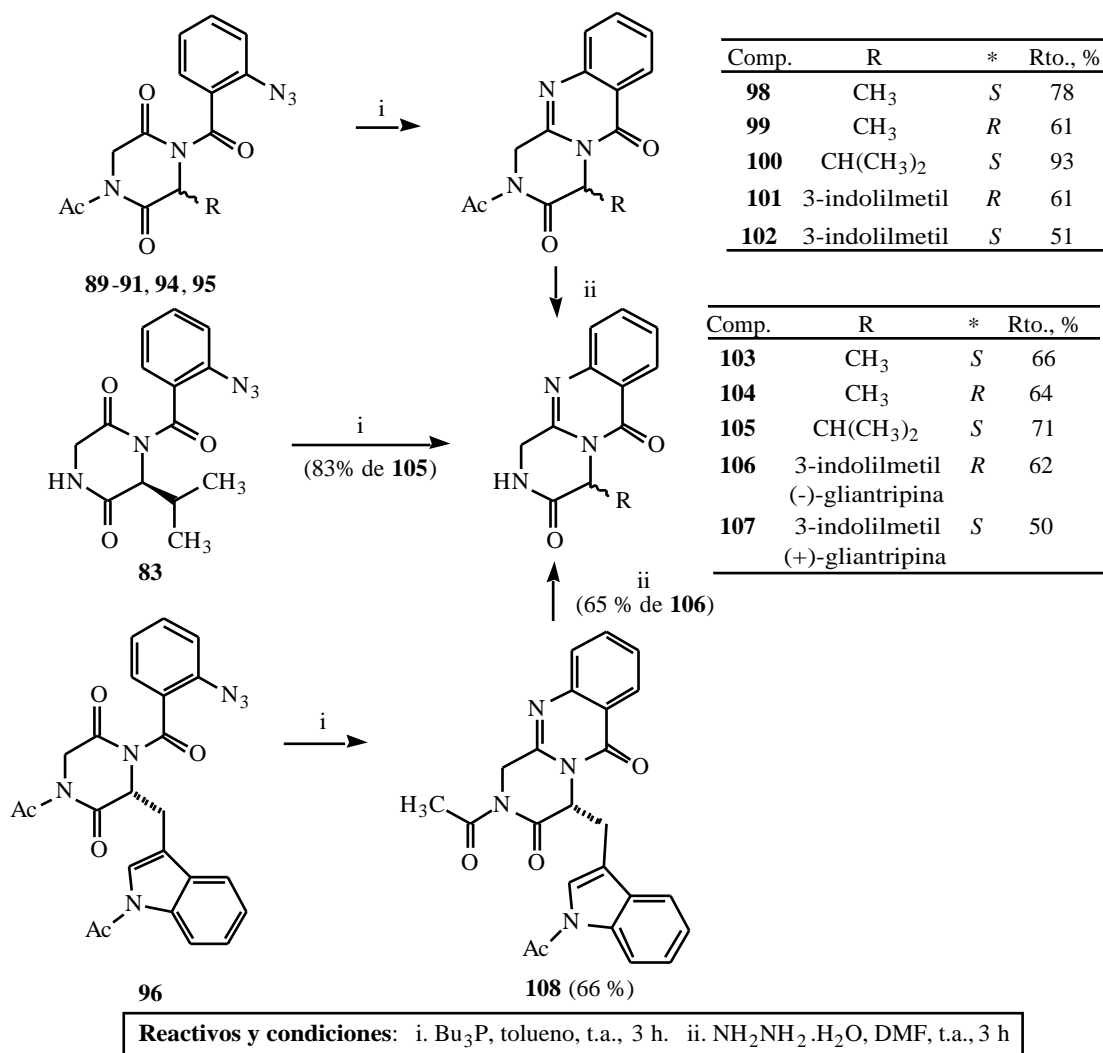
⁵ Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 92.

⁶ Kometani, T.; Fitz, T. M.; Watt, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 919.

⁷ a) Butler, D. E.; Leonard, J. D.; Caprathe, B. W.; L'Italien, Y. J.; Pavia, M. R.; Hershenson, F. M.; Poschel, P. H.; Marriott, J. G., *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 498. b) Pavia, M. R.; Moos, W. H.; Hershenson, F. M., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 560.

⁸ González-Muñiz, R.; García-López, M. T.; Gómez-Monterrey, I.; Herranz, R.; Jimeno, M. L.; Suárez-Gea, M. L.; Johansen, N. L.; Madsen, N. L.; Thøgersen, H.; Suzdak, P., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 1015.

La ciclación final a derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona se llevó a cabo por tratamiento con tributilfosfina, obteniéndose excelentes rendimientos de los compuestos **98-102**. Aunque estos compuestos eran los más adecuados para estudiar la reacción con aldehídos, consideramos interesante llevar a cabo su desacetilación para demostrar que el método podía proporcionar derivados 1,2-no sustituidos del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona. Así, el tratamiento de los compuestos **98-102** con hidrato de hidrazina condujo a los compuestos **103-107**, siendo los dos últimos los dos enantiómeros del producto natural gliantripina.⁹ Análogamente, la ciclación de **83** en condiciones de tipo aza-Wittig condujo al compuesto **105**, y la de **96** proporcionó el compuesto **108**, un derivado diacetilado de la (-)-gliantripina (esquema 4.7).



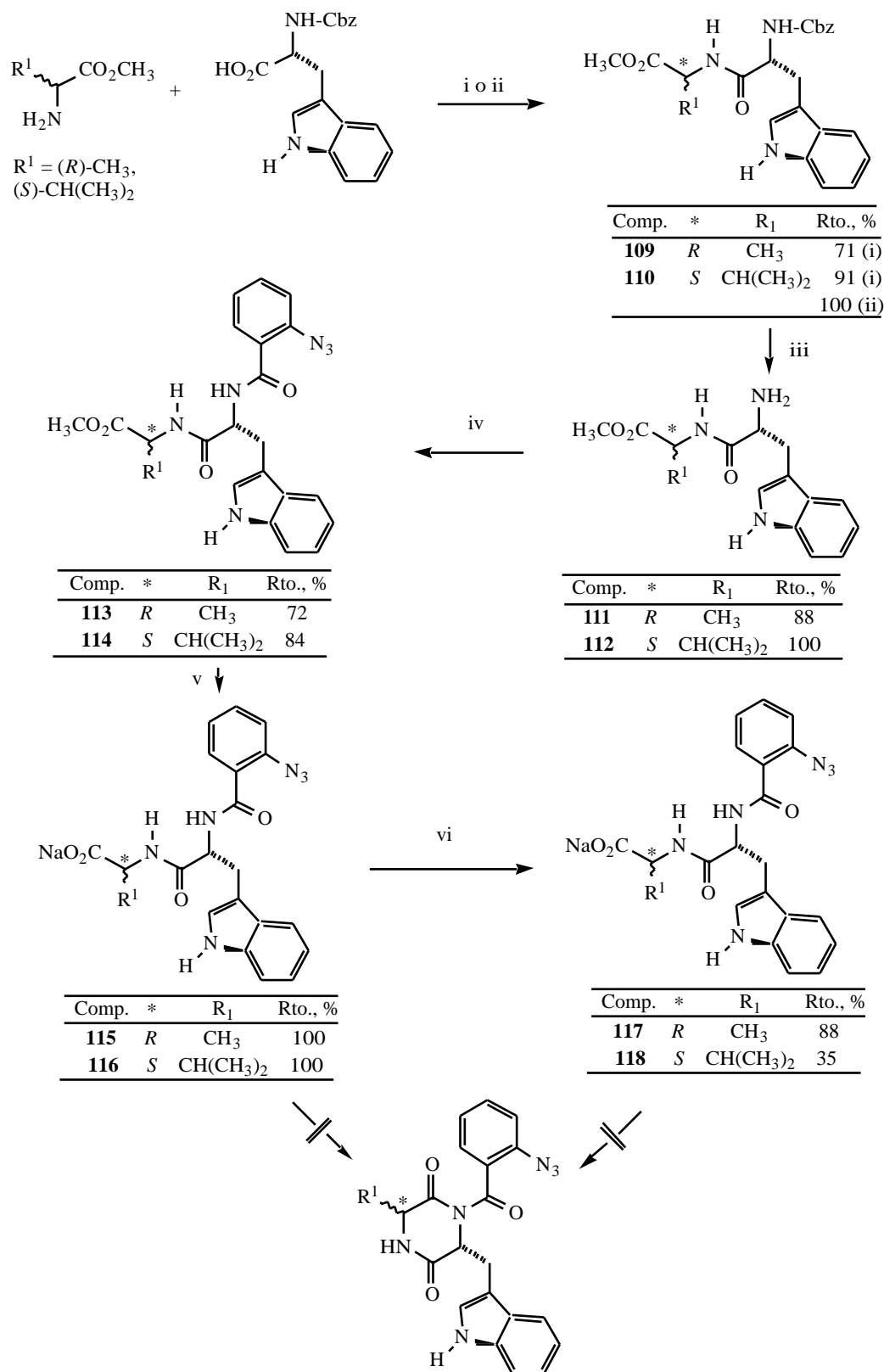
Esquema 4.7

⁹ Debido a la falta de datos bibliográficos, no pudimos utilizar el signo del poder rotatorio específico de los compuestos **104** y **105** para determinar la configuración absoluta de la gliantripina natural.

Para comprobar la ausencia de racemización del estereocentro en C-4 de los productos finales durante la ciclación con anhídrido acético,¹⁰ se registró el espectro de ¹H-RMN de los compuestos **94** y **95** en presencia de un equivalente del reactivo de desplazamiento quiral Eu(hfc)₃. No se observó desdoblamiento de las señales, a diferencia de lo sucedido en un experimento de control llevado a cabo en las mismas condiciones a partir de un racémico preparado mezclando ambos compuestos.

En este punto, consideramos de interés investigar la aplicación de esta metodología a la obtención de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas 1,4-disustituidas, lo que permitiría el acceso a representantes de las familias de las fiscalinas y fumiquinazolininas, así como a sus análogos de la ardeemina. Con este fin, se prepararon los dipéptidos **109** y **110** a partir de *N*-benciloxicarbonil-D-triptófano y los ésteres metílicos de la D-alanina y la L-valina. La hidrogenólisis de los compuestos **109** y **110** condujo a los dipéptidos desprotegidos **111** y **112**, cuya posterior acilación con el cloruro de *o*-acilbenzoilo condujo a los derivados **111** y **114**. Su posterior hidrólisis básica proporcionó las sales sódicas **115** y **116**, con rendimientos globales del 100 %, respectivamente. Sin embargo, todos los intentos de ciclar los compuestos **115** y **116** y sus derivados en forma de ácido **117** y **118** a derivados de piperazinadiona en presencia de anhídrido acético resultaron infructuosos (esquema 4.8), probablemente porque la presencia de los sustituyentes R¹ fuerza a la cadena que los contiene a adoptar una conformación en la que los dos grupos que deben reaccionar están muy alejados.

¹⁰ Existen antecedentes bibliográficos que demuestran que la reacción de aza Wittig no afecta a estereocentros de la posición C-4 de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas. Ver, por ejemplo: Caballero, E.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3025.

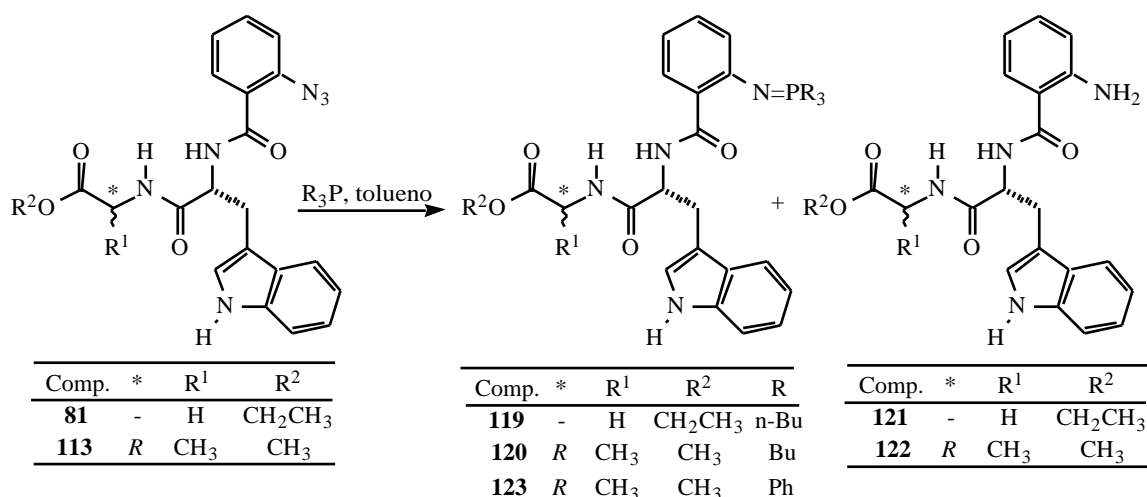


Reactivos: i. EDC. ii. Cloroformiato de etilo. iii. H₂ (1 atm), Pd-C. iv. Cloruro de *o*-azidobenzóilo, Et₃N. v. NaOH 0,5 M. vi. ClH 1 M.

Esquema 4.8

4.4.- Estudios acerca de la ciclación de precursores abiertos a anillos de 10 lados

Hicimos también algunos estudios encaminados a explorar brevemente la estrategia *b* del esquema 4.2, que consiste en ciclar un precursor abierto a un péptido cíclico de 10 miembros y éste al sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina. Debido a la existencia de antecedentes bibliográficos sobre la reacción de un grupo azida con un grupo éster en presencia de una fosfina para dar lactamas de seis¹¹ y siete¹² lados y a que disponíamos de los precursores necesarios, nuestros primeros estudios se centraron en el empleo de una reacción de aza Wittig intramolecular en el compuesto **81**. Como se resume en el esquema 4.9, su reacción con tributilfosfina en tolueno a temperatura ambiente durante 1 día condujo con rendimiento cuantitativo al intermedio deseado, el iluro **119**. Sin embargo, éste no pudo ciclarse en ninguna de las condiciones ensayadas, obteniéndose únicamente el producto de su hidrólisis, la amina



Compuesto de partida	Condiciones	R	Resultado
81	t.a., 24 h	n-Bu	100 % de 119
81	t.a., 72 h	n-Bu	83 % de 121
119	reflujo,xileno, 48 h	n-Bu	99 % de 121
113	t.a., 16 h	n-Bu	30 % de 120 y 20 % de 122
113	t.a., 16 h	Ph	43 % de 123
120	reflujo,xileno, 48 h	n-Bu	19 % de 122
123	reflujo,xileno, 48 h	Ph	24 % de 122

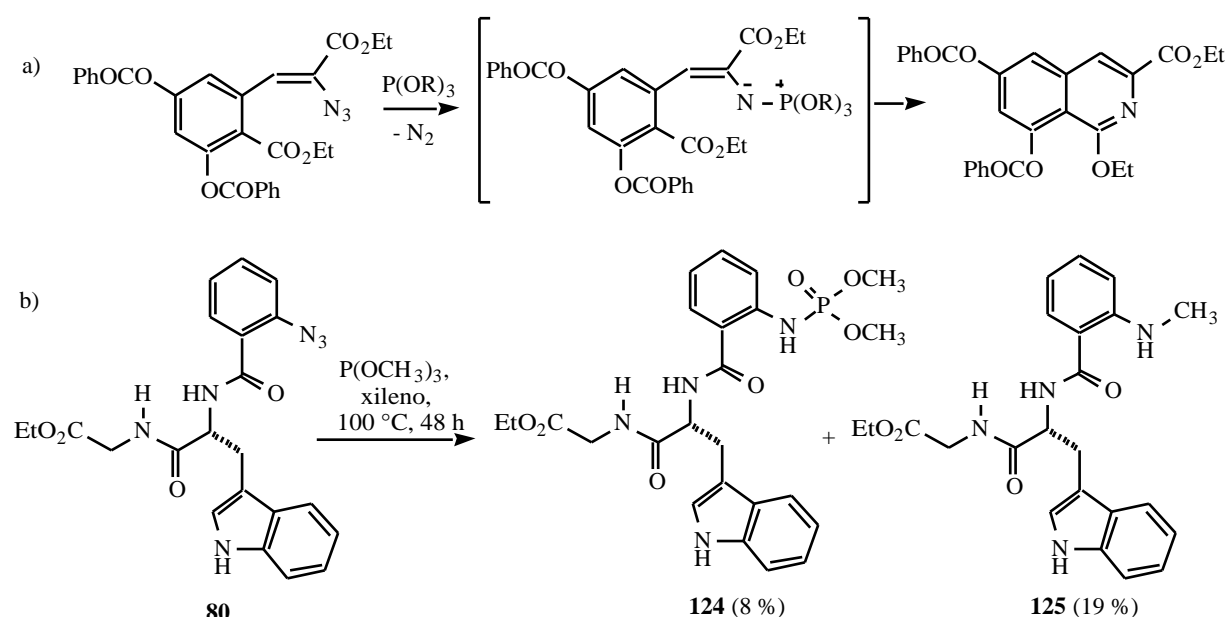
Esquema 4.9

¹¹ Aubert, T.; Tabyaoui, B.; Farnier, M.; Guilard, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1989**, 1369.

¹² Okawa, T.; Eguchi, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5953.

121.¹³ También se obtuvo la amina como producto único cuando **81** se trató con tributilfosfina en tolueno a temperatura ambiente durante 3 días. El compuesto disustituido **113** condujo a resultados similares.

Decidimos ensayar también una variante de la reacción de aza Wittig puesta a punto por el grupo de Rees, consistente en el tratamiento de azidas con fosfitos de trialquilo para generar iminofosforanos, que dan fácilmente reacciones intramoleculares con cetonas, ésteres o ácidos (esquema 4.10a).¹⁴ Sin embargo, la aplicación de estas condiciones al compuesto **81** proporcionó una mezcla compleja de la que únicamente pudieron aislarse los compuestos **124** (8 %) y **125** (19 %) (esquema 4.10b).

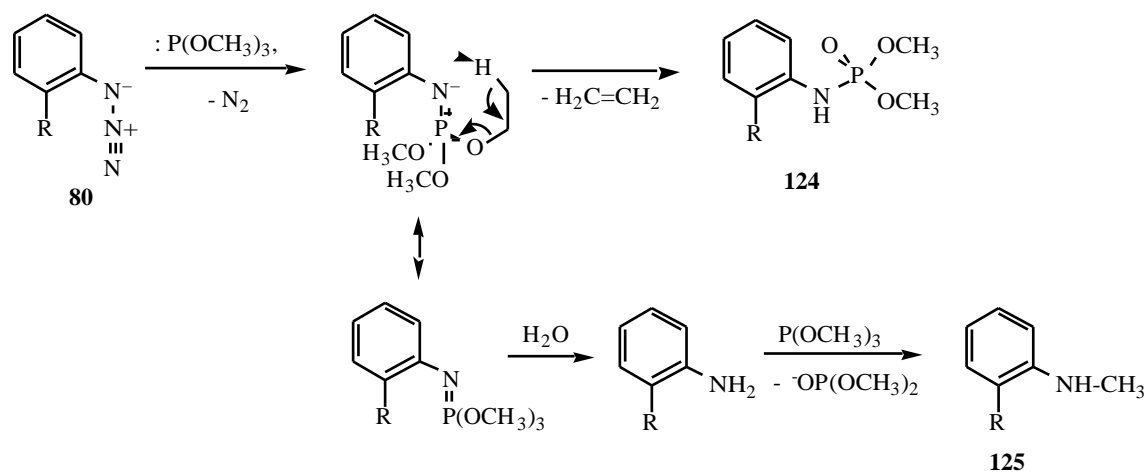


Esquema 4.10

La estructura del compuesto **124** se estableció sobre la base de sus datos espectroscópicos (RMN, IR, masas). Su formación puede explicarse por medio de una reacción de Arbusov intramolecular en el iluro de fósforo resultante de la reacción entre la azida **80** y el fosfito de trimetilo. Por otra parte, la hidrólisis del iluro por trazas de agua presentes en el medio de reacción conduciría a la amina **121** (no aislada en esta ocasión), cuya metilación por el fosfito de trimetilo explica el aislamiento de **125** (esquema 4.11).

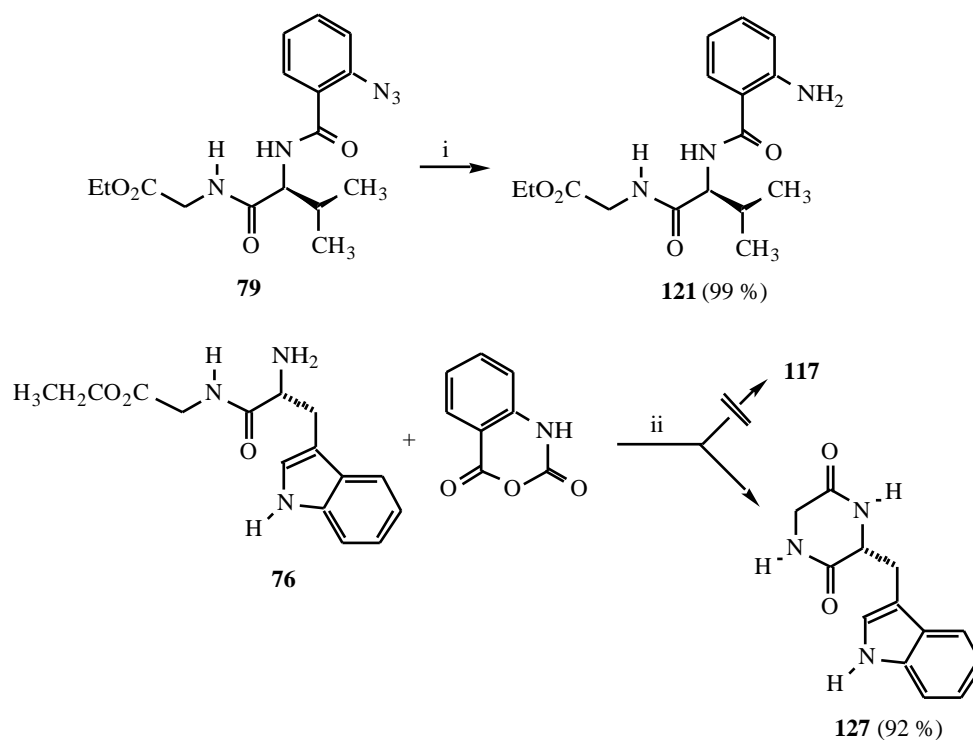
¹³ Ya hemos mencionado que la transformación de azidas en aminas por tratamiento con fosfinas para dar iminofosforanos, que posteriormente se hidrolizan, es un procedimiento de síntesis de aminas primarias que se utiliza a veces como alternativa al empleo de los agentes reductores tradicionales. Algunos ejemplos: a) Vaultier, M.; Knouzi, N.; Carrié, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 763. b) Fukuyama, T.; Goto, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6491. c) Heathcock, C. H.; Smith, S. C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6828.

¹⁴ Kennedy, M.; Moody, C. J.; Rees, C. J.; Vaquero, J. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 1395.



Como alternativa, decidimos intentar la reacción intramolecular entre un grupo amino y un grupo carboxílico, activando este último mediante alguno de los métodos habituales en la química de péptidos. Este planteamiento requería disponer de precursores con un grupo amino en el fragmento de ácido antranílico y un grupo carboxílico en el otro extremo de la molécula, siendo las aminas **121** y **122** buenos precursores para acceder a este tipo de intermedios; también preparamos el compuesto **126** por reducción de **80** con tributilfosfina. En un intento de reducir el número de etapas utilizadas en la síntesis de estos compuestos, estudiamos la reacción de la amina **76** con el anhídrido isatoico en ácido acético, esperando generar **121** en un solo paso, puesto que existen antecedentes de la obtención de sistemas de 1,4-benzodiazepina por este procedimiento.¹⁵ Sin embargo, obtuvimos únicamente la piperazinadiona **127**, procedente de la ciclación de **76** (esquema 4.12).

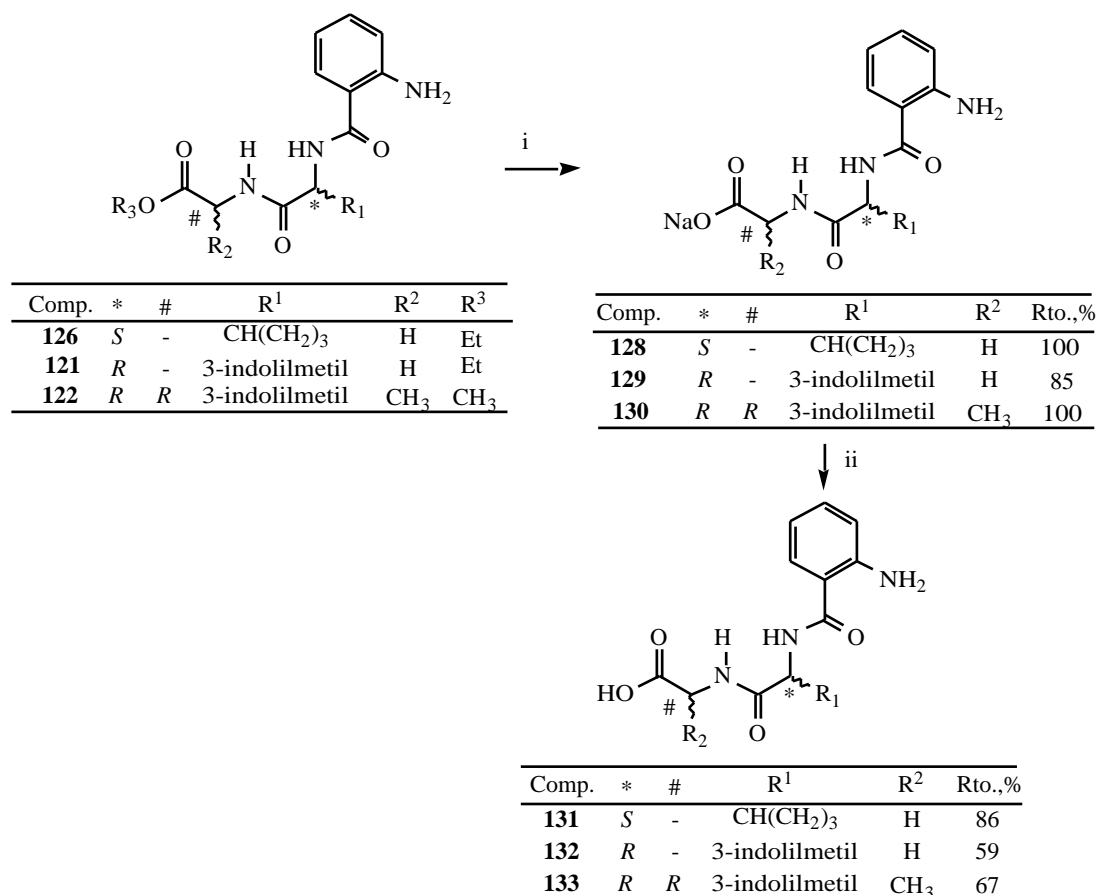
¹⁵ a) Gogerty, J. H.; Griot, R. G.; Habeck, D.; Iorio, L. C.; Houlihan, W. J. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 952.
 b) Wright, W. B.; Brabander, H. J.; Greenblatt, E. N.; Day, I. P.; Hardy, R. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087. c) Mohiuddin, G.; Reddy, P. S. N.; Ahmed, K.; Ratnam, C. V. *Indian J. Chem.*, **1985**, *24B*, 905.



Reactivos y condiciones: i. Bu_3P , xileno, t.a., 7 días. ii. CH_3COOH glacial, reflujo, 3 h

Esquema 4.12

La hidrólisis básica de los compuestos **126** y **121** proporcionó, respectivamente, las sales sódicas **128** y **129**, que se transformaron en los correspondientes ácidos carboxílicos **131** y **132**. En el caso del compuesto **122**, se obtuvo directamente el ácido **133** sin aislar la sal intermedia **130** (esquema 4.13).



Reactivos y condiciones: i. NaOH 0,5 M, MeOH, 80°C, 2 h. ii. HCl 1M, H₂O, t.a., 15 min.

Esquema 4.13

Aunque existe un número muy elevado de reactivos de acoplamiento que activan el grupo carboxílico para la formación de enlaces peptídicos,¹⁶ decidimos ensayar únicamente algunos de los métodos que recientemente han encontrado aplicación en la obtención de péptidos cíclicos.¹⁷ Entre ellos, mencionaremos:

a) Activación del grupo carboxílico mediante la formación de ésteres de 4-nitrofenilo¹⁸ o pentafluorofenilo,¹⁹ por reacción del grupo carboxílico con el correspondiente fenol en presencia de DCC.

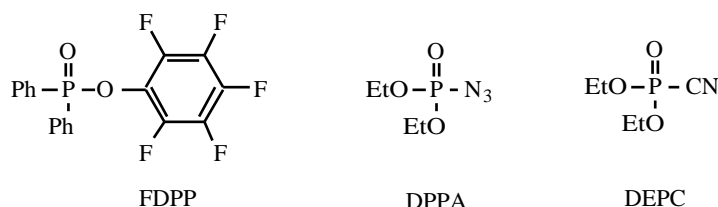
¹⁶ Revisión: Humphrey, J. M.; Chamberlin, R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243.

¹⁷ Revisión de la síntesis de péptidos cíclicos naturales de origen marino: Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2115.

¹⁸ Utilizados en una ciclación similar a la buscada por nosotros: a) Pinnen, F.; Zanotti, G.; Lucente, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5201. b) Pinnen, F.; Zanotti, G.; Lucente, G. *Tetrahedron Lett. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1311.

¹⁹ Jones, K., en Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, p. 3920. John Wiley and Sons, 1995.

b) Activación del grupo carboxílico mediante la formación de anhídridos mixtos con ácidos fosfóricos o fosfónicos. Para ello, se dispone de algunos reactivos en los que el átomo de fósforo está unido a un buen grupo saliente, como el difenilfosfinato de pentafluorofenilo (FDPP),²⁰ el fosforazidato de difenilo (DPPA)²¹ o el fosforocianidato de dietilo (DEPC)²²



c) Empleo de derivados de *N*-hidroxiazoles. Deben mencionarse, en primer lugar, el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt),²³ que se asocia a reactivos de acoplamiento tradicionales, como las diimidaz, su derivado conocido como BOP (hexafluorofosfato de 1-benzotriazolil-oxitri(dimetilamino)fosfonio)²⁴ y el hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU).²⁵ Más recientemente, se han desarrollado los 7-aza análogos de algunos de estos compuestos, como por ejemplo el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt)²⁶ y el hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU),²⁷ en los que la aproximación del grupo amino al carboxilo activado está asistida por la formación de un intermedio de estructura **I**.

²⁰ a) Chen, S.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6711. b) Aplicación en la síntesis de la motuporina: Samy, R.; Kim, H. Y.; Brady, M.; Toogood, P. L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2711.

²¹ a) Aplicación en la síntesis de la hapalosina: Wagner, B.; Islas-González, G.; Tran, M. E.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 737. b) Aplicación en la síntesis de una keramamida: Spwinski, J. A.; Toogood, P. L. *Chem. Commun.* **1999**, 981.

²² Aplicación a la síntesis de la uliciclamida: Sugiura, T.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2251.

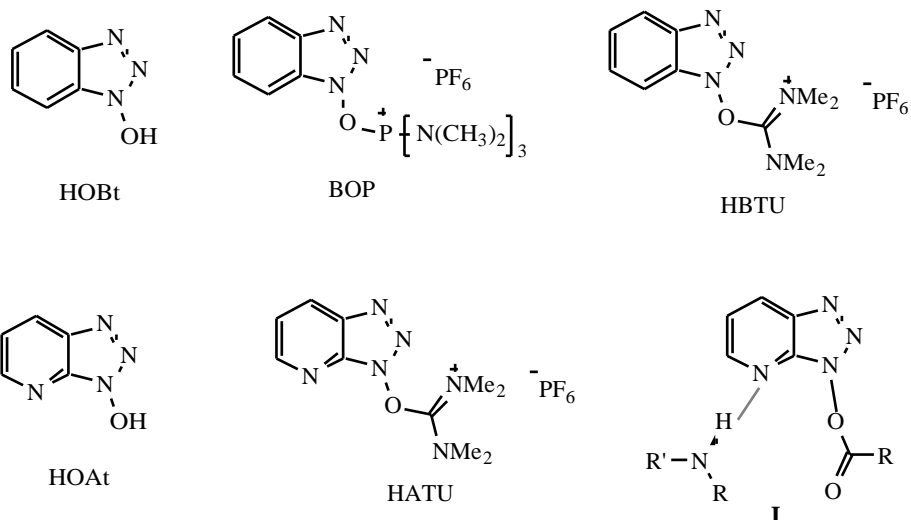
²³ a) Koenig, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788. Ejemplos de aplicación de la combinación HOBT-EDC a la síntesis de péptidos cíclicos: b) Hapalosina, Ghosh, A. K.; Liu, W.; Xu, Y.; Chen, Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 74. c) Bistratamida D: Downing, S. V.; Aguilar, E.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 826.

²⁴ a) Dourtoglou, V.; Ziegler, J. C.; Gross, B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1269. b) Aplicación en la formación de una lactama de seis lados: González-Muñiz, R.; García-López, M. T.; Gómez-Monterrey, I.; Herranz, R.; Jimeno, M. L.; Suárez-Gea, M. L.; Johansen, N. L.; Madsen, K.; Thøgersen, H.; Suzdak, P. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1015. c) Aplicación en la síntesis de un péptido macrocíclico: Hale, K. J.; Cai, J.; Williams, G. *Synlett* **1998**, 149.

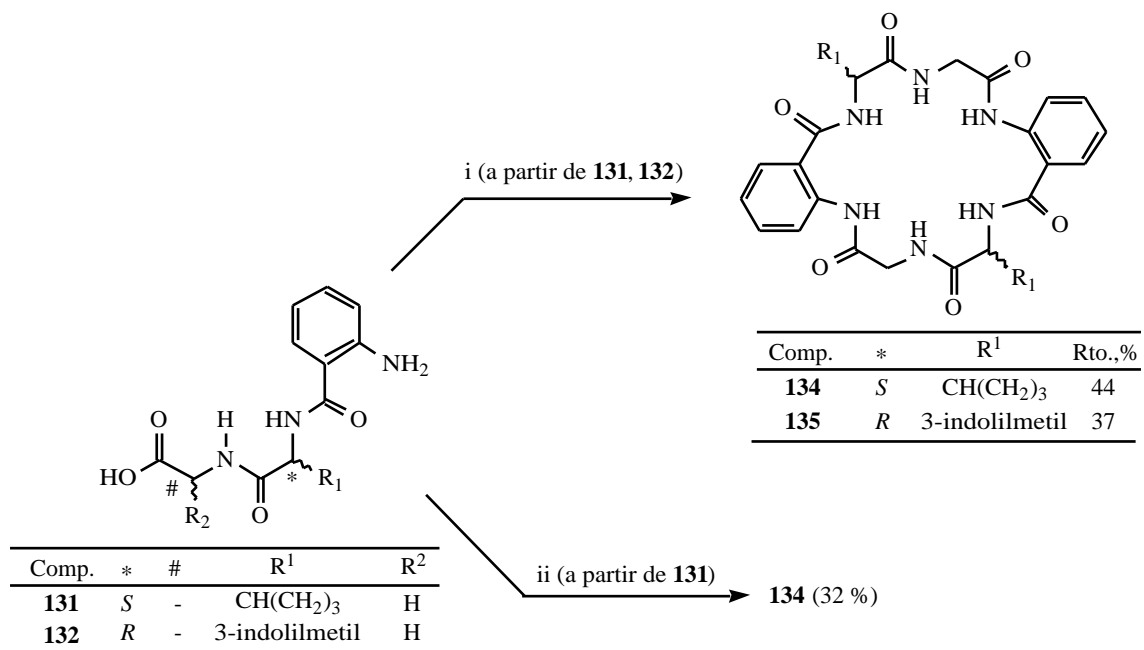
²⁵ Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillessen, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927.

²⁶ a) Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397. b) Aplicación de la combinación HOAt-EDC a la síntesis del depsi péptido cíclico HUN-7923: Boger, D. L.; Keim, H.; Oberhauser, B.; Schreiner, E. P.; Foster, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6197.

²⁷ a) Carpino, L. A.; El-Faham, A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 695. b) Kienhofer, A. *Synlett* **2001**, 1811. c) Aplicación a la síntesis del ciclopéptido antitumoral A83586C: Hale, K. J.; Cai, J. *Chem. Commun.* **1997**, 2319. d) Aplicación a la síntesis de la motuporina: Hu, T.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3000.



Decidimos estudiar la reacción de los compuestos **131** y **132** con BOP y DMAP en THF. A pesar del empleo de condiciones de alta dilución, no tuvo lugar una ciclación intramolecular, sino que la reacción condujo a los hexapéptidos cíclicos **134** y **135**, procedentes de la unión de dos moléculas de los compuestos de partida. Análogamente, **131** se transformó en **134** en presencia de HOAt (esquema 4.14).



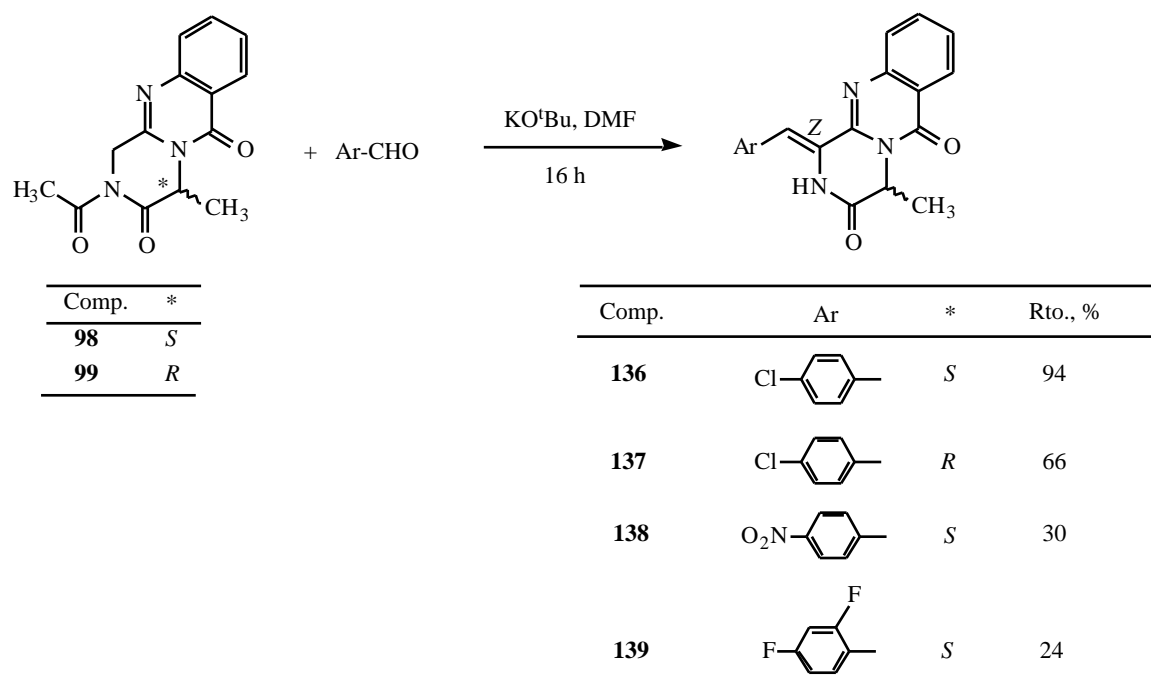
Reactivos y condiciones: i. BOP, DMAP, THF (alta dilución), t.a., 16 h. ii. HOAt, EDC, DMF (alta dilución), 0°C, 3 h

Esquema 4.14

La estructura de los hexapéptidos se deduce, en primer lugar, de los espectros de masas obtenidos mediante la técnica de electrospray (ESI), que mostraron picos másicos a 573,5 ($M^+ + Na$) en el caso de **134** y 747,5 ($M^+ + Na$) en el caso de **135**. Estos valores de peso molecular demuestran la condensación de dos moléculas de los compuestos de partida. Por otra parte, los espectros de 1H -RMN y ^{13}C -RMN indican que la molécula presenta un centro de simetría, lo cual es compatible únicamente con las estructuras propuestas.

4.5.- Reacción de 2-acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas con aldehídos

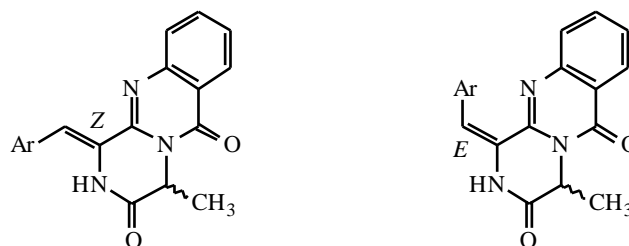
Para completar esta parte de nuestro trabajo, estudiamos la reacción de los compuestos **98** y **99** con algunos aldehídos aromáticos, obteniendo los resultados que se indican en el esquema 4.15.



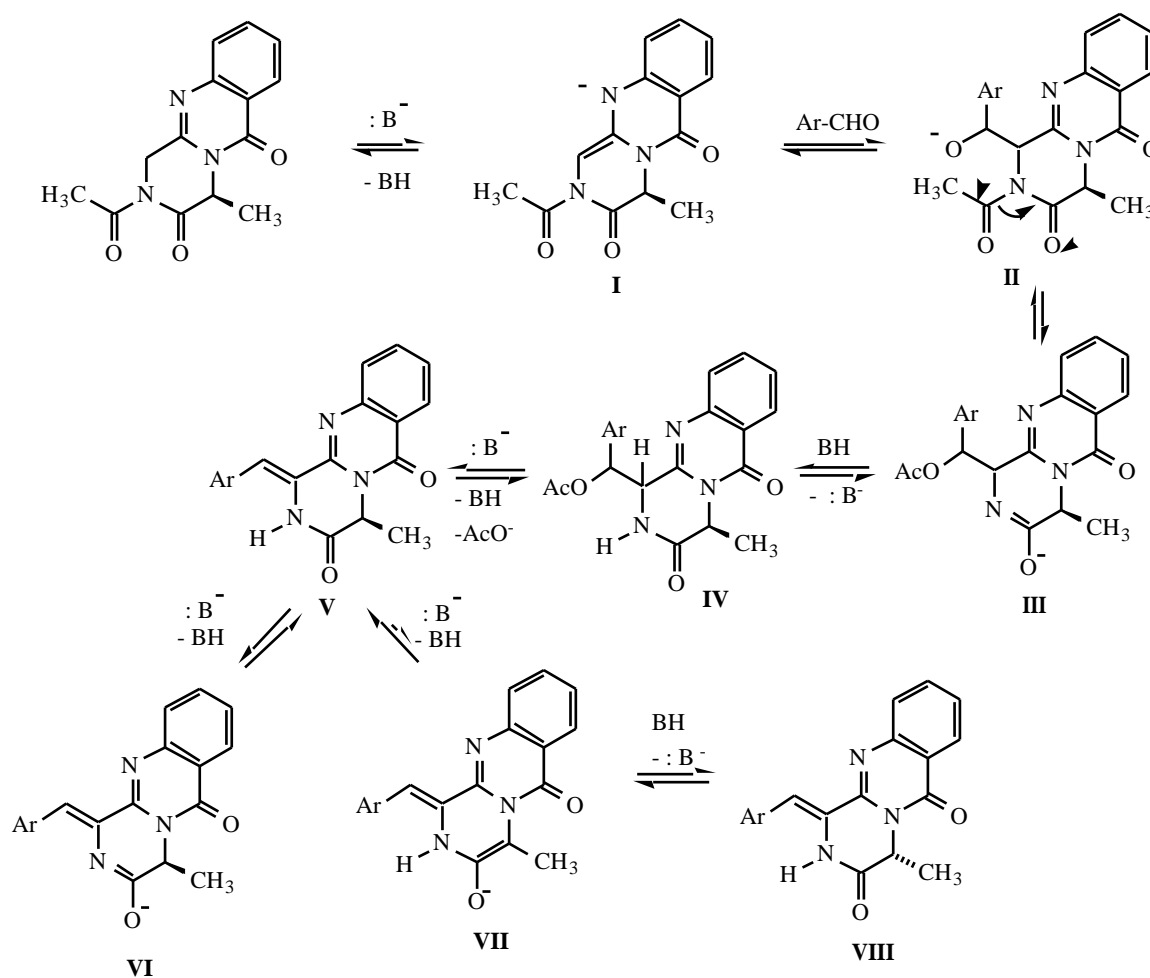
Esquema 4.15

Debe destacarse la total estereoselectividad del proceso, que proporciona únicamente alquenos de configuración *Z*. También es importante destacar que la ausencia de racemización del estereocentro durante la reacción, demostrada mediante estudios de HPLC con una columna de carbamato de celulosa, en condiciones establecidas sobre el racémico resultante de mezclar cantidades iguales de **136** y **137**. Ambas características concuerdan con lo observado en reacciones similares de derivados de *N*-acetilpiperazinadiona, pero no con el comportamiento de nuestros *N*-alquil derivados del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.

Como en el caso de las piperazinadionas, la obtención exclusiva del isómero *Z* puede explicarse teniendo en cuenta su mayor estabilidad, debida a la interacción entre el grupo arilo y el fragmento de quinazolina en el isómero *E*; esta mayor estabilidad concuerda con lo predicho por cálculos MM2 en el compuesto **136**:



En cuanto a la ausencia de racemización, puede atribuirse a la presencia de un grupo NH ácido en la estructura de los intermedios y productos de reacción. De acuerdo con el mecanismo aceptado para el caso de las acetilpiperazinadionas,²⁸ la reacción se iniciaría con la reacción del anión **I** con el aldehído para dar la especie **II**, en la que tendría lugar una transposición del grupo acetilo que daría lugar a **III**. La eliminación final de una molécula de ácido acético para originar el doble enlace exocíclico (compuesto final **V**) tendría lugar probablemente sobre la especie neutra **IV**, procedente de la protonación de **III**, ya que resulta improbable la aproxima-



Esquema 4.16

²⁸ Pines, S.; Karady, M.; Sletzing, M. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1762.

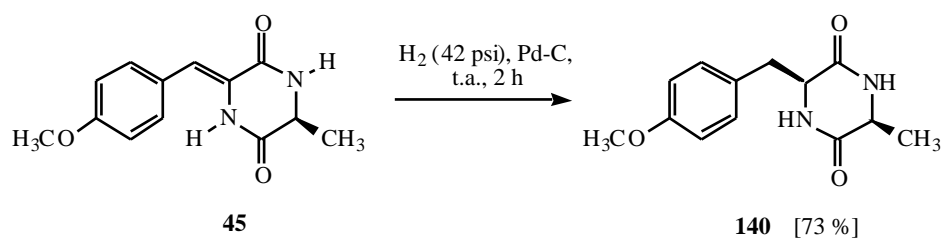
ción de una base cargada negativamente a este último anión. Por el mismo motivo, una posible epimerización tendría lugar sobre **IV** o **V**, pero no sobre **III**. En el esquema 4.16- se representa una hipotética racemización de **V**, aunque el argumento dado es igualmente válido para **IV**. Como se observa en el esquema, la existencia del grupo N²-H en el compuesto **V** hace que sea más probable la formación del anión **VI** que la de **VII**, que es el intermedio que conduciría al compuesto racemizado.

**5.- Hidrogenación catalítica de 1-arilmetilen-
pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas**

5.1.- Introducción

La etapa final de nuestro trabajo consiste en el estudio de la estereoselectividad de la hidrogenación de los derivados de 1-arilmetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona descritos en apartados anteriores. Este estudio estaba destinado a complementar las investigaciones de otros miembros de nuestro grupo¹ acerca de la alquilación en medio básico del *N*-metil derivado **7**. Por no existir antecedentes de esta reacción, decidimos realizar en primer lugar un estudio similar sobre una estructura modelo, para lo que elegimos el compuesto **45**. En la bibliografía se describe² que la hidrogenación catalítica de 6-arilmetil-2,5-piperazinadionas quirales suele ser estereoselectiva, pero existen algunas excepciones.^{2a} Sin embargo, el tratamiento de **45** con hidrógeno en presencia de Pd-C condujo al compuesto **140**, que se aisló exclusivamente como el diastereoisómero *cis* (esquema 5.1).

-
- ¹ a) Martín-Santamaría, S.; Buenadicha, F. L.; Espada, M.; Söllhuber, M. M.; Avendaño, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6424. b) Martín-Santamaría, S.; Espada, M.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16795. c) Heredia, M. L.; Fernández, M.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 44.
- ² Ejemplos: a) N. Izumiya, S. Lee, T. Kanmera, H. Aoyagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8346. b) T. Kanmera, S. Lee, H. Aoyagi, N. Izumiya, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4486. c) Y. Hashimoto, H. Aoyagi, M. Waki, T. Kato, N. Izumiya, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1983**, *21*, 11. d) H. Aoyagi, F. Horike, A. Nakagawa, S. Yokote, N. Park, Y. Hashimoto, T. Kato, N. Izumiya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 323. e) A. Kubo, N. Saito, H. Yamato, Y. Kawakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 2525. f) T. Fukuyama, L. Yang, K. L. Ajeck, R. A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712.

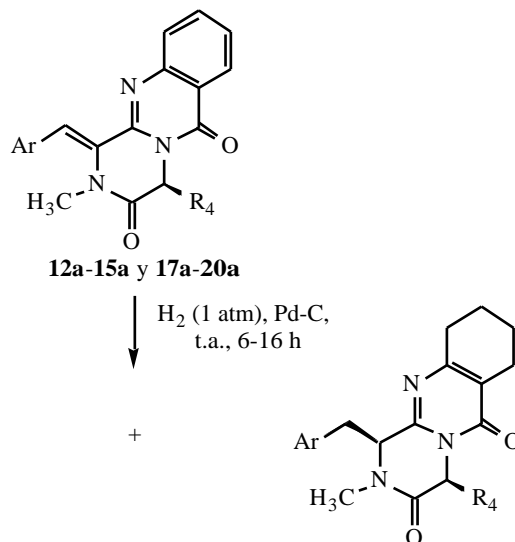


Esquema 5.1

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto **140**, es característica la desaparición de la señal del protón vinílico y la aparición de dos dobletes de dobletes a 2,77 y 3,05 ppm, debidas al nuevo grupo metileno, así como la de una señal compleja a 4,11 ppm, asignable al protón 6. En el espectro de ^{13}C -RMN se observan también las modificaciones correspondientes.

5.2.- Hidrogenación de 1-arilmetilpirazino[2,1-*b*]-quinazolina-3,6-dionas *N*-sustituidas

Como se muestra en el esquema 5.2, cuando se hidrogenaron los compuestos **12a-15a** y

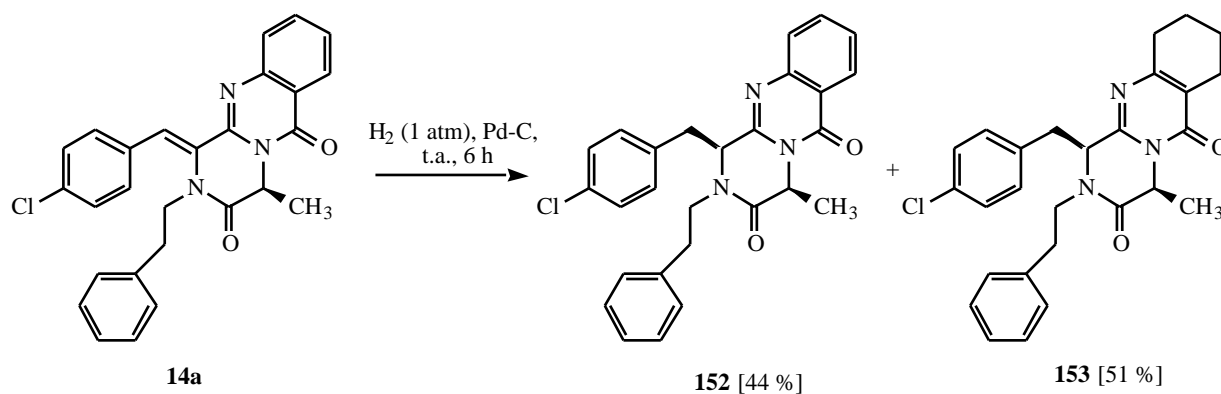


Comp.	Ar	R ⁴	t,h	Rto., %	Comp.	Ar	R ⁴	t,h	Rto., %
141		CH ₃	6 16	63 (+ 4% 12a) 39	142		CH ₃	6 16	17 8
143		(<i>R</i>)-CH ₃	6	42 (+ 11% 13a)	144		(<i>R</i>)-CH ₃	6	10
145		CH ₃	6	56	--		CH ₃	6	0
146		CH ₃	6	41	--		CH ₃	6	0
147		CH ₃	6	28 (+ 40% 18a)	--		CH ₃	6	0
148		CH ₃	16	86	--		CH ₃	16	0
149		CH ₃	6	77	--		CH ₃	6	0
150		CH ₃	6 16	30 (+ 48% 21a) 0	151		CH ₃	6 16	0 86

Esquema 5.2

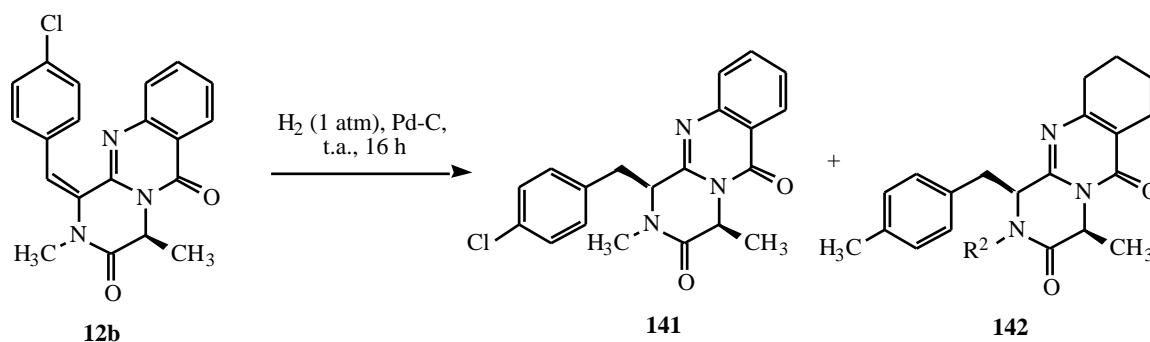
17a-21a se encontró un comportamiento semejante al observado para la piperazinadiona modelo, ya que todas las reacciones fueron estereoselectivas, proporcionando únicamente derivados *cis*. No siempre fue posible evitar la hidrogenación parcial del anillo bencénico, lo que condujo a los compuestos **142**, **144** y **153**. Esta sensibilidad de un anillo bencénico a la hidrogenación catalítica resulta poco habitual, dada la suavidad de las condiciones de reacción empleadas. Como único antecedente de este comportamiento, citaremos una observación similar hecha por otros miembros de nuestro grupo en intentos de desproteger *N*-bencil derivados del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, si bien sus condiciones eran más enérgicas (H_2 (33 psi), Pd-C, MeOH, H^+ , 14 h).³

En el caso del *N*-fenetil derivado **14a**, se obtuvo un resultado similar (esquema 5.3).



Esquema 5.3

La hidrogenación del compuesto **12b** condujo a un resultado similar al obtenido con su isómero **12a** (esquema 5.4). Por este motivo, se prescindió de hidrogenar otros derivados de configuración *E*.

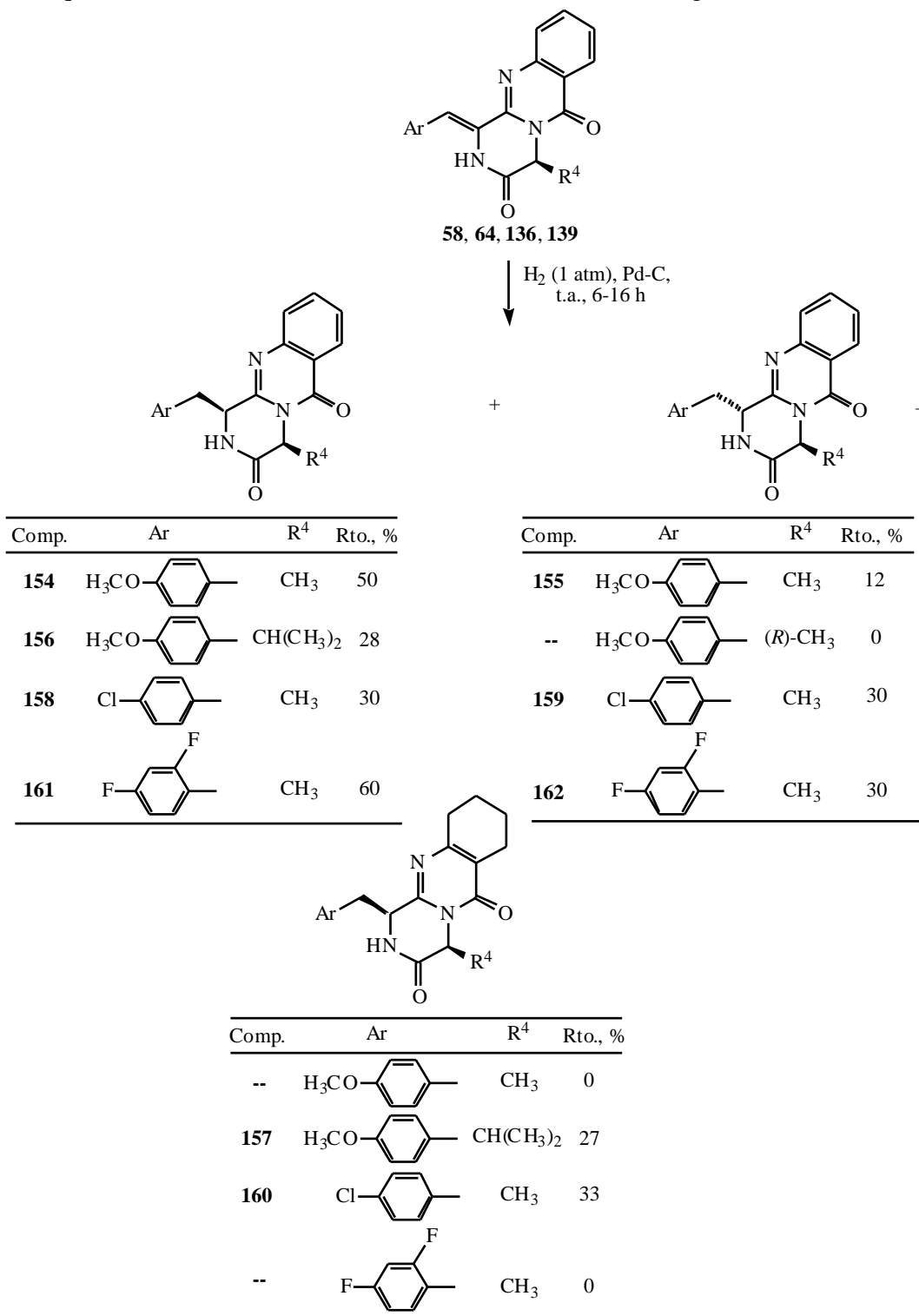


Esquema 5.4

³ Buenadicha, F. L.; Bartolomé, M. T.; Aguirre, M. J.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 483.

5.3.- Hidrogenación de 1-arilmetilpirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas no sustituidas en el nitrógeno

En el esquema 5.5 se resumen los resultados obtenidos en la hidrogenación catalítica de



Esquema 5.5

los compuestos **58**, **64**, **136** y **139**, como representantes de los sistemas de 1-arilmetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona no sustituidos en el nitrógeno. Se observa que, también en esta ocasión, se aislaron en ocasiones productos procedentes de la hidrogenación parcial del anillo bencénico. Sin embargo, a diferencia de lo observado para los *N*-alquil derivados, se aprecia la pérdida de la estereoselectividad de la adición de hidrógeno, apareciendo cantidades apreciables de los productos *trans* en todos los casos.⁴

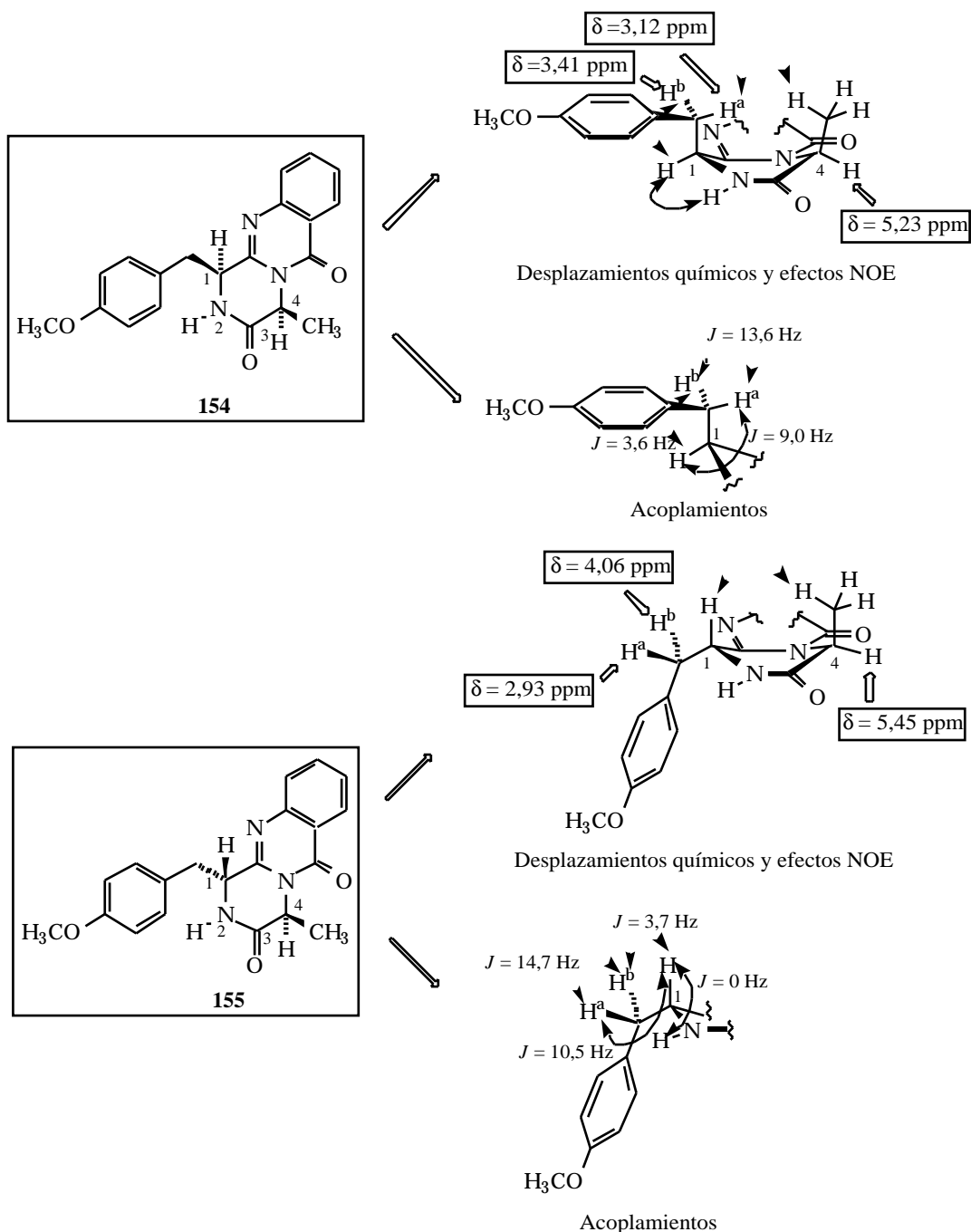
Ambas estereoquímicas se asignaron a través del estudio de los espectros NOE de diferencia, que se comentan a continuación para el caso de los compuestos **154** y **155**. La estructura *cis* (compuesto **154**) queda demostrada por la existencia de efectos NOE entre el grupo metilo y uno de los protones del grupo metileno, y también entre el protón H-1 pseudoecuatorial y el protón N₂-H. En el caso del isómero *trans* (compuesto **155**), se observa un NOE entre el grupo metilo y el protón H-1, que en este caso es pseudoaxial.

También resulta interesante el valor de desplazamiento químico del protón H-4, que es mayor en las estructuras *trans* (δ 5,45 ppm) que en la *cis* (δ 5,20 ppm). Esto puede atribuirse a que en el compuesto *cis* existen interacciones repulsivas entre el grupo arilo y el metilo, que fuerzan a éste a desviarse de la disposición pseudoaxial, por lo cual el protón de la posición 4 deja de ser completamente paralelo al carbonilo C₆=O.

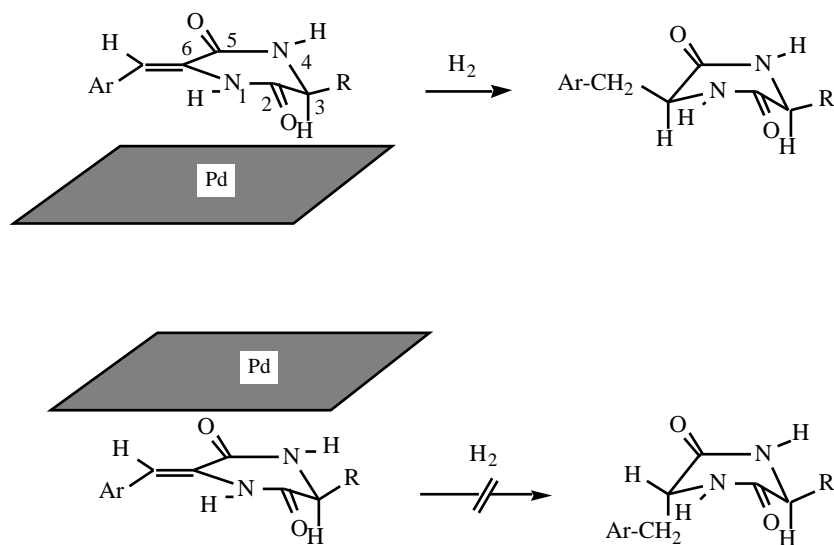
Finalmente, es característico de las estructuras *trans* el desplazamiento a campo bajo de uno de los protones del grupo metileno, que aparece a aproximadamente 4,05 ppm por influencia del grupo C_{11a}=N₁₁, al cual es paralelo.

Se representan a continuación los efectos indicados para el caso de los compuestos **154** y **155**. Se han representado las moléculas en una conformación compatible con los valores de las constantes de acoplamiento experimentales.

⁴ El producto *trans* procedente del compuesto **64** se detectó en el bruto de reacción, pero no pudo aislarse en cantidad suficiente para caracterizarlo a causa de la muy baja escala a la que trabajábamos.

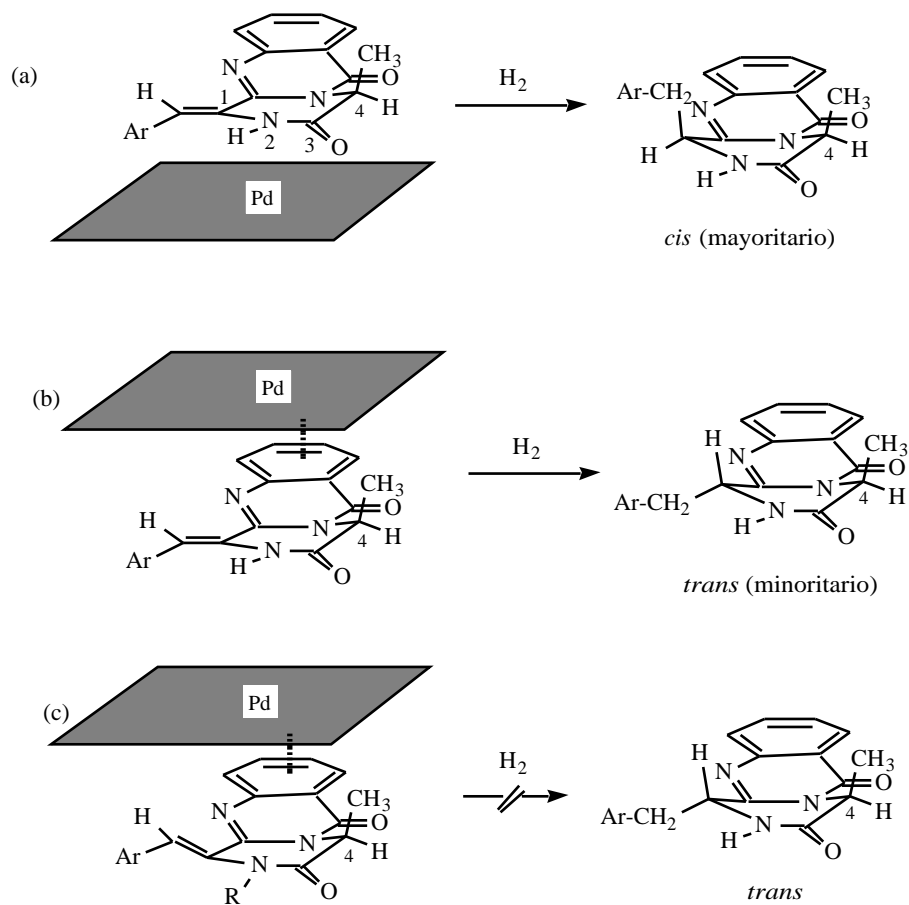


La pérdida de estereoselectividad en la hidrogenación de los compuestos tricíclicos, si se compara con la del compuesto modelo **45**, resulta sorprendente. La estereoselectividad que normalmente se observa en las hidrogenaciones catalíticas de derivados quirales de 6-arilmetil-2,5-piperazina-3,6-dionas se atribuye a que el sustituyente de la posición 3 bloquea por motivos estéricos el acceso de una de las caras del doble enlace a la superficie del paladio (esquema 5.6):



Esquema 5.6

En el caso de los derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, este efecto debería ser incluso más eficaz, puesto que, como ya hemos comentado, la rigidez del sistema tricíclico hace que el grupo metilo esté en una disposición pseudoaxial más claramente perpendicular al plano del doble enlace que en el caso de las piperazinadionas. El hecho de que la reacción no sea completamente estereoselectiva puede atribuirse a la existencia de una interacción enlazante entre la cara de la molécula impedida por el grupo metilo y la superficie del catalizador. Dicha interacción se debería a la presencia del sistema π del anillo de benceno, y explicaría la obtención de pequeñas cantidades del compuesto *trans* en la hidrogenación de triciclos no sustituidos en su nitrógeno 2 (esquema 5.7.b). La presencia de sustituyentes en dicho nitrógeno y su interacción con el grupo arilmetileno causa una congestión estérica en esa zona de la molécula, que impide la coplanaridad de ambos sustituyentes y contribuye a bloquear el acceso del catalizador a la cara más impedida del doble enlace (esquema 5.7.c).



Esquema 5.7

6.- Actividad biológica

Se ha iniciado el estudio la actividad reversora de MDR de algunos de los compuestos sintetizados. Como ensayo previo, se ha estudiado también su actividad antitumoral en diversos cultivos celulares: P-388 (linfoma de ratón), A-549 (carcinoma de pulmón humano), HT-29 (carcinoma de colon humano) y MEL-28 (melanoma humano). La actividad anti-MDR se ha estudiado en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga, bajo la dirección de la Dra. Ana Rodríguez de Quesada, y los ensayos de actividad antitumoral se han realizado en los laboratorios Pharma Mar, S. A. bajo la dirección de la Dra. Dolores García-Grávalos. En la actualidad está en curso un estudio más sistemático de la actividad anti-MDR de las 2-arilmetilen-2,5-piperazinadionas en colaboración con el grupo que dirige el Dr. Peter Chiba, en la Universidad de Viena.

La actividad reversora de la resistencia de un compuesto generalmente se caracteriza por su capacidad para restablecer la quimiosensibilidad de una línea celular resistente. Nuestros compuestos se han ensayado en una línea celular de leucemia de ratón P-388/Schabel, que ha adquirido el fenotipo MDR cultivándola en presencia de adriamicina (doxorubicina). Las células P-388/Schabel son 100 veces más resistentes a la adriamicina que las células P-388 originales.

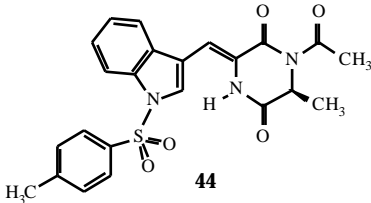
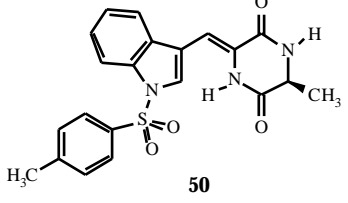
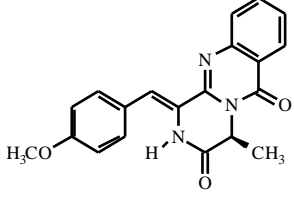
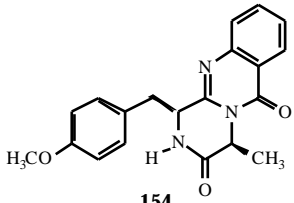
Los ensayos se realizaron sembrando 2000 células por pocillo en una placa de microtitulación en un medio adecuado, al que se le añade el compuesto que se ensaya a diferentes concentraciones y 100 ng/ml de adriamicina. Esta concentración de adriamicina no

es tóxica para las células resistentes, pero éstas no sobreviven en presencia de una concentración adecuada de un agente anti-MDR.¹

La incubación se realiza durante 4 días a 37 °C y 5% de CO₂ en atmósfera de alta humedad. El crecimiento celular se determina midiendo la actividad de las oxidorreductasas celulares en un test de reducción del colorante azul de tiazol.

Los resultados se expresaron como porcentaje de supervivencia respecto del control, obtenido éste en ausencia del compuesto que se está ensayando. Se considera que un compuesto es activo a una concentración determinada cuando la supervivencia es inferior al 20% del control.

Los datos de actividad reversora de MDR de que disponemos se recogen en la tabla adjunta. Se observa que únicamente el compuesto **50** ha presentado una moderada actividad anti-MDR.

Compuesto	Concentración máxima no tóxica (µg/mL) < 20% de inhibición del crecimiento celular en ausencia de doxorrubicina	Concentración mínima con actividad (µg/mL) > 80% de inhibición del crecimiento celular en presencia de doxorrubicina 0,4 µM
 <p style="text-align: center;">44</p>	1,2	Inactivo
 <p style="text-align: center;">50</p>	1,2	1,2
 <p style="text-align: center;">57</p>	2,5	Inactivo
 <p style="text-align: center;">154</p>	1,2	Inactivo

¹ Quesada A. R., Barbacid M. M., Mira E., Aracil M., Márquez G., *Cancer Lett.*, **1996**, 99, 109.

7.- Parte experimental

Los **puntos de fusión** se han determinado un microscopio de platina calentadora tipo Kofler de la casa Reichert, modelo 723, y figuran sin corregir.

Los **análisis elementales cuantitativos** de carbono, hidrógeno y nitrógeno se han realizado en el Servicio de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense, utilizando un analizadores elementales Perkin Elmer 2400 CHN y Leco CHNS 932.

Los espectros de absorción en el **infrarrojo** se han registado empleando un espectrofotómetro de transformada de Fourier modelo Perkin Elmer Paragon 1000. Las muestras se prepararon en forma de comprimidos (bromuro potásico), o bien en forma de película, preparada por evaporación de unas gotas de una disolución de la muestra sobre una ventana de cloruro sódico.

La **espectrometría de resonancia magnética nuclear** se ha realizado en el Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Complutense y se han utilizado un instrumento Bruker AC-250 y Bruker AM-250, que operan a 250 MHz para ^1H -RMN, 63 MHz para ^{13}C -RMN y 235 MHz para ^{19}F -RMN; un instrumento Bruker Advance 300 DPX (sonda QNP y BBI) y un instrumento Bruker 500-AMX que opera a 500 MHz para ^1H -RMN y 125 MHz para ^{13}C -RMN. Los disolventes empleados fueron CDCl_3 , d_6 -DMSO y D_2O . El símbolo * indica asignaciones intercambiables. Los estudios estereoquímicos se han realizado

con experimentos NOE de irradiación múltiple, registrados con un instrumento Bruker Avance 300 DPX.

La **espectrometría de masas** se ha realizado en el Servicio de Espectroscopía de la Universidad Complutense, realizando la ionización por impacto electrónico (EI) o mediante la técnica de electrospray (ESI).

Las medidas de **polarimetría** se han realizado con un polarímetro Perkin-Elmer 240, conectado a un baño termostático a 25 °C, utilizando una lámpara de sodio a una longitud de onda de 578 nm. Se empleó una cubeta de 1 ml de volumen y 10 cm de longitud. Las concentraciones (*c*) se han expresado en g/100 ml.

Para el **análisis de HPLC** se ha utilizado un cromatógrafo en fase normal Constametric ® 4100 de Thermo Separation Products provisto de cuatro bombas, diodo array, detector de UV-Visible y polarímetro en red y equipado con una columna de carbamato de celulosa de dimensiones 250 mm x 4,6 mm (Chiracel-OD; Daicel Chemical Industries Ltd; Tokio, Japón).

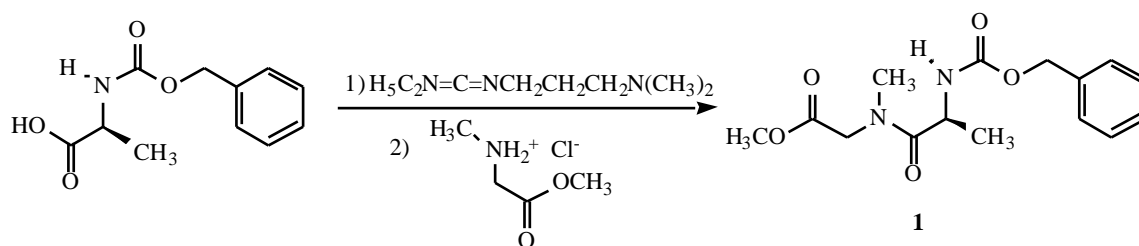
Las **hidrogenaciones catalíticas** a presión se han llevado a cabo en una bomba Parr 3920.

Las **reacciones asistidas por microondas** se han llevado a cabo en un horno doméstico Samsung G2613C.

Para el seguimiento de las reacciones por **cromatografía en capa fina** se emplearon placas Scharlau Cf 530 o Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV₂₅₄, con indicador fluorescente, utilizando para visualizar las manchas una lámpara Camag UV-II (254 y 366 nm).

Las separaciones **por cromatografía líquida** preparativa se llevaron a cabo en columnas de gel de sílice SDS 60 ACC o Scharlau Ge 048.

Todos los **reactivos** empleados son de procedencia comercial (Panreac, Probus, Scharlau, Merck, Fluka, Aldrich) y en su mayoría se han empleado sin purificar. Los disolventes se han purificado y secado por los procedimientos habituales. La expresión "éter de petróleo" se refiere a la fracción de punto de ebullición 40-60 °C.

***N*-(BENCILOXICARBONIL)-L-ALANILSARCOSINATO DE METILO (1).**

Una disolución de Cbz-L-alanina (5 g, 22,400 mmol), clorhidrato del sarcosinato de metilo (3,117 g, 22,400 mmol) y *N*-etil-*N'*-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC) (4,290 g, 22,400 mmol) en diclorometano seco (30 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se lava con ácido clorhídrico 1M, posteriormente con bicarbonato sódico 1M y finalmente con agua, empleando en cada lavado un volumen igual al de diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora.

Rendimiento: 6,702 g (97 %) de **1**, como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,45$ en Cl_3CH): +5,1.

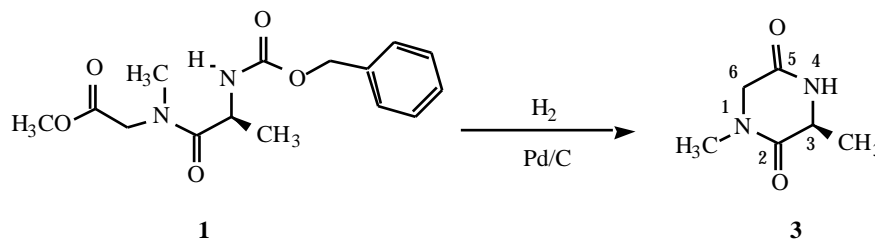
IR (KBr) ν : 3314,4 (NH); 1746,3 y 1716,7 (banda ancha, COOCH_3 y COCbz); 1652,1 ($\text{CO}\beta$) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,31-7,26 (m, 5H, C_6H_5); 5,75 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, $\text{NH}\beta$); 5,10-4,99 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,71 (c, 1H, $J = 7,8$ Hz, CHCH_3); 4,22 y 4,12 (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,3$ Hz, CH_2); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,10 (s, 3H, NCH_3); 1,37 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz, CHCH_3); 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 173,17 (COOCH_3); 169,13 (CONCH_3); 155,45 (COCbz); 136,25 ($\text{C-1}'$); 128,40 ($\text{C-3}',5'$); 127,98 ($\text{C-4}'$); 127,88 ($\text{C-2}',6'$); 66,65 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 53,35 (OCH_3); 52,17 (CHCH_3); 49,42 (CH_2); 46,74 (NCH_3); 18,60 (CHCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 308$:	C-58,43	H-6,54	N-9,09.
- Encontrado:	C-58,07	H-6,62	N-8,71.

(3S)-1,3-DIMETILPIPERAZINA-2,5-DIONA (3).

Una suspensión de **1** (4,502 g, 14,616 mmol) y Pd-C al 10 % (0,444 g) en metanol (450 ml) se conecta a un globo lleno de hidrógeno y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se filtra por una capa de celite y se concentra, obteniéndose el compuesto **3** como un sólido blanco.

Rendimiento: 2,012 g (97 %), como un sólido blanco.

Punto de fusión: 100-102 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,35$ en Cl_3CH): - 51,1. Lit.¹ -10,8 ($c = 2$ en agua)

IR (KBr) ν : 3201,6 (NH); 1694,0 y 1647,7 (CO) cm^{-1} .

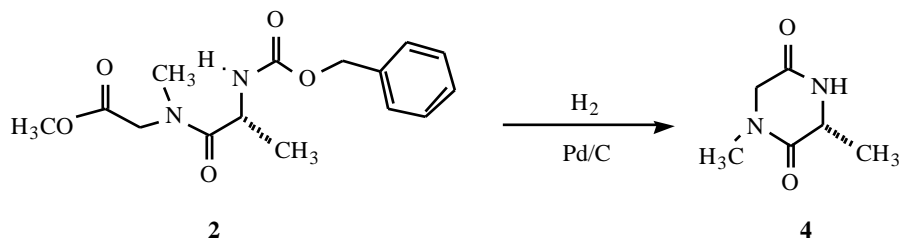
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,14 (sa, 1H, H-4); 4,06 (c, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-3); 3,95 (s, 2H, H-6); 1,47 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,86 (C_2); 165,82 (C_5); 51,03 (C_6); 51,77 (C_3); 34,03 (NCH₃); 20,36 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, M = 142:	C-50,69	H-7,09	N-19,71.
- Encontrado:	C-50,17	H-7,25	N-19,38.

¹ Grahl-Nielsen, O. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2827.

(3R)-1,3-DIMETILPIPERAZINA-2,5-DIONA (4).

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **3**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**3**): 2,581 g, 8,38 mmol.

C-Pd al 10%: 0,254 g.

MeOH: 250 ml.

Rendimiento: 1,131 g (95 %), como un sólido blanco.

Datos del compuesto **4**:

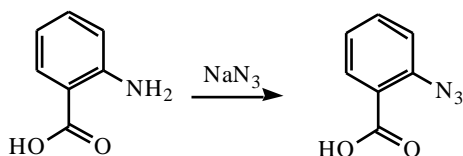
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **3**.

Punto de fusión: 100-102 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,35$ en Cl_3CH): + 52,6.

Análisis elemental (%):

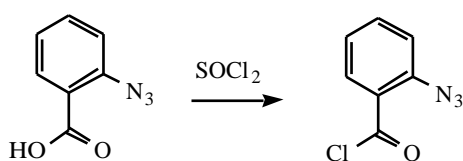
- Calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 142$:	C-50,69	H-7,09	N-19,71.
- Encontrado:	C-50,63	H-7,37	N-19,36.

ÁCIDO *o*-AZIDOBENZOICO.

Una disolución de ácido antranílico (1 g, 7,290 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (30 ml) se mezcla con otra de nitrito sódico (0,533 g, 7,729 mmol) en agua (11 ml). La nueva disolución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, en recipiente abierto. A continuación, se adiciona gota a gota sobre una disolución de acetato sódico (14,800 g, 180 mmol) y azida sódica (0,502 g, 7,727 mmol) en agua (30 ml), y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. El precipitado blanco obtenido se filtra, se lava abundantemente con agua y se mantiene en un desecador en presencia de pentóxido de fósforo durante 48 horas.

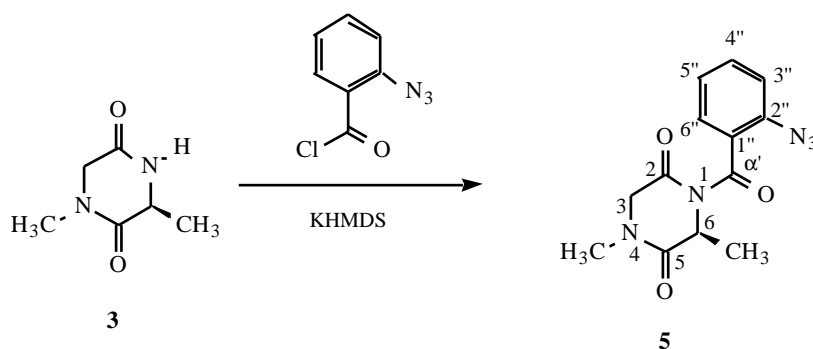
Rendimiento: 0,860 g (72 %) de ácido *o*-azidobenzoico, como un sólido blanco.

IR (KBr) ν : 2138,1 (N₃) cm⁻¹.

CLORURO DE *o*-AZIDOBENZOÍLO.

Una disolución de ácido *o*-azidobenzoico (0,213 g, 1,309 mmol) en cloruro de tionilo (0,114 ml, 15,700 mmol) se agita a 80 °C, bajo atmósfera de argón, durante 3 horas. Pasado este tiempo se evapora el exceso de cloruro de tionilo y el cloruro de *o*-azidobenzoilo bruto, debido a su labilidad, se caracteriza por IR y se utiliza inmediatamente en el siguiente paso sin más purificación.

IR (KBr) ν : 2120,8 (N₃); 1784,5 (COCl) cm⁻¹.

(6S)-1-(*o*-AZIDOBENZOIL)-4,6-DIMETILPIPERAZINA-2,5-DIONA (5).

Sobre una disolución de **3** (1 g, 7,038 mmol) en THF (50 ml) se añade una disolución 0,5M de hexametildisilazida potásica en tolueno seco (21 ml, 10,5 mmol) a -78 °C. La disolución resultante se agita durante 15 minutos bajo atmósfera de argón. Pasado este tiempo, se añade a la misma temperatura una disolución del cloruro de *o*-azidobenzóilo (procedente de ácido *o*-azidobenzoico (4,5 g, 24,450 mmol) y cloruro de tionilo (18 ml, 248,995 mmol)) en THF y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 2,010 g (99 %) de **5** en forma de un sólido marrón claro.

Punto de fusión: 115-117 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,015$ en Cl_3CH): -60,0.

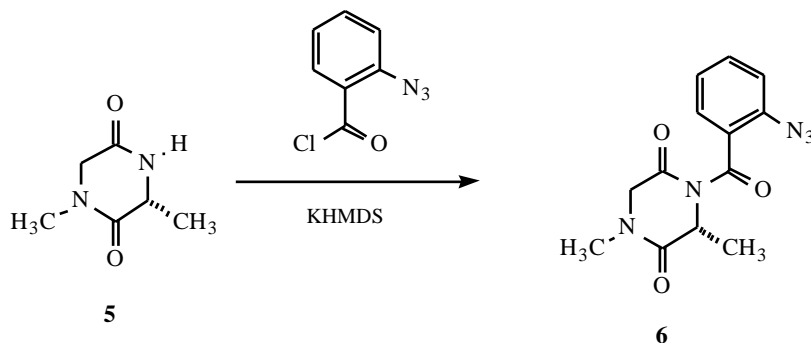
IR (KBr) ν : 2130,0 (N_3); 1730,0 y 1674,6 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,47 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-5'); 7,36 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-6'); 7,23-7,12 (m, 2H, H-3',4'); 5,06 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3); 4,20 (H-3 pseudoecuatorial) y 3,95 (H-3 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 18,4$ Hz, H-6); 3,04 (s, 3H, NCH_3); 1,58 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_6CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,46 (C_2); 167,25 (C_5); 165,86 (CO_α); 136,50 ($\text{C}_{1'}$); 136,49 (C_2'); 131,75 (C_4'); 128,08 (C_6'); 124,97 (C_5'); 118,14 (C_3'); 56,46 (C_6); 53,84 (C_3); 33,55 (NCH_3); 18,54 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$, $M = 288$:	C-54,35	H-4,56	N-24,38.
- Encontrado:	C-55,27	H-4,87	N-23,14.

(6R)1-(*o*-AZIDOBENZOIL)-4,6-DIMETIL-PIPERAZINA-2,5-DIONA (6).

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **5**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**4**): 1,131 g, 7,96 mmol.

Hexametildisilazida potásica 0,5 M en tolueno seco: 23,8 ml, 11,9 mmol.

Acido *o*-azidobenzoico: 5,080 g, 27,601 mmol.

Cloruro de tionilo: 20,3 ml, 281,1 mmol.

Tetrahidrofurano seco: 50 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 1,627 g (71 %) de **6** en forma de un sólido marrón.

Datos del compuesto **6**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **5**.

Punto de fusión: 115-117 °C.

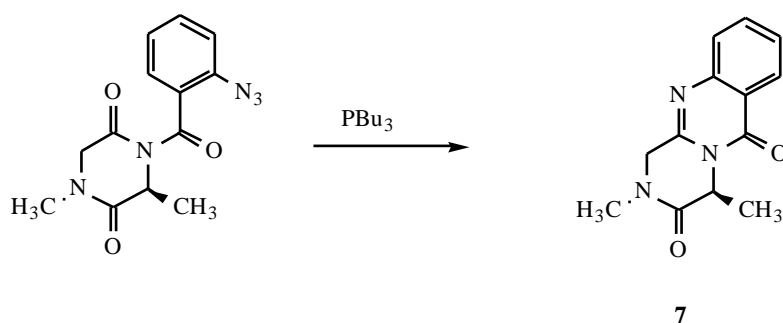
$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,015$ en Cl_3CH): +58,3.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$, $M = 288$:	C-54,35	H-4,56	N-24,38.
- Encontrado:	C-54,46	H-4,61	N-23,95.

(4S)-1,3-DIMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (7).

Método A: CICLACION DE TIPO AZA-WITTIG



Una disolución del compuesto **5** (1,039 g, 3,607 mmol) y tributilfosfina (0,914 ml, 3,692 mmol) en tolueno seco (25 ml) se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 3 horas. Pasado este tiempo, se evapora la disolución a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/diclorometano (2:1).

Rendimiento: 0,587 g (71 %) de **7** como un sólido blanco.

Punto de fusión: 150-152 °C. Lit.² 153-156 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,135$ en Cl_3CH): +142,9 (lit.² +149,2, $c = 2$, EtOH).

IR (KBr) ν : 1749,7 y 1672,9 (CO) cm^{-1} .

¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-7); 7,76 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-8); 7,62 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-10); 7,49 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-9); 5,45 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,75 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,37 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 16,8$ Hz, H-1); 3,12 (s, 3H, NCH₃); 1,09 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄CH₃) ppm.

² Rajappa, B.; Advani, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1974**, 18, 2122.

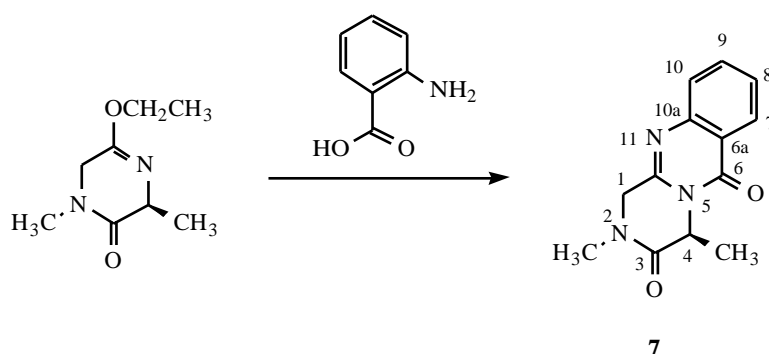
^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,65 (C_3); 160,05 (C_6); 147,83 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,27 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 134,94 (C_9); 127,41 (C_{7^*}); 127,40 (C_{8^*}); 127,03 (C_{10^*}); 120,58 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 52,17 (C_4); 51,64 (C_1); 33,89 (NCH_3); 17,03 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 243$: C- 64,19 H- 5,39 N- 17,27.

Encontrado: C- 63,91 H- 5,61 N- 16,88.

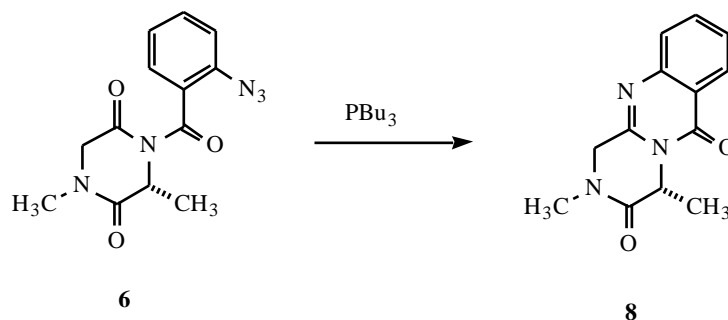
Método B: REACCIÓN ENTRE (3S)-5-ETOXI-1,3-DIMETILPIPERAZIN-2-ONA Y ÁCIDO ANTRANÍLICO, ASISTIDA POR MICROONDAS.



Un matraz que contiene una mezcla de (3S)-5-etoxi-1,3-dimetilpiperazin-2-ona² (0,100 g, 0,588 mmol) y ácido antranílico (0,088 g, 0,647 mmol) se sumerge completamente en alúmina, contenida en un vaso de precipitados. Se somete durante 1 minuto a irradiación de microondas, ajustando el horno a una potencia de 600 W. Se deja enfriar durante aproximadamente 2 min, repitiéndose el proceso dos veces más. El sólido se purifica por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 1:6.

Rendimiento: 0,090 g (63 %) de **7** como un sólido blanco.

(4*R*)-1,3-DIMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (8).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **7** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**6**): 0,627 g, 2,177 mmol.

Tributilfosfina: 0,552 ml, 2,230 mmol.

Rendimiento: 0,566 g (68 %) de **8** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **8**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **7**.

Punto de fusión: 150-152 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,14$ en Cl_3CH): -141,4.

Análisis elemental (%):

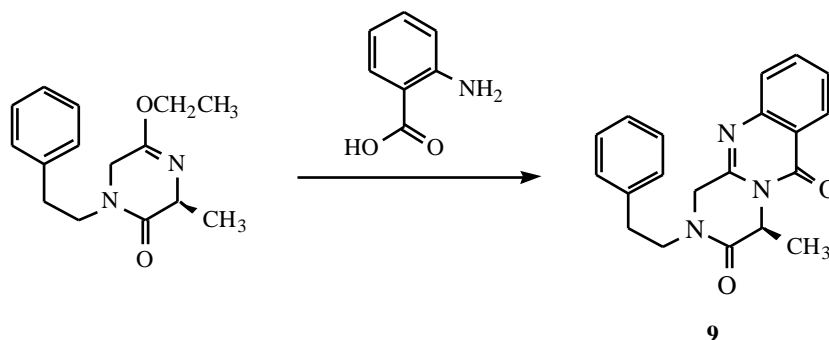
Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 243$:

C- 64,19 H- 5,39 N- 17,27.

Encontrado:

C- 63,82 H- 5,54 N- 16,87.

**(4S) 2-FENETIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA (9).**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **7** por el método B.

Datos de la reacción:

(3S) 5-Etoxi-1-fenetil-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona:³ 0,290 g, 1,178 mmol.

Ácido antranílico: 0,193 g, 1,414 mmol.

Tiempo de reacción: 3 x 1 minuto.

Rendimiento: 0,183 g (49 %) de **9** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **9**:

Punto de fusión: 106-108 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,34$ en Cl_3CH): + 59,6.

IR (KBr) ν : 1682 y 1667 (CO) cm^{-1} .

¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,74 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-9); 7,55 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-10); 7,47 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-8); 7,22-7,09 (m, 5H, C_6H_5); 5,41 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-4); 4,32 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,14 (pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 16,7$ Hz, H-1); 4,12 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,51 (m, 1H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,01-2,91 (m, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,47 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_4CH_3) ppm.

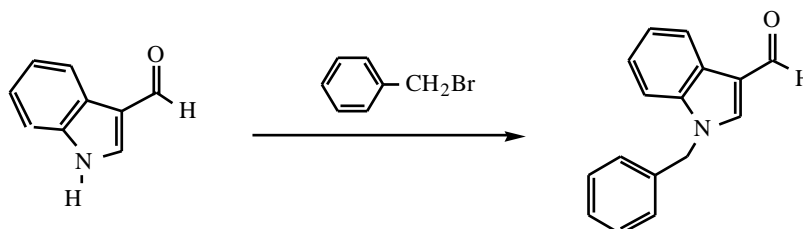
³ Sánchez, J. D. Tesis doctoral. Universidad Complutense, 2000.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 167,38 (C_3); 160,00 (C_6); 148,02 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,22 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 138,00 (C_9); 134,90, 128,93, 128,90 y 127,36 (C_6H_5); 127,05 (C_{7^*}); 126,99 (C_{8^*}); 126,94 (C_{10^*}); 120,49 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 52,29 (C_4); 51,05 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 48,74 (C_1); 33,67 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 16,84 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, M = 333:	C-72,05	H-5,74	N-12,60.
- Encontrado:	C-72,31	H-6,06	N-12,95.

1-BENCILINDOL-3-CARBALDEHÍDO.



Una suspensión al 60 % de hidruro sódico en parafina (0,606 g, 15,169 mmol) se lava, en atmósfera inerte, con éter de petróleo seco (3 x 10 ml). Se adiciona una disolución de indol-3-carbaldehído (2 g, 13,799 mmol) en dimetilformamida seca (20 ml) y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se adiciona entonces bromuro de bencilo (1,812 ml, 15,170 mmol) y se continua la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con cloroformo (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1).

Rendimiento, 2,646 g (82 %) de 1-bencilindol-3-carbaldehído, en forma de grandes cristales amarillos.

Punto de fusión: 93-95 °C.

IR (KBr) ν : 1655,4 (CHO) cm^{-1} .

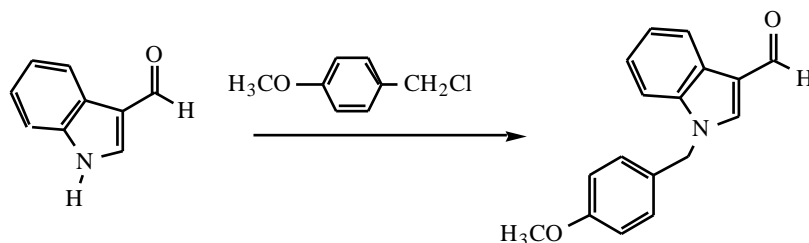
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 9,99 (s, 1H, CHO); 8,30 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz y $J = 1,5$ Hz, H-4); 7,70 (s, 1H, H-2); 7,40-7,15 (m, 8H, H-5,6,7 y C_6H_5); 5,35 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 184,75 (CHO); 138,59 (C_2); 137,57 (C_{7a}); 135,40 (C_1); 129,24 ($\text{C}_{3',5'}$); 128,52 (C_4'); 127,33 ($\text{C}_{2',6'}$); 125,61 (C_{3a}); 124,28 (C_5); 123,19 (C_4); 122,29 (C_6); 118,61 (C_3); 110,47 (C_7); 51,04 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$, $M = 235$:	C-81,68	H-5,57	N-5,95.
- Encontrado:	C-81,61	H-5,40	N-5,95.

1-(*p*-METOXIBENCIL)INDOL-3-CARBALDEHÍDO.



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de 1-bencilindol-3-carbaldehído.

Datos de la reacción:

Indol-3-carbaldehído: 2 g, 13,799 mmol.

Bromuro de bencilo: 2,057 ml, 15,170 mmol.

Hidruro sódico en parafina al 60 %: 0,606 g, 15,169 mmol.

Dimetilformamida seca: 20 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:1).

Rendimiento: 3,495 g (96 %) de 1-(*p*-metoxibencilindol)-3-carbaldehído, en forma de grandes cristales amarillos.

Datos del compuesto:

Punto de fusión: 99-101 °C.

IR (KBr) ν : 1657,1 (CHO) cm^{-1} .

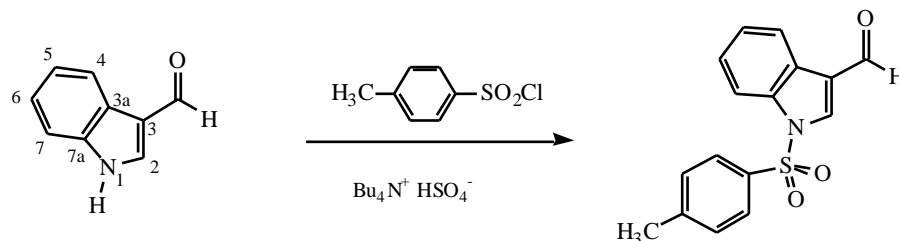
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 9,98 (s, 1H, CHO); 8,26 (dd, 1H, $J = 7,0$ Hz y $J = 1,5$ Hz, H-4); 7,32-7,25 (m, 3H, H-5,6,7); 7,18 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-2',6'); 6,82 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-3',5'); 6,68 (s, 1H, H-2); 5,24 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 3,75 (s, 3H, OCH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 185,02 (CHO); 160,02 (C_{4'}); 138,71 (C₂); 137,79 (C_{7a}); 129,27 (C_{3',5'}); 127,44 (C_{1'}); 125,93 (C_{3a}); 124,46 (C₅); 123,43 (C₄); 122,53 (C₆); 114,85 (C_{2',6'}); 118,72 (C₃); 110,74 (C₇); 55,71 (OCH₃); 50,83 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₅ H ₁₅ NO ₂ , M = 265:	C-76,96	H-5,70	N-5,28.
- Encontrado:	C-76,60	H-5,83	N-5,24.

1-(*p*-TOLUENOSULFONIL)INDOL-3-CARBALDEHÍDO.



Sobre una disolución de indol-3-carbaldehído (1,450 g, 10 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (0,340 g, 1 mmol) en benceno (25 ml) se adiciona una disolución acuosa de hidróxido sódico al 50 % (10 ml). El sistema bifásico se agita vigorosamente durante 5 minutos y se le adiciona una disolución de cloruro de tosilo (2,860 g, 15 mmol) en benceno (20 ml). Se continúa la agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se decanta la fase acuosa y se extrae con benceno (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan con sulfato sódico anhidro y se evapora la mayor parte del disolvente. Aparece un precipitado que se filtra y se deseca a vacío en presencia de pentóxido de fósforo.

Rendimiento, 1,800 g (60 %) de 1-(*p*-toluenosulfonil)indol-3-carbaldehído, como cristales naranjas.

Punto de fusión: 141-143 °C.

IR (KBr) ν : 1672,8 (CO); 1377,6 y 1175,2 (SO₂) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 10,09 (s, 1H, CHO); 8,25 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, H-7); 8,23 (s, 1H, H-2); 7,95 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-4); 7,85 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, H-2',6'); 7,43-7,38 (m, 2H, H-5,6); 7,29 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz, H-3',5'); 2,38 (s, 3H, CH₃C₆H₄) ppm.

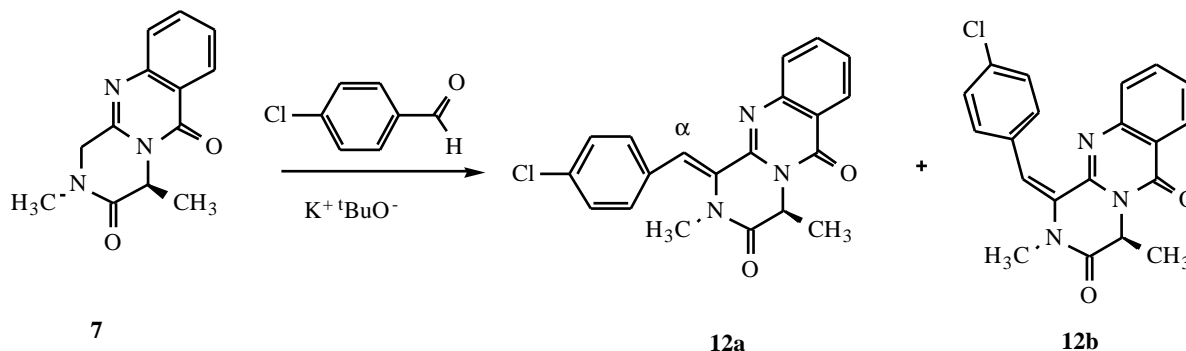
¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 185,53 (CHO); 146,29 (C_{7a}); 136,41 (C₂); 135,29 (C_{1'})*; 134,37 (C_{4'})*; 130,43 (C_{2',6'}); 127,33 (C_{3',5'}); 126,41 (C₅); 126,37 (C_{3a}); 125,15 (C₄); 122,69 (C₆); 122,43 (C₃); 113,35 (C₇); 21,76 (CH₃C₆H₄) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ S, M = 299:	C-64,20	H-4,38	N-4,68.
- Encontrado:	C-64,19	H-4,68	N-4,67.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON *p*-CLOROBENZALDEHÍDO

Método A: USO DE *tert*-BUTÓXIDO POTÁSICO COMO BASE.



Sobre una disolución de **7** (0,300 g, 1,234 mmol) y *p*-clorobenzaldehído (0,260 g, 1,851 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml), a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una disolución 1M de *tert*-butóxido potásico en alcohol *tert*-butílico (1,3 ml, 1,3 mmol). La disolución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se vierte sobre hielo y se extrae con acetato de etilo, se evapora el disolvente y se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5).

Rendimiento: 0,331 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**12a**) (73 %) y 0,130 g de (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**12b**) (26 %), ambos como sólidos amarillos.

Datos del compuesto **12a**:

Punto de fusión: 202-204 °C.

IR (KBr) ν : 1688,2 (CO) cm^{-1} .

¹*H*-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-7); 7,82-7,70 (m, 2H, H-9,10); 7,50 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-8); 7,45 (d, 2H, $J = 11,8$ Hz, H-2',6'); 7,42 (s, 1H, H α); 7,29 (d, 2H, $J = 11,8$ Hz, H-3',5'); 5,68 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 2,97 (s, 3H, NCH₃); 1,63 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,97 (C_3); 159,93 (C_6); 151,38 (C_4'); 147,62 (C_{11a}); 134,17 (C_{10a}); 131,05 (C_9); 130,94 (C_1'); 129,82 ($\text{C}_{2',6'}$); 128,29 ($\text{C}_{3',5'}$); 127,93 (C_7); 127,54 (C_8); 126,76 (C_{10}); 126,25 (C_1); 119,58 (C_α); 120,42 (C_{6a}); 52,07 (C_4); 35,23 (NCH_3); 17,78 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 365,5$: C-65,67 H-4,41 N-11,49.

- Encontrado: C-64,45 H-5,22 N-09,75.

Datos del compuesto **12b**:

Punto de fusión: 137-139 °C.

IR (KBr) ν : 1682,7 (CO) cm^{-1} .

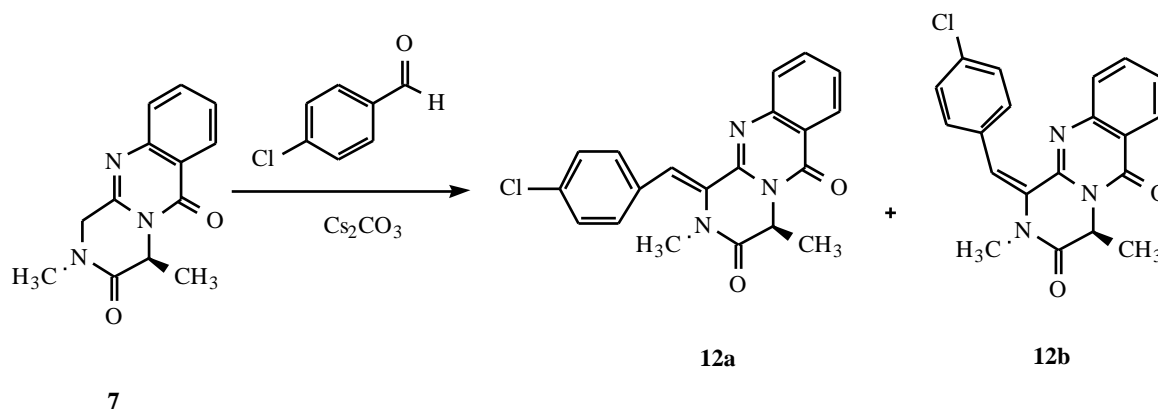
^1H -RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,52-7,22 (m, 5H, H-10,2',3',5',6'); 7,58 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 7,69 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-9); 6,65 (s, 1H, H_α); 5,62 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,40 (s, 3H, NCH_3); 1,65 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,84 (C_3); 159,81 (C_6); 146,85 (C_4'); 144,95 (C_{11a}); 134,06 (C_{10a}); 134,90 (C_9); 132,65 (C_1'); 131,16 ($\text{C}_{2',6'}$); 129,13 (C_1); 128,32 ($\text{C}_{3',5'}$); 128,00 (C_7); 127,81 (C_8); 126,88 (C_{10}); 121,63 (C_α); 120,75 (C_{6a}); 51,82 (C_4); 31,82 (NCH_3); 18,29 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

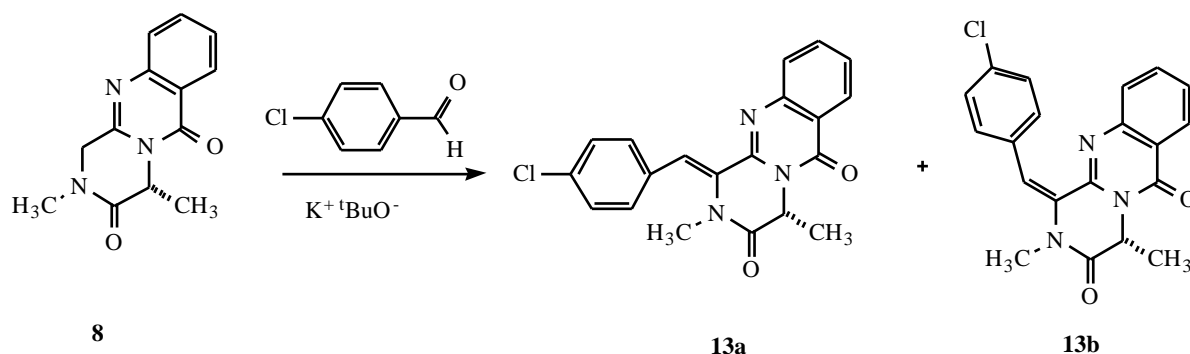
- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 365,5$: C-65,67 H-4,41 N-11,49.

- Encontrado: C-63,83 H-5,00 N-09,64.

Método B: USO DE CARBONATO DE CESIO COMO BASE.

A una disolución del compuesto **7** (0,1 g, 0,411 mmol) y *p*-clorobenzaldehído (0,115 g, 0,822 mmol) en dimetilformamida seca (1,6 ml) se añade carbonato de cesio (0,264 g, 0,822 mmol). La suspensión se agita a temperatura ambiente 16 horas. Pasado este tiempo se añaden 1,6 ml de NH_4OH al 28% y se continúa la agitación durante 12 horas. Posteriormente se neutraliza con ácido acético a 4 °C, formándose un precipitado que se filtra y se caracteriza como el compuesto **12a** racémico (0,069 g, 61 %). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, el cual se seca con sulfato de sodio anhidro, se concentra y se purifica por columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:6. Se obtienen 0,005 g de **12b** racémico (4 %), y 0,016 g de **7** recuperado (9 %).

REACCIÓN DEL COMPUESTO **8** CON *p*-CLOROBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**8**): 0,200 g, 0,823 mmol.

p-clorobenzaldehído: 0,173 g, 1,234 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 0,9 ml, 0,9 mmol.

Dimetilformamida seca: 2 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:8).

Rendimiento: 0,135 g de (4*R*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**13a**) (45 %) y 0,016 g de (4*R*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**13b**) (8 %), ambos como sólidos amarillos.

Datos del compuesto **13a**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **12a**.

Punto de fusión: 203-205 °C.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C₂₀H₁₆N₃O₂Cl, M = 365,5: C-65,67 H-4,41 N-11,49.

- Encontrado: C-65,23 H-4,60 N-11,46.

Datos del compuesto **13b**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **12b**.

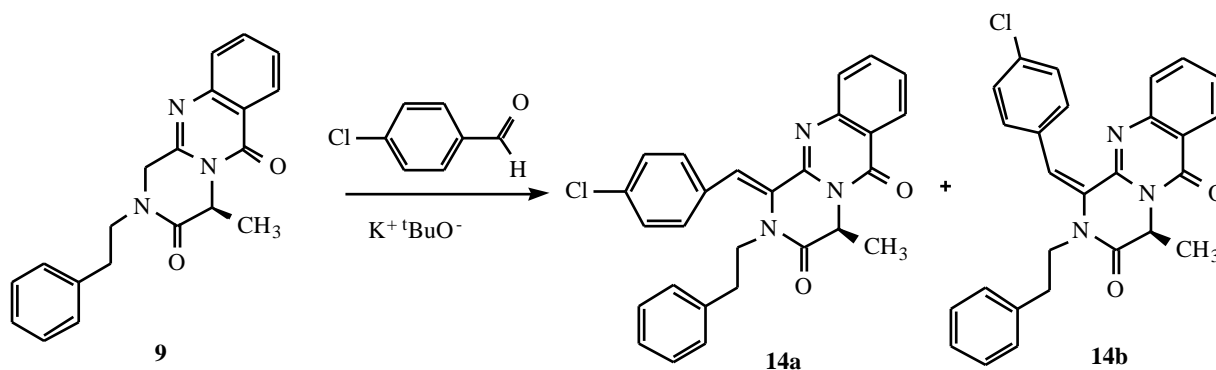
Punto de fusión: 136-138 °C.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C₂₀H₁₆N₃O₂Cl, M = 365,5: C-65,67 H-4,41 N-11,49.

- Encontrado: C-64,24 H-4,95 N-10,96.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 9 CON *p*-CLOROBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**9**): 0,200 g, 0,600 mmol.

p-Clorobenzaldehído: 0,126 g, 0,900 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 0,6 ml, 0,6 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Dimetilformamida seca: 2 ml.

Rendimiento: 0,131 g de (4*S*, 1*Z*)-2-fenetil-4-metil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**14a**) (48 %) y 0,125 g de (4*S*, 1*E*)-2-fenetil-4-metil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**14b**) (46 %), ambos como cristales blancos.

Datos del compuesto **14a**:

Punto de fusión: 205-207 °C.

IR (KBr) ν : 1687,5 (CO) cm^{-1} .

1H -RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,79 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-9); 7,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-10); 7,50 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-8); 7,26 (m, 1H, H_α); 6,93 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-2',6'); 6,85 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-3',5'); 7,38 (s, 5H, C_6H_5); 5,60 (c,

1H, $J = 7,2$ Hz, H-4); 4,44-4,33 (m, 1H, NCH₂); 3,21-3,05 (m, 1H, CH₂CH₂C₆H₅); 2,81-2,61 (m, 2H, CH₂CH₂C₆H₅); 1,54 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄CH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 167,92 (C₃); 159,60 (C₆); 147,58 (C_{4'}); 147,44 (C_{11a}); 136,86 (C_{1''}); 128,66 (C_{2'',6''}), 128,15 (C_{4''}); 127,26 (C_{3'',5''}); 135,07 (C_{10a}); 134,65 (C₉); 131,44 (C_{1'}); 130,32 (C_{2',6'}); 130,13 (C₁); 129,11 (C_{3',5'}); 127,06 (C₇); 126,77 (C₈); 126,49 (C₁₀); 121,71 (C_{6a}); 120,16 (C _{α}); 51,71 (C₄); 47,55 (CH₂CH₂C₆H₅); 33,14 (CH₂CH₂C₆H₅); 17,14 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₇ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl, M = 455,5:	C-71,13	H-4,86	N-9,22.
- Encontrado:	C-70,89	H-4,90	N-9,08.

Datos del compuesto **14b**:

Punto de fusión: 130-132 °C.

IR (KBr) ν : 1683,5 (CO) cm⁻¹.

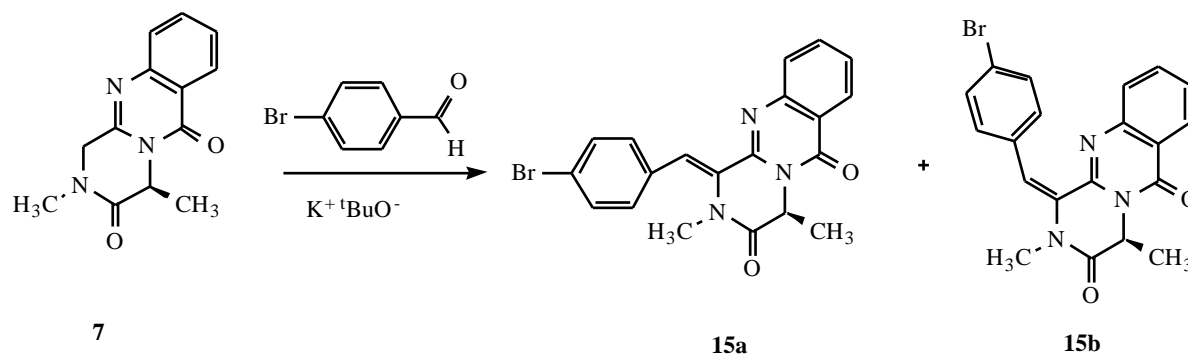
¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,69 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-9); 7,38-6,87 (m, 10H, $J = 7,9$ Hz, H-10,2',3',5',6',C₆H₅); 7,48 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 6,54 (m, 1H, H α); 5,55 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,35-4,25 (m, 1H, CH₂CH₂C₆H₅); 4,10-4,00 (m, 1H, CH₂CH₂C₆H₅); 3,15-3,00 (m, 2H, CH₂CH₂C₆H₅); 1,63 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 166,42 (C₃); 159,58 (C₆); 146,70 (C_{4'}); 144,96 (C_{11a}); 137,77 (C_{1''}); 128,61 (C_{2'',6''}), 128,53 (C_{4''}); 128,08 (C_{3'',5''}); 134,69 (C_{10a}); 133,95 (C₉); 132,23 (C_{1'}); 130,97 (C_{2',6'}); 130,25 (C₁); 128,75 (C_{3',5'}); 127,56 (C₇); 126,80 (C₈); 126,68 (C₁₀); 122,50 (C_{6a}); 120,53 (C _{α}); 51,70 (C₄); 46,73 (CH₂CH₂C₆H₅); 33,11 (CH₂CH₂C₆H₅); 17,61 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₇ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl, M = 455,5:	C-71,13	H-4,86	N-9,22.
- Encontrado:	C-70,83	H-4,82	N-8,93.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON *p*-BROMOBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,200 g, 0,822 mmol.

p-Bromobenzaldehído: 0,228 g, 1,233 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 0,9 ml, 0,9 mmol.

Dimetilformamida seca: 2 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3).

Rendimiento: 0,150 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(*p*-bromobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**15a**) (45 %) y 0,072 g de (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(*p*-bromobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**15b**) (22 %), ambos como sólidos amarillos.

Datos del compuesto **15a**:

Punto de fusión: 205-207 °C.

IR (KBr) ν : 1692,7 (CO) cm^{-1} .

¹*H*-RMN (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,05 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-7); 7,62-7,50 (m, 2H, H-9,10); 7,29 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8); 7,25 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-2',6'); 7,21 (s, 1H, H α); 7,09 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-3',5'); 5,40 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 2,78 (s, 3H, NCH₃); 1,43 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 168,18 (C_3); 160,12 (C_6); 147,83 (C_4'); 141,00 (C_{11a}); 135,24 (C_{10a}); 132,62 (C_9); 132,61 (C_1'); 132,31 ($\text{C}_{2',6'}$); 131,14 ($\text{C}_{3',5'}$); 127,83 (C_7); 127,69 (C_8); 127,30 (C_{10}); 123,48 (C_1); 121,51 (C_{6a}); 120,64 (C_α); 52,30 (C_4); 35,52 (NCH_3); 17,82 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, $M = 410$:	C-58,55	H-3,93	N-10,24.
- Encontrado:	C-58,32	H-4,30	N-09,96.

Datos del compuesto **15b**:

Punto de fusión: 120-122 °C.

IR (KBr) ν : 1688,5 (CO) cm^{-1} .

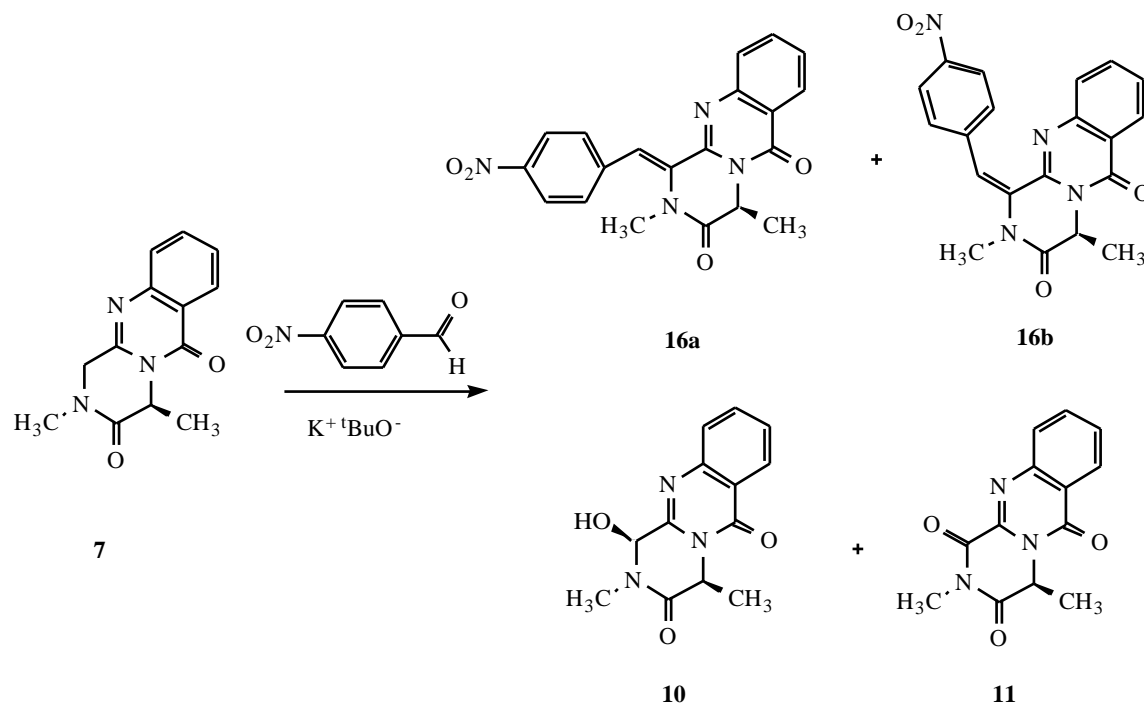
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,08 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-7); 7,53-7,42 (m, 2H, H-9,10); 7,35 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-8); 7,25 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-2',6'); 7,09 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-3',5'); 6,45 (s, 1H, H_α); 5,40 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,22 (s, 3H, NCH_3); 1,44 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 166,33 (C_3); 159,69 (C_6); 146,77 (C_4'); 144,81 (C_{11a}); 135,36 (C_{10a}); 133,12 (C_9); 131,58 (C_1'); 131,36 ($\text{C}_{2',6'}$); 131,15 ($\text{C}_{3',5'}$); 127,87 (C_7); 127,71 (C_8); 126,77 (C_{10}); 122,16 (C_1); 121,56 (C_{6a}); 120,70 (C_α); 51,72 (C_4); 31,71 (NCH_3); 18,18 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, $M = 410$:	C-58,55	H-3,93	N-10,24.
- Encontrado:	C-58,08	H-4,12	N-10,31.

REACCIÓN ENTRE EL COMPUESTO 7 Y *p*-NITROBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,200 g, 0,823 mmol.

p-Nitrobenzaldehído: 0,186 g, 1,231 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 0,9 ml, 0,9 mmol.

Dimetilformamida seca: 2 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,218 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**16a**) (71 %), como un sólido naranja que precipitó al verter el crudo de reacción sobre hielo. Por cromatografía se separaron 0,008 g de (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**16b**), (3 %) como un sólido naranja, 0,006 g de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-hidroxi-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**10**) (3 %) como un sólido blanco y 0,021 g de (4*S*)-1,4-dimetil-2,4-dihidropirazino[2,1-*b*]quinazolina-1,3,6-triona (**11**) (10 %) como un sólido blanco.

Datos del compuesto 16a:

Punto de fusión: 295-297 °C.

IR (KBr) ν : 1698,5 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,30 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3',5'); 8,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,90 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-9); 7,79-7,72 (m, 2H, H-10,2',6'); 7,58 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-8); 7,51 (s, 1H, H α); 5,37 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 2,84 (s, 3H, NCH $_3$); 1,54 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C $_4$ CH $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,29 (C $_3$); 166,22 (C $_6$); 159,34 (C $_4$); 147,48 (C $_{11a}$); 146,87 (C $_{10a}$); 135,08 (C $_9$); 131,24 (C $_1$); 130,89 (C $_{2',6'}$); 127,61 (C $_7$); 127,47 (C $_8$); 126,58 (C $_{10}$); 123,94 (C $_{3',5'}$); 122,94 (C $_1$); 120,62 (C $_{6a}$); 118,36 (C α); 51,31 (C $_4$); 35,72 (NCH $_3$); 17,80 (C $_4$ CH $_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C $_{20}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_4$, M = 376:	C-63,83	H-4,29	N-14,89.
- Encontrado:	C-61,91	H-5,05	N-13,52.

Datos del compuesto 16b:

Punto de fusión: 110-112 °C.

IR (KBr) ν : 1687,7 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,27 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-3',5'); 8,13 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-7); 8,00 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2',6'); 7,86 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-9); 7,63 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-8); 7,53 (d, 2H, $J = 11,7$ Hz, H-10); 6,69 (s, 1H, H α); 5,59 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-4); 3,41 (s, 3H, NCH $_3$); 1,64 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, C $_4$ CH $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 168,95 (C $_3$); 159,69 (C $_6$); 157,60 (C $_4$); 147,69 (C $_{11a}$); 146,78 (C $_{10a}$); 135,79 (C $_9$); 131,10 (C $_1$); 130,85 (C $_{2',6'}$); 130,39 (C $_7$); 130,24 (C $_8$); 130,06 (C $_{10}$); 127,25 (C $_{3',5'}$); 124,34 (C $_1$); 123,60 (C $_{6a}$); 119,47 (C α); 51,96 (C $_4$); 36,00 (NCH $_3$); 18,41 (C $_4$ CH $_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C $_{20}$ H $_{16}$ N $_4$ O $_4$, M = 376:	C-63,83	H-4,29	N-14,89.
- Encontrado:	C-62,47	H-4,82	N-13,53.

Datos del compuesto 10:

Punto de fusión: 194-196 °C.

$[\alpha]_{25}^D$ ($c = 0,2$ en Cl_3CH): + 62,5

IR (KBr) ν : 1682,0 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,76 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-8); 7,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-10); 7,53 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-9); 5,99 (s, 1H, OH); 5,77 (s, 1H, H-1); 5,33 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,17 (s, 3H, NCH_3); 1,79 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 169,36 (C_3); 159,63 (C_6); 151,22 (C_{11a}); 149,70 (C_{10a}); 134,88 (C_9); 127,82 (C_7); 126,92 (C_8); 126,46 (C_{10}); 82,09 (C_1); 120,52 (C_{6a}); 52,50 (C_4); 32,41 (NCH_3); 19,33 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 259$:	C-60,23	H-5,05	N-16,21.
- Encontrado:	C-59,77	H-5,36	N-12,91.

Datos del compuesto 11:

Punto de fusión: 166-168 °C.

$[\alpha]_{25}^D$ ($c = 0,3$ en Cl_3CH): - 3,3

IR (KBr) ν : 1686,0 (CO) cm^{-1} .

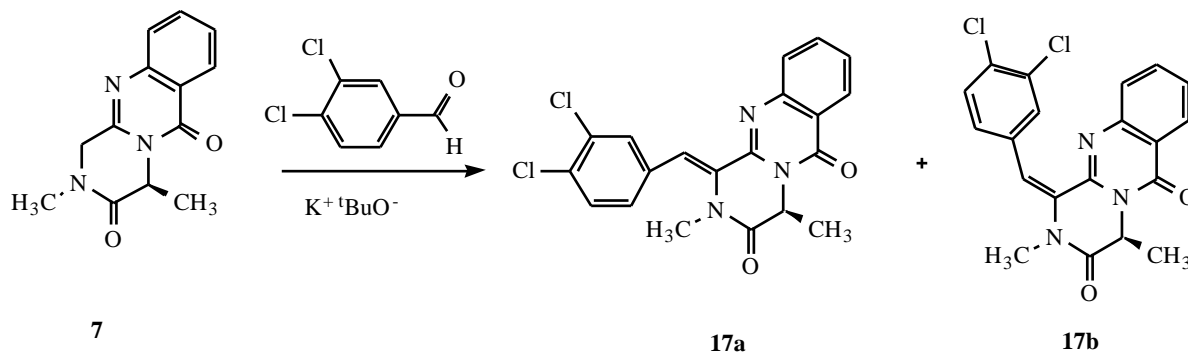
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,32 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 8,02 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-10); 7,89 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-8); 7,64 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-9); 5,60 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 3,42 (s, 3H, NCH_3); 1,73 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 168,46 (C_3); 159,21 (C_6); 157,12 (C_1); 146,30 (C_{11a}); 138,38 (C_{10a}); 135,30 (C_9); 129,76 (C_7); 129,58 (C_8); 126,77 (C_{10}); 121,57 (C_{6a}); 52,48 (C_4); 27,89 (NCH_3); 21,06 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 257$:	C-60,70	H-4,31	N-16,33.
- Encontrado:	C-60,42	H-4,96	N-14,02.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON 3,4-DICLOROBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,100 g, 0,411 mmol.

3,4-Diclorobenzaldehído: 0,1078 g, 0,6165 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 0,45 ml, 0,45 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,101 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(3,4-diclorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**17a**) (62 %) y 0,098 g de (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(3,4-diclorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**17b**) (23 %), ambos como sólidos amarillos.

Datos del compuesto **17a**:

Punto de fusión: 228-230 °C.

IR (KBr) ν : 1688,7 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7); 7,81-7,68 (m, 2H, H-9,10); 7,52-7,44 (m, 3H, H-8,2',5'); 7,38 (s, 1H, H α); 7,20 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-6'); 5,67 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 2,98 (s, 3H, NCH $_3$); 1,63 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C $_4$ CH $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,89 (C_3); 159,83 (C_6); 147,50 (C_4'); 147,22 (C_{11a}); 136,46 (C_3'); 134,82 (C_{10a}); 133,28 (C_9); 133,01 (C_1'); 132,88 (C_1); 128,23 (C_5'); 130,79 (C_2'); 130,56 (C_6'); 127,42 (C_7); 127,36 (C_8); 126,85 (C_{10}); 120,21 (C_{6a}); 119,32 (C_α); 52,00 (C_4); 31,41 (NCH_3); 17,96 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$, $M = 400$:	C-60,02	H-3,78	N-10,50.
- Encontrado:	C-59,77	H-4,11	N-10,02.

Datos del compuesto **17b**:

Punto de fusión: 179-181 °C.

IR (KBr) ν : 1686,1 (CO) cm^{-1} .

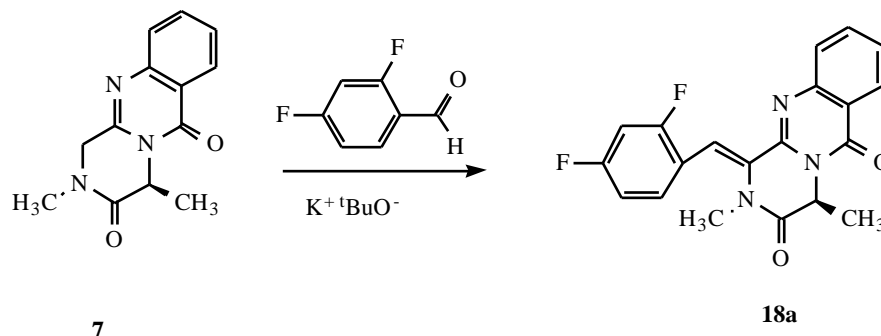
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,73-7,64 (m, 2H, H-9,10); 7,48 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8); 7,34-7,29 (m, 2H, H-2',5'); 6,57 (s, 1H, H_α); 7,17 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6'); 4,09 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,39 (s, 3H, NCH_3); 1,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,79 (C_3); 159,73 (C_6); 146,70 (C_4'); 144,39 (C_{11a}); 134,80 (C_{10a}); 134,06 (C_9); 132,31 (C_1'); 131,90 (C_1); 131,77 (C_3'); 131,61 (C_2'); 129,05 (C_5'); 129,61 (C_6'); 127,93 (C_7); 127,56 (C_8); 126,68 (C_{10}); 120,56 (C_{6a}); 119,90 (C_α); 51,72 (C_4); 31,94 (NCH_3); 18,44 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$, $M = 400$:	C-60,02	H-3,78	N-10,50.
- Encontrado:	C-59,74	H-3,95	N- 9,93.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON 2,4-DIFLUOROBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,111 g, 0,451 mmol.

2,4-Difluorobenzaldehído: 0,074 g, 0,676 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 0,5 ml, 0,5 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,144 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(2,4-difluorobenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**18a**) (87 %), como un sólido blanco.

Datos del compuesto **18a**:

Punto de fusión: 230-232 °C.

IR (KBr) ν : 1691,8 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,29 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-7); 7,79-7,71 (m, 2H, H-9,10); 7,49 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-8); 7,40-7,32 (m, 2H, H-3', H α); 7,00-6,98 (m, 2H, H-5',6'); 5,68 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 2,94 (s, 3H, NCH $_3$); 1,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C $_4$ CH $_3$) ppm.

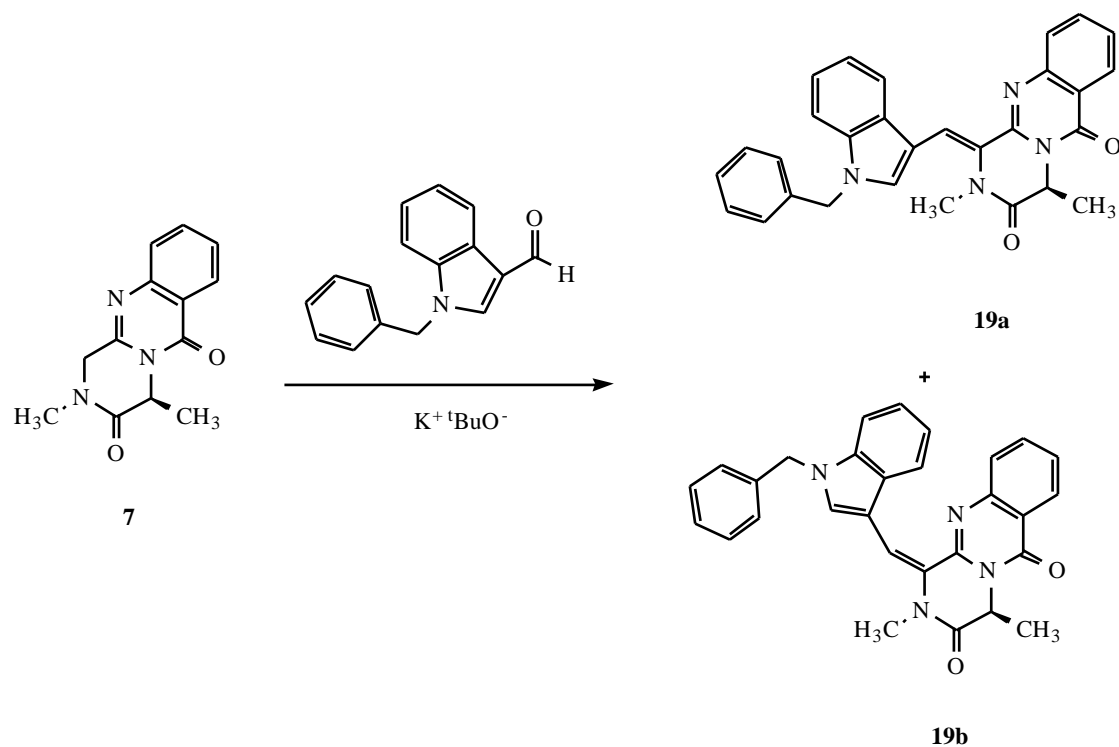
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,51 (C $_3$); 163,39 (dd, $J = 253,6$ y 12,3 Hz, C $_2$); 160,45 (dd, $J = 254,2$ y 12,4 Hz, C $_4$); 159,89 (C $_6$); 147,45 (C $_{11a}$); 134,96 (C $_9$); 133,52

(C_{10a}); 131,67 (C₁); 131,40 (dd, $J = 8,9$ y $8,7$ Hz, C_{6'}); 127,68 (C₇); 127,48 (C₈); 127,01 (C₁₀); 120,70 (C_{6a}); 118,06 (dd, $J = 18,9$ y $7,9$ Hz, C_{1'}); 114,02 (C_α); 112,11 (dd, $J = 19,6$ y $5,6$ Hz, C_{5'}); 104,58 (t, $J = 25,5$ Hz, C_{3'}); 52,02 (C₄); 31,46 (NCH₃); 17,63 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ F ₂ , M = 367:	C-65,39	H-4,12	N-11,44.
- Encontrado:	C-65,50	H-4,25	N-11,37.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON 1-BENCILINDOL-3-CARBALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,300 g, 1,234 mmol.

1-Bencilindolil-3-carbaldehído: 0,435 g, 1,851 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 1,3 ml, 1,3 mmol.

Dimetilformamida seca: 3 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:8).

Rendimiento: El crudo de la reacción (0,580 g) es una mezcla (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(1-bencil-3-indolilmetilen)-2,4-dihidro-1*h*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**19a**), (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(1-bencil-3-indolilmetilen)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**19b**) (**19a:19b** = 6:1) y el aldehído de partida, que corresponde a un 53% de **19a** y un 28% de **19b** (medido por ¹H-RMN) Si se deja reposar el crudo de reacción durante una semana

cristaliza el compuesto **19a** (0,252 g), el cual se filtra arrastrándolo con éter etílico. No ha sido posible obtener una muestra pura del compuesto **19b**.

Datos del compuesto **19a**:

Punto de fusión: 108-110 °C.

IR (KBr) ν : 1680,7 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7); 7,84-7,76 (m, 3H, H-9,10,7'); 7,49 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-8); 7,40-4,14 (m, 10H, H-2',4',5',6', C_6H_5 , $\text{H}\alpha$); 5,71 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 5,37 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,10 (s, 3H, NCH_3); 1,63 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 168,15 (C_3); 160,03 (C_6); 150,97 (C_{11a}); 136,30 (C_{7a}); 136,12 (C_{10a}); 134,62 (C_9); 131,75, 130,24, 128,03, 126,91 (C_6H_5); 128,96 (C_2); 127,56 (C_1); 127,46 (C_{3a}); 127,19 (C_7); 126,84 (C_8); 126,73 (C_{10}); 126,61 (C_4); 123,11 (C_5); 121,29 (C_6); 120,67 (C_{6a}); 119,68 (C_α); 110,30 (C_7); 110,24 (C_3); 52,04 (C_4); 50,48 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 33,76 (NCH_3); 17,11 (C_4CH_3) ppm.

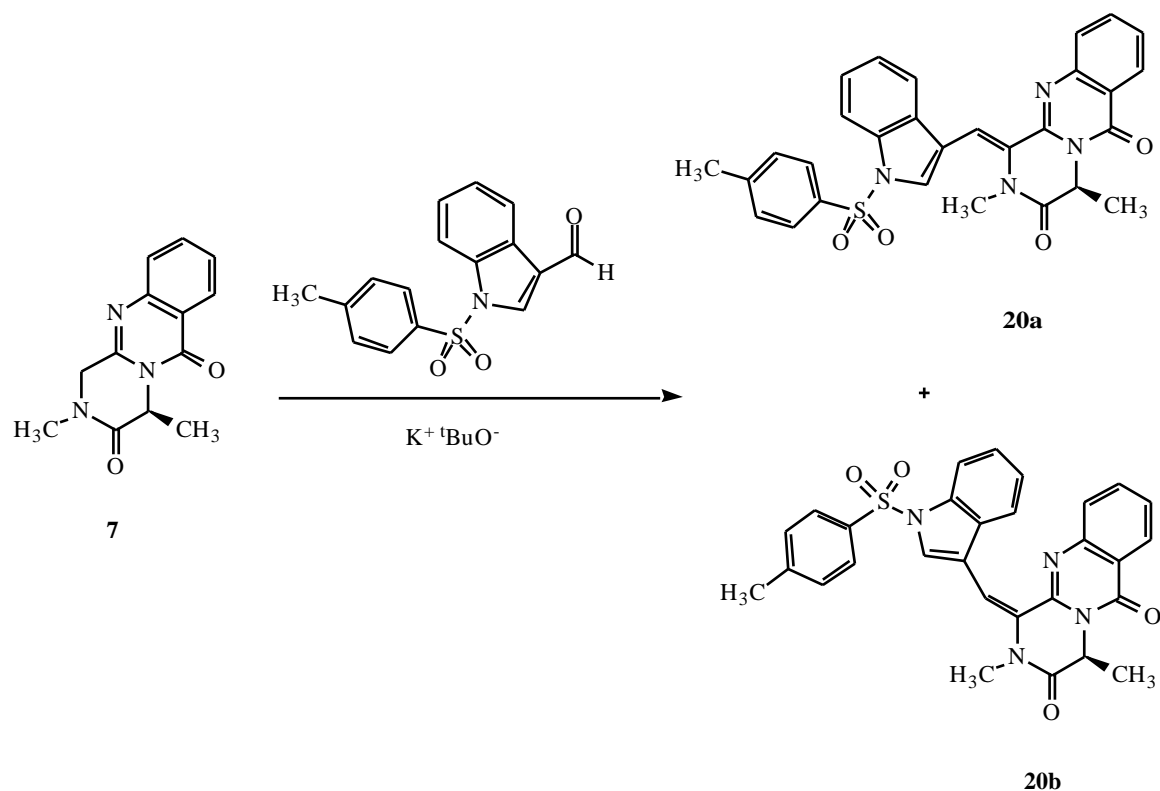
Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, $M = 460$:	C-75,63	H-5,25	N-12,17.
- Encontrado:	C-75,16	H-5,28	N-11,39.

Datos del compuesto **19b** (obtenidos del espectro de la mezcla de **19a**, **19b** y **7**)

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,55 (s, 1H, H-2'); 8,28 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-7); 7,77-7,12 (m, 12H, H-8,9,10,4',5',6',7', C_6H_5); 7,03 (s, 1H, $\text{H}\alpha$); 5,64 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 5,36 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,50 (s, 3H, NCH_3); 1,55 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON 1-TOSILINDOL-3-CARBALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,300 g, 1,234 mmol.

1-Tosilindolil-3-carbaldehído: 0,551 g, 1,851 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 1,3 ml, 1,3 mmol.

Dimetilformamida seca: 3 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:8).

Rendimiento: 0,164 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(1-tosil-3-indolilmetilen)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**20a**) (26 %) como un sólido rojo, y 0,103 g de (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(1-tosil-3-indolilmetilen)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**20b**) (16 %) como un aceite naranja.

Datos del compuesto 20a:

Punto de fusión: 200-202 °C.

IR (KBr) ν : 1689,4 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,09 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-7); 7,83 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7'); 7,66-7,53 (m, 2H, H-9,10); 7,61 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2'',6''); 7,46 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, H-4'); 7,43 (s, 1H, H-2'); 7,37 (m, 1H, H α); 7,31 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-8); 7,13 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5'); 7,21 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6'); 7,05 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3'',5''); 5,50 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 2,74 (s, 3H, NCH $\underline{\text{H}}_3$); 2,14 (s, 3H, C $\underline{\text{H}}_4$ CH $\underline{\text{H}}_3$); 1,49 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C $\underline{\text{H}}_4$ CH $\underline{\text{H}}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 168,11 (C $_3$); 160,27 (C $_6$); 147,95 (C $_4$); 146,07 (C $_{11a}$); 135,09 (C $_{10a,7'a}$); 135,26 (C $_9$); 132,10 (C $_1$); 130,53 (C $_{2',6'}$); 129,94 (C $_1$); 129,52 (C $_2$); 127,89 (C $_{3'a}$); 127,63 (C $_7$); 127,31 (C $_{3',5'}$); 126,75 (C $_8$); 126,09 (C $_{10}$); 124,58 (C $_{4',5'}$); 120,63 (C $_{6a}$); 120,39 (C $_6$); 116,02 (C $_3$); 114,25 (C $_7$); 113,45 (C α); 52,38 (C $_4$); 34,47 (NCH $\underline{\text{H}}_3$); 22,03 (C $\underline{\text{H}}_4$ CH $\underline{\text{H}}_3$); 18,12 (C $\underline{\text{H}}_4$ CH $\underline{\text{H}}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C $_{27}$ H $_{24}$ N $_4$ O $_4$ S, M = 524,6:	C-66,40	H-4,61	N-10,68.
- Encontrado:	C-65,91	H-4,68	N-10,30.

Datos del compuesto 20b:

IR (KBr) ν : 1686,4 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,15 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-7); 7,82 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7'); 7,70-7,66 (m, 2H, H-9,10); 7,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2'',6''); 7,43-7,34 (m, 2H, H-8,4'); 7,09 (s, 1H, H-2'); 6,62 (m, 1H, H α); 7,21-7,12 (m, 2H, H-5',6'); 7,02 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-3'',5''); 5,50 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,32 (s, 3H, NCH $\underline{\text{H}}_3$); 2,18 (s, 3H, C $\underline{\text{H}}_4$ CH $\underline{\text{H}}_3$); 1,39 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, C $\underline{\text{H}}_4$ CH $\underline{\text{H}}_3$) ppm.

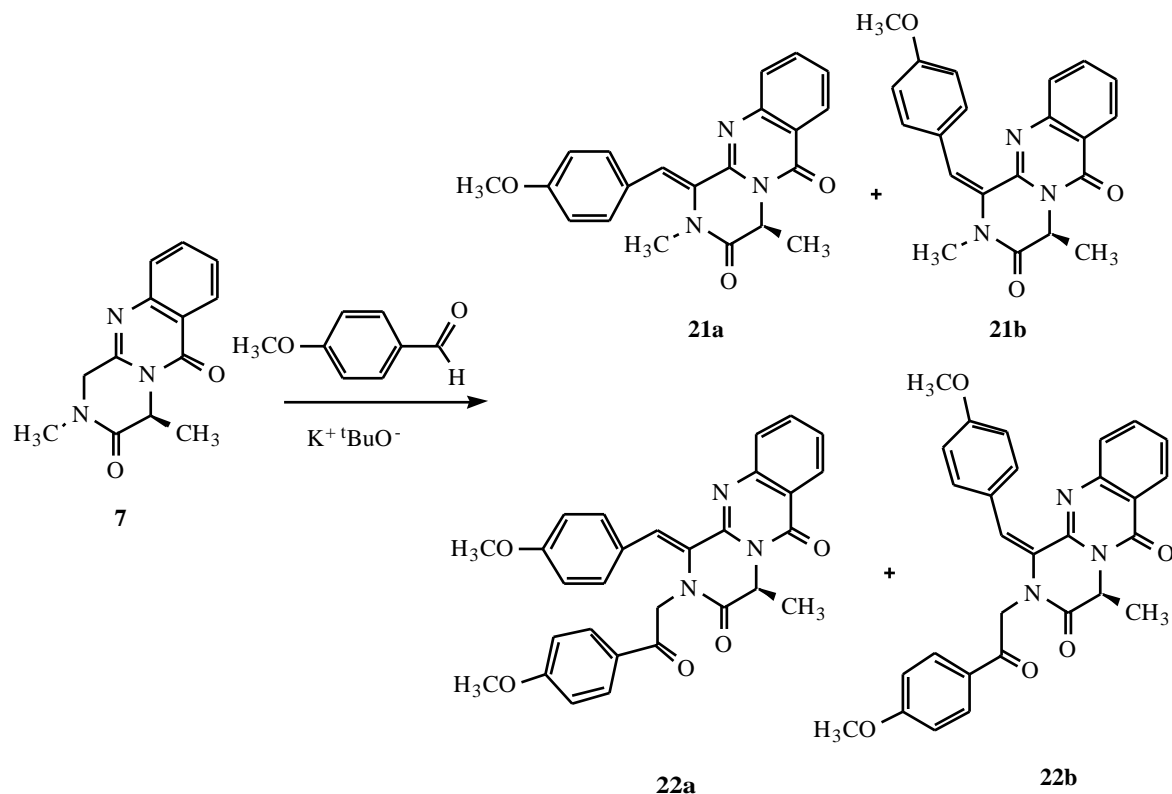
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,28 (C $_3$); 160,09 (C $_6$); 147,15 (C $_4$); 145,68 (C $_{11a}$); 135,49 (C $_{10a,7'a}$); 134,60 (C $_9$); 131,61 (C $_1$); 131,06 (C $_1$); 130,38 (C $_{2',6'}$); 129,64 (C $_{2',3'a}$); 128,30 (C $_7$); 127,74 (C $_{8,10}$); 127,41 (C $_{3',5'}$); 125,46 (C $_4$); 123,92 (C $_5$); 120,91 (C $_{6a,6'}$);

118,99 (C_{3'}); 114,07 (C_{7'}); 113,42 (C_α); 52,10 (C₄); 33,30 (NCH₃); 22,00 (C₆H₄CH₃);
18,19 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₄ S, M = 524,6:	C-66,40	H-4,61	N-10,68.
- Encontrado:	C-57,38	H-4,54	N-08,30.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 7 CON *p*-METOXIBENZALDEHÍDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**7**): 0,100 g, 0,411 mmol.

p-Anisaldehído: 0,074 ml, 0,616 mmol.

Terc-butóxido potásico 1M: 1 ml, 1 mmol (si se emplea un equivalente de base se obtiene un 63 % de **21a** y trazas de **21b**).

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,093 g de (4*S*, 1*Z*)-2,4-dimetil-1-(*p*-metoxibenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**21a**) (63 %) como un sólido amarillo, 0,023 g de (4*S*, 1*E*)-2,4-dimetil-1-(*p*-metoxibenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**21b**) (16 %) como un sólido amarillo, 0,025 g de (4*S*, 1*Z*)-2-(2-*p*-metoxifenil-2-oxoetil)-4-metil-1-(*p*-metoxibenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**22a**) (12 %) como un sólido naranja, y 0,016 g de (4*S*, 1*E*)-2-(2-*p*-metoxifenil-2-oxoetil)-4-metil-1-(*p*-

metoxibenciliden)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**22b**) (8 %) como un sólido naranja.

Datos del compuesto **21a**:

Punto de fusión: 173-175 °C.

IR (KBr) ν : 1684,1 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H-7); 7,79-7,71 (m, 2H, H-9,10); 7,46 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz, H-8); 7,32 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2',6'); 7,40 (s, 1H, H α); 6,92 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3',5'); 5,67 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,82 (s, 3H, OCH $_3$); 3,00 (s, 3H, NCH $_3$); 1,61 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C $_4$ CH $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 168,10 (C $_3$); 160,22 (C $_6$); 148,24 (C $_4'$); 147,76 (C $_{11a}$); 134,89 (C $_{10a}$); 131,66 (C $_9$); 131,11 (C $_{2',6'}$); 129,56 (C $_{1'}$); 127,48 (C $_7$); 127,15 (C $_8$); 127,03 (C $_{10}$); 125,57 (C $_1$); 122,99 (C $_{\alpha}$); 120,33 (C $_{6a}$); 114,28 (C $_{3',5'}$); 55,49 (OCH $_3$); 51,13 (C $_4$); 34,92 (NCH $_3$); 17,49 (C $_4$ CH $_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C $_{21}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_3$, M = 361:	C-69,79	H-5,30	N-11,63.
- Encontrado:	C-70,75	H-6,88	N-07,41.

Datos del compuesto **21b**:

Punto de fusión: 208-210 °C.

IR (KBr) ν : 1684,0 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,68 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-9); 7,48 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-8); 7,40 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-10); 7,39 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2',6'); 6,79 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3',5'); 6,66 (s, 1H, H α); 5,62 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,80 (s, 3H, OCH $_3$); 3,39 (s, 3H, NCH $_3$); 1,64 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C $_4$ CH $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,97 (C $_3$); 159,89 (C $_6$); 147,09 (C $_4'$); 145,78 (C $_{11a}$); 134,77 (C $_{10a}$); 132,40 (C $_9$); 131,67 (C $_{2',6'}$); 127,83 (C $_7$); 127,75 (C $_8$); 126,89 (C $_{10}$); 126,04

(C_{1'}); 126,04 (C₁); 123,51 (C_{6a}); 120,84 (C_α); 113,57 (C_{3',5'}); 55,43 (OCH₃); 51,95 (C₄); 31,92 (NCH₃); 17,96 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ , M = 361:	C-69,79	H-5,30	N-11,63.
- Encontrado:	C-68,47	H-5,78	N-10,04.

Datos del compuesto 22a:

Punto de fusión: 96-98 °C.

IR (KBr) v: 1682,2 y 1602,8 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ: 8,30 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-7); 7,80-7,72 (m, 2H, H-8,9); 7,63 (d, 2H, J = 7,0 Hz, H-2',6'); 7,55-45 (m, 1H, H-10); 7,47 (d, 2H, J = 7,0 Hz, H-3',5'); 7,37 (s, 1H, H_α); 6,96 (d, 2H, J = 8,9 Hz, H-3'',5''); 6,79 (d, 2H, J = 8,9 Hz, H-2'',6''); 5,77 (c, 1H, J = 7,1 Hz, H-4); 5,54 (H pseudoecuatorial) y 4,41 (H pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, J = 17,4 Hz, NCH₂); 3,87 y 3,83 (s, 6H, OCH₃); 1,67 (d, 3H, J = 7,1 Hz, C₄CH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ: 189,81 (COCH₂); 169,16 (C₃); 163,86 (C₆); 160,24 y 160,02 (C_{4',4''}); 148,29 (C_{11a}); 147,84 (C_{10a}); 134,50 (C₉); 130,89 y 130,14 (C_{2',2'',6',6''}); 127,42 (C₇); 128,92 y 127,96 (C_{1',1''}); 127,85 (C₈); 126,77 (C₁₀); 125,10 (C₁); 123,15 (C_{6a}); 120,36 (C_α); 114,37 y 113,76 (C_{3',3'',5',5''}); 55,35 y 55,32 (2 OCH₃); 55,20 (C₄); 55,89 (COCH₂); 17,10 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ , M = 497:	C-70,29	H-5,09	N-8,48.
- Encontrado:	C-68,48	H-5,83	N-7,07.

Datos del compuesto 22b:

Punto de fusión: 94-96 °C.

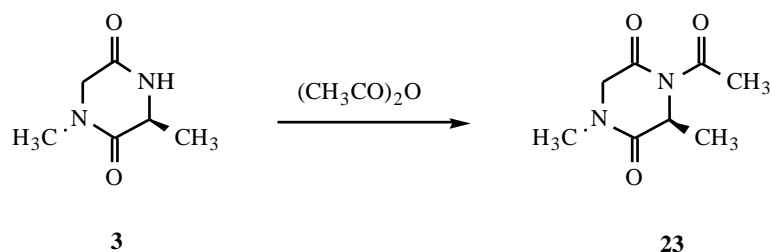
IR (KBr) v: 1681,7 y 1601,6 (CO) cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,29 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,99 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-2',6'); 7,67 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-9); 7,48 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-8); 7,39 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-10); 7,32 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-3',5'); 6,97 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3'',5''); 6,74 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2'',6''); 6,41 (s, 1H, H α); 5,68 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 5,55 (H pseudoecuatorial) y 4,87 (H pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,5$ Hz, NCH₂); 3,87 y 3,83 (s, 6H, OCH₃); 1,67 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 189,86 (COCH₂); 167,12 (C₃); 164,19 (C₆); 159,78 y 159,60 (C_{4',4''}); 146,90 (C_{11a}); 145,66 (C_{10a}); 134,52 (C₉); 131,48 y 130,45 (C_{2',2'',6',6''}); 127,61 (C₇); 127,50 (C₈); 126,70 (C₁₀); 128,62 y 127,27 (C_{1',1''}); 125,62 (C₁); 123,62 (C α); 120,65 (C_{6a}); 114,07 y 113,23 (C_{3',3'',5',5''}); 57,50 y 55,16 (2 OCH₃); 51,93 (C₄); 51,76 (COCH₂); 17,57 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ , M = 497:	C-70,29	H-5,09	N-8,48.
- Encontrado:	C-67,65	H-5,48	N-7,49.

(3S)-4-ACETIL-1,3-DIMETILPIPERAZINA-2,5-DIONA (23).

Una disolución del compuesto **3** (0,500 g, 3,521 mmol) en anhídrido acético (10 ml), protegida con un tubo de cloruro cálcico, se calienta a reflujo en baño a 140 °C durante 7 horas, con agitación. Pasado este tiempo se elimina por evaporación el exceso de anhídrido acético.

Rendimiento: 0,636 g (98 %) de **23** como un aceite amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,05$ en Cl_3CH): -24.

IR (KBr) ν : 1709,5 y 1672,3 (CO) cm^{-1} .

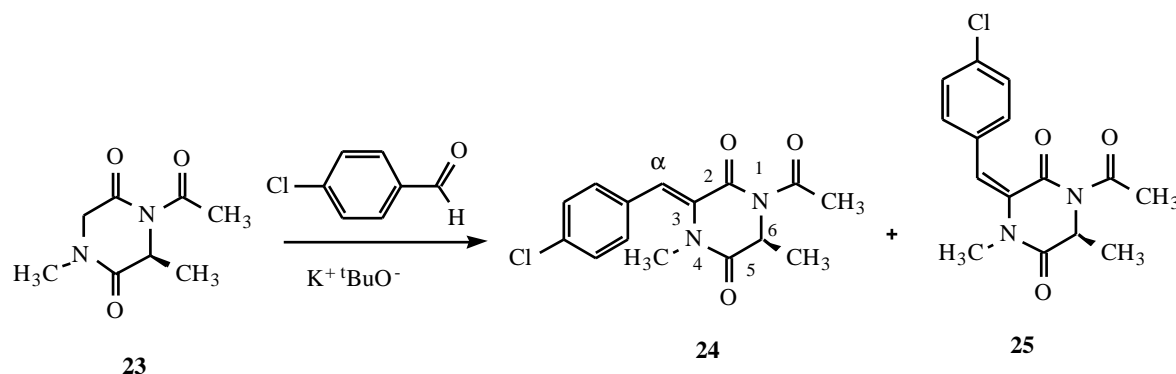
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 5,03 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3); 4,24 (H-6 pseudoecuatorial) y 3,94 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 18,3$ Hz, H-6); 2,98 (s, 3H, NCH_3); 2,52 (s, 3H, COCH_3); 1,43 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,04 (N_1COCH_3); 167,58 (C_2); 166,54 (C_5); 52,59 (C_3); 52,86 (C_6); 33,27 (NCH_3); 27,14 (COCH_3); 18,04 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 184$:	C-52,17	H-6,57	N-12,21.
- Encontrado:	C-51,84	H-6,45	N-12,26.

REACCIÓN DEL COMPUESTO **23** CON *p*-CLOROBENZALDEHIDO



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **12a** y **12b** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**23**): 0,100 g, 0,550 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

p-Clorobenzaldehído: 0,100 ml, 0,714 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M : 0,6 ml, 0,6 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Eluyente de cromatografía: diclorometano/éter de petróleo (1:8).

Rendimiento: 0,019 g de (6*S*, 3*Z*)-4-acetil-4,6-dimetil-3-(*p*-clorobenciliden)piperazina-2,5-diona (**24**) (11 %), 0,006 g de (6*S*, 3*E*)-4-acetil-4,6-dimetil-3-(*p*-clorobenciliden)-piperazina-2,5-diona (**25**) (4 %) ambos como un sólido amarillo y 0,015 g de **23** recuperado (15 %).

Datos del compuesto **24**:

Punto de fusión: 129-131 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,25$ en Cl_3CH): - 158,4.

IR (KBr) ν : 1703,6 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,39 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-2',6'); 7,23 (s, 1H, H_α); 7,21 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H-3',5'); 5,21 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-6); 2,86 (s, 3H, NCH_3); 2,58 (s, 3H, COCH_3); 1,49 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_6CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,60 (COCH_3); 168,25 (C_5); 163,26 (C_2); 134,47 (C_4); 130,80 ($\text{C}_{2',6'}$); 123,11 (C_3); 131,90 ($\text{C}_{1'}$); 131,35 (C_α); 129,11 ($\text{C}_{3',5'}$); 52,82 (C_6); 34,77 (NCH_3); 27,18 (COCH_3); 18,40 (C_6CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$, $M = 306,5$:	C-58,73	H-4,93	N-9,13.
- Encontrado:	C-58,93	H-5,16	N-8,79.

Datos del compuesto 25:

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,25$ en Cl_3CH): - 52,8.

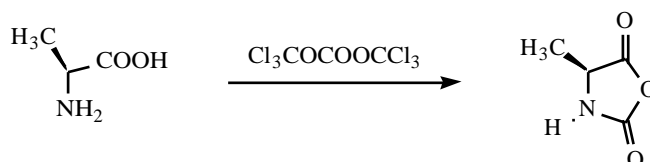
IR (KBr) ν : 1693,3 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,41-7,13 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 6,59 (s, 1H, H_α); 5,18 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-6); 3,28 (s, 3H, NCH_3); 2,49 (s, 3H, COCH_3); 1,50 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_6CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$, $M = 306,5$:	C-58,73	H-4,93	N-9,13.
- Encontrado:	C-59,19	H-5,80	N-8,31.

(4S)-4-METIL-1,3-OXAZOLIDINA-2,5-DIONA (ANHÍDRIDO DE LEUCHS DE LA L-ALANINA)



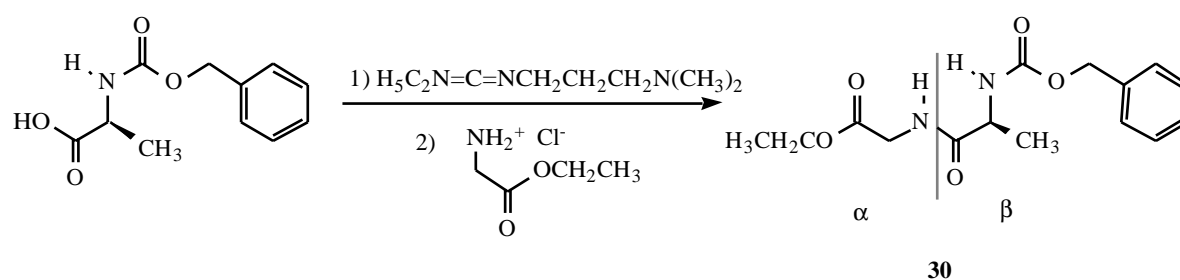
Sobre una disolución de carbonato de bis(triclorometilo) (trifosgeno) (1,108 g, 11,200 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) bajo corriente de argón, se adiciona L-alanina (1 g, 11,200 mmol), y se calienta a reflujo 1 hora. Como no desaparece la turbidez, se prolonga la reacción durante 2 horas más, añadiéndose 0,050 equivalentes (0,166 g, 0,560 mmol) de carbonato de bis(triclorometilo) cada 30 minutos. Se adicionan 50 ml de hexano, resultando una suspensión que se almacena 12 horas en nevera. Los cristales blancos formados se filtran a vacío.

Rendimiento, 1,061 g (83 %).

Punto de fusión: 91-93 °C.

IR (KBr) ν : 1859,0-1770,6 (banda ancha CO₂CO); 3342,9 (NH) cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ : 6,00 (sa, 1H, NH); 4,40 (c, 1H, *J* = 6,9 Hz, CH); 1,56 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, CH₃) ppm.

(3S)-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (27).**PRIMERA PARTE: OBTENCIÓN DE DIPÉPTIDOS DE PARTIDA****1.- N-(BENCILOXICARBONIL)-L-ALANILGLICINATO DE ETILO (30).****Método A: Activación con EDC.**

Se usa el proceso indicado para la obtención de **1**.

Datos de la reacción:

CBz-L-Alina: 3 g, 13,450 mmol.

EDC: 1,310 g, 13,450 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 1,890 g, 13,450 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (15 ml).

Rendimiento: 2,950 g (72 %) de **30**, en forma de aceite, que cristaliza en acetato de etilo/éter etílico (1:1)

Datos del compuesto 30:

Punto de fusión: 96-98 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,325$ en Cl_3CH): + 12,3.

IR (KBr) ν : 3290,1 (NH); 1731,7 (banda ancha, COOEt y COCBz); 1654,5 (CO_β) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,40-7,30 (m, 5H, C_6H_5); 6,52 (sa, 1H, NH_α); 5,33 (sa, 1H, NH_β); 5,22 y 5,10 (sistema AB, 2d, 2H, $J = 11,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,22-4,13 (m,

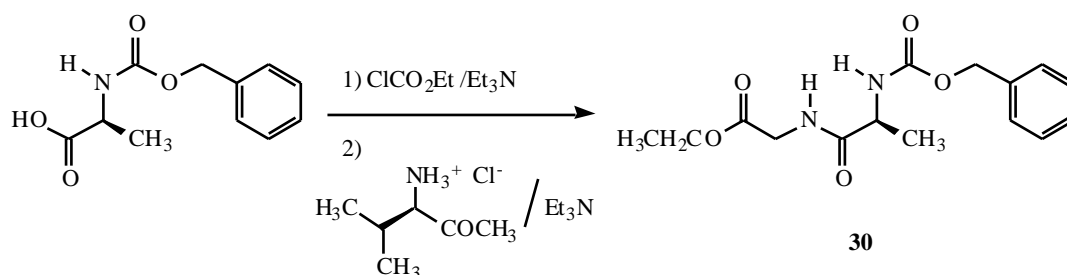
3H, H_β y OCH₂CH₃); 4,00 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz, H_α); 1,39 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, C_βCH₃); 1,28 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ: 171,60 (C=OOEt); 169,72 (CO_β); 150,00 (C=OCBz); 136,00, 128,63 128,33 y 128,20 (C₆H₅); 67,22 (CH₂C₆H₅); 61,69 (OCH₂CH₃); 50,03 (C_β); 41,43 (C_α); 17,33 (C_βCH₃); 14,21 (OCH₂CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₅ , M = 308:	C-58,43	H-6,54	N-9,09.
- Encontrado:	C-59,07	H-6,65	N-9,03.

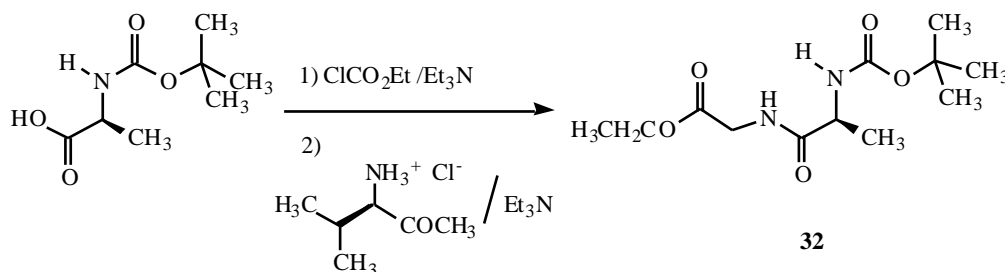
Método B: Activación con cloroformiato de etilo.



Una disolución de CBz-L-Alanina (4,460 g, 20 mmol) y trietilamina (2,780 ml, 20 mmol) en cloroformo seco (30 ml) se agita a 0 °C durante 30 minutos, mientras se añade gota a gota cloroformiato de etilo (1,9 ml, 20 mmol). Sobre la disolución obtenida se añade otra del clorhidrato del glicinato de etilo (2,780 g, 20 mmol) y trietilamina (2,780 ml, 20 mmol) en cloroformo seco (30 ml) a temperatura ambiente y con agitación durante 30 minutos. A continuación se calienta a reflujo 10 minutos. Se obtiene un líquido turbio que se lava con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora.

Rendimiento: 6,160 g (100 %) de **30**.

2.- *N*-(*terc*-BUTILOXICARBONIL)-*L*-ALANILGLICINATO DE ETILO (32).



Se usa el método B indicado para la obtención de **30**.

Datos de la reacción:

BOC-L-Alanina: 4,082 g, 21,6 mmol.

Trietilamina: 3 ml, 21,6 mmol.

Cloroformiato de etilo: 2 ml, 21,8 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 3,002 g, 21,6 mmol.

Disolvente: cloroformo seco (30 ml).

Rendimiento: 5,101 g (86 %) de **32**, en forma de aceite incoloro.

Datos del compuesto **32**:

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,45$ en Cl_3CH): + 19,2.

IR (KBr) ν : 3326,7 (NH); 1747,6 (banda ancha, CO_2Et y COBOC); 1667,8 (CO_β) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 6,62 (sa, 1H, NH_α); 4,95 (sa, 1H, NH_β); 4,21-4,17 (m, 3H, OCH_2CH_3 y H β); 4,00 (d, 2H, $J = 4,1$ Hz, H α); 1,43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,36 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_\beta\text{CH}_3$); 1,26 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

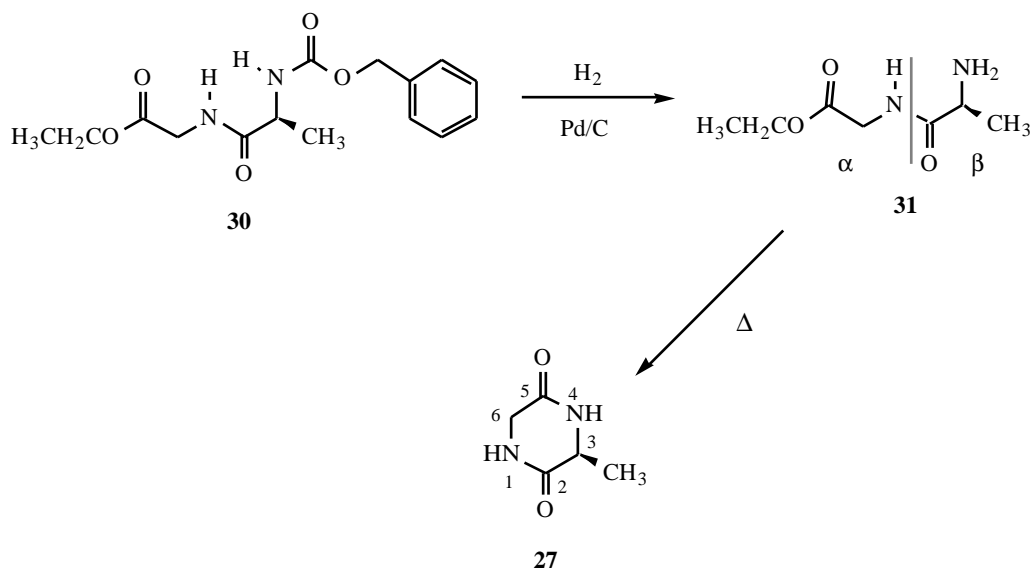
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 173,29 (COOEt); 169,89 (CO_β); 155,58 (COBOC); 80,10 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,52 (OCH_2CH_3); 41,33 (C_α); 50,00 (C_β); 28,37 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18,59 ($\text{C}_\beta\text{CH}_3$); 14,18 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 274$:	C-52,54	H-8,08	N-10,21.
- Encontrado:	C-51,93	H-8,39	N-09,20.

SEGUNDA PARTE: OBTENCIÓN DE 27

Método A: Ciclación del N-Cbz derivado 30.



Una suspensión de **30** (5,068 g, 16,454 mmol) y Pd-C al 10 % (0,500 g) en metanol (500 ml) se hidrogena a 43 psi en hidrogenador o con globo de hidrógeno durante 16 horas. A continuación se filtra por una capa de celite y se concentra. Se cristaliza en éter etílico, obteniéndose el compuesto **31** (2,762 g, 95 %) como cristales amarillos. El compuesto **31** se disuelve en xileno seco (30 ml) y se calienta a reflujo 24 horas. Pasado este tiempo se evapora el disolvente y el residuo se recrystaliza en etanol, precipitando en forma de agujas.

Rendimiento, 1,960 g (93 %) del producto **27**.

Datos del compuesto 31:

Punto de fusión: 55-57 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,535$ en DMSO): + 8,2.

IR (KBr) ν : 3328,6 (NH₂); 2977,2 (NH); 1740,9 (COOEt); 1661,1 (CO β) cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,72 (sa, 1H, NH); 4,07 (c, 2H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 3,95-3,85 (m, 2H, H_α); 3,41 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz, H_β); 1,59 (sa, 2H, NH_2); 1,21 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_\beta\text{CH}_3$); 1,15 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 63 MHz) δ : 176,06 (COOEt); 170,13 (CO_β); 61,52 (C_β); 50,71 (C_α); 41,09 (OCH_2CH_3); 21,69 ($\text{C}_\beta\text{CH}_3$); 14,66 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 174$:	C-48,26	H-8,10	N-16,08.
- Encontrado	C-48,60	H-7,98	N-15,81.

Datos del compuesto **27**:

Punto de fusión: 237-239 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,125$ en DMSO): - 42,22.

IR (KBr) ν : 3196,1 (NH); 3049,3 (NH); 1667,2 (2 CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 250 MHz) δ : 8,17 (sa, 1H, H-4); 7,98 (sa, 1H, H-1); 3,84 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-3); 3,73 (s, 2H, H-6); 1,25 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_3CH_3) ppm.

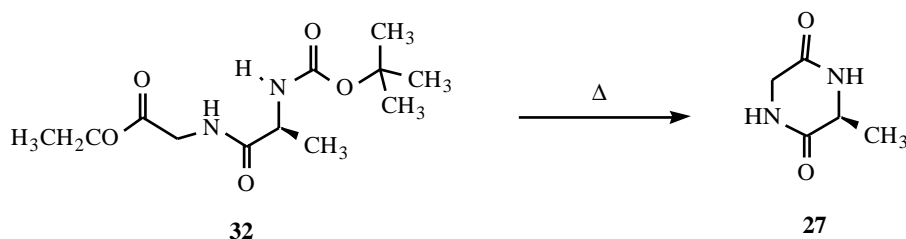
$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 63 MHz) δ : 168,78 (C_2); 166,19 (C_5); 49,63 (C_3); 44,42 (C_6); 18,59 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 128$:	C-46,87	H-6,29	N-21,86.
- Encontrado:	C-45,60	H-5,79	N-20,94.

Método B: Ciclación del N-Boc derivado **32**.

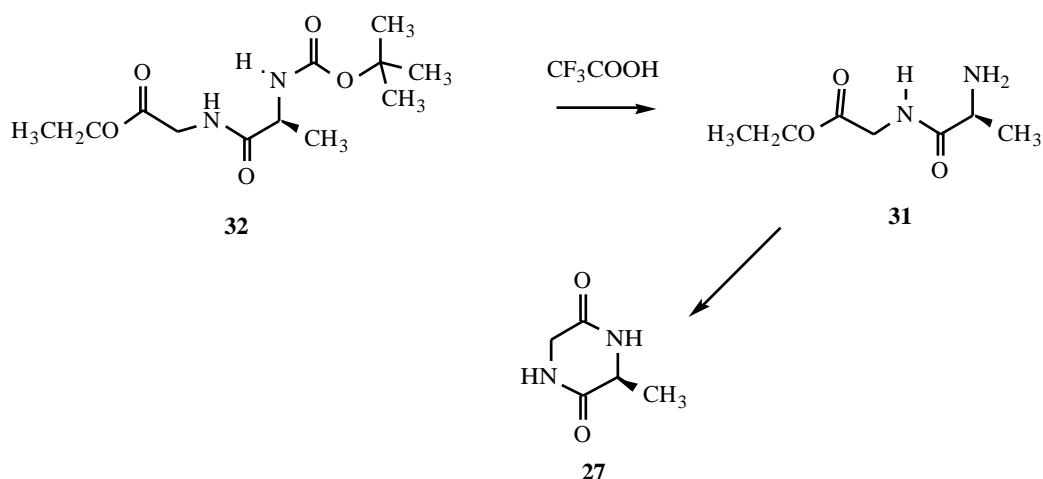
a) Ciclación de **32** por pirólisis.



El compuesto **32** (9,530 g, 34,781 mmol), se calienta a 200 °C en corriente de argón durante 30 minutos. Se obtiene una masa oscura, que cristaliza en etanol en caliente.

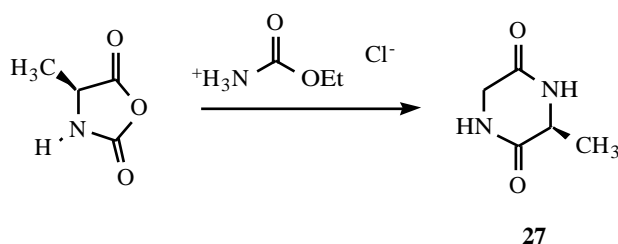
Rendimiento, 4,440 g (100 %) del compuesto **27**.

b) Ciclación de **32** tras su desprotección en medio ácido.



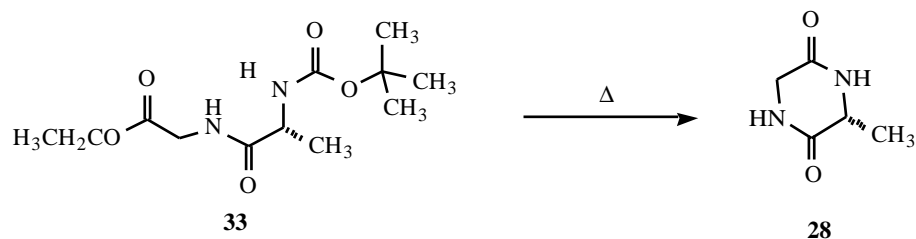
Sobre una disolución de **32** (0,815 g, 2,974 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se adiciona ácido trifluoroacético (2 ml, 25,900 mmol). La disolución se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se basicifica con hidróxido amónico acuoso al 10 % (0,100 ml) y se extrae con cloroformo (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. El residuo se caracteriza por resonancia magnética de protón como el compuesto **31** y, sin purificar, se puso de nuevo a reaccionar en iguales condiciones, durante 24 horas. Pasado este tiempo, se evapora el disolvente y el residuo se recrystaliza en etanol, precipitando en forma de agujas.

Rendimiento, 0,168 g (44 %) del compuesto **27**.

Método C: A partir del anhídrido de Leuchs de la L-alanina.

Sobre una disolución del clorhidrato de glicinato de etilo (0,259 g, 1,863 mmol) en cloroformo seco (13 ml) se adiciona trietilamina (0,65 ml, 4,64 mmol). La disolución se enfría hasta -78 °C y sobre ella se añade, utilizando una cánula, una suspensión del anhídrido de Leuchs de la L-Alanina (0,200 g, 1,740 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). Se forma una suspensión blanca que se agita en corriente de argón durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se basicifica con hidróxido amónico acuoso al 10 % (0,100 ml), y se extrae con cloroformo (3 x 15 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente.

Rendimiento, 0,040 g (48 %) del compuesto **27**.

SEGUNDA PARTE: OBTENCIÓN DE 28

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **27** por pirólisis (Método B, apartado a).

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**33**): 3,740 g, 13,650 mmol.

Rendimiento: 1,744 g (100 %) de **28** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **28**:

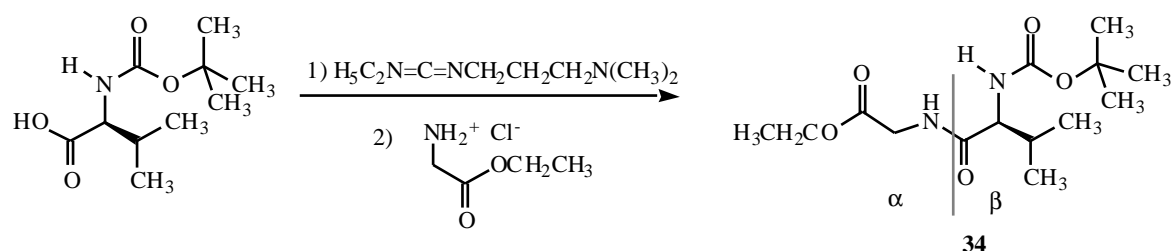
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **27**.

Punto de fusión: 237-239 °C.

$[\alpha]_{D}^{25}$ ($c = 0,135$ en DMSO): + 47,0.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₅ H ₈ N ₂ O ₂ , M = 128:	C-46,87	H-6,29	N-21,86.
- Encontrado:	C-46,96	H-5,90	N-21,13.

(3S)-3-ISOPROPILPIPERAZINA-2,5-DIONA (29).**PRIMERA PARTE: SÍNTESIS DEL DIPÉPTIDO N-(*terc*-BUTOLOXICARBONIL)-L-VALILGLICINATO DE ETILO (34).****Método A: Activación con EDC.**

Se usa el proceso indicado para la obtención de **1**.

Datos de la reacción:

CBz-L-Valina: 6,792 g, 31,300 mmol.

EDC: 6 g, 31,300 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 4,350 g, 31,300 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (50 ml).

Rendimiento: 4,389 g (46 %) de **34** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **34:**

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,7$ en Cl_3CH): + 14,7.

Punto de fusión: 79-81 °C.

IR (KBr) ν : 3328,4 (NH); 1755,2 (banda ancha COOEt y COBOC); 1658,1 (CO_β) cm^{-1} .

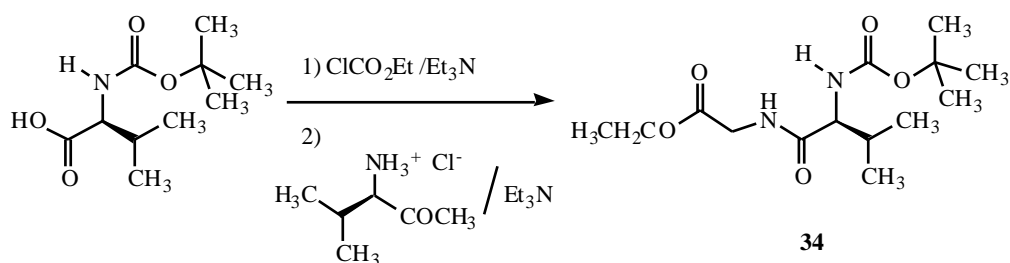
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ : 6,46 (sa, 1H, NH_α); 5,05 (da, 1H, NH_β); 4,21 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 4,04 (sa, 2H, H_α); 3,98 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H_β); 2,19 (c, 1H, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3); 0,97 y 0,92 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,12 ($\text{C}=\text{OOEt}$); 169,80 (CO_β); 155,97 ($\text{C}=\text{OBOC}$); 82,32 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,56 (OCH_2CH_3); 59,76 (C_β); 41,30 (C_α); 31,07 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 28,38 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19,99 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 14,20 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 302$:	C-55,61	H-8,67	N-9,26.
- Encontrado:	C-55,36	H-8,55	N-9,16.

Método B: Activación con cloroformiato de etilo.



Se usa el proceso indicado para la obtención de **30** por el método B.

Datos de la reacción:

BOC-L-Valina: 4,991 g, 23 mmol.

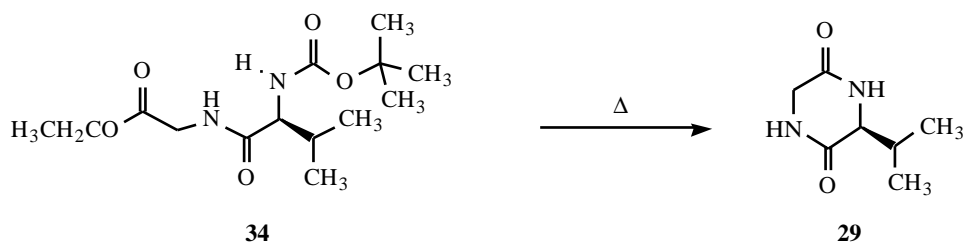
Trietilamina: 3,7 ml, 23,1 mmol.

Cloroformiato de etilo: 2,55 ml, 23,1 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 3,197 g, 23 mmol.

Disolvente: cloroformo seco (30 ml).

Rendimiento: 6,602 g (95 %) de **34**.

SEGUNDA PARTE: OBTENCIÓN DE 29

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **27** por pirólisis (Método B, apartado a).

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**34**): 5,660 g, 18,741 mmol.

Rendimiento: 2,930 g (100 %).

Datos del compuesto 29:

Punto de fusión: 220-222 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,125$ en DMSO): - 30 (Lit. $c = 1$, - 31,5).

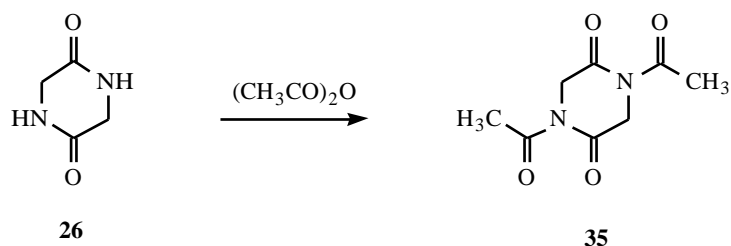
IR (KBr) ν : 3197,2 (NH); 3054,9 (NH); 1667,6 (2 CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,20 (sa, 1H, H-1); 8,02 (sa, 1H, H-4); 3,81 (H pseudoecuatorial) y 3,61 (H pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,7$ Hz, H-6); 3,52 (t, 1H, $J = 3,4$ Hz, H-3); 2,13-2,08 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,91 y 0,82 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 166,18 (C_2); 166,00 (C_5); 59,72 (C_3); 44,05 (C_6); 32,17 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,48 y 16,98 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 156$:	C-53,84	H-7,74	N-17,94.
- Encontrado:	C-53,32	H-7,41	N-17,13.

1,4-DIACETILPIPERAZINA-2,5-DIONA (35).

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **23**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**26**): 0,500 g, 4,380 mmol.

Anhídrido acético: 12,300 ml.

Rendimiento: 0,821 g (95 %) de **35** como un sólido marrón.

Datos del compuesto **35**:

Punto de fusión: 100-102 °C.

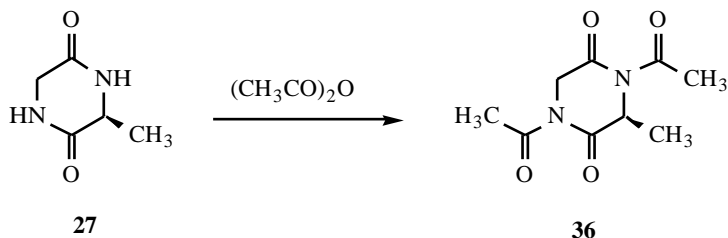
IR (KBr) ν : 1705,0 (banda ancha CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 4,47 (s, 2H, H-6,3); 2,47 (s, 6H, 2 COCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,14 (N_4COCH_3 y N_1COCH_3); 166,23 (C_2 y C_5); 47,54 ($\text{C}_{3,6}$); 27,18 (2 COCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$, M = 198:	C-48,49	H-5,09	N-14,14.
- Encontrado:	C-48,42	H-5,16	N-14,06.

(3S)-1,4-DIACETIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (36).

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **23**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**27**): 1,826 g, 14,260 mmol.

Anhídrido acético: 40 ml.

Rendimiento: 3 g (99 %) de **36** como un aceite.

Datos del compuesto **36**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1,58$ en Cl_3CH): + 20,6.

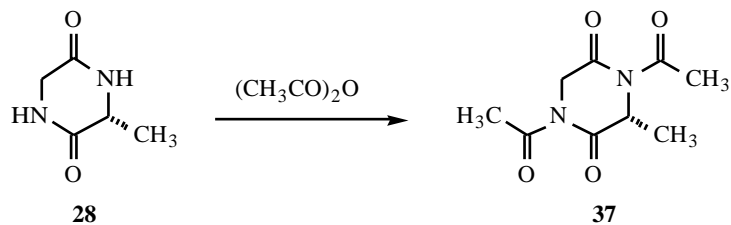
IR (KBr) ν : 1712,2 (4 CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 5,25 (c, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-3); 5,14 (H-6 pseudoecuatorial) y 4,03 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 18,6$ Hz, H-6); 2,59 y 2,57 (2s, 6H, 2 COCH_3); 1,53 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,34 (N_4COCH_3); 171,04 (N_1COCH_3); 168,82 (C_2 y C_5); 54,03 (C_3); 46,52 (C_6); 27,17 y 27,04 (2 COCH_3); 17,83 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 212$:	C-50,94	H-5,70	N-13,20.
- Encontrado:	C-50,63	H-6,09	N-12,90.

(3R)-1,4-DIACETIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (37).

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **23**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**28**): 1,523 g, 11,898 mmol.

Anhídrido acético: 33 ml.

Rendimiento: 2,062 g (82 %) de **37** como un aceite.

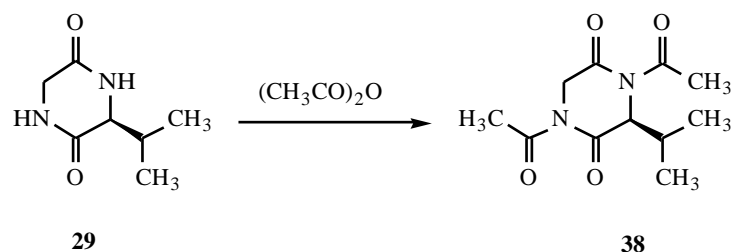
Datos del compuesto **37**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **36**.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 1,56$ en Cl_3CH): - 20,9.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 212$:	C-50,94	H-5,70	N-13,20.
- Encontrado:	C-50,64	H-6,03	N-12,97.

(3S)-1,4-DIACETIL-3-ISOPROPILPIPERAZINA-2,5-DIONA (38).

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **23**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**29**): 2,817 g, 18,057 mmol.

Anhídrido acético: 50 ml.

Rendimiento: 3,543 g (82 %) de **38** como un aceite.

Datos del compuesto **38**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1,12$ en Cl_3CH): + 36,8.

IR (KBr) ν : 1713,6 (4 CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 5,08 (H-6 pseudoecuatorial) y 4,06 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 19,2$ Hz, H-6); 4,98 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz, H-3); 2,57 y 2,54 (2s, 6H, 2COCH₃); 1,25-1,22 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1,07 y 0,95 (d, 3H $J = 6,7$ Hz y d, 3H, $J = 6,7$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

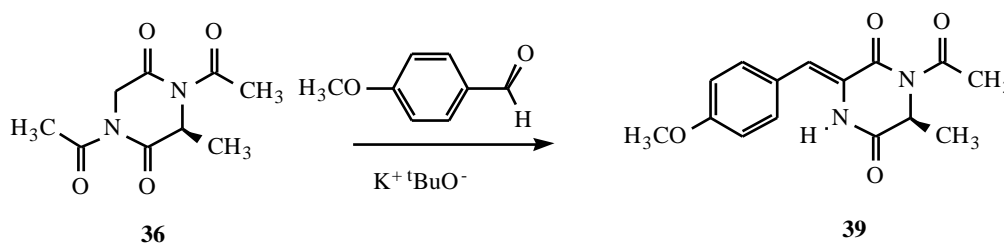
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,53 (N₄COCH₃); 171,02 (N₁COCH₃); 167,02 (C₂); 166,60 (C₅); 62,56 (C₃); 47,00 (C₆); 31,55 (CH(CH₃)₂); 27,24 y 26,77 (2 COCH₃); 19,50 y 19,45 (CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₄ , M = 240:	C-54,99	H-6,71	N-11,66.
- Encontrado:	C-54,28	H-7,05	N-11,93.

**(6*S*, 3*Z*)-4-ACETIL-6-METIL-3-(*p*-
METOXIBENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA (39).**

Método A: USO DE *tert*-BUTÓXIDO POTÁSICO COMO BASE.



Se usa el proceso indicado para la obtención de **12a** y **12b**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**36**): 0,935 g, 4,410 mmol.

Dimetilformamida seca: 12 ml.

p-Anisaldehído: 0,8 ml, 6,6 mmol.

tert-Butóxido potásico 1*M* : 4,5 ml, 4,5 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 22 horas.

Eluyente de cromatografía: diclorometano/éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,909 g (71 %) de **39** como un sólido blanco.

Datos del compuesto 39:

Punto de fusión: 123-125 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 6,51 en Cl₃CH): - 6,2.

IR (KBr) ν : 3365,7 (NH); 1694,0 (4 CO); 1230,0 (OCH₃) cm⁻¹.

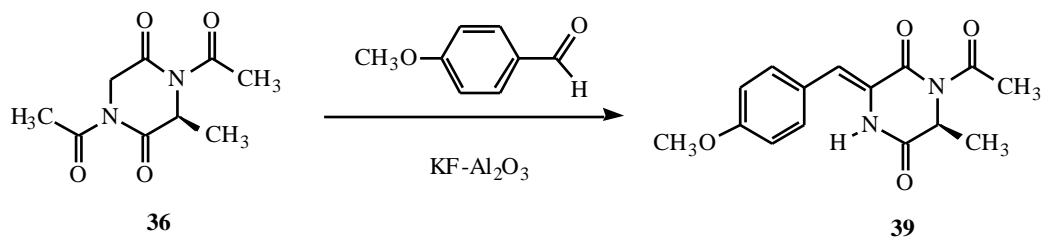
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,82 (sa, 1H, H-4); 7,38 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2',6'); 7,11 (s, 1H, H_α); 6,95 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3',5'); 5,11 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-6); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 2,57 (s, 3H, COCH_3); 1,52 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_6CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,13 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 167,16 (C_5); 161,18 (C_2); 160,58 (C_4); 130,70 ($\text{C}_{2',6'}$); 124,97 ($\text{C}_{3,*}$); 124,02 ($\text{C}_{1,*}$); 120,66 (C_α); 115,06 ($\text{C}_{3',5'}$); 55,55 (OCH_3); 52,82 (C_6); 27,02 (COCH_3); 19,73 (C_6CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 288$:	C-62,49	H-5,59	N-9,72.
- Encontrado:	C-62,43	H-5,64	N-9,73.

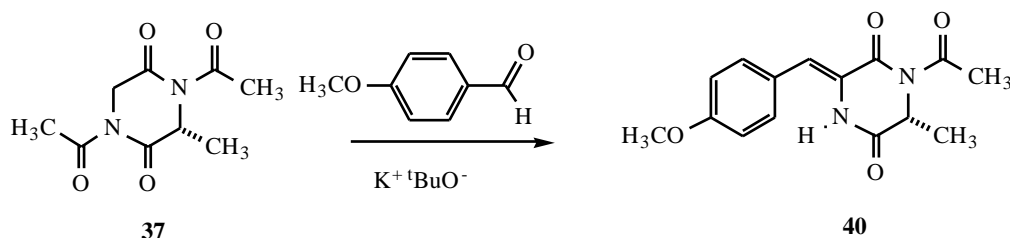
Método B: USO DE FLUORURO POTÁSICO SOPORTADO SOBRE ALÚMINA COMO BASE.



Sobre una disolución del compuesto **36** (1 g, 4,739 mmol) y *p*-anisaldehído (0,576 ml, 4,739 mmol) en dimetilformamida se añade fluoruro potásico soportado sobre alúmina (1,895 g). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se añaden 5 ml de dimetilformamida y se filtra la suspensión a vacío a través de celite. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ éter de petróleo (1:9).

Rendimiento, 0,657 g (48 %) de **39**.

**(6*R*, 3*Z*)-1-ACETIL-6-METIL-3-(*p*-METOXIBENCILIDEN)-
PIPERAZINA-2,5-DIONA (40).**



Se usa el método utilizado para la obtención de **12a** y **12b**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**37**): 0,686 g, 3,236 mmol.

Dimetilformamida seca: 10 ml.

p-Anisaldehído: 0,6 ml, 4,9 mmol.

tert-Butóxido potásico 1*M* : 3,4 ml, 3,4 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 22 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,382 g (41 %) de **40** como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **40**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **39**.

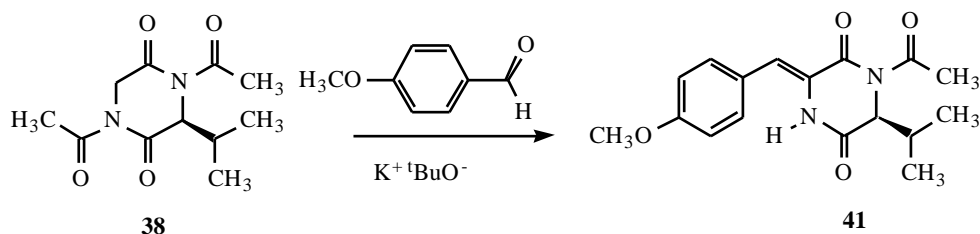
Punto de fusión: 123-125 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,16$ en Cl_3CH): + 7,5.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$, $M = 288$:	C-62,49	H-5,59	N-9,72.
- Encontrado:	C-62,43	H-5,64	N-9,73.

**(6S, 3Z)-1-ACETIL-6-ISOPROPIL-3-(*p*-METOXIBENCILIDEN)-
PIPERAZINA-2,5-DIONA (41).**



Se usa el método utilizado para la síntesis de **12a** y **12b**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**38**): 1,009 g, 4,204 mmol.

Dimetilformamida seca: 11 ml.

p-Anisaldehído: 1,7 ml, 6,35 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M : 4,4 ml, 4,4 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 22 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,626 g (47 %) de **41** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **41**:

Punto de fusión: 103-105 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,22$ en Cl_3CH): - 82,2.

IR (KBr) ν : 3241,6 (NH); 1701,1 (4 CO); 1235,1 (OCH_3) cm^{-1} .

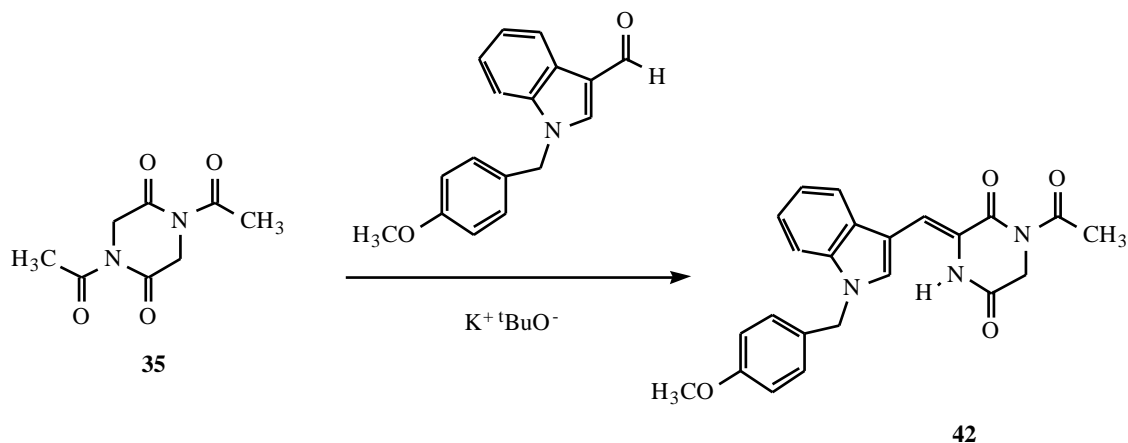
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,60 (sa, 1H, H-4); 7,36 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2',6'); 7,03 (s, 1H, H_α); 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 4,83 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-6); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 2,47 (s, 3H, COCH_3); 2,02-1,97 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,96 y 0,92 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,88 ($\text{C}=\text{OCH}_3$); 166,52 (C_5); 162,33 (C_2); 160,52 (C_4); 131,12 ($\text{C}_{2',6'}$); 125,10 (C_{3^*}); 124,40 (C_{1^*}); 121,06 (C_α); 114,78 ($\text{C}_{3',5'}$); 61,16 (C_6); 55,44 (OCH_3); 33,46 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 26,52 (COCH_3); 19,29 y 18,68 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$, M = 316:	C-64,54	H-6,37	N-8,85.
- Encontrado:	C-63,81	H-6,15	N-8,66.

**(3Z)-1-ACETIL-3-(*p*-METOXI-1-BENCIL-3-INDOLILMETILEN)-
PIPERAZINA-2,5-DIONA (42).**



Se usa el método utilizado para la obtención de **12a** y **12b**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**35**): 0,850 g, 4,290 mmol.

Dimetilformamida seca: 10 ml.

p-Metoxi-1-bencilindol-3-carbaldehído: 1,700 g, 6,450 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M : 4,5 ml, 4,5 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Eluyente de cromatografía: diclorometano/éter de petróleo (1:8).

Rendimiento: 0,456 g (26 %) **42** como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **42**:

Punto de fusión: 210-212 °C.

IR (KBr) ν : 1686,6 (CO) cm^{-1} .

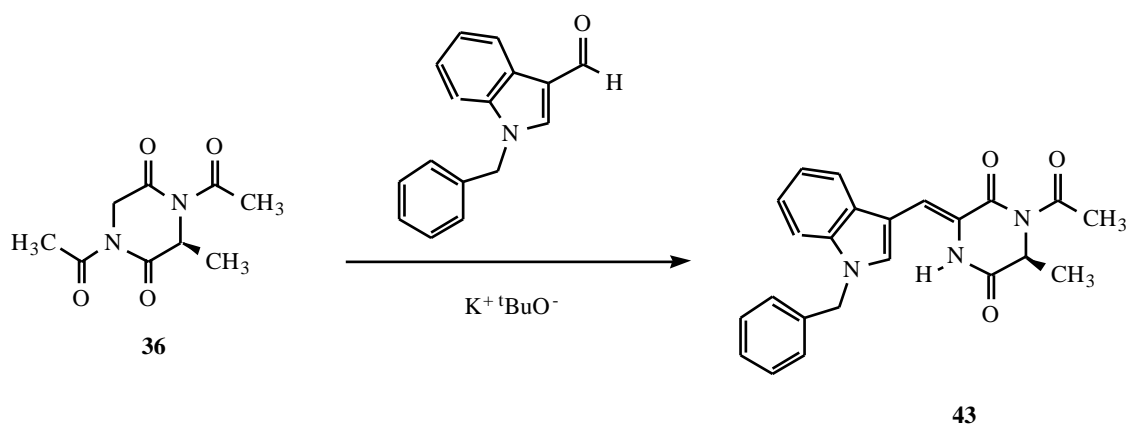
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,78 (s, 1H, H-4); 7,506 (s, 1H, H-2'); 7,49 (s, 1H, H α); 7,11 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2',6'); 6,80 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-3',5'); 5,32 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,53 (s, 2H, H-6); 2,66 (s, 3H, COCH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 173,00 (COCH_3); 163,49 (C_5); 159,84 (C_2); 136,89 (C_4''); 136,30 ($\text{C}_7'a$); 131,00 (C_1''); 128,71 ($\text{C}_2'',6''$); 128,55 (C_2'); 128,32 ($\text{C}_3'',5''$); 127,92 ($\text{C}_3'a$); 125,03 (C_4^*); 124,12 (C_5^*); 122,14 (C_3); 121,92 (C_6'); 114,46 (C_7'); 110,94 (C_α); 109,52 (C_3'); 50,64 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 46,53 (C_6); 27,49 (COCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$, M = 403:	C-68,47	H-5,25	N-10,42.
- Encontrado:	C-68,33	H-5,32	N-10,35.

**(6*S*, 3*Z*)-1-ACETIL-6-METIL-3-(1-BENCIL-3-INDOLILMETILEN)-
PIPERAZINA-2,5-DIONA (43).**



Se usa el procedimiento utilizado para la obtención de **12a** y **12b**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**36**): 0,473 g, 2,231 mmol.

Dimetilformamida seca: 4 ml.

1-Bencilindol-3-carbaldehído: 0,786 g, 3,346 mmol.

tert-Butóxido potásico 1*M* : 2,4 ml, 2,4 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,132 g (17 %) de **43** como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **43**:

Punto de fusión: 70-72 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,17$ en Cl_3CH): - 55,9.

IR (KBr) ν : 3263,6 (NH); 1682,5 (3 CO) cm^{-1} .

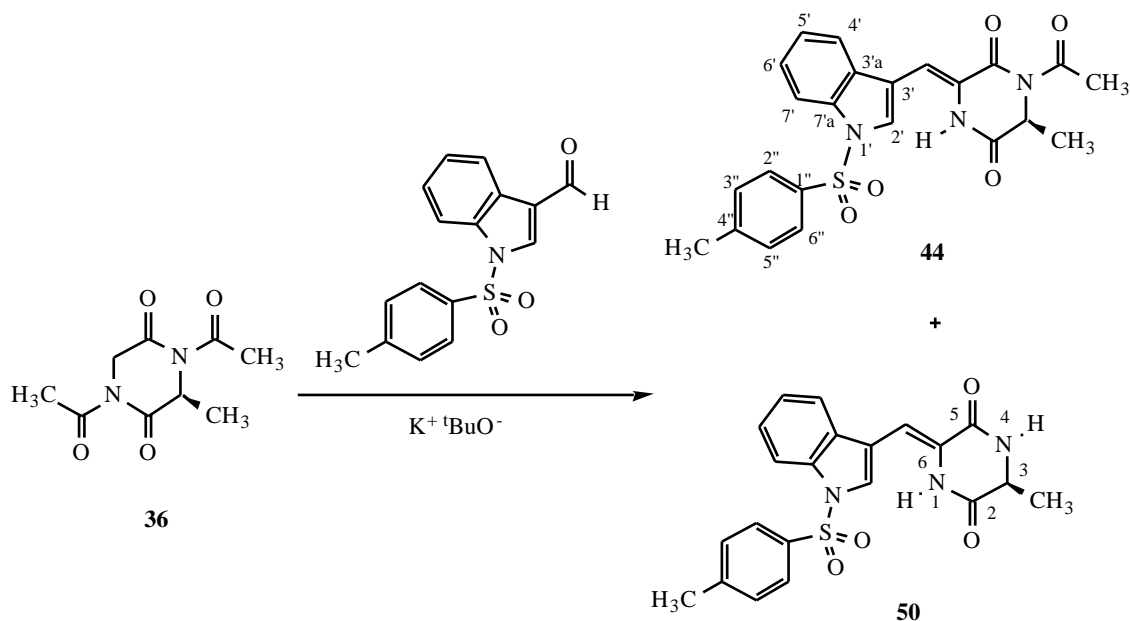
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,35 (s, 1H, H-4); 7,76-7,16 (m, 10H, C_6H_5 , H-4',5',6',7', α); 7,56 (s, 1H, H-2'); 5,38 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,11 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-6); 2,85 (s, 3H, COCH_3); 1,48 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_6CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,23 (COCH_3); 167,65 (C_5); 161,45 (C_2); 136,59 (C_{7a}); 136,23, 129,21, 129,13, 127,86 (C_6H_5); 129,01 (C_2'); 128,27 (C_{3a}); 123,86 ($\text{C}_{4'}$); 121,67 ($\text{C}_{5'}$); 121,54 (C_3); 119,38 (C_6'); 114,42 (C_7'); 110,65 (C_α); 109,35 (C_3'); 52,96 (C_6); 50,89 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 26,95 (COCH_3); 19,37 (C_6CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 387$:	C-71,30	H-5,46	N-10,85.
- Encontrado:	C-71,06	H-5,72	N-10,67.

(6S, 3Z)-1-ACETIL-6-METIL-3-[1-(*p*-TOLUENOSULFONIL)-3-INDOLILMETILEN]PIPERAZINA-2,5-DIONA (44) Y (3S, 6Z)-3-METIL-6-[1-(*p*-TOLUENOSULFONIL)-3-INDOLILMETILEN]PIPERAZINA-2,5-DIONA (50).



Se usa el procedimiento utilizado para la obtención de **12a** y **12b**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**36**): 0,488 g, 2,301 mmol.

Dimetilformamida seca: 6 ml.

1-(*p*-toluenosulfonyl)indol-3-carbaldehído: 1 g, 3,4 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M : 2,4 ml, 2,4 mmol.

Temperatura: 25 °C.

Tiempo de reacción: 48 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:5).

Rendimiento: 0,153 g (15 %) de **44** y 0,152 g (16 %) de **50**, ambos como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **44**:

Punto de fusión: 211-213 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,13$ en Cl_3CH): - 3,8.

IR (KBr) ν : 3083,3 (NH); 1693,4 (3 CO); 1379,9 y 1174,6 (SO_2) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,91 (s, 1H, H-4); 8,00 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7'); 7,89 (s, 1H, H-2'); 7,83 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-2",6"); 7,61 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4'); 7,41-7,24 (m, 5H, H-5',6',3",5", α); 5,19 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-6); 2,59 (s, 3H, COCH_3); 2,35 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,21 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, C_6CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,00 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 167,54 (C_5); 160,76 (C_2); 145,83 (C_1''); 134,75 (C_{7a}); 134,69 (C_4''); 130,30 ($\text{C}_{3'',5''}$); 129,40 ($\text{C}_{3'a}$); 127,17 ($\text{C}_{2'',6''}$); 126,08 (C_2'); 125,79 (C_3); 125,47 ($\text{C}_{4'*}$); 124,22 ($\text{C}_{5'*}$); 119,72 (C_6'); 114,70 (C_3'); 113,858 (C_7'); 110,67 (C_α); 52,96 (C_6); 27,02 (COCH_3); 21,75 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 19,87 (C_6CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$, $M = 451$:	C-61,19	H-4,69	N-9,31.
- Encontrado:	C-60,80	H-4,67	N-8,97.

Datos del compuesto 50:

Punto de fusión: 261-263 °C

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,08$ en DMSO): - 32,5

IR (KBr) ν : 3204,8 (NH); 3061,8 (NH); 1673,8 (CO); 1372,5 y 1168,4 (SO_2) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 250 MHz) δ : 10,18 (sa, 1H, H-1); 8,52 (sa, 1H, H-4); 8,34 (s, 1H, H-2'); 7,98 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, H-2",6"); 7,89 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7'); 7,66 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-4'); 7,39 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-3",5"); 7,32-7,28 (m, 2H, H-5',6'); 6,70 (s, 1H, H_α); 4,19 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-3); 2,30 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,36 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, C_3CH_3) ppm.

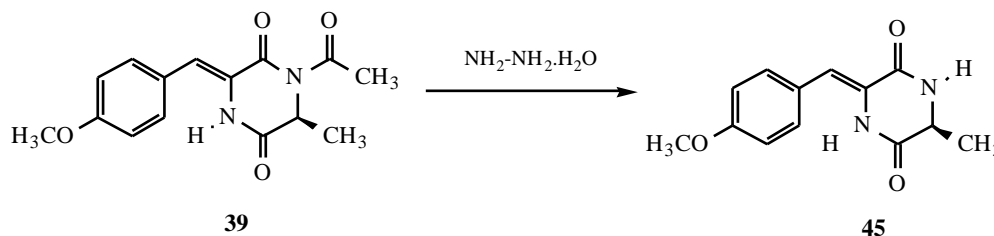
$^{13}\text{C-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 63 MHz) δ : 167,94 (C_5); 159,81 (C_2); 145,61 (C_1''); 133,85 (C_{7a}); 133,41 (C_4''); 130,16 ($\text{C}_{3'',5''}$); 129,81 ($\text{C}_{3'a}$); 127,40 (C_2'); 126,94 ($\text{C}_{2'',6''}$); 125,67

(C₃); 125,19 (C₄'*); 123,72 (C₅'*); 119,42 (C₆'); 114,13 (C₃'); 112,98 (C₇'); 103,00 (C_α); 50,31 (C₆); 20,96 (C₆H₄C_H₃); 19,23 (C₃C_H₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S, M = 409:	C-61,60	H-4,68	N-10,26.
- Encontrado:	C-61,26	H-4,60	N-10,10.

(3*S*, 6*Z*)-3-METIL-6-(*p*-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA (45).



Sobre una disolución de **39** (0,205 g, 0,712 mmol) en dimetilformamida (2 ml) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade monohidrato de hidrazina al 80 % (0,081 ml, 1,330 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se vierte sobre hielo. Precipita un sólido que se filtra y se deseca a vacío en presencia de pentóxido de fósforo.

Rendimiento: 0,161 g (92 %) de **45**, como un sólido blanco.

Punto de fusión: 251-253 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,22$ en DMSO): + 21,3.

IR (KBr) ν : 3197,2 (NH); 3055,6 (NH); 1672,9 (2 CO) cm^{-1} .

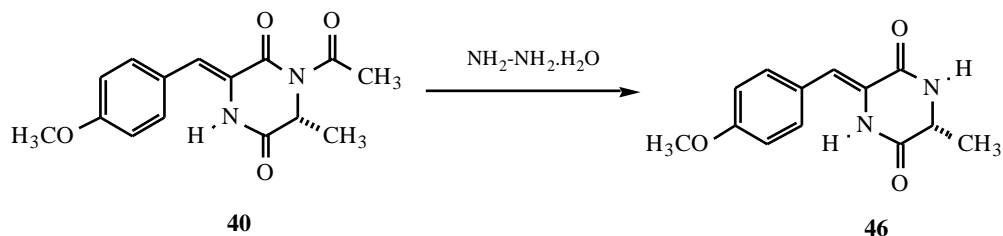
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 9,81 (sa, 1H, H-1); 8,37 (sa, 1H, H-4); 7,46 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2',6'); 6,96 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-3',5'); 6,64 (s, 1H, H_α); 4,11 (c, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 1,32 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 167,59 (C_5); 160,66 (C_2); 158,92 (C_4); 130,77 ($\text{C}_{2',6'}$); 125,73 (C_1); 125,26 (C_6); 114,25 (C_α); 114,05 ($\text{C}_{3',5'}$); 55,14 (OCH_3); 50,18 (C_3); 19,12 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 246$:	C-63,40	H-5,73	N-11,38.
- Encontrado:	C-63,21	H-5,68	N-11,15.

**(3*R*,6*Z*)-3-METIL-6-(*p*-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA
(46).**



Se usa el método utilizado para la obtención de **45**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**40**): 0,698 g, 2,423 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,3 ml, 4,7 mmol.

Dimetilformamida seca: 7 ml.

Rendimiento: 0,441 g (74 %) de **46**, como un sólido blanco.

Datos del compuesto **46**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **45**.

Punto de fusión: 251-253 °C.

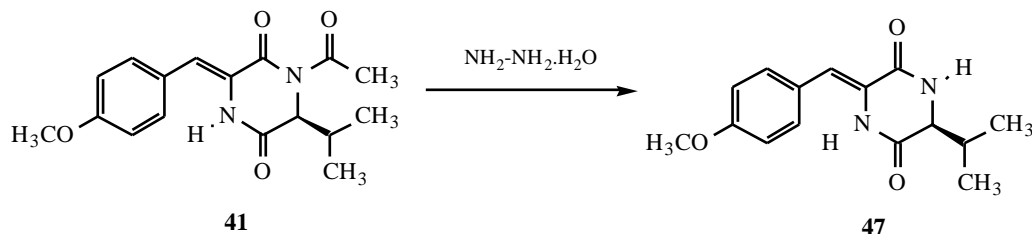
$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,23$ en DMSO): - 26,1.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ , M = 246:	C-63,40	H-5,73	N-11,38.
---	---------	--------	----------

- Encontrado:	C-63,21	H-5,68	N-11,15.
---------------	---------	--------	----------

(3S, 6Z)-3-ISOPROPIL-6-(p-METOXIBENCILIDEN)-PIPERAZINA-2,5-DIONA (47).



Se usa el método utilizado para la obtención de **45**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**41**): 0,250 g, 0,791 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,090 ml, 1,480 mmol.

Dimetilformamida seca: 10 ml.

Rendimiento: 0,170 g (78 %) de **47** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **47**:

Punto de fusión: 218-220 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,50$ en DMSO): - 60,2.

IR (KBr) ν : 3225,8 (NH); 2967,1 (NH); 1706,2 (2 CO); 1209,9 (OCH₃) cm⁻¹.

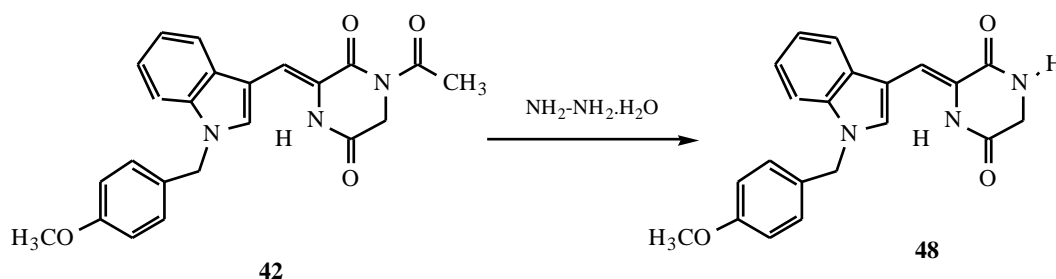
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 9,93 (sa, 1H, H-1); 8,48 (sa, 1H, H-4); 7,46 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2', 6'); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3', 5'); 6,62 (s, 1H, H α); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,82-3,78 (m, solapado con metoxilo, 1H, H-3); 2,11-2,06 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,97 y 0,93 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, y d, 3H, $J = 6,7$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 166,27 (C₅); 160,75 (C₂); 158,87 (C₄); 130,63 (C_{2',6'}); 125,73 (C₁); 125,05 (C₆); 114,05 (C_{3',5',\alpha}); 60,48 (C₃); 55,11 (OCH₃); 33,34 (CH(CH₃)₂); 18,18 y 16,95 (CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ , M = 274:	C-65,68	H-6,61	N-10,21.
- Encontrado:	C-64,88	H-6,53	N-10,10.

(3Z)-3-(1-*p*-METOXIBENCIL-3-INDOLILMETILEN)-PIPERAZINA-2,5-DIONA (48).



Se usa el método utilizado para la obtención de **45**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**42**): 0,200 g, 0,496 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,045 ml, 0,939 mmol.

Dimetilformamada seca: 1 ml.

Rendimiento, 0,158 g (88 %) de **48**, como un sólido blanco-amarillento.

Datos del compuesto **48**:

Punto de fusión: 289-291 °C.

IR (KBr) ν : 3051,2 (NH); 2930,3 (NH); 1682,7 y 1626,4 (CO) cm^{-1} .

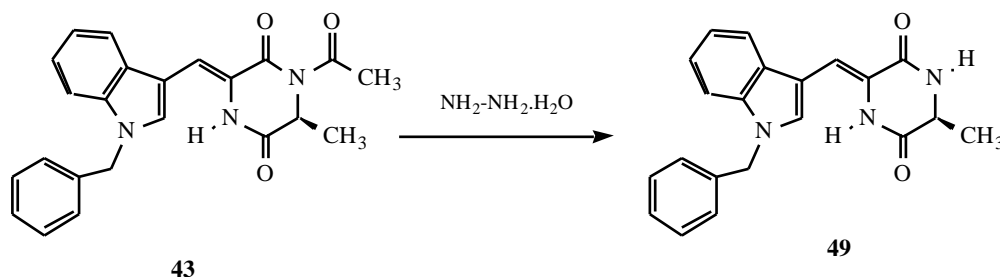
¹H-RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 8,95 (sa, 1H, H-4); 9,55 (sa, 1H, H-1); 7,29 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2'',6''); 6,86 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-3'',5''); 7,49 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4'); 7,19-7,07 (m, 2H, H-5,6); 7,64 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-7); 7,94 (s, 1H, H-2'); 6,98 (s, 1H, H α); 5,36 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 3,98 (s, 2H, H-6); 3,68 (s, 3H, OCH_3) ppm.

¹³C-RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 163,86 (C₅); 159,86 (C₂); 134,65 (C_{4'',7'a}); 128,96 (C_{1''}); 128,86 (C_{2'}); 128,17 (C_{2'',6''}); 127,13 (C_{3'a}); 121,94 (C_{4',5'}); 121,55 (C₃); 120,75 (C_{6'}); 113,22 (C_{3'',5''}); 110,75 (C_{7'}); 106,74 (C α); 105,98 (C_{3'}); 61,07 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 55,89 (OCH_3); 45,73 (C₆) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃ , M = 361:	C-69,67	H-5,30	N-11,63.
- Encontrado:	C-68,82	H-5,59	N-11,24.

(6S, 3Z)-6-METIL-3-(1-BENCIL-3-INDOLILMETILEN)-PIPERAZINA-2,5-DIONA (49).



Se usa el método utilizado en la obtención de **45**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**43**): 0,200 g, 0,516 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,047 ml, 0,966 mmol.

Dimetilformamada seca: 1 ml.

Rendimiento, 0,125 g (70 %) de **49**, como un sólido blanco-amarillento.

Datos del compuesto **49**:

Punto de fusión: 290-292 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,02$ en DMSO): +30,0.

IR (KBr) ν : 3055,4 (NH); 2924,0 (NH); 1670,9 y 1634,7 (CO) cm^{-1} .

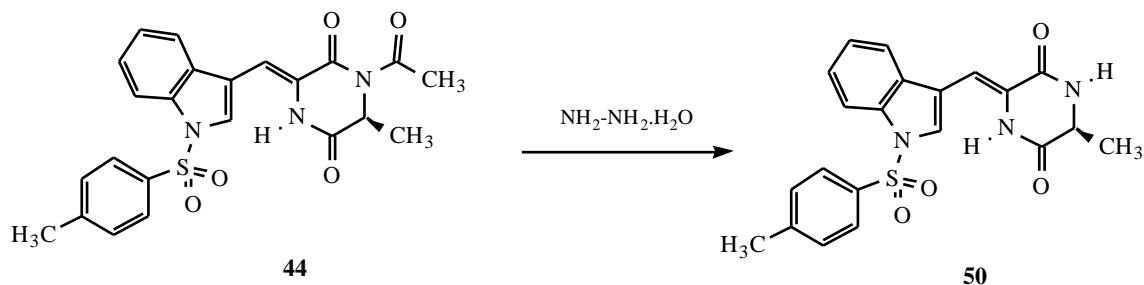
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 8,30 (s, 1H, H-4); 8,19 (s, 1H, H-1); 7,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7'); 7,46 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-4'); 7,41-7,22 (m, 7H, H-5',6',C₆H₅); 7,32 (s, 1H, H-2'); 6,98 (s, 1H, H α); 5,33 (s, 2H, CH₂C₆H₅); 4,21 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3); 1,34 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, C₃CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 169,97 (C₅); 163,13 (C₂); 140,02, 132,30, 130,92, 129,67 (C₆H₅); 137,82 (C_{7'a}); 129,89 (C_{2'}); 129,44 (C_{3'a}); 125,19 (C_{4'*}); 124,70 (C_{5'*}); 122,66 (C₆); 120,75 (C_{6'}); 113,05 (C_{7'}); 109,93 (C α); 109,03 (C_{3'}); 52,79 (C₃); 52,00 (CH₂C₆H₅); 21,82 (C₃CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ , M = 345:	C-73,03	H-5,54	N-12,17.
- Encontrado:	C-72,39	H-5,86	N-11,87.

(3*S*, 6*Z*)-3-METIL-6-[1-(*p*-TOLUENOSULFONIL)-3-INDOLIL-METILEN]PIPERAZINA-2,5-DIONA (50).



Se usa el método utilizado en la obtención de **45**.

Datos de la reacción:

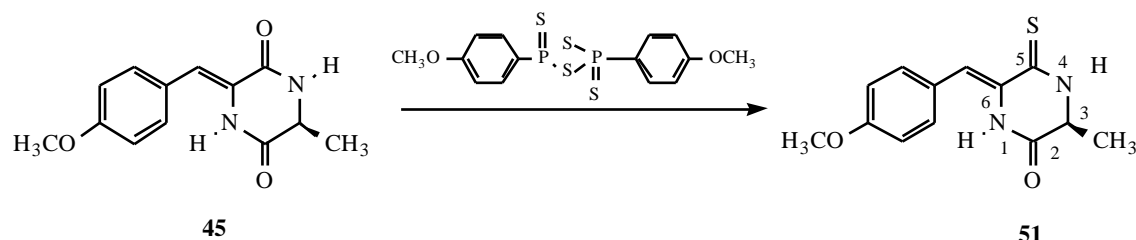
Compuesto de partida (**44**): 0,250 g, 0,554 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 25 μl , 1,031 mmol.

Dimetilformamada seca: 5 ml.

Rendimiento, 0,170 g (75 %) de **50**.

(3S,6Z)-3-METIL-6-(p-METOXIBENCILIDEN)-5-TIOXO-PIPERAZIN-2-ONA (51).



Sobre una suspensión del compuesto **45** (0,150 g, 0,609 mmol) en tetrahidrofurano seco (14 ml), en atmósfera de argón y con agitación, se adiciona una disolución del reactivo de Lawesson (0,122 g, 0,304 mmol) en el mismo disolvente (14 ml). La mezcla de reacción se agita 2 horas a temperatura ambiente y se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3).

Rendimiento, 0,060 g (38 %) de **51**, como un aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,2$ en Cl_3CH): + 80,5.

IR (KBr) ν : 3422,9 (NH); 3154,9 (NH); 1678,0 (CO); 1256,5 (OCH_3) cm^{-1} .

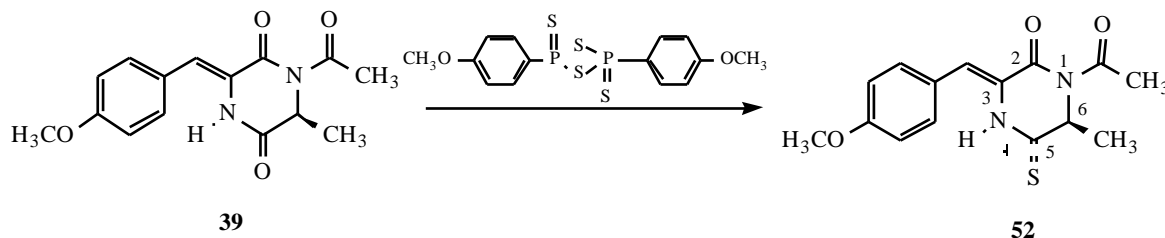
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,39 (s, 1H, H-4); 7,91 (s, 1H, H-1); 7,57 (s, 1H, H α); 7,38 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-2',6'); 6,95 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-3',5'); 4,25 (c, 1H, $J = 9,0$ Hz, H-3); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 1,61 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 187,02 (C_5); 165,73 (C_2); 160,36 (C_4'); 130,52 ($\text{C}_2',6'$); 128,82 (C_6); 125,53 (C_1'); 124,03 (C_α); 115,05 ($\text{C}_3',5'$); 55,53 (OCH_3); 53,66 (C_3); 19,08 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M = 262:	C-59,54	H-5,34	N-10,68.
- Encontrado:	C-58,61	H-5,26	N-10,55

(6S,3Z)-6-METIL-1-ACETIL-4-TIOXO-3-(p-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZIN-2-ONA (52).



El proceso se realiza del mismo modo que en la obtención de **51**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**39**): 0,236 g, 0,819 mmol.

Reactivo de Lawesson: 0,165 g, 0,410 mmol.

Tetrahidrofurano seco: 20 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:5).

Rendimiento: 0,115 g (46 %) de **52**, en forma de cristales amarillos, y 0,061 g (26 %) de **39** recuperado.

Datos del compuesto **52**:

Punto de fusión: 106-108 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,38$ en Cl_3CD): - 6,7.

IR (KBr) ν : 3261,8 (NH); 1703,4 (CO); 1242,6 (OCH_3) cm^{-1} .

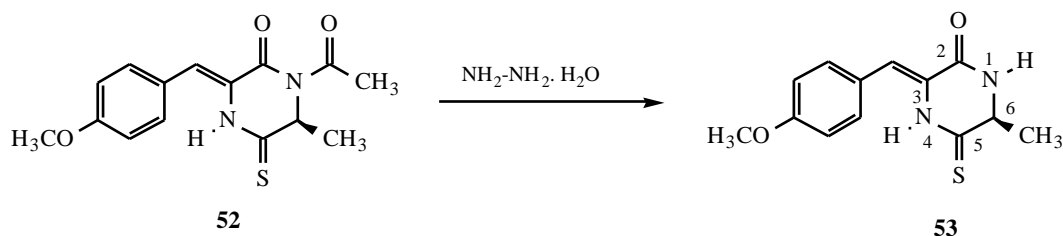
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 9,35 (s, 1H, H-4); 7,40 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-2',6'); 7,22 (s, 1H, H α); 6,91 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 5,62 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-6); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 2,56 (s, 3H, COCH_3); 1,59 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_6CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 195,82 (C_5); 171,63 (COCH_3); 161,63 (C_2), 160,58 (C_4); 131,09 ($\text{C}_{2',6'}$); 124,61 (C_3); 124,47 ($\text{C}_{1'}$); 121,73 (C_α); 115,37 ($\text{C}_{3',5'}$); 59,24 (C_6); 55,62 (OCH_3); 27,03 (COCH_3); 21,66 (C_6CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, $M = 304$:	C-59,19	H-5,30	N-9,21.
- Encontrado:	C-58,53	H-5,51	N-8,88.

(3Z,6S)-6-METIL-3-(p-METOXIBENCILIDEN)-5-TIOXO-PIPERAZIN-2-ONA (53).



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **45**, obteniéndose 50 mg (98 %) de **53**, en forma de aceite amarillo. Se obtuvo una muestra analítica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1).

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**52**): 0,060 g, 0,197 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,022 ml, 0,366 mmol.

Dimetilformamida seca: 5 ml.

Datos del compuesto **53**:

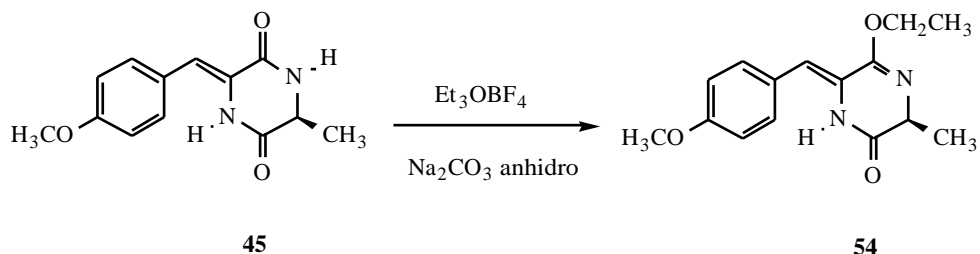
IR (KBr) ν : 2924,0 (NH); 2852,6 (NH); 1689,9 (CO); 1240,6 (OCH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 9,11 (s, 1H, H-4); 7,28 (s, 1H, H α); 7,21 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-2',6'); 6,85 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H-3',5'); 5,91 (s, 1H, H-1); 3,96 (c, 1H, *J* = 9,3 Hz, H-6); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 2,02 (d, 3H, *J* = 5,6 Hz, C₆CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ S, M = 262:	C-59,54	H-5,34	N-10,68.
- Encontrado:	C-58,92	H-5,36	N-09,89

(3S, 6Z)-5-ETOXI-3-METIL-6-(p-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZIN-2-ONA (54).



Sobre una suspensión de **45** (0,054 g, 0,219 mmol) y carbonato sódico anhidro (0,139 g, 1,315 mmol) en diclorometano seco (3 ml) se añade tetrafluoroborato de trietiloxonio (0,050 g, 0,263 mmol) en atmósfera inerte. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo, se añade hielo picado y, una vez fundido éste, se extrae con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,039 g (65 %) de **54**, como un sólido amarillo.

Punto de fusión: 82-84 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,92$ en Cl_3CH): - 17,3.

IR (KBr) ν : 3250,0 (NH); 1682,4 (CO) y 1248,9 (OCH_3) cm^{-1} .

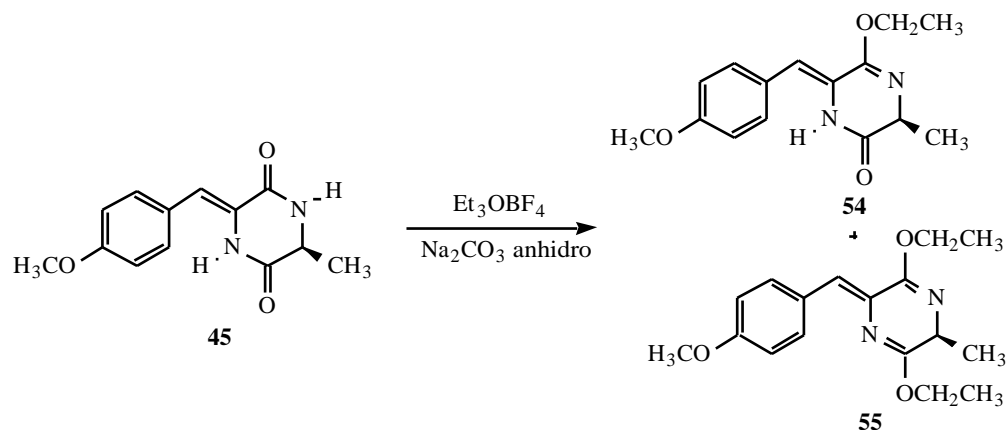
¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,70 (sa, 1H, H-1); 7,24 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2',6'); 6,90 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 6,43 (s, 1H, H $_{\alpha}$); 5,35 (c, 1H, $J = 8,7$ Hz, H-3); 4,23-4,19 (m, 2H, OCH_2CH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 1,50 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, C_3CH_3); 1,34 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

¹³C-RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 170,50 (C_5); 159,32 (C_2); 152,85 (C_4); 129,64 ($\text{C}_{2',6'}$); 125,43 ($\text{C}_{1'}$); 122,70 (C_6); 144,71 ($\text{C}_{3',5'}$); 109,86 (C_{α}); 62,05 (OCH_2CH_3); 55,87 (OCH_3); 55,32 (C_3); 21,53 (C_3CH_3); 14,22 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 274$:	C-65,68	H-6,61	N-10,21.
- Encontrado:	C-66,06	H-7,00	N-09,91.

(3S, 6Z)-5-ETOXI-3-METIL-6-(p-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZIN-2-ONA (54) Y OBTENCIÓN DE (3S, 6Z)-2,5-DIETOXI-3-METIL-6-(p-METOXIBENCILIDEN) PIPERAZINA (55).



El proceso se realiza del mismo modo que para la obtención de **54**, pero con exceso de tetrafluoroborato de trietiloxonio.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**45**): 0,142 g, 0,577 mmol.

Carbonato sódico anhidro: 0,366 g, 3,457 mmol.

Tetrafluoroborato de trietiloxonio: 0,219 g, 1,154 mmol.

Diclorometano seco: 8 ml.

Tiempo de reacción: 48 horas.

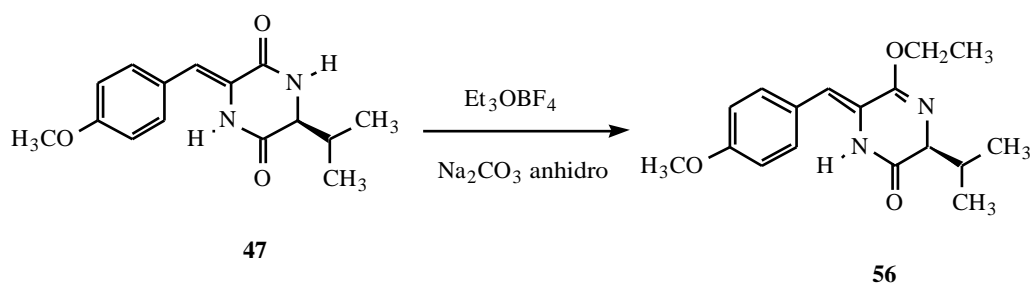
Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,064 g (41 %) de **54**, 0,017 g (10 %) de **55** como un aceite y 0,046 g (32 %) de **45** recuperado.

Datos del compuesto **55**:

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,96 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-2',6'); 6,88 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-3',5'); 6,66 (s, 1H, H_α); 4,40-4,15 (m, 5H, 2 CH_2CH_3 y H-3); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 1,45-1,25 (m, 9H, 3 CH_3) ppm.

**(3*S*, 6*Z*)-5-ETOXI-3-ISOPROPIL-6-(*p*-
METOXIBENCILIDEN)PIPERAZIN-2-ONA (56).**



Se usa el método empleado para la obtención de **54**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**47**): 0,100 g, 0,365 mmol.

Carbonato sódico anhidro: 0,230 g, 2,175 mmol.

Tetrafluoroborato de trietiloxonio: 0,082 g, 0,431 mmol.

Diclorometano seco: 5 ml.

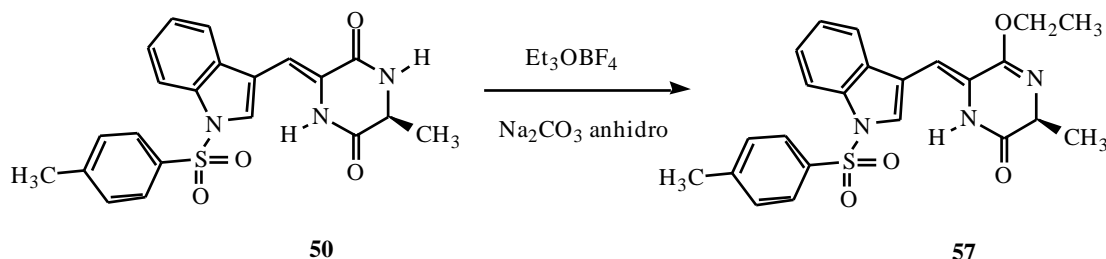
Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,016 g (12 %) de **56**, como un aceite y 0,030 g de **47** (33 %).

Datos del compuesto **47**:

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,81 (sa, 1H, H-1); 7,25 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-2',6'); 6,93 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 6,46 (s, 1H, H α); 4,40-4,15 (m, 2H, H-3 y OCH_2CH_3); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 2,49-2,42 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,38 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3); 1,11 y 0,85 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

(3S, 6Z)-5-ETOXI-3-METIL-6-[1-(*p*-TOLUENOSULFONIL)-3-INDOLIL-METILEN]PIPERAZIN-2-ONA (57).



Se usa el proceso indicado para la obtención de **54**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**50**): 0,100 g, 0,244 mmol.

Carbonato sódico anhidro: 0,154 g, 1,456 mmol.

Tetrafluoroborato de trietiloxonio: 0,055 g, 0,289 mmol.

Diclorometano seco: 3,5 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,092 g (86 %) de **57**, como un aceite incoloro.

Datos del compuesto **57**:

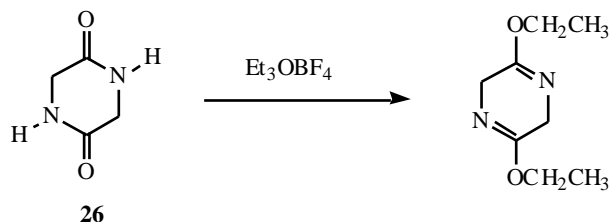
IR (KBr) ν : 3117,1 (NH); 0679,5 y 1637,0 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,02 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, H-2'',6''); 7,81 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H-3'',5''); 7,69 (s, 1H, H-2'); 7,58 (sa, 1H, H-1); 7,55-7,24 (m, 5H, H-4',5',6',7',4''); 6,51 (s, 1H, H_α); 4,43-4,20 (m, 3H, H-3, OCH_2CH_3); 2,35 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$); 1,55 (d, 3H, $J = 8,1$ Hz, C_3CH_3); 1,39 (c, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 170,46 (C_5); 152,29 (C_2); 145,25 (C_1 ''); 134,73 (C_{7a}); 134,70 (C_4 ''); 129,95 ($\text{C}_{3'',5''}$); 129,38 (C_2); 126,77 ($\text{C}_{2'',6''}$); 125,53 ($\text{C}_{3'a}$); 124,77 (C_6'); 123,66 ($\text{C}_{4',5'}$); 119,67 (C_7'); 115,02 (C_6); 113,68 (C_3'); 99,76 (C_α); 61,96 (OCH_2CH_3); 55,85 (C_3); 21,44 (OCH_2CH_3); 21,38 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$); 14,10 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, $M = 437$:	C-63,14	H-5,30	N-9,60.
- Encontrado:	C-62,83	H-5,45	N-9,21.

(3S)-5-ETOXI-1,3-DIMETILPIPERAZIN-2-ONA

Sobre una suspensión de 1 g (8,77 mmol) de piperazina-2,5-diona **26** en diclorometano seco (100 ml) se añaden 3,019 g (26,31 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio en atmósfera inerte. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Pasado este tiempo se añade una solución tampón de 4,688 g (26,3 mmol) de $\text{NaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 1,21 g (8,772 mmol) de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en 29 ml de agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan. El residuo, como un aceite blanco que solidifica a $-18\text{ }^\circ\text{C}$, se caracterizó como el diiminoéter.

Rendimiento: 0,956 g (64 %).

IR (KBr) ν : 1709,0 (banda ancha, CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 4,02 (s, 4H, H-3,6); 4,12 (c, 4H, $J = 7,1$ Hz, 2 OCH_2CH_3); 1,30 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, 2 OCH_2CH_3) ppm.

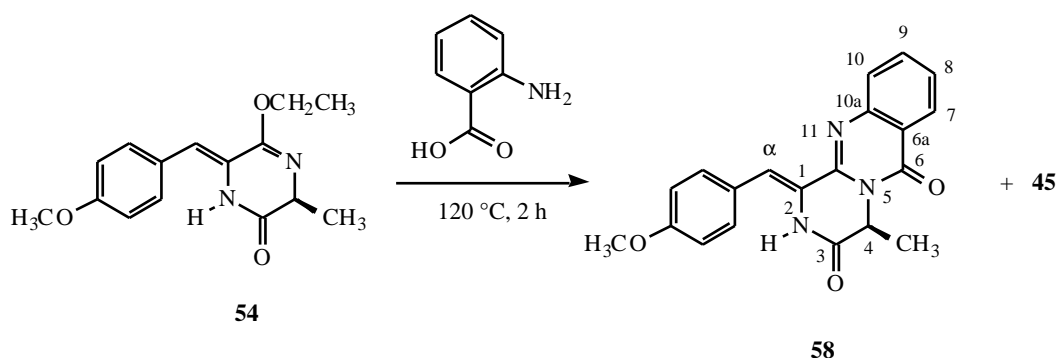
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 162,59 ($\text{C}_{2,5}$); 61,33 (2 OCH_2CH_3); 46,86 ($\text{C}_{3,6}$); 14,64 (2 OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental:

- Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 170$:	C-56,45	H-8,29	N-16,46.
- Encontrado:	C-55,18	H-8,27	N-15,82.

(4S, 1Z)-4-METIL-1-(p-METOXIBENCILIDEN)-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (58).

Método A: POR CALENTAMIENTO CONVENCIONAL



Una mezcla del compuesto **54** (0,091 g, 0,332 mmol) y ácido antranílico (0,091 g, 0,664 mmol) se calienta a 120 °C durante 2 horas en corriente de argón. Pasado este tiempo, el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:9).

Rendimiento, 0,017 g (15 %) de **58** como un sólido blanco y 0,006 g (14 %) de la piperazinadiona **45**.

Datos del compuesto **58**:

Punto de fusión: 149-151 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,180$ en Cl_3CH): - 17,2.

IR (KBr) ν : 3211,4 (NH); 1672,2 (CO); 1602,3 (CN); 1255,5 (OCH_3) cm^{-1} .

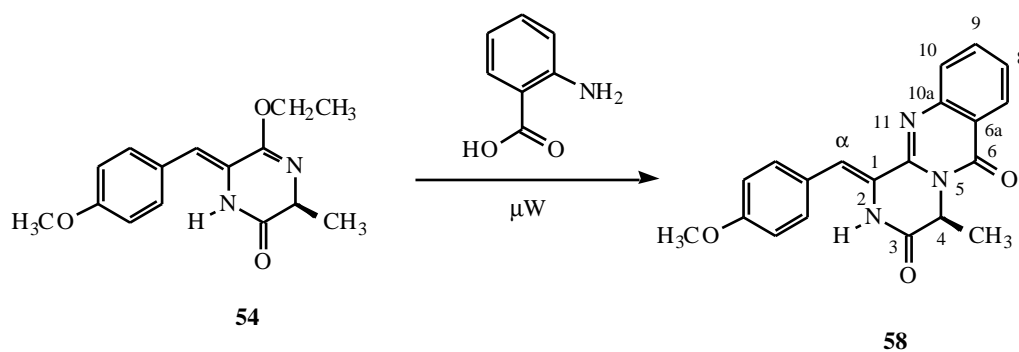
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,29 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7); 8,02 (s, 1H, NH); 7,83-7,73 (m, 2H, H-9,10); 7,53-7,49 (m, 1H, H-8); 7,45 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2',6'); 7,26 (s, 1H, H α); 6,98 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 5,59 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-4); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 1,68 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, C_4CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,71 (C_3); 160,44 (C_6); 160,03 (C_4'); 147,39 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 144,37 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 134,94 (C_9); 130,36 ($\text{C}_{2',6'}$); 127,63 (C_{7^*}); 127,22 (C_{8^*}); 126,99 (C_{10^*}); 125,59 ($\text{C}_{1'}$); 124,53 (C_1); 120,30 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 116,75 (C_α); 114,92 ($\text{C}_{3',5'}$); 55,49 (OCH_3); 51,81 (C_4); 19,21 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 347$:	C-69,15	H-4,93	N-12,10.
- Encontrado:	C-68,71	H-5,19	N-11,89.

Método B: REACCIÓN ASISTIDA POR MICROONDAS.



Se usa el método empleado para la obtención de **7**.

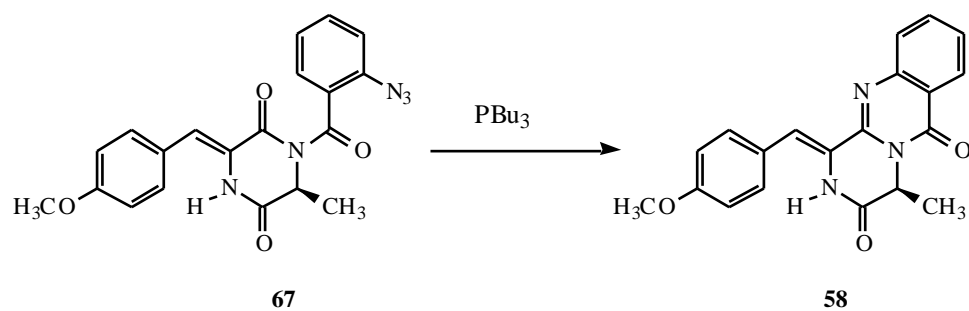
Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**54**): 0,015 g, 0,054 mmol.

Ácido antranílico: 0,008 g, 0,060 mmol.

Tiempo de reacción: 3 veces de 1 minuto.

Rendimiento: 0,005 g (26 %) de **58** como un sólido blanco.

Método C: CICLACIÓN DE TIPO AZA-WITTIG

El proceso se realiza del mismo modo que en la obtención del compuesto **7** por el método A.

Datos de la reacción:

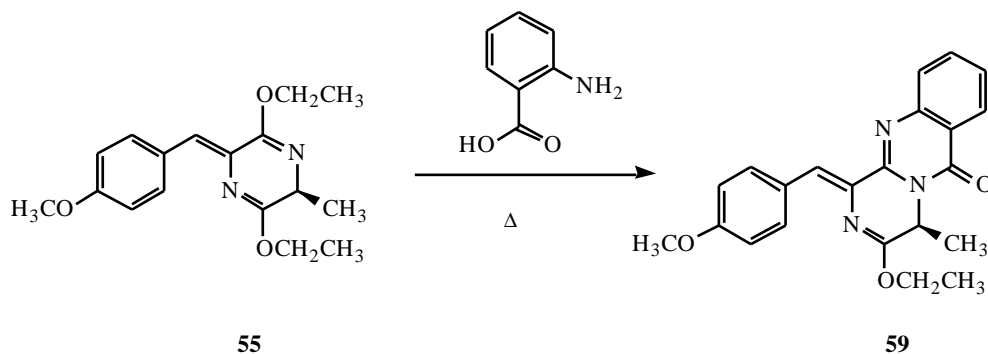
Compuesto de partida (**67**): 0,049 g, 0,125 mmol.

Tributilfosfina: 0,031 ml, 0,126 mmol.

Tolueno seco: 10 ml.

Rendimiento: 0,034 g (81 %) de **58**.

(4*S*, 1*Z*)-3-ETOXI-4-METIL-1-(*p*-METOXIBENCILIDEN)-1,4-DIHIDROPIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLIN-6-ONA (59).



El proceso se realiza del mismo modo que en la obtención del compuesto **58** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**55**): 0,100 g, 0,331 mmol.

Ácido antranílico: 0,050 g, 0,364 mmol.

Temperatura: 140 °C.

Tiempo de reacción: 2 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:2).

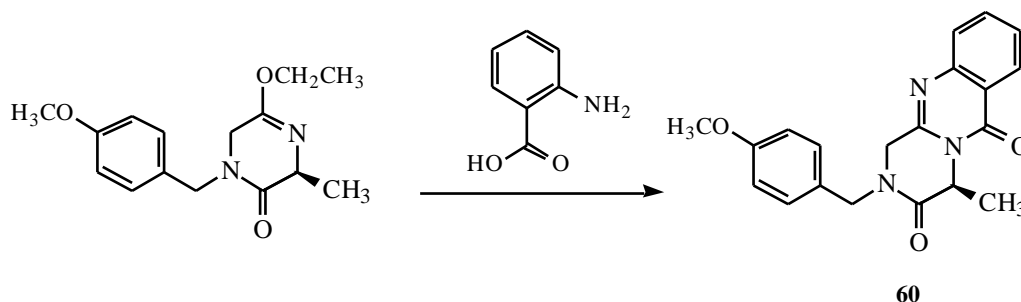
Rendimiento: 0,017 g (13 %) de **59** como un aceite.

Datos del compuesto **59**:

IR (KBr) ν : 1672,7 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,97-7,94 (m, 2H, H-9,10); 7,55 (s, 1H, H α); 7,48-7,35 (m, 3H, H-8, 2', 6'); 6,93 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-3',5'); 5,46 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-4); 4,46 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH $_2$ CH $_3$); 3,85 (s, 3H, OCH $_3$); 1,52 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, C $_4$ CH $_3$); 1,44 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH $_2$ CH $_3$) ppm.

(4S) 4-METIL-2-(*p*-METOXIBENCIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (60).



Se usa en método empleado en la obtención de **7** por el método B.

Datos de la reacción:

(3*S*)-5-etoxi-3-metil-1-(4-metoxibencil)-3,6-dihidro-2(1*H*)-pirazinona:³ 0,195 g, 0,706 mmol.

Ácido antránlico: 0,116 g, 0,847 mmol.

Tiempo de reacción: 3 x 1 minuto.

Rendimiento: 0,143 g (58 %) de **60** como un aceite.

Datos del compuesto **60**:

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,34$ en CH_2Cl_2): - 56,1.

IR (KBr) ν : 1675 y 1607 (CO) cm^{-1} .

¹*H*-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,74 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-9); 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-10); 7,46 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-8); 7,21 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-2',6'); 6,85 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-3',5'); 5,50 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-4); 4,81 (H pseudoecuatorial) y 4,47 (H pseudoaxial) (sistema AB, 2H, $J = 14,4$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{N}$); 4,44 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,33 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2H, $J = 16,9$ Hz, H-1); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 1,57 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_4CH_3) ppm.

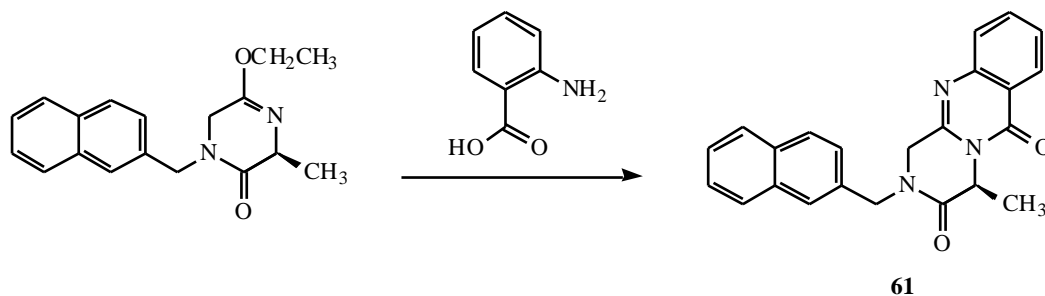
¹³*C*-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 167,45 (C_3); 159,67 (C_6); 151,10 (C_4); 148,08 (C_{11a}); 147,27 (C_{10a}); 134,89 (C_9); 129,87 ($\text{C}_{2',6'}$); 127,34 (C_{7^*}); 127,23 (C_{8^*}); 127,00 (C_{10^*});

120,57 (C_{6a}); 115,18 (C_{1'}); 114,55 (C_{3',5'}); 55,41 (OCH₃); 52,21 (C₄); 49,17 (C₆H₄CH₂N); 49,05 (C₁); 17,18 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ , M = 349:	C-68,75	H-5,48	N-12,03.
- Encontrado:	C-68,46	H-6,01	N-11,89.

(4S) 4-METIL-2-(2-NAFTILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (61).



Se usa el método empleado para la obtención de **7** por el método B.

Datos de la reacción:

(3S) 5-etoxi-3-metil-1-(2-naftilmetil)-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona:³ 0,166 g, 0,582 mmol.

Ácido antranílico: 0,095 g, 0,698 mmol.

Tiempo de reacción: 3 veces de 1 minuto.

Rendimiento: 0,121 g (58 %) de **61** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **61**:

Punto de fusión: 140-142 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,12$ en Cl_3CH): + 35,0.

IR (KBr) ν : 1674 y 1607 (CO) cm^{-1} .

¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,83-7,67 y 7,54-7,36 (2m, 10H, C_{10}H_7 , H-8,9,10); 5,55 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-4); 5,02 y 4,69 (sistema AB, 2H, $J = 14,4$ Hz, Ar- CH_2N); 4,47 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,36 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 16,9$ Hz, H-1); 1,60 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_4CH_3) ppm.

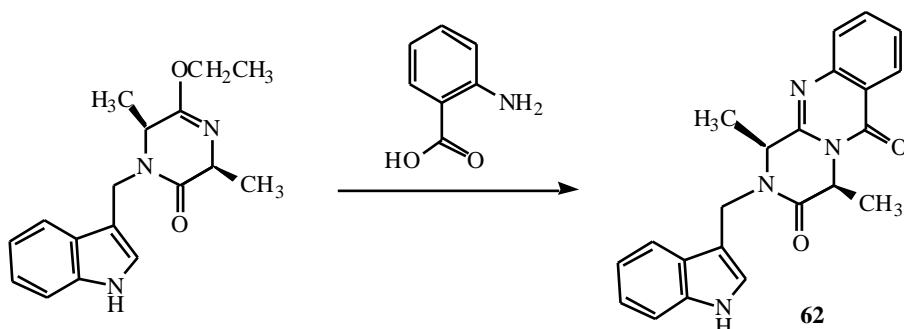
¹³C-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 167,46 (C_3); 159,99 (C_6); 151,14 (C_2); 148,10 (C_{11a}); 147,23 (C_{10a}); 136,35 (C_{4a}); 134,79 (C_9); 127,33 (C_{7^*}); 127,25 (C_{8^*}); 126,95 (C_{10^*});

126,89 (C_{8a}); 122,41 (C₂); 122,20 (C₁); 120,49 (C_{6a}); 119,73 (C₄); 118,45 (C₃); 112,27 (C_{7,8}); 111,38 (C_{5,6}); 52,31 (C₄); 51,14 (C₁₀H₇CH₂N); 48,23 (C₁); 16,79 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ , M = 369:	C-74,78	H-5,18	N-11,37.
- Encontrado:	C-75,19	H-5,49	N-11,08.

(1*S*,4*S*) 2-(3-INDOLILMETIL)-1,4-DIMETIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (62).



Se usa el proceso indicado para la obtención de **7** por el método B.

Datos de la reacción:

(3*S*) 5-etoxi-1-(3-indolilmetil)-3,6-dimetil-3,6-dihidro-2(1*H*)-pirazinona:³ 0,045 g, 0,150 mmol.

Ácido antranílico: 0,024 g, 0,180 mmol.

Tiempo de reacción: 6 x 1 minuto.

Rendimiento: 0,027 g (48 %) de **62** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **62**:

Punto de fusión: 120-122 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,34$ en Cl_3CH): -7,3.

IR (KBr) ν : 1662 y 1609 (CO) cm^{-1} .

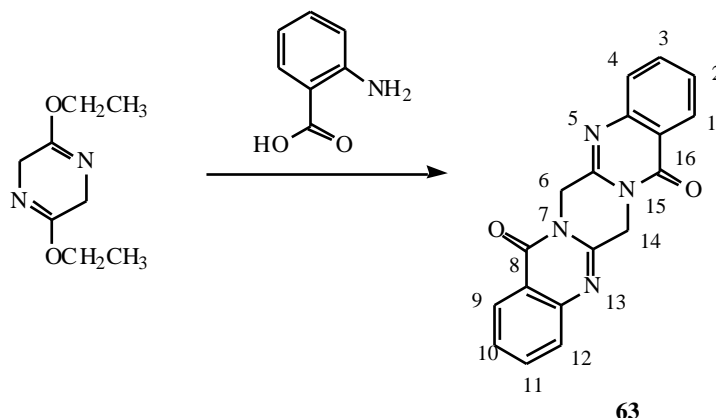
¹*H*-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7); 8,19 (s ancho, 1H, NH indol); 7,74-7,68 (m, 2H, H-4',9); 7,51 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-10); 7,45 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-8); 7,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7'); 7,24-7,09 (m, 3H, H-2',5',6'); 5,31 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 5,56 (H pseudoecuatorial) y 4,37 (H pseudoaxial) (sistema AB, 2H, $J = 14,9$ Hz, CH_2 -indol); 4,67 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-1); 1,78 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3); 1,68 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_1CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 165,58 (C_3); 159,58 (C_6); 152,12($\text{C}_{11\text{a}}$); 146,90 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 136,32 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 134,65 (C_9); 127,76 ($\text{C}_{3\text{a}}$); 126,56 (C_{7^*}); 126,44 (C_{8^*}); 126,02 (C_{10^*}); 125,89 ($\text{C}_{2'}$); 121,37 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 119,76 ($\text{C}_{4'}$); 118,94 ($\text{C}_{5'}$); 118,52 ($\text{C}_{6'}$); 111,56 ($\text{C}_{7'}$); 108,75 ($\text{C}_{3'}$); 54,04 (C_1); 51,74 (C_4); 37,90 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-indol}$); 20,95 ($\text{C}_4\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 18,41 ($\text{C}_1\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, M = 372:	C-70,96	H-5,37	N-15,05.
- Encontrado:	C-70,86	H-5,59	N-14,87.

**OBTENCIÓN DE 7,15-DIHIIDROPIRAZINO[2,1-*b*:5,4-*b'*]-
DIQUINAZOLINA-5,13-DIONA (63)**



Se usa el proceso indicado para la obtención de **7** por el método B.

Datos de la reacción:

(3*S*)-5-etoxi-1,3-dimetilpiperazin-2-ona: 0,2 g, 1,176 mmol.

Ácido antranílico: 0,483 g, 3,529 mmol.

Tiempo de reacción: 6 x 1 minuto.

Rendimiento: 0,402 g (89 %) de **63** como un sólido blanco, tras purificar con éter etílico.

Datos del compuesto **63**:

Punto de fusión: > 300 °C.

IR (KBr) ν : 1689,4 y 1607,2 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,18 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H-1,9); 7,87 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-2,10); 7,71 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-4,12); 7,57 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-3,11); 5,31 (s, 2H, H-6,14) ppm.

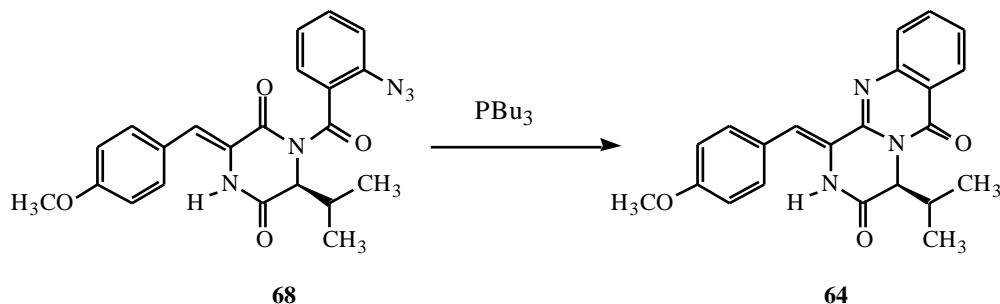
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 159,83 ($\text{C}_{8,16}$); 149,87 ($\text{C}_{5a,13a}$); 147,41 ($\text{C}_{4a,12a}$); 135,16 ($\text{C}_{3,11}$); 127,53 ($\text{C}_{1,9}$); 127,39 ($\text{C}_{2,10}$); 126,68 ($\text{C}_{4,12}$); 120,54 ($\text{C}_{8a,16a}$); 44,81 ($\text{C}_{6,14}$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, $M = 316$:	C-68,35	H-3,82	N-17,71.
- Encontrado:	C-67,37	H-3,85	N-17,46.

(4*S*, 1*Z*)-4-ISOPROPIL-1-(*p*-METOXIBENCILIDEN)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (64).

Método A: REACCIÓN DE TIPO AZA-WITTIG.



El proceso se realiza del mismo modo que en la obtención del compuesto **7** por el método A.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**68**): 0,014 g, 0,033 mmol.

Tributilfosfina: 0,008 ml, 0,034 mmol.

Tolueno seco: 10 ml.

Rendimiento: 0,011 g (88 %) de **64** como un aceite.

Datos del compuesto **64**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,450$ en Cl_3CH): - 62,6.

IR (KBr) ν : 3353,4 (NH); 1682,2 (CO); 1607,4 (CN); 1253,6 (OCH₃) cm^{-1} .

¹*H*-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-7); 7,96 (s, 1H, NH); 7,78-7,71 (m, 2H, H-9,10); 7,53-7,40 (m, 3H, H-8, 2', 6'); 7,24 (s, 1H, H α); 6,97 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 5,45 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz, H-4); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 2,36-2,30 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,15 y 1,04 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, y d, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

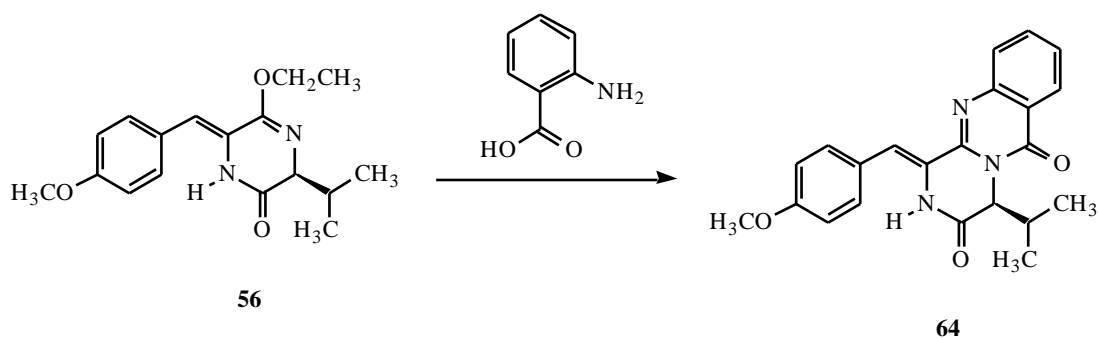
¹³*C*-RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 162,84 (C₆); 159,25 (C₃); 158,36 (C_{4'}); 154,32 (C_{11a}); 144,32 (C_{10a}); 133,32 (C₉); 128,70 (C_{2',6'}); 125,98 (C_{7*}); 125,57 (C_{8*}); 125,56 (C_{10*});

124,11 ($C_{1'}$); 123,81 (C_1); 118,67 (C_{6a}); 114,40 (C_α); 113,36 ($C_{3',5'}$); 58,90 (OCH_3); 53,90 (C_4); 32,02 ($\underline{C}H(CH_3)_2$); 18,18 y 16,15 ($CH(\underline{C}H_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $C_{22}H_{21}N_3O_3$, M = 375:	C-70,38	H-5,64	N-11,19.
- Encontrado:	C-70,02	H-5,52	N-11,32.

Método B: REACCIÓN ENTRE EL IMINOÉTER Y ÁCIDO ANTRANÍLICO ASISTIDA POR MICROONDAS.



El proceso se realiza de la misma forma que en la obtención de **7** por el método B.

Datos de la reacción:

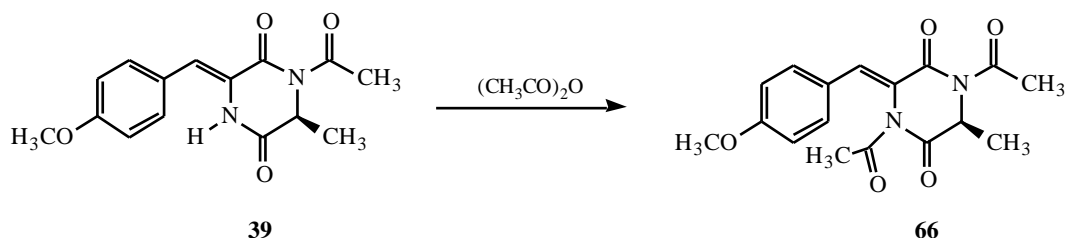
Compuesto de partida (**56**): 0,016 g, 0,058 mmol.

Ácido antranílico: 0,009 g, 0,067 mmol.

Tiempo de reacción: 9 x 1 minuto.

Rendimiento: 0,009 g (41 %) de **64** como un aceite.

**(3*S*, 6*Z*)-1,4-DIACETIL-3-METIL-6-(*p*-METOXIBENCILIDEN)-
PIPERAZINA-2,5-DIONA (66).**



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **23**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**39**): 0,118 g, 0,409 mmol.

Anhídrido acético: 1 ml.

Tiempo de reacción: 20 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,058 g de **66** (43 %) como un sólido marrón y 0,061 g de **39** (52 %) recuperado.

Datos del compuesto **66**:

Punto de fusión: 125-127 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,03$ en Cl_3CH): - 5,7.

IR (KBr) ν : 1745,2 y 1707,8 (4 CO) cm^{-1} .

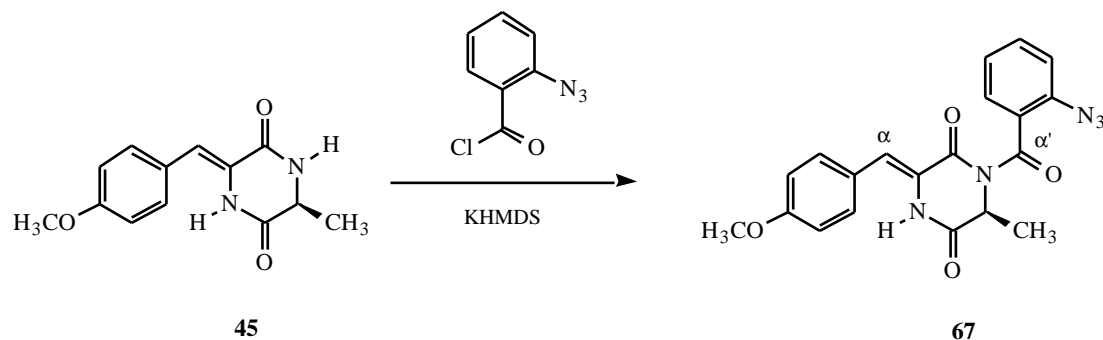
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,53 (s, 1H, H_α); 7,32 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz, H-2',6'); 6,89 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3',5'); 5,38 (c, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 2,61 (s, 3H, N_4COCH_3); 2,57 (s, 3H, N_1COCH_3); 1,53 (d, 3H, $J = 7,3$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,45 (N_4COCH_3); 169,64 (N_1COCH_3); 167,72 (C_2); 164,08 (C_5); 161,38 (C_4); 135,04 (C_α); 131,27 ($\text{C}_{2',6'}$); 125,43 (C_{1^*}); 121,59 (C_{6^*}); 114,57 ($\text{C}_{3',5'}$); 55,41 (OCH_3); 53,78 (C_3); 27,15 y 26,46 (2 COCH_3); 17,74 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 330$:	C-61,81	H-5,49	N-8,48.
- Encontrado:	C-61,70	H-5,46	N-8,18.

(6*S*, 3*Z*)-1-(*o*-AZIDOBENZOIL)-6-METIL-3-(*p*-METOXI-BENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA (67).



Se usa el procedimiento utilizado en la obtención de **5**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**45**): 0,092 g, 0,374 mmol.

Hexametildisilazida potásica 0,5 *M* en tolueno seco: 1,1 ml, 0,56 mmol.

Acido *o*-azidobenzoico: 0,213 g, 1,309 mmol.

Cloruro de tionilo: 1,4 ml, 19,5 mmol.

Tetrahidrofurano seco: 7 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:13).

Rendimiento: 0,087 g (60 %) de **67** en forma de un sólido blanco.

Datos del compuesto **67**:

Punto de fusión: 135-137 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,09$ en Cl_3CH): - 14,4.

IR (KBr) ν : 3237,6 (NH); 2118,9 (N_3); 1679,4 (3 CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,95 (s, 1H, NH); 7,42-7,14 (m, 4H, H-3",4",5",6"); 7,33 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2',6'); 6,97 (s, 1H, H α); 6,89 (d, 2H, $J = 8,8$

Hz, H-3',5'); 5,06 (c, 1H, $J = 9,2$ Hz, H-6); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 1,60 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₃CH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 168,39 (C _{α '}); 167,26 (C₂); 161,00 (C_{4'}); 160,72 (C₅); 136,65 (C_{2''}); 131,94 (C_{5''}); 130,86 (C_{2',6'}); 129,33 (C_{3''}); 128,32 (C_{1''}); 125,17 (C_{4''}); 124,90 (C₆); 123,41 (C_{1'}); 121,03 (C _{α}); 118,41 (C_{6''}); 115,07 (C_{3',5'}); 55,56 (OCH₃); 54,01 (C₃); 19,81 (C₃CH₃) ppm.

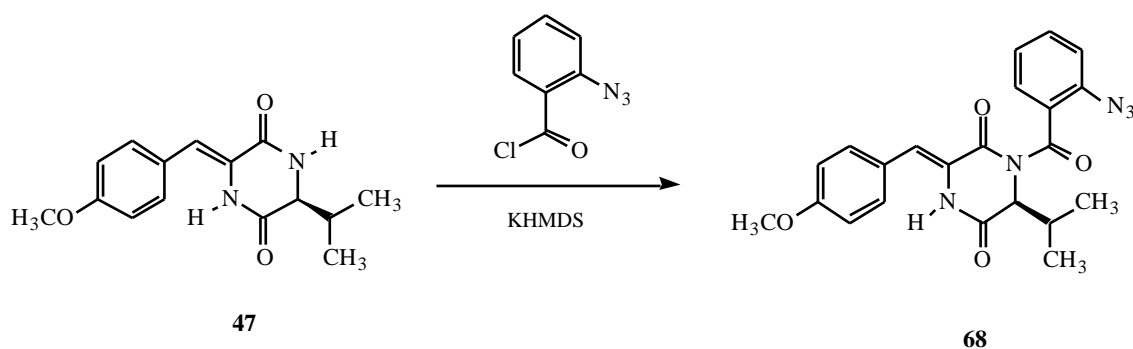
Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₄ , M = 391:	C-61,38	H-4,38	N-17,89.
- Encontrado:	C-61,14	H-4,67	N-17,81.

(6S, 3Z)-1-(*o*-AZIDOBENZOIL)-6-ISOPROPIL-3-(*p*-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA (68) Y (3S, 6Z)-1,4-(DI-*o*-AZIDOBENZOIL)-3-ISOPROPIL-6-(*p*-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA (69).

Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención de **5**. Los resultados varían según el tiempo de reacción:

a) Tiempo de reacción, 16 h.



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**47**): 0,123 g, 0,448 mmol.

Hexametildisilazida potásica 0,5 M en tolueno seco: 1,5 ml, 0,8 mmol.

Acido *o*-azidobenzoico: 0,300 g, 1,630 mmol.

Cloruro de tionilo: 1,5 ml, 20 mmol.

Tetrahidrofurano seco: 7 ml.

Tiempo de reacción: 12 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:13).

Rendimiento: 0,044 g (23 %) de **68** como un aceite y 0,084 g (68 %) de **47** recuperado.

Datos del compuesto **68**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,060$ en Cl_3CH): - 63,3.

IR (KBr) ν : 3300 (NH); 2129,5 (N_3); 1690,4 (3 CO) cm^{-1} .

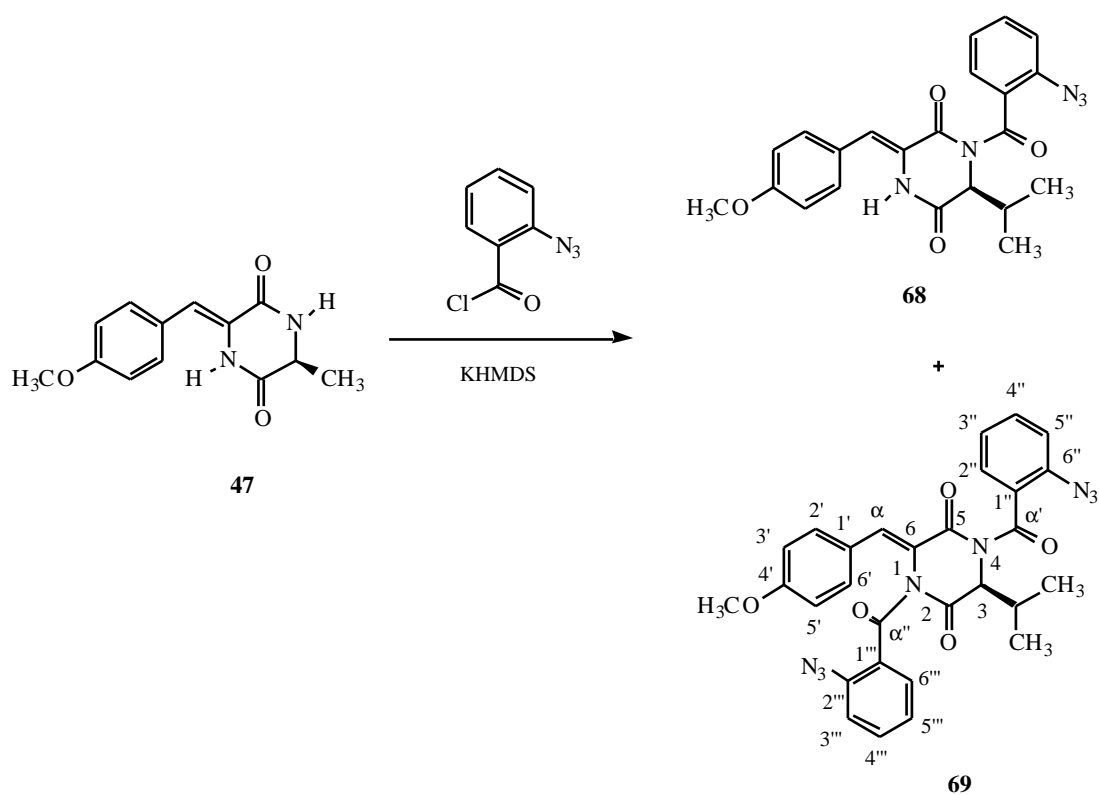
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,94 (s, 1H, NH); 7,30-7,28 (m, 4H, H-3'',4'',5'',6''); 7,33 (d, 2H, $J = 14$ Hz, H-2',6'); 6,99 (s, 1H, H α); 6,94 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-3',5'); 4,95 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-6); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 2,24-2,22 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,17 y 1,13 (d, 3H, $J = 5,4$ Hz, y d, 3H, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 168,26 ($\text{C}_{\alpha'}$); 165,84 (C_2); 161,80 ($\text{C}_{4'}$); 160,68 (C_5); 136,00 ($\text{C}_{2''}$); 131,66 ($\text{C}_{5''}$); 130,87 ($\text{C}_{2',6'}$); 129,00 ($\text{C}_{1''}$); 128,36 ($\text{C}_{3''}$); 125,20 ($\text{C}_{4''}$); 124,98 (C_6); 124,07 ($\text{C}_{1'}$); 120,64 (C_{α}); 118,30 ($\text{C}_{6''}$); 115,06 ($\text{C}_{3',5'}$); 62,64 (C_3); 55,55 (OCH_3); 33,81 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,47 y 18,79 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$, M = 419:	C-63,00	H-5,05	N-16,70.
- Encontrado:	C-62,80	H-4,93	N-16,37.

b) Tiempo de reacción, 24 h.



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**47**): 0,113 g, 0,412 mmol.

Hexametildisilazida potásica 0,5 M en tolueno seco: 1,2 ml, 0,6 mmol.

Acido *o*-azidobenzoico: 0,265 g, 1,443 mmol.

Cloruro de tionilo: 1 ml, 14,4 mmol.

Tetrahidrofurano seco: 10 ml.

Tiempo de reacción: 24 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:15).

Rendimiento: 0,012 g (7 %) de **69** como un aceite, 0,054 g (23 %) de **68** y 0,045 g (23 %) de **47** recuperado.

Datos del compuesto **69**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 1,6$ en Cl_3CH): - 48,3.

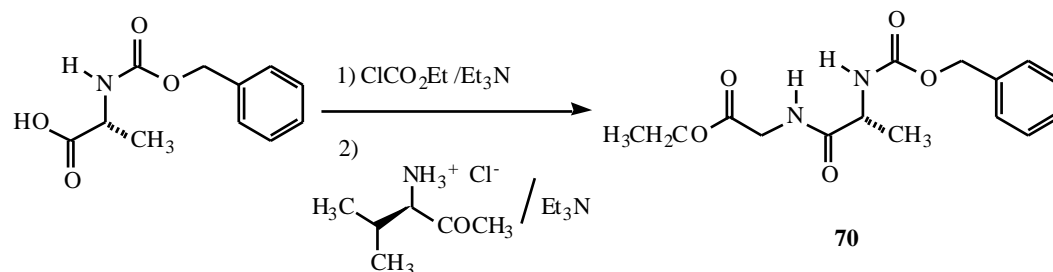
IR (KBr) ν : 2130,6 (2 N_3); 1692,6 (4 CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,32-7,30 (m, 11H, H- α ,2', 6', 3''-6'', 3'''-6'''); 6,83 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz, H-3',5'); 5,13 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-3); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 2,25-2,20 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 y 1,10 (d, 3H, $J = 10,1$ Hz y d, 3H, $J = 6,7$ Hz, CH(CH_3)₂) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,72 ($\text{C}\alpha'$)*; 167,40 ($\text{C}\alpha''$)*; 164,37 (C_2); 161,62 ($\text{C}_5, 4'$); 137,11 ($\text{C}_2'', 2'''$); 132,28 ($\text{C}_2', 6'$); 131,77 ($\text{C}_5'', 5'''$); 129,97 ($\text{C}_1'', 1'''$); 129,32 ($\text{C}_3'', 3'''$); 125,16 ($\text{C}_4'', 4'''$); 125,05 (C_6); 122,00 (C_1'); 119,00 ($\text{C}\alpha$); 118,28 ($\text{C}_6'', 6'''$); 114,52 ($\text{C}_3', 5'$); 63,83 (C_3); 55,54 (OCH₃); 32,26 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,64 (CH(CH_3)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_5$, $M = 565$:	C-61,59	H-4,46	N-19,81.
- Encontrado:	C-60,85	H-4,63	N-19,40.

Método B: USO DE CLOROFORMIATO DE ETILO.**Datos de la reacción:**

N-(benciloxycarbonil)-D-alanina: 4,460 g, 20 mmol.

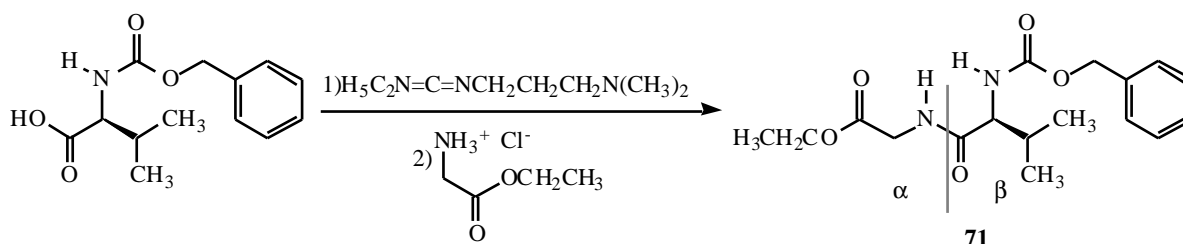
Trietilamina: 2,8 ml, 20 mmol.

Cloroformiato de etilo: 1,9 ml, 20 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 2,780 g, 20 mmol.

Disolvente: cloroformo seco (30 ml).

Rendimiento: 5,500 g (89 %) de **70**.

N*-(BENCILOXICARBONIL)-L-VALILGLICINATO DE ETILO (71).*Método A: USO DE EDC.**

Se usa el método empleado en la obtención de **1**.

Datos de la reacción:

CBz-L-Valina: 3 g, 11,900 mmol.

EDC: 1,159 g, 11,900 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 1,670 g, 11,900 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (15 ml).

Rendimiento: 3,250 g (81 %) de **71**, en forma de cristales blancos.

Datos del compuesto 71:

Punto de fusión: 143-145 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,07$ en Cl_3CH): + 17,14.

IR (KBr) ν : 3289,9 (NH); 1747,8 (COOEt); 1689,4 (COCBz); 1652,2 (CO $_{\beta}$) cm^{-1} .

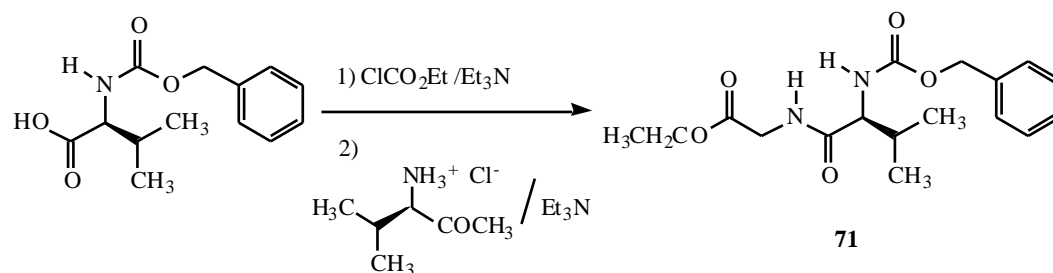
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,40-7,30 (m, 5H, C_6H_5); 6,42 (sa, 1H, NH_{α}); 5,35 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, NH_{β}); 5,20-5,05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,21(c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 4,15-4,00 (m, 1H, H_{β}); 4,00-3,90 (m, 2H, H_{α}); 2,19-2,15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 0,98 y 0,93 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,60 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$); 169,72 ($\text{CO}\underline{\beta}$); 150,06 ($\underline{\text{C}}\text{OCBz}$); 136,00, 128,44, 128,10 y 127,95 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); 67,22 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 61,70 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 41,36 (C_α); 58,18 (C_β); 31,11 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 19,29 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 14,22 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$, $M = 336$:	C-60,70	H-7,19	N-8,33.
- Encontrado:	C-60,76	H-7,22	N-8,30.

Método B: USO DE CLOROFORMIATO DE ETILO.



Datos de la reacción:

N-(benciloxycarbonil)-L-valina: 4 g, 15,900 mmol.

Trietilamina: 2,2 ml, 15,900 mmol.

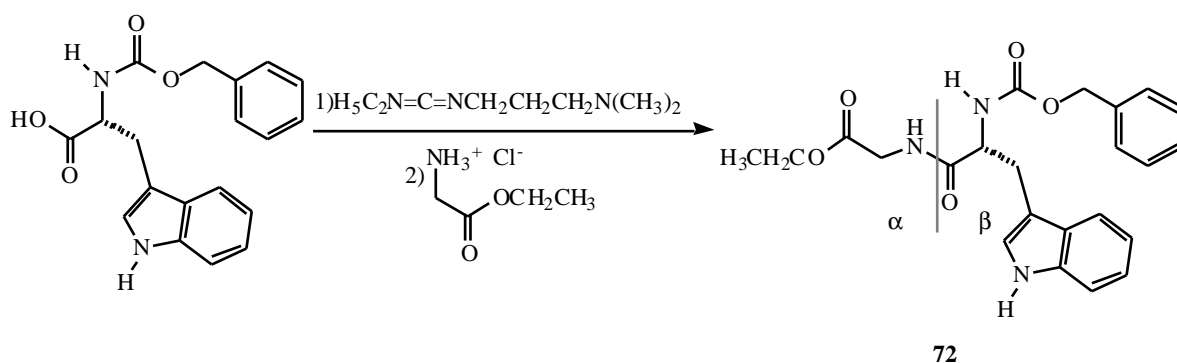
Cloroformiato de etilo: 1,5 ml, 15,900 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 2,210 g, 15,900 mmol.

Disolvente: cloroformo seco (30 ml).

Rendimiento: 4,610 g (86 %) de **71**.

***N*-(BENCILOXICARBONIL)-D-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO
(72).**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **1**.

Datos de la reacción:

N-(benciloxicarbonil)-D-triptófano: 2 g, 5,916 mmol.

EDC: 1,134 g, 5,916 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 0,825 g, 5,916 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (10 ml).

Rendimiento: 1,619 g (65 %) de **72**, en forma de cristales amarillos.

Datos del compuesto **72**:

Punto de fusión: 70-72 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,23$ en Cl_3CH): + 2,9.

IR (KBr) ν : 3314,1 (NH); 1704,5 (banda ancha, COOEt y COCBz); 1666,4 (CO_β) cm^{-1} .

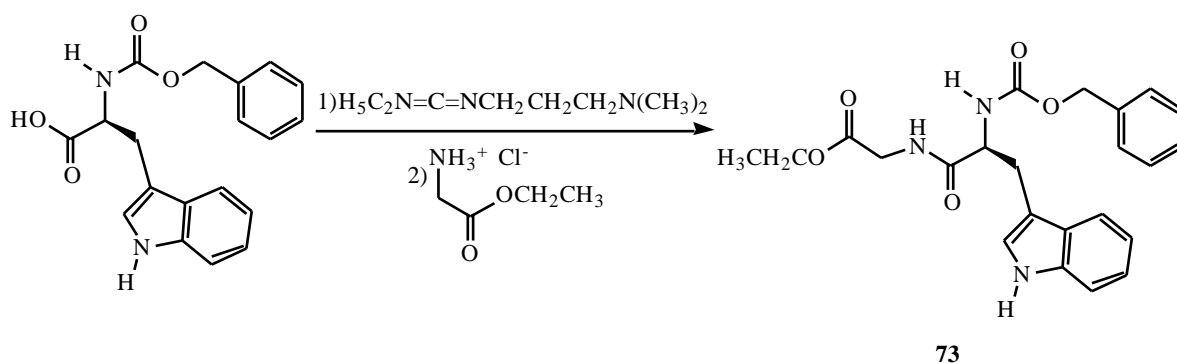
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,29 (s, 1H, NH indol); 7,60 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH_β); 7,35-7,29 (m, 5H, C_6H_5); 7,30-7,06 (m, 4H, H-4,5,6,7); 7,01 (s, 1H, H-2); 6,33 (ta, 1H, NH_α); 5,15-4,95 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,60-4,40 (m, 1H, H_β); 4,09 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,95-3,70 (m, 2H, H_α); 3,32 (dd, 1H, $J = 4,6$ Hz y $J = 13,3$ Hz, CH_2 indol); 3,17 (dd, 1H, $J = 7,2$ Hz y $J = 14,4$ Hz, CH_2 indol); 1,20 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,74 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$); 169,51 ($\text{CO}\underline{\beta}$); 156,00 ($\underline{\text{C}}\text{OCBz}$); 136,30 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 136,29, 128,64, 128,18 y 127,50 ($\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); 127,00 ($\text{C}_{3\text{a}}$); 123,52 (C_2); 122,33 (C_4); 119,82 (C_5); 118,81 (C_6); 111,40 (C_7); 110,00 (C_3); 67,17 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 61,60 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 55,52 ($\text{C}\underline{\beta}$); 41,45 ($\text{C}\underline{\alpha}$); 28,51 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ indol); 14,19 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$, $M = 423$:	C-65,24	H-5,95	N-9,92.
- Encontrado:	C-64,89	H-5,57	N-9,93.

***N*-(BENCILOXICARBONIL)-L-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO
(73).**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **1**.

Datos de la reacción:

N-(benciloxycarbonil)-L-triptófano: 0,250 g, 0,689 mmol.

EDC: 0,141 g, 0,689 mmol.

Clorhidrato del glicinato de etilo: 0,103 g, 0,689 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (2 ml).

Rendimiento: 0,250 g (80 %) de **73**, en forma de cristales amarillos.

Datos del compuesto **73**:

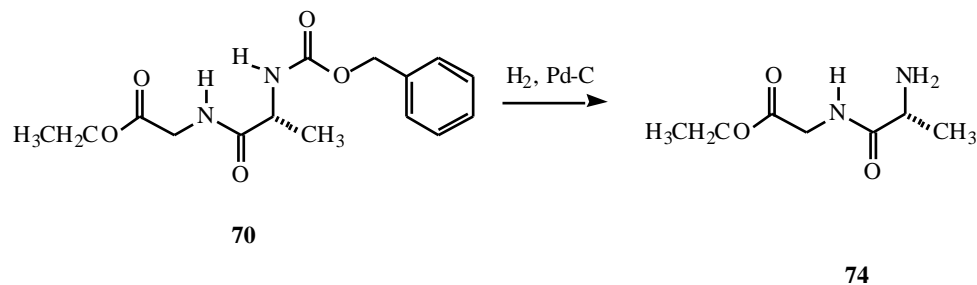
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **72**.

Punto de fusión: 70-72 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,215$ en Cl_3CH): -3,2.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$, $M = 423$:	C-65,24	H-5,95	N-9,92.
- Encontrado:	C-64,92	H-5,86	N-9,46.

D-ALANILGLICINATO DE ETILO (74).Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**70**): 2 g, 6,500 mmol.

Pd-C al 10%: 0,500 g

Rendimiento: 1,010 g (89 %) de **74** como cristales amarillos.

Datos del compuesto **74**:

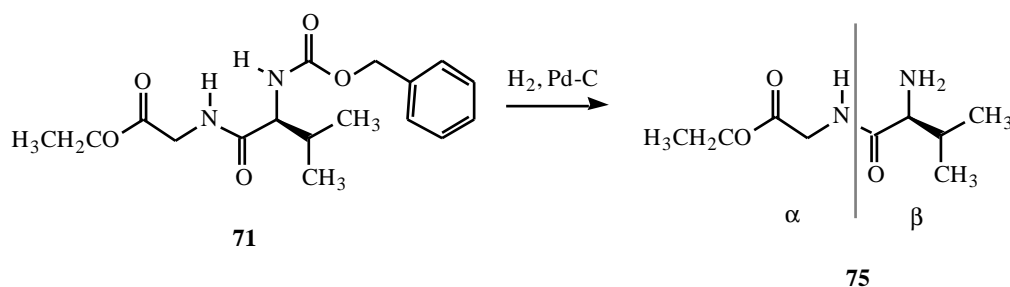
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **31**.

Punto de fusión: 55-57 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,535$ en DMSO): - 7,7.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 174$:	C-48,26	H-8,10	N-16,08.
- Encontrado:	C-48,35	H-7,72	N-16,03.

L-VALILGLICINATO DE ETILO (75).Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**71**): 4,610 g, 13,700 mmol.

Pd-C al 10%: 1,500 g

Rendimiento: 2,730 g (100 %) de **75** como cristales blancos.

Datos del compuesto **75**:

Punto de fusión: 140-142 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,095$ en DMSO): + 31,6.

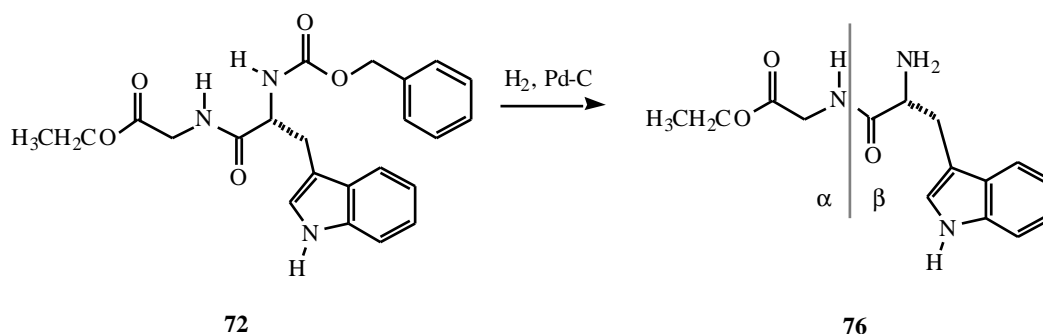
IR (KBr) ν : 3307,6 (NH); 3073,9 (NH₂); 1746,0 (banda ancha COOEt); 1660,3 (CO_β) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 7,87 (sa, 1H, NH); 4,17 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz, OCH₂CH₃); 4,15-3,90 (m, 2H, H_α); 3,35-3,28 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H_β); 2,40-2,20 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,59 (s, 2H, NH₂); 1,25 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH₂CH₃); 0,98 y 0,86 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 167,18 (COOEt); 166,01 (CO_β); 59,70 (C_β); 55,95 (OCH₂CH₃); 44,03 (C_α); 32,16 (CH(CH₃)₂); 18,47 (CH(CH₃)₂); 16,96 (OCH₂CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ , M = 202:	C-53,45	H-8,97	N-13,85.
- Encontrado:	C-52,87	H-8,81	N-13,74.

D-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (76).Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**72**): 1,201 g, 2,840 mmol.

Pd-C al 10%: 0,486 g.

Rendimiento: 0,800 g (98 %) de **76** como cristales anaranjados.

Datos del compuesto **76**:

Punto de fusión: 90-92 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,5$ en DMSO): + 18,0.

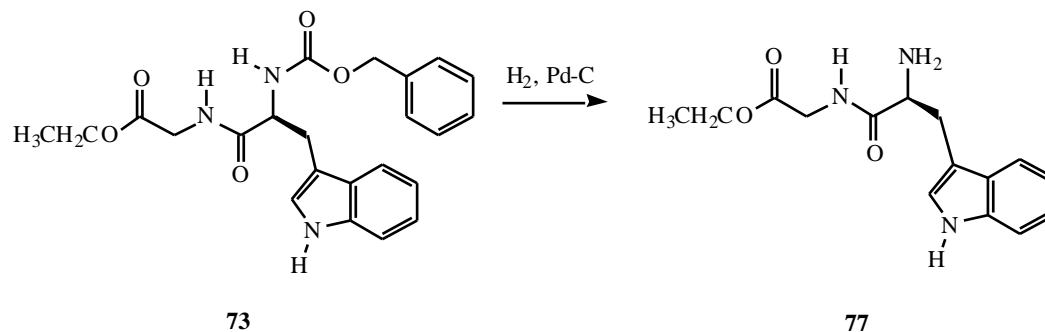
IR (KBr)v: 3403,1 (NH); 3229,8 (NH₂); 1734,8 (COOEt); 1683,7 (CO_β) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 11,05 (s, 1H, NH indol); 9,12 (sa, 1H, NH); 8,15 (sa, 2H, NH₂); 7,70 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-4); 7,35 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7); 7,23 (s, 1H, H-2); 7,05 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-5); 7,00 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-6); 4,10 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃); 4,05-4,00 (m, 1H, H_β); 4,00-3,80 (m, 2H, H_α); 3,40-3,25 (dd solapado con la señal del agua, 1H, $J = 14,7$ Hz y $J = 4,7$ Hz, CH₂ indol); 3,20-3,07 (m, 1H, CH₂ indol); 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 169,27 (COOEt); 169,06 (CO_β); 136,18 (C_{7a}); 127,05 (C_{3a}); 125,01 (C₂); 120,99 (C₄); 118,32 (C₅); 118,05 (C₆); 111,35 (C₇); 106,66 (C₃); 60,57 (OCH₂CH₃); 52,44 (C_β); 40,72 (C_α); 27,21 (CH₂ indol); 14,01 (OCH₂CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ , M = 289:	C-62,27	H-6,62	N-14,52.
- Encontrado:	C-62,08	H-6,48	N-14,32.

L-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (77).Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**73**): 1,045 g, 2,470 mmol.

Pd-C al 10%: 0,400 g.

Rendimiento: 0,694 g (97 %) de **77** como cristales anaranjados.

Datos del compuesto **77**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **76**.

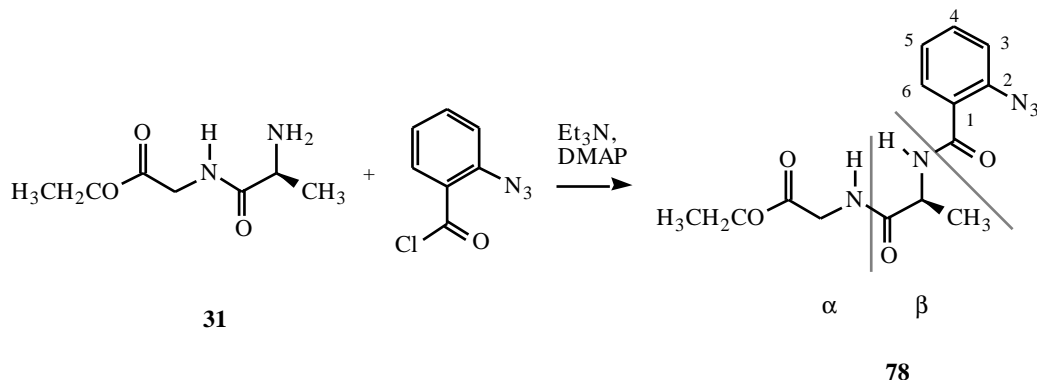
Punto de fusión: 91-93 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,06$ en DMSO): - 17,3.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ , M = 289:	C-62,27	H-6,62	N-14,52.
- Encontrado:	C-62,14	H-6,47	N-14,26.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-ALANILGLICINATO DE ETILO (**78**).**



Sobre una disolución de **31** (3,044 g, 17,500 mmol) en THF (150 ml) se añaden trietilamina (14,8 ml, 48,9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,190 g, 1,660 mmol) y se agita la disolución durante 15 minutos a 80 °C, bajo atmósfera de argón. Se añade, a la misma temperatura, una disolución del cloruro de *o*-azidobenzoilo (formado a partir de SOCl₂ (22 ml, 301,500 mmol) y ácido *o*-azidobenzoico (3 g, 18,440 mmol)) en THF (15 ml), se protege la reacción de la luz y se mantiene a 80 °C durante 3 horas y posteriormente a temperatura ambiente 16 horas. Pasado este tiempo, se filtra el medio de reacción para eliminar el clorhidrato de trietilamina formado y se evapora el disolvente; el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ éter de petróleo (1: 6).

Rendimiento: 3,118 g (56 %) de **78** como cristales marrones.

Datos del compuesto 78:

Punto de fusión: 88-90 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,205$ en Cl₃CH): + 8,3.

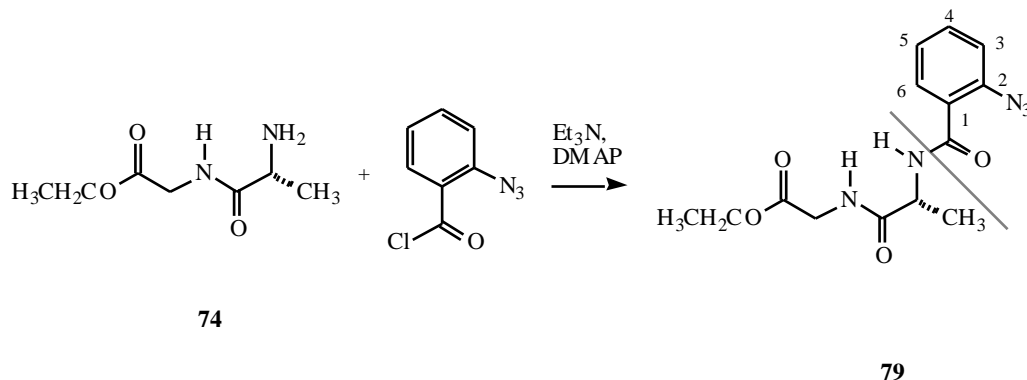
IR (KBr) ν : 3304,5 (NH); 2131,7 (N₃); 1747,0 (COOEt); 1647,1 (CO_β) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,11 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-6); 7,94 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH_β); 7,49 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5); 7,30-7,15 (m, 2H, H-3,4); 6,92 (sa, 1H, NH_α); 4,75 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H_β); 4,17 (c, 2H, $J = 7,5$ Hz, OCH₂CH₃); 4,05-3,95 (m, 2H, H_α); 1,50 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_βCH₃); 1,24 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz, OCH₂CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,52 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$); 169,74 ($\text{CO}\underline{\beta}$); 164,73 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 137,49 (C_2); 132,82 (C_4); 132,22 (C_6); 125,23 (C_5); 124,37 (C_1); 118,50 (C_3); 61,62 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 49,51 ($\text{C}\underline{\beta}$); 41,54 ($\text{C}\underline{\alpha}$); 18,24 ($\text{C}\underline{\beta}\text{CH}_3$); 14,20 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$, M = 319:	C-52,66	H-5,37	N-21,93.
- Encontrado:	C-52,35	H-5,24	N-21,57.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-ALANILGLICINATO DE ETILO (**79**).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **78**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**74**): 0,950 g, 5,460 mmol.

SOCl_2 : 6,8 ml, 94 mmol.

Ácido *o*-azidobenzoico: 0,930 g, 5,750 mmol.

Trietilamina: 4,6 ml, 15,2 mmol.

Dimetilaminopiridina: 0,059 g, 0,517 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,963 g (55 %) de **79** como cristales blancos.

Datos del compuesto **79**:

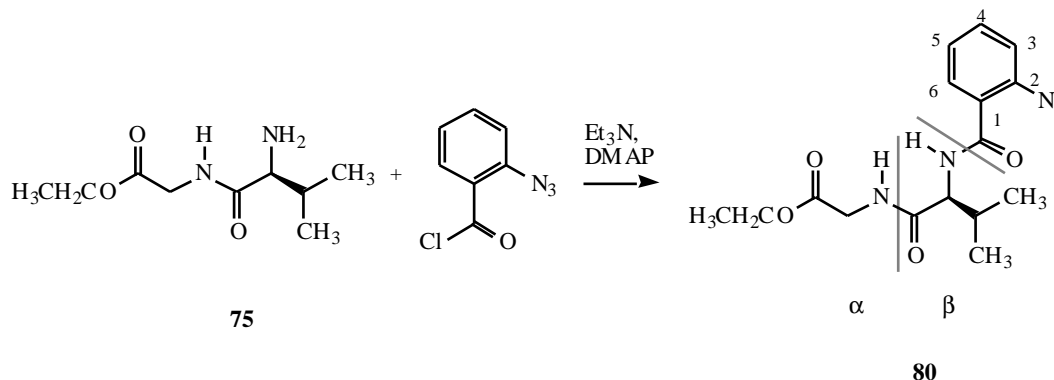
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **78**.

Punto de fusión: 87-89 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,21$ en Cl_3CH): - 9,2.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$, $M = 319$:	C-52,66	H-5,37	N-21,93.
- Encontrado:	C-52,34	H-5,25	N-21,74.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-VALILGLICINATO DE ETILO (**80**).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **78**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**75**): 1,200 g, 6,030 mmol.

SOCl_2 : 7,4 ml, 102,5 mmol.

Ácido *o*-azidobenzoico: 1,029 g, 6,331 mmol.

Trietilamina: 5,5 ml, 17,5 mmol.

Dimetilaminopiridina: 0,070 g, 0,590 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:5).

Rendimiento: 2,027 g (97 %) de **80** como cristales marrones.

Datos del compuesto **80**:

Punto de fusión: 98-100 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,12$ en Cl_3CH): + 1,4.

IR (KBr) ν : 3309,1 (NH); 2130,9 (N_3); 1748,4 (COOEt); 1641,5 (CO_β) cm^{-1} .

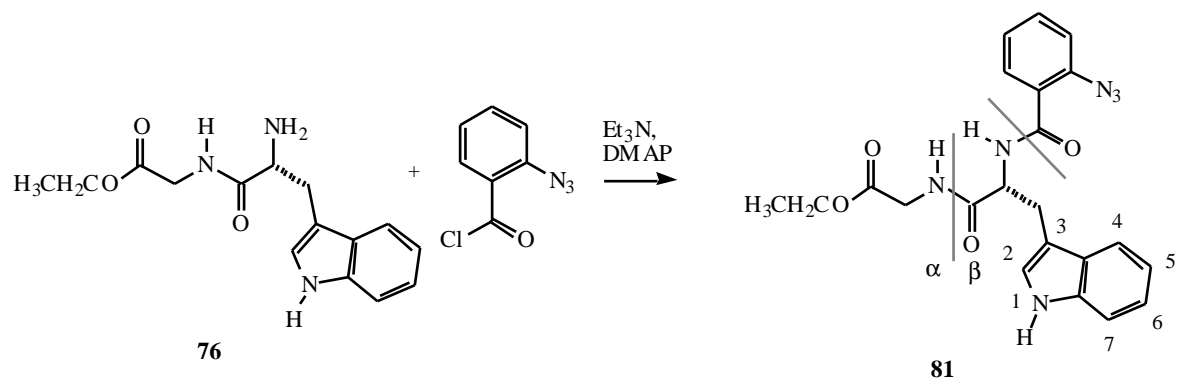
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,08 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6); 7,90 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, NH_β); 7,48 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-5); 7,30-7,28 (m, 2H, H-3,4); 6,76 (sa, 1H, NH_α); 4,56 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H_β); 4,18 (c, 2H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3); 4,15-3,95 (m, 2H, H_α);

2,40-2,27 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 1,24 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 1,03 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,32 ($\underline{\text{C}}\text{OOEt}$); 169,59 ($\text{CO}\beta$); 164,90 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 137,34 (C_2); 132,68 (C_4); 132,26 (C_6); 125,17 (C_5); 124,48 (C_1); 118,37 (C_3); 61,53 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 59,24 ($\text{C}\beta$); 41,38 ($\text{C}\alpha$); 30,68 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 19,39 y 18,14 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 14,09 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4$, $M = 347$:	C-55,32	H-6,09	N-20,16.
- Encontrado:	C-55,67	H-5,82	N-19,81.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (**81**).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **78**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**76**): 0,860 g, 2,970 mmol.

SOCl₂: 5,8 ml, 80 mmol.

ácido *o*-azidobenzoico: 0,872 g, 5,360 mmol.

Trietilamina: 2,6 ml, 8,6 mmol.

Dimetilaminopiridina: 0,033 g, 0,278 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 1,020 g (79 %) de **81** como cristales marrones.

Datos del compuesto **81**:

Punto de fusión: 57-59 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 0,19 en Cl₃CH): + 56,3.

IR (KBr) ν : 3406,3 (NH); 2131,5 (N₃); 1736,4 (COOEt); 1643,8 (CO β) cm⁻¹.

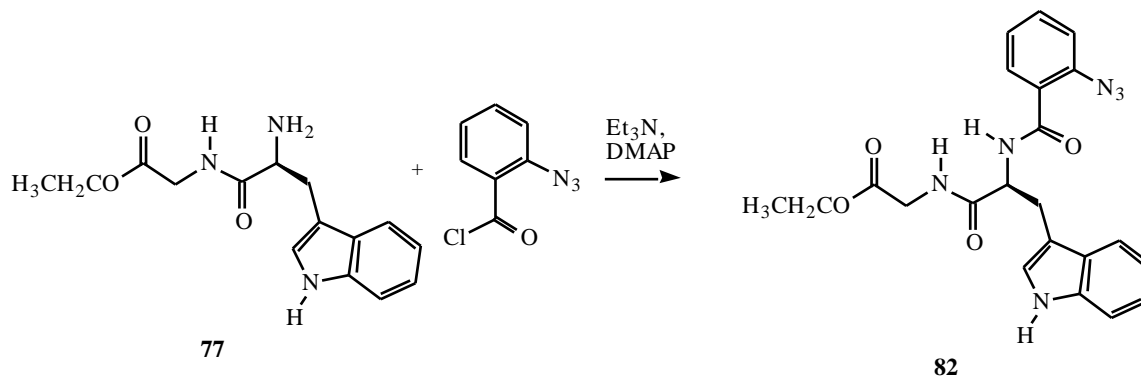
¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,42 (s, 1H, NH indol); 8,06 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, H-6'); 8,10 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, NH β); 7,66 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-4); 7,41 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-4'); 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-7); 7,20-7,00 (m, 5H, H-2,5,6,3',5'); 6,60 (t, 1H, *J* = 5,1 Hz, NH α); 4,97 (c, 1H, *J* = 7,0 Hz, H β); 4,09 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 4,05-3,81

(m, 2H, H_α); 3,46 (dd, 1H, $J = 5,5$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH₂ indol); 3,27 (dd, 1H, $J = 7,1$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH₂ indol); 1,19 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ: 169,54 (COOEt); 169,54 (CO_β); 164,87 (COC₆H₄); 137,51 (C_{2'}); 136,22 (C_{7a}); 132,79 (C_{4'}); 132,25 (C_{6'}); 127,64 (C_{3a}); 125,15 (C_{5'}); 124,24 (C_{1'}); 123,58 (C₂); 122,36 (C₄); 119,81 (C_{3'}); 118,88 (C₅); 118,42 (C₆); 111,36 (C₇); 110,55 (C₃); 61,57 (OCH₂CH₃); 52,83 (C_β); 41,59 (C_α); 27,77 (CH₂ indol); 14,18 (OCH₂CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₄ , M = 434:	C-60,82	H-5,10	N-19,34.
- Encontrado:	C-60,65	H-4,97	N-19,04.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (**82**).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **78**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**77**): 0,673 g, 2,320 mmol.

SOCl_2 : 5 ml, 68,510 mmol.

Ácido *o*-azidobenzoico: 0,750 g, 4,610 mmol.

Trietilamina: 2 ml, 6,65 mmol.

Dimetilaminopiridina: 0,025 g, 0,213 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,956 g (95 %) de **82** como cristales marrones.

Datos del compuesto **82**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **81**.

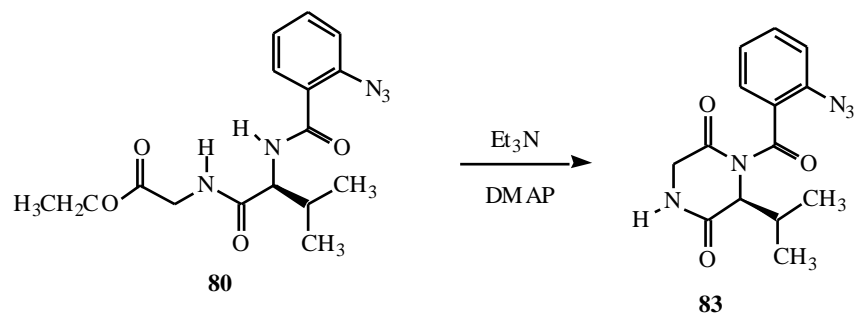
Punto de fusión: 57-59 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,2$ en Cl_3CH): - 54,1.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4$, $M = 434$:	C-60,82	H-5,10	N-19,34.
- Encontrado:	C-59,97	H-4,89	N-19,57.

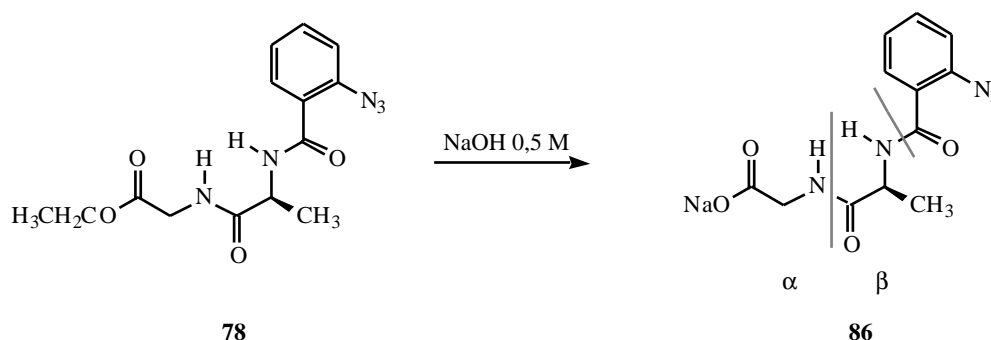
**(3S)-4-(*o*-AZIDOBENZOIL)-3-ISOPROPIL-2,5-PIPERAZINADIONA
(83).**



Una disolución de **80** (0,1 g, 0,313 mmol) en THF (20 ml) se trata con trietilamina (2 ml, 6,65 mmol) y dimetilaminopiridina (0,0253 g, 0,0213 mol), se deja 20 minutos en atmosfera de argon. Se concentra y se obtiene un residuo aceitoso.

Rendimiento, 0,008 g (9 %) del compuesto **83**.

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,04 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6'); 7,56 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-5'); 7,23-7,20 (m, 3H, H-3',4',NH); 4,13 (H-6 pseudoecuatorial) y 3,68 (H-6 pseudoecuatorial) (sistema AB, 2H, $J = 17,4$ Hz, H-6); 4,05 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3); 2,26-2,23 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,05 y 0,95 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz y d, 3H $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-ALANILGLICINATO DE SODIO (**86**).**

Una disolución de **78** (0,933 g, 2,923 mmol) en metanol (15 ml) y NaOH acuoso 0,5 M (5,8 ml, 2,92 mmol) se calienta a reflujo (80 °C) durante dos horas. Transcurrido este tiempo se concentra, obteniendo la sal sódica correspondiente.

Rendimiento: 0,915 g (100 %) de **86**, como un sólido blanco.

Datos del compuesto 86:

Punto de fusión: 101-103 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,185$ en DMSO): + 17,3.

IR (KBr) ν : 3352,5 (NH); 2132,1 (N₃); 1631,2-1600,4 (banda ancha CO) cm^{-1} .

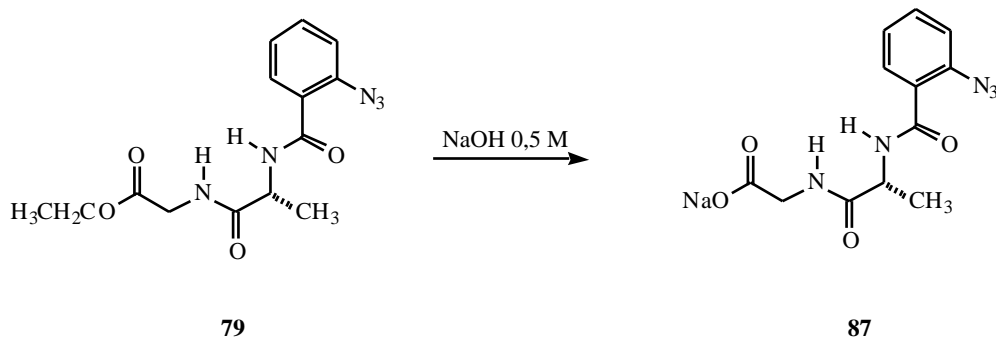
¹H-RMN (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,69 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6); 7,60-7,51 (m, 3H, NH _{α} , NH _{β} , H-5); 7,34 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-4); 7,23 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-3); 4,50-4,30 (m, 1H, H _{β}); 3,38-3,33 (m, 2H, H _{α} , parcialmente solapado con la señal del agua); 1,27 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C _{β} CH₃) ppm.

¹³C-RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 172,12 (COONa); 168,52 (CO _{β}); 164,97 (COC₆H₄); 136,73 (C₂); 131,64 (C₄); 131,37 (C₆); 124,87 (C₅); 122,64 (C₁); 116,07 (C₃); 53,08 (C _{β}); 43,89 (C _{α}); 16,96 (C _{β} CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₂ H ₁₂ N ₅ O ₄ Na, M = 313:	C-46,01	H-3,86	N-22,36.
- Encontrado:	C-46,12	H-4,09	N-21,99.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-ALANILGLICINATO DE SODIO (**87**).**



Se usa el método utilizado para la obtención de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**79**): 0,700 g, 2,190 mmol.

Metanol: 11 ml.

NaOH 0,5 M: 4,5 ml, 2,2 mmol.

Rendimiento: 0,680 g (100 %) de **87**, como un sólido blanco.

Datos del compuesto **87**:

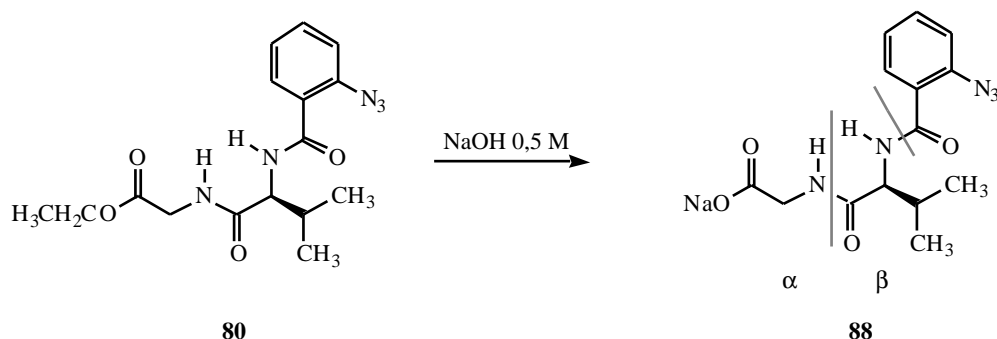
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **86**.

Punto de fusión: 101-103 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,185$ en DMSO): - 17,8.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}$, $M = 313$:	C-46,01	H-3,86	N-22,36.
- Encontrado:	C-45,96	H-4,08	N-21,93.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-VALILGLICINATO DE SODIO (**88**).**

Se usa el método utilizado para la síntesis de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**80**): 1,026 g, 2,950 mmol.

Metanol: 15 ml.

NaOH 0,5 M: 5,9 ml, 2,95 mmol.

Rendimiento: 1 g (100 %) de **88**, como un sólido blanco.

Datos del compuesto **88**:

Punto de fusión: 127-129 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,05$ en DMSO): + 50,0.

IR (KBr) ν : 3298,6 (NH); 2131,8 (N₃); 1631,6 (CO) cm⁻¹.

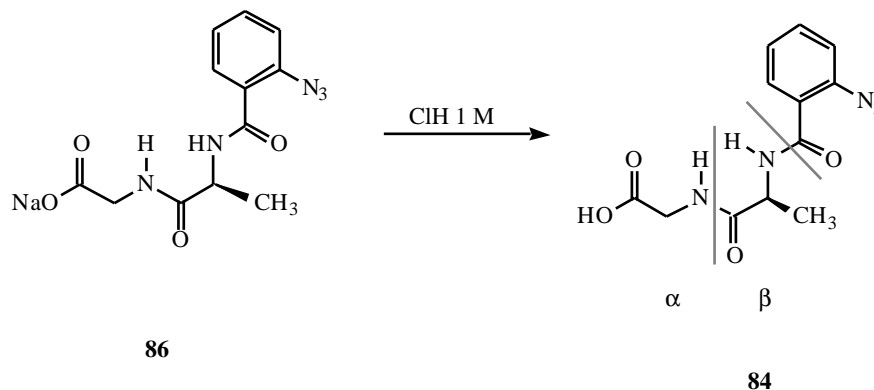
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 8,42 (d, 1H, $J = 15$ Hz, NH _{β}); 7,58-7,50 (m, 2H, H-4,6); 7,42 (sa, 1H, NH _{α}); 7,55 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-5); 7,34 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3); 4,38-4,25 (m, 1H, H _{β}); 3,36-3,26 (m, 2H, H _{α} parcialmente solapado con la señal del agua); 2,25-2,05 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,89 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 176,51 (COONa); 171,63 (CO _{β}); 165,08 (COC₆H₄); 136,64 (C₂); 132,15 (C₄); 131,85 (C₆); 125,01 (C₅); 124,02 (C₁); 117,60 (C₃); 59,85 (C _{β}); 43,64 (C _{α}); 30,57 (CH(CH₃)₂); 19,35 y 18,35 (CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₄ H ₁₆ N ₅ O ₄ Na, M = 341:	C-49,27	H-4,73	N-20,52.
- Encontrado:	C-48,93	H-4,89	N-20,65.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-ALANILGLICINA (**84**).**



Una disolución de la sal **86** (2,339 g, 7,470 mmol) en agua y ácido clorhídrico 1 M (7,5 ml, 7,5 mmol) en agua (15 ml) se agita a temperatura ambiente durante quince minutos. Se deja reposar la disolución cinco minutos a temperatura ambiente, formándose un precipitado, que se filtra y deseca a vacío, identificándose como el ácido **84**.

Rendimiento: 1,705 g (78 %), de **84**, como un sólido blanco.

Punto de fusión: 105-107 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,205$ en DMSO): + 29,8.

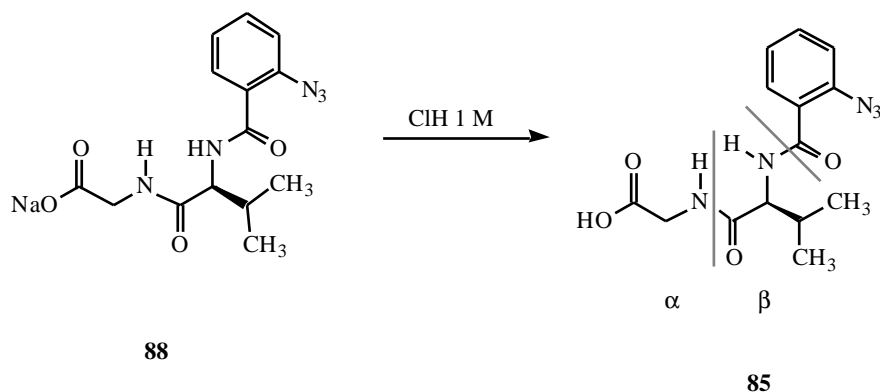
IR (KBr) ν : 3322,0 (NH); 2134,6 (N₃); 1750,2 (COOH); 1633,7 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 8,58 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, NH _{β}); 8,25 (t, 1H, $J = 5,0$ Hz, NH _{α}); 7,62 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6); 7,56 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-5); 7,24 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-4); 7,36 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3); 7,24 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-5); 4,57-4,39 (m, 1H, H _{β}); 3,95-3,70 (m, 2H, H _{α}); 1,31 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz, C _{β} CH₃) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 172,23 (COOH); 171,03 (CO _{β}); 164,70 (COC₆H₄); 136,72 (C₂); 131,63 (C₄); 129,93 (C₆); 127,33 (C₁); 124,76 (C₅); 119,45 (C₃); 48,58 (C _{β}); 40,73 (C _{α}); 18,19 (C _{β} CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₄ , M = 291:	C-49,48	H-4,50	N-24,04.
- Encontrado:	C-49,55	H-4,49	N-24,04.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-VALILGLICINA (**85**).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **84**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**88**): 0,300 g, 0,872 mmol.

H₂O: 1,7 ml.

HCl 1 M: 0,9 ml, 0,9 mmol.

Rendimiento: 0,219 g (73 %) de **85**, como un sólido blanco.

Datos del compuesto **85**:

Punto de fusión: 48-50 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,055$ en DMSO): + 58,2.

IR (KBr) ν : 3307,1 (NH); 2130,8 (N₃); 1743,3 (COOH); 1631,6 (CO) cm⁻¹.

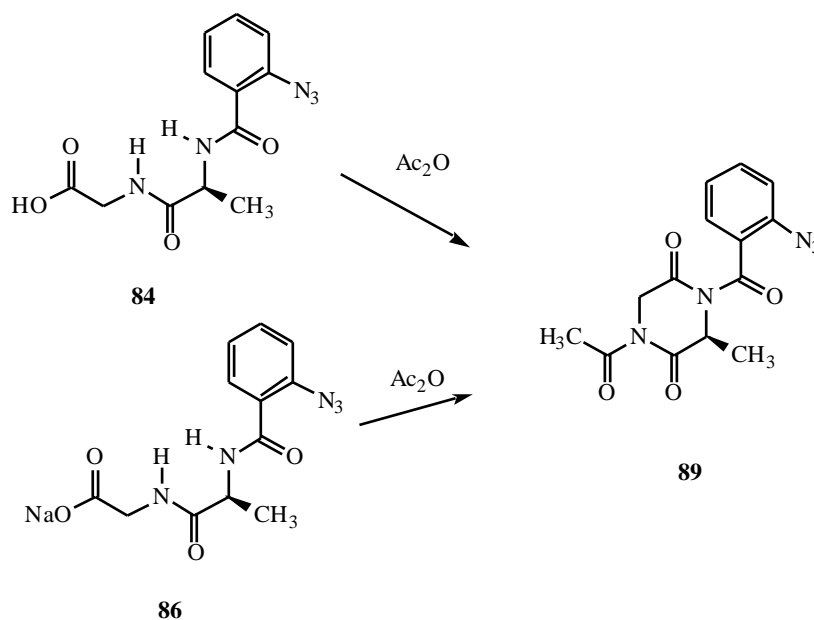
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 9,04 (sa, 1H, OH); 8,18 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, NH _{β}); 7,92 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, NH _{α}); 7,64-7,50 (m, 2H, H-5,6); 7,29-7,05 (m, 2H, H-3,4); 4,68 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H _{β}); 4,01-3,90 (m, 2H, H _{α}); 2,32-2,13 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,99 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 172,18 (COOH); 171,92 (CO β); 165,42 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 137,61 (C $_2$); 132,88 (C $_4$); 132,18 (C $_6$); 125,19 (C $_5$); 124,33 (C $_1$); 118,57 (C $_3$); 59,29 (C β); 41,46 (C α); 31,37 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 19,39 y 18,34 (CH($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C $_{14}$ H $_{17}$ N $_5$ O $_4$, M = 319:	C-52,66	H-5,37	N-21,93.
Encontrado:	C-53,01	H-5,26	N-21,70.

(3S)-1-ACETIL-4-(*o*-AZIDOBENZOIL)-3-METIL-2,5-PIPERAZINADIONA (89).



Una disolución del ácido o sal adecuado en anhídrido acético se calienta a 80 °C durante tres horas. Pasado este tiempo, se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6.

Datos de la reacción a partir de la sal:

Compuesto de partida (**86**): 0,600 g, 1,900 mmol.

Anhídrido acético: 30 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6.

Rendimiento: 0,490 g (82 %) de **89**, como un sólido blanco.

Datos de la reacción a partir del ácido:

Compuesto de partida (**84**): 0,200 g, 0,687 mmol.

Anhídrido acético: 15 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6

Rendimiento: 0,065 g (31 %) de **89**.

Datos del compuesto 89:

Punto de fusión: 76-78 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,055$ en Cl_3CH): - 10,7.

IR (KBr) ν : 2131,5 (N_3); 1692,3 (CO) cm^{-1} .

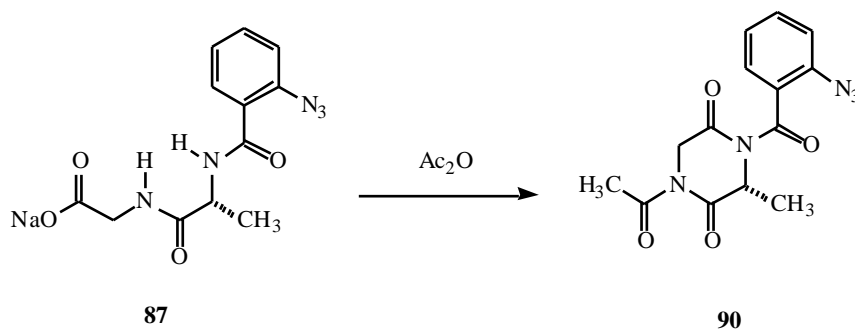
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,59-7,05 (m, 4H, H-3',4',5',6'); 5,23 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3); 5,10 (H-6 pseudoecuatorial) y 3,99 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,5$ Hz, H-6); 2,62 (s, 3H, COCH_3); 1,64 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_3CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,58 (COCH_3); 168,78 (C_2); 167,45 (C_5); 165,53 (COC_6H_4); 141,93 ($\text{C}_{1'}$); 136,87 ($\text{C}_{2'}$); 132,30 ($\text{C}_{4'}$); 129,27 ($\text{C}_{3'}$); 125,23 ($\text{C}_{6'}$); 118,37 ($\text{C}_{5'}$); 55,17 (C_3); 46,17 (C_6); 27,11 (COCH_3); 18,19 (C_3CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$, $M = 315$:	C-53,33	H-4,16	N-22,21.
- Encontrado:	C-52,84	H-4,16	N-21,99.

(3R)-1-ACETIL-4-(*o*-AZIDOBENZOIL)-3-METIL-2,5-PIPERAZINADIONA (90).



Se usa el método indicado para la obtención de **89** a partir de la sal.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**87**): 0,580 g, 1,850 mmol.

Anhídrido acético: 30 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6

Rendimiento: 0,470 g (81 %) de **90**, como un sólido blanco.

Datos del compuesto **90**:

Los datos espectroscopicos son idénticos a los del compuesto **89**.

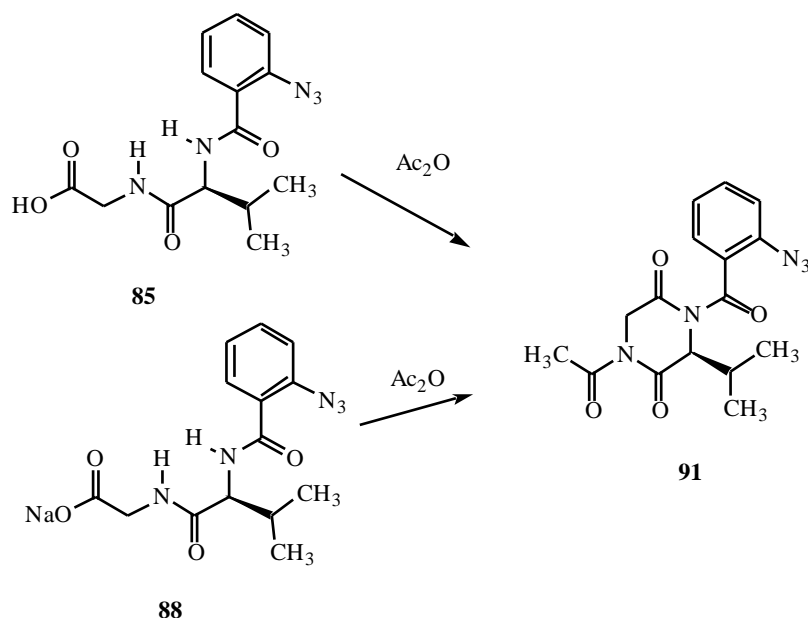
Punto de fusión: 75-77 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,055$ en Cl_3CH): + 10,9.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$, $M = 315$:	C-53,33	H-4,16	N-22,21.
Encontrado:	C-53,65	H-4,38	N-22,20.

(3S)-1-ACETIL-4-(o-AZIDOBENZOIL)-3-ISOPROPIL-2,5-PIPERAZINADIONA (91).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **89** a partir de la sal o del ácido.

Datos de la reacción a partir de la sal:

Compuesto de partida (**88**): 1,145 g, 3,350 mmol.

Anhídrido acético: 86 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 8.

Rendimiento: 1,110 g (97 %) de **91**, como un sólido blanco.

Datos de la reacción a partir del ácido:

Compuesto de partida (**85**): 0,200 g, 0,626 mmol.

Anhídrido acético: 15 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 8.

Rendimiento: 0,065 g (31 %) de **91**.

Datos del compuesto **91**:

Punto de fusión: 72-74 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,165$ en Cl_3CH): - 4,4.

IR (KBr) ν : 2127,2 (N_3); 1723,0 (banda ancha, CO) cm^{-1} .

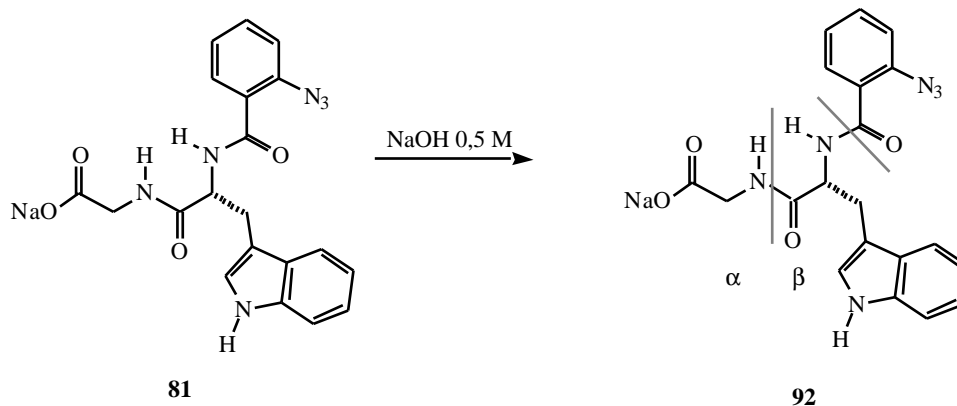
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,54-7,11 (m, 4H, H-3',4',5',6'); 5,11 (H-6 pseudoecuatorial) y 4,03 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 20,0$ Hz, H-6); 4,93 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-3); 2,63 (s, 3H, COCH_3); 2,20-2,05 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,11 y 1,09 (2d, 6H, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,62 (COCH_3); 167,39 (C_2); 167,36 (C_5); 166,58 (COC_6H_4); 136,82 (C_1); 136,48 (C_2); 132,08 (C_4); 129,30 (C_3); 125,31 (C_6); 118,25 (C_5); 64,04 (C_3); 46,53 (C_6); 31,89 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 27,21 (COCH_3); 19,69 y 19,52 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$, $M = 343$:	C-55,97	H-4,99	N-20,40.
- Encontrado:	C-56,25	H-5,17	N-20,21.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANILGLICINATO DE SODIO (**92**).**



Se usa el método utilizado para la síntesis de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**81**): 1,020 g, 2,380 mmol.

Metanol: 12 ml.

NaOH 0,5 M: 4,7 ml, 2,38 mmol.

Rendimiento: 1 g (100 %) de **92**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **92**:

Punto de fusión: 108-110 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,115$ en DMSO): + 28,7.

IR (KBr) ν : 3402,0 (NH); 2131,3 (N₃); 1636,1 (CO) cm^{-1} .

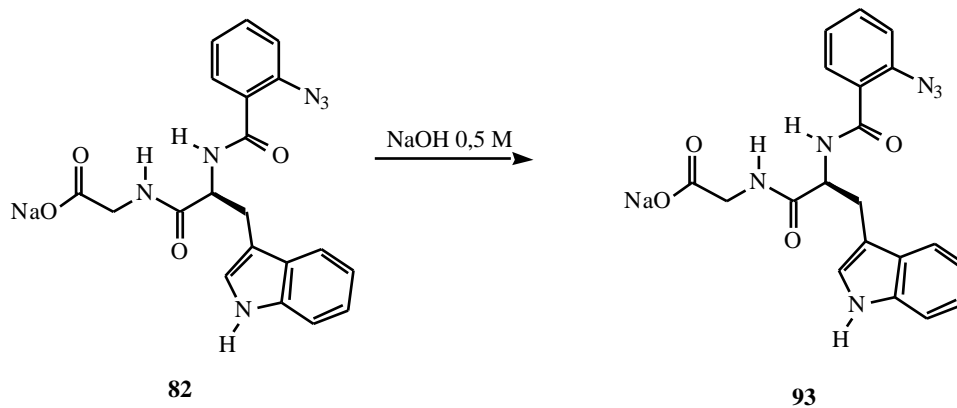
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 10,90 (s, 1H, NH indol); 8,58 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, NH β); 7,59-7,15 (m, 7H, H-3',4',5',6',4,7,NH α); 7,06 (s, 1H, H-2); 7,03 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-5); 6,96 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-6); 4,70-4,59 (m, 1H, H β); 3,27-2,99 (m, 4H, H α y CH₂ indol) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 170,51 (COONa); 168,89 (CO $_{\beta}$); 165,08 ($\underline{\text{C}}$ OC $_6$ H $_4$); 136,77 (C $_2'$); 136,00 (C $_{7a}$); 131,54 (C $_4'$); 129,76 (C $_6'$); 127,40 (C $_{3a}$); 127,28 (C $_1'$); 124,63 (C $_5'$); 123,56 (C $_2$); 120,71 (C $_4$); 119,19 (C $_3'$); 118,21 (C $_5$); 118,09 (C $_6$); 111,23 (C $_7$); 110,34 (C $_3$); 54,38 (C $_{\beta}$); 44,25 (C $_{\alpha}$); 27,28 ($\underline{\text{C}}$ H $_2$ indol) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C $_{20}$ H $_{17}$ N $_6$ O $_4$ Na, M = 428:	C-56,08	H-4,00	N-19,62.
- Encontrado:	C-55,73	H-4,32	N-19,73.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-L-TRIPTOFANILGLICINATO DE SODIO (**93**).**



Se usa el método utilizado para la síntesis de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**82**): 0,367 g, 1,480 mmol.

Metanol: 7,5 ml.

NaOH 0,5 M: 3 ml, 1,5 mmol.

Rendimiento: 0,630 g (100 %) de **93**, como un sólido anaranjado.

Datos del compuesto **93**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **92**.

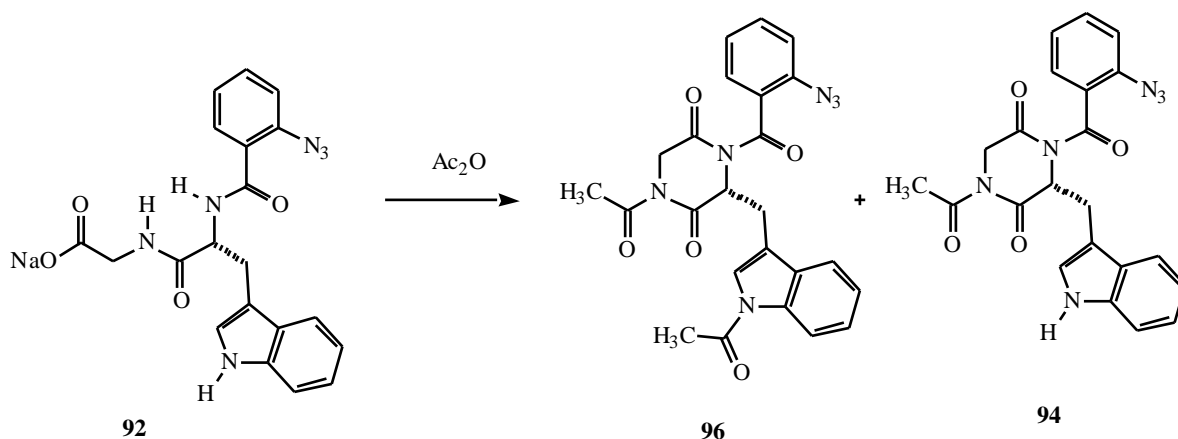
Punto de fusión: 110-112 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,115$ en DMSO): - 28,8.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₀ H ₁₇ N ₆ O ₄ Na, M = 428:	C-56,08	H-4,00	N-19,62.
- Encontrado:	C-55,74	H-4,40	N-19,53.

(3R)-1-ACETIL-4-(*o*-AZIDOBENZOIL)-3-(1-ACETIL-3-INDOLILMETIL)-2,5-PIPERAZINADIONA (96) Y (3R)-1-ACETIL-4-(*o*-AZIDOBENZOIL)-3-(3-INDOLILMETIL)-2,5-PIPERAZINADIONA (94).



Se usa el método utilizado para la obtención de **89** a partir de la sal.

Datos de la reacción en función del tiempo:

Compuesto de partida (**92**): 0,220 g, 0,510 mmol.

Anhídrido acético: 10 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6.

Tiempo de reacción: 5 horas.

Rendimiento: 0,063 g (38 %) de **96** y 0,010 g (5 %) de **94**, ambos como un sólido amarillo.

Compuesto de partida (**92**): 0,195 g, 0,452 mmol.

Anhídrido acético: 10 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6.

Tiempo de reacción: 3 horas.

Rendimiento: 0,150 g (79 %) de **94**.

Datos del compuesto **96**:

Punto de fusión: 59-61 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,145$ en Cl_3CH): - 8,6.

IR (KBr) ν : 2131,3 (N_3); 1710,6 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,45 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, H-7'); 7,50-6,95 (m, 8H, H-3'', 4'', 5'', 6'', 2', 4', 5', 6'); 5,50-5,40 (m, 1H, H-3); 3,64 (dd, 1H, $J = 5,2$ Hz y $J = 15,0$ Hz, CH_2 indol); 3,49 (dd, 1H, $J = 6,1$ Hz y $J = 14,9$ Hz, CH_2 indol); 2,80 (H-6 pseudoecuatorial) y 4,55 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 19,5$ Hz, H-6); 2,54 y 2,51 (s, 3H, COCH_3 y s, 3H, COCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 170,94 (COCH_3); 168,22 (C_2); 167,30 (C_5); 166,8 (COC_6H_4); 163,51 (COCH_3); 136,57 (C_2''); 135,52 (C_{7a}'); 132,04 (C_4''); 129,30 (C_6''); 128,64 ($\text{C}_{1'',3a}'$); 126,14 (C_2'); 125,63 (C_5''); 125,09 (C_4'); 123,97 (C_3''); 118,29 ($\text{C}_{5',6}'$); 116,85 (C_7'); 114,80 (C_3'); 59,09 (C_3); 46,05 (C_6); 28,76 (CH_2 indol); 26,95 y 23,80 (2 COCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$, $M = 472$:	C-61,01	H-4,27	N-17,79.
- Encontrado:	C-60,75	H-4,23	N-17,42.

Datos del compuesto 94:

Punto de fusión: 53-55 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,12$ en Cl_3CH): - 39,2.

IR (KBr) ν : 3404,9 (NH); 2131,2 (N_3); 1712,4 (CO) cm^{-1} .

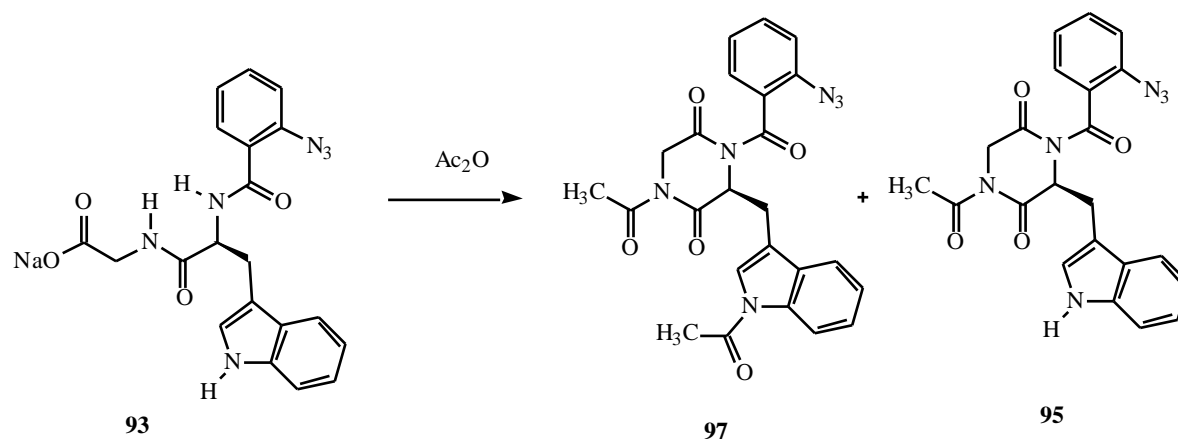
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (s, 1H, NH indol); 7,03-7,55 (m, 8H, H-3''-6'', 4', 5', 6', 7'); 6,93 (s, 1H, H-2'); 5,50-5,40 (m, 1H, H-3); 3,77 (dd, 1H, $J = 5,2$ Hz y $J = 14,9$ Hz, CH_2 indol); 3,57 (dd, 1H, $J = 5,1$ Hz y $J = 15,0$ Hz, CH_2 indol); 4,27 (H-6 pseudoecuatorial) y 2,16 (H-6 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 19,5$ Hz, H-6); 2,61 (s, 3H, COCH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,33 (COCH_3); 168,91 (C_2); 167,98 (C_5); 166,58 (COC_6H_4); 136,67 (C_2''); 136,10 (C_{7a}'); 132,00 (C_4''); 128,82 (C_{3a}'); 128,09 (C_6''); 126,70 (C_1''); 125,23 ($\text{C}_{5'',2}'$); 123,19 (C_4'); 120,48 (C_3''); 118,47 ($\text{C}_{5''*}$); 118,39 ($\text{C}_{6''*}$); 111,71 (C_7'); 108,37 (C_3'); 60,33 (C_3); 46,14 (C_6); 29,47 (CH_2 indol); 27,29 (COCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$, M = 430:	C-61,39	H-4,22	N-19,52.
- Encontrado:	C-61,09	H-4,35	N-19,33.

(3S)-1-ACETIL-4-(o-AZIDOBENZOIL)-3-(1-ACETIL-3-INDOLILMETIL)-2,5-PIPERAZINADIONA (97) Y (3S)-1-ACETIL-4-(o-AZIDOBENZOIL)-3-(3-INDOLILMETIL)-2,5-PIPERAZINADIONA (95).



Se usa el método utilizado para la obtención de **89** a partir de la sal.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**93**): 0,203 g, 0,500 mmol.

Anhídrido acético: 15 ml.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 6.

Tiempo de reacción: 4 horas.

Rendimiento: 0,029 g (12 %) de **97** como un sólido amarillo y 0,057 g (26 %) de **95** como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **97**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **96**.

Punto de fusión: 60-62 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,145$ en Cl_3CH): + 8,9.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$, $M = 472$:	C-61,01	H-4,27	N-17,79.
- Encontrado:	C-61,17	H-4,22	N-17,28.

Datos del compuesto **95**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **94**.

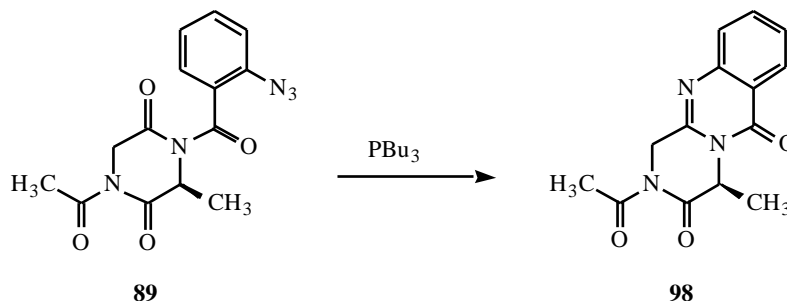
Punto de fusión: 54-56 °C.

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,145$ en Cl_3CH): + 39,6.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_4$, $M = 430$:	C-61,39	H-4,22	N-19,52.
Encontrado:	C-61,14	H-4,35	N-19,74.

(4S)-2-ACETIL-4-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (98).



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención del compuesto **7**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**89**): 0,063 g, 0,200 mmol.

Tributilfosfina: 0,052 ml, 0,211 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 2.

Rendimiento: 0,042 g (78 %) de **98** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **98**:

Punto de fusión: 126-128 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,135$ en Cl_3CH): - 2,2.

IR (KBr) ν : 1698,1 (banda ancha CO) cm^{-1} .

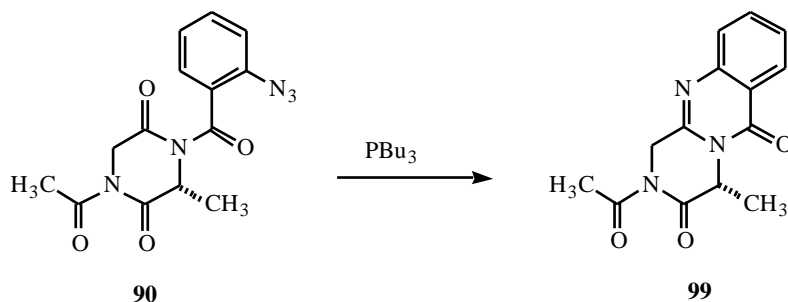
¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,83-7,44 (m, 3H, H-8,9,10); 5,77-5,60 (m, 1H, H-4); 5,60 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,44 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,5$ Hz, H-1); 2,60 (s, 3H, COCH_3); 1,71 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, C_4CH_3) ppm.

¹³C-RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 173,7 (C_3); 169,2 (COCH_3); 168,00 (C_6); 150,47 ($\text{C}_{11a,10a}$); 135,70 (C_9); 128,63 (C_{7^*}); 127,58 (C_{8^*}); 127,07 (C_{10^*}); 120,40 (C_{6a}); 44,86 (C_1); 31,06 (C_4); 25,61 (COCH_3); 19,60 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 271$:	C-61,99	H-4,83	N-15,49.
- Encontrado:	C-61,40	H-4,79	N-15,23.

(4*R*)-2-ACETIL-4-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (99).



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**90**): 0,200 g, 0,070 mmol.

Tributilfosfina: 0,160 ml, 0,650 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 2.

Rendimiento: 0,104 g (61 %) de **99** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **99**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **98**.

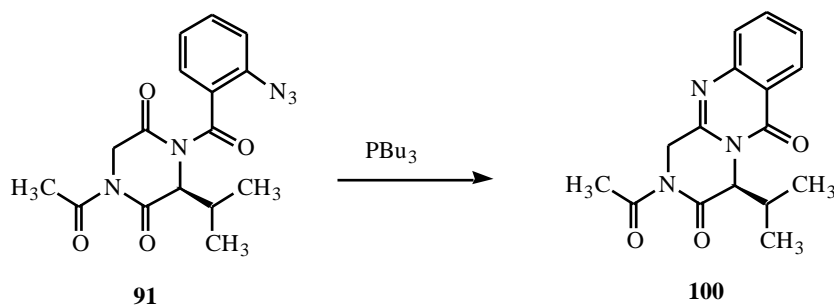
Punto de fusión: 127-129 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,135$ en Cl_3CH): + 2,2.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 271$:	C-61,99	H-4,83	N-15,49.
- Encontrado:	C-61,64	H-4,72	N-15,16.

(4S)-2-ACETIL-4-ISOPROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (100).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **7**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**91**): 0,150 g, 0,438 mmol.

Tributilfosfina: 0,110 ml, 0,446 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 3.

Rendimiento: 0,122 g (93 %) de **100** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **100**:

Punto de fusión: 62-64 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ ($c = 0,055$ en Cl_3CH): - 7,27.

IR (KBr) ν : 1688,0 (banda ancha CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,85-7,47 (m, 3H, H-8,9,10); 5,61 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,50 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,5$ Hz, H-1); 5,36 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-4); 2,61 (s, 3H, COCH_3); 2,35-2,15 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 y 1,00 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz y d, 3H, $J = 6,5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

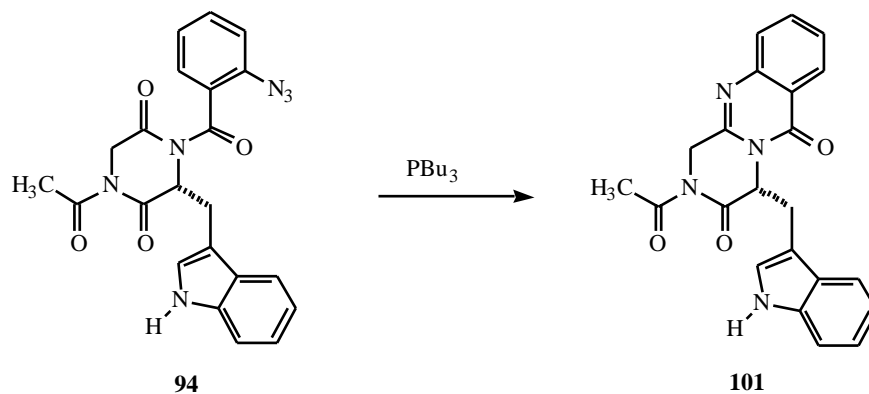
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,58 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 167,35 (C_3); 160,61 (C_6); 148,07 (C_{11a}); 146,09 (C_{10a}); 135,16 (C_9); 127,72 (C_{7^*}); 127,34 (C_{8^*}); 127,30 (C_{10^*}); 120,37 (C_{6a});

62,65 (C₄); 45,43 (C₁); 31,24 (CH(CH₃)₂); 27,31 (COCH₃); 19,74 y 19,63 (CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ , M = 299:	C-64,20	H-5,72	N-14,04.
- Encontrado:	C-63,91	H-5,45	N-14,40.

(4*R*)-2-ACETIL-4-(3-INDOLILMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (101).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **7**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**94**): 0,035 g, 0,081 mmol.

Tributilfosfina: 0,020 ml, 0,081 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 4.

Rendimiento: 0,019 g (61 %) de **101** como un sólido anaranjado.

Datos del compuesto **101**:

Punto de fusión: 56-58 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,02$ en Cl_3CH): - 210,0.

IR (KBr) ν : 3399,2 (NH); 1708,1 y 1684,5 (CO) cm^{-1} .

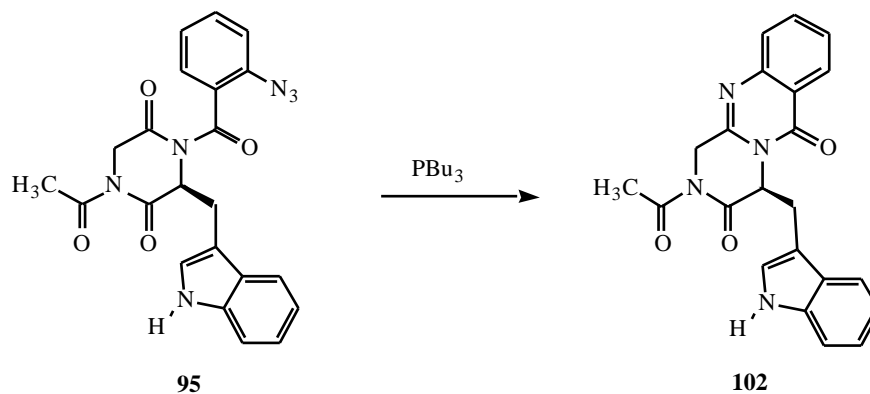
¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,33 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 8,11 (s, 1H, NH indol); 7,77 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-8); 7,58-7,49 (m, 2H, H-9,10); 7,31-7,23 (m, 2H, H-4',7'); 7,11 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-6'); 6,90 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-5'); 6,69 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-2'); 5,85-5,78 (m, 1H, H-4); 3,75 (dd, 1H, $J = 2,5$ Hz y $J = 15,0$ Hz, CH_2 indol); 3,63 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz y $J = 15,0$ Hz, CH_2 indol); 4,82 (H-1 pseudoecuatorial) y 2,63 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,5$ Hz, H-1); 2,52 (s, 3H, COCH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 164,42 (C_3); 164,31 (C_6); 162,30 (COCH_3); 148,35 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,32 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 137,00 ($\text{C}_{7\text{a}'}$); 135,04 (C_9); 126,01 ($\text{C}_{3\text{a}'}$); 127,27 (C_{7^*}); 127,14 (C_{8^*}); 126,85 (C_{10^*}); 123,06 ($\text{C}_{2',4'}$); 120,32 ($\text{C}_{5'}$); 120,15 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 117,87 ($\text{C}_{6'}$); 111,48 ($\text{C}_{7'}$); 107,61 ($\text{C}_{3'}$); 58,64 (C_4); 45,11 (C_1); 27,92 (CH_2 indol); 27,11 (COCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$, M = 386:	C-68,38	H-4,70	N-14,50.
- Encontrado:	C-68,33	H-4,40	N-14,41.

(4S)-2-ACETIL-4-(3-INDOLILMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (102).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **7**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**95**): 0,100 g, 0,223 mmol.

Tributilfosfina: 0,055 ml, 0,223 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 4.

Rendimiento: 0,046 g (51 %) de **102** como un sólido anaranjado.

Datos del compuesto **102**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **101**.

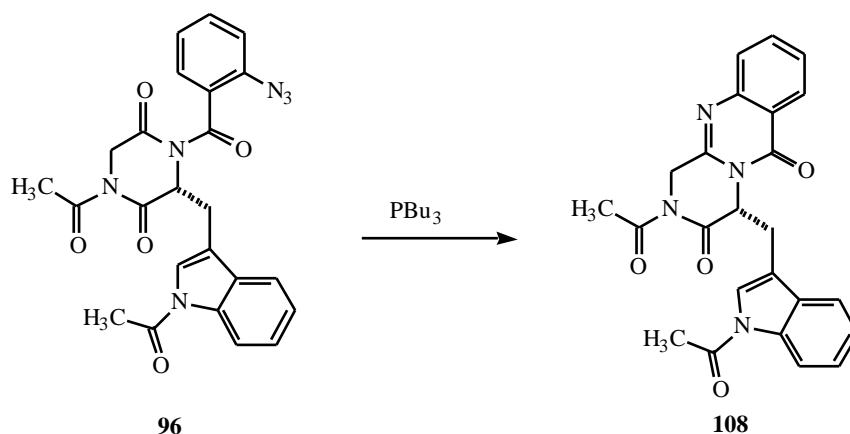
Punto de fusión: 56-58 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,025$ en Cl_3CH): + 20,6.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$, $M = 386$:	C-68,38	H-4,70	N-14,50.
- Encontrado:	C-68,47	H-5,01	N-14,29.

(4R)-2-ACETIL-4-(1-ACETIL-3-INDOLILMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (108).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **7**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**96**): 0,048 g, 0,101 mmol.

Tributilfosfina: 0,025 ml, 0,101 mmol.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo 1: 3.

Rendimiento: 0,029 g (66 %) de **108** como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **108**:

Punto de fusión: 62-64 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,01$ en Cl_3CH): - 30.

IR (KBr) ν : 1711,4 (CO) cm^{-1} .

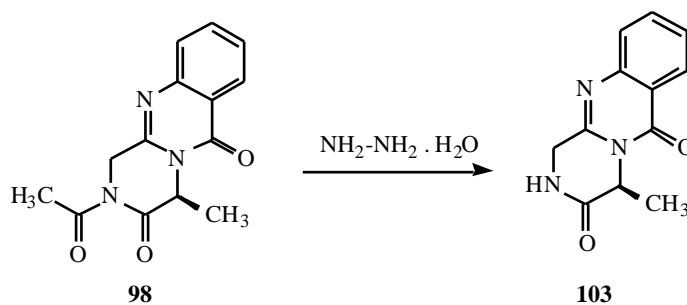
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,32 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-7'); 8,28 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-7); 7,78 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-8); 7,63-7,53 (m, 2H, H-9,10); 7,36-7,23 (m, 2H, H-4',6'); 7,13 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5'); 7,04 (s, 1H, H-2'); 5,92-5,82 (m, 1H, H-4); 3,30 (t, 2H, $J = 5,0$ Hz, CH_2 indol); 4,82 (H-1 pseudoecuatorial) y 3,46 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 17,5$ Hz, H-1); 2,52 (s, 3H, COCH_3); 2,41 (s, 3H, COCH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,19 (C_3); 168,13 (C_6); 160,24 (2 COCH_3); 147,65 (C_{11a}); 147,27 (C_{10a}); 135,78 ($\text{C}_{7a'}$); 135,39 (C_9); 124,41 ($\text{C}_{3a'}$); 127,25 (C_{7^*}); 126,98 (C_{8^*}); 126,26 (C_{10^*}); 124,24 ($\text{C}_{4'}$); 124,14 (C_2); 120,23 (C_{6a}); 118,20 (C_5); 117,98 (C_6); 111,62 (C_7); 107,32 (C_3'); 57,70 (C_4); 40,93 (C_1); 27,15 (CH_2 indol); 24,04 y 23,94 (COCH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$, M = 428:	C-67,28	H-4,71	N-13,08.
- Encontrado:	C-67,84	H-4,76	N-12,82.

(4S)-4-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (103).



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención del compuesto **45**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**98**): 0,055 g, 0,200 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,012 ml, 0,400 mmol.

Rendimiento: 0,030 g (66 %) de **103**, como un aceite.

Datos del compuesto **103**:

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,185$ en DMSO): + 35,0.

IR (KBr) ν : 3281 (NH); 1681,9 (banda ancha CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,90-6,90 (m, 4H, H-8,9,10, NH); 5,40 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,63 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,23 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 15$ Hz, H-1); 1,62 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz, C_4CH_3) ppm.

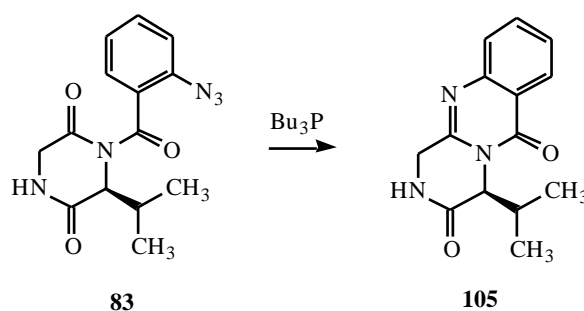
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 170,33 (C_3); 160,35 (C_6); 147,82 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,29 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 134,91 (C_9); 127,40 ($\text{C}_{7^*,8^*}$); 127,00 (C_{10^*}); 120,31 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 45,08 (C_4); 29,21 (C_1); 17,03 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$, $M = 229$:	C-62,87	H-4,84	N-18,33.
- Encontrado:	C-62,60	H-5,14	N-18,54.

(4S)-4-ISOPROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (105).

Método A: POR CICLACIÓN CON TRIBUTILFOSFINA.



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención del compuesto **7**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**83**): 0,014 g, 0,046 mmol.

Tributilfosfina: 0,025 ml, 0,101 mmol.

Tolueno seco: 5 ml.

Eluyente de cromatografía: éter de petróleo/diclorometano (2:1).

Rendimiento: 0,010 g (83 %) de **105** como un aceite.

Datos del compuesto **105**:

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,01$ en DMSO): + 50,0.

R (KBr) ν : 3240,7 (NH); 1683,4 (banda ancha CO) cm^{-1} .

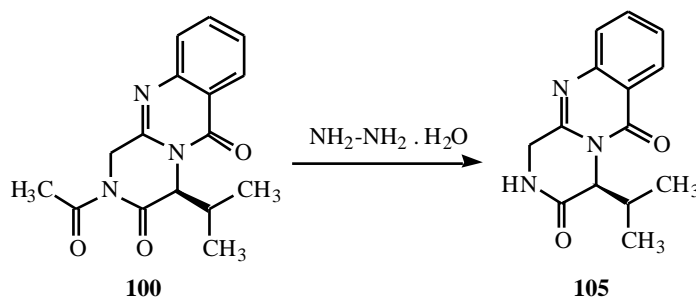
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,79-7,46 (m, 3H, H-8,9,10); 6,73 (sa, 1H, NH); 5,25 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-4); 4,70 (H-1 pseudoecuatorial) y 4,43 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, 2d, 2H, $J = 10,0$ Hz, H-1); 2,40-2,10 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,06 y 0,94 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz y d, 3H, $J = 6,7$ Hz $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 169,14 (C_3); 160,86 (C_6); 148,63 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,04 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 134,95 (C_9); 127,34 (C_{7^*}); 127,22 (C_{8^*}); 126,93 (C_{10^*}); 120,30 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 60,87 (C_4); 45,45 (C_1); 31,81 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 19,97 y 18,93 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$, $M = 257$:	C-65,36	H-5,88	N-16,33.
- Encontrado:	C-65,75	H-5,71	N-16,63.

Método: POR DESACETILACIÓN CON HIDRATO DE HIDRAZINA.



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención del compuesto **45**.

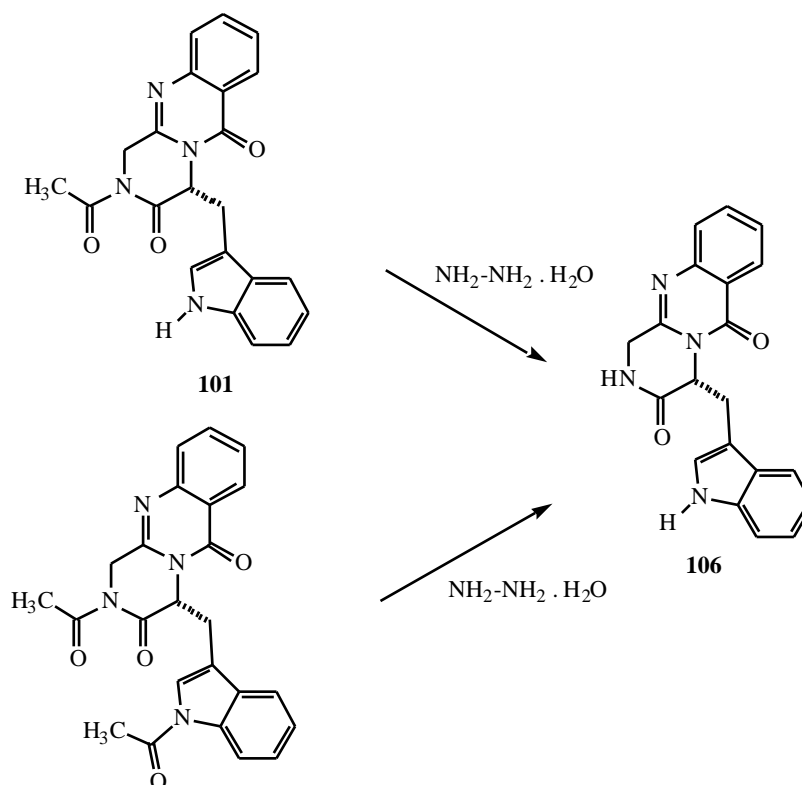
Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**100**): 0,166 g, 0,578 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,058 ml, 1,156 mmol.

Rendimiento: 0,100 g (71 %) de **105**.

(4*R*)-4-(3-INDOLILMETIL)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-5*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA [(-)-GLIANTRIPINA] (106**).**



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención del compuesto **45**.

Datos de la reacción a partir de **101**:

Compuesto de partida (**101**): 0,030 g, 0,077 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,008 ml, 0,155 mmol.

Rendimiento: 0,016 g (62 %) de **106** como un sólido blanco.

Datos de la reacción a partir de **108**:

Compuesto de partida (**108**): 0,023 g, 0,053 mmol.

Monohidrato de hidrazina al 80 %: 0,011 ml, 0,215 mmol.

Rendimiento: 0,012 g (65 %) de **106**.

Datos del compuesto 106:

Punto de fusión: 86-88 °C.

$[\alpha]_{D}^{25}$ ($c = 0,105$ en DMSO): - 150,5.

IR (KBr) ν : 3273,2 (NH); 1683,4 (CO) cm^{-1} .

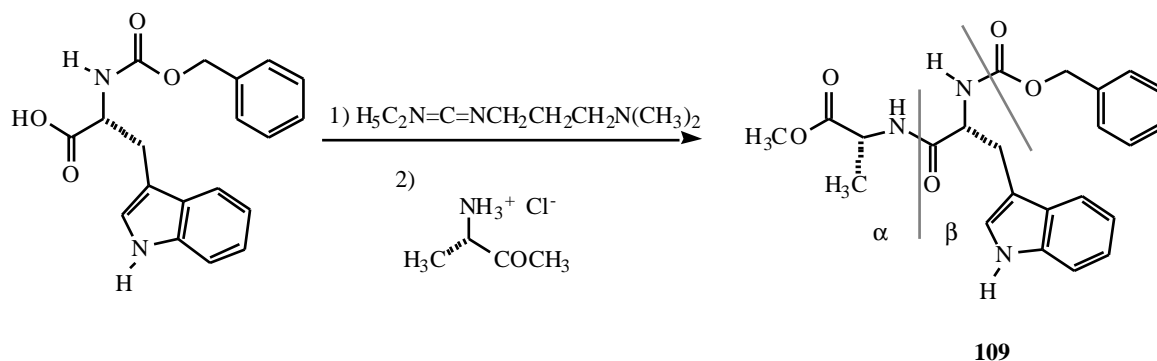
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 10,94 (s, 1H, NH indol); 8,34 (s, 1H, NH); 8,20 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-7); 7,82 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8); 7,62-7,50 (m, 2H, H-9,10); 7,35-7,20 (m, 2H, H-4',7'); 6,99 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-6'); 6,86 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz, H-2'); 6,76 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5'); 5,25 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-4); 3,42-3,33 (m, 2H, debajo del agua del DMSO CH_2 indol); 3,80 (H-1 pseudoecuatorial) y 3,04 (H-1 pseudoaxial) (sistema AB, d, 1H, $J = 17,2$ Hz, H-1) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 167,56 (C_3); 159,88 (C_6); 149,24 (C_{11a}); 146,94 (C_{10a}); 135,94 (C_{7a}); 134,69 (C_9); 127,09 (C_{3a}); 126,69 (C_{7*}); 126,56 (C_{8*}); 126,25 (C_{10*}); 124,36 (C_4'); 121,16 ($\text{C}_{2'}$); 119,82 (C_{6a}); 118,57 (C_5'); 117,70 (C_6'); 111,37 (C_7'); 107,71 (C_3'); 56,40 (C_4); 43,72 (C_1); 26,46 (CH_2 indol) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$, $M = 344$:	C-69,76	H-4,68	N-16,27.
Encontrado:	C-69,73	H-4,94	N-16,57.

***N*-(BENCILOXICARBONIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO (109).**



Se usa el método utilizado en la síntesis de **1**.

Datos de la reacción:

N-(benciloxycarbonil)-D-triptófano: 2 g, 5,916 mmol.

EDC: 1,134 g, 5,916 mmol.

Clorhidrato del éster metílico de la D-alanila: 0,825 g, 5,916 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (10 ml).

Rendimiento: 1,771 g (71 %) de **109**, en forma de aceite incoloro.

Datos del compuesto **109**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,07$ en DMSO): + 27,1.

IR (KBr) ν : 3320,4 (NH); 1700,5 (banda ancha, COOCH₃ y COCBz); 1662,0 (CO _{β}); 1216,4 (OCH₃) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,43 (s, 1H, NH indol); 7,62 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH _{β}); 7,32-7,33 (m, 5H, C₆H₅); 7,20-7,05 (m, 4H, H-4,5,6,7); 6,93 (s, 1H, H-2); 6,45 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, NH _{α}); 5,13-4,98 (m, 2H, CH₂C₆H₅); 4,63-4,41 (m, 1H, H _{β}); 4,41-4,36 (m, 1H, H _{α}); 3,60 (s, 3H, OCH₃); 3,30-3,27 (m, 1H, CH₂ indol); 3,15 (dd, 1H, $J = 7,3$ Hz y $J = 14,5$ Hz, CH₂ indol); 1,21 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C _{α} CH₃) ppm.

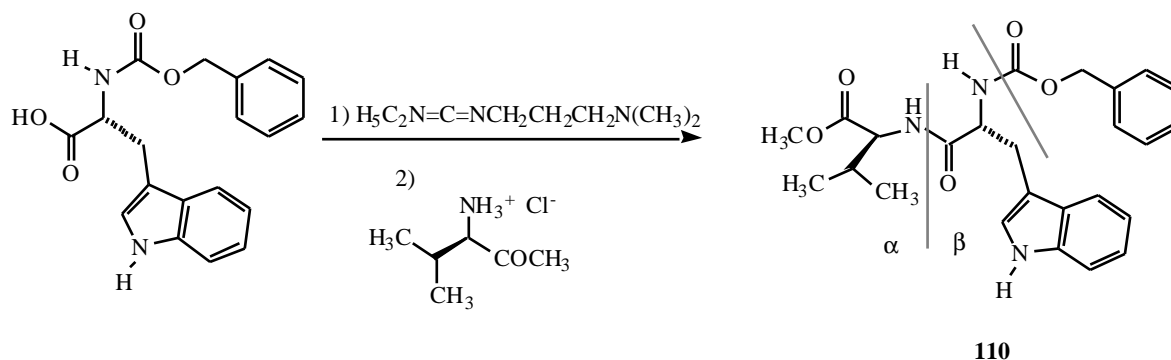
^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,99 (COOCH_3); 171,19 ($\text{CO}\beta$); 156,16 (COCBz); 136,36 (C_{7a}); 136,35, 128,65, 128,30 y 128,16 (C_6H_5); 127,52 (C_{3a}); 123,68 (C_2); 122,24 (C_4); 119,76 (C_5); 118,85 (C_6); 111,43 (C_7); 110,21 (C_3); 67,11 ($\text{C}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 55,58 ($\text{C}\beta$); 52,53 ($\text{O}\text{C}\text{H}_3$); 48,29 ($\text{C}\alpha$); 28,71 (CH_2 indol); 18,24 ($\text{C}\alpha\text{C}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$, M = 423:	C-65,24	H-5,95	N-9,92.
- Encontrado:	C-62,27	H-5,73	N-9,74.

***N*-(BENCILOXICARBONIL)-D-TRIPTOFANIL-L-VALINATO DE METILO (110).**

Método A: USO DE EDC.



Se usa el método utilizado para la síntesis de **1**.

Datos de la reacción:

N-(benciloxycarbonil)-D-triptófano: 1 g, 2,758 mmol.

EDC: 0,567 g, 2,758 mmol.

Clorhidrato del éster metílico de la L-valina: 0,495 g, 2,758 mmol.

Disolvente: diclorometano seco (5 ml).

Rendimiento: 1,216 g (91 %) de **110**, en forma de cristales amarillos.

Datos del compuesto **110**:

Punto de fusión: 108-110 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,07$ en Cl_3CH): -5,7.

IR (KBr) ν : 3329,2 (NH); 1727,7 (Banda ancha COOCH_3 y COCBz); 1666,4 (CO_β); 1216,3 (OCH_3) cm^{-1} .

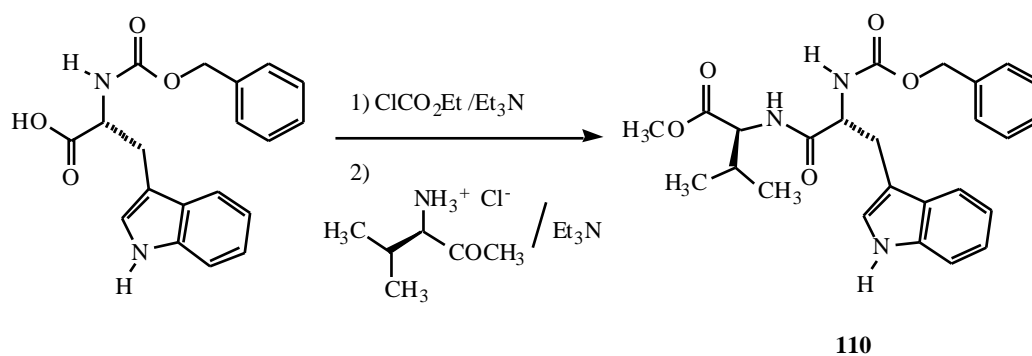
¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,74 (s, 1H, NH indol); 7,60 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH_β); 7,32-7,23 (m, 5H, C_6H_5); 7,20-7,02 (m, 4H, H-4,5,6,7); 6,95 (s, 1H, H-2); 6,57 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, NH_α); 5,08-4,98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,72-4,60 (m, 1H, H_β); 4,42 (dd, 1H, $J = 8,5$ Hz y $J = 5,1$ Hz; H_α); 3,57 (s, 3H, OCH_3); 3,30-3,16 (m, 2H, CH_2 indol); 1,98-1,75 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,69 y 0,63 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,16 ($\text{C}=\text{O}$); 171,62 (CO_β); 156,26 ($\text{C}=\text{O}$); 136,50 (C_{7a}); 136,49, 128,95, 128,29 y 128,01 (C_6H_5); 127,47 (C_{3a}); 123,51 (C_2); 122,18 (C_4); 119,68 (C_5); 118,76 (C_6); 111,57 (C_7); 108,13 (C_3); 67,13 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 57,41 (C_β); 52,23 (OCH_3); 51,93 (C_α); 31,12 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 28,67 (CH_2 indol); 18,77 y 17,72 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$, M = 451:	C-66,50	H-6,47	N-9,31.
- Encontrado:	C-66,13	H-6,52	N-9,36.

Método B: USO DE CLOROFORMIATO DE ETILO.



Se usa el método utilizado en la síntesis de **30** por el método B.

Datos de la reacción:

CBz-D-TRP: 1 g, 2,950 mmol.

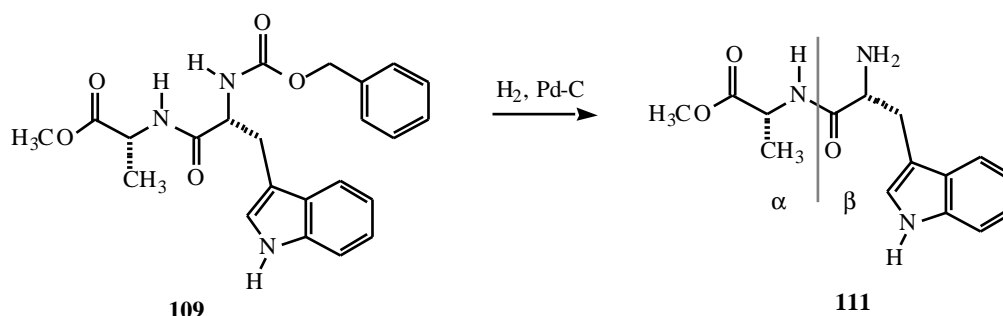
Trietilamina: 0,4 ml, 2,95 mmol.

Cloroformiato de etilo: 0,3 ml, 2,96 mmol.

Clorhidrato del L-valilmetilester: 0,495 g, 2,950 mmol.

Disolvente: cloroformo seco (30 ml).

Rendimiento: 1,350 g (100 %) de **110**, en forma de cristales amarillos.

D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO (111).

Se usa el metodo utilizado en la obtención de **31**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**109**): 1,118 g, 2,640 mmol.

Pd-C al 10%: 0,500 g.

Rendimiento: 0,673 g (88 %) de **111** como cristales anaranjados.

Datos del compuesto **111**:

Punto de fusión: 96-98 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,05$ en DMSO): - 18,0.

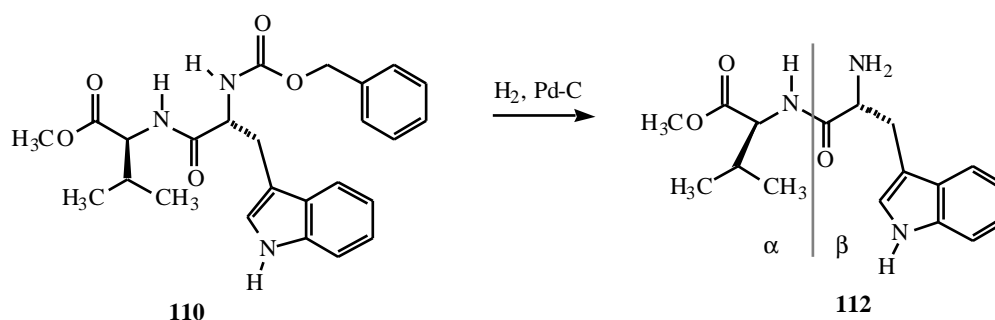
IR (KBr)v: 3386,0 (NH); 3225,9 (NH₂); 1736,3 (COOCH₃); 1676,5 (CO_β) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ: 11,06 (s, 1H, NH indol); 9,07 (d, 1H, , $J = 7,0$ Hz, NH); 8,18 (sa, 2H, NH₂); 7,73 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-4); 7,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7); 7,22 (s, 1H, H-2); 7,11-7,00 (m, 2H, H-5,6); 4,36 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H_β); 4,01-3,91 (m, 1H, H_α); 3,62 (s, 1H, OCH₃); 3,34-2,90 (dd solapado con la señal del agua, 2H, CH₂ indol); 1,32 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_αCH₃) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ: 172,87 (C_{COOCH₃}); 170,67 (C_{Oβ}); 136,44 (C_{7a}); 127,43 (C_{3a}); 124,86 (C₂); 121,22 (C₄); 118,74 (C₅); 118,52 (C₆); 111,61 (C₇); 108,19 (C₃); 53,49 (C_β); 52,23 (OCH₃); 47,83 (C_α); 28,61 (CH₂ indol); 17,27 (C_αCH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ , M = 289:	C-62,27	H-6,62	N-14,52.
- Encontrado:	C-63,18	H-6,27	N-13,32.

D-TRIPTOFANIL-L-VALINATO DE METILO (112).

Se usa el metodo utilizado en la obtención de **31**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**110**): 1,217 g, 2,690 mmol.

Pd-C al 10%: 0,500 g.

Rendimiento: 0,856 g (100 %) de **112** como cristales blancos.

Datos del compuesto **112**:

Punto de fusión: 84-86 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,085$ en Cl_3CH): + 4,7.

IR (KBr)v: 3360,4 (NH); 3246,8 (NH₂); 1734,8 (COOCH₃); 1677,3 (CO_β) cm^{-1} .

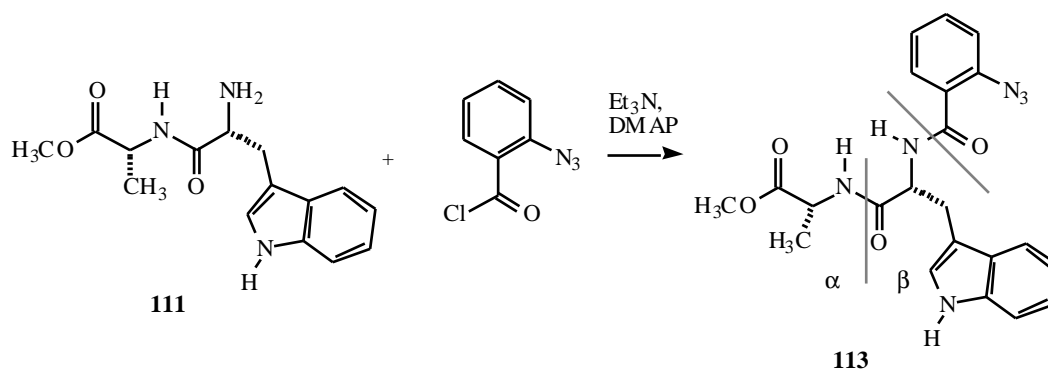
¹H-RMN (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,38 (sa, 1H, NH₂); 7,87 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, NH); 7,61 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-4); 7,33 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-7); 7,19-7,05 (m, 2H, H-5,6); 7,04 (s, 1H, H-2); 4,54 (q, 1H, $J = 7,3$ Hz, H_β); 3,68 (dd, 1H, $J = 8,7$ Hz y $J = 4,8$ Hz, H_α); 3,69 (s, 1H, OCH₃); 3,34 (dd, 1H, $J = 14,4$ Hz y $J = 4,0$ Hz, CH₂ indol); 2,91 (dd, 1H, $J = 14,5$ Hz y $J = 8,9$ Hz, CH₂ indol); 2,30-2,09 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,32 (d, 6H, $J = 7,2$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,80 (COOCH₃); 170,06 (CO_β); 136,30 (C_{7a}); 127,35 (C_{3a}); 125,54 (C₂); 121,85 (C₄); 119,32 (C₅); 118,62 (C₆); 111,81 (C₇); 107,14 (C₃); 58,64 (C_β); 52,37 (OCH₃); 50,71 (C_α); 30,36 (CH(CH₃)₂); 28,01 (CH₂ indol); 18,85 y 18,37 (CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ , M = 317:	C-64,33	H-7,30	N-13,24.
- Encontrado:	C-63,03	H-7,42	N-13,43.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO
(113).**



Se usa el método utilizado en la síntesis de **78**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**111**): 0,833 g, 2,870 mmol.

SOCl₂: 5 ml, 68 mmol.

Ácido *o*-azidobenzoico: 0,750 g, 4,600 mmol.

Trietilamina: 2,4 ml, 7,6 mmol.

Dimetilaminopiridina: 0,030 g, 0,250 mmol.

Rendimiento: 0,901 g (72 %) de **113** como cristales marrones.

Datos del compuesto **113**:

Punto de fusión: 84-86 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ (*c* = 0,09 en Cl₃CH): + 20,0.

IR (KBr) *v*: 3325,4 (NH); 2131,6 (N₃); 1740,0 (COOCH₃); 1639,6 (CO_β) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ: 8,50 (s, 1H, NH indol); 8,16 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz, NH_β); 8,07 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-6'); 7,71 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H-4); 7,43 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, H-4'); 7,31 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-7); 7,20-7,02 (m, 5H, H-2,5,6,3',5'); 6,59 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, NH_α); 4,95 (c, 1H, *J* = 7,2 Hz, H_β); 4,45 (q, 1H, *J* = 7,1 Hz, H_α); 3,62 (s, 3H,

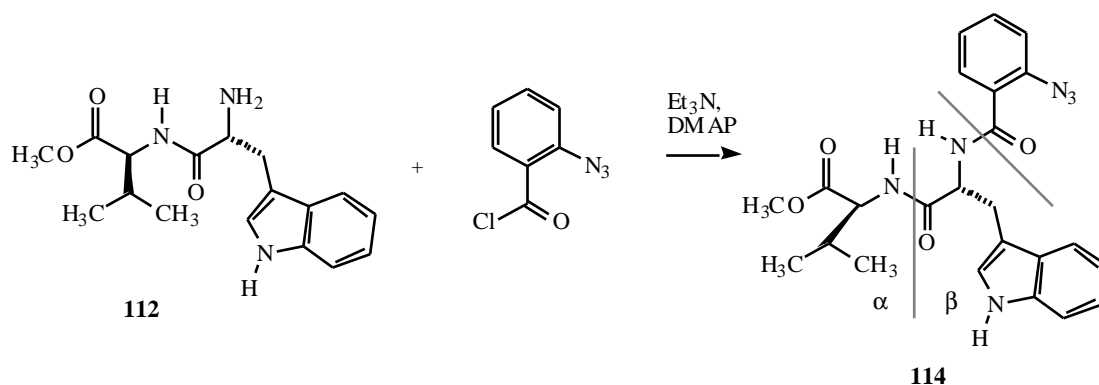
OCH₃); 3,34 (dd , 1H, $J = 5,5$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH₂ indol); 3,27 (dd , 1H, $J = 7,1$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH₂ indol); 1,27 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_αCH₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ: 173,02 (C=OCH₃); 171,15 (COβ); 164,74 (COC₆H₄); 137,52 (C_{2'}); 136,30 (C_{7a}); 132,74 (C_{4'}); 132,18 (C_{6'}); 127,61 (C_{3a}); 125,11 (C_{5'}); 124,37 (C_{1'}); 123,72 (C₂); 122,22 (C₄); 119,71 (C_{3'}); 118,94 (C₅); 118,47 (C₆); 111,35 (C₇); 110,50 (C₃); 54,89 (OCH₃); 52,51 (Cβ); 48,40 (C_α); 28,17 (CH₂ indol); 18,25 (C_αCH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₄ , M = 434:	C-60,82	H-5,10	N-19,34.
- Encontrado:	C-58,74	H-5,30	N-18,27.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-L-VALINATO DE METILO
(114).**



Se usa el método utilizado en la síntesis de **78**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**112**): 0,680 g, 2,140 mmol.

SOCl_2 : 5,7 ml, 78,2 mmol.

Ácido *o*-azidobenzoico: 0,850 g, 5,213 mmol.

Trietilamina: 1,860 ml, 6,130 mmol.

Dimetilaminopiridina: 0,024 g, 0,200 mmol.

Rendimiento: 0,827 g (84 %) de **114** como cristales marrones.

Datos del compuesto **114**:

Punto de fusión: 76-78 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,155$ en Cl_3CH): + 66,4.

IR (KBr) ν : 3344,0 (NH); 2131,3 (N_3); 1737,3 (COOCH_3); 1644,4 (CO_β) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,21 (s, 1H, NH indol); 8,20 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, NH_β); 7,86 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6'); 7,43 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-4'); 7,43 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-4); 7,33 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,23-7,07 (m, 5H, H-2,5,6,3',5'); 6,56 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, NH_α); 5,09 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H_β); 4,50-4,44 (m, 1H, H_α); 3,60 (s, 3H, OCH_3);

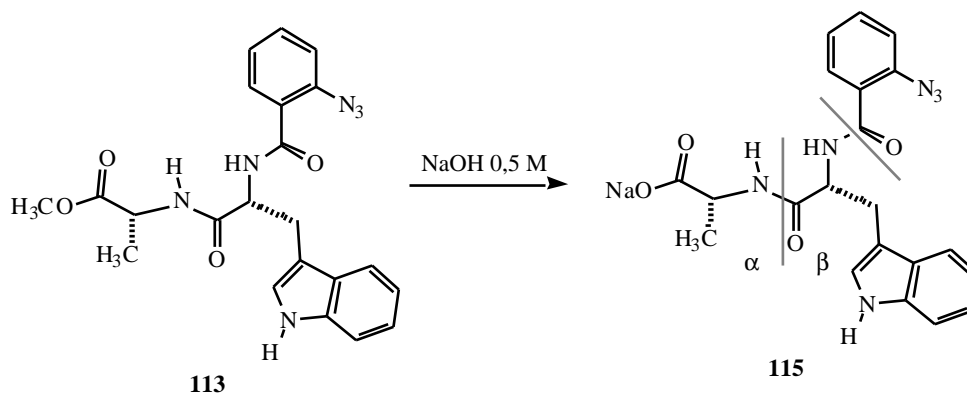
3,48 (dd , 1H, $J = 5,5$ Hz y $J = 14,7$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}$); 3,28 (dd , 1H, $J = 7,2$ Hz y $J = 14,7$ Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}$); 2,01-1,91 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$); 0,75 y 0,66 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$ y d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,03 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$); 171,34 ($\text{CO}\beta$); 165,00 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 137,37 (C_2'); 136,29 (C_{7a}); 132,69 (C_4'); 132,06 (C_6'); 127,59 (C_{3a}); 125,21 (C_5'); 124,69 (C_1'); 123,24 (C_2); 122,45 (C_4); 119,93 (C_3'); 118,94 (C_5); 118,37 (C_6); 111,33 (C_7); 110,66 (C_3); 57,34 ($\text{C}\beta$); 54,81 ($\text{O}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 52,19 ($\text{C}\alpha$); 31,25($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$); 27,75 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ indol); 18,79 y 17,53 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$, M = 462:	C-62,33	H-5,67	N-18,17.
Encontrado:	C-62,06	H-5,77	N-17,52.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE SODIO
(113).**



Se usa el método utilizado en la síntesis de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**113**): 0,068 g, 0,156 mmol.

Metanol: 0,780 ml.

NaOH 0,5 M: 0,312 ml, 0,156 mmol.

Rendimiento: 0,065 g (100 %) de **115**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **115**:

Punto de fusión: 150-152 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,075$ en DMSO): + 13,3.

IR (KBr) ν : 3383,3 (NH); 2131,0 (N₃); 1639,6 (COONa); 1597,5 (CO) cm⁻¹.

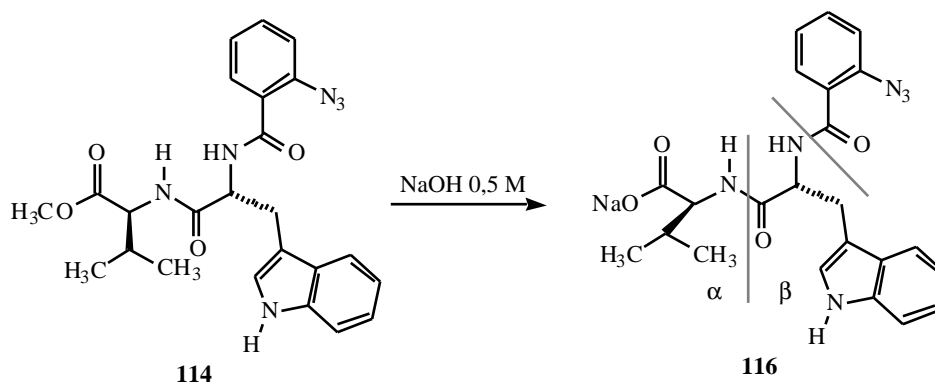
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 10,83 (s, 1H, NH indol); 8,56 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH $_{\beta}$); 7,82 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH $_{\alpha}$); 7,55-7,05 (m, 7H, H-6',5',4',3',2,4,7); 7,03-6,93 (m, 2H, H-5,6); 4,59-4,54 (m, 1H, H $_{\beta}$); 3,66-3,62 (m, 1H, H $_{\alpha}$); 3,25-3,00 (m, 2H, CH₂ indol); 1,57 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, C $_{\alpha}$ CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 174,20 (COONa); 169,72 (CO $_{\beta}$); 165,41 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 136,94 (C $_{2'}$); 136,29 (C $_{7a}$); 131,74 (C $_{4'}$); 130,10 (C $_{6'}$); 127,88 (C $_{3a}$); 127,58 (C $_{1'}$); 124,93 (C $_{5'}$); 123,81 (C $_2$); 121,00 (C $_4$); 119,48 (C $_{3'}$); 118,50 (C $_5$); 118,38 (C $_6$); 111,49 (C $_7$); 110,64 (C $_3$); 54,32 (C $_{\beta}$); 50,40 (C $_{\alpha}$); 27,46 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ indol); 19,50 (C $_{\alpha}\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C $_{21}$ H $_{19}$ N $_6$ O $_4$ Na, M = 442:	C-57,01	H-4,33	N-19,00.
- Encontrado:	C-56,73	H-4,79	N-18,64.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-L-VALINATO DE SODIO
(116).**



Se usa el método utilizado en la síntesis de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**114**): 0,068 g, 0,147 mmol.

Metanol: 0,7 ml.

NaOH 0,5 M: 0,3 ml, 0,15 mmol.

Rendimiento: 0,082 g (100 %) de **116**, como un sólido naranja.

Datos del compuesto **116**:

Punto de fusión: 168-170 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,06$ en DMSO): - 5,0.

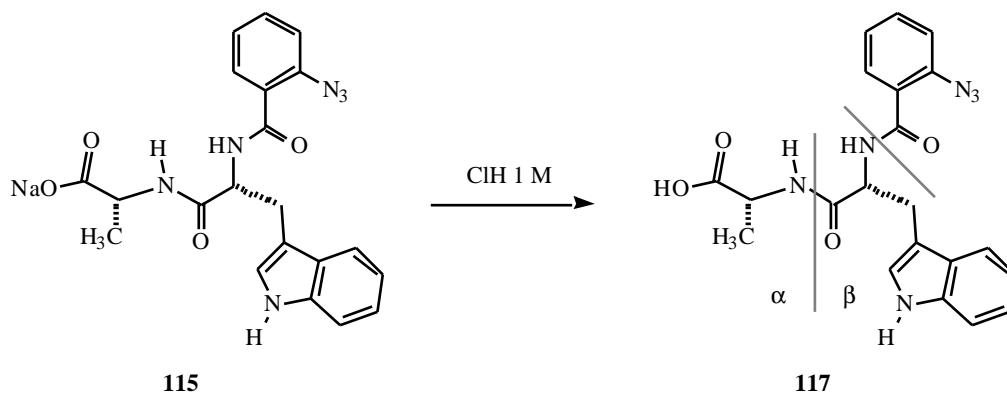
IR (KBr) ν : 3344,5 (NH); 2130,4 (N_3); 1651,2 (COONa); 1595,4 (CO) cm^{-1} .

1H -RMN (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 10,90 (s, 1H, NH indol); 8,69 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, NH_β); 7,60-7,15 (m, 7H, H-3',4',5',6',4,7, NH_α); 7,20 (s, 1H, H-2); 7,07-6,92 (m, 2H, H-5,6); 4,65-4,55 (m, 1H, H_β); 4,19-4,09 (m, 1H, H_α); 3,29-2,95 (m, 2H, CH_2 indol); 2,03-1,98 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$); 0,76 (d, 6H, $J = 6,8$ Hz, $CH(CH_3)_2$) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 173,81 (COONa); 171,54 (CO β); 165,08 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 136,76 (C $_2'$); 136,06 (C $_{7a}$); 131,08 (C $_4'$); 129,86 (C $_6'$); 127,49 (C $_{3a}$); 127,17 (C $_{3a}$); 124,18 (C $_5'$); 123,52 (C $_2$); 122,48 (C $_4$); 120,73 (C $_3'$); 118,15 (C $_5$); 117,32 (C $_6$); 111,32 (C $_7$); 110,45 (C $_3$); 59,31 (C $_{\alpha}$); 57,40 (C β); 32,97 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 26,65 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ indol); 19,55 y 17,84 (CH($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) $_2$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4\text{Na}$, M = 470:	C-58,72	H-4,93	N-17,86.
- Encontrado:	C-59,03	H-4,86	N-17,87.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINA (**117**).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **84**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**115**): 0,200 g, 0,452 mmol.

H₂O: 1 ml.

HCl 1 N: 0,5 ml, 0,5 mmol.

Rendimiento: 0,170 g (88 %) de **117**, como un producto blanco.

Datos del compuesto **117**:

Punto de fusión: 98-100 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,045$ en DMSO): + 46,6.

IR (KBr) ν : 3343,7 (NH); 2131,8 (N₃); 1728,4 (COOH); 1637,3 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 12,60 (sa, 1H, OH); 10,86 (s, 1H, NH indol); 8,39-8,33 (m, 2H, NH _{β} , NH _{α}); 7,65 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-6'); 7,53-7,01 (m, 6H, H-3',5',4',2,4,7); 7,07-6,92 (m, 2H, H-5,6); 4,80-4,72 (m, 1H, H _{β}); 4,30-4,24 (m, 1H, H _{α}); 3,34-3,01 (m, 2H, CH₂ indol); 1,32 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C _{α} CH₃) ppm.

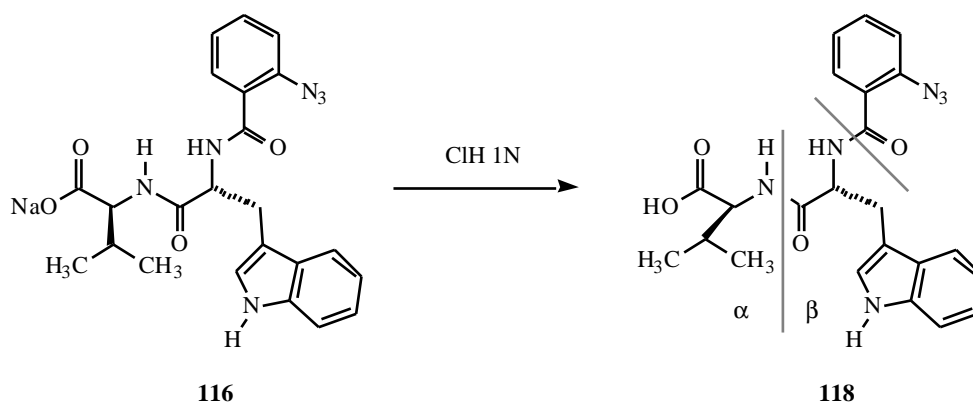
¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 175,86 (COOH); 172,83 (CO _{β}); 169,45 (COC₆H₄); 138,52 (C₂); 137,83 (C_{7a}); 133,55 (C₄); 131,84 (C₆); 129,19 (C_{3a}); 128,73 (C₁); 126,55

(C_{5'}); 125,77 (C₂); 122,61 (C₄); 121,27 (C_{3'}); 120,270 (C₅); 119,90 (C₆); 113,05 (C₇); 111,61 (C₃); 55,66 (C_β); 49,40 (C_α); 29,29 (CH₂ indol); 19,12 (C_αCH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₁ H ₂₀ N ₆ O ₄ , M = 442:	C-59,99	H-4,79	N-19,99.
- Encontrado:	C-59,64	H-4,94	N-19,87.

***N*-(*o*-AZIDOBENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-L-VALINA (**118**).**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **84**.

Datos de la reacción.

Compuesto de partida (**116**): 0,300 g, 0,638 mmol.

H₂O: 1,270 ml.

HCl 1 M: 0,638 ml, 0,638 mmol.

Rendimiento: 0,100 g (35 %) de **118**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **118**:

Punto de fusión: 102-104 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 0,02 en DMSO): +66,0.

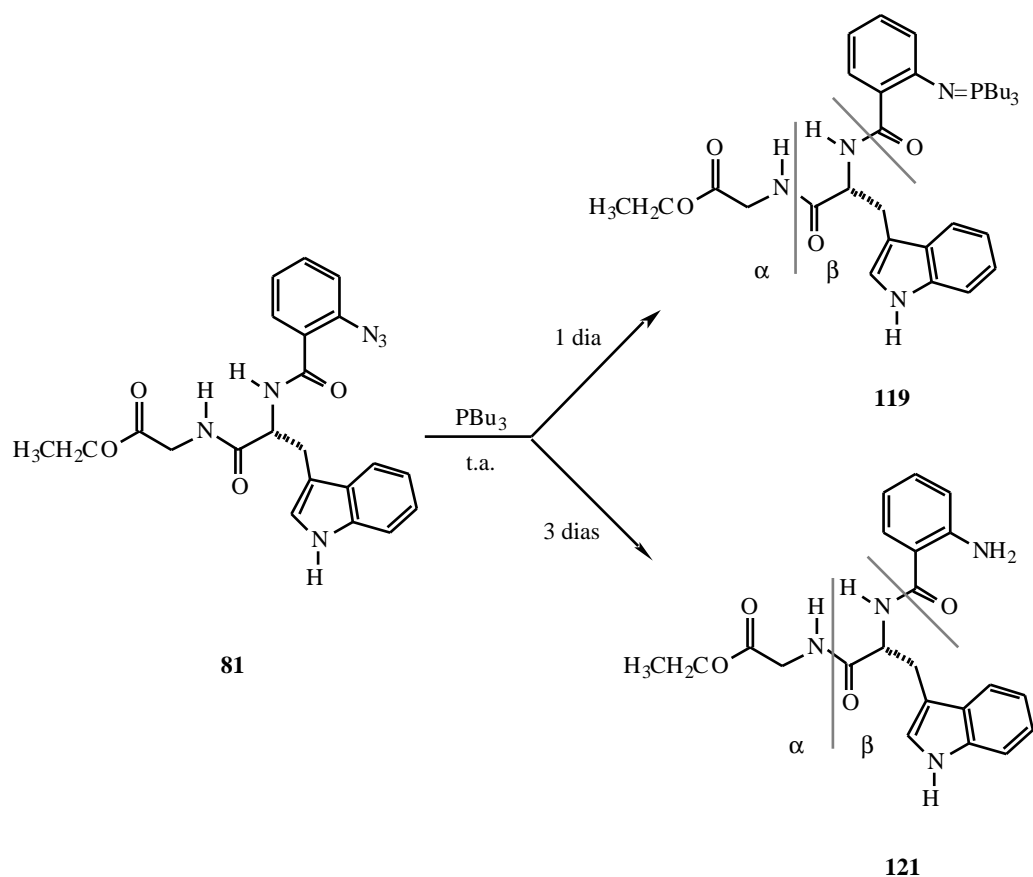
IR (KBr) *v*: 3335,1 (NH); 2131,8 (N₃); 1731,9 (COOH); 1638,0 (CONH) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 8,51 (s, 1H, NH indol); 8,05 (t, 1H, *J* = 6,2 Hz, NH _{α}); 7,93 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, NH _{β}); 7,58 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-6'); 7,35 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-5'); 7,30-6,97 (m, 7H, H-3',4',2,4,5,6,7); 5,22 (c, 1H, *J* = 7,2 Hz, H _{β}); 4,48-4,43 (m, 1H, H _{α}); 3,42-3,24 (m, 2H, CH₂ indol); 2,03-1,96 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,73 y 0,69 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, y d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₄ , M = 420:	C- 59,99	H- 4,79	N- 19,99.
Encontrado:	C- 59,17	H- 5,06	N- 19,65.

***N*-(*o*-TRIBUTILFOSFORANILILIDENAMINO)BENZOIL)-D-
TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (**119**) y *N*-(*o*-AMINO)BENZOIL)-D-
TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (**121**).**



Datos de la reacción que lleva a **119**:

Compuesto de partida (**81**): 1,580 g, 3,640 mmol.

PBu₃: 0,97 ml, 4 mmol.

Tiempo: 1 día.

Tolueno: 80 ml.

Rendimiento: 1,154 g (100 %) de **119** como un aceite.

Datos de la reacción que lleva a **121**:

Compuesto de partida (**81**): 1,35 g, 3,11 mmol.

PBu₃: 0,83 ml, 3,42 mmol.

Tiempo: 3 días.

Tolueno: 50 ml.

Rendimiento: 1,186 g (83 %) de **121** como cristales blancos.

Datos del compuesto **119**:

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,205$ en Cl_3CH): + 8,8.

IR (KBr) ν : 2958,4 (N=P); 1745,6 (COOEt); 1673,0 (CO β) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 12,27 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-3'); 8,78 (s, 1H, NH indol); 8,20 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, NH β); 7,57 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6'); 7,25-6,96 (m, 6H, H-4',4,5',6,7, NH α); 6,68 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-5); 6,47 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-2); 5,12 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, H β); 4,12-3,94 (m, 2H, H α); 3,89-3,81 (m, 2H, OCH $_2$ CH $_3$); 3,42-3,20 (m, 2H, CH $_2$ indol); 1,78-1,63 (m, 6H, P(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) $_3$); 1,24-1,08 (m, 15H, P(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) $_3$ y OCH $_2$ CH $_3$); 0,83-0,78 (m, 9H, P(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) $_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,93 (COOEt); 171,34 (CO β); 169,63 (CO C_6H_4); 148,91 (C $_2$); 136,23 (C $_{7a}$); 131,82 (C $_4$); 127,81 (C $_6$); 123,03 (C $_{3a}$); 122,72 (C $_5$); 121,71 (C $_2$); 119,15 (C $_4$); 118,74 (C $_3$); 117,28 (C $_5$); 116,62 (C $_6$); 115,30 (C $_1$); 111,29 (C $_7$); 110,08 (C $_3$); 61,23 (OCH $_2$ CH $_3$); 53,83 (C β); 41,45 (C α); 25,48 (CH $_2$ indol); 24,46, 23,99 y 23,66 (P(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) $_3$); 14,13 (OCH $_2$ CH $_3$); 13,62 (P(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$) $_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$, $M = 594$:	C-66,65	H-7,97	N-9,42.
- Encontrado:	C-65,87	H-7,09	N-8,91.

Datos del compuesto **121**:

Punto de fusión: 103-105 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,065$ en Cl_3CH): - 7,69.

IR (KBr) ν : 3344,1 (NH); 1742,0 (COOEt); 1639,4 (CO) cm^{-1} .

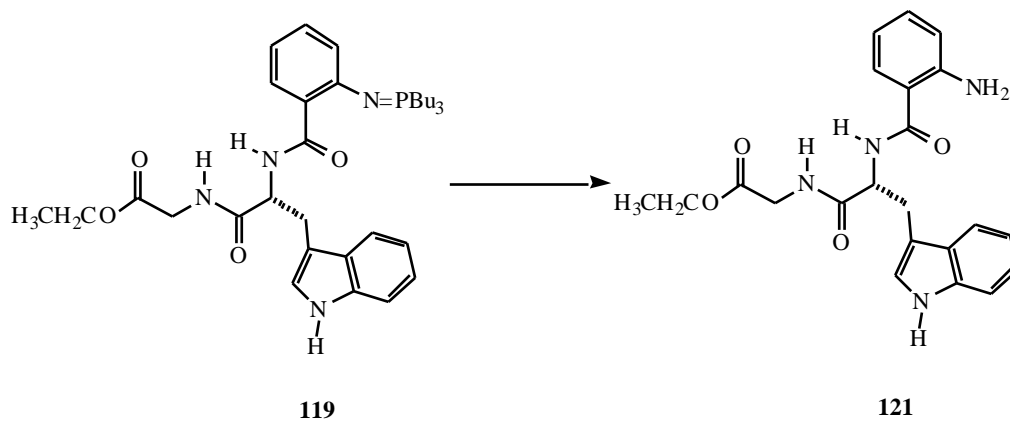
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,58 (s, 1H, NH indol); 7,65 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, NH β); 7,30-7,22 (m, 2H, H-3',6'); 7,15-7,03 (m, 4H, H-4',5',6,7); 6,92 (d, 1H, $J = 7,3$

Hz, H-4); 6,67 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, NH_α); 6,57 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-2); 6,48 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz, H-5); 5,45 (sa, 2H, NH_2); 4,90 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, H_β); 4,06 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,84 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz, H_α); 3,38 (dd , 1H, $J = 5,9$ Hz y $J = 14,5$ Hz, CH_2 indol); 3,25 (dd , 1H, $J = 7,1$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH_2 indol); 1,17 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,44 (COOEt); 171,36 (CO_β); 169,78 (COC_6H_4); 148,89 ($\text{C}_{2'}$); 136,37 (C_{7a}); 132,57 ($\text{C}_{4'}$); 128,32 ($\text{C}_{6'}$); 127,84 (C_{3a}); 123,73 ($\text{C}_{5'}$); 121,71 (C_2); 119,40 (C_4); 118,60 ($\text{C}_{3'}$); 117,27 (C_5); 116,54 (C_6); 115,24 ($\text{C}_{1'}$); 111,56 (C_7); 110,10 (C_3); 60,50 (OCH_2CH_3); 54,10 (C_β); 41,42 (C_α); 30,36 (CH_2 indol); 14,22 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

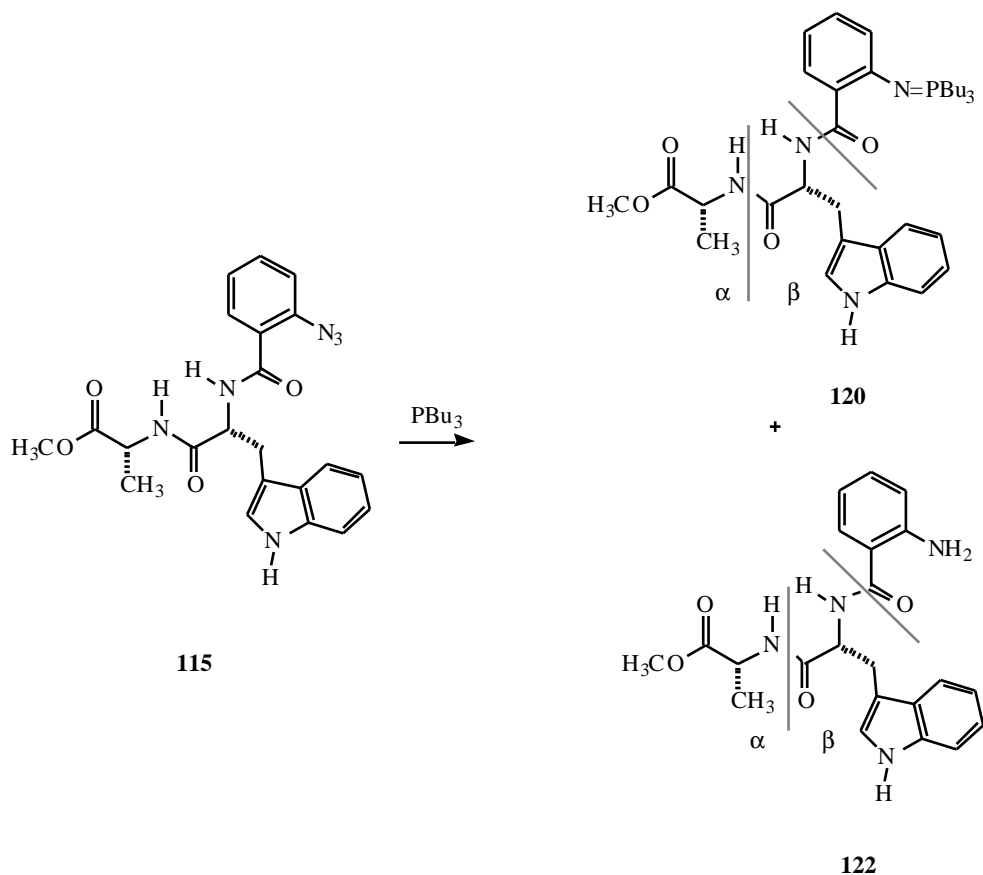
- Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$, M = 408:	C-64,29	H-5,92	N-13,72.
- Encontrado:	C-64,11	H-6,08	N-13,39.

***N*-(*o*-AMINOENZOIL)-D-TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (**121**).**

Una disolución de **119** (1,178 g, 1,980 mmol) en xileno (60 ml) se pone a reflujo durante 48 horas. Pasado este tiempo se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/metanol (6:1).

Rendimiento, 0,802 g (99 %), del compuesto **121**.

***N*-(*o*-**t**RIBUTILFOSFORANILIDENAMINO BENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO (**120**) y *N*-(*o*-AMINO BENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO (**122**).**



Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**115**): 0,138 g, 0,318 mmol.

PBu_3 : 0,084 ml, 0,349 mmol.

Tiempo: 16 horas.

Tolueno: 20 ml.

Rendimiento: 0,055 g (30 %) de **120**, como un aceite y 0,024 g (20 %) de **122** como un sólido marrón.

Datos del compuesto **120**:

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,03$ en Cl_3CH): + 40,0.

IR (KBr) ν : 2957,5 (N=P); 1742,2 (COOCH₃); 1672,5 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 12,16 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3'); 8,25 (s, 2H, NH indol, H-6'); 7,60 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, NH β); 7,36-7,01 (m, 6H, H-4',4,5',6,7, NH α); 6,72 (t, 1 H, $J = 7,4$ Hz, H-5); 6,48 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2); 5,04 (c, 1H, $J = 7,3$ Hz, H β); 4,43 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H α); 3,60 (s, 1H, OCH₃); 3,43-3,21 (m, 2H, CH₂ indol); 1,87-1,70 (m, 6H, P(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃); 1,31-1,21 (m, 15H, P(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃ y C α CH₃); 0,87-0,82 (m, 9H, P(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ppm.

¹³C-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 172,85 (COOCH₃); 171,96 (CO β); 168,47 (COC₆H₄); 150,06 (C_{2'}); 135,94 (C_{7a}); 131,45 (C_{4'}); 127,63 (C_{6'}); 122,80 (C_{3a}); 122,452 (C_{5'}); 121,65 (C₂); 120,11 (C₄, 3'); 119,14 (C₅); 118,73 (C₆); 116,45 (C_{1'}); 111,82 (C₇); 110,86 (C₃); 53,60 (OCH₃); 52,11 (C α); 48,04 (C β); 27,19 (CH₂ indol); 25,46, 24,46 y 23,66 (P(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃); 18,07 (C α CH₃); 13,45 (P(CH₂CH₂CH₂CH₃)₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₃₄ H ₄₉ N ₄ O ₄ P, M = 608:	C-67,08	H-8,11	N-9,20.
- Encontrado:	C-66,92	H-7,60	N-8,84.

Datos del compuesto 122:

Punto de fusión: 87-89 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,065$ en Cl₃CH): + 20,0.

IR (KBr) ν : 3335,9 (NH); 1733,1 (COOCH₃); 1632,8 (CO) cm⁻¹.

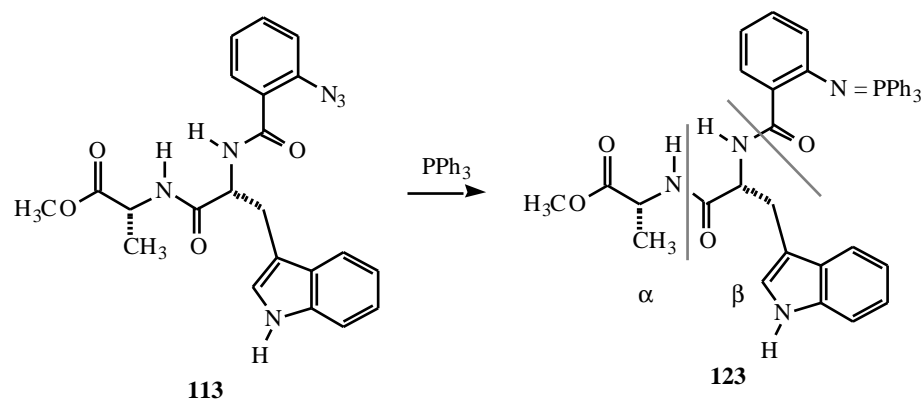
¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,22 (s, 1H, NH indol); 7,75 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, NH β); 7,35 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3'); 7,25-7,08 (m, 5H, H-4',5',6',6,7); 6,89 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-4); 6,60 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2); 6,56 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz, H-5); 6,32 (d, 1H, $J = 6,5$ Hz, NH α); 5,52 (sa, 2H, NH₂); 4,89-4,82 (m, 1H, H β); 4,48-4,37 (m, 1H, H α); 3,64 (s, 3H, OCH₃); 3,45 (dd, 2H, $J = 4,9$ Hz y $J = 14,2$ Hz, CH₂ indol); 3,21 (dd, 1H, $J = 8,0$ Hz y $J = 14,5$ Hz, CH₂ indol); 1,28 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz, C α CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 172,72 ($\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$); 170,86 ($\text{CO}\underline{\beta}$); 168,89 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 148,76 (C_2'); 136,13 (C_{7a}); 132,50 (C_4'); 127,44 (C_6'); 127,34 (C_{3a}); 123,31 (C_5'); 122,19 (C_2); 119,72 (C_4); 118,84 (C_3'); 117,16 (C_5); 116,52 (C_6); 115,08 (C_1'); 111,14 (C_7); 110,54 (C_3); 53,75 ($\text{C}\underline{\beta}$); 41,42 (C_α); 48,16 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 28,30 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ indol); 18,14 ($\text{C}_\alpha\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$, M = 408:	C-64,29	H-5,92	N-13,72.
Encontrado:	C-64,01	H-5,48	N-13,39.

***N*-(*o*-TRIFENILFOSFORANILIDENAMINO BENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO (**123**).**



A una disolución del tripéptido **113** (0,111 g, 0,255 mmol) en tolueno seco (25 ml) se le añade gota a gota bajo atmosfera de argon trifenilfosfina (0,080 g, 0,307 ml) y se agita 16 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se concentra. Para purificación cromatográfica se eluye primero con éter de petróleo para eliminar la tributilfosfina excedente y luego con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento, 0,074 g (43 %) del compuesto **123**.

Punto de fusión: 90-92 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,08$ en Cl_3CH): + 20,0.

IR (KBr) ν : 30561 (N=P); 1739,3 (COOCH_3); 1672,2 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 11,91 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3'); 8,25 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-6'); 7,98 (s, 1H, NH_β); 7,68-6,83 (m, 21H, H-4',4,5,6,7, NH_α , 3 Ph_3); 6,68 (t, 1 H, $J = 7,1$ Hz, H-5); 6,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2); 5,09-4,95 (m, 1H, H_β); 4,43-4,35 (m, 1H, H_α); 3,62 (s, 1H, OCH_3); 3,23 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz y $J = 8,7$ Hz, CH_2 indol); 2,82 (dd, 1H, $J = 5,0$ Hz y $J = 8,7$ Hz, CH_2 indol); 1,23 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz, $\text{C}_\beta\text{CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 173,24 (COOCH_3); 172,31 (CO_β); 168,75 (COC_6H_4); 150,65 (C_2); 135,98 (C_{7a}); 132,67 (C_4'); 131,32-128,72 (3 C_6H_5); 128,53 (C_6'); 128,19

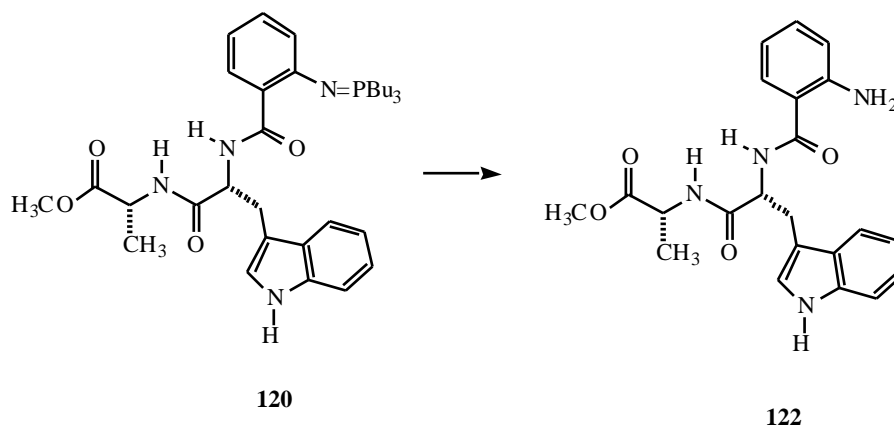
(C_{3a}); 127,81 (C_{5'}); 122,78 (C₂); 122,58 (C₄); 121,68 (C_{3'}); 119,15 (C_{1'}); 118,96 (C₅); 117,56 (C₆); 112,03 (C₇); 110,95 (C₃); 53,83 (OCH₃); 52,33 (C_β); 48,36 (C_α); 26,16 (CH₂ indol); 17,95 (C_αCH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₄₀ H ₃₇ N ₄ O ₄ P, M = 668:	C-71,84	H-5,58	N-8,38.
- Encontrado:	C-71,66	H-5,02	N-7,75.

***N*-(*o*-AMINO BENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINATO DE METILO (122).**

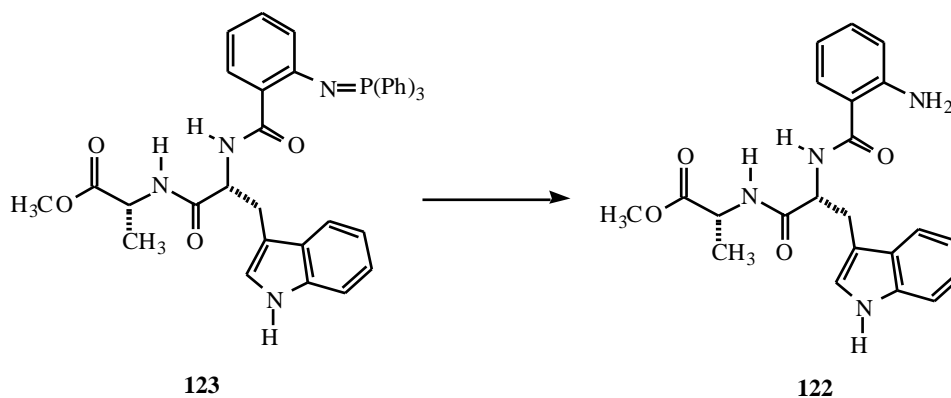
Método A: HIDRÓLISIS DE 120.



Una disolución de **120** (0,046 g, 0,075 mmol) en xileno (20 ml) se calienta a reflujo durante 52 horas. Pasado este tiempo se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/metanol (8:1).

Rendimiento, 0,006 g (19 %) de **122**.

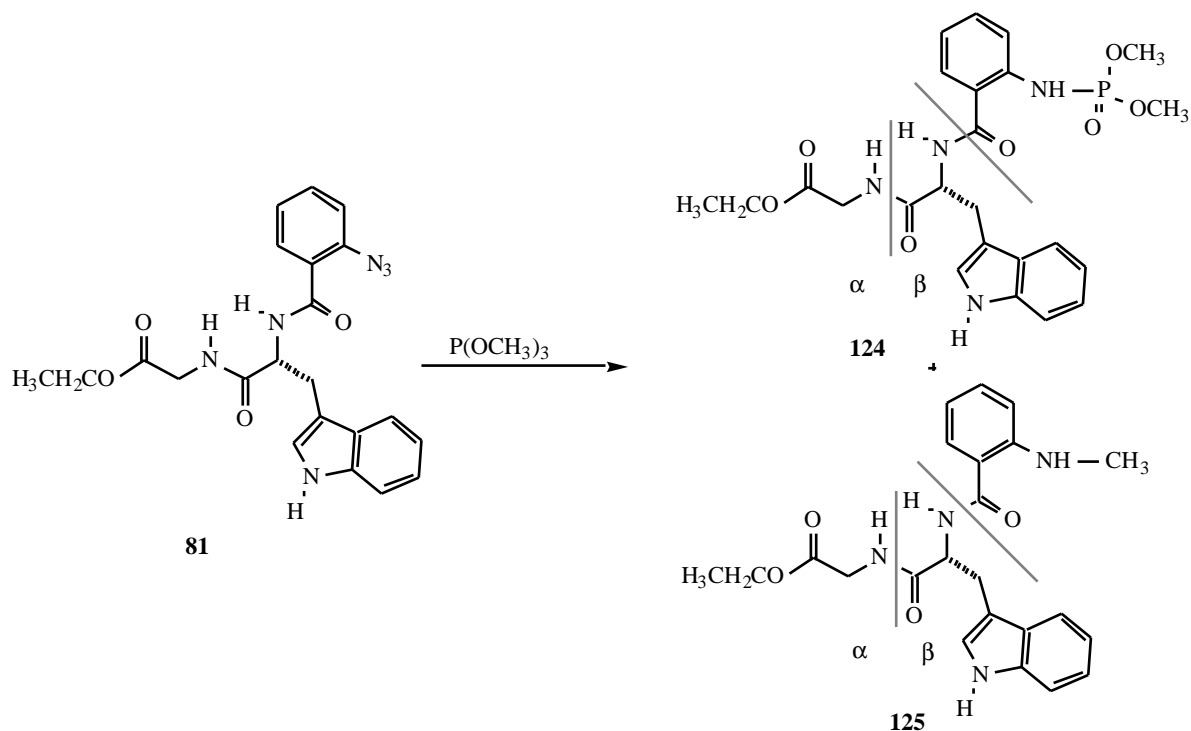
Método B: HIDRÓLISIS DE 123.



Una disolución del iluro **123** (0,670 g, 0,100 mmol) en xileno (40 ml) se pone a reflujo durante 48 horas. Pasado este tiempo se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento, 0,010 g (24 %) del compuesto **122**.

***N*-[2-(DIMETILFOSFORAMIDOBENZOIL)]-D-TRIPTOFANIL
GLICINATO DE ETILO (**124**) y *N*-[2-(METILAMINOBENZOIL)]-D-
TRIPTOFANILGLICINATO DE ETILO (**125**).**



Una disolución del tripéptido **81** (0,121 g, 0,278 mmol) y fosfito de trimetilo (0,069 ml, 0,557 mmol) en xileno seco (10 ml) se pone a reflujo (140 °C) durante 48 horas. Pasado este tiempo se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:2).

Rendimiento, 0,012 g (8 %) de **124** como un aceite y 0,022 g (19 %) de **125** como un sólido blanco.

Datos del compuesto 124:

IR (KBr) ν : 3295,7 (NH-P); 1744,8 (COOEt); 1670,3 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 9,45 (d, 1H $J = 10,9$ Hz, H-3'); 8,29 (s, 1H, NH indol); 7,72 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-6); 7,36-6,81 (m, 9H, H-4',5',6',4,2,5,7, NH_β , NH_α); 6,27 (sa, 1H, NH_α); 4,90-4,85 (m, 1H, H_β); 4,21-4,07 (m, 2H, OCH_2CH_3); 3,91-3,87 (m, 2H, H_α); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 3,20 (dd, 1H, $J = 5,5$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH_2 indol); 2,95 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH_2 indol); 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

MS m/e, % (EI): 516 (M^+ , 3 %); 284 (17 %, M^+ - indolilmetileno - α); 228 (64 %, $\text{COC}_6\text{H}_4\text{NHPO}_3(\text{CH}_3)_2$), 130 (100%, indolilmetileno).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$, $M = 516$:	C-55,81	H-5,66	N-10,85.
Encontrado:	C-54,59	H-5,26	N-09,61.

Datos del compuesto **125**:

Punto de fusión: 79-81 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,03$ en Cl_3CH): + 60,0.

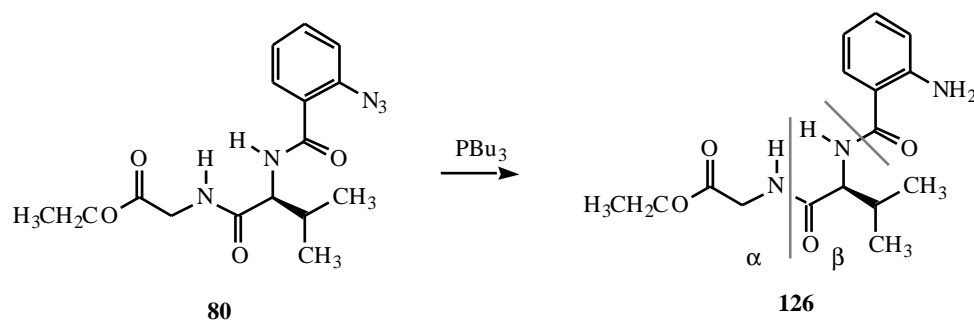
IR (KBr) ν : 3286,5 (NH); 1742,8 (COOEt); 1656,4 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 10,17 (s, 1H, NH indol); 8,17 (s, 1H, NHCH_3); 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, $\text{NH}\beta$); 7,36-7,08 (m, 6H, H-4',5',6',4,6,7); 6,77 (d, 1H, $J = 7$ Hz, H-3'); 6,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2); 6,47 (t, 1 H, $J = 7,12$ Hz, H-5); 6,33 (sa, 1H, $\text{NH}\alpha$); 4,88 (c, 1H, $J = 7,3$ Hz, $\text{H}\beta$); 4,12 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,91-3,87 (m, 2H, $\text{H}\alpha$); 3,44 (dd, 1H, $J = 5,5$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH_2 indol); 3,24 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz y $J = 14,6$ Hz, CH_2 indol); 2,82 (s, 3H, NHCH_3); 1,17 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 171,78 (COOEt); 170,36 ($\text{CO}\beta$); 169,98 (COC_6H_4); 150,13 (C_2); 136,87 (C_{7a}); 133,34 ($\text{C}_{4'}$); 127,71 ($\text{C}_{6'}$); 127,44 (C_{3a}); 123,13 ($\text{C}_{5'}$); 122,49 (C_2); 119,98 (C_4); 118,94 ($\text{C}_{3'}$); 117,37 (C_5); 116,76 (C_6); 114,45 ($\text{C}_{1'}$); 111,41 (C_7); 110,33 (C_3); 61,59 (OCH_2CH_3); 53,94 ($\text{C}\beta$); 41,51 ($\text{C}\alpha$); 29,80 (NHCH_3); 28,16 (CH_2 indol); 14,18 (OCH_2CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$, $M = 422$:	C-65,39	H-6,20	N-13,26.
Encontrado:	C-64,68	H-6,89	N-12,55.

***N*-(*o*-AMINOBOZOIL)-L-VALILGLICINATO DE ETILO (**126**).**

Se usa el método utilizado en la síntesis de **119** y **121**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**80**): 1,670 g, 4,810 mmol.

PBu₃: 1,2 ml, 4,9 mmol.

Tiempo: 1 semana.

Tolueno: 100 ml.

Rendimiento: 1,407 g (91 %) de **126** como cristales blancos.

Datos del compuesto **126**:

Punto de fusión: 163-165 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ (*c* = 0,06 en DMSO): - 8,3.

IR (KBr) *v*: 3422,8 (NH); 3281,9 (NH₂); 1758,3 (COOEt); 1660,9 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 8,43 (sa, 1H, NH _{α}); 7,94 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz, NH _{β}); 7,55 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H-6); 7,13 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-5); 6,67 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-3); 6,51 (t, 1H, *J* = 7,0 Hz, H-4); 6,30 (s, 2H, NH₂); 4,27 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz, H _{β}); 4,06 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,94 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz y *J* = 17,3 Hz, H _{α}); 3,73 (dd, 1H, *J* = 5,8 Hz y *J* = 17,3 Hz, H _{α}); 2,12-2,03 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,16 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 0,92 (d, 6H, *J* = 6,4 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

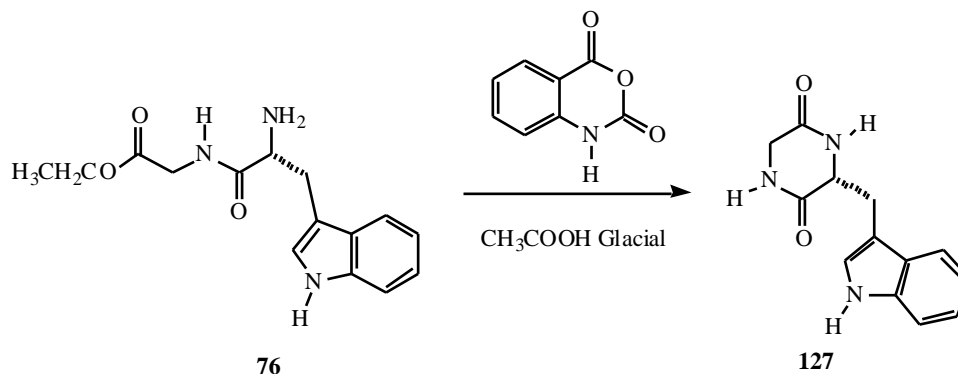
¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 171,81 (COOEt); 169,65 (CO _{β}); 168,66 (COC₆H₄); 149,45 (C₂); 131,74 (C₄); 128,47 (C₆); 116,14 (C₅); 114,55 (C₁); 114,51 (C₃); 60,32

(OCH₂CH₃); 58,24 (C_β); 40,64 (C_α); 30,03 (CH(CH₃)₂); 19,23 y 18,27 (CH(CH₃)₂); 13,97 (OCH₂CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄ , M = 321:	C-59,80	H-7,21	N-13,07.
Encontrado:	C-60,02	H-7,36	N-12,89.

REACCIÓN DEL COMPUESTO 76 CON ANHÍDRIDO ISATOICO: (3R)-3-TRIPTOFANIL-2,5-PIPERAZINADIONA (127).



Una disolución de **76** (0,016 g, 0,055 mmol) en ácido acético glacial (2 ml) se trata con anhídrido isatoico (0,009 g, 0,055 mmol) y calienta lentamente hasta alcanzar 80 grados, y se deja a esa temperatura durante tres horas. Transcurrido este tiempo se basifica con amoníaco y se extrae con acetato de etilo.

Rendimiento, 0,012 g (92 %) de **127** como un sólido blanco.⁴

Punto de fusión: > 350 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,04$ en DMSO): - 80,0.

IR (KBr) ν : 3408,4 (NH); 3187,3 (NH); 1664,3 (CONH) cm^{-1} .

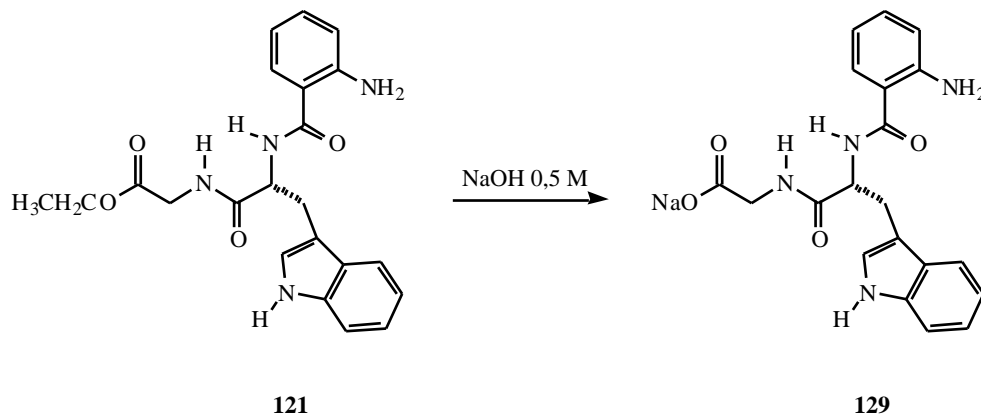
¹H-RMN (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 10,93 (s, 1H, NH indol); 8,11 (s, 1H, H-1); 7,76 (s, 1H, H-4); 7,52 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7'); 7,31 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H-4'); 7,04-6,90 (m, 3H, H-2',5',6'); 4,03-3,97 (m, 1H, H-3); 3,24-2,71 (m, 4H, CH_2 indol y H-6) ppm.

¹³C-RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 169,74 (C₂); 167,47 (C₅); 137,71 (C_{7a'}); 129,27 (C_{3a'}); 126,38 (C_{2'}); 122,68 (C_{4'}); 120,48 (C_{6'}); 120,22 (C_{5'}); 112,96 (C_{7'}); 110,13 (C_{3'}); 57,22 (CH_2 indol); 45,62 (C₆); 30,95 (C₃) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ , M = 243 :	C- 64,19	H- 5,39	N- 17,27.
Encontrado:	C- 64,02	H- 5,37	N- 16,96.

⁴ En ausencia de anhídrido isatoico se obtiene resultado similar.

***N*-(*o*-AMINOBOZIL)-D-TRIPTOFANILGLICINATO DE SODIO (**129**).**

Se usa el método empleado en la obtención de **86**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**121**): 0,054 g, 0,132 mmol.

Metanol: 0,7 ml.

NaOH 0,5 M: 0,26 ml, 0,132 mmol.

Rendimiento: 0,056 g (100 %) de **129** como un sólido marrón.

Datos del compuesto **129**:

Punto de fusión: 251-253 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,05$ en DMSO): + 4,0.

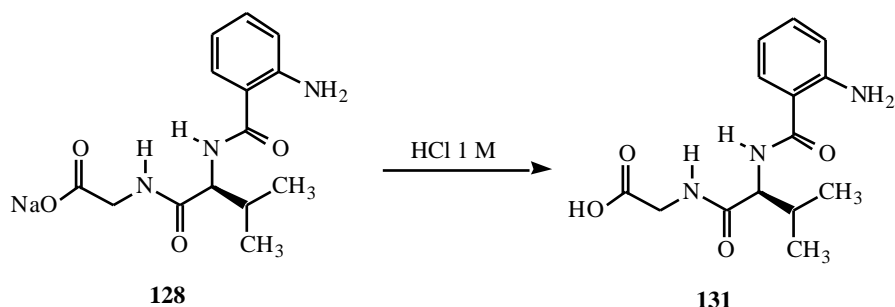
IR (KBr) ν : 3411,1 (NH); 3171,8 (NH₂); 1729,0 (COONa); 1644,4 (CO) cm⁻¹.

¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 10,79 (s, 1H, NH indol); 8,38 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, NH $_{\beta}$); 7,59 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3'); 7,50-7,44 (m, 2H, H-4,6'); 7,28 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7); 7,15-6,92 (m, 4H, H-5,6,4',5'); 6,62 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-2); 6,45 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, NH $_{\alpha}$); 6,31 (sa, 2H, NH₂); 4,62-4,59 (m, 1H, H $_{\beta}$); 3,69 (d, 2H, $J = 6,5$ Hz, H $_{\alpha}$); 3,30-3,02 (2 dd, 2H, superpuestos con la señal del agua, CH₂ indol) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 171,26 (COONa); 170,74 (CO $_{\beta}$); 168,68 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 149,64 (C $_2$); 136,01 (C $_{7a}$); 131,76 (C $_4'$); 128,31 (C $_6'$); 127,19 (C $_{3a}$); 123,41 (C $_5'$); 120,72 (C $_2$); 118,24 (C $_4$); 118,12 (C $_3'$); 116,20 (C $_5$); 114,30 (C $_{6^*}$); 113,98 (C $_1'$); 111,29 (C $_7$); 110,85 (C $_3$); 54,06 ($\underline{\text{C}}_{\beta}$); 43,97 ($\underline{\text{C}}_{\alpha}$); 27,11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ indol) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C $_{20}$ H $_{19}$ N $_4$ O $_4$ Na, M = 402:	C-59,70	H-4,76	N-13,93.
Encontrado:	C-58,70	H-5,09	N-13,43.

***N*-(*o*-AMINO BENZOIL)-L-VALILGLICINA (131).**

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **84**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**128**): 0,950 g, 3,016 mmol.

H₂O: 6 ml.

HCl 1 M: 3,016 ml, 3,016 mmol.

Rendimiento: 0,872 g (85 %), de **131** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **131**:

Punto de fusión: 101-103 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,05$ en DMSO): - 100,0.

IR (KBr) ν : 3445,3 (NH); 3355,2 (NH₂); 1739,4 (COOH); 1637,4 (CO) cm⁻¹.

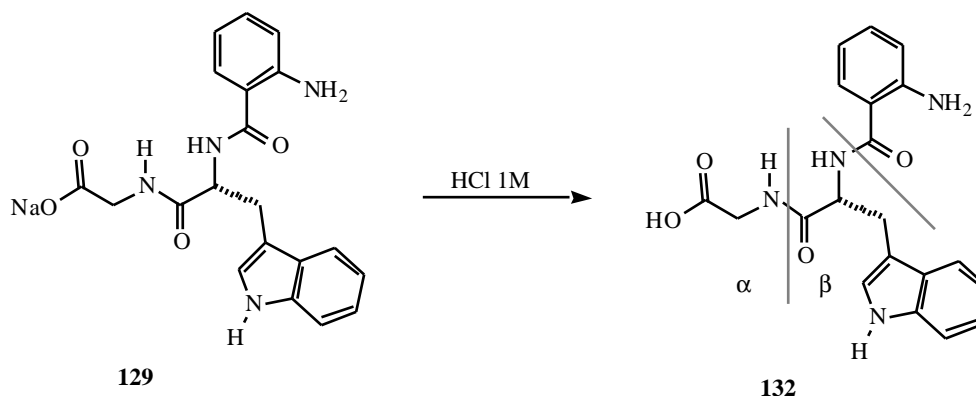
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 8,10 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, NH β); 7,67 (sa, 1H, NH α); 7,55 (d, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-6); 7,12 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-5); 6,70 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-3); 6,50 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 6,29 (s, 2H, NH₂); 4,23 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H β); 3,46 (d, 2H, $J = 4,6$ Hz, H β); 2,19-2,07 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,89 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 171,63 (COOH); 170,48 (CO β); 168,71 (COC₆H₅); 149,45 (C₂); 131,68 (C₄); 128,46 (C₆); 116,13 (C₅); 114,65 (C₁); 114,46 (C₃); 58,65 (C β); 43,18 (C α); 29,87 (CH(CH₃)₂); 19,43 y 18,77 (CH(CH₃)₂) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₄ , M = 293:	C-57,33	H-6,53	N-14,33.
Encontrado:	C-56,94	H-6,58	N-14,25.

***N*-(*o*-AMINOBEZOIL)-D-TRIPTOFANILGLICINA (**132**).**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **84**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**129**): 0,054 g, 0,134 mmol.

H₂O: 0,3 ml.

HCl 1 M: 0,134 ml, 0,134 mmol.

Rendimiento: 0,030 g (59 %) de **132** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **132**:

Punto de fusión: 148-150 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ (*c* = 0,05 en DMSO): + 26,0.

IR (KBr) ν : 3418,4 (NH); 3297,3 (NH₂); 1739,8 (COOH); 1649,5 (CO) cm⁻¹.

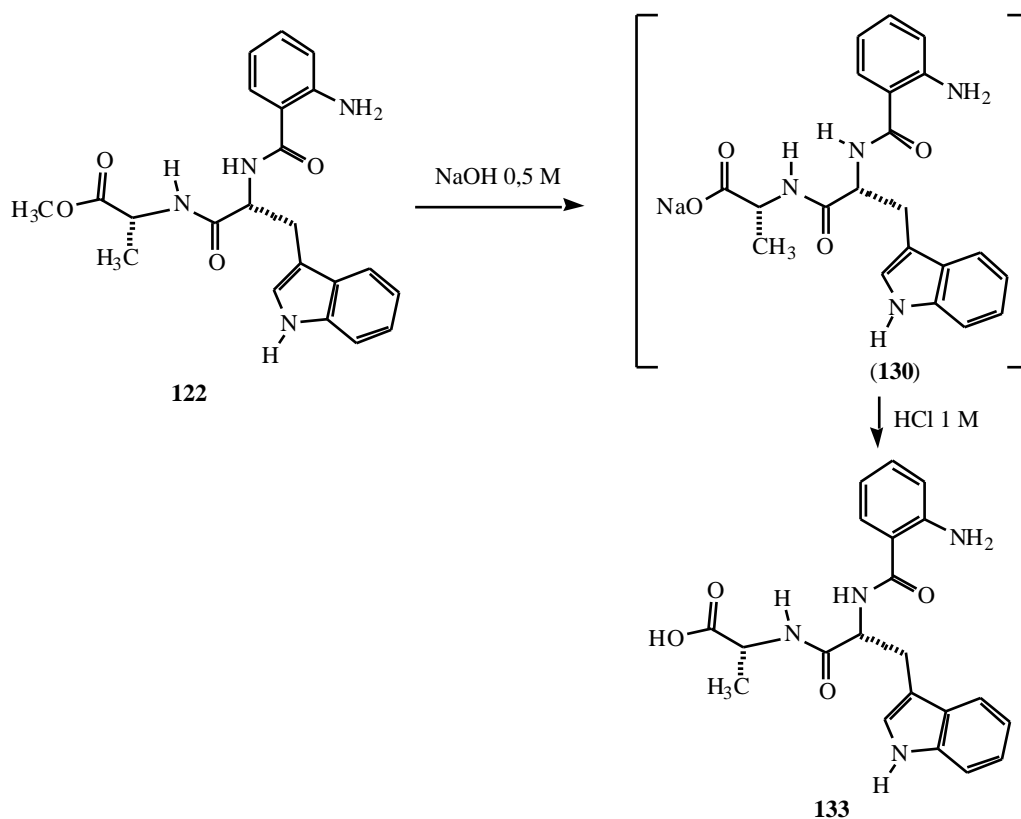
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 12,54 (sa, 1H, OH); 10,78 (sa, 1H, NH indol); 8,39 (sa, 1H, NH_β); 8,15 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, NH_α); 7,67 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz, H-3'); 7,47 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-6'); 7,29 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-4); 7,09-6,96 (m, 4H, H-7,6,4',5'); 6,62 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-2); 6,47 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, H-5); 6,32 (sa, 2H, NH₂); 4,74-4,68 (m, 1H, H_β); 3,83-3,77 (m, 2H, H_α); 3,25-3,03 (2 dd, 2H, superpuestos con la señal del agua, CH₂ indol) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 172,35 (COOH); 171,90 (CO β); 168,59 ($\underline{\text{C}}\text{OC}_6\text{H}_4$); 149,62 (C $_2'$); 135,98 (C $_{7a}$); 131,75 (C $_4'$); 128,37 (C $_6'$); 127,18 (C $_{3a}$); 123,64 (C $_5'$); 120,78 (C $_2$); 118,39 (C $_4$); 118,12 (C $_3'$); 116,17 (C $_5$); 114,28 (C $_6$); 114,01 (C $_1'$); 111,25 (C $_7$); 110,51 (C $_3$); 53,51 (C β); 40,75 (C α); 27,35 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ indol) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para C $_{20}$ H $_{20}$ N $_4$ O $_4$, M = 380:	C-63,15	H-5,30	N-14,73.
Encontrado:	C-62,94	H-5,56	N-14,56.

***N*-(*o*-AMINOENZOIL)-D-TRIPTOFANIL-D-ALANINA (133).**



Se usa el método empleado para la obtención de **86**.

Datos de la reacción.

Compuesto de partida (**122**): 0,036 g, 0,088 mmol.

Metanol: 0,441 ml.

NaOH 0,5 M: 0,176 ml, 0,088 mmol.

Rendimiento: 0,026 g (100 %) de *N*-(*o*-aminobenzoyl)-D-tryptofanil-D-alaninato de sodio (**130**) como un sólido marrón, el cual sin caracterizar se utilizó para la obtención del compuesto **133**, utilizando el método descrito en la obtención de **84**:

Compuesto de partida (**130**): 0,026 g, 0,062 mmol.

H₂O: 0,125 ml.

HCl 1 M: 0,062 ml, 0,062 mmol.

Rendimiento: 0,018 g (66,6 %) de **133** como un sólido marrón.

Datos del compuesto 133:

Punto de fusión: 104-106 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,035$ en DMSO): - 17,1.

IR (KBr) ν : 3418,1 (NH); 1718,6 (COOH); 1651,5 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 12,57 (sa, 1H, OH); 10,78 (s, 1H, NH indol); 8,42 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{NH}\beta$); 8,09 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{NH}\alpha$); 7,72 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-3'); 7,42 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6'); 7,29 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-4); 7,11-6,96 (m, 4H, H-4',5',6,7); 6,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-2); 6,47 (t, 1 H, $J = 7,2$ Hz, H-5); 6,29 (sa, 2H, NH_2); 4,85-4,65 (m, 1H, $\text{H}\beta$); 4,28-4,23 (m, 1H, $\text{H}\alpha$); 3,34-3,10 (dd superpuesto con la señal del agua, 2H, CH_2 indol); 1,32 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}\beta\text{CH}_3$) ppm.

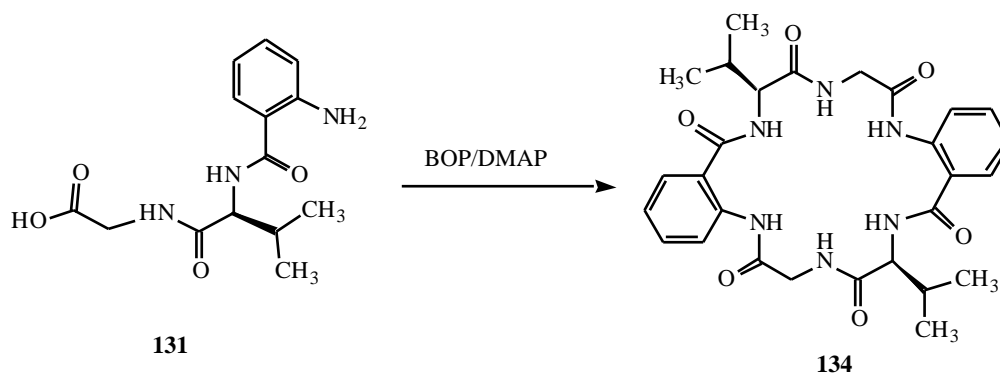
$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 174,11 (COOH); 171,81 ($\text{CO}\beta$); 165,60 (COC_6H_4); 149,54 (C_2'); 135,98 (C_{7a}); 131,72 (C_4'); 128,33 (C_6'); 127,22 (C_{3a}); 123,76 (C_5'); 120,78 (C_2); 118,55 (C_4); 118,07 (C_3'); 116,16 (C_5); 114,30 (C_6); 114,16 (C_1'); 111,24 (C_7); 110,45 (C_3); 53,39 ($\text{C}\beta$); 47,59 ($\text{C}\alpha$); 28,60 (CH_2 indol); 17,20 ($\text{C}\beta\text{CH}_3$) ppm.

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$, $M = 394$:	C-63,95	H-5,62	N-14,20.
Encontrado:	C-63,62	H-5,66	N-13,76.

**OBTENCIÓN DE CICLO-(GLY-ANTRANÍLICO-L-VAL-GLY-
ANTRANÍLICO-L-VAL) 134.**

Método A: USO DE BOP COMO REACTIVO DE ACOPLAMIENTO.



A una disolución de hexafluorofosfato de BOP (1,510 g, 3,346 mmol) y DMAP (0,543 g, 4,466 mmol) en THF seco (100 ml), mantenida a 0° C durante treinta minutos, se le añade lentamente otra disolución de **131** (0,100 g, 0,343 mmol) en THF seco (20 ml). La reacción se agita a 0° C durante 3 h, y a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtra y el líquido filtrado se concentra hasta mitad de volumen y se vierte sobre un sistema bifásico de acetato de etilo-agua. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:2), seguida de lavado con cloroformo.

Rendimiento: 0,041 g, 44 % de **134** como un sólido blanco.

Punto de fusión: 289-291 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,010$ en DMSO): + 120,0.

IR (KBr) ν : 3300,8 (NH); 1681,1 y 1630,8 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 11,90 (sa, 2H, $\text{NH}\underline{\text{C}}_6\text{H}_4$); 8,88 (ta, 2H, $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$); 8,64 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $\text{NH}\underline{\text{C}}\text{H}$); 8,38 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-6); 7,97 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz, H-3); 7,51 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-5); 7,15 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-4); 5,29-5,23 (m, 2H,

$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,85-3,80 (m, 4H, $\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$); 2,48-2,43 (dd superpuesto con la señal del agua, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$); 0,95 y 0,89 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$ y d, 6H, $J = 6,6$ Hz, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$) ppm.

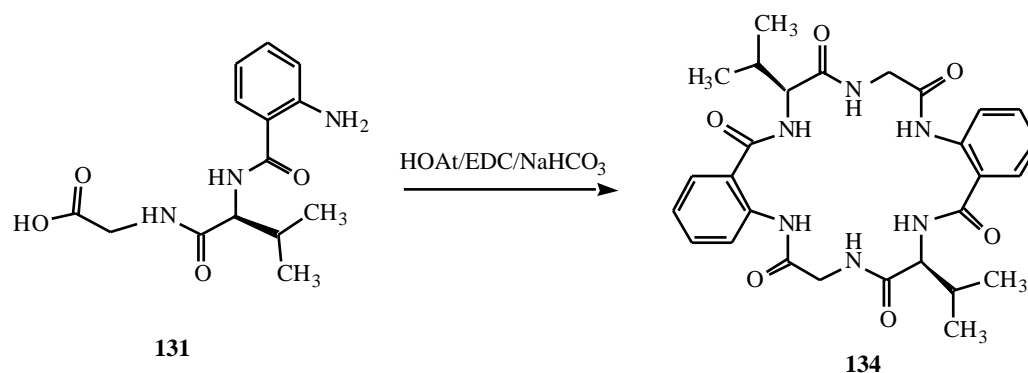
^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 125 MHz) δ : 175,66 (CO-Ar); 172,64 (2 CONH); 143,05 (C_2); 136,66 (C_4); 132,20 (C_6); 126,79 (C_5); 123,72 (C_1); 123,32 (C_3); 60,69 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ -iPr); 48,18 (CH_2); 34,45 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$); 24,00 y 21,09 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$)

MS m/e (ESI): 573,5 (M^+ , 100%).

Análisis elemental (%):

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$, $M = 550,5$:	C-61,08	H-6,22	N-15,26.
Encontrado:	C-60,82	H-6,59	N-14,88.

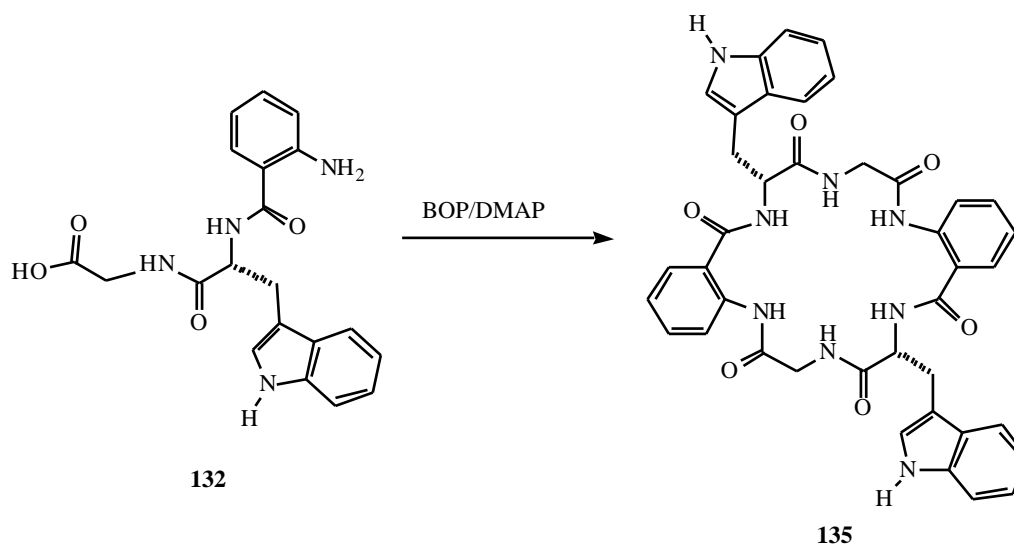
Método B: USO DE HOAt COMO REACTIVO DE ACOPLAMIENTO.



A una disolución de **131** (0,100 g, 0,343 mmol) en DMF seca (25 ml) bajo atmósfera de argón a 0 °C se añade NaHCO_3 sólido (0,058 g, 0,687 mmol), HOAt (0,098 g, 0,687 mmol) y EDC (0,135 g, 0,687 mmol). La suspensión se agita a la misma temperatura durante 3 h. Pasado este tiempo, se diluye con cloroformo (25 ml) y se lava con HCl 1 M, luego con NaHCO_3 1 M y finalmente con agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,030 g, 32 % de **134**.

**OBTENCIÓN DE CICLO-(GLY-ANTRANÍLICO-D-TRP-GLY-
ANTRANÍLICO-D-TRP) 135.**



Se emplea el método A utilizado para la obtención de **132**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**126**): 0,100 g, 0,263 mmol.

BOP: 1,158 g, 2,630 mmol.

DMAP: 0,416 g, 3,660 mmol.

THF seco: 20 ml.

Rendimiento: 0,035 g, 37 % de **135** como un sólido blanco.

Datos del compuesto **135**:

Punto de fusión: 310-312 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,015$ en DMSO): - 66,6.

IR (KBr) ν : 3418,8 (NH); 1647,5 (CO) cm^{-1} .

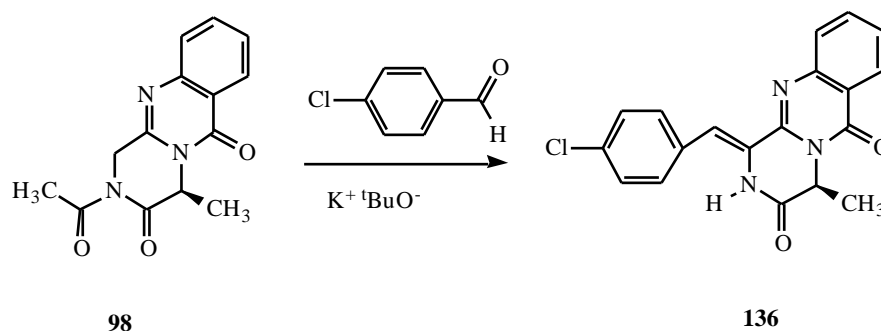
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 12,15 (s, 2H, $\text{NH}\text{C}_6\text{H}_4$); 10,77 (sa, 2H, NH indol); 8,95 (ta, 2H, NHCH_2); 8,64 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz, NHCH); 7,90 (d, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-3);

7,70 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, H-6); 7,47 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, H-4); 7,28 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz, H-6'); 7,15 (s, 2H, H-2'); 7,10-6,92 (m, 8H, H-5,4',5',7'); 5,35-5,30 (m, 2H, $\underline{\text{CHCH}}_2$ indol); 3,80-3,48 (m, 4H, $\text{NH}\underline{\text{CH}}_2$); 3,40-3,13 (dd montados bajo el agua, 4H, $\underline{\text{CH}}_2$ indol) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 125 MHz) δ : 176,43 (CO-Ar); 172,68 ($\underline{\text{COCH}}_2$); 171,61 ($\underline{\text{COCH}}$); 143,41 ($\text{C}_{2'}$); 140,18 (C_{7a}); 136,53 ($\text{C}_{4'}$); 132,54 ($\text{C}_{6'}$); 131,69 (C_{3a}); 127,64 ($\text{C}_{5'}$); 126,58 (C_2); 125,10 (C_4); 123,29 ($\text{C}_{1'}$); 123,05 (C_5); 122,83 (C_6); 122,42 (C_7); 115,51 ($\text{C}_{3'}$); 114,75 (C_3); 57,16 ($\underline{\text{CHCH}}_2$); 48,42 ($\text{CH}\underline{\text{CH}}_2$); 31,74 ($\underline{\text{CH}}_2$ -indol).

MS m/e 747,5 (M^+ , 100%).

(4*S*, 1*Z*)-4-METIL-1-(*p*-CLOROBENCILIDEN)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (136).



Sobre una disolución del iminoéter y el aldehído aromático correspondiente en dimetilformamida seca, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una disolución 1*M* de *tert*-butóxido potásico en alcohol *tert*-butílico. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se vierte sobre hielo. Se forma un precipitado que se filtra y se identifica como el producto deseado.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**98**): 0,148 g, 0,546 mmol.

p-Clorobenzaldehído: 0,115 g, 0,819 mmol.

tert-Butóxido potásico 1*M*: 0,573 ml, 0,573 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Rendimiento: 0,180 g de **136** (94 %), como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **136**:

Punto de fusión: 173-175 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,03$ en Cl_3CH): -471,6.

IR (KBr) ν : 1687,1 (CO) cm^{-1} .

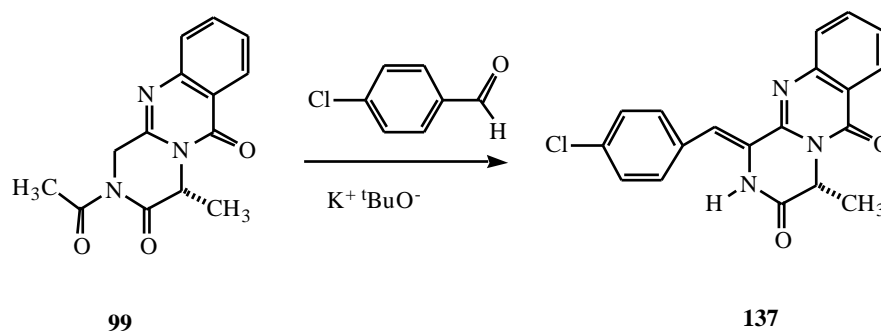
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-7); 7,82-7,75 (m, 3H, H-9,10,NH); 7,51 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-8); 7,48-7,38 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,47 (s, 1H, H α); 5,57 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-4); 1,65 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,14 (C_3); 160,01 (C_6); 151,07 (C_4'); 146,98 (C_{11a}); 134,86 (C_9); 134,63 (C_{10a}); 131,51 (C_1'); 129,80 ($\text{C}_{2',6'}$); 129,66 ($\text{C}_{3',5'}$); 127,54 (C_7); 127,39 (C_8); 126,84 (C_{10}); 126,33 (C_1); 120,21 (C_{6a}); 114,69 (C_α); 51,63 (C_4); 19,31 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 351,5$:	C-64,87	H-4,01	N-11,94.
- Encontrado:	C-64,31	H-4,13	N-11,74.

(4*R*, 1*Z*)-4-METIL-1-(*p*-CLOROBENCILIDEN)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (137).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **136**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**99**): 0,095 g, 0,350 mmol.

p-Clorobenzaldehído: 0,0735 g, 0,525 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M: 0,367 ml, 0,367 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Rendimiento: 0,082 g de **137** (66 %) como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **137**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **136**.

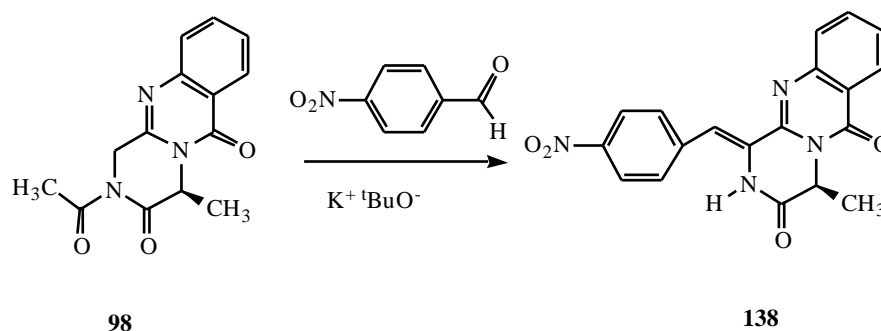
Punto de fusión: 173-175 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,03$ en Cl_3CH): +473,3 .

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 351,5$:	C-64,87	H-4,01	N-11,94.
- Encontrado:	C-63,87	H-4,05	N-11,57.

(4*S*, 1*Z*)-4-METIL-1-(*p*-NITROBENCILIDEN)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (138).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **136**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**98**): 0,140 g, 0,516 mmol.

p-Nitrobenzaldehído: 0,116 g, 0,774 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M: 0,542 ml, 0,542 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Rendimiento: 0,053 g de **138** (30 %) como un sólido marrón.

Datos del compuesto **138**:

Punto de fusión: 208-210 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,02$ en Cl_3CH): -340,0.

IR (KBr) ν : 1684,1 (CO) cm^{-1} .

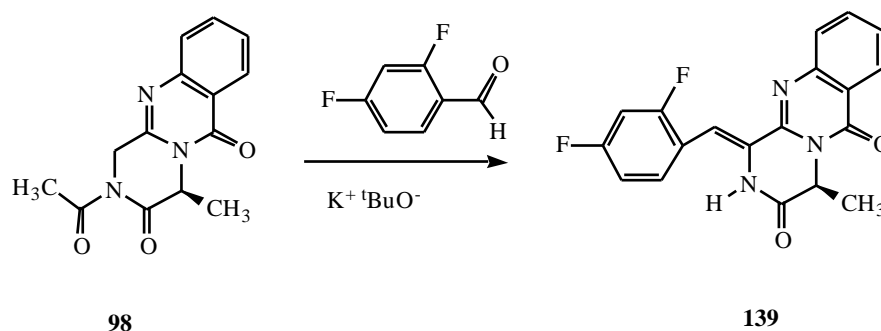
$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 250 MHz) δ : 8,10 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7); 8,26 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-3',5'); 8,00 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-10); 7,90 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-9); 7,82 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, H-2',6'); 7,78 (s, 1H, NH); 7,57 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 7,31 (s, 1H, H α); 5,20 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 1,68 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_4CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 167,27 (C_3); 159,76 (C_6); 154,46 ($\text{C}_{4'}$); 147,18 (C_{11a}); 146,50 (C_{10a}); 135,33 (C_9); 130,88 ($\text{C}_{2',6'}$); 130,07 ($\text{C}_{1'}$); 127,76 (C_7); 127,67 (C_8); 126,64 (C_{10}); 124,03 ($\text{C}_{3',5'}$); 123,17 (C_1); 120,31 (C_{6a}); 113,83 (C_α); 51,64 (C_4); 18,71 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4$, $M = 362$:	C-62,98	H-3,89	N-15,46.
- Encontrado:	C-62,12	H-4,09	N-14,90.

(4*S*, 1*Z*)-4-METIL-1-(2,4-DIFLUOROBENCILIDEN)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (139).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **136**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**98**): 0,150 g, 0,553 mmol.

2,4-difluorobenzaldehído: 0,090 g, 0,829 mmol.

tert-Butóxido potásico 1M: 0,580 ml, 0,580 mmol.

Dimetilformamida seca: 1 ml.

Rendimiento: 0,047 g de **139** (24 %) como un sólido blanco.

Datos del compuesto **139**:

Punto de fusión: 178-180 °C.

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,005$ en Cl_3CH): -460,0.

IR (KBr) ν : 1692,3 (CO) cm^{-1} .

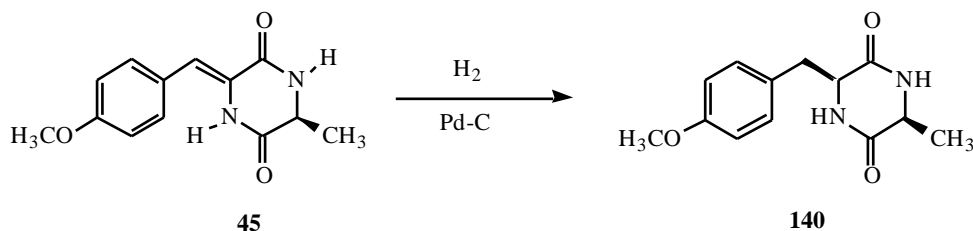
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,33 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-3'); 8,22 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-7); 8,06 (s, 1H, NH); 8,01 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-5'); 7,88-7,75 (m, 2H, H-9,10); 7,52 (t, 1H, $J = 6,7$ Hz, H-8); 7,42 (s, 1H, H α); 6,98 (c, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-6'); 5,56 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 1,59 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, C_4CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,98 (C_3); 160,91 (dd, $J = 250,3$ y $12,1$ Hz, C_2); 160,61 (C_6); 147,45 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 144,96 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 135,90 (C_9); 133,01 (dd, $J = 9,6$ y $9,4$ Hz, C_6'); 128,14 (C_7); 127,94 (C_8); 127,30 (C_{10}); 125,31 (C_1); 120,72 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 120,81 (dd, $J = 14,7$ y $3,5$ Hz, C_1'); 113,04 (dd, $J = 21,6$ y $3,6$ Hz, C_5'); 108,76 (C_α); 105,52 (t, $J = 25,8$ Hz, C_3'); 52,13 (C_4); 19,74 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_2$, $M = 353$:	C-64,59	H-3,71	N-11,89.
- Encontrado:	C-64,01	H-4,80	N-12,12.

**(3*S*,6*S*)-3-METIL-6-(*p*-METOXIBENCILIDEN)PIPERAZINA-2,5-DIONA
(140).**



Una suspensión de **45** (0,114 g, 0,463 mmol) y Pd-C al 10% (0,027 g) en etanol (10 ml) se hidrogena a 43 psi (o con globo de H₂) durante dos horas. A continuación se filtra por una capa de celite y se elimina el disolvente. El residuo se purifica en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/ éter de petróleo (1:2).

Rendimiento, 0,083 g (73 %) de **(140)** como un sólido blanco.

Punto de fusión: 225-227 °C.

$[\alpha]^{25}_D$ ($c = 0,14$ en DMSO): + 17,2.

IR (KBr) ν : 3191,2 (NH); 3052,9 (NH); 1677,1 (CO); 1256,5 (OCH₃) cm⁻¹.

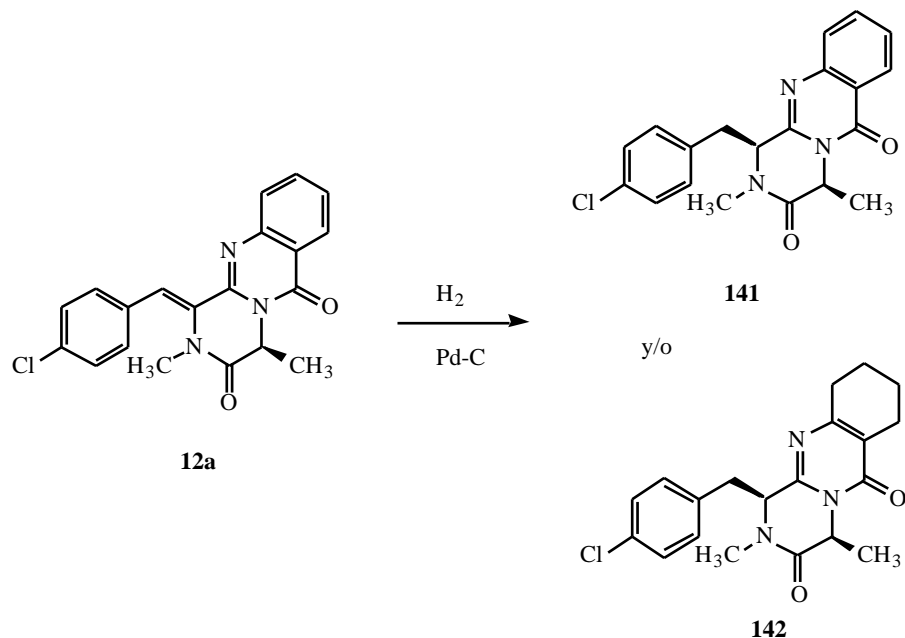
¹H-RMN (d₆-DMSO, 250 MHz) δ : 8,09 (sa, 1H, H-4); 8,01 (sa, 1H, H-1); 7,05 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2',6'); 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-3',5'); 4,12-4,10 (m, 1H, H-6); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,01 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-3); 3,05 (dd, 1H, $J = 13,4$ y $J = 3,2$ Hz, H α); 2,77 (dd, 1H, $J = 13,7$ y $J = 5,0$ Hz, H α); 0,51 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₃CH₃) ppm.

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 63 MHz) δ : 167,63 (C₅); 165,85 (C₂); 158,10 (C₄); 131,29 (C_{2',6'}); 127,77 (C_{1'}); 113,42 (C_{3',5'}); 55,39 (OCH₃); 54,96 (C₆); 49,64 (C₃); 37,35 (C α); 19,68 (C₃CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ , M = 248:	C-62,89	H-6,50	N-11,28.
- Encontrado:	C-62,13	H-6,19	N-10,95.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO **12a**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Los productos de reacción varían según el tiempo de reacción:

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**12a**): 0,100 g, 0,273 mmol.

Pd-C al 10%: 0,016 g.

Etanol: 10 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,063 g (63 %) de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobencil)-2,4,7,8,9,10-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**141**) y 0,017 g (17 %) de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**142**), ambos en forma de sólidos amarillos, y 0,004 g (4 %) de **12a** recuperado.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**12a**): 0,097 g, 0,265 mmol.

Pd-C al 10%: 0,015 g.

Etanol: 8 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,038 g (39 %) de **141** y 0,008 g (8 %) de **142**.

Datos del compuesto **141**:

Punto de fusión: 96-98 °C.

IR (KBr) ν : 1668,0 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,78 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-9); 7,65 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, H-10); 7,49 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-8); 7,25 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-2',6'); 7,09 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3',5'); 5,16 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,79 (dd, 1H, $J = 1,4$ y $J = 13,1$ Hz, H-1); 3,42-3,33 (m, 1H, $\text{H}\alpha$); 2,81 (s, 3H, NCH_3); 1,14 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,22 (C_3); 160,42 (C_6); 150,31 (C_{11a}); 147,27 (C_4'); 135,44 (C_{10a}); 134,90 (C_9); 129,86 ($\text{C}_{2',6'}$); 129,30 ($\text{C}_{3',5'}$); 127,91 ($\text{C}_{1'}$); 127,20 (C_7); 127,00 (C_8); 126,91 (C_{10}); 120,34 (C_{6a}); 65,17 (C_1); 52,41 (C_4); 41,60 (C_1CH_2); 34,14 (NCH_3); 18,39 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 367,5$:	C-65,31	H-4,93	N-11,42.
- Encontrado:	C-65,78	H-5,19	N-10,93.

Datos del compuesto **142**:

Punto de fusión: 94-96 °C.

IR (KBr) ν : 1663,7 (CO) cm^{-1} .

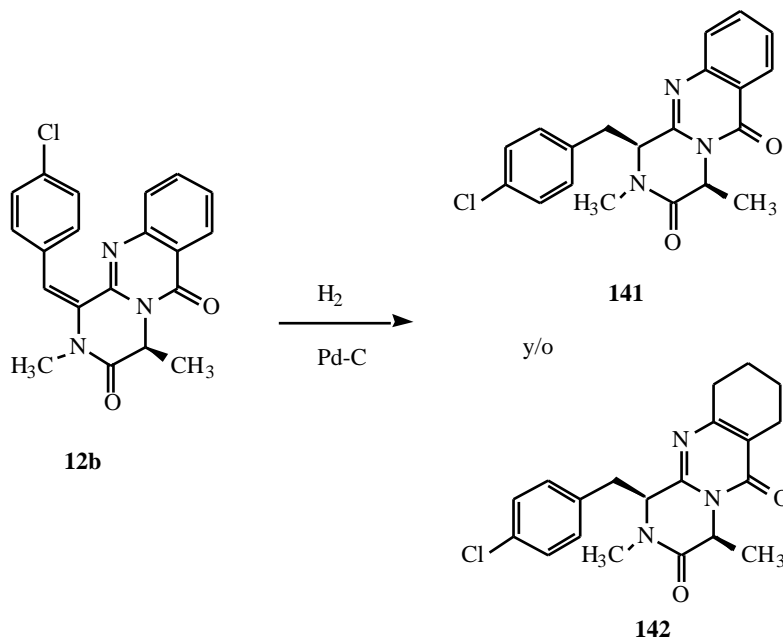
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-2',6'); 7,04 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-3',5'); 4,99 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,65-4,61 (m, 1H, H-1); 3,32-3,27 (m, 1H, $\text{H}\alpha$); 2,84 (s, 3H, NCH_3); 2,60-2,49 (m, 2H, H-7,10); 1,80-1,68 (m, 2H, H-8,9); 1,07 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,19 (C_3); 160,45 (C_6); 151,24 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 135,32 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 134,91 (C_4'); 129,82 ($\text{C}_{2',6'}$); 129,26 ($\text{C}_{3',5'}$); 127,90 ($\text{C}_{1'}$); 120,14 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 64,44 (C_1); 51,96 (C_4); 41,21 (C_1CH_2); 33,74 (NCH_3); 31,23 (C_9); 22,16 (C_7); 21,95 (C_8); 21,50 (C_{10}); 18,06 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 371,5$:	C-64,60	H-5,96	N-11,30.
- Encontrado:	C-65,33	H-5,78	N-11,14.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO **12b**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**12b**): 0,081 g, 0,221 mmol.

Pd-C al 10%: 0,013 g.

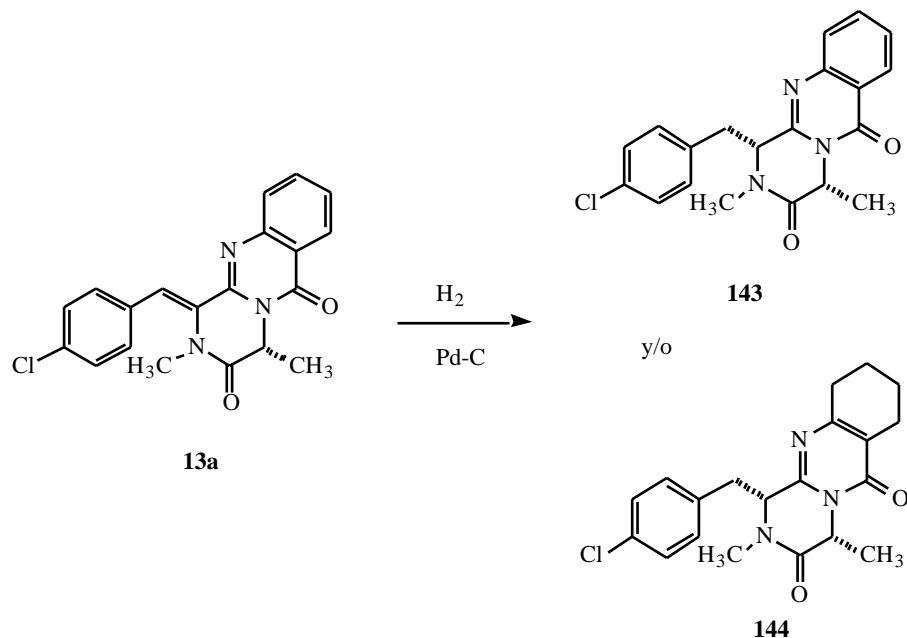
Etanol: 8 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,019 g (23 %) de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobencil)-2,4,7,8,9,10-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**141**) 0,015 g (18 %) de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**142**).

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO **13a**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**13a**): 0,100 g, 0,273 mmol.

Pd-C al 10%: 0,016 g.

Etanol: 10 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,042 g (42 %) de (4*R*, 1*R*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobencil)-2,4,7,8,9,10-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**143**), 0,010 g (10 %) de (4*R*, 1*R*)-2,4-dimetil-1-(*p*-clorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**144**), ambos en forma de sólidos amarillos, y 0,004 g (11 %) de **13a** recuperado.

Datos del compuesto **143**:

Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **141**.

Punto de fusión: 95-97 °C.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $C_{20}H_{18}N_3O_2Cl$, $M = 367,5$:	C-65,31	H-4,93	N-11,42.
- Encontrado:	C-64,98	H-5,09	N-11,06.

Datos del compuesto **144**:

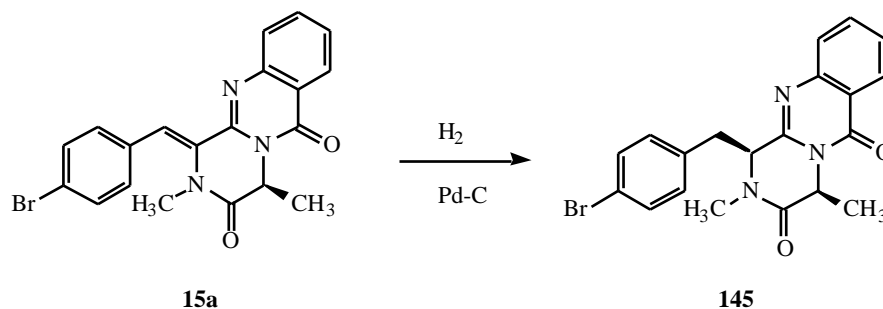
Los datos espectroscópicos son idénticos a los del compuesto **142**.

Punto de fusión: 94-96 °C.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $C_{20}H_{22}N_3O_2Cl$, $M = 371,5$:	C-64,60	H-5,96	N-11,30.
- Encontrado:	C-64,00	H-6,18	N-11,22.

(4*S*, 1*S*)-2,4-DIMETIL-1-(*p*-BROMOBENCIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (145).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**15a**): 0,100 g, 0,243 mmol.

Pd-C al 10%: 0,014 g.

Etanol: 10 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:4).

Rendimiento: 0,055 g (56 %) de **145**, como un sólido rojizo.

Datos del compuesto **145**:

Punto de fusión: 140-142 °C.

IR (KBr) ν : 1720,2 y 1666,1 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 8,11 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-7); 7,96 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-9); 7,68 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-10); 7,54 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-8); 7,23 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, H-2',6'); 7,02 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, H-3',5'); 5,03-4,99 (m, 1H, H-1); 4,75 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 3,49-3,35 (m, 1H, H α); 2,93 (s, 3H, NCH₃); 0,75 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

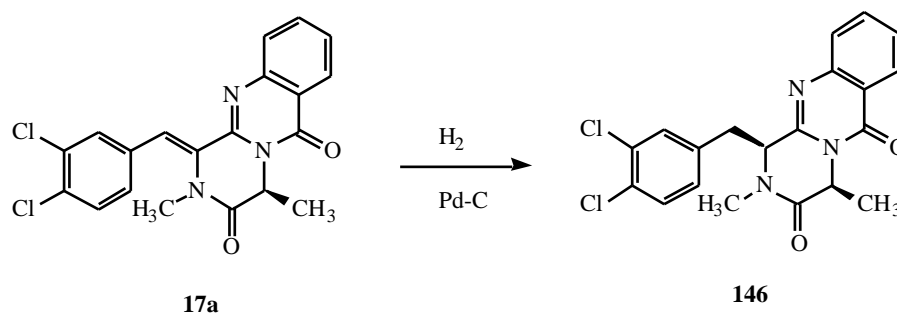
$^{13}\text{C-RMN}$ (d_6 -DMSO, 63 MHz) δ : 167,35 (C₃); 161,17 (C₆); 152,25 (C_{11a}); 148,51 (C_{4'}); 137,45 (C_{10a}); 136,41 (C₉); 131,40 (C_{2',6'}); 130,22 (C_{3',5'}); 128,78 (C_{1'}); 128,36 (C₇);

128,26 (C₈); 127,67 (C₁₀); 121,24 (C_{6a}); 64,88 (C₁); 53,09 (C₄); 39,71 (C₁C_H₂); 34,20 (N_CH₃); 19,07 (C₄C_H₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₀ H ₁₈ N ₃ O ₂ Br, M = 412:	C- 58,27	H- 4,40	N- 10,19.
- Encontrado:	C- 58,66	H- 5,47	N- 9,90.

(4S, 1S)-2,4-DIMETIL-1-(3,4-DICLOROBENCIL)-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (146).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**17a**): 0,035 g, 0,087 mmol.

Pd-C al 10%: 0,005 g.

Etanol: 2 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:7).

Rendimiento: 0,014 g (41 %) de **146**, como un sólido amarillo.

Datos del compuesto **146**:

Punto de fusión: 190-192 °C.

IR (KBr) ν : 1661,1 (CO) cm^{-1} .

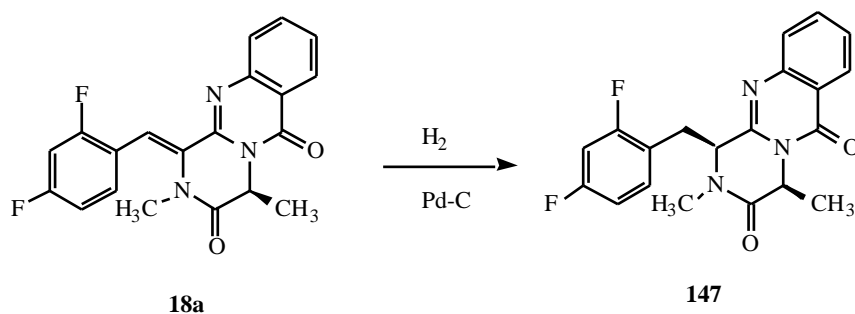
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,29 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,81 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-9); 7,63 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-10); 7,52 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8); 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5'); 7,30 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H-2'); 7,00 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6'); 5,27 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,76 (dd, 1H, $J = 1,9$ Hz y $J = 7,2$ Hz, H-1); 3,37-3,25 (m, 1H, H α); 2,92 (s, 3H, NCH₃); 1,46 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,48 (C_3); 160,63 (C_6); 149,93 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,33 (C_4'); 136,26 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 135,33 (C_9); 133,57 (C_2'); 132,46 (C_3'); 131,84 (C_5'); 131,39 (C_6'); 129,36 (C_1'); 127,75 (C_7); 127,31 (C_8); 127,24 (C_{10}); 120,60 ($\text{C}_{6\text{a}}$); 65,27 (C_1); 52,62 (C_4); 41,71 (C_1CH_2); 34,75 (NCH_3); 19,28 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$, M = 402:	C- 59,71	H- 4,26	N- 10,45.
- Encontrado:	C- 60,70	H- 4,45	N- 10,38.

(4*S*, 1*S*)-2,4-DIMETIL-1-(1,4-DIFLUOROBENCIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (147)



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**18a**): 0,035 g, 0,095 mmol.

Pd-C al 10%: 0,005 g.

Etanol: 2 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,010 g (28 %) de **147** como un aceite y 0,014 g (40 %) de **18a** recuperado.

Datos del compuesto **147**:

IR (KBr) ν : 1673,9 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-7); 7,77 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-9); 7,57-7,58 (m, 2H, H-10,8); 7,08 (c, 1H, $J = 6,2$ Hz, H-5'); 5,28 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,76-4,71 (m, 1H, H-1); 3,46-3,29 (m, 1H, H α); 2,98 (s, 3H, NCH₃); 1,54 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

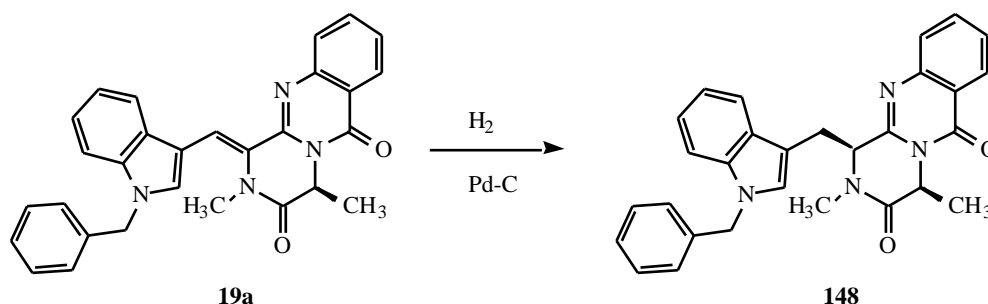
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 165,20 (C₃); 160,75 (dd, $J = 250,2$ y 12,1 Hz, C₂); 158,41 (C₆); 159,66 (dd, $J = 249,0$ y 11,8 Hz, C₄); 147,46 (C_{11a}); 144,98 (C_{10a}); 132,93 (C₉); 132,68 (dd, $J = 9,7$ y 9,6 Hz, C₆); 125,37 (C₇); 124,96 (C₈); 124,89 (C₁₀); 118,31

(C_{6a}); 116,64 (dd, $J = 15,9$ y $3,9$ Hz, C_{1'}); 110,00 (dd, $J = 21,2$ y $3,7$ Hz, C_{5'}); 102,32 (t, $J = 25,8$ Hz, C_{3'}); 64,32 (C₁); 52,74 (C₄); 35,05 (C₁CH₂); 34,30 (NCH₃); 19,14 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂ F ₂ , M = 369:	C- 65,04	H- 4,64	N- 11,38.
- Encontrado:	C- 64,75	H- 4,24	N- 10,68.

(4*S*, 1*S*)-2,4-DIMETIL-1-(1-BENCIL-3-INDOLILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (148).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**19a**): 0,100 g, 0,217 mmol.

Pd-C al 10%: 0,012 g.

Etanol: 10 ml.

Tiempo de reacción: 48 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,056 g (86 %) de **148** como un aceite.

Datos del compuesto **148**:

IR (KBr) ν : 1665,3 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,81 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-9); 7,41 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-10); 7,50 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 7,33-7,20 (m, 5H, C_6H_5); 7,13-7,06 (m, 2H, H2',4'); 6,99-6,94 (m, 2H, H5',6'); 7,72 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7'); 5,24 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,14 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,92-4,87 (m, 1H, H-1); 3,60-3,53 (m, 1H, H α); 2,93 (s, 3H, NCH_3); 1,11 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

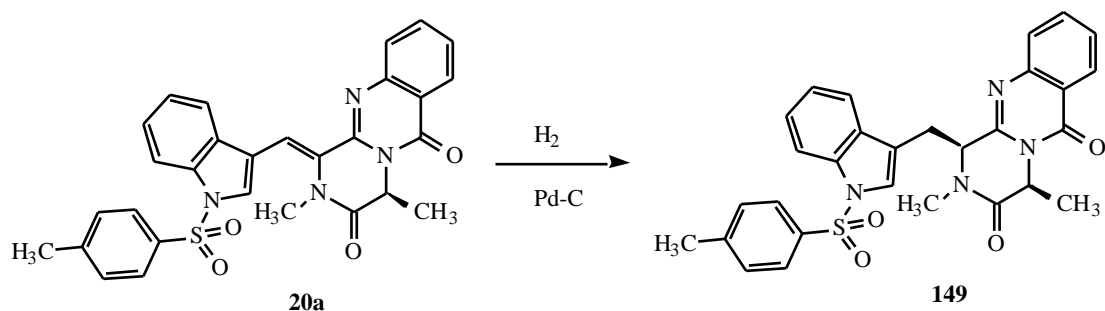
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,47 (C_3); 160,66 (C_6); 151,23 (C_{11a}); 137,42 (C_{7a}); 136,89 (C_{10a}); 135,15 (C_9); 129,19, 127,38, 127,25, 127,15 (C_6H_5); 128,35 ($\text{C}_{2'}$); 128,25 (C_7); 128,19 (C_8); 127,87 (C_{10}); 127,13 ($\text{C}_{4'}$); 122,74 (C_5); 120,31 (C_6); 118,96 (C_{6a});

110,37 (C_{7'}); 109,11 (C_{3a'}); 64,69 (C₁); 52,69 (C₄); 32,21 (C₁CH₂); 34,32 (NCH₃); 18,79 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₂ , M = 462:	C- 73,50	H- 5,67	N- 12,11.
- Encontrado:	C- 71,71	H- 6,22	N- 10,84.

(4*S*, 1*S*)-2,4-DIMETIL-1-(1-TOSIL-3-INDOLILMETIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (149).



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**20a**): 0,080 g, 0,152 mmol.

Pd-C al 10%: 0,009 g.

Etanol: 6 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,061 g (77 %) de **149** como un aceite.

Datos del compuesto **149**:

IR (KBr) ν : 1669,9 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,99 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7'); 7,84-7,78 (m, 2H, H-9,10); 7,52 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8); 7,74-7,76 (m, 3H, H-4',2'',6''); 7,44 (s, 1H, H2'); 7,32 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6'); 7,20 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H-3'',5''); 7,12 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-5'); 5,11 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,87-4,83 (m, 1H, H-1); 3,48 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H α); 2,84 (s, 3H, NCH₃); 2,35 (s, 3H, CH₃C₆H₄); 0,99 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

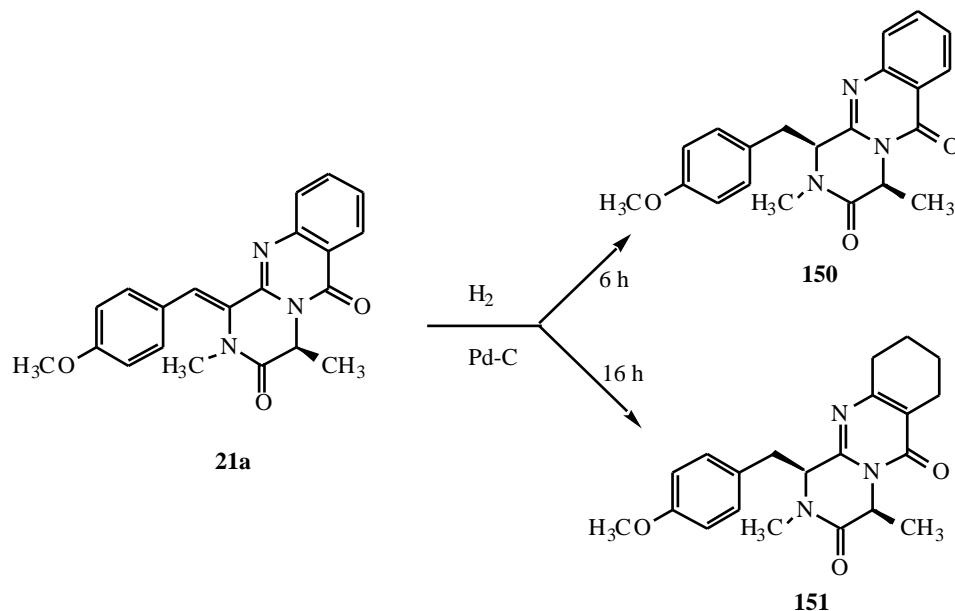
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 165,68 (C₃); 159,08 (C₆); 149,64 (C_{11a}); 148,85 (C_{4''}); 145,90 (C_{7a}); 144,12 (C_{10a}); 133,86 (C₉); 129,19, 127,38, 127,25, 127,15 (C₆H₅); 129,03

(C_{2'}); 128,96 (C_{1''}); 128,85 (C_{2''},C_{6''}); 126,26 (C₇); 125,82 (C₈); 125,59 (C_{3''},C_{5''}); 125,53 (C₁₀); 126,26 (C_{4'}); 123,93 (C_{5'}); 122,44 (C_{6'}); 119,59 (C_{6a}); 115,19 (C_{7'}); 112,68 (C_{3a'}); 63,94 (C₁); 52,44 (C₄); 31,99 (C₁CH₂); 34,27 (NCH₃); 21,98 (CH₃C₆H₄); 18,81 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₉ H ₂₆ N ₄ O ₄ S, M = 526,6:	C- 66,14	H- 4,98	N- 10,64.
- Encontrado:	C- 65,85	H- 5,25	N- 9,96.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO **21a**



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Los productos obtenidos varían según el tiempo de reacción:

Datos de la reacción que conduce a **150**:

Compuesto de partida(**21a**): 0,107 g, 0,296 mmol.

Pd-C al 10%: 0,017 g.

Etanol: 10 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:5).

Rendimiento: 0,032 g (30 %) de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-(*p*-metoxibencil)-1*H*-2,4,7,8,9,10-hexahidropirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**150**), como un sólido amarillo, y 0,051 g (48 %) de (4*S*, 1*S*)-2,4-dimetil-1-(*p*-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, como un aceite amarillo.

Datos de la reacción que conduce a **151**:

Compuesto de partida (**21a**): 0,101 g, 0,279 mmol.

Pd-C al 10%: 0,016 g.

Etanol: 10 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Rendimiento: 0,085 g (86 %) de **151**.

Datos del compuesto **150**:

Punto de fusión: 138-140 °C.

IR (KBr) ν : 1663,8 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,76 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-9); 7,64 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-10); 7,46 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8); 6,98 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-2',6'); 6,77 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-3',5'); 5,15 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,75-4,70 (m, 1H, H-1); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,35-3,31 (m, 1H, H α); 2,88 (s, 3H, NCH₃); 1,18 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,21 (C₃); 160,42 (C₆); 150,45 (C_{11a}); 147,26 (C_{4'}); 134,68 (C₉); 133,82 (C_{10a}); 130,65 (C_{2',6'}); 127,08 (C_{1'}); 126,96 (C₇); 126,76 (C₈); 126,67 (C₁₀); 120,10 (C_{6a}); 114,44 (C_{3',5'}); 65,25 (C₁); 55,40 (OCH₃); 52,42 (C₄); 40,76 (C₁CH₂); 34,17 (NCH₃); 18,44 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃ , M = 363:	C-69,41	H-5,82	N-11,56.
- Encontrado:	C-68,96	H-5,39	N-10,59.

Datos del compuesto **151**:

IR (KBr) ν : 1663,1 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 6,92 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2',6'); 6,77 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, H-3',5'); 4,96 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,57-4,53 (m, 1H, H-1); 3,23-3,18 (m, 1H, H α); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 2,85 (s, 3H, NCH₃); 2,57-2,45 (m, 2H, H-7,10); 1,78-1,75 (m, 2H, H-8,9); 1,05 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

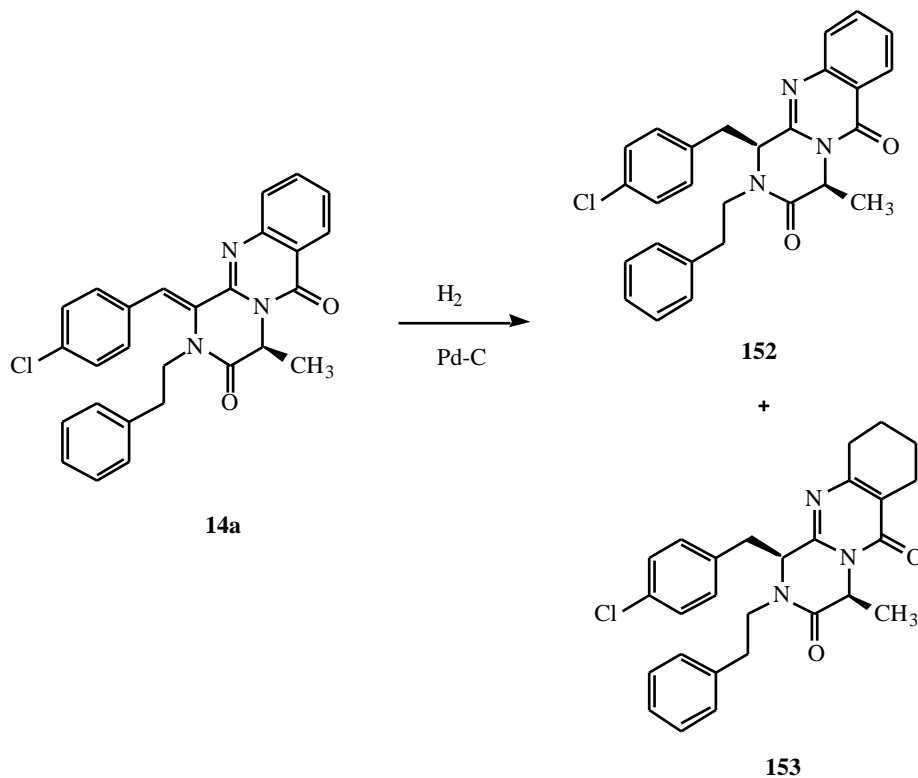
$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 167,16 (C₃); 160,47 (C₆); 151,31 (C_{11a}); 134,80 (C_{4'}); 134,85 (C_{10a}); 130,81 (C_{2',6'}); 127,27 (C_{1'}); 119,99 (C_{6a}); 114,60 (C_{3',5'}); 64,76 (C₁); 55,38

(OCH₃); 52,14 (C₄); 40,68 (C₁CH₂); 33,93 (NCH₃); 31,47 (C₉); 22,36 (C₇); 22,16 (C₈); 21,71 (C₁₀); 18,29 (C₄CH₃) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₃ , M = 367:	C-68,54	H-6,68	N-11,44.
- Encontrado:	C-67,53	H-6,61	N-10,46.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE 14a



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**14a**): 0,027 g, 0,059 mmol.

Pd-C al 10%: 0,003 g.

Etanol: 1 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,012 g (44 %) de (4*S*, 1*S*)-2-fenetil-4-metil-1-(*p*-metoxibencil)-1*H*-2,4,7,8,9,10-hexahidropirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**152**) y 0,014 g (51 %) de (4*S*, 1*S*)-2-fenetil-4-metil-1-(*p*-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, ambos como aceites incoloros.

Datos del compuesto 152:

IR (KBr) ν : 1669,3 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,80 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-9); 7,64 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-10); 7,52 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 7,15-7,04 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,30 (m, 5H, C_6H_5); 5,21 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,60-4,51 (m, 1H, H-1); 4,25-4,14 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,38-3,22 (m, 1H, $\text{H}\alpha$); 2,84-2,78 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2,65-2,62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 1,32 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 165,84 (C_3); 159,00 (C_6); 149,60 (C_{11a}); 134,17 (C_9); 136,72 (C_{10a}); 133,57, 128,51, 127,93, 127,43 (C_6H_5); 127,39 (C_7); 126,56 (C_8); 125,87 (C_{10}); 119,00 (C_{6a}); 62,20 (C_1); 51,24 (C_4); 40,95 (C_1CH_2); 46,69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 32,00 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 17,01 (C_4CH_3) ppm.

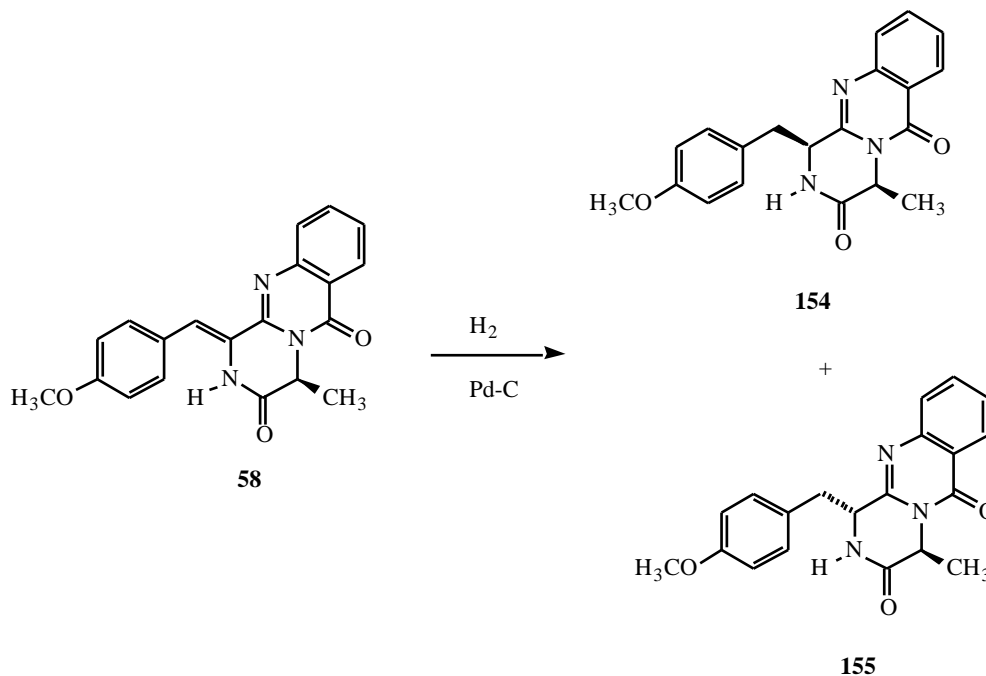
Datos del compuesto 153:

IR (KBr) ν : 1663,6 (CO) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,30-7,02 (m, 9H, H-2',3',5',6', C_6H_5); 5,07 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,44-4,39 (m, 1H, H-1); 4,20-4,09 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3,25-3,11 (m, 1H, $\text{H}\alpha$); 2,81-2,74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2,60-2,49 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, H-7,10); 1,84-1,74 (m, 2H, H-8,9); 1,24 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 166,95 (C_3); 160,36 (C_6); 151,13 (C_{11a}); 137,88 (C_{10a}); 135,19, 129,61, 129,02, 128,56 (C_6H_5); 119,87 (C_{6a}); 62,87 (C_1); 52,15 (C_4); 41,91 (C_1CH_2); 47,68 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 33,07 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 31,69 (C_9); 22,22 (C_7); 22,01 (C_8); 21,56 (C_{10}); 18,01 (C_4CH_3) ppm.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO **58**



Se utiliza el procedimiento indicado para la obtención del compuesto **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**58**): 0,024 g, 0,071 mmol.

Pd-C al 10%: 0,004 g.

Etanol: 2 ml.

Tiempo de reacción: 16 horas.

Rendimiento: 0,012 g (50 %) de (4*S*, 1*S*)-4-metil-1-(*p*-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**154**) y 0,003 g (12 %) de (4*S*, 1*R*)-4-metil-1-(*p*-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**155**), ambos en forma de aceites incoloros.

Datos del compuesto **154**:

$[\alpha]_D^{25}$ ($c = 0,09$ en Cl_3CH): + 16,6.

IR (KBr) ν : 3215,2 (NH); 1682,2 (CO); 1600,8 (CN); 1250,0 (OCH_3) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,30 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-7); 7,81 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, H-9); 7,70 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-10); 7,52 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-8); 7,15 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, H-2',6'); 6,83 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-3',5'); 6,51 (s, 1H, NH); 5,23 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-4); 4,77-4,74 (m, 1H, H-1); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,41 (dd, 1H, $J = 13,6$ y $J = 3,6$ Hz, $\text{H}\alpha$); 3,12 (dd, 1H, $J = 13,6$ y $J = 9,0$ Hz, $\text{H}\alpha$); 1,51 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 349$:	C-68,75	H-5,48	N-12,03.
- Encontrado:	C-68,09	H-5,83	N-11,89.

Datos del compuesto **155**:

$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ ($c = 0,100$ en Cl_3CH): + 7,62.

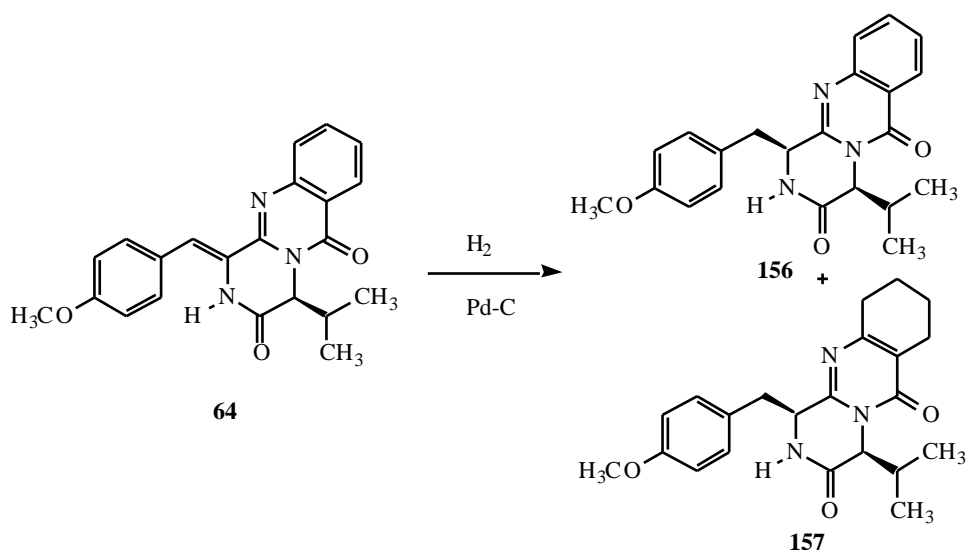
IR (KBr) ν : 2924,7 (NH); 1684,2 (CO); 1606,6 (CN); 1249,3 (OCH_3) cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,30 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-7); 7,81-7,78 (m, 1H, H-9); 7,73 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-10); 7,53 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, H-8); 7,22 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, H-2',6'); 6,93 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, H-3',5'); 5,87 (s, 1H, NH); 5,45 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,76 (dd, 1H, $J = 3,8$ y $J = 10,4$ Hz, H-1); 4,06 (dd, H, $J = 14,7$ y $J = 3,7$ Hz, $\text{H}\alpha$); 3,81 (s, 3H, OCH_3); 2,93 (dd, H, $J = 14,7$ y $J = 10,5$ Hz, $\text{H}\alpha$); 1,61 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$, $M = 349$:	C-68,75	H-5,48	N-12,03.
- Encontrado:	C-67,89	H-5,50	N-11,65.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO 64



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**64**): 0,009 g, 0,024 mmol.

Pd-C al 10%: 0,002 g.

Etanol: 1 ml.

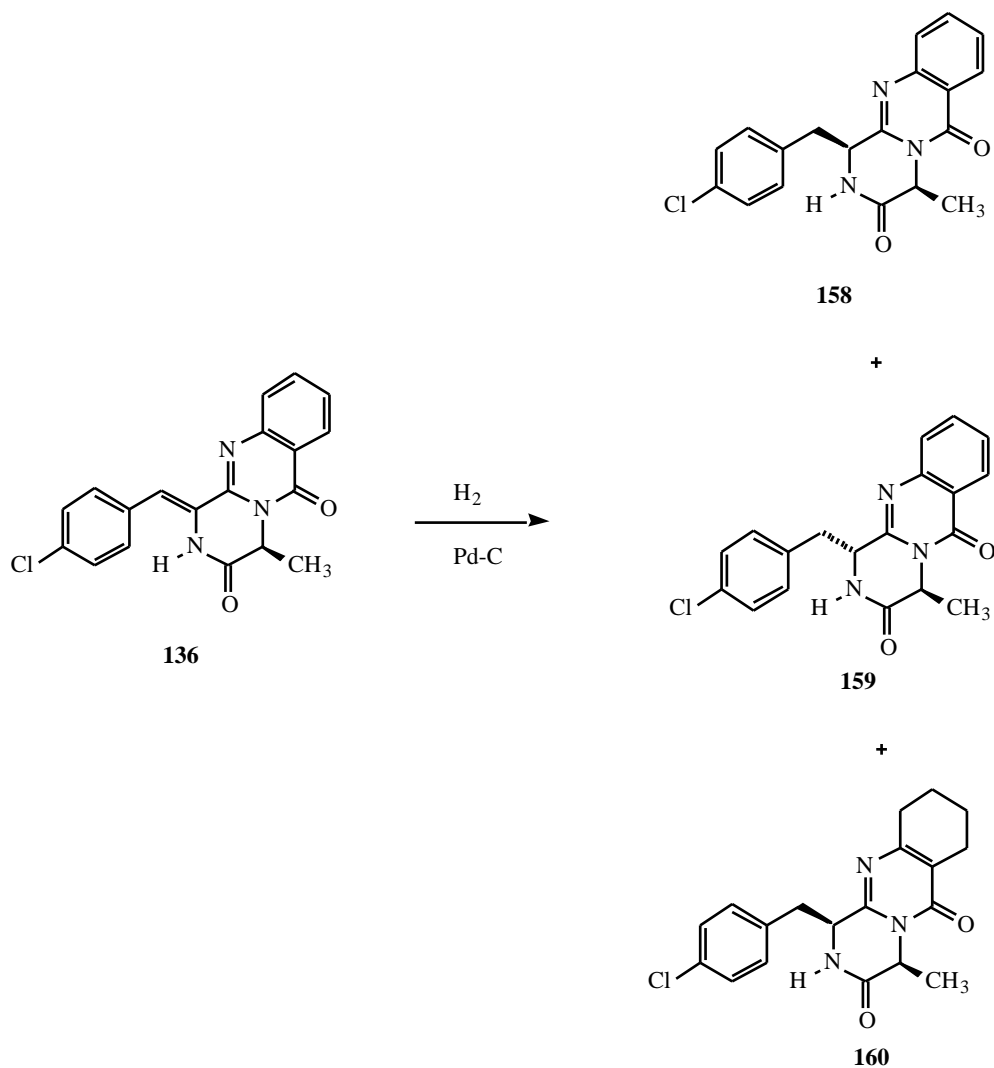
Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3).

Rendimiento: 0,005 g (55 %) de una mezcla no separable de (4*S*, 1*S*)-4-isopropil-1-(*p*-metoxibencil)-1*H*-2,4,7,8,9,10-hexahidropirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**156**) y (4*S*, 1*S*)-4-isopropil-1-(*p*-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, en relación 1:1.

Datos de la mezcla de **156** y **157**:

¹H-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ: 8,30 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-7 (**156**)); 7,81 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-9 (**156**)); 7,70 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-10 (**156**)); 7,52 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-8 (**156**)); 7,26-7,18 (m, 6H, H-2',3',5',6'(**157**) y H-2',6'(**156**)); 6,92 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz, H-3', 5'(**156**)); 5,83 (s, 1H, NH (**156**)); 5,76 (s, 1H, NH (**157**)); 5,24 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, H-4 (**156**)); 5,09 (d, 1H, *J* = 5,8 Hz, H-4 (**157**)); 4,70-4,66 (m, 1H, H-1 (**156**)); 4,60-4,50 (m, 1H, H-1 (**157**)); 3,83 (s, 3H, OCH₃ (**156**)); 3,82 (s, 3H, OCH₃ (**157**)); 3,68-3,50 (m, 2H, H_α (**156**) y H_α (**157**)); 3,06-2,82 (m, 2H, H_α (**156**) y H_α (**157**)); 2,64-2,54 (m, 2H, H-7,10 (**157**)); 2,30-2,17 (m, 2H, CH(CH₃)₂ (**156**) y CH(CH₃)₂ (**157**)); 1,84-1,79 (m, 2H, H-8,9 (**157**)); 1,22-1,11 (m, 12H, CH(CH₃)₂ (**156**) y CH(CH₃)₂ (**157**)) ppm.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO 136

Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida (**136**): 0,030 g, 0,085 mmol.

Pd-C al 10%: 0,005 g.

Etanol: 1 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:6).

Rendimiento: 0,009 g (30 %) de (4*S*, 1*S*)-4-metil-1-(*p*-clorobencil)-2,4,7,8,9,10-hexahidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**158**), 0,009 g (30 %) de (4*S*, 1*S*)-4-metil-1-(*p*-clorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**159**), en forma de aceite y 0,013 g (33 %) de (4*S*, 1*R*)-4-metil-1-(*p*-clorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**160**), todos ellos en forma de aceite.

Datos del compuesto **158**:

IR (KBr) ν : 2930,5 (NH); 1686,8 (CO) cm^{-1} .

¹*H*-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H-7); 7,81 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-9); 7,72 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-10); 7,53 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 7,38-7,23 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 6,46 (sa, 1H, NH); 5,24 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,86-4,79 (m, 1H, H-1); 3,48 (dd, 1H, $J = 13,4$ y $J = 3,7$ Hz, H α); 3,17 (dd, 1H, $J = 13,4$ y $J = 10,6$ Hz, H α); 1,49 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄CH₃) ppm.

¹³*C*-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 167,00 (C₃); 159,13 (C₆); 149,00 (C_{11a}); 148,00 (C_{4'}); 134,00 (C_{10a}); 133,33 (C₉); 128,12 (C_{2',6'}); 127,89 (C_{1'}); 127,79 (C_{3',5'}); 126,40 (C₇); 126,04 (C₈); 125,46 (C₁₀); 119,06 (C_{6a}); 55,42 (C₁); 52,52 (C₄); 36,57 (C₁CH₂); 15,51 (C₄CH₃) ppm.

Datos del compuesto **159**:

IR (KBr) ν : 2925,3 (NH); 1683,5 (CO) cm^{-1} .

¹*H*-RMN (Cl₃CD, 250 MHz) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-7); 7,82-7,75 (t, 2H, H-9,10); 7,54 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-8); 7,45-7,29 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 5,81 (sa, 1H, NH); 5,47 (c, 1H, $J = 6,8$ Hz, H-4); 4,85-4,79 (m, 1H, H-1); 3,02-2,92 (m, 1H, H α); 1,65 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, C₄CH₃) ppm.

¹³*C*-RMN (Cl₃CD, 63 MHz) δ : 165,00 (C₃); 158,63 (C₆); 148,09 (C_{11a}); 147,01 (C_{4'}); 139,74 (C_{10a}); 133,17 (C₉); 128,01 (C_{2',6'}); 127,78 (C_{3',5'}); 127,27 (C_{1'}); 126,06 (C₇); 125,53 (C₈); 125,28 (C₁₀); 118,63 (C_{6a}); 58,39 (C₁); 52,26 (C₄); 44,62 (C₁CH₂); 17,20 (C₄CH₃) ppm.

Datos del compuesto **160**:

IR (KBr) ν : 2924,3 (NH); 1681,7 (CO) cm^{-1} .

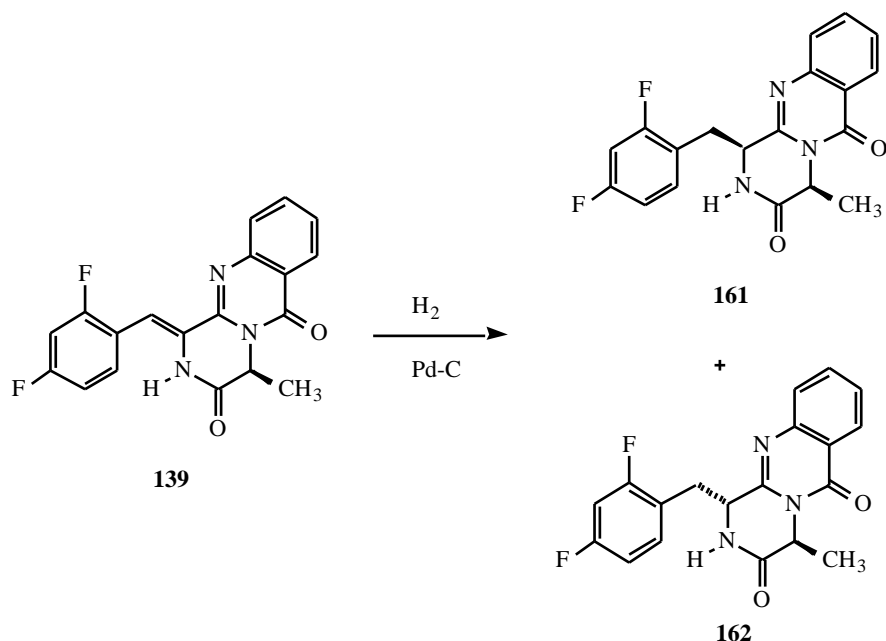
$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 7,39-7,19 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 6,37 (sa, 1H, NH); 5,09 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-4); 4,69-4,60 (m, 1H, H-1); 3,38 (dd, 1H, $J = 13,5$ y $J = 3,8$ Hz, H α); 3,05 (dd, 1H, $J = 13,4$ y $J = 9,8$ Hz, H α); 2,67-2,53 (m, 2H, H-7,10); 1,86-1,72 (m, 2H, H-8,9); 1,40 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (Cl_3CD , 63 MHz) δ : 169,90 (C_3); 161,74 (C_6); 151,97 (C_{11a}); 136,37 ($\text{C}_{4',10a}$); 130,90 ($\text{C}_{2',6'}$); 130,46 ($\text{C}_{3',5'}$); 129,02 (C_1'); 121,43 (C_{6a}); 57,99 (C_1); 51,98 (C_4); 44,50 (C_1CH_2); 31,75 (C_9); 22,71 (C_7); 22,44 (C_8); 21,98 (C_{10}); 20,15 (C_4CH_3) ppm.

Análisis elemental (%):

- Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$, $M = 357,5$: C- 63,77 H- 5,63 N- 11,74.
- Encontrado: C- 62,94 H- 6,19 N- 10,61.

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL COMPUESTO 139



Se usa el procedimiento indicado para la obtención de **140**.

Datos de la reacción:

Compuesto de partida(**139**): 0,024 g, 0,067 mmol.

Pd-C al 10%: 0,004 g.

Etanol: 2 ml.

Tiempo de reacción: 6 horas.

Eluyente de cromatografía: acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3).

Rendimiento: 0,021 g (90 %) de una mezcla no separable de (4*S*, 1*S*)-4-metil-1-(1,4-difluorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**161**) y (4*S*, 1*R*)-4-metil-1-(1,4-difluorobencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**162**), en relación 2:1, en forma de aceite.

Datos de la mezcla de **161** y **162**:

$^1\text{H-RMN}$ (Cl_3CD , 250 MHz) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7 (*cis*)); 7,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-7 (*trans*)); 7,81 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-9 (*cis*)); 7,66 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-10 (*cis*)); 7,53 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, H-8 (*cis*)); 7,37 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-9 (*trans*)); 7,30-7,15 (m, 6H, H-3',5'(*cis*) y H-8,10,3',5' (*trans*)); 6,97-6,83 (m, 2H, H-6' (*cis*) y H-6' (*trans*)); 6,43 (sa, 1H, NH (*cis*)); 6,30 (sa, 1H, NH (*trans*)); 5,32-5,24 (m, 2H, H-4 (*trans*) y H-1

(*cis*)); 4,83-4,76 (m, 2H, H-1 (*trans*) y H-4 (*cis*)); 3,75-3,67 (m, 1H, H α (*trans*)); 3,45 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz y $J = 4,2$ Hz, H α (*cis*)); 3,24 (dd, 1H, $J = 13,3$ Hz y $J = 3,9$ Hz, H α (*cis*)); 2,93 (dd, 1H, $J = 14,6$ Hz y $J = 3,5$ Hz, H α (*trans*)); 1,84 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄CH₃ (*trans*)); 1,64 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄CH₃ (*cis*)) ppm

DETERMINACIONES DE PUREZA ENANTIOMÉRICA

Método A: POR ¹H-RMN

A una disolución de 4 mg de la sustancia bajo estudio en cloroformo deuterado (0,8 ml) se adiciona 1 equivalente de Eu(hfc)₃. La disolución se mantiene a temperatura ambiente durante 24-48 h, y se registra su espectro de ¹H-RMN.

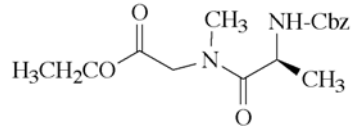
Método B: POR HPLC

100 µl de una disolución de la sustancia bajo ensayo (4 mg) en 2-propanol (1 ml) se inyecta en un cromatógrafo Constametric ® 4100 de Thermo Separation Products provisto de cuatro bombas, diodo array, detector de UV-Visible y polarímetro en red y equipado con una columna de fase normal de carbamato de celulosa, de dimensiones 250 mm x 4,6 mm (Chiracel-OD; Daicel Chemical Industries Ltd; Tokio, Japón). Las condiciones de trabajo fueron: longitud de onda, 254 nm; flujo, 0,5-0,7 ml/min; fase móvil, 90% hexano/10% 2-propanol.

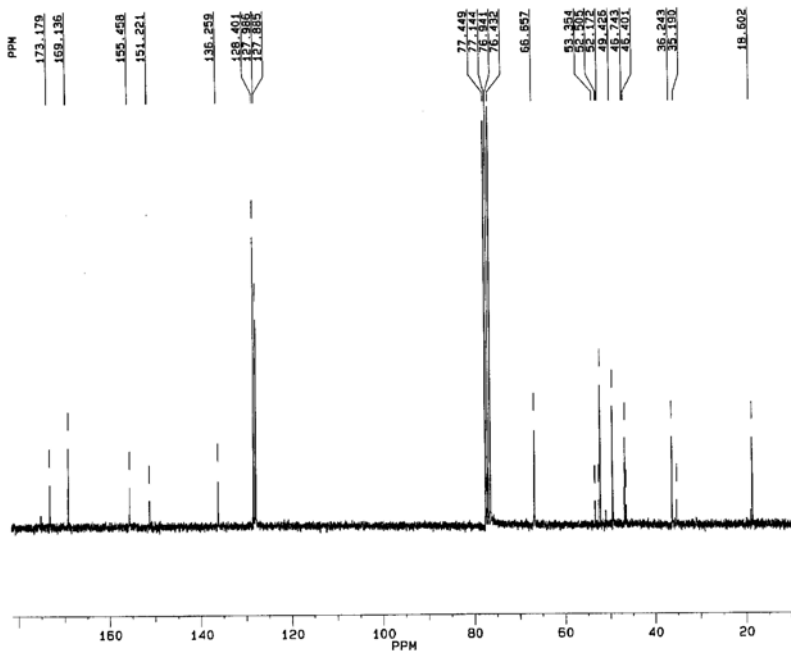
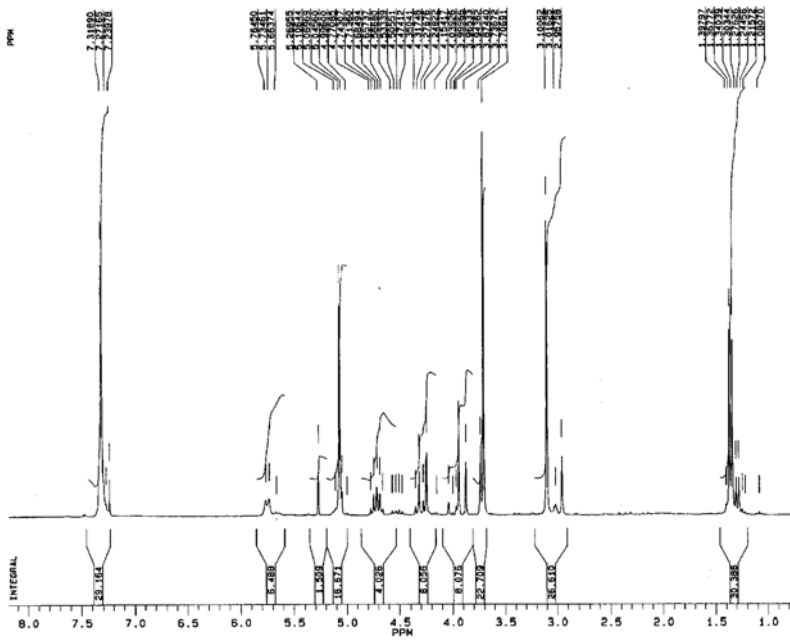
8.- Conclusiones

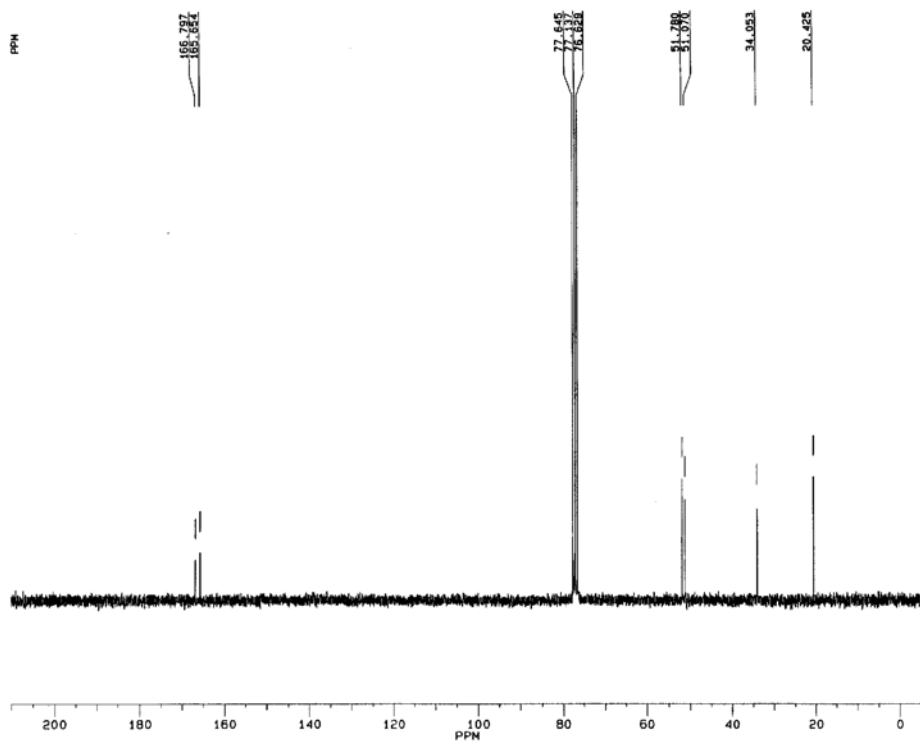
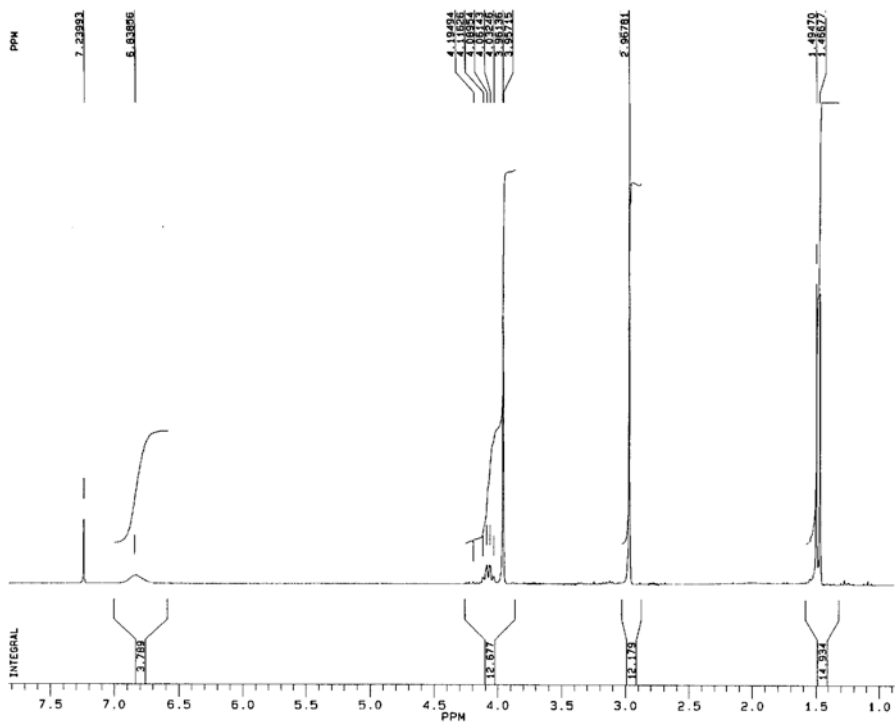
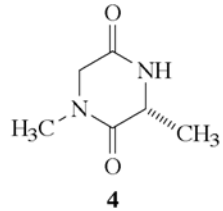
- 1.- El método de Eguchi (acilación con cloruro de *o*-azidobenzóilo y ciclación de tipo Staudinger-aza Wittig) es aplicable a la obtención de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas sustituidas en la posición 2 a partir de las correspondientes 2,5-piperazinadionas.
- 2.- Las *N*-alquilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas se condensan con aldehídos aromáticos en medio básico, originando los correspondientes (*Z*)-1-arilmetilen derivados como productos mayoritarios, junto con pequeñas cantidades de sus isómeros *E*. Estos compuestos se obtienen parcialmente racemizados. En algunas ocasiones se observan subproductos procedentes de reacciones radicalarias.
- 3.- La reacción entre 1,4-diacetil-3-alquil-2,5-piperazinadionas ópticamente activas y aldehídos aromáticos en presencia de *tert*-butóxido potásico conduce de forma estereoselectiva a los correspondientes (6*Z*)-1-acetil-6-arilmetilen derivados. En este caso, el centro estereogénico no sufre epimerización. Las reacciones análogas con diversos derivados de indol-3-carbaldehído protegidos en el nitrógeno son mucho más lentas, observándose la desacetilación parcial del compuesto de partida.
- 4.- La reacción entre el ácido antranílico y los mono- y diiminoéteres procedentes de las 3-alquil-6-arilmetilen-2,5-piperazinadionas conduce a sistemas de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona con rendimiento moderado. La irradiación con microondas en ausencia de disolvente mejora notablemente este proceso.

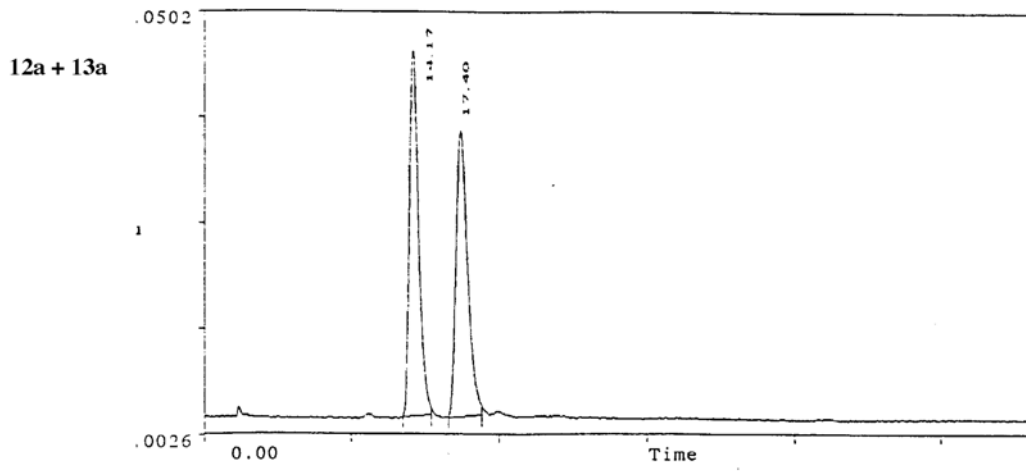
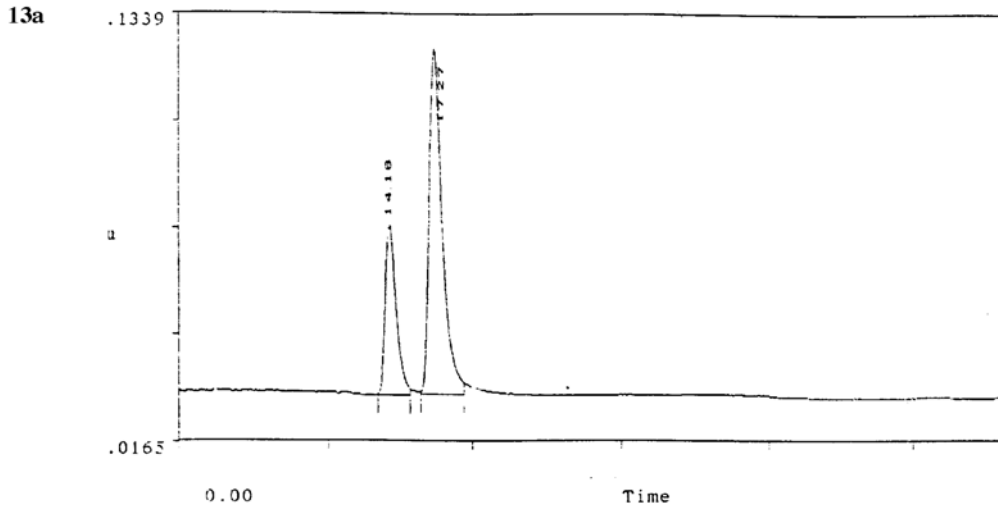
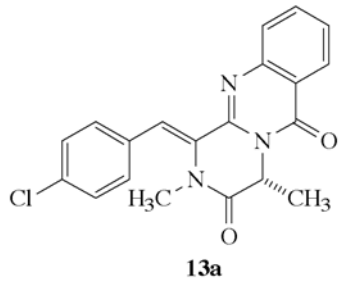
- 5.- La acilación del nitrógeno 4 de las 3-alkil-6-arylmetileno-2,5-piperazinadionas con cloruro de *o*-azidobenzoylo seguida de un proceso intramolecular de tipo Staudinger-aza Wittig permite acceder a los derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona con rendimiento aceptable. La principal limitación del método radica en la posibilidad de que se produzcan diacilaciones en la primera etapa.
- 6.- Se ha puesto a punto una nueva ruta hacia sistemas de 1-acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona sustituidos en posición 4, basada en una doble ciclación de estructuras de *o*-azidobenzoyl(aminoacil)glicinato de etilo. Esta ruta ha permitido la síntesis del producto natural gliantripina. Han fracasado los intentos de obtener por este método 1-acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas 1,4-disustituidas.
- 7.- Los derivados de *o*-aminobenzoyl(aminoacil)glicina se transforman en hexapéptidos cíclicos por tratamiento con diversos reactivos de acoplamiento.
- 8.- Los derivados de 1-acetilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona reaccionan con aldehídos en medio básico de manera estereoselectiva, formándose exclusivamente el alqueno *Z* y sin que se observe pérdida de la integridad del estereocentro.
- 9.- La hidrogenación catalítica del doble enlace exocíclico de las 1-arylmetileno[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas sustituidas en N-2 es completamente estereoselectiva, obteniéndose únicamente el derivado *cis*. En cambio, sus análogos sin sustituir en N-2 conducen a pequeñas cantidades de isómeros *trans*. En todos los casos se observan productos secundarios procedentes de la hidrogenación parcial del anillo bencénico.

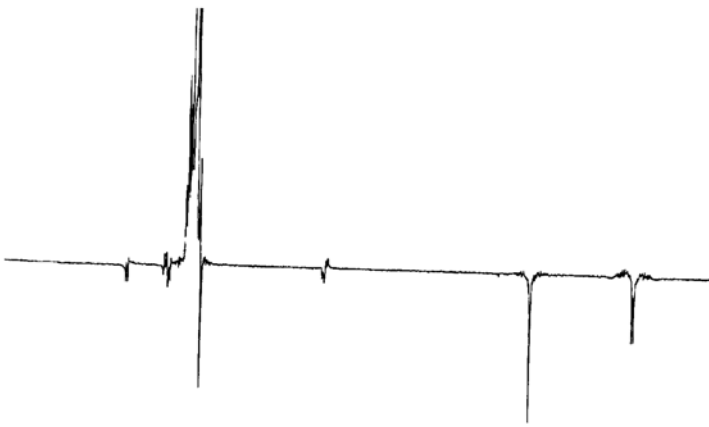
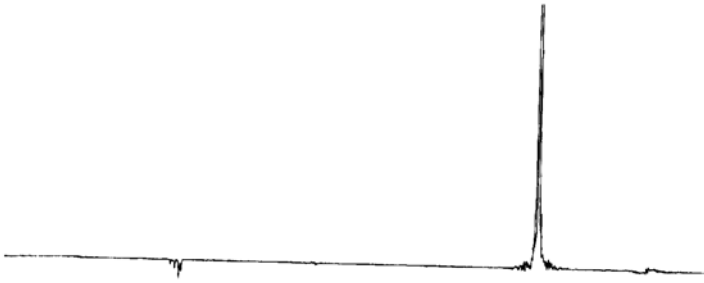
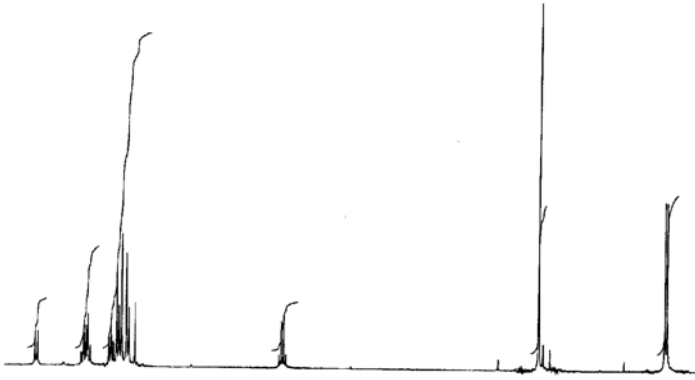
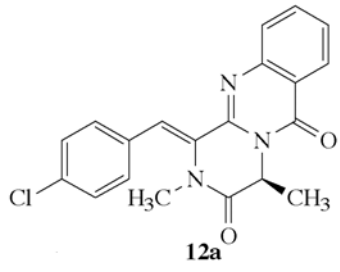


1

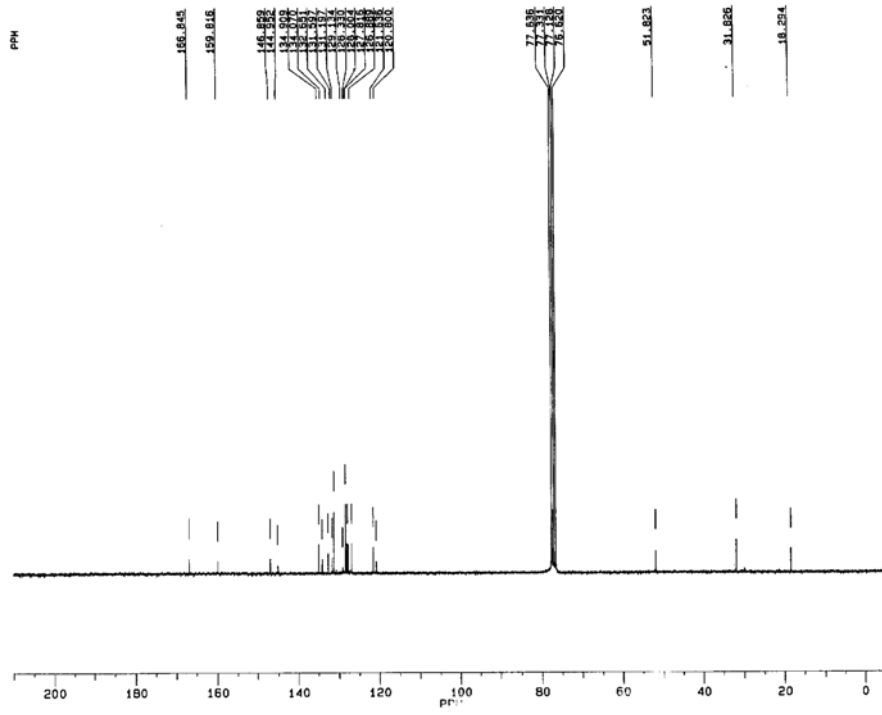
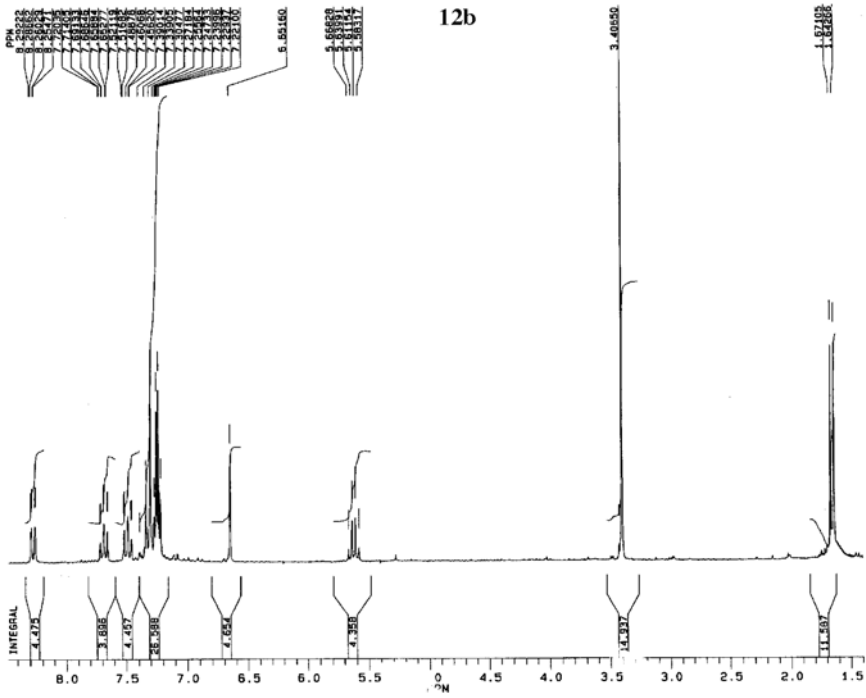
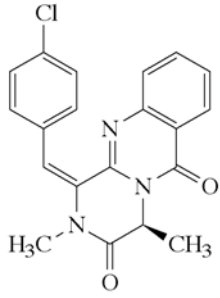


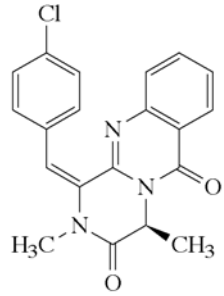




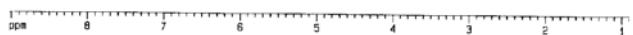
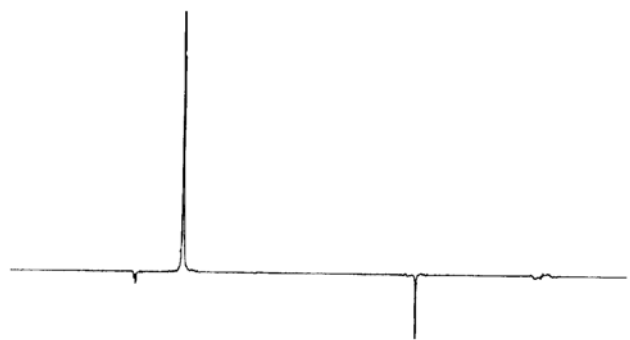
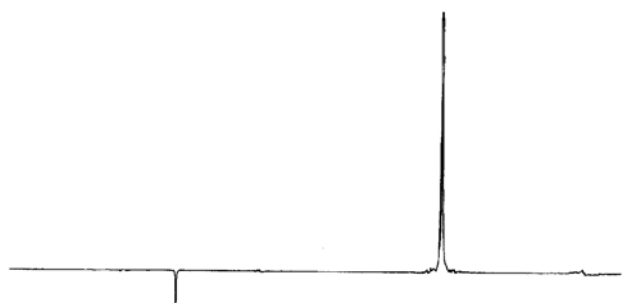
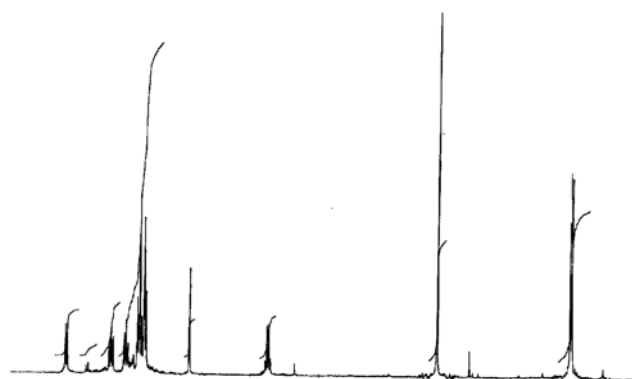


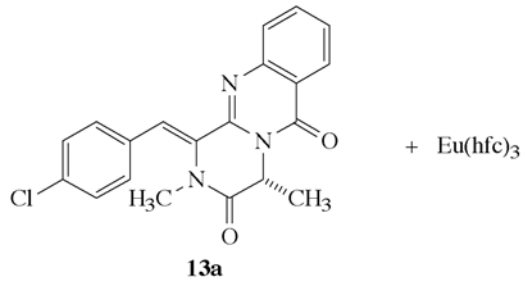
ppm 8 7 6 5 4 3 2



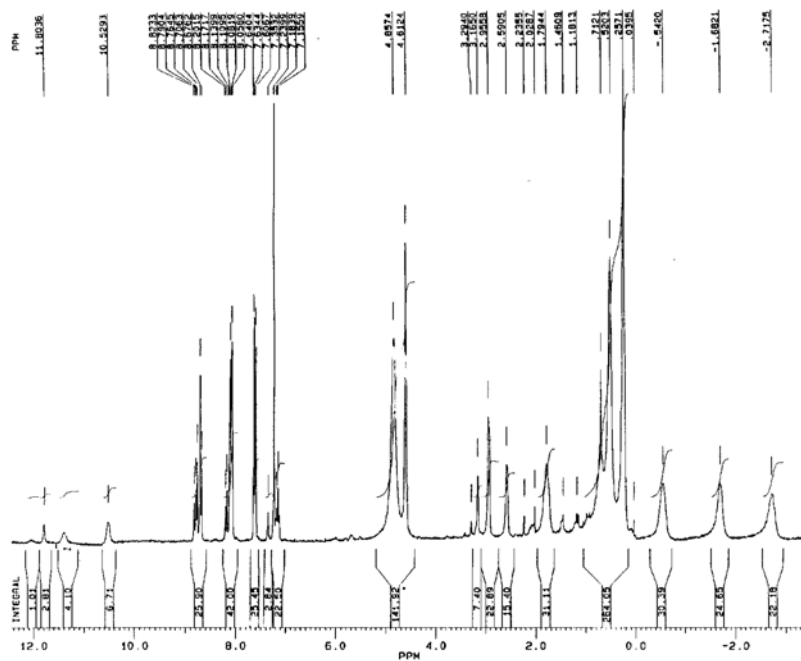


12b

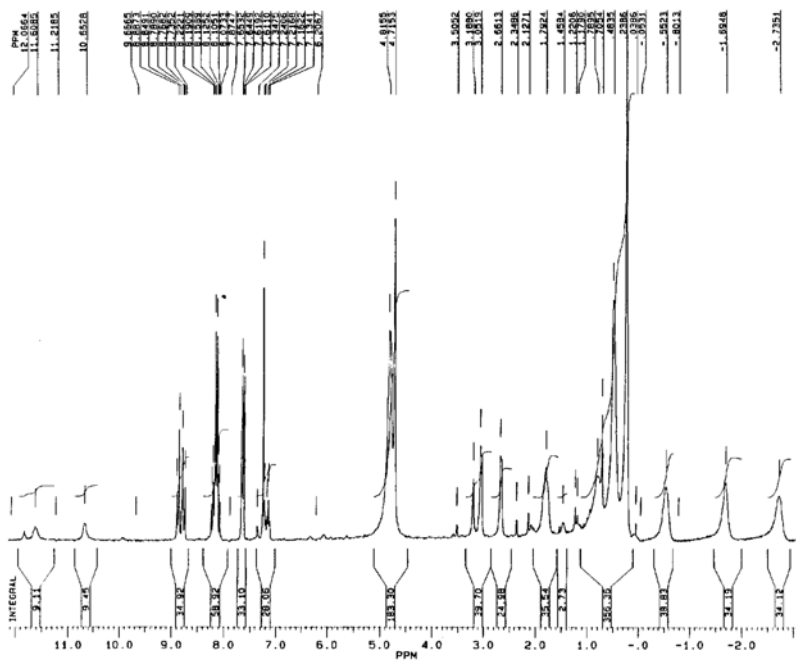


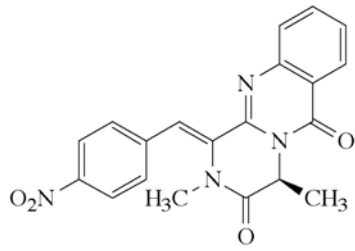


13a

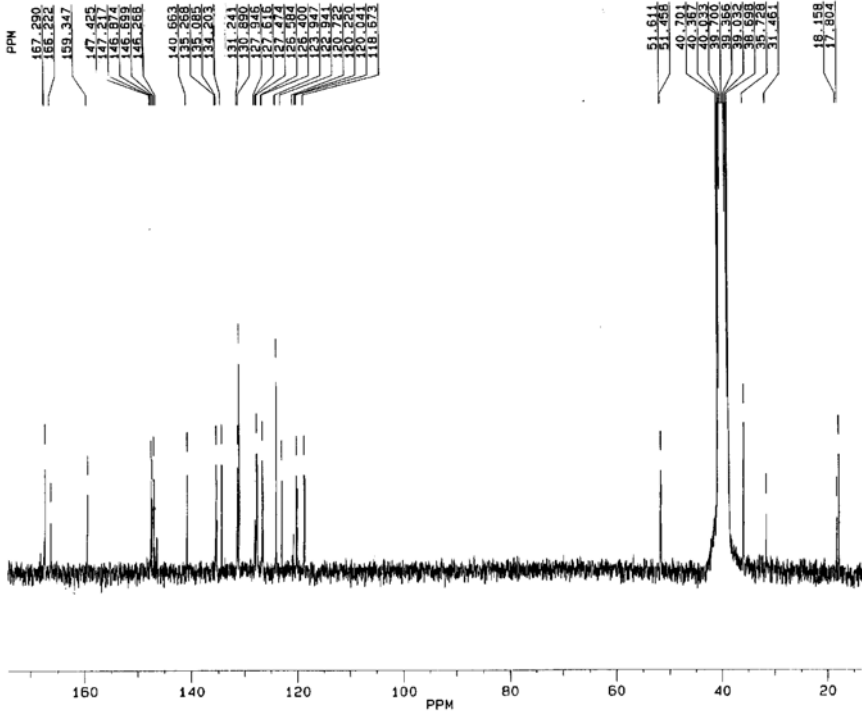
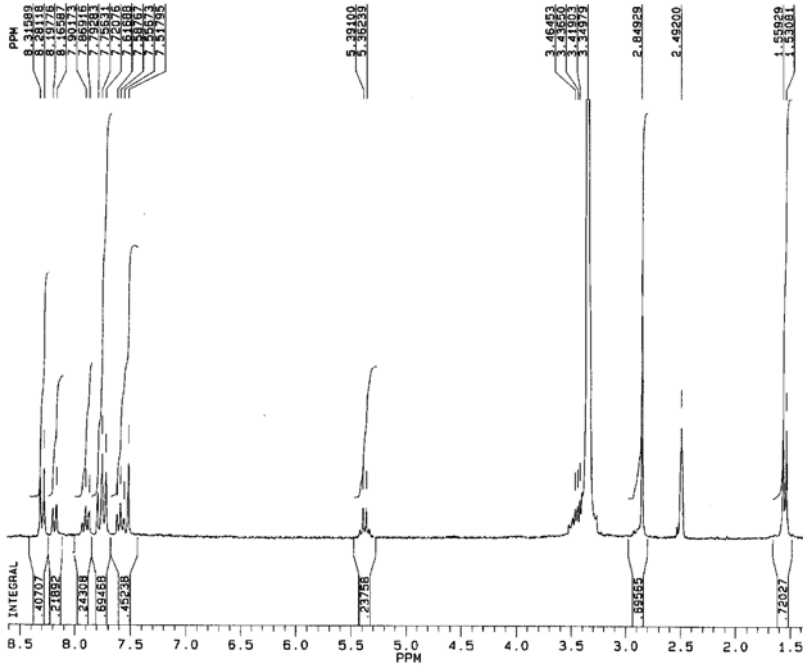


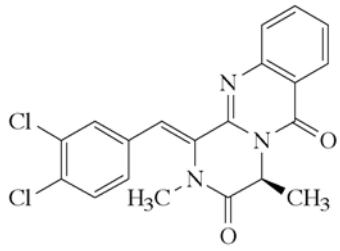
12a + 13a



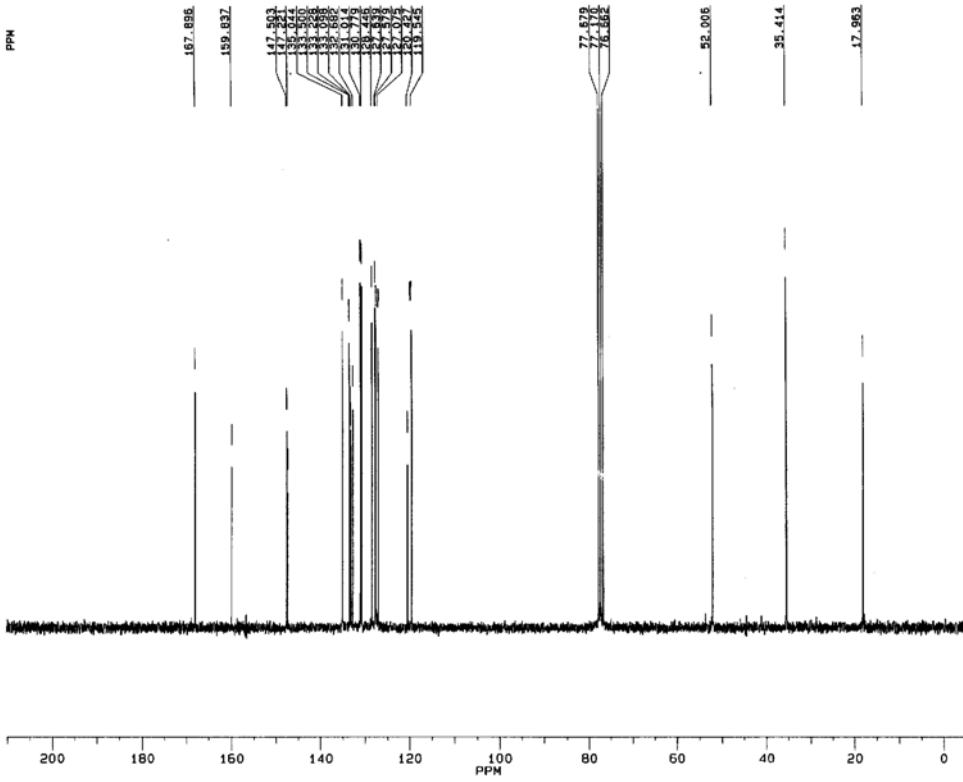
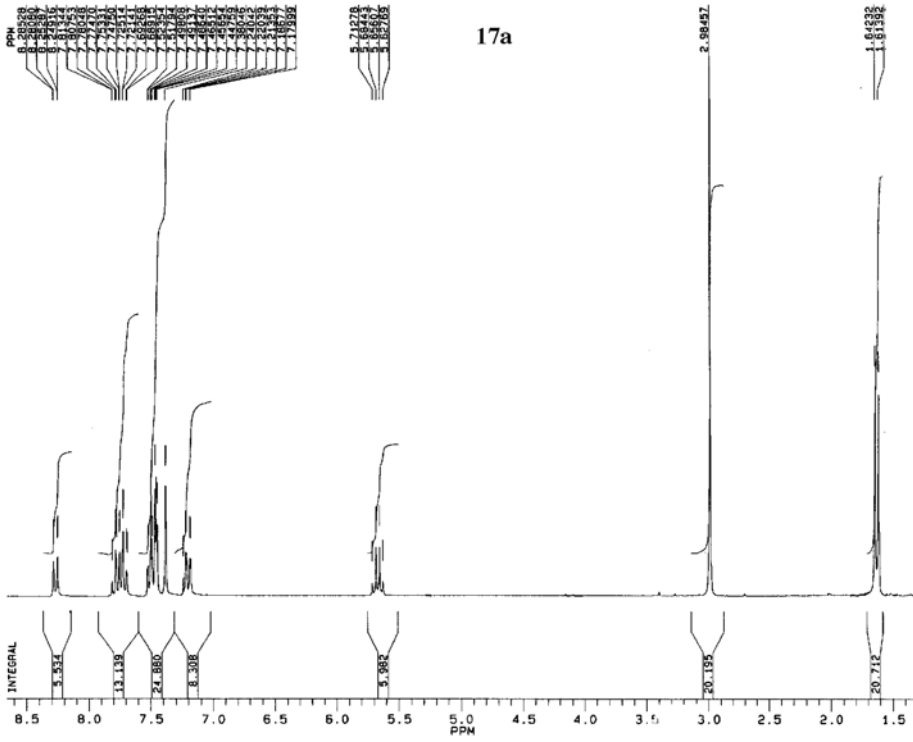


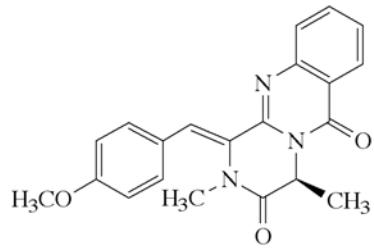
16a



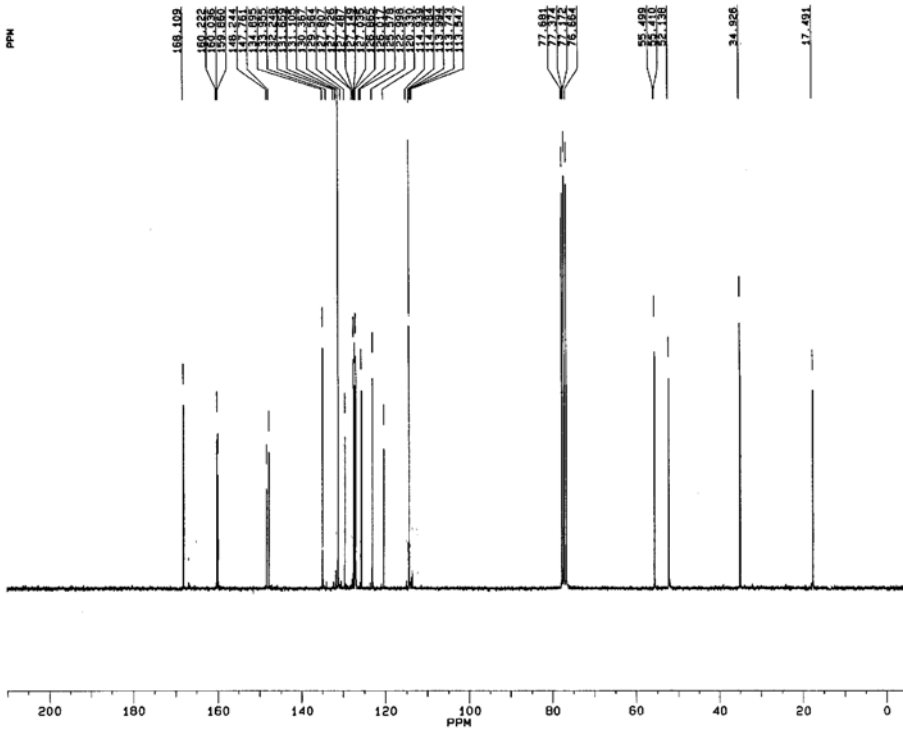
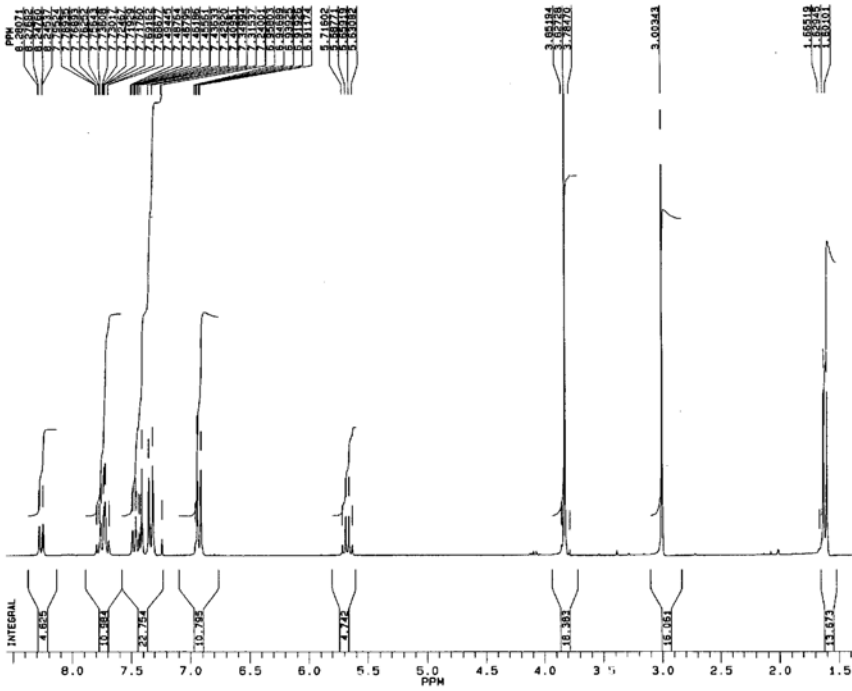


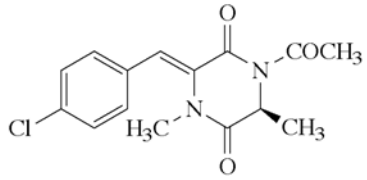
17a



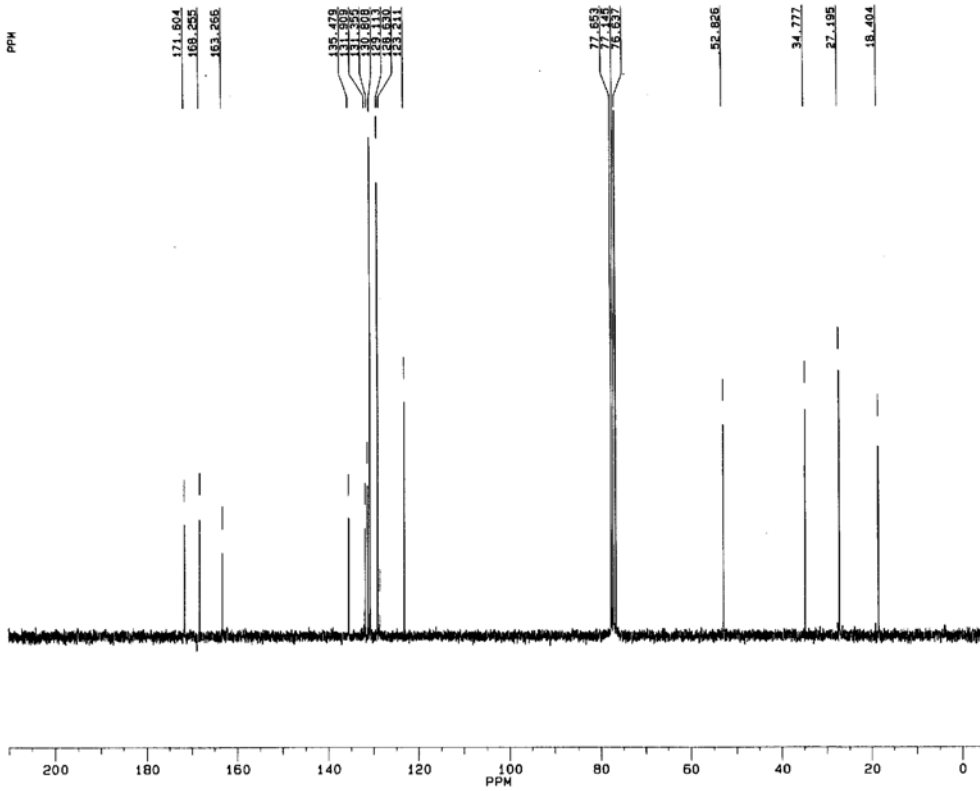
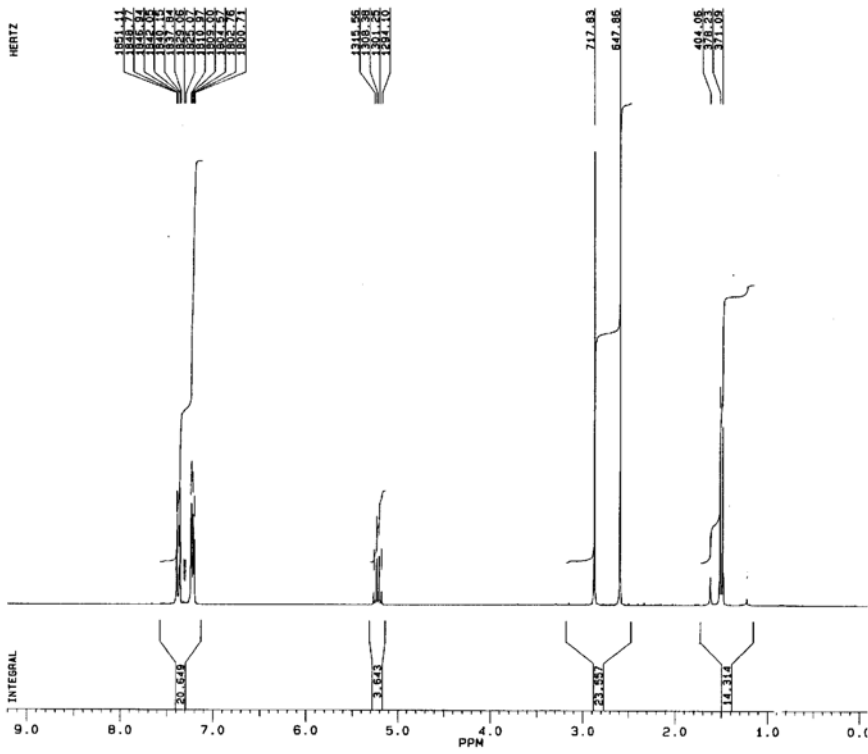


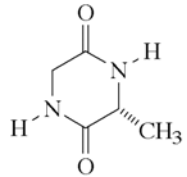
21a



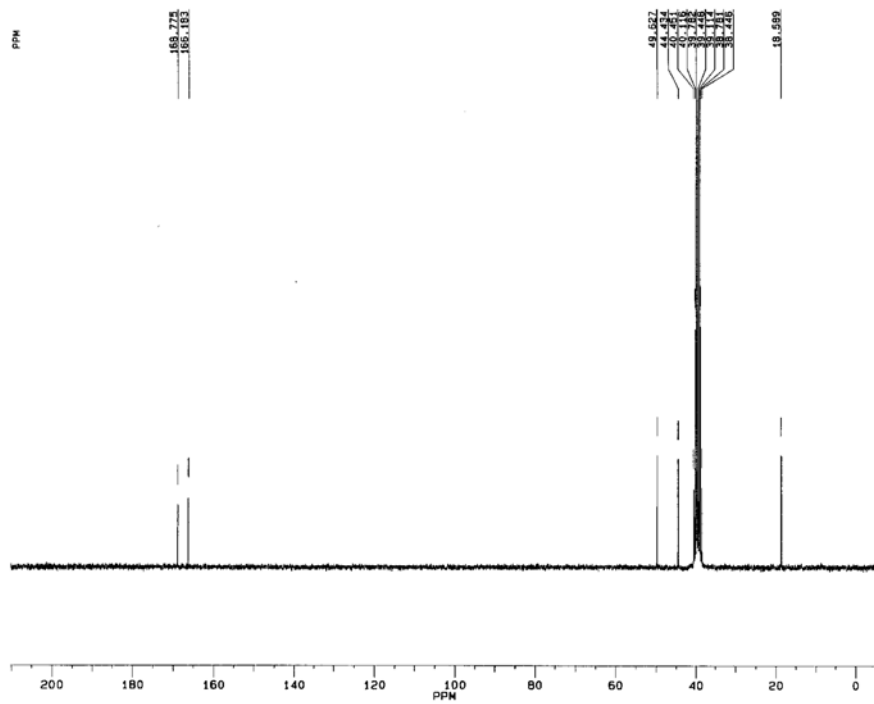
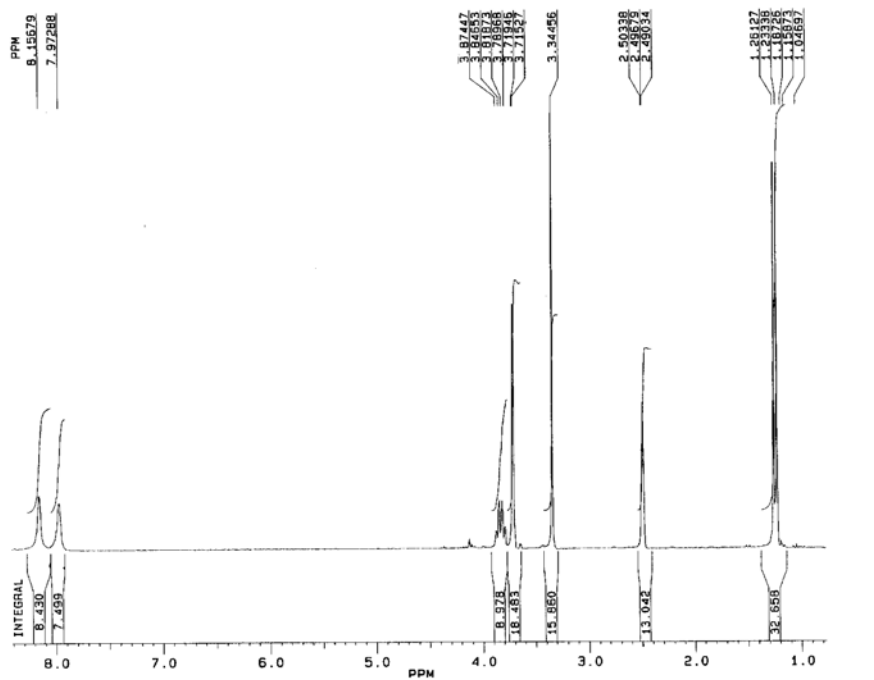


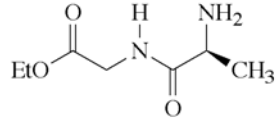
24



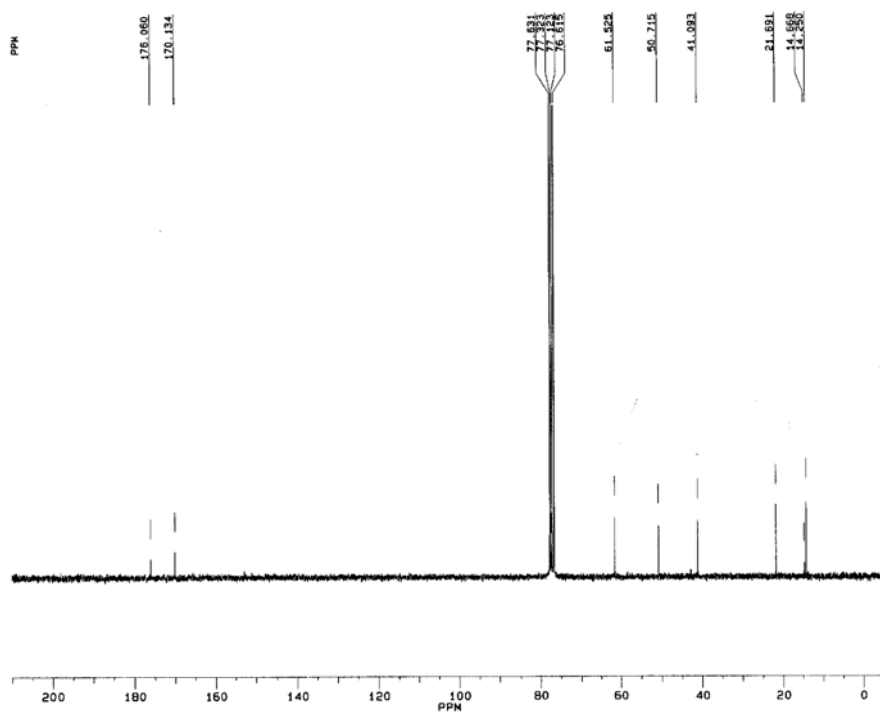
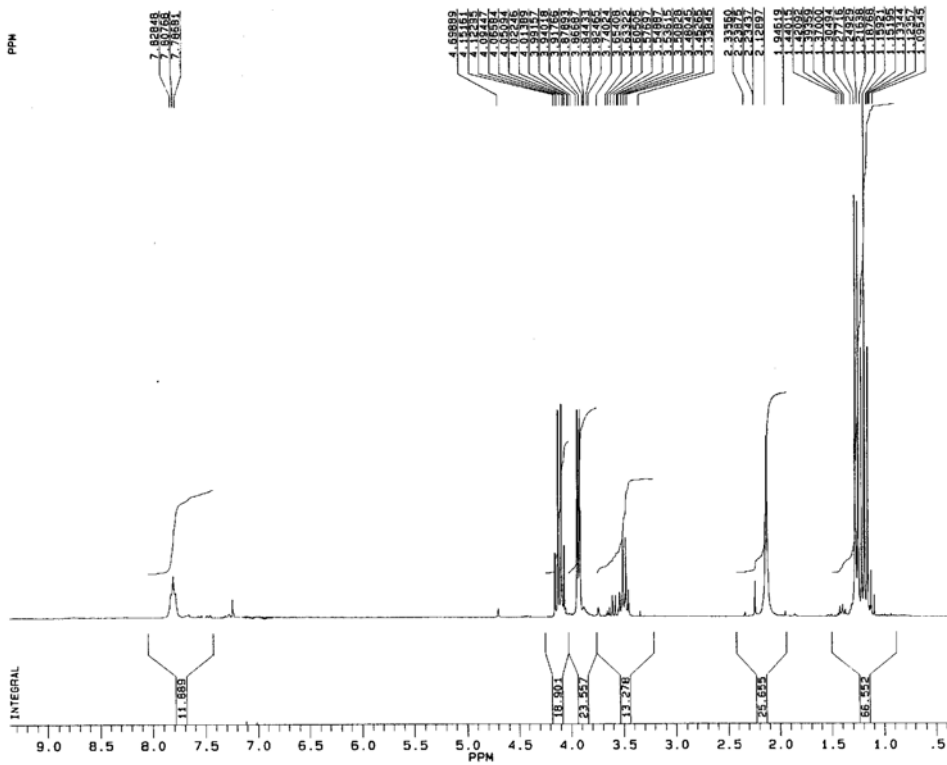


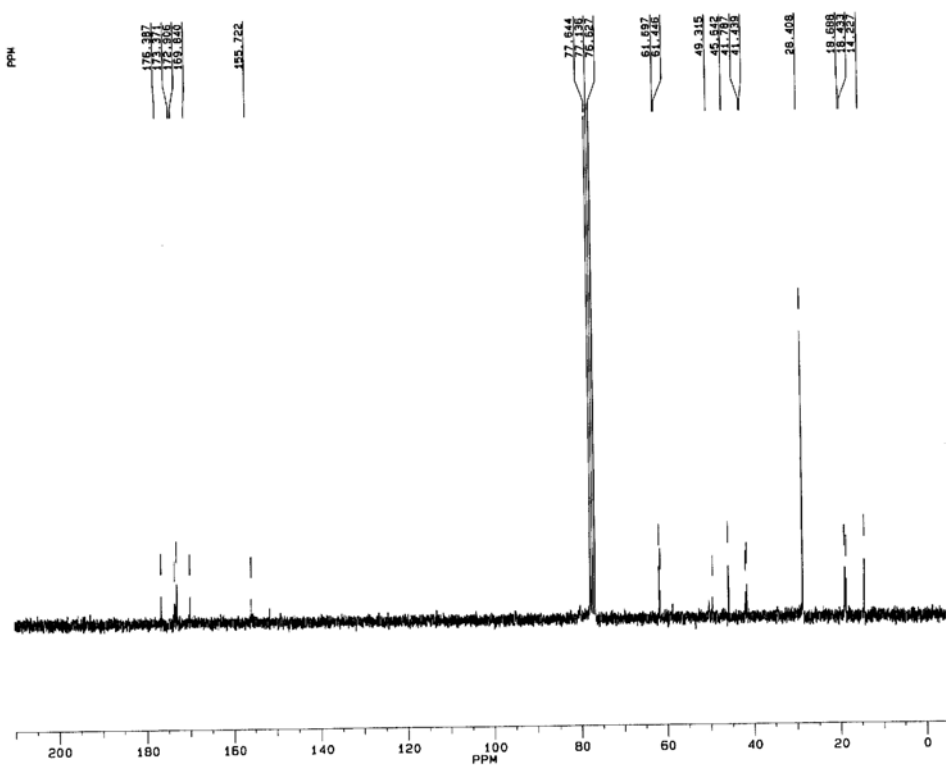
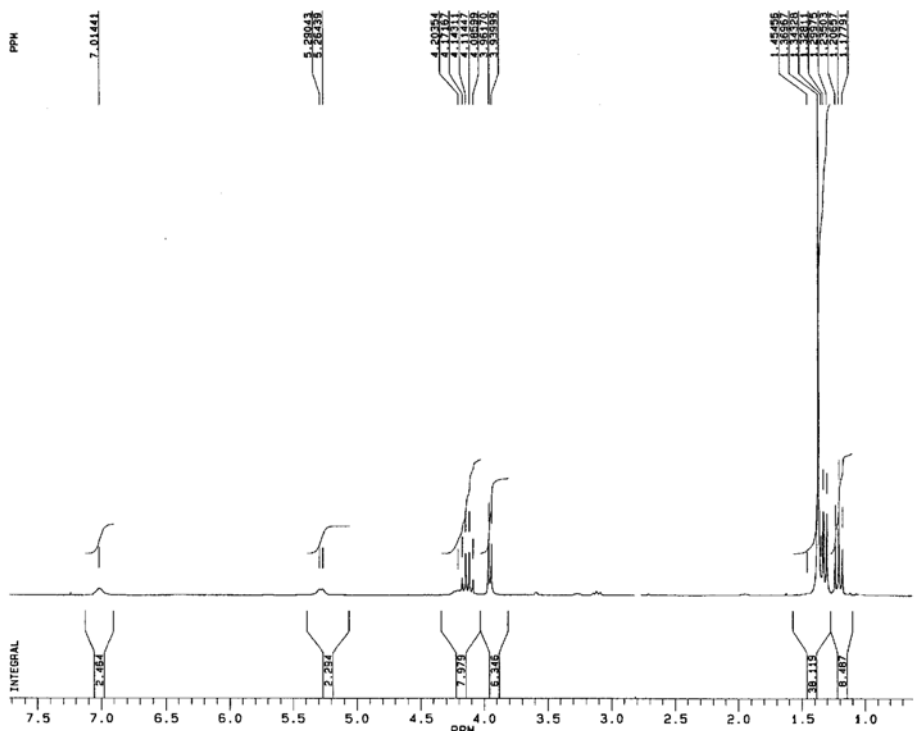
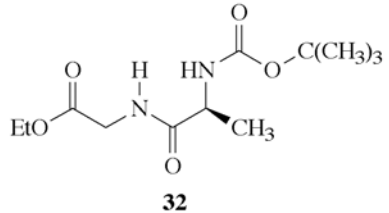
28

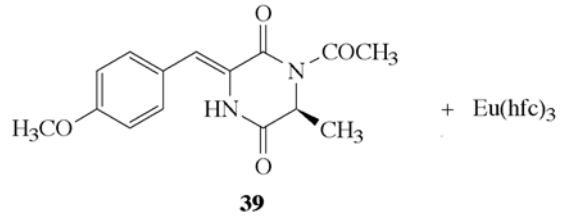




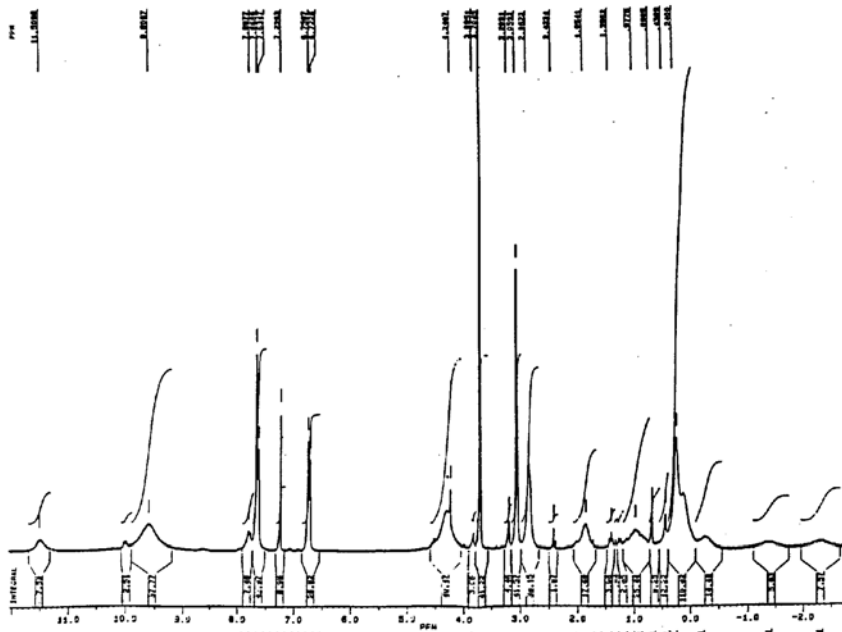
31



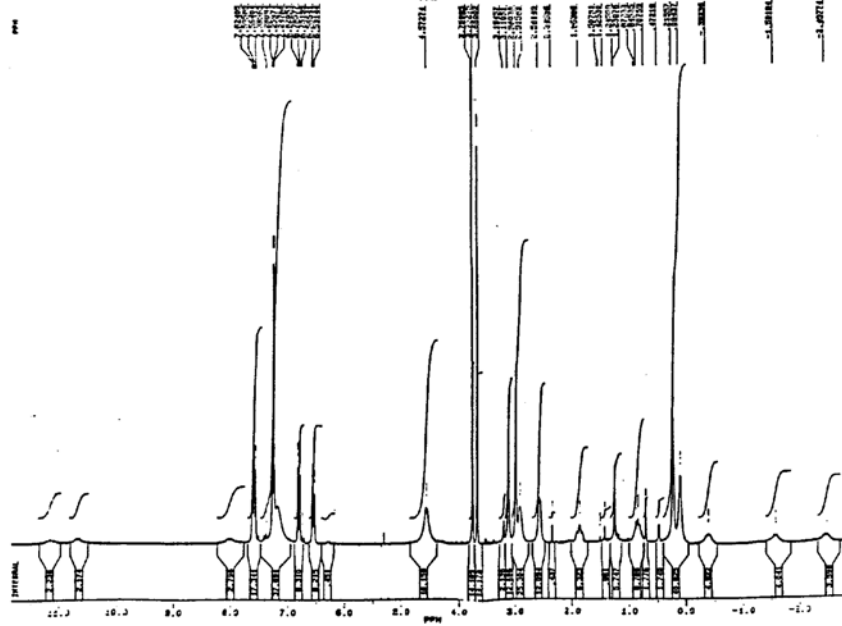


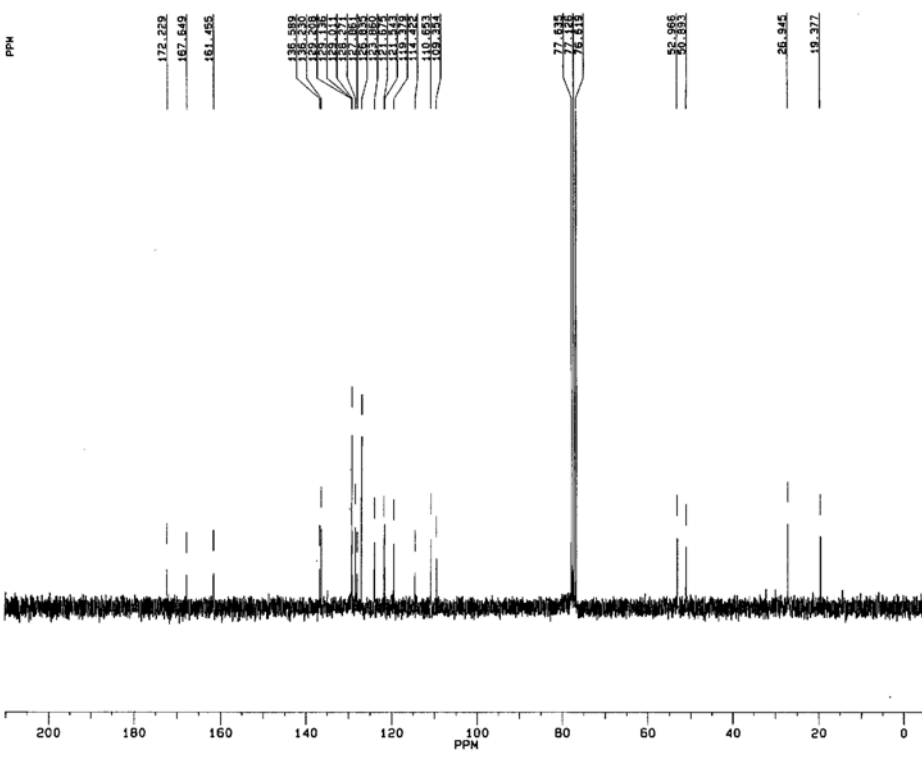
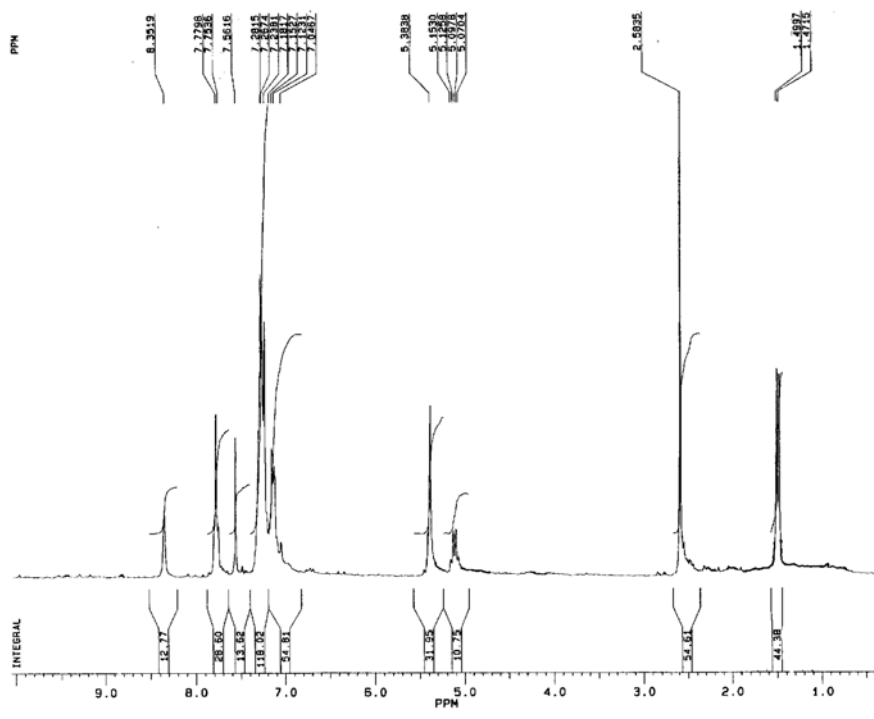
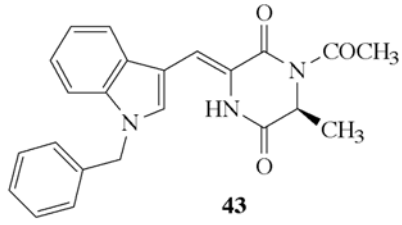


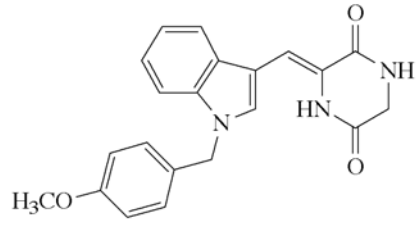
(-)-39



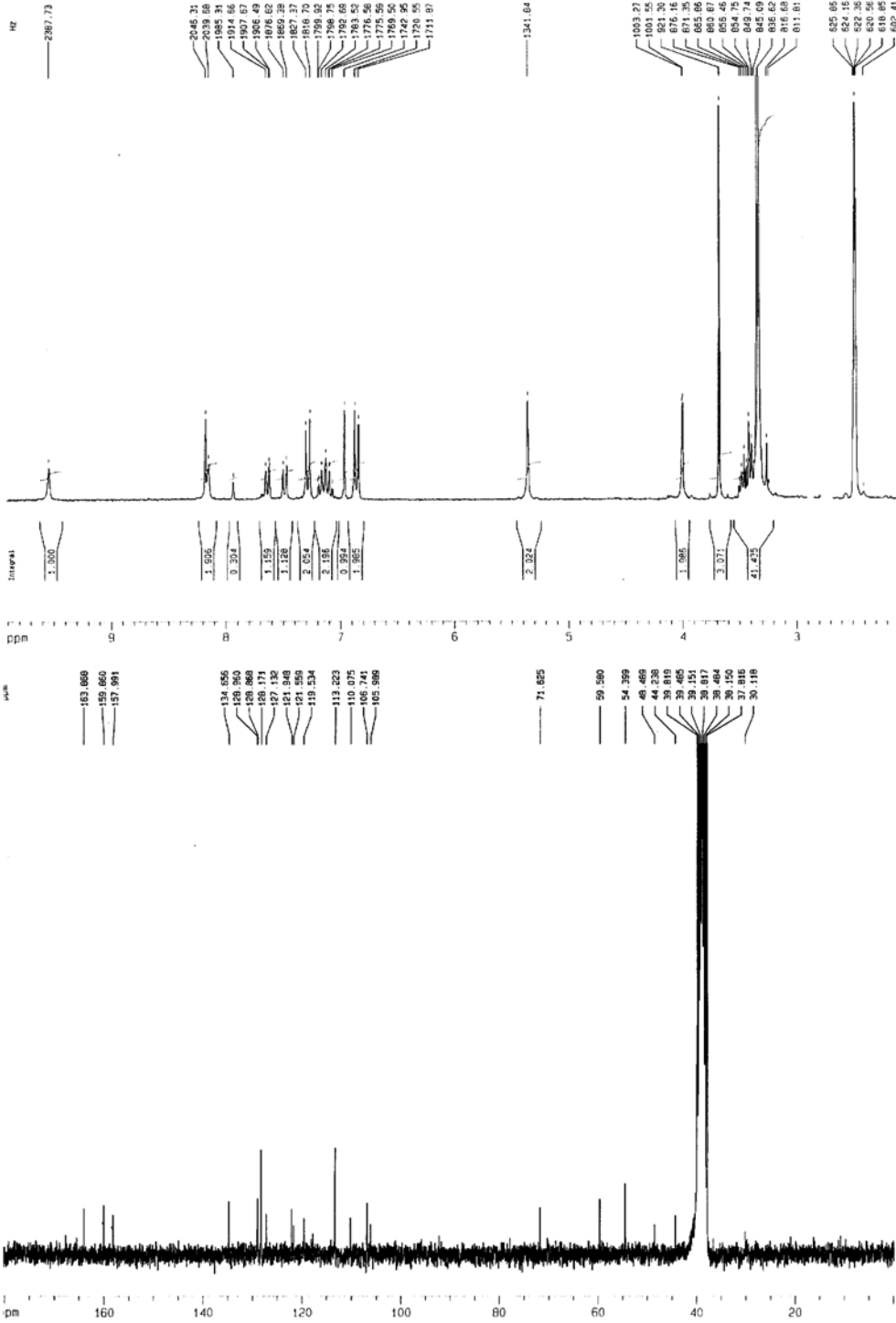
(±)-39

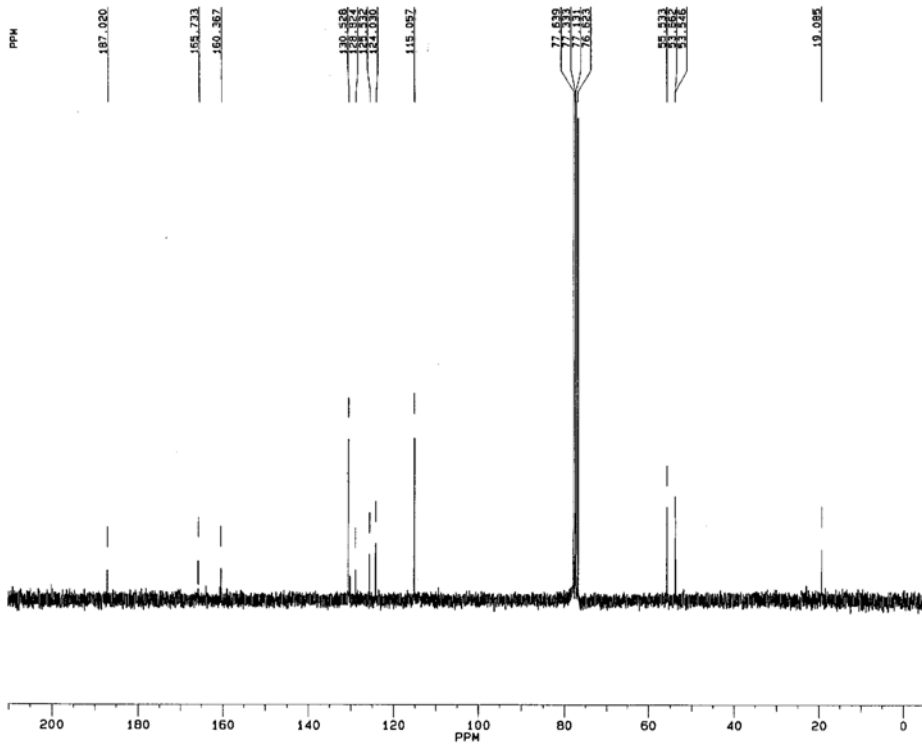
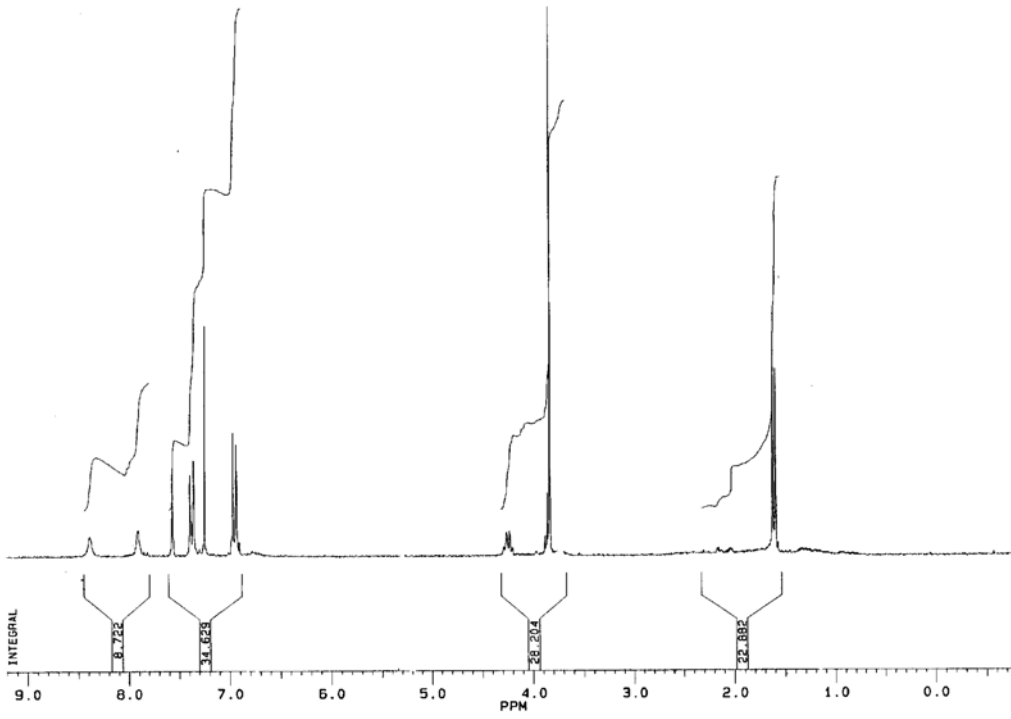
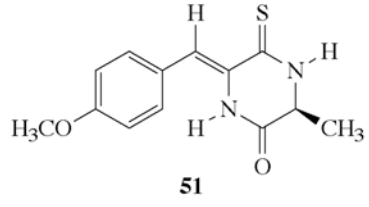


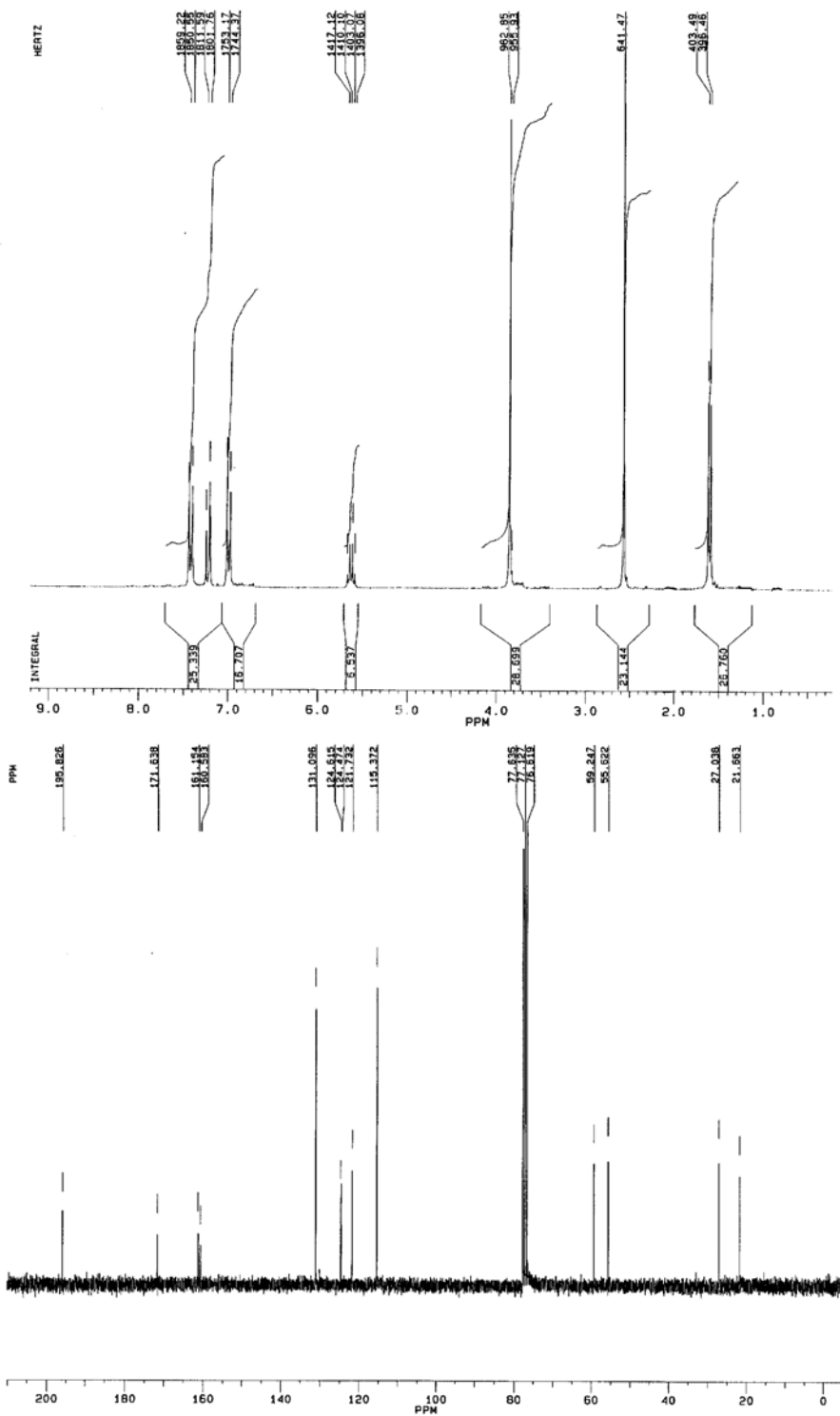
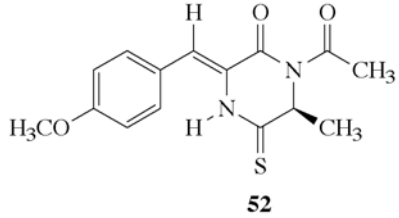


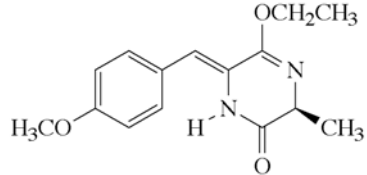


48

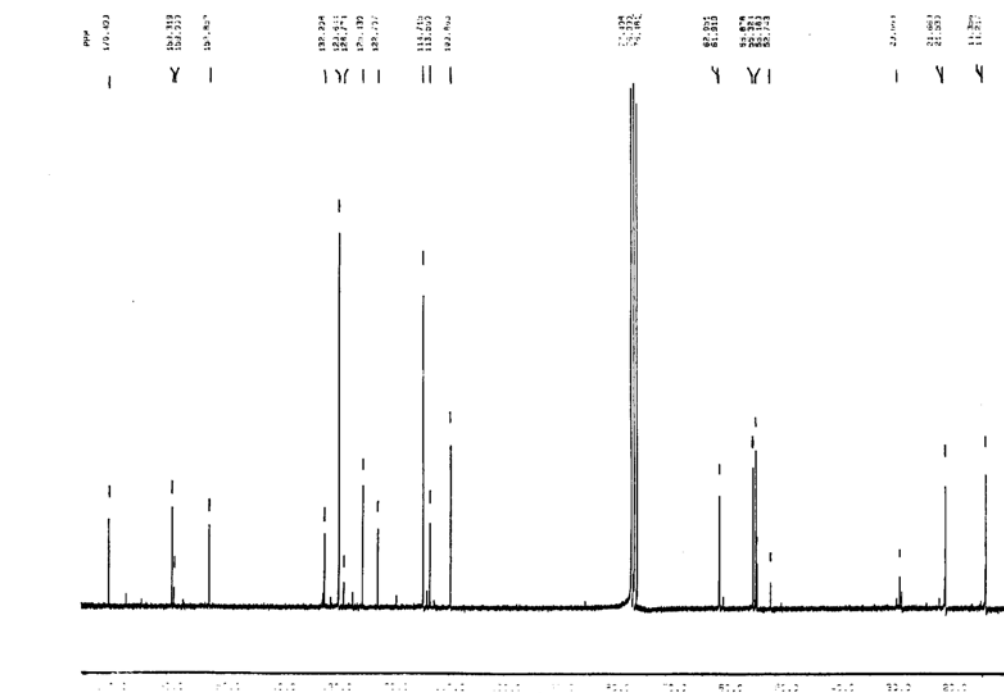
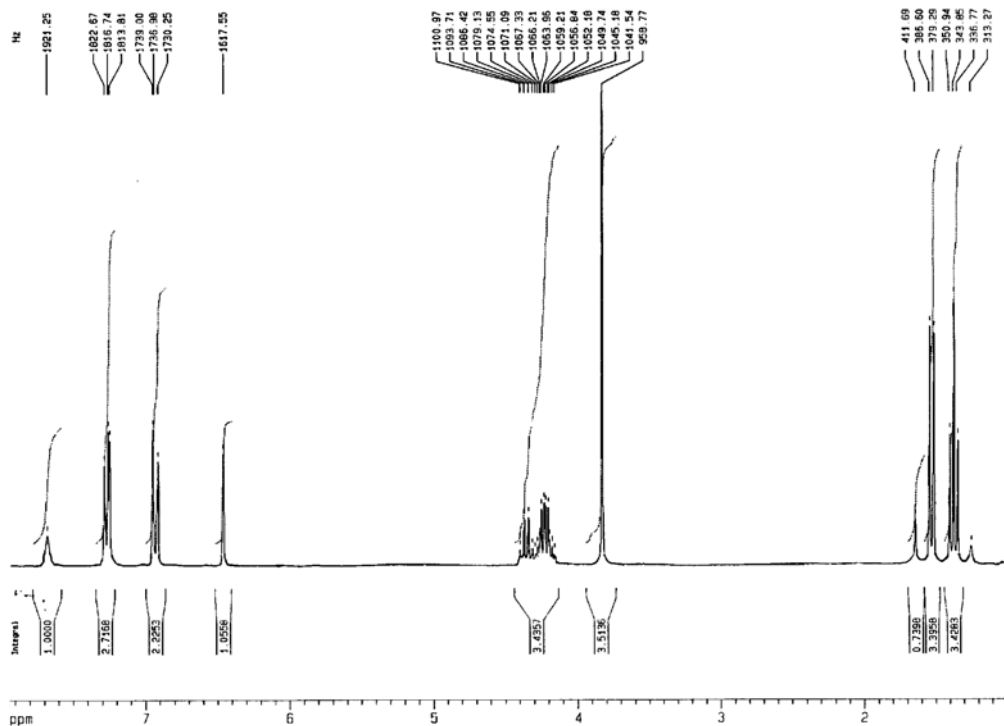


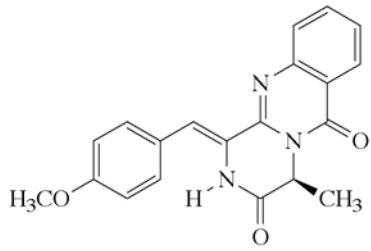




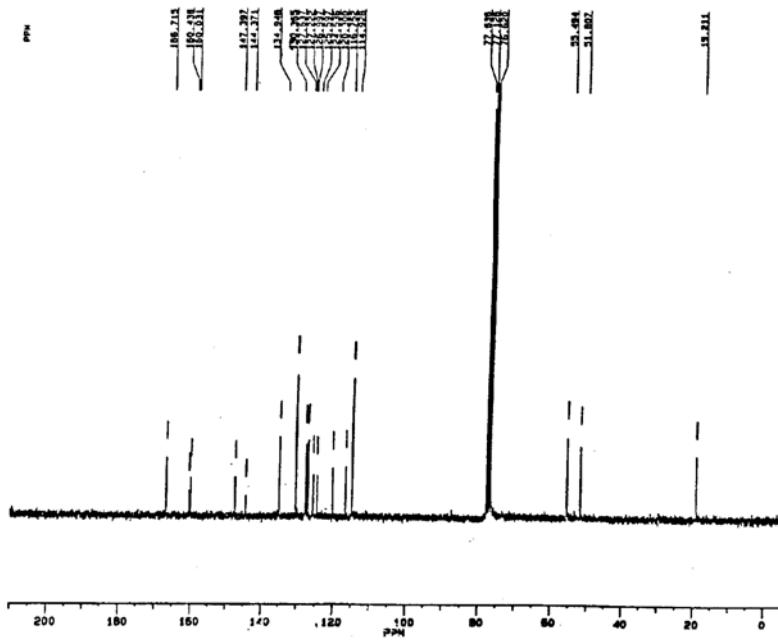
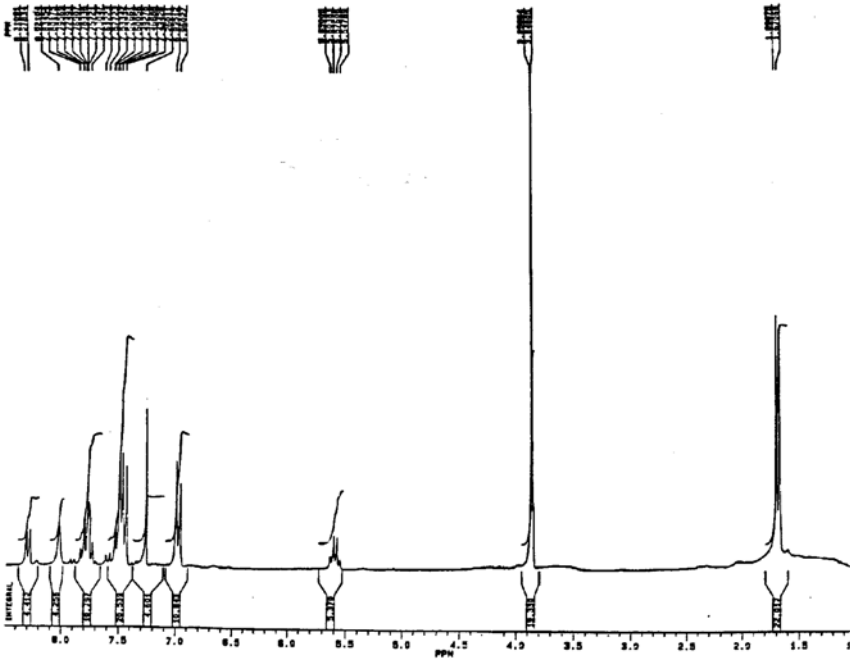


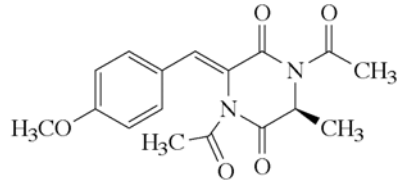
54



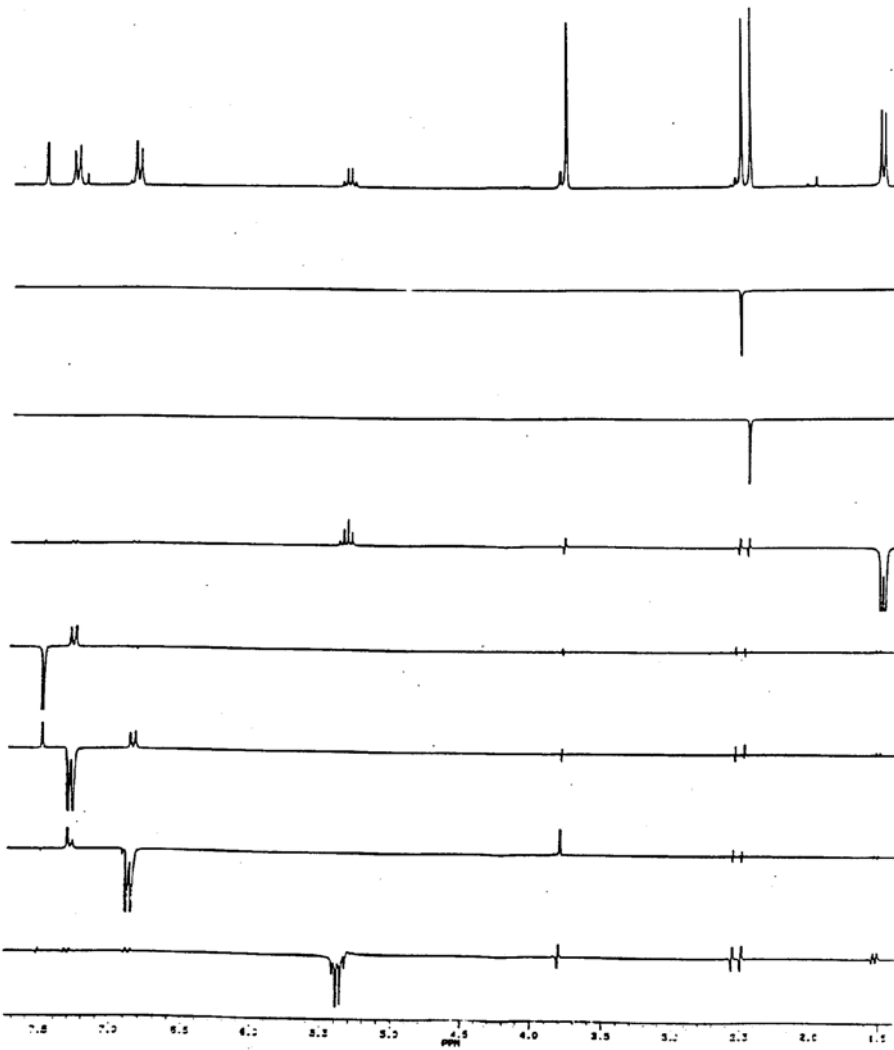


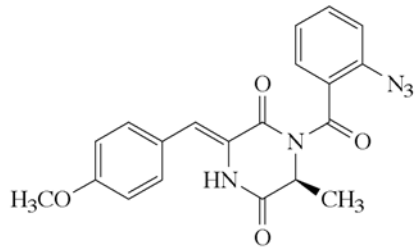
58



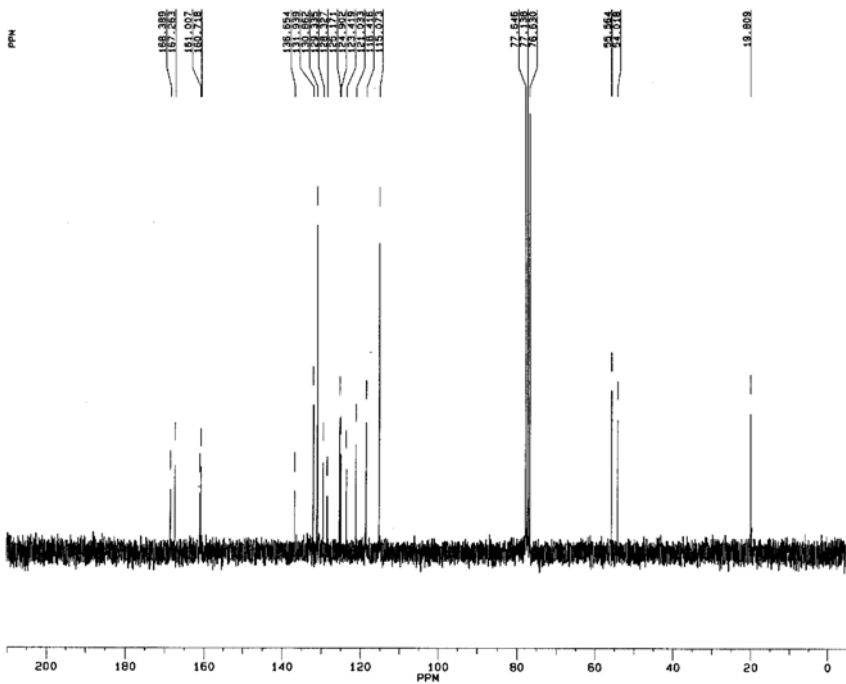
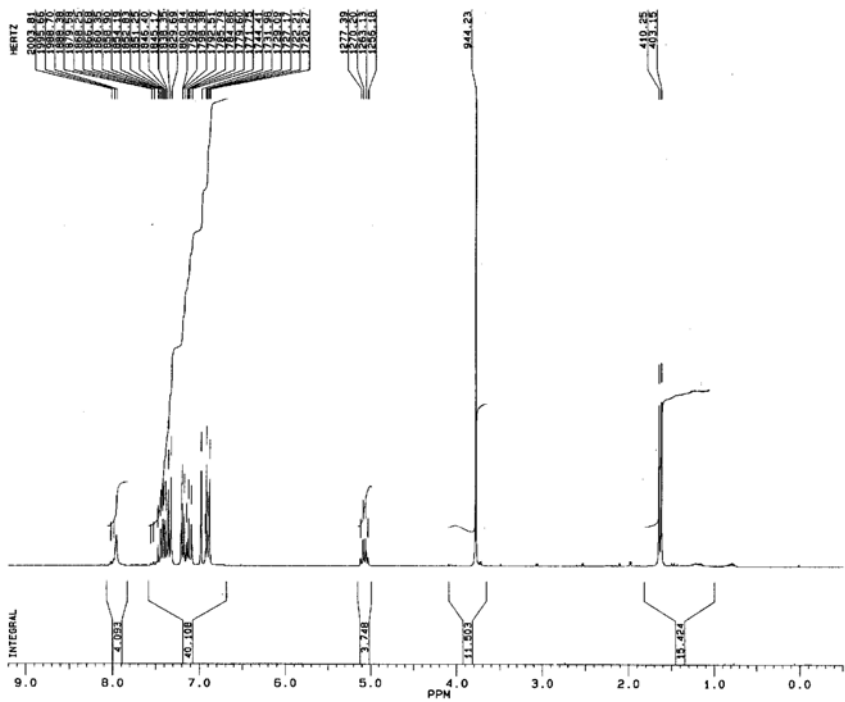


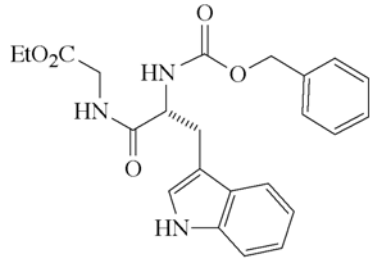
66



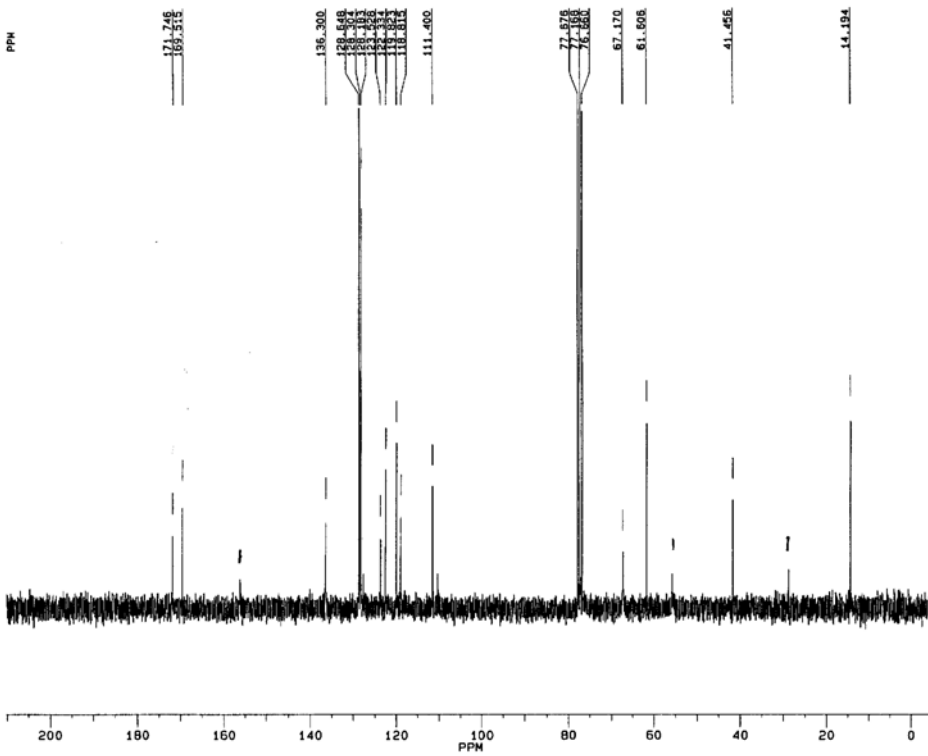
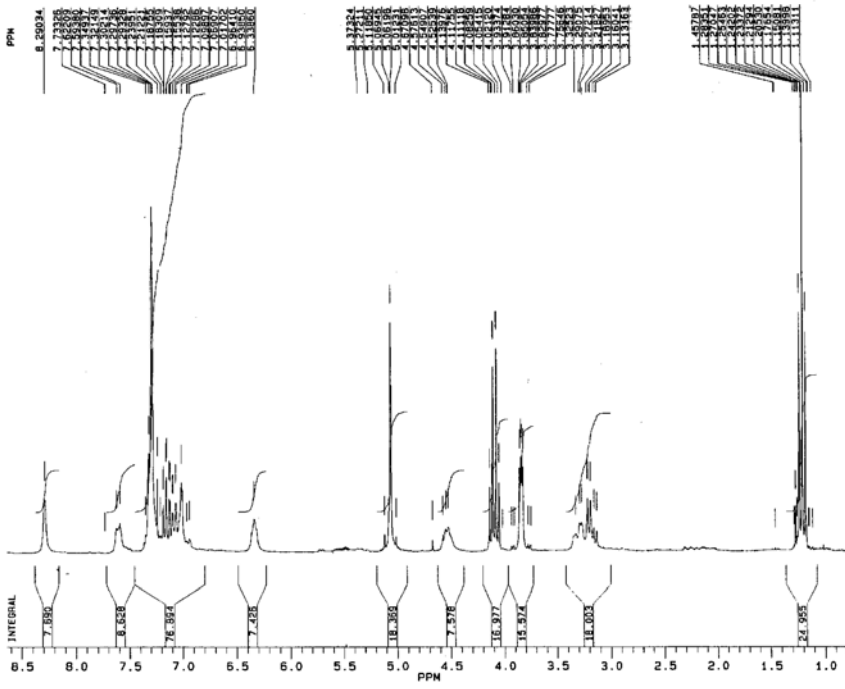


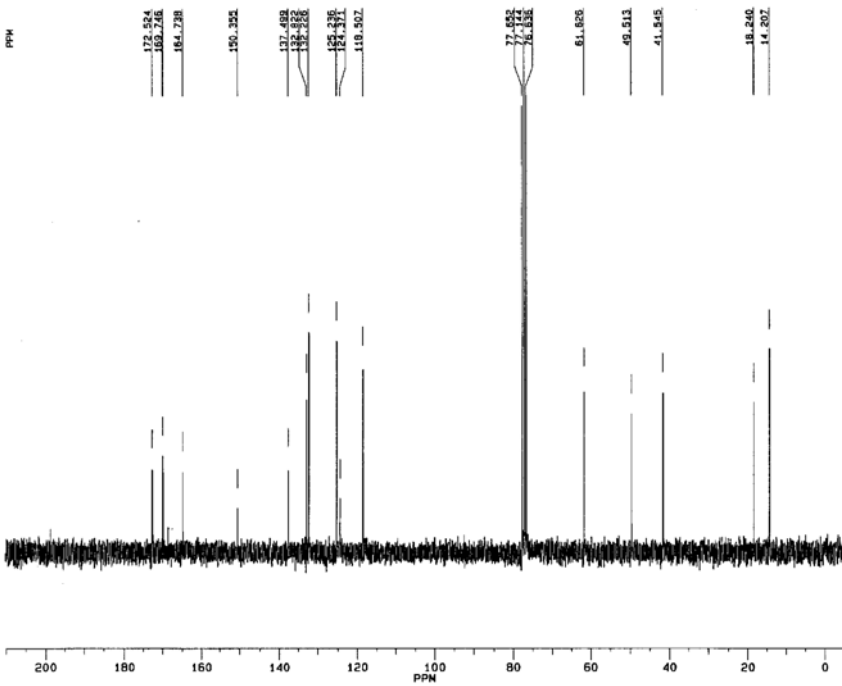
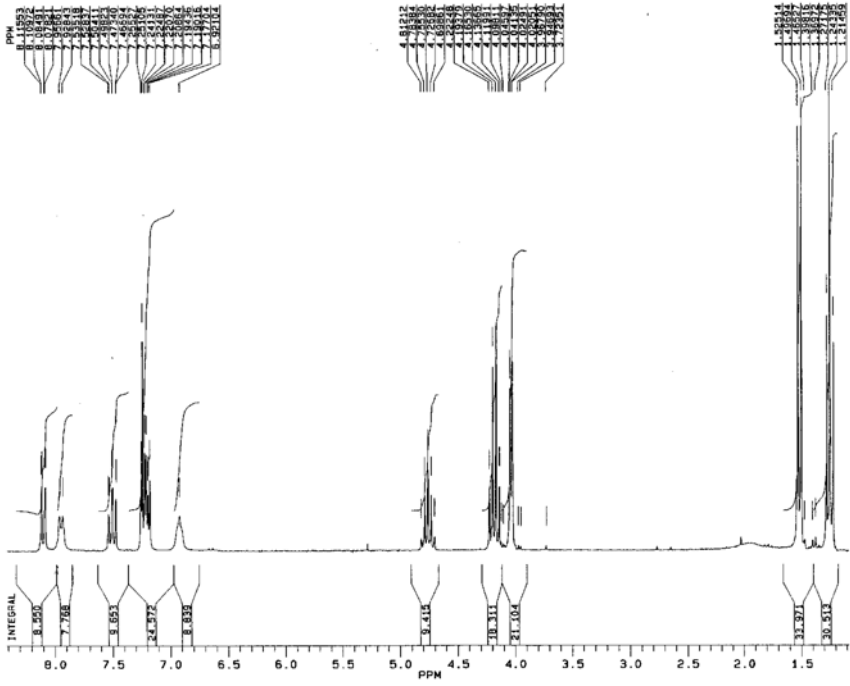
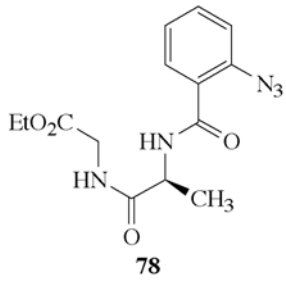
67

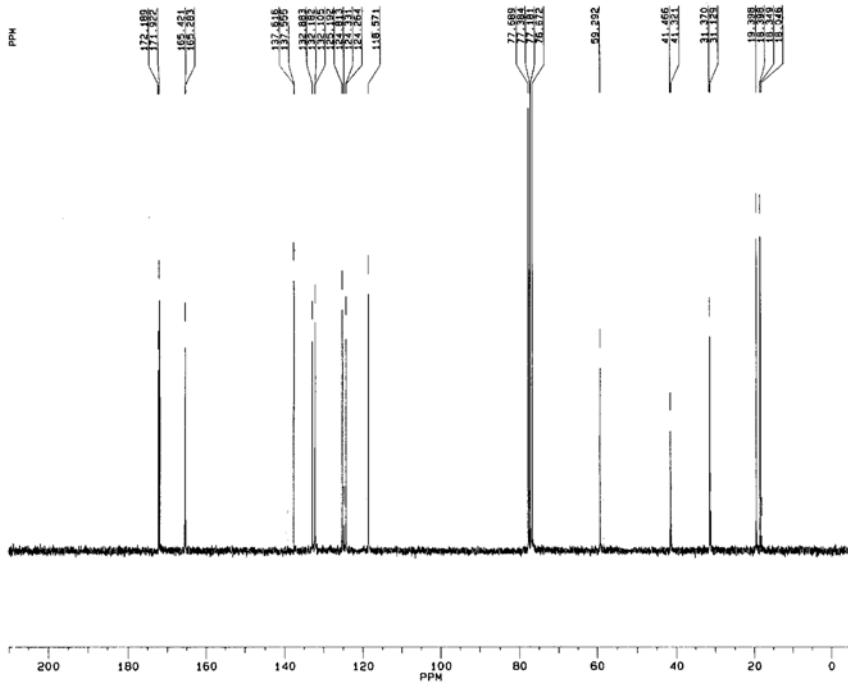
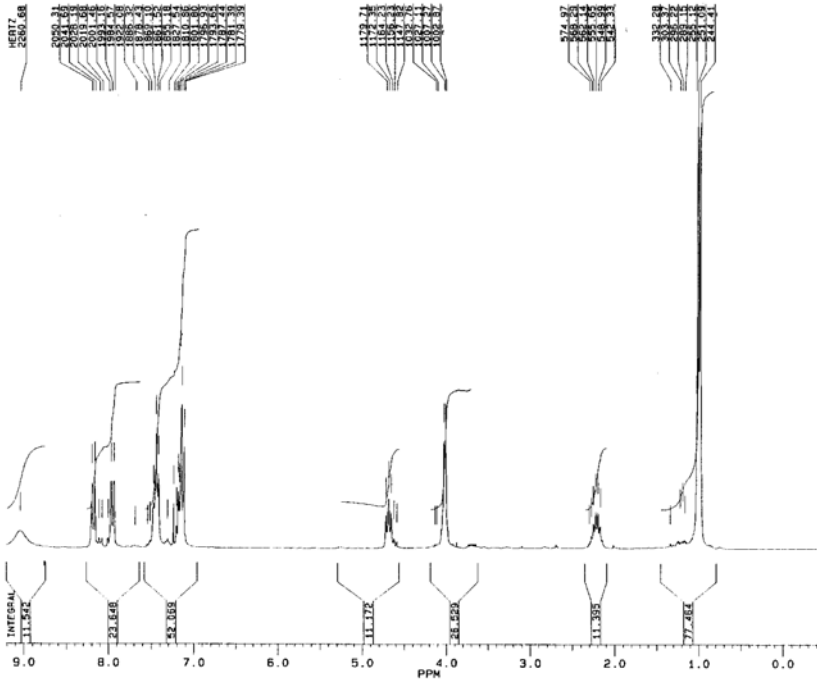
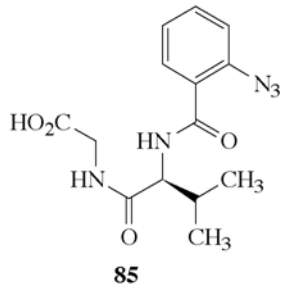


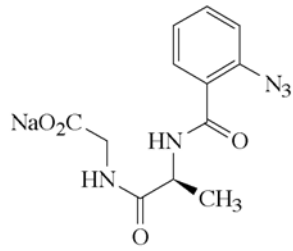


72

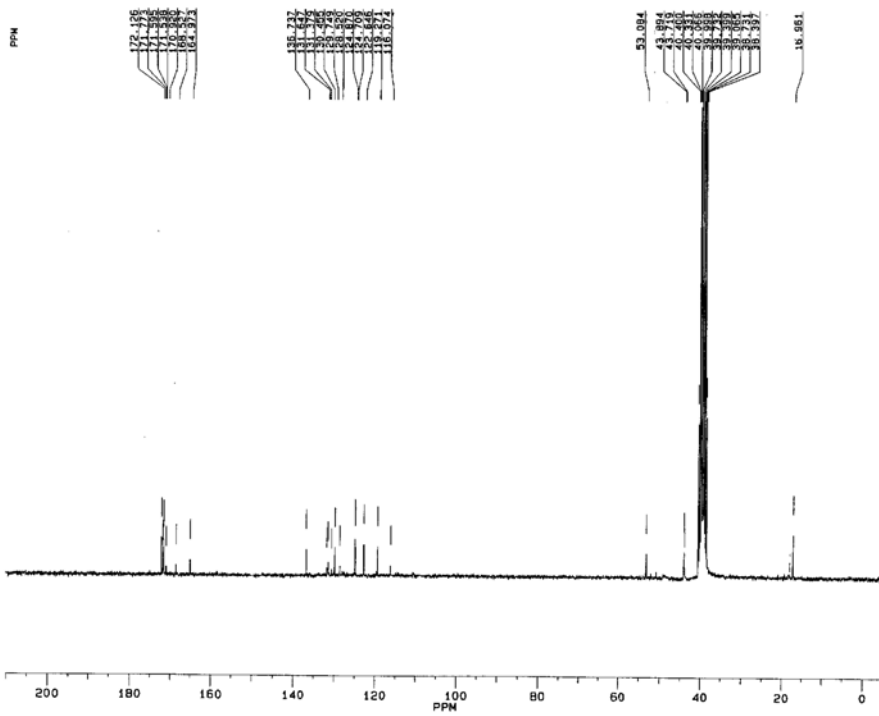
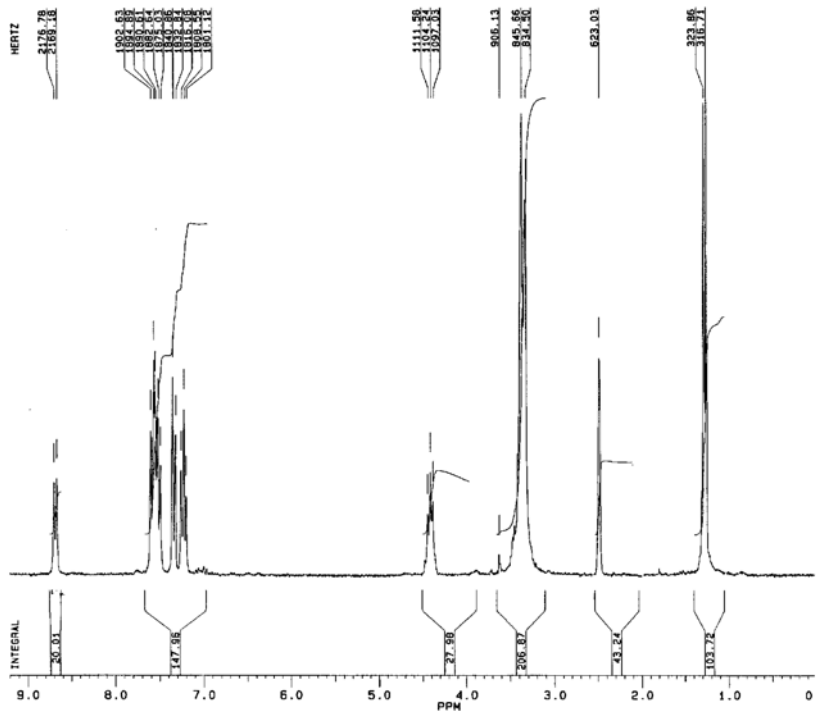


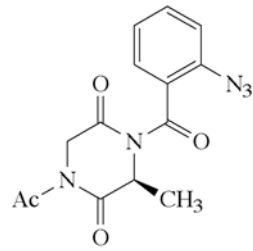




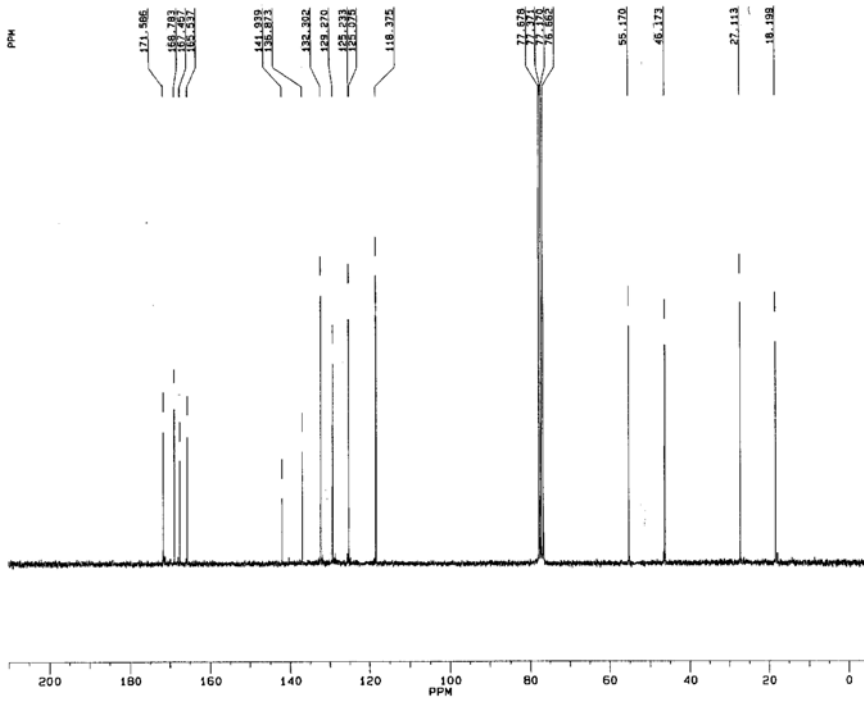
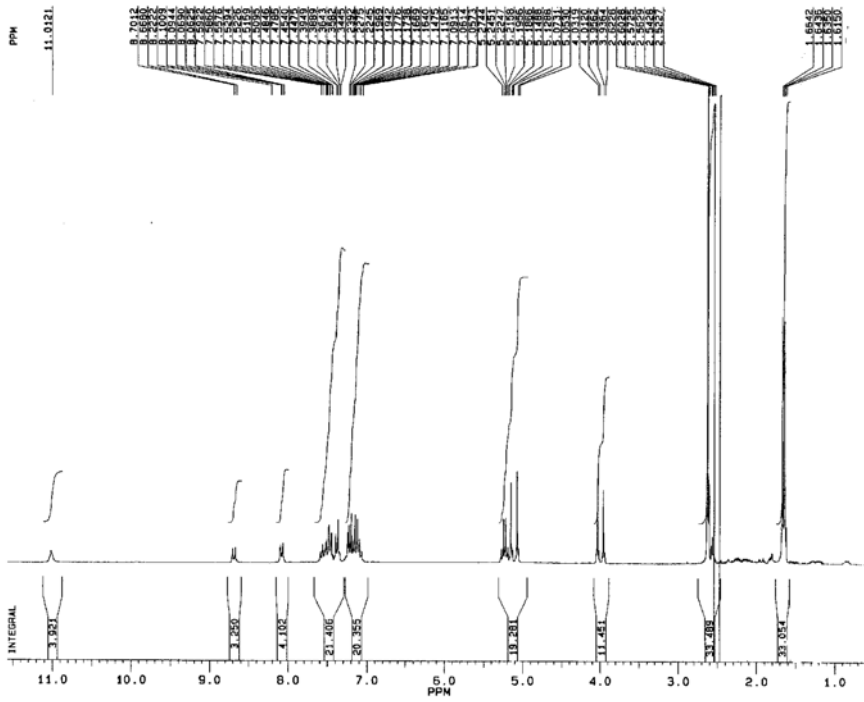


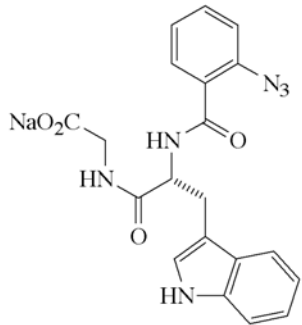
86



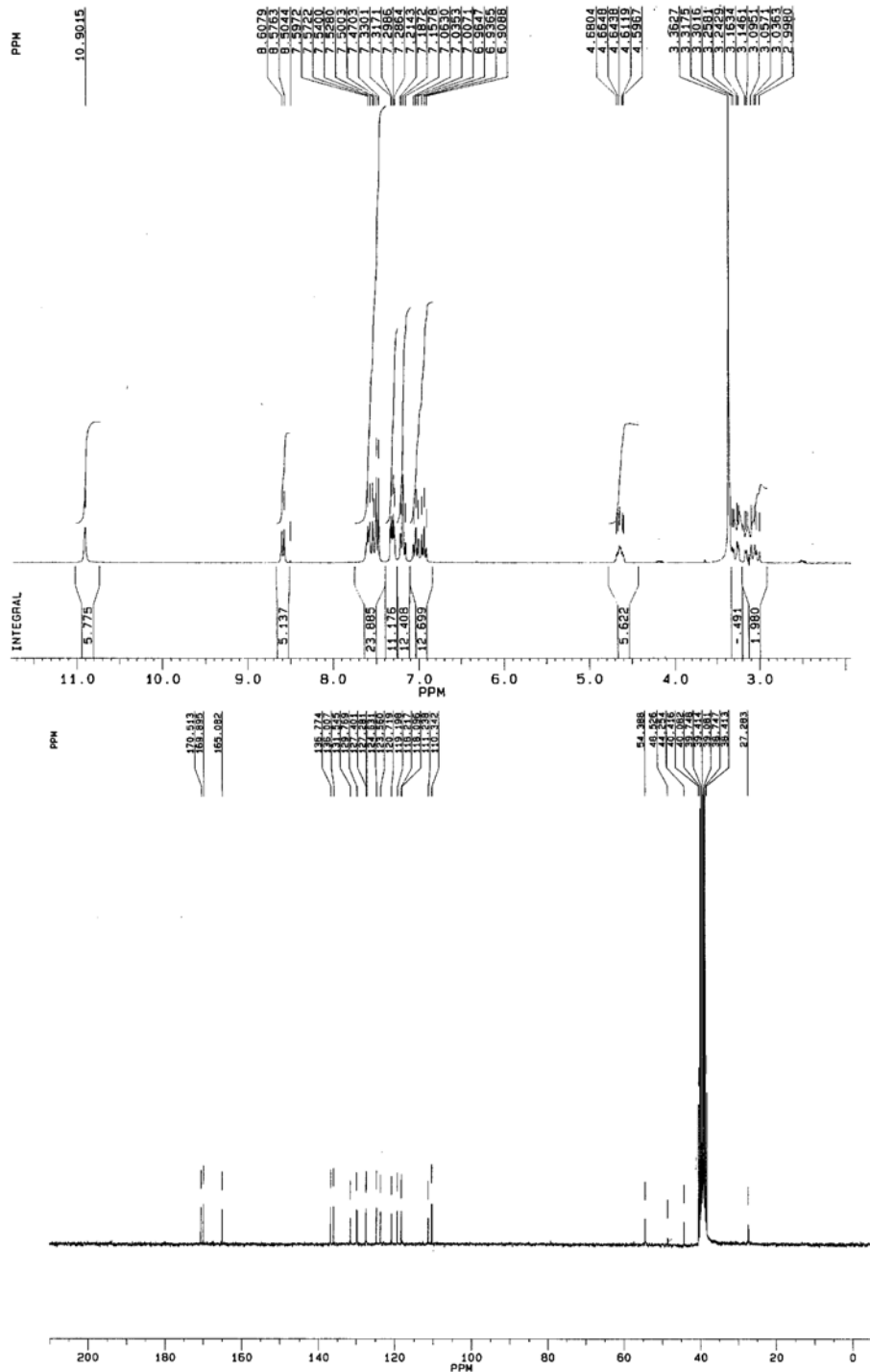


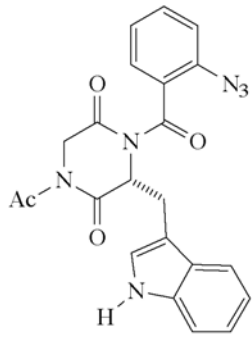
89



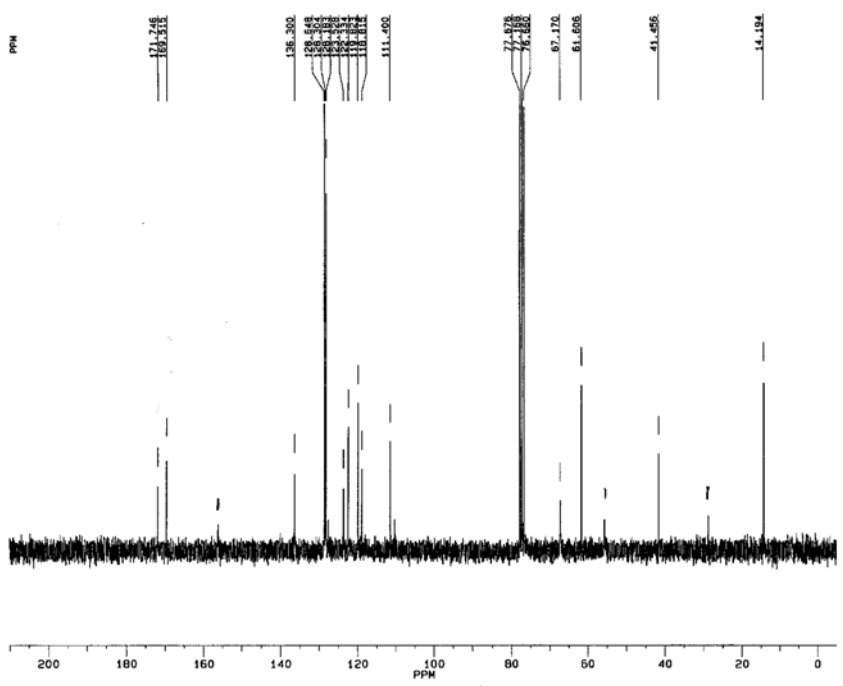
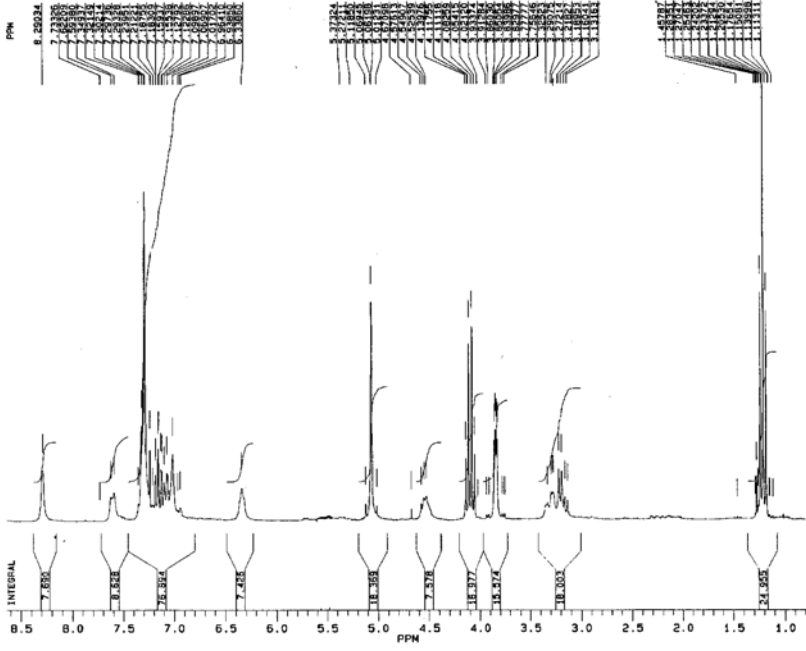


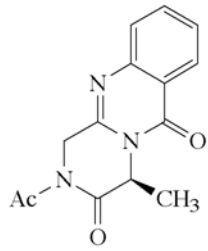
92



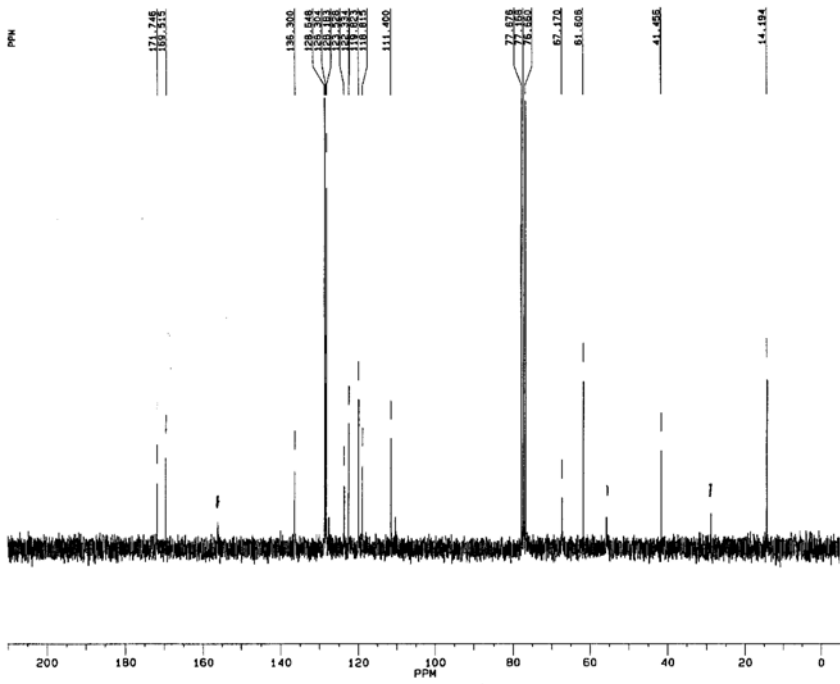
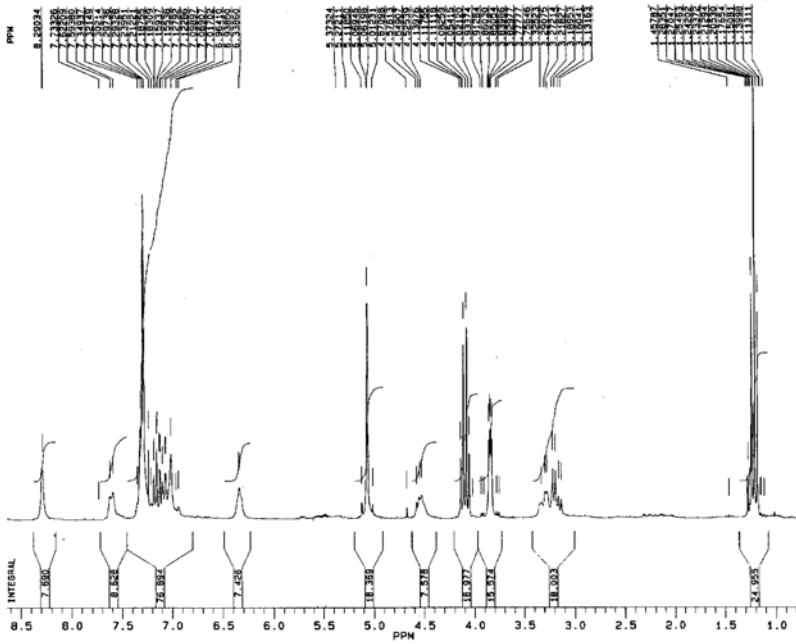


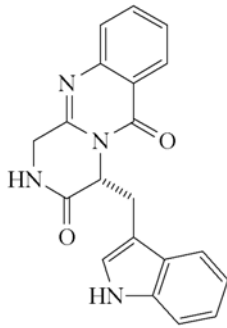
94



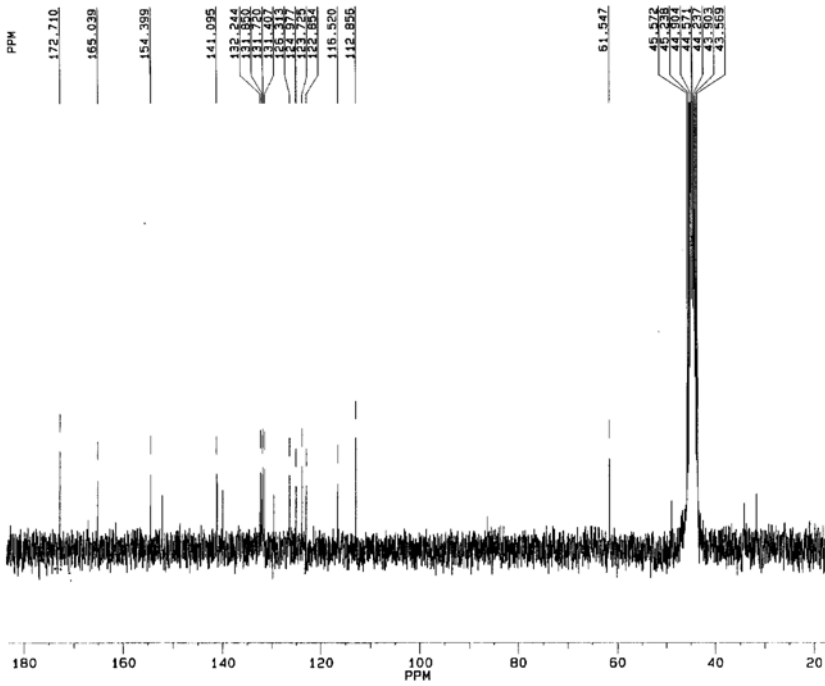
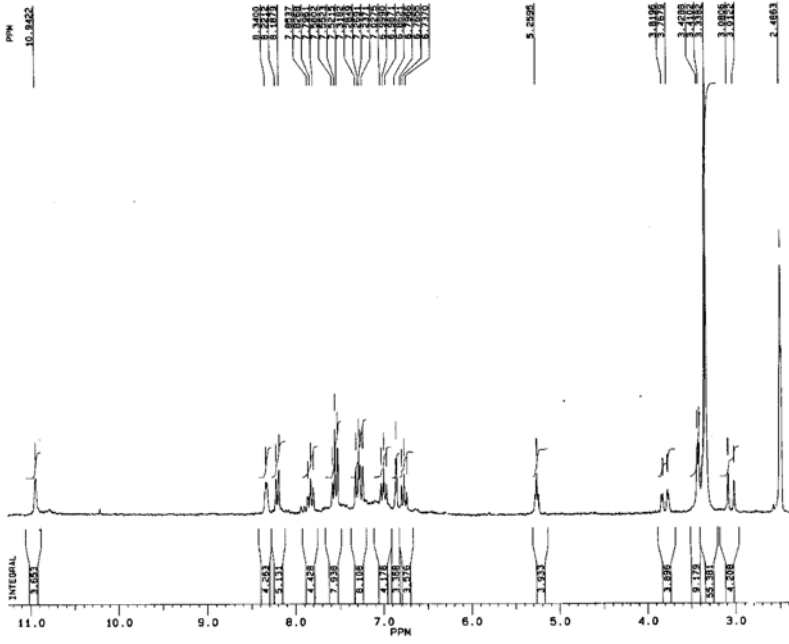


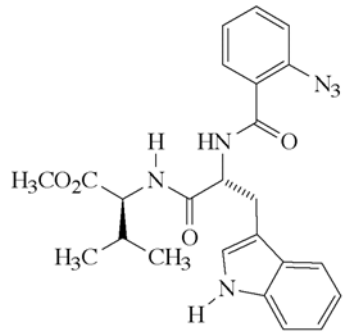
98



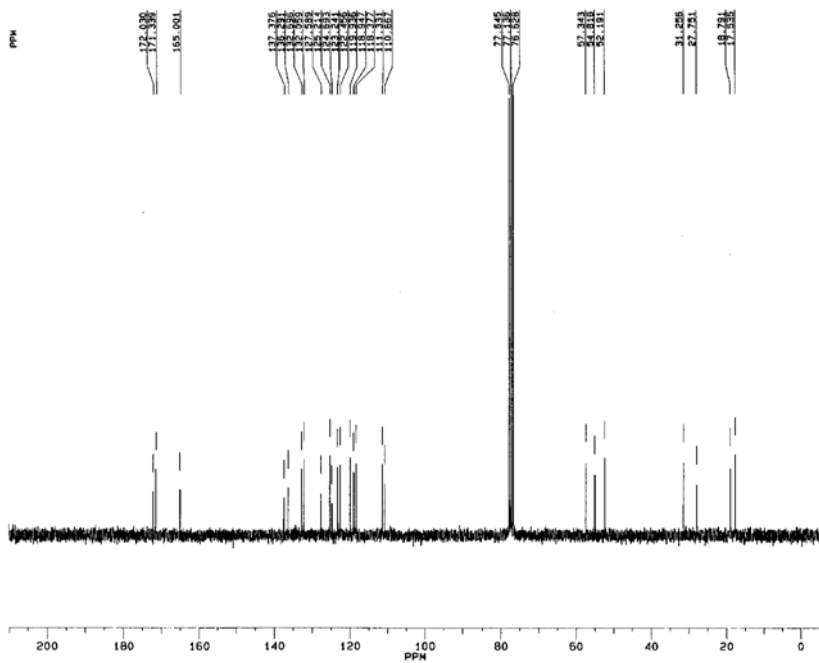
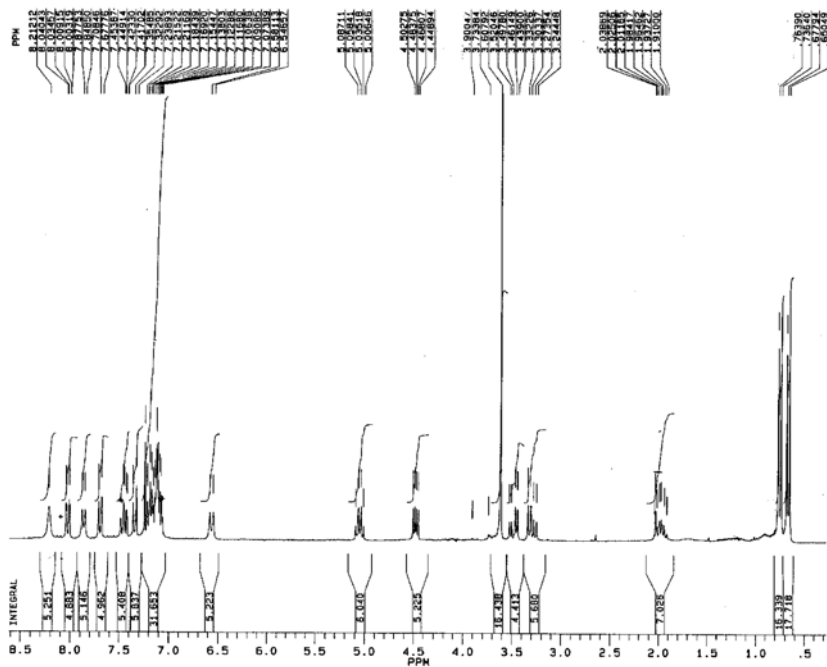


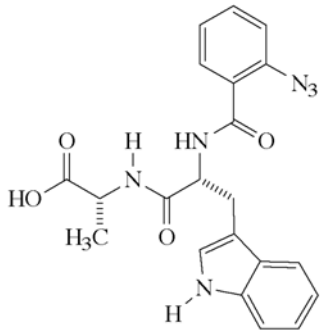
106



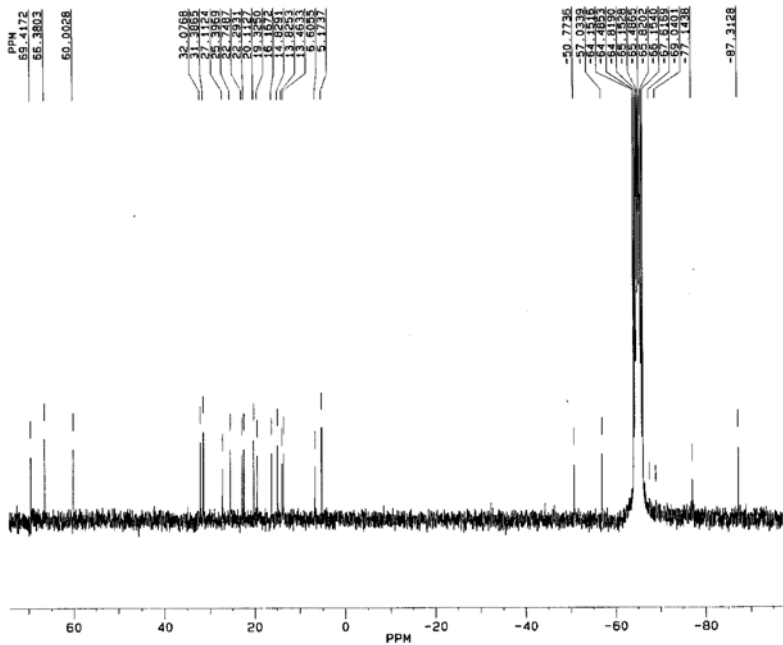
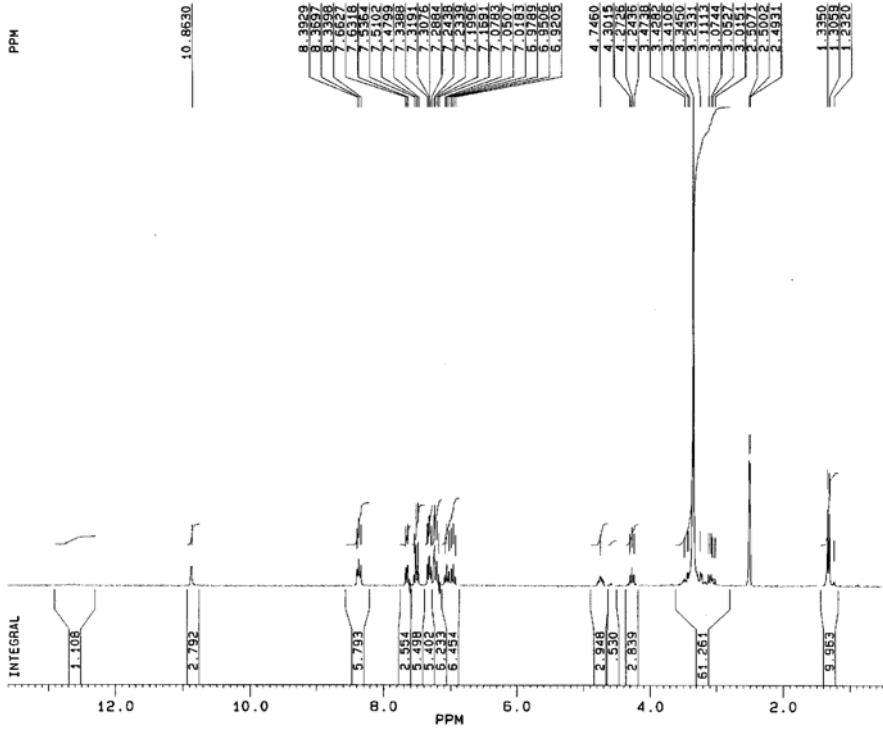


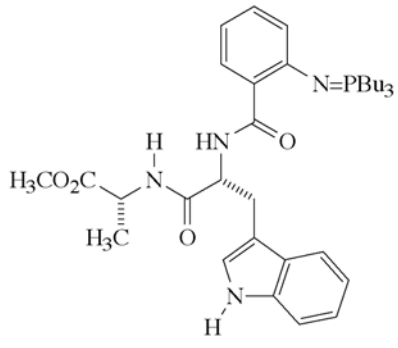
114



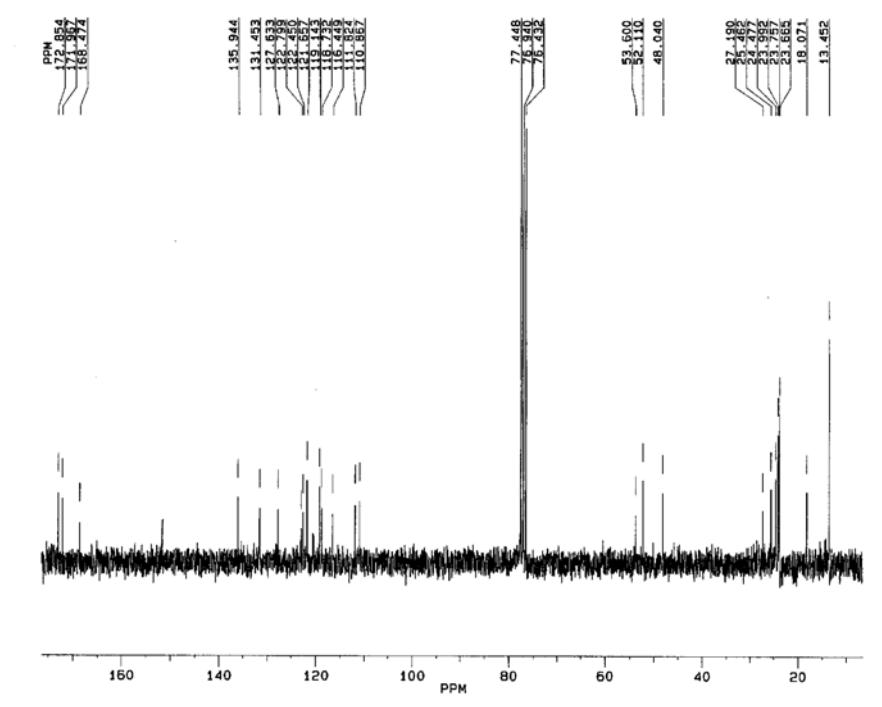
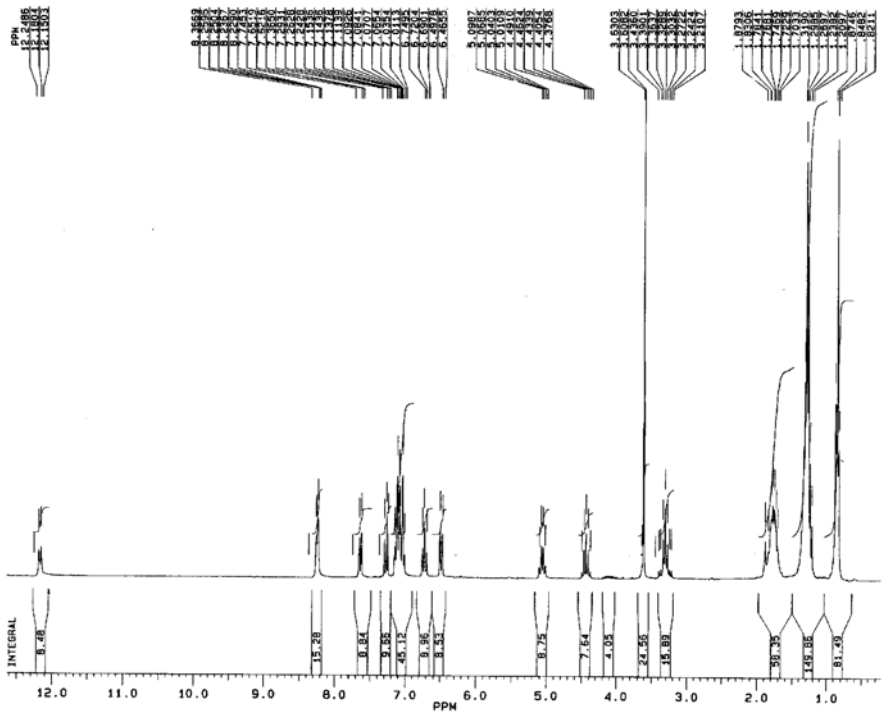


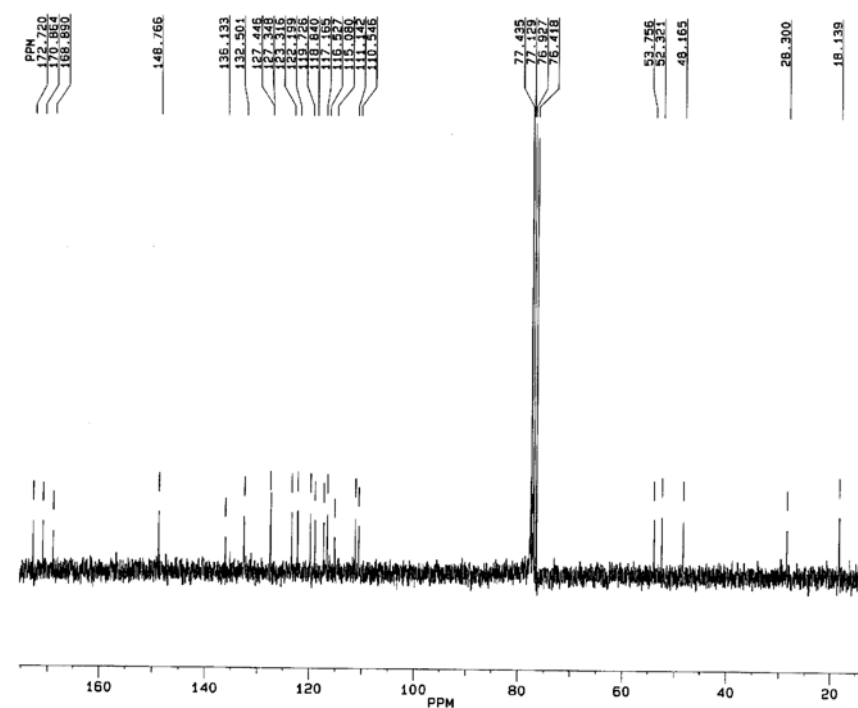
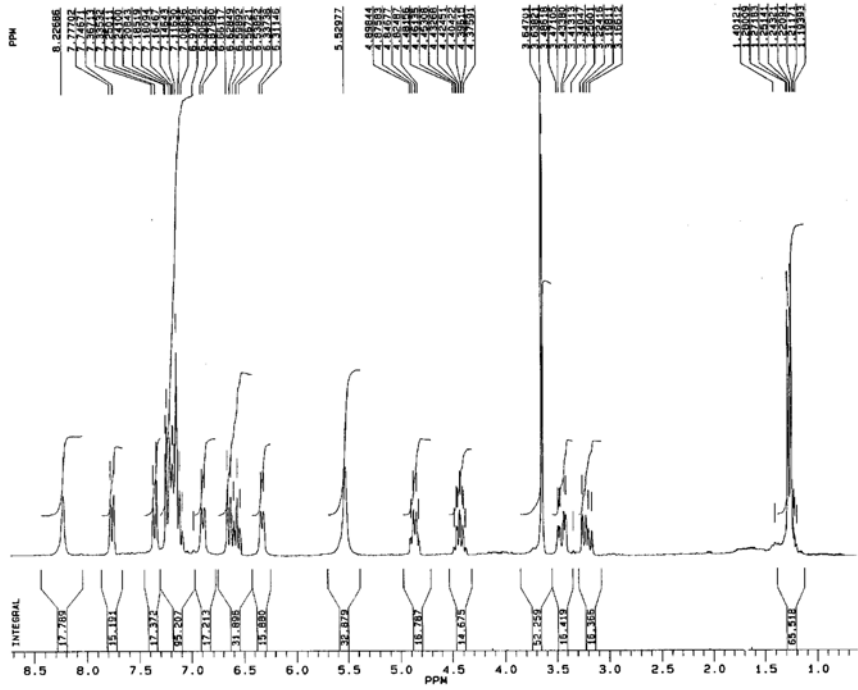
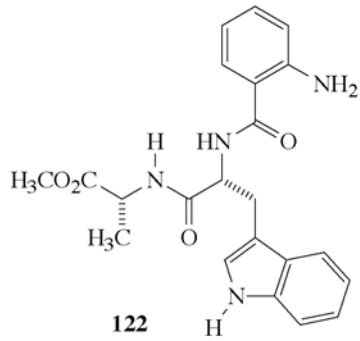
117

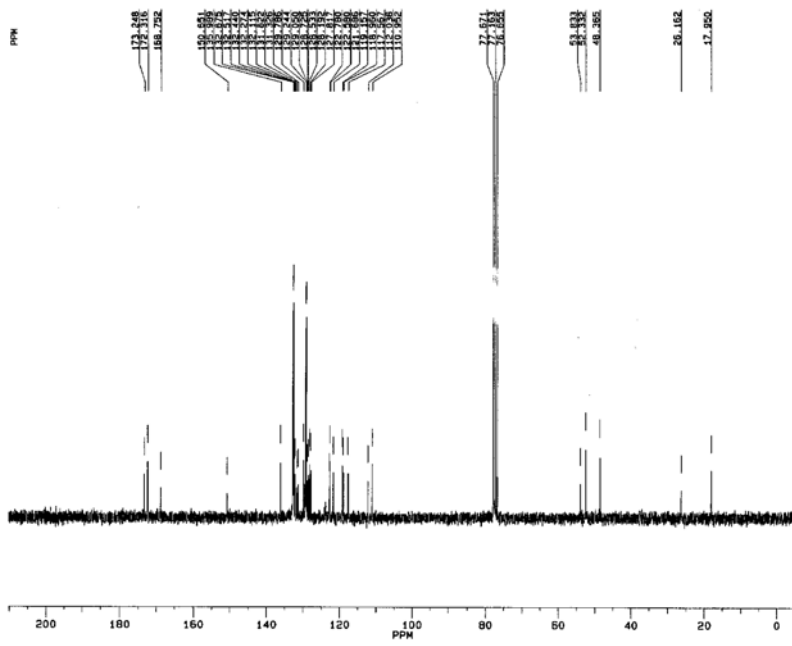
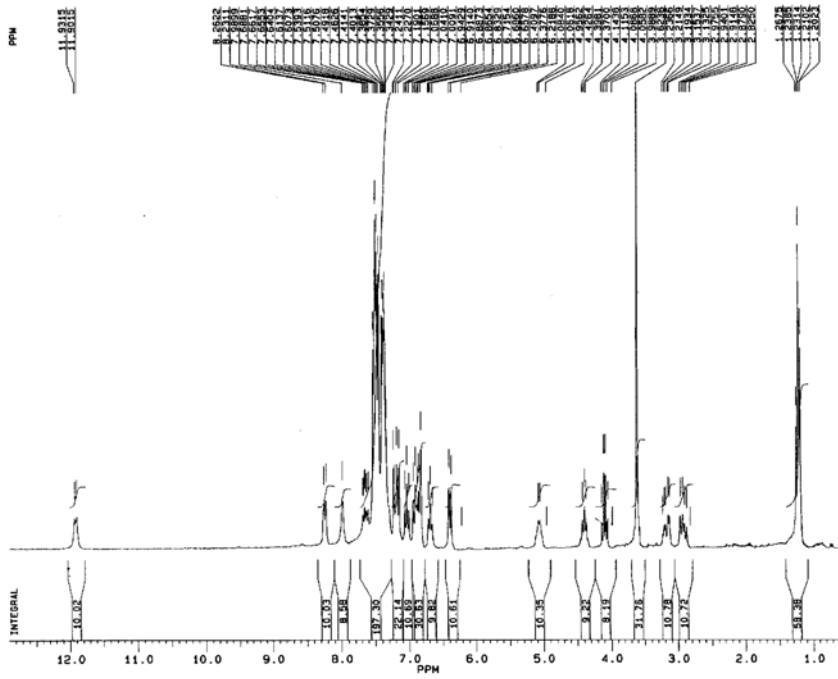
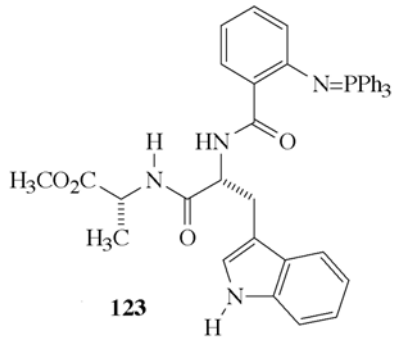


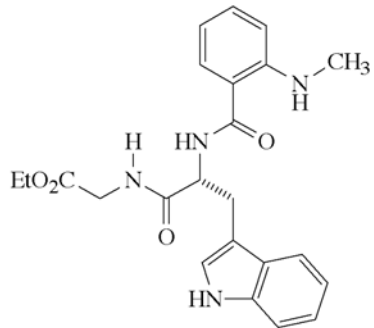


120

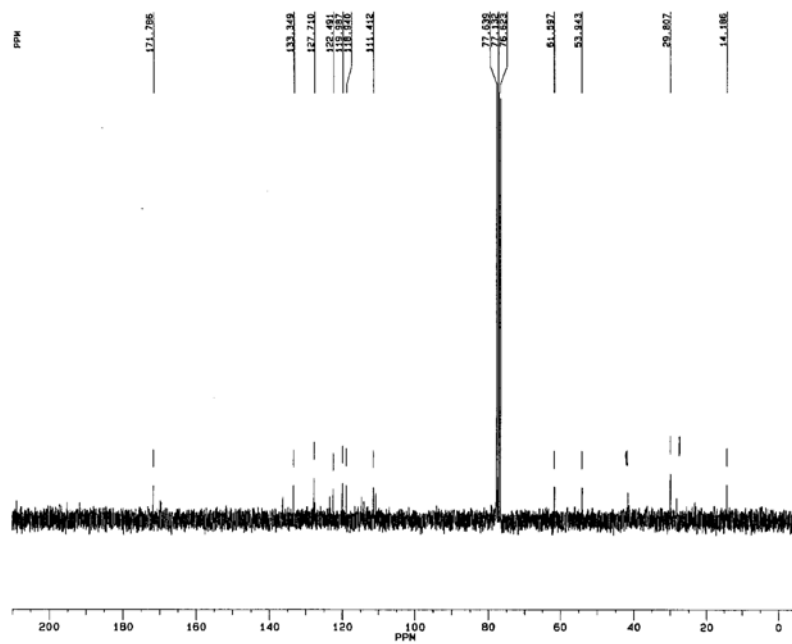
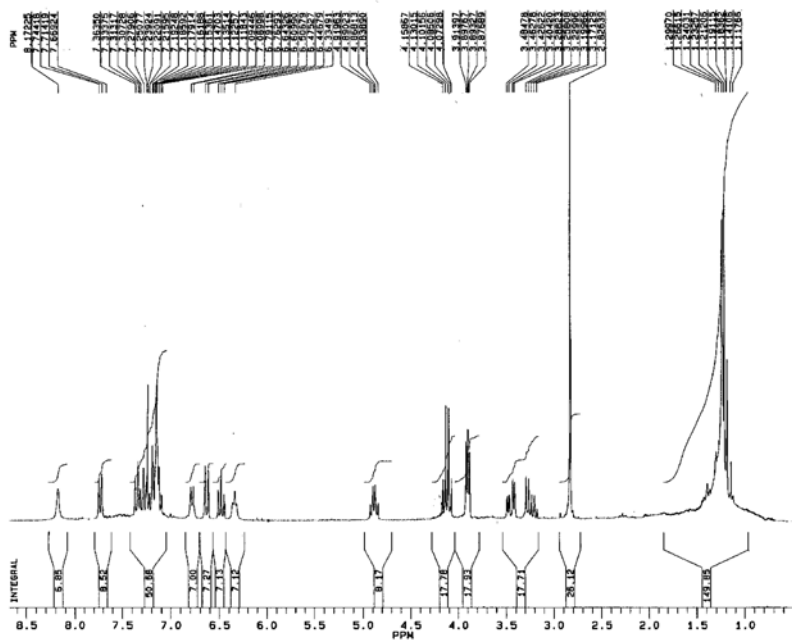


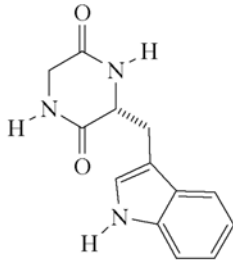




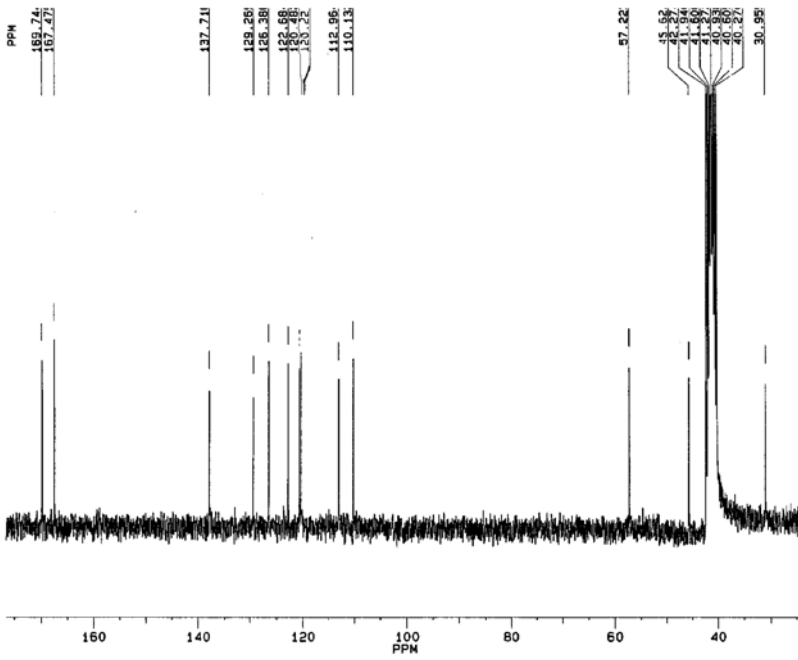
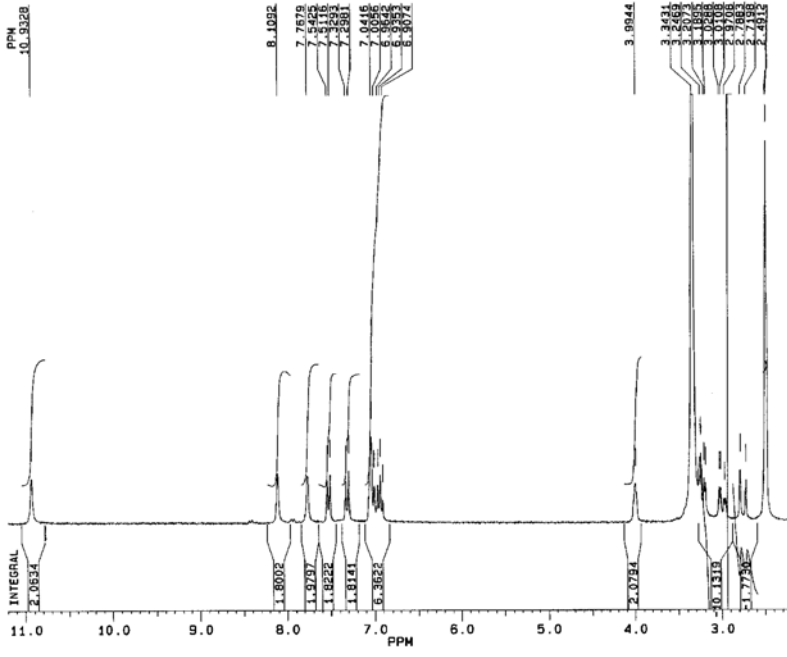


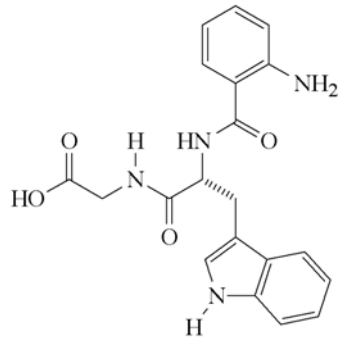
125



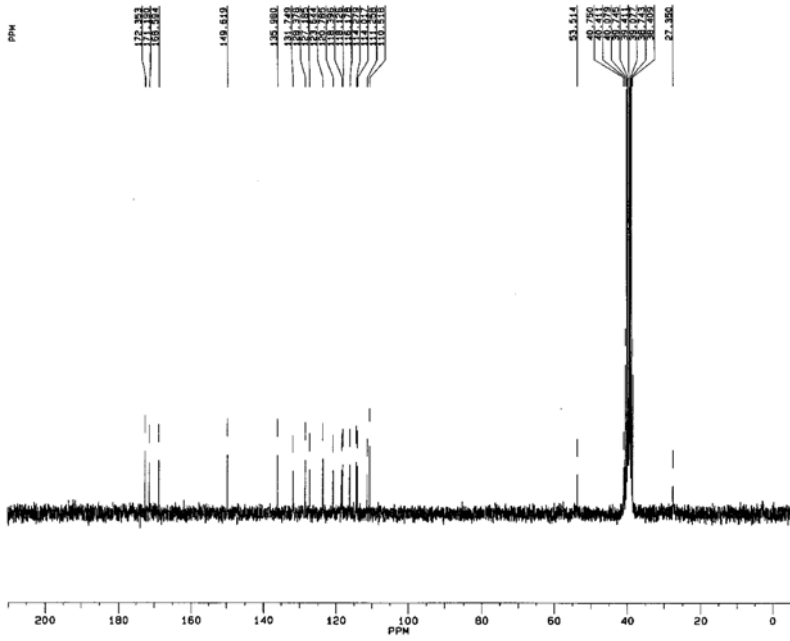
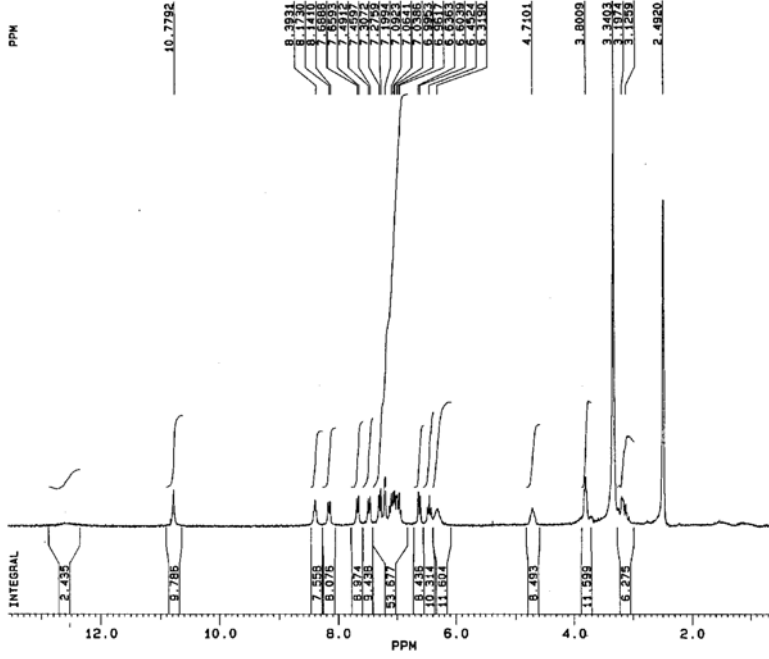


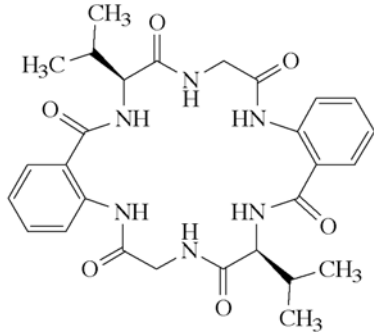
127



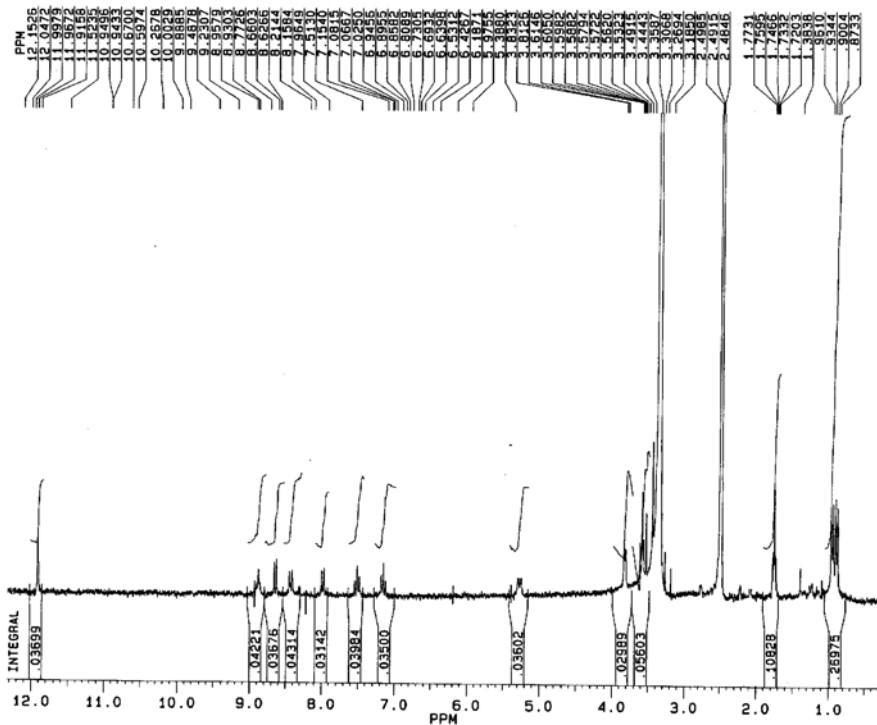


132

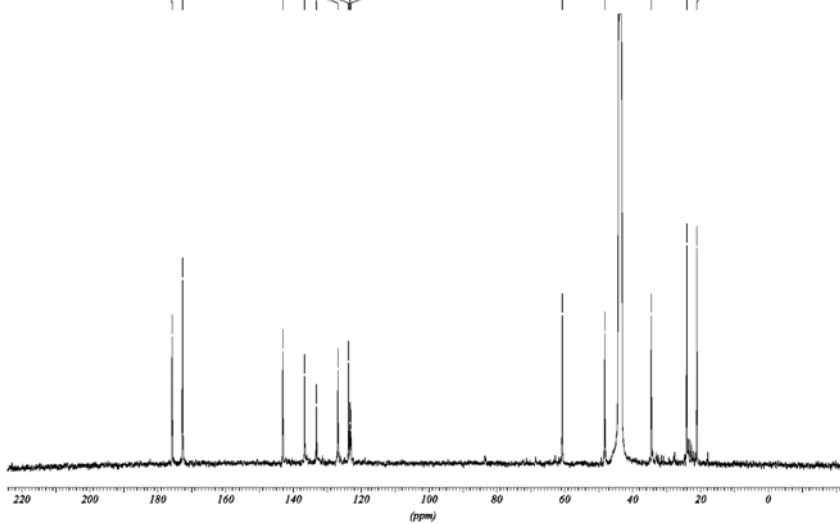


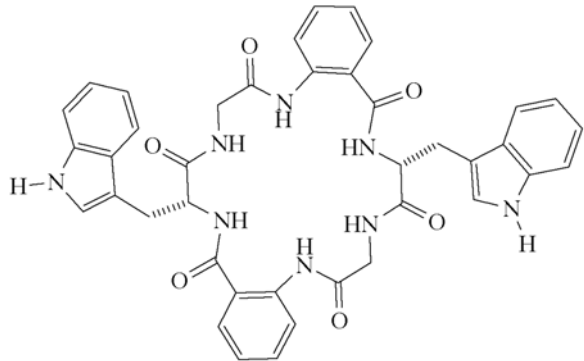


134

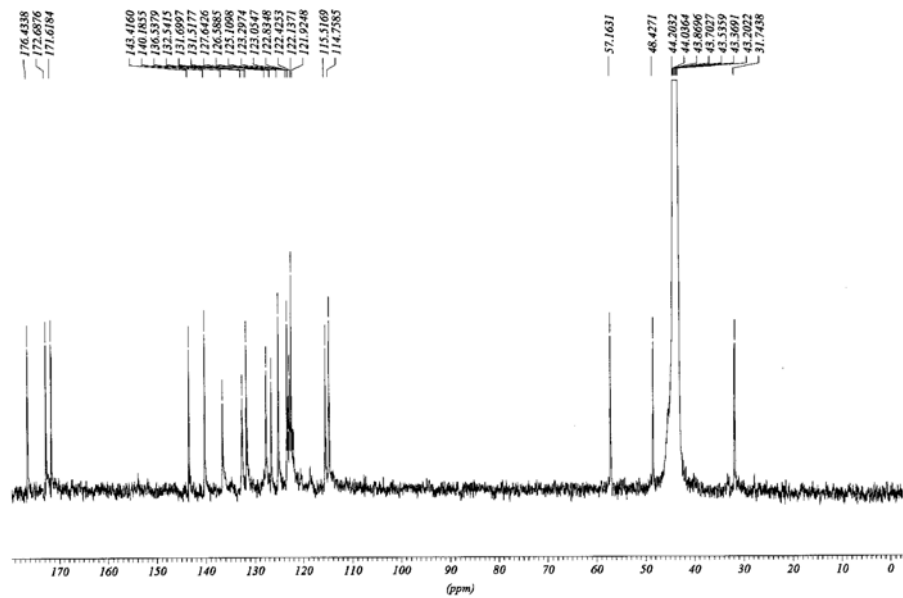
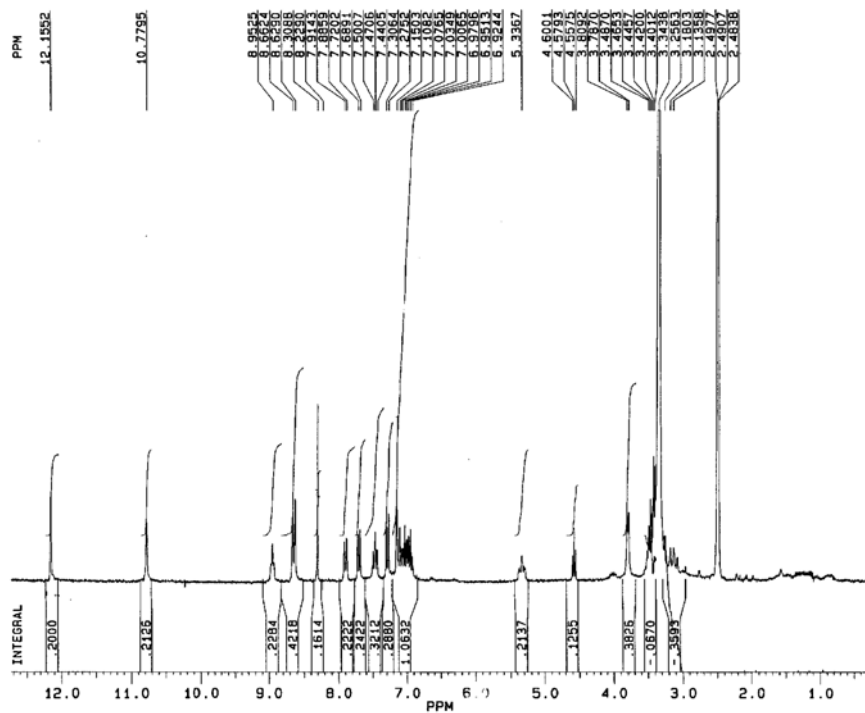


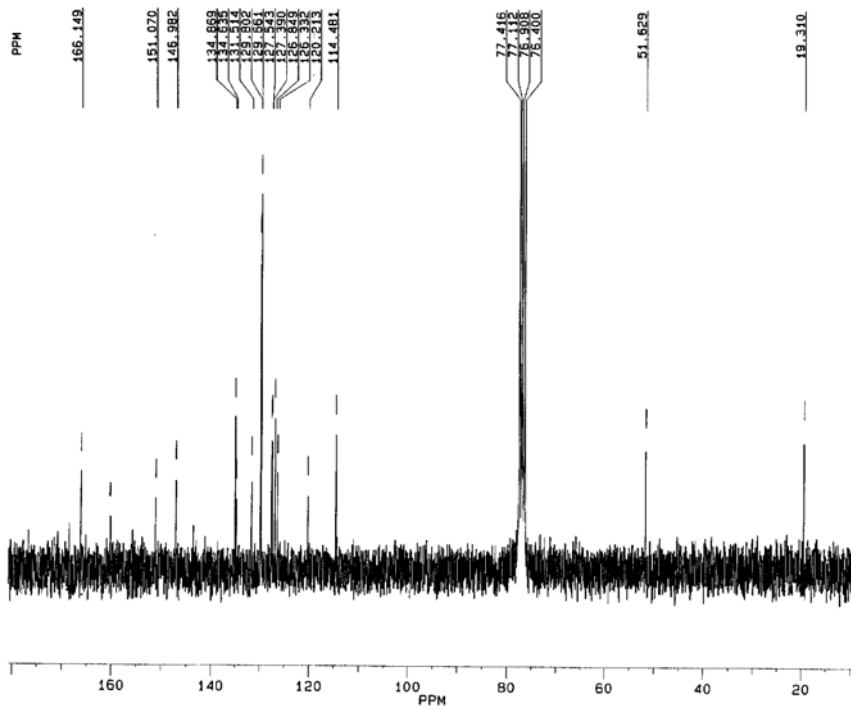
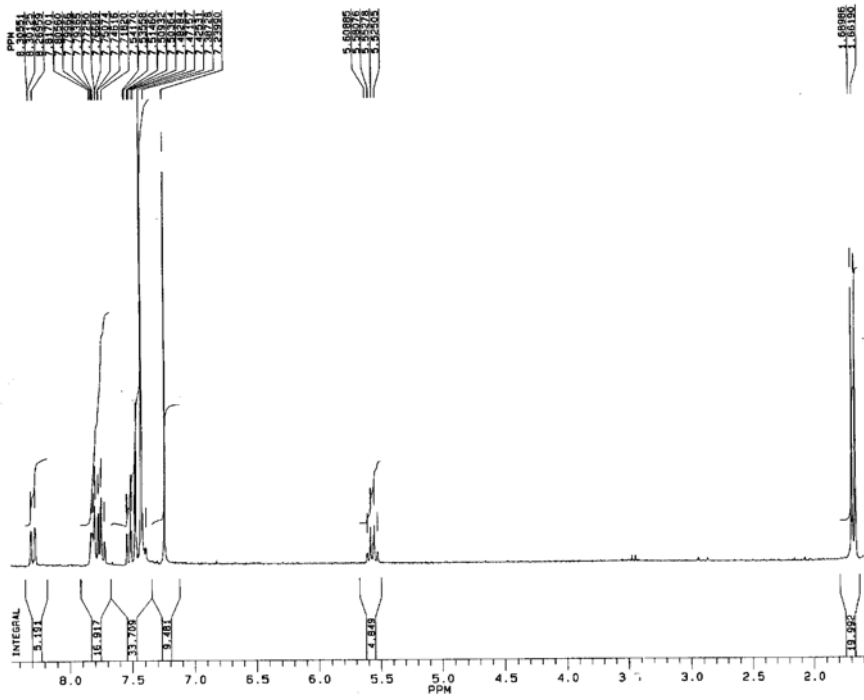
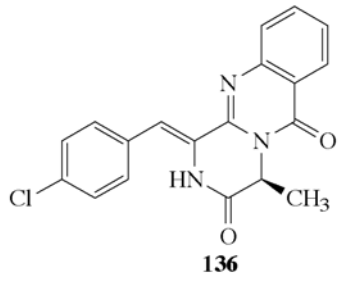
175.6603
172.6497
143.0320
136.6668
132.2088
126.7933
123.3279
121.0244
66.6970
48.1845
34.4511
24.6012
21.0948

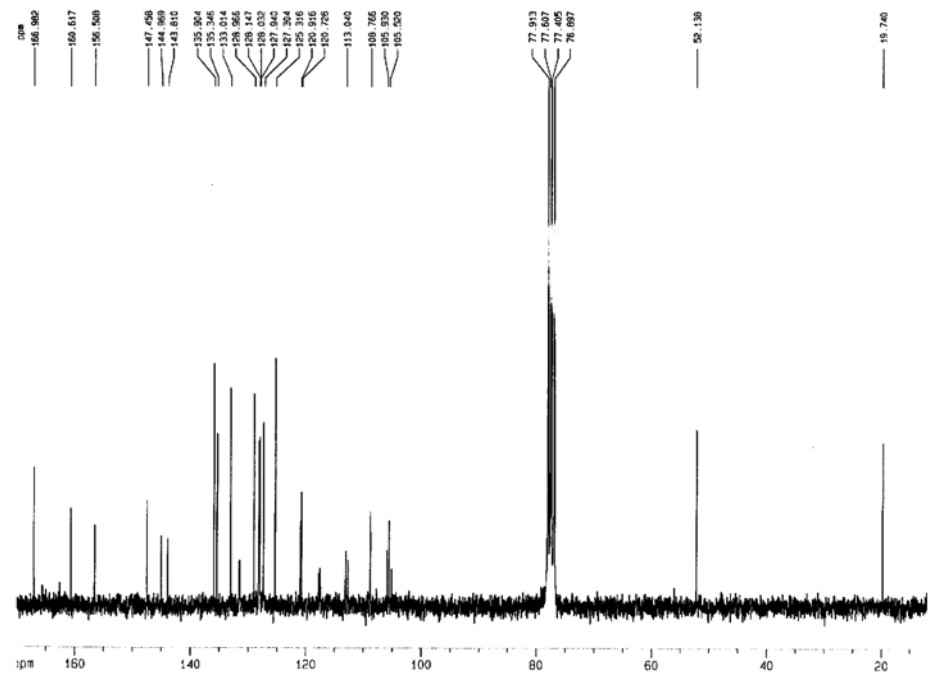
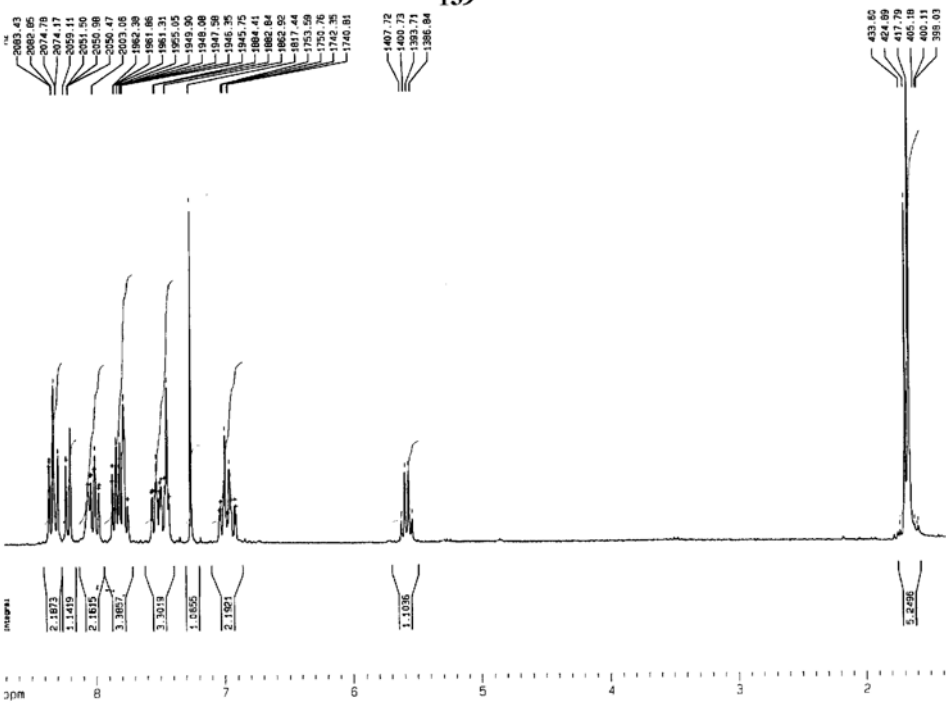
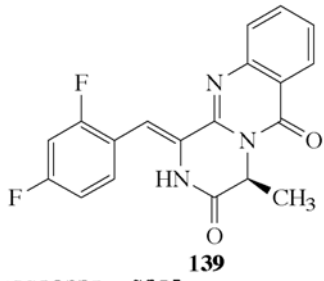


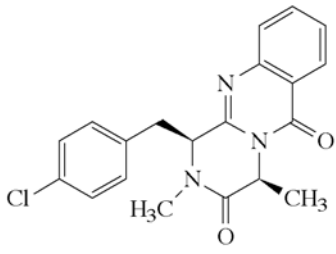


135

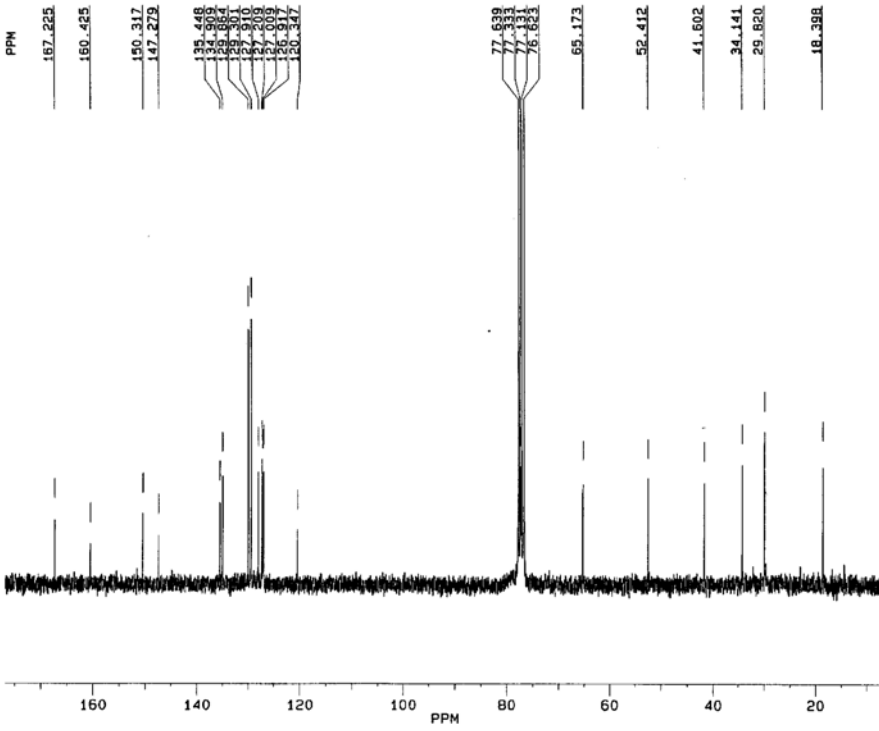
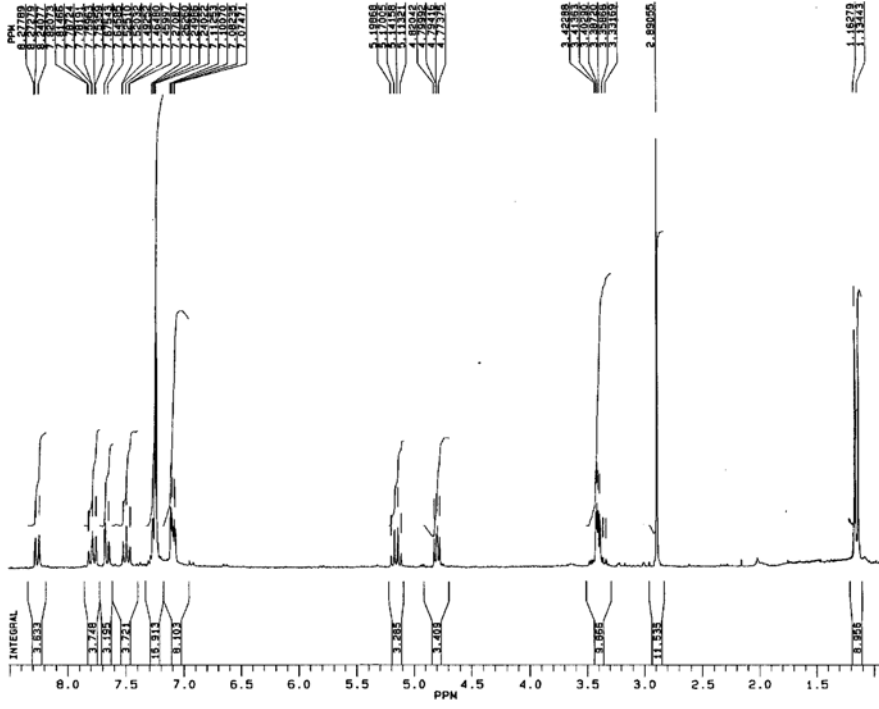


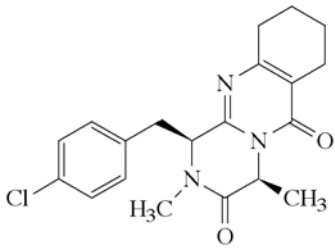




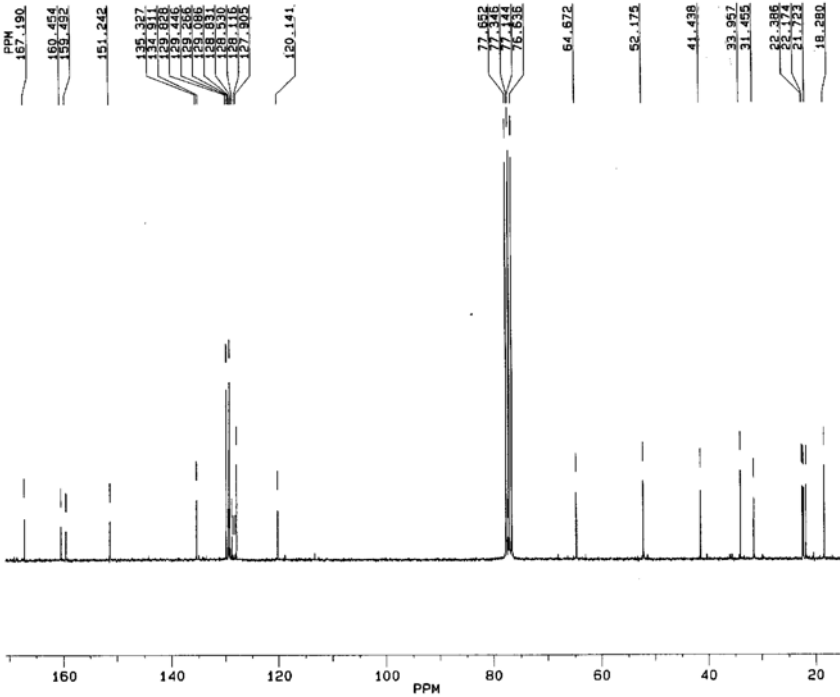
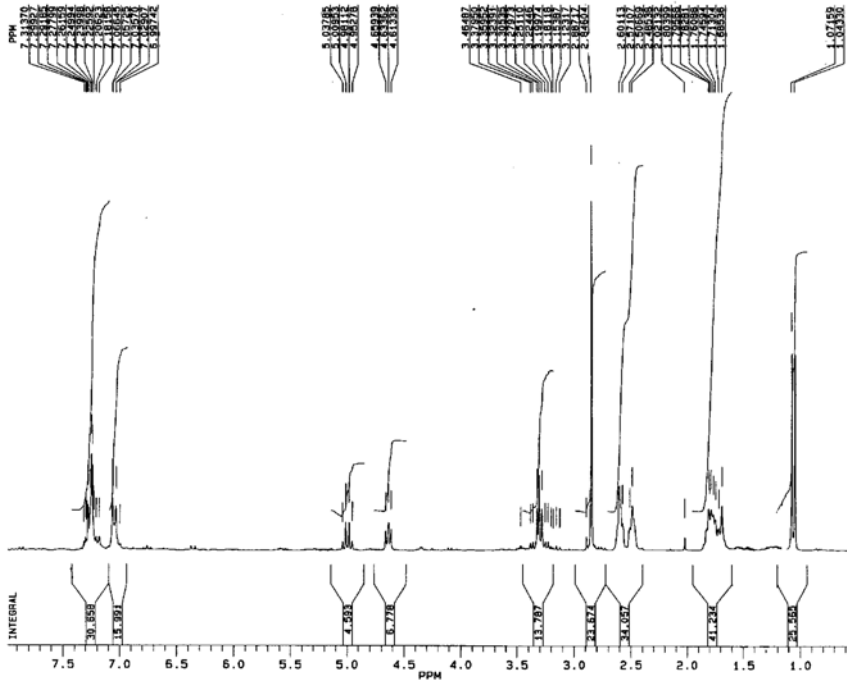


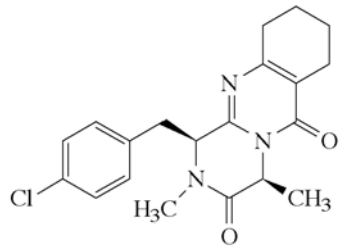
141



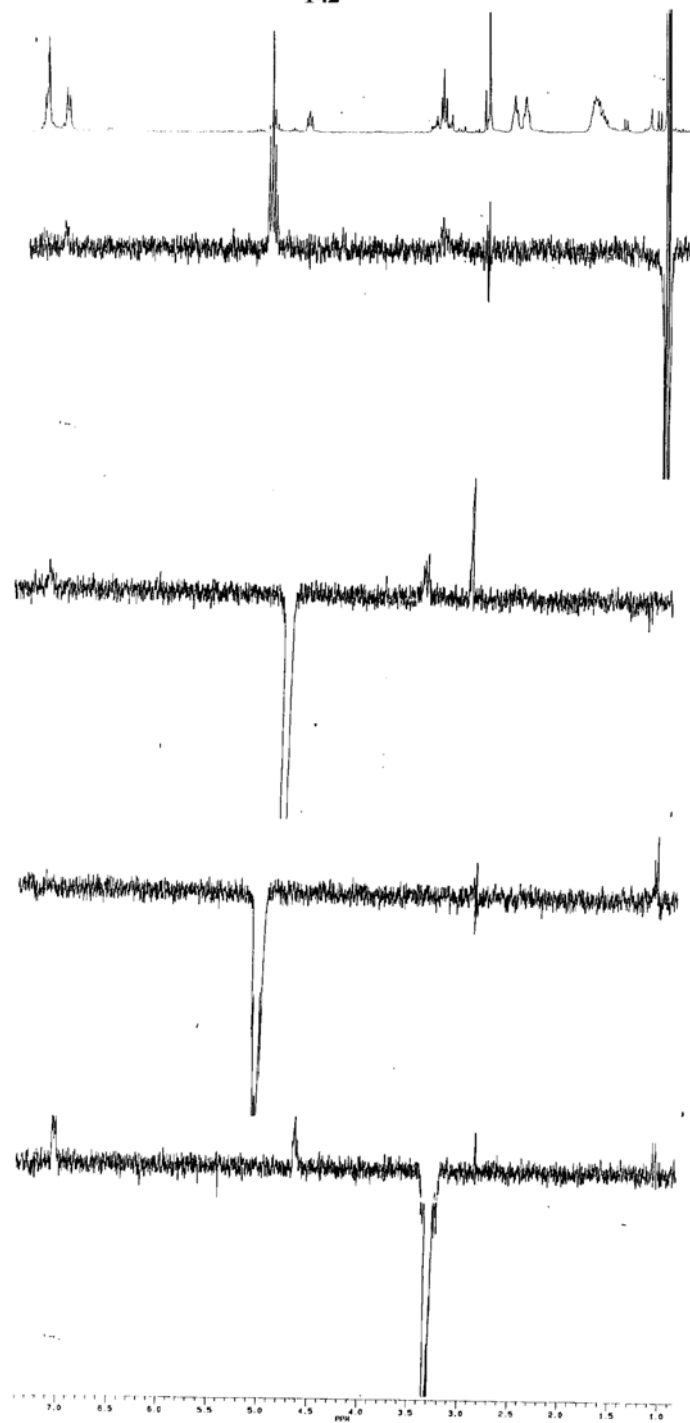


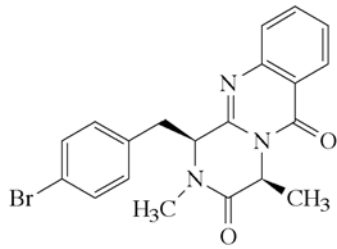
142



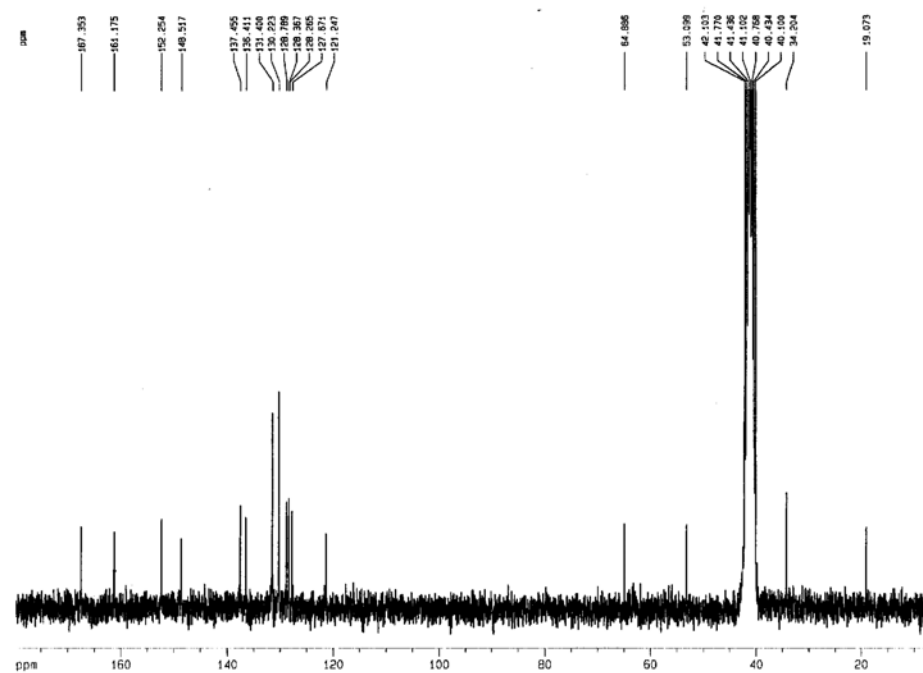
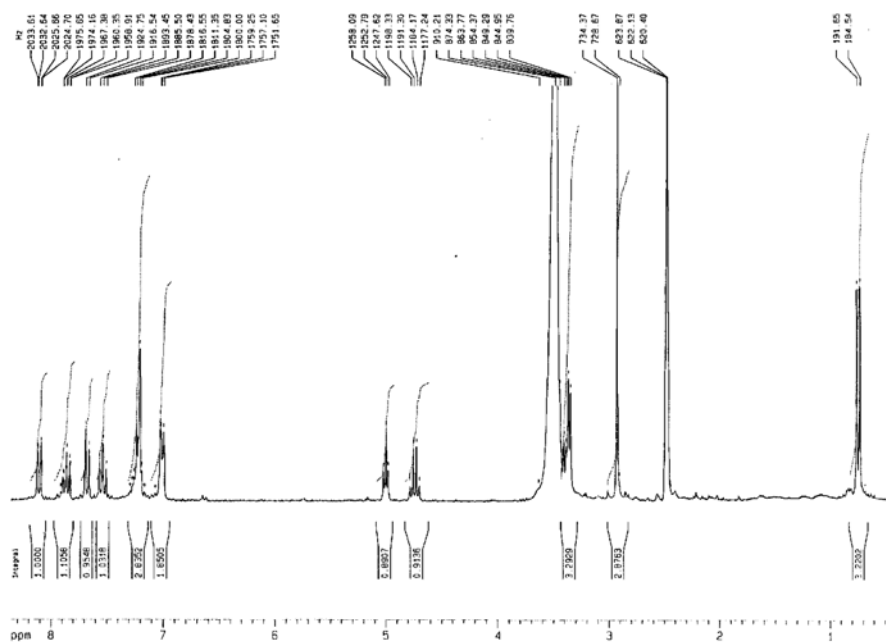


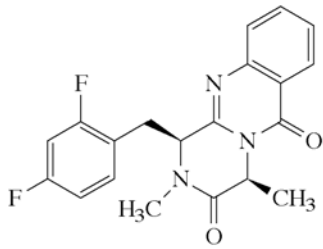
142



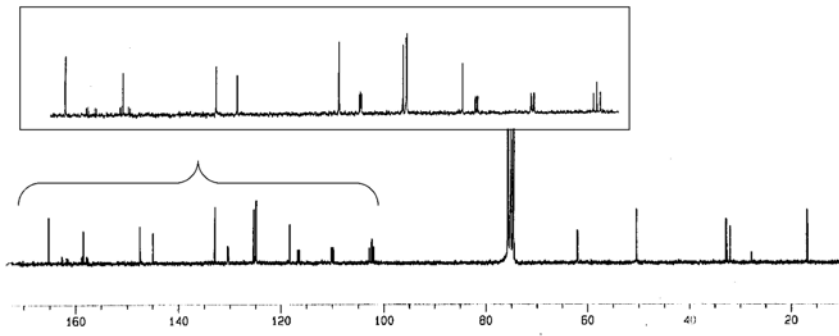
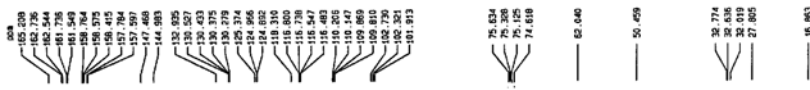
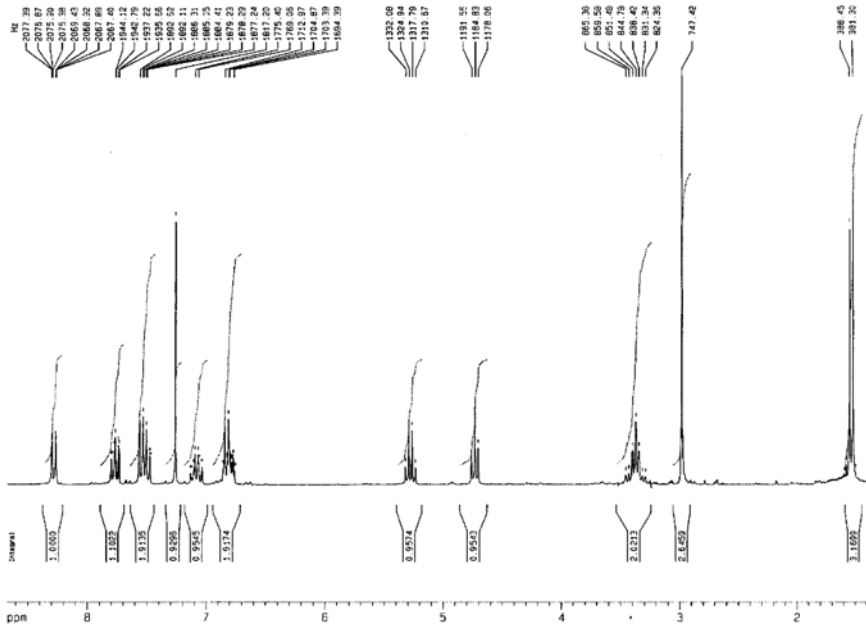


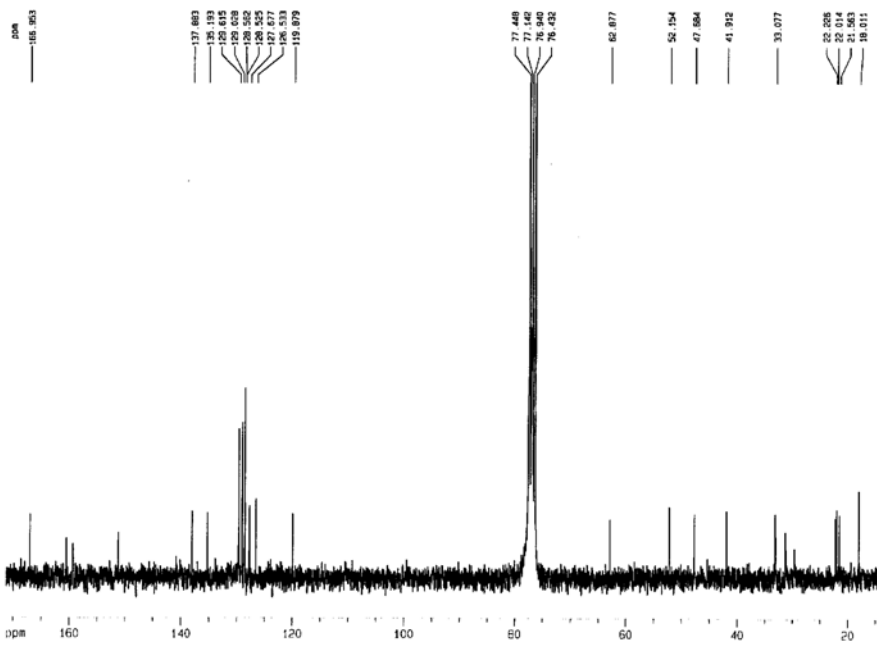
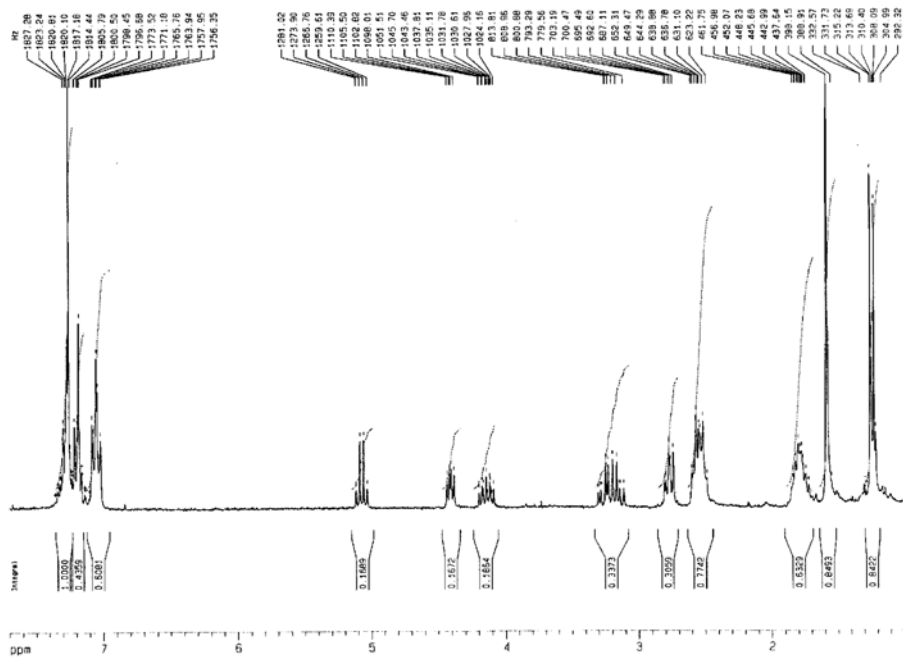
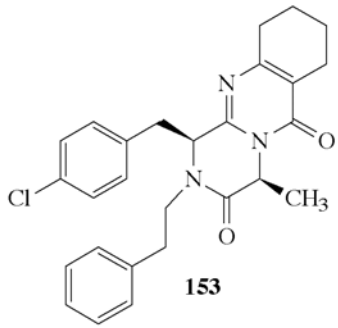
145

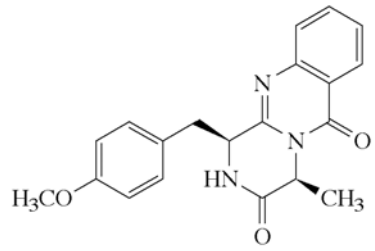




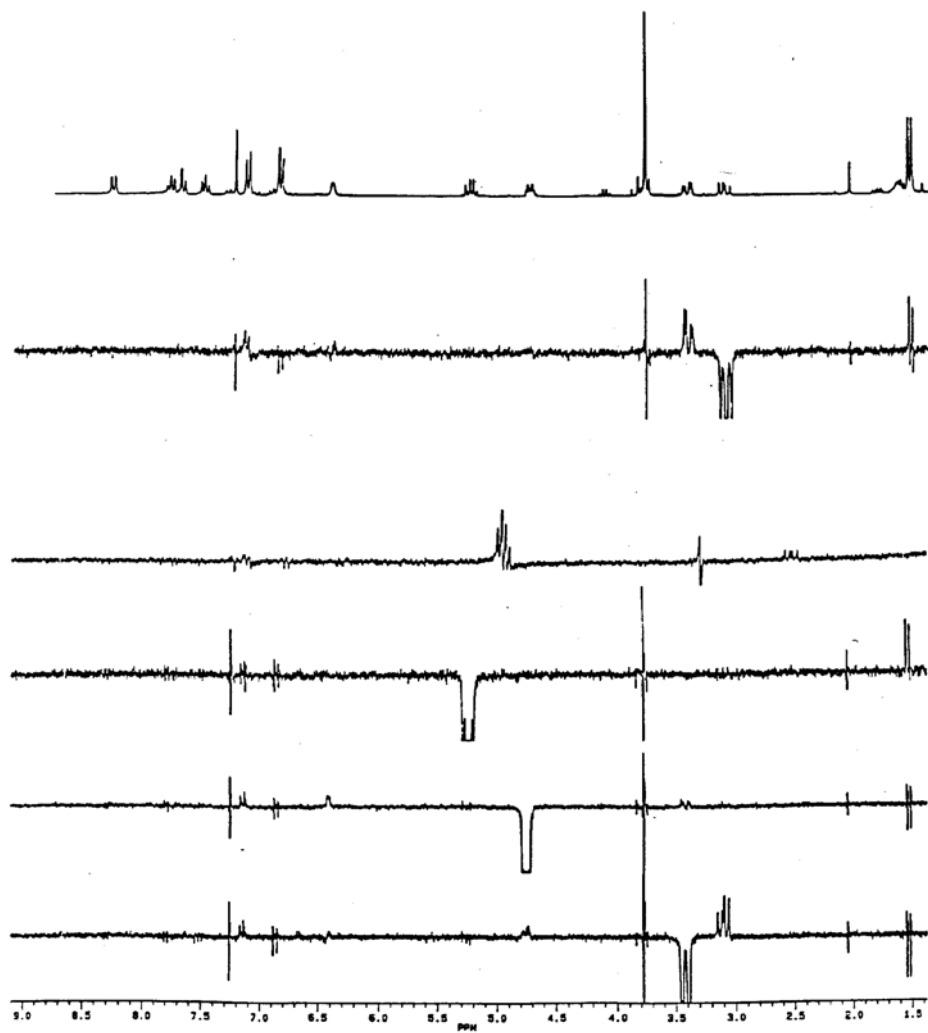
147

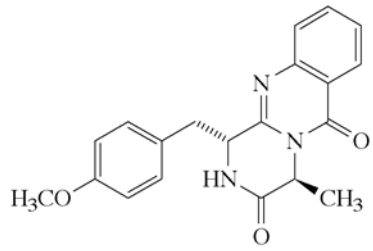




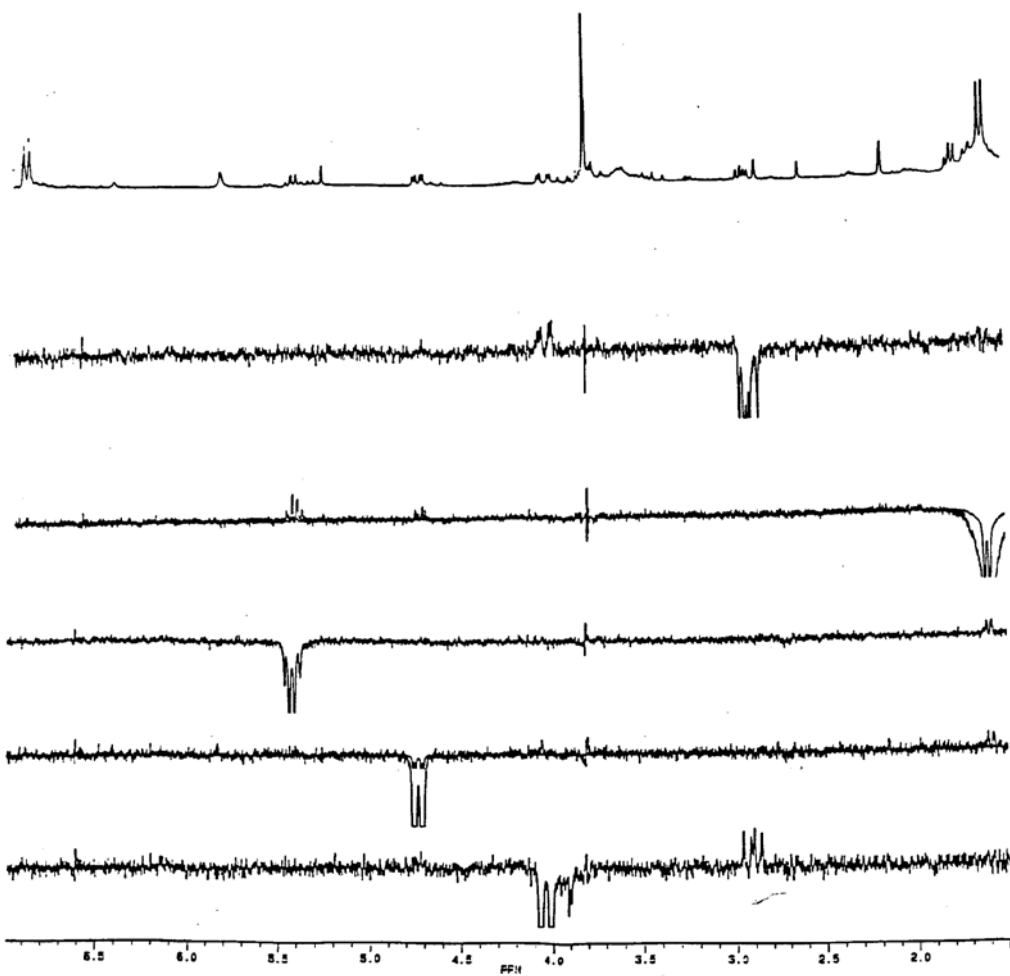


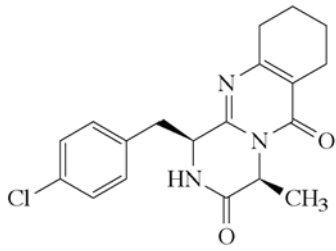
154



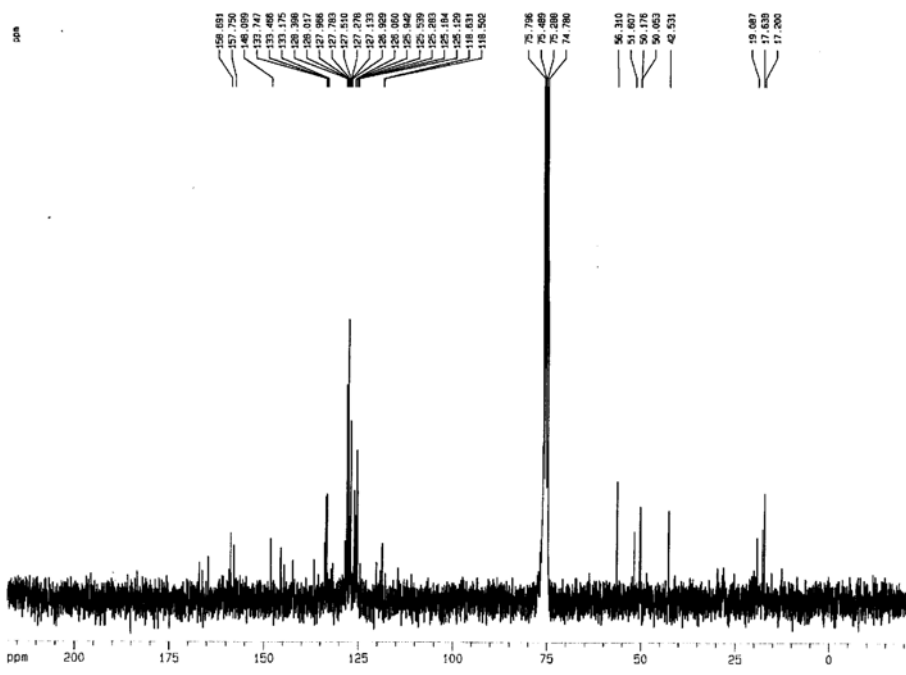
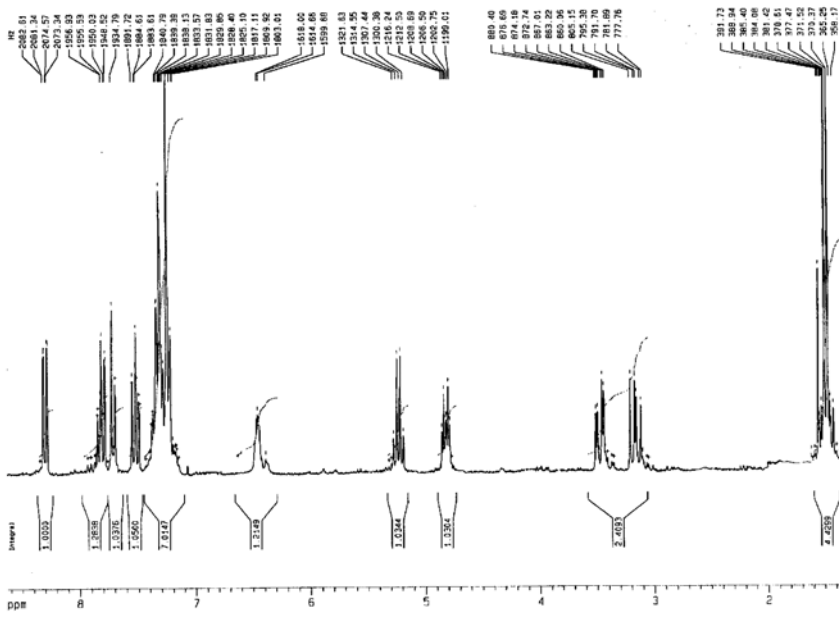


155

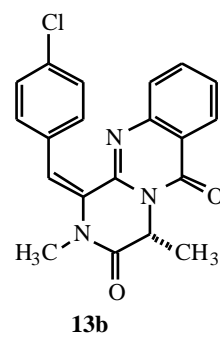
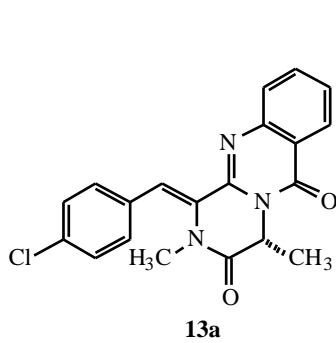
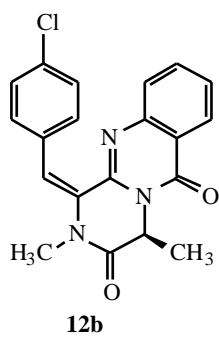
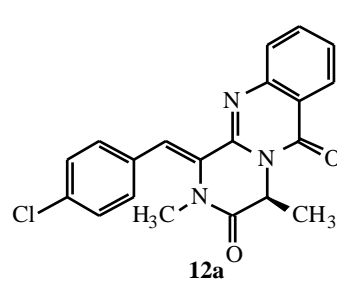
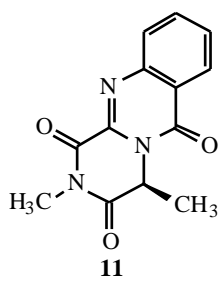
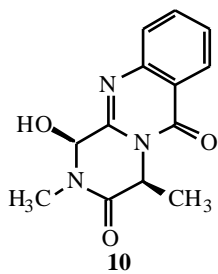
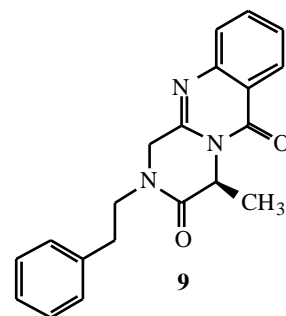
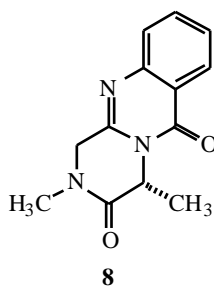
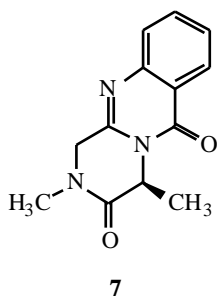
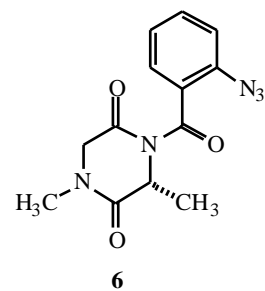
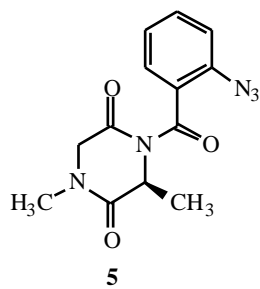
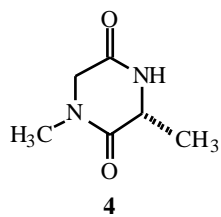
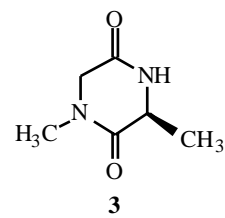
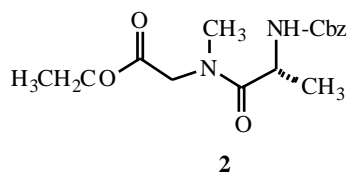
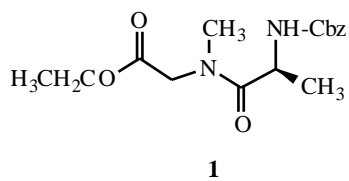


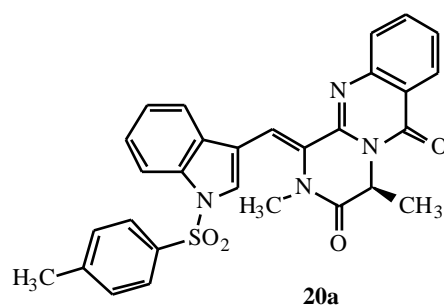
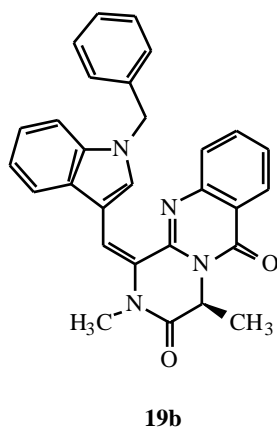
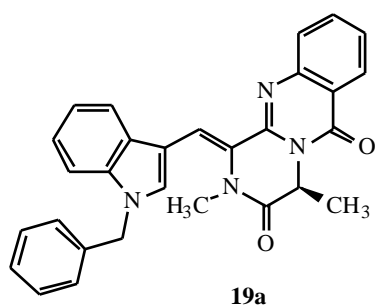
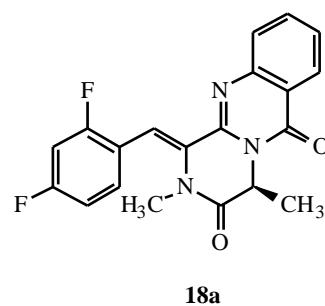
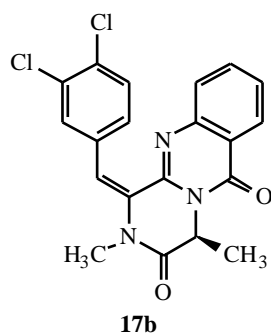
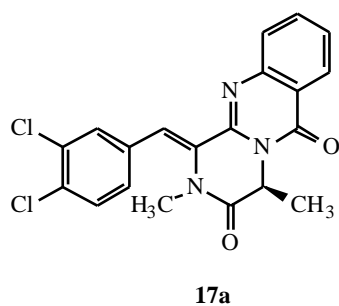
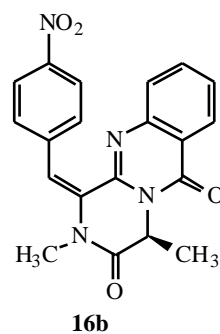
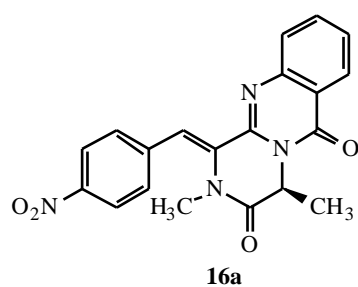
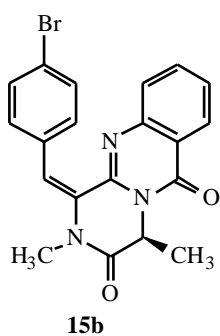
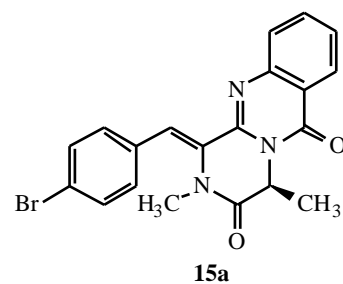
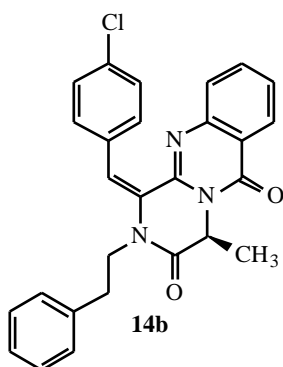
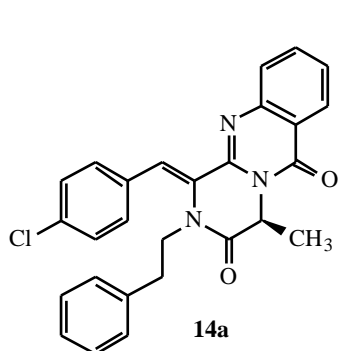


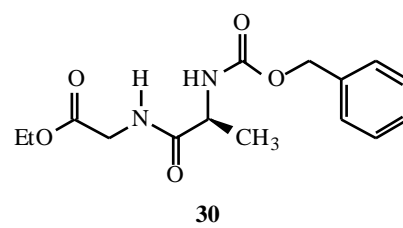
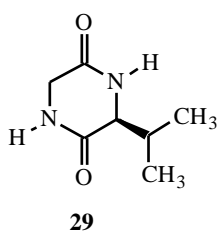
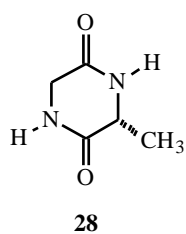
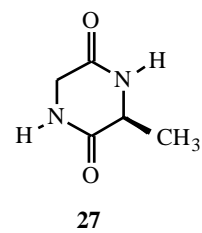
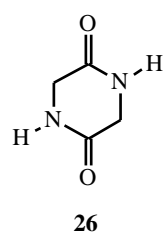
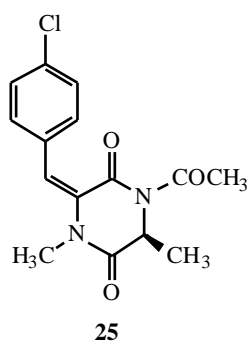
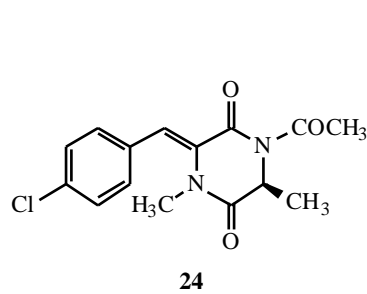
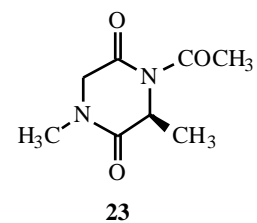
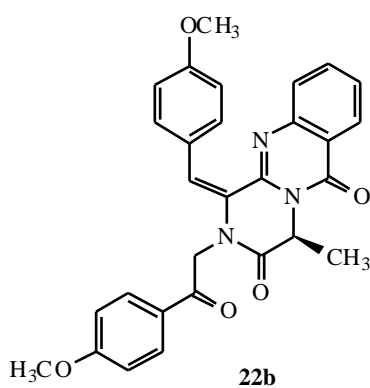
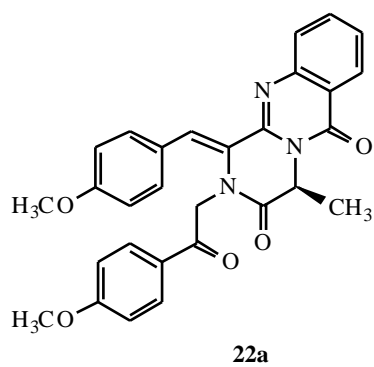
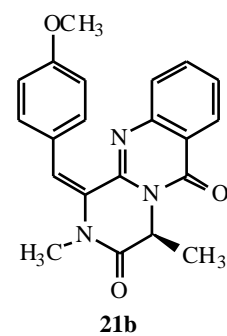
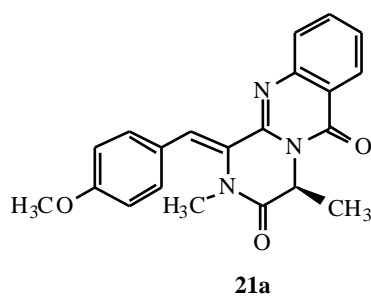
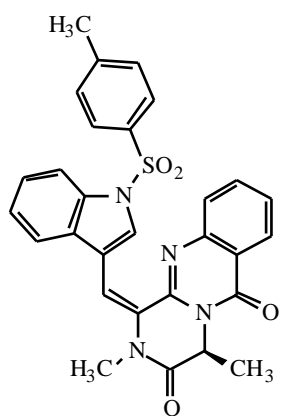
158

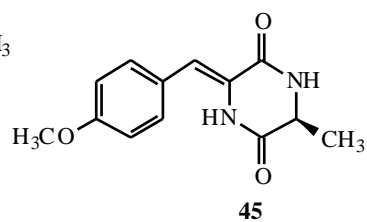
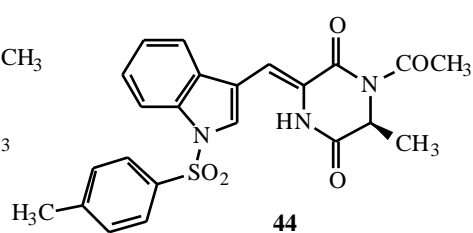
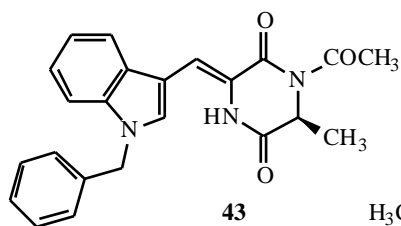
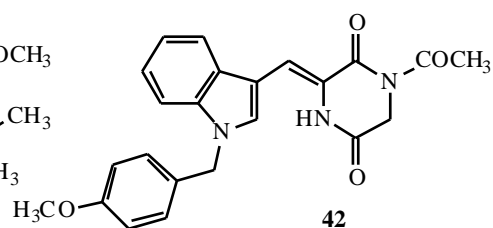
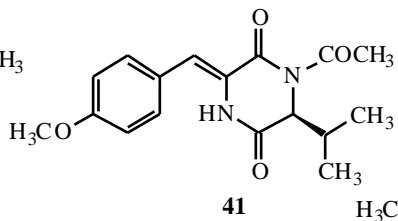
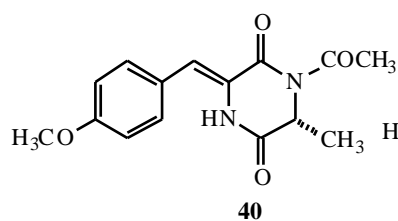
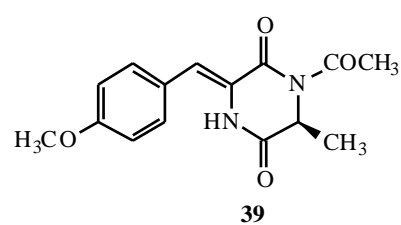
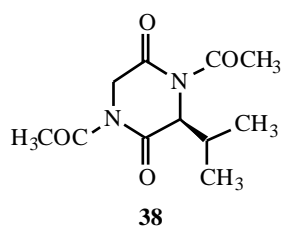
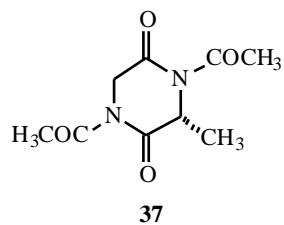
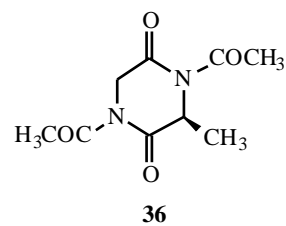
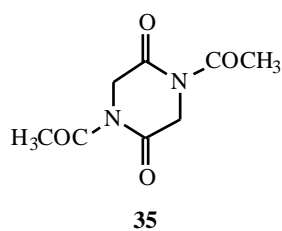
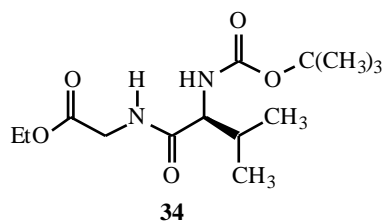
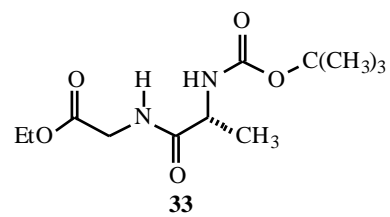
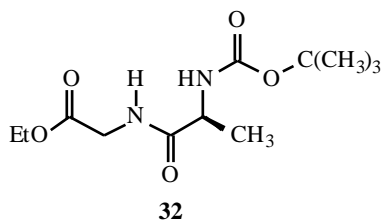
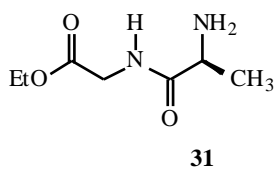


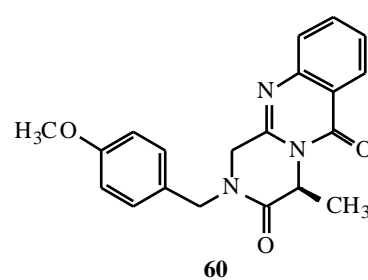
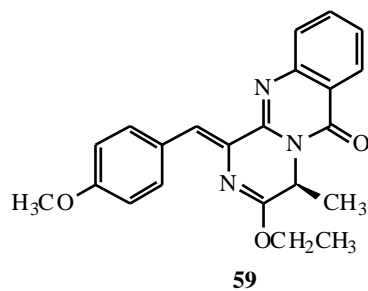
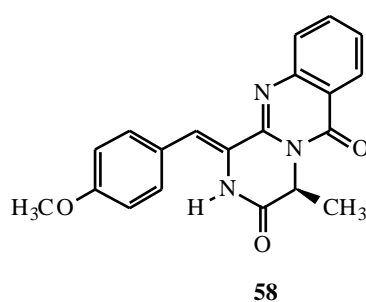
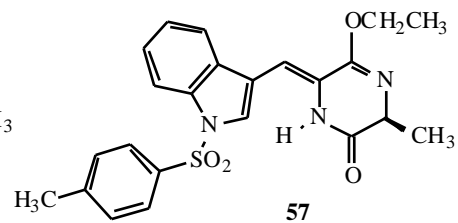
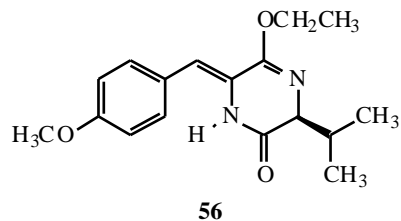
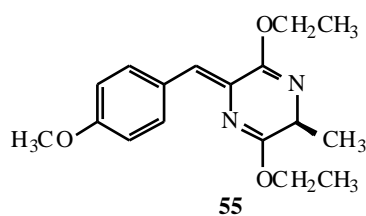
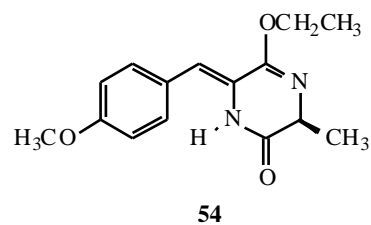
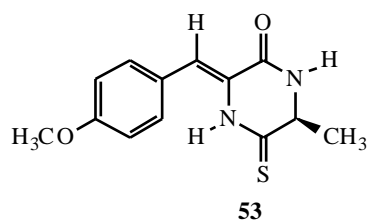
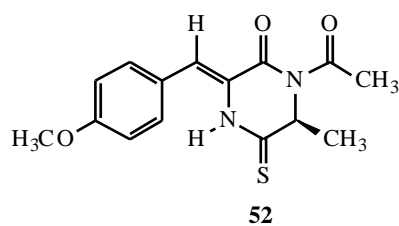
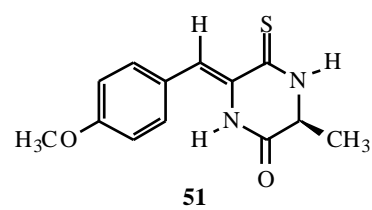
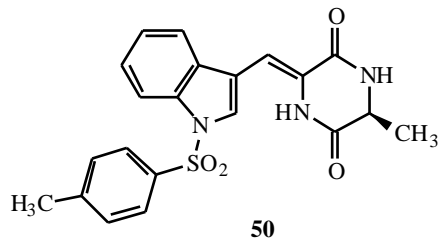
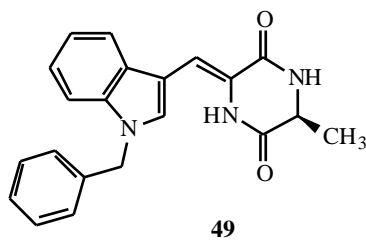
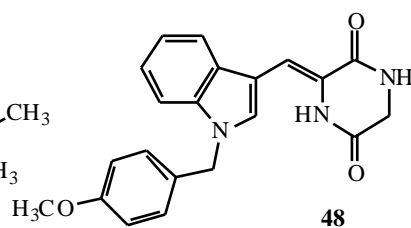
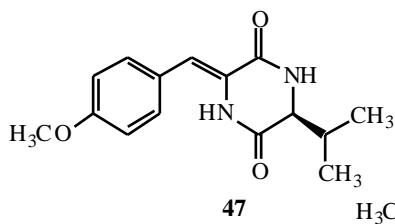
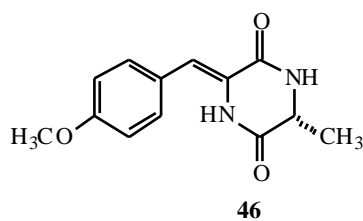
10.- Lista de compuestos

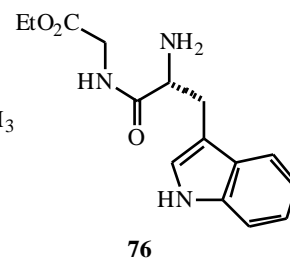
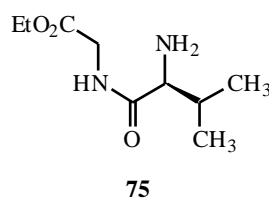
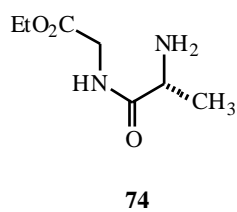
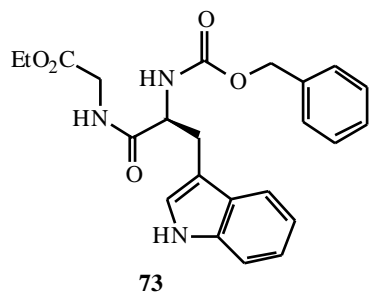
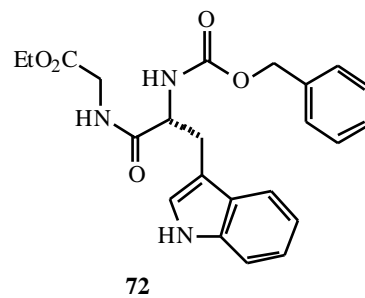
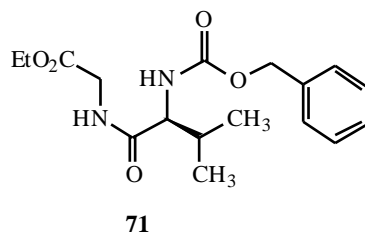
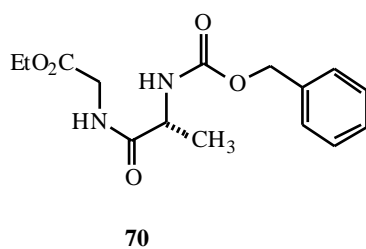
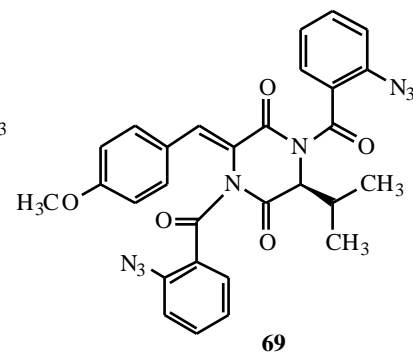
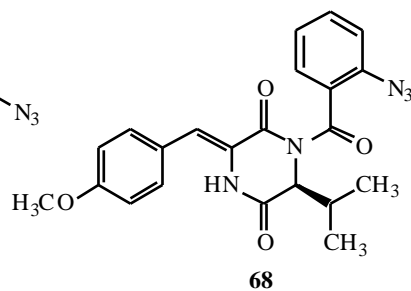
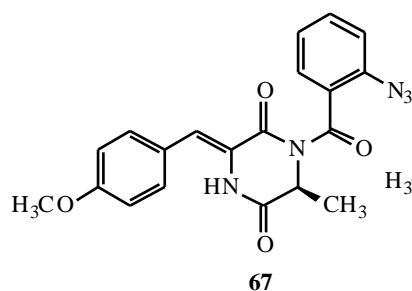
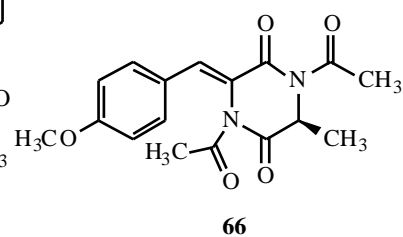
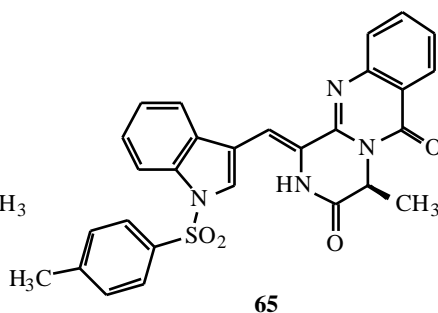
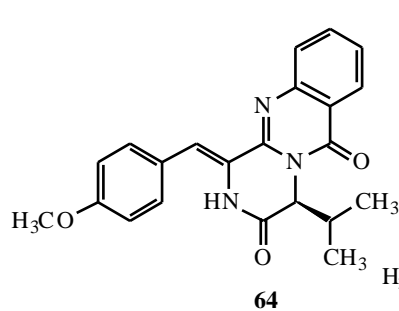
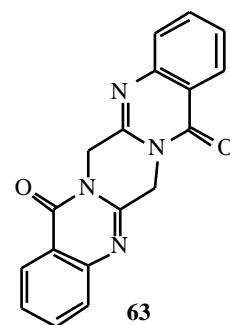
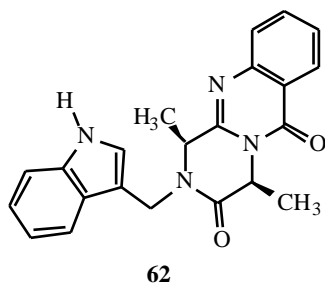
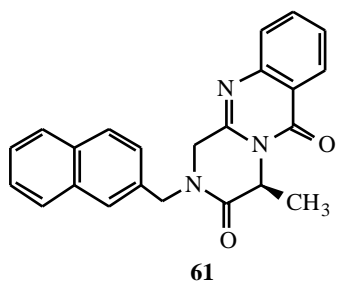


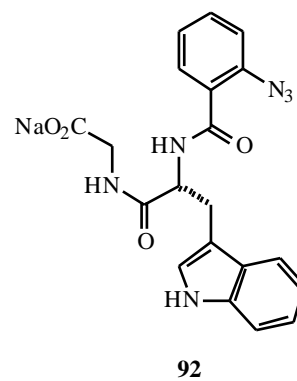
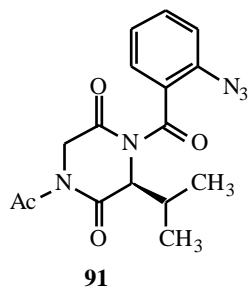
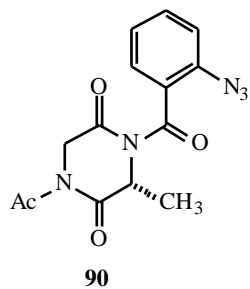
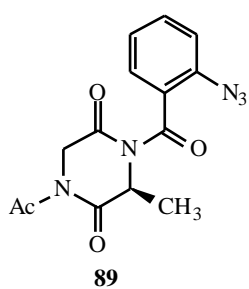
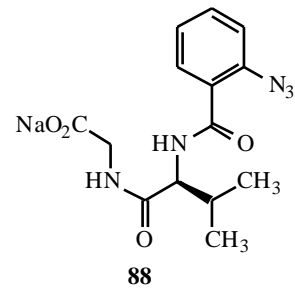
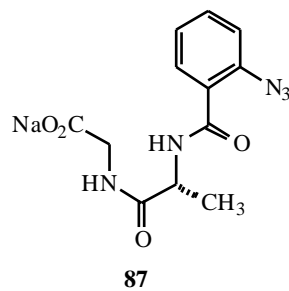
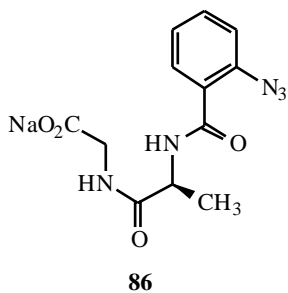
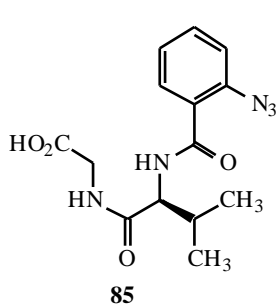
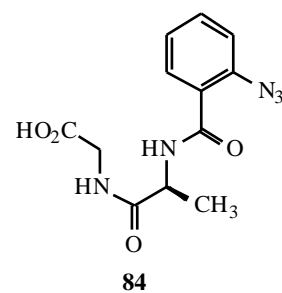
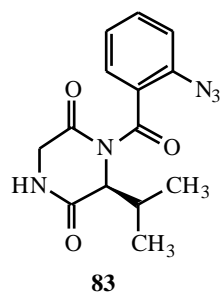
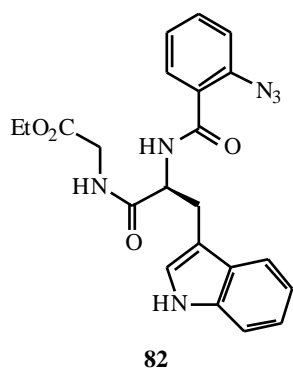
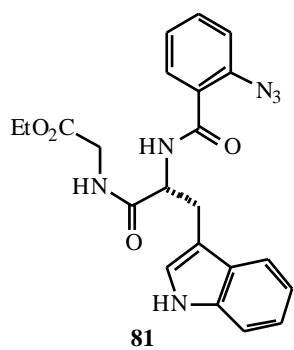
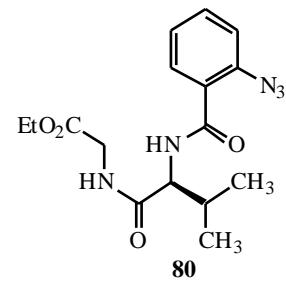
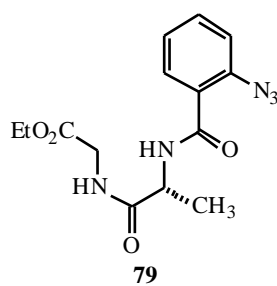
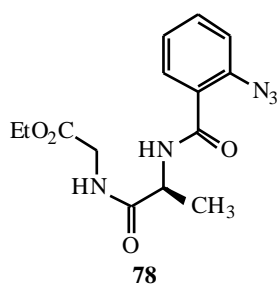
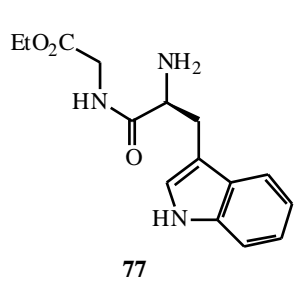


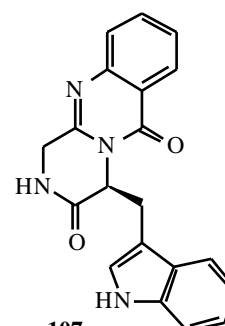
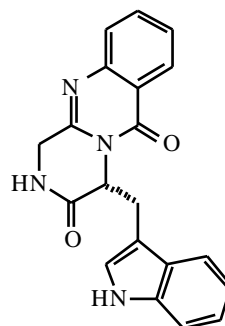
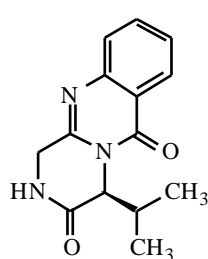
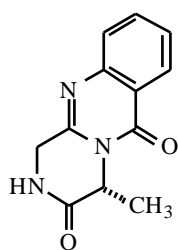
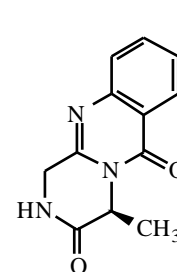
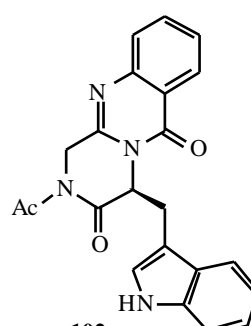
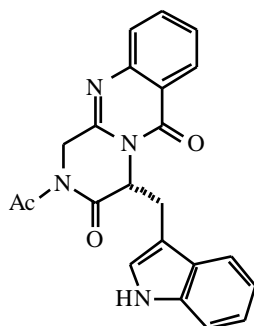
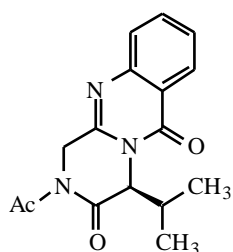
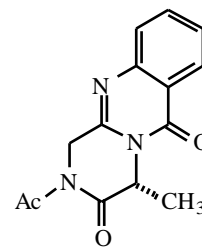
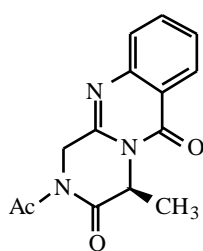
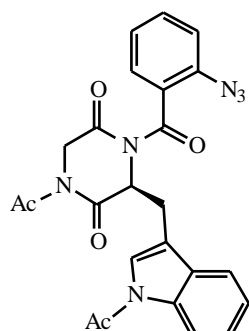
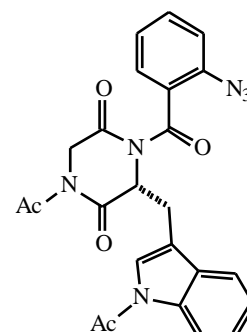
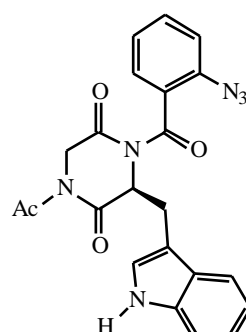
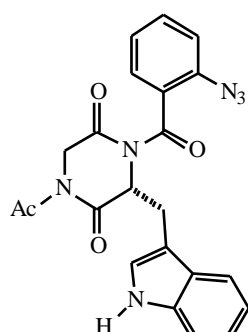
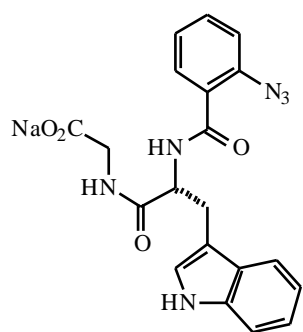


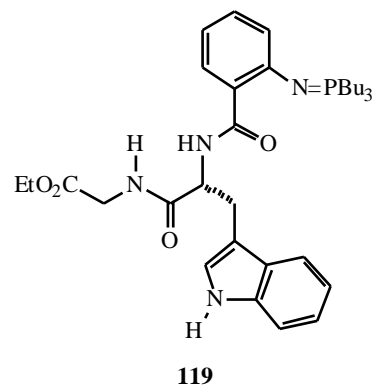
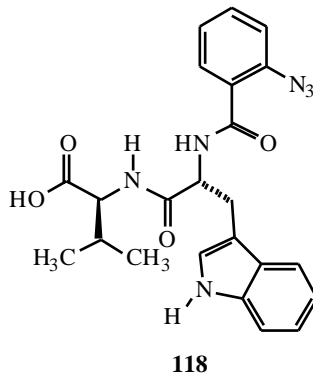
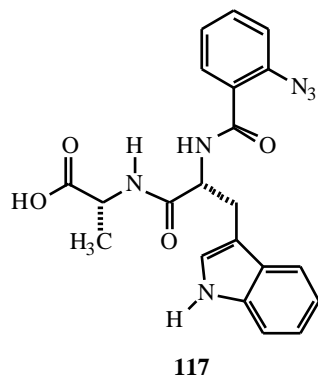
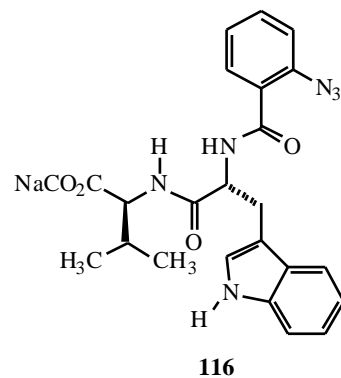
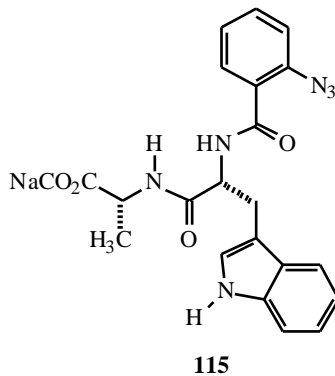
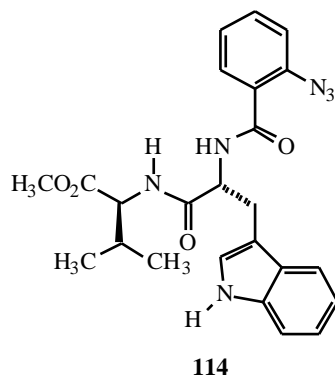
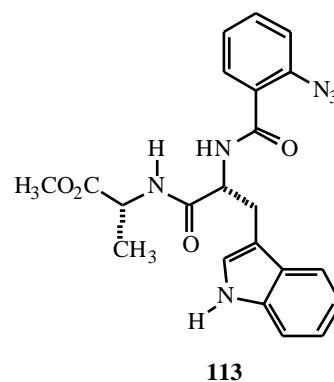
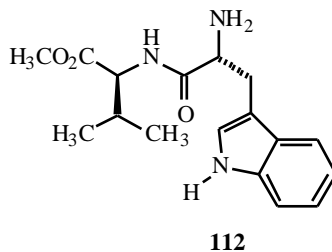
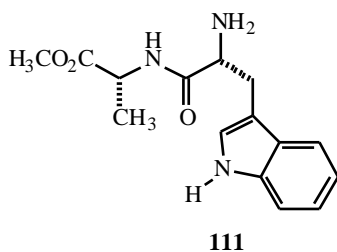
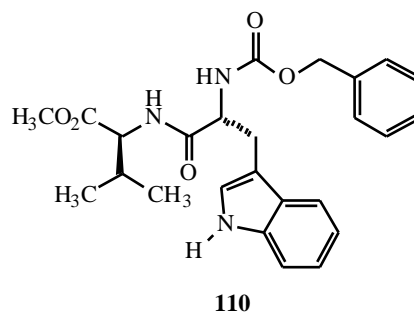
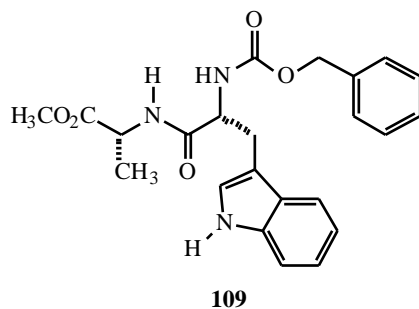
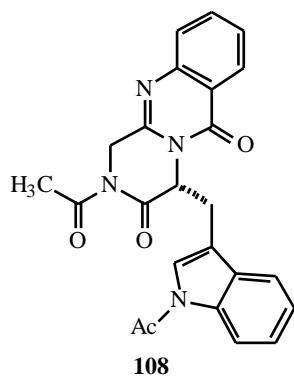


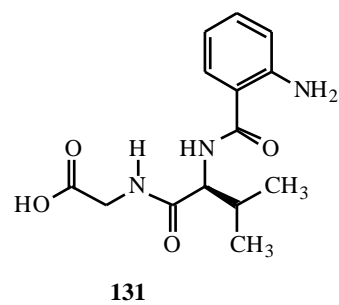
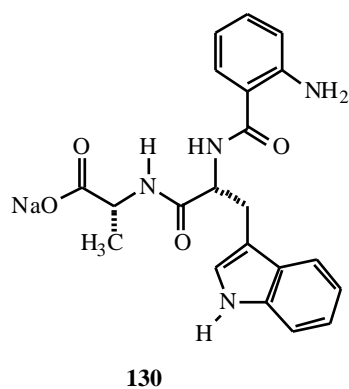
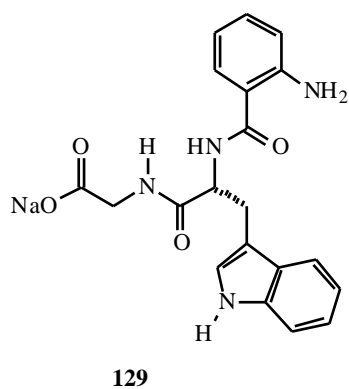
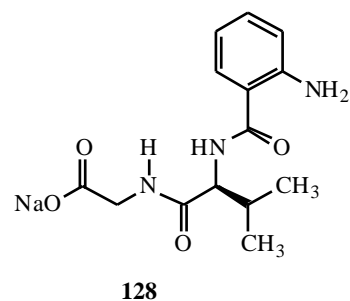
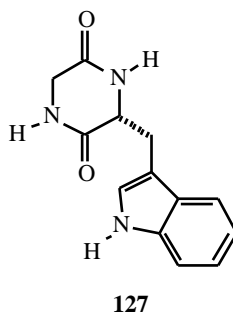
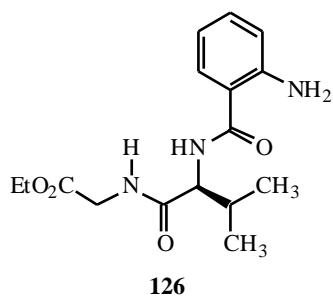
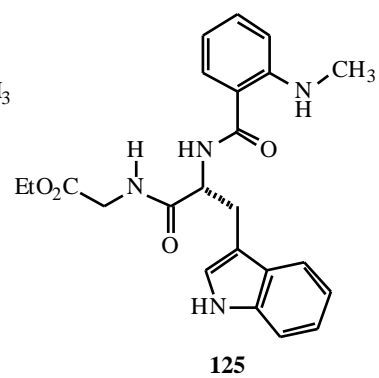
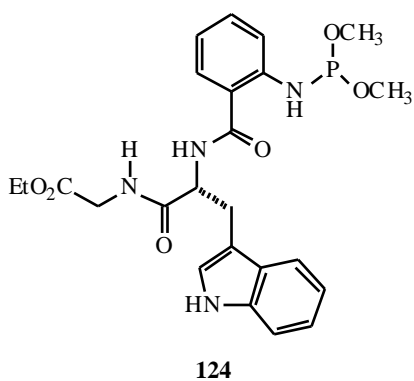
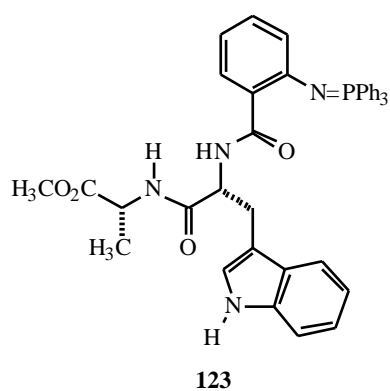
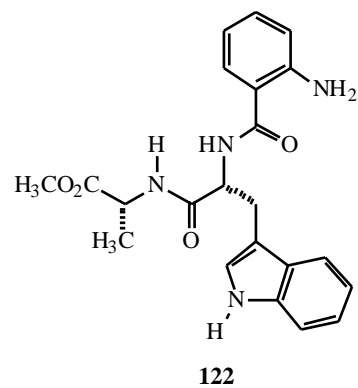
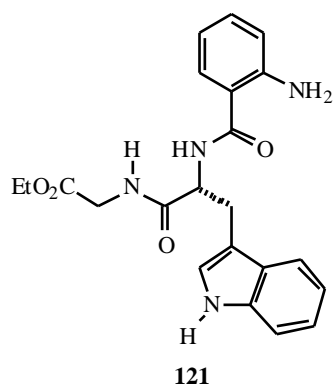
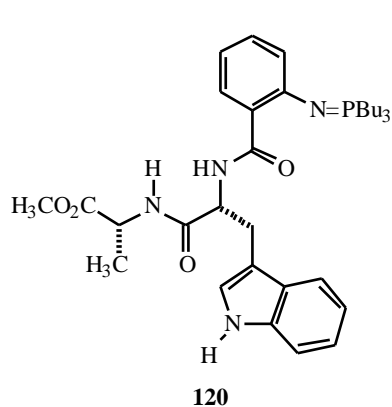


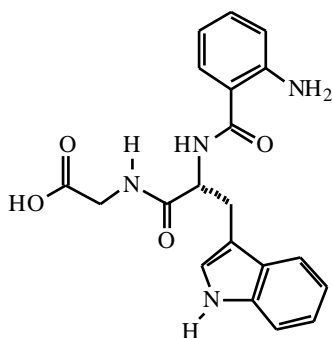




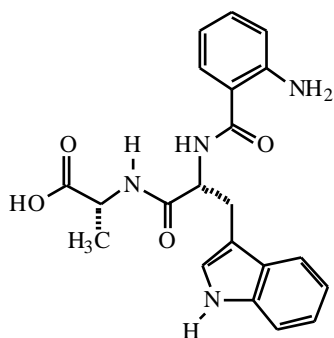




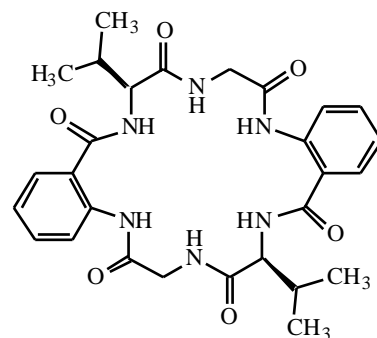




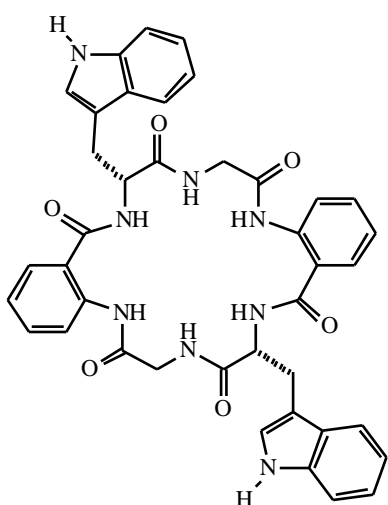
132



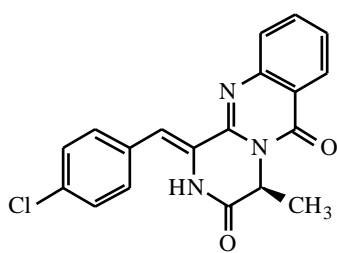
133



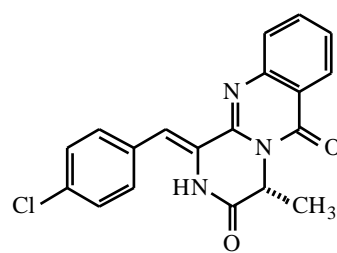
134



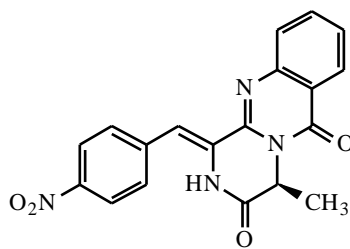
135



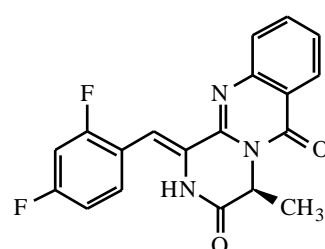
136



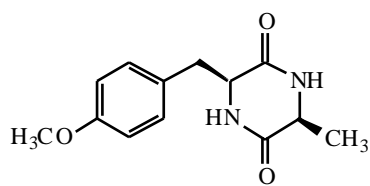
137



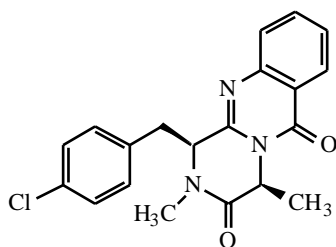
138



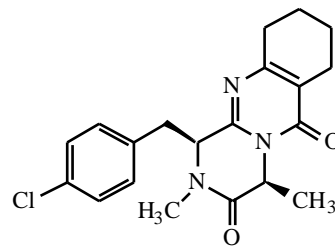
139



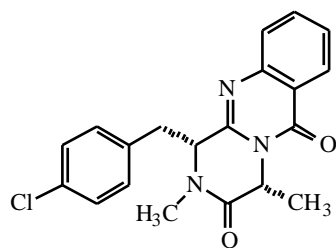
140



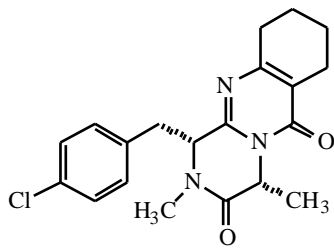
141



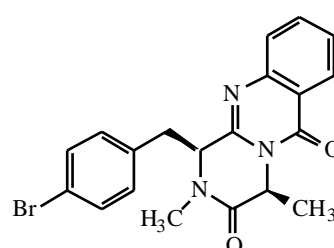
142



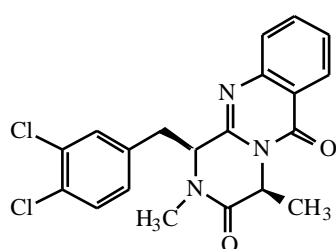
143



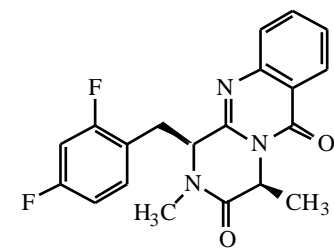
144



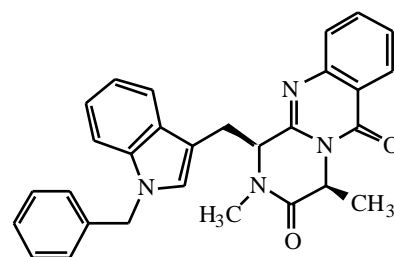
145



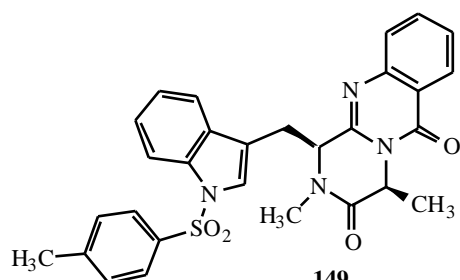
146



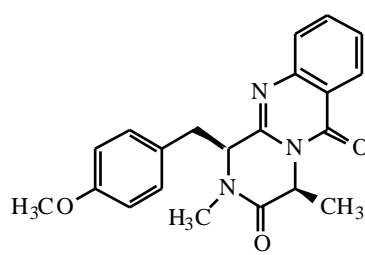
147



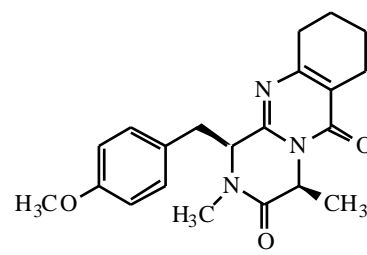
148



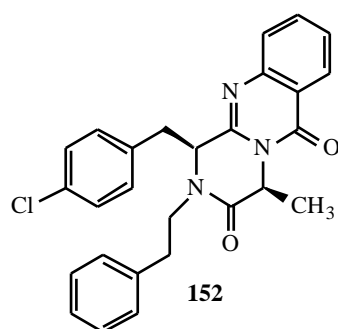
149



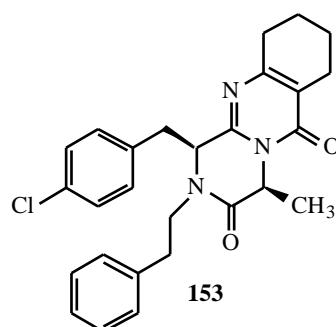
150



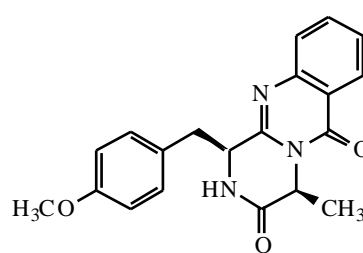
151



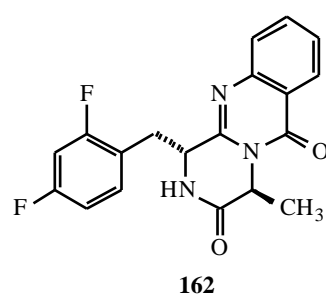
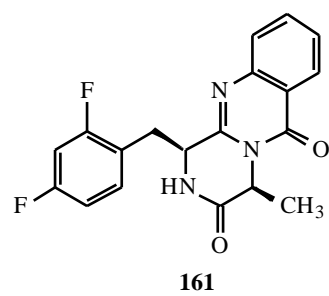
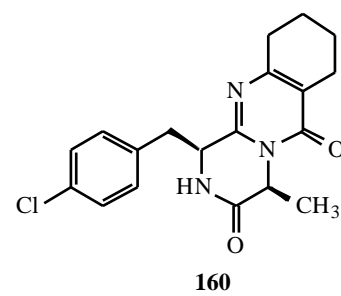
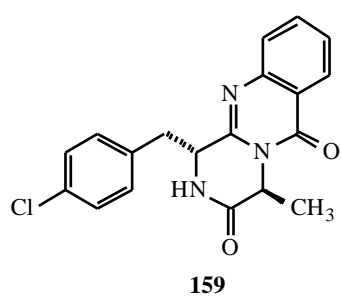
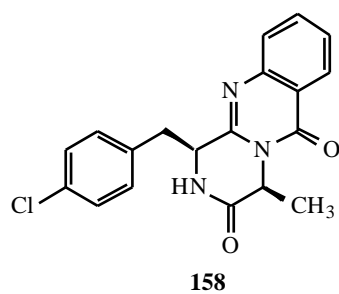
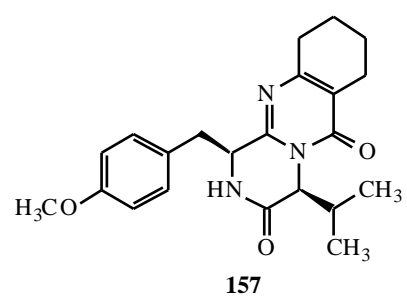
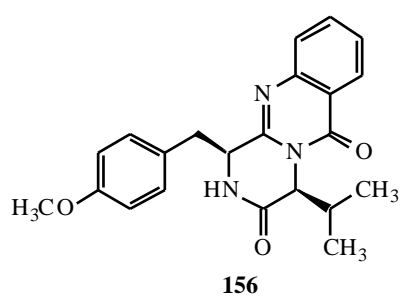
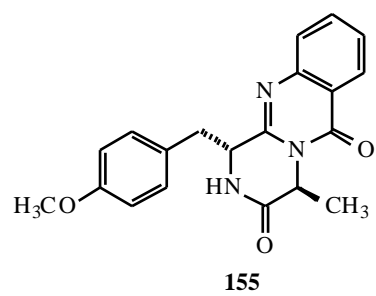
152



153



154



11.- Índice alfabético

- A-549 (carcinoma de pulmón humano) 115
Acetilardeemina 17
Acilación de un grupo amida 84
Actinomicina D 4; 5
Alantripinona 28
Albonoursina 42
Alcaloides de la vinca 12
Anestésicos locales 6
Anhídridos de Leuchs 62
Antraciclinas 5; 10; 12
Apoptosis 4
Arbuzov, reacción de 90
Ardeerminas 28
Ariloxipropanolaminas 12; 13
Asperlicinas 27; 34
Aza Wittig, reacción 34; 35; 39; 75; 84; 86; 89;
Aza Wittig (variante de Rees) 90
Azul de tiazol 116
- BCRP (proteína de transporte) 6
Bleomicina 4
Bloqueantes de canales de calcio 6; 11; 12
BOP (hexafluorofosfato de 1-benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio) 94; 95
- Carbamato de celulosa (fase estacionaria quiral) 56
Ciclosporinas 11; 12; 16
Cloroquina 17
Colchicina 5; 17
- Danishefsky, síntesis total de la ardeemina de 34
Daunomicina 4
Daunorubicina 5
- DEPC (fosforocianidato de dietilo) 94
Dexniguldipino 13
Dexverapamilo 12
Dihidrofolato reductasa 4
DMDP (agente anti MDR) 12
DMPU 70
Doxorubicina 5; 115
DPPA (fosforazidato de difenilo) 94
- Eguchi, síntesis de quinazolininas de 34; 39
Electrospray (espectros de masas) 96
Espiriquinazolina 28; 30
Estabilización captodativa de radicales 53
Ésteres de 4-nitrofenilo 93
Ésteres de pentafluorofenilo 93
Esteroides anti MDR 11; 12; 16
Eu(hfc)₃ (reactivo de desplazamiento quiral) 66; 87
- FDPP (Difenilfosfinato de pentafluorofenilo) 94
Fenotiazinas anti MDR 11; 12; 14
Fiscalinas 28; 87
5-Fluorouracilo 4
Flupentixol 14
Fumiquinazolininas 28; 34; 36; 87
- Gallina y Liberatori, condiciones de 45
Genes *mdr 1* y *mdr 2* 8
Gliantripina 28; 86
Glutación 6
Glutación-S-transferasa 4
- Hapalosina 17
HATU (hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) 94

- HBTU(Hexafluorofosfato de *O*-
(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-
tetrametiluronio) 94
1-Hidroxibenzotriazol (HOBT) 94
Hidroxirubicina 10
HOAT (1-Hidroxi-7-azabenzotriazol) 94
HOAT 95
HT-29 (carcinoma de colon humano) 115

Iminofosforanos (λ_5 -fosfazenos) 34; 35
4'-Iododoxorubicina 10

Kametani, síntesis de quinazolininas de 30;
69

Lawesson, reactivo de 33; 70
LRP (proteína de transporte) 6
Luotoninas 27
LY 335979 14; 19

MDR 2; 4; 6; 8
Mecanismo E1cb 51
Meerwein, sal de 70; 71
MEL-28 (melanoma humano) 115
6-Mercaptopurina 4
Metalotioneínas 4
Mitoxantrona 6
Mitramicina 4
MRP-190 (preoteína de transporte) 6
MS-073 14
MS-209 14
MVP (preoteína de transporte) 6

N-Acetilardeemina 21; 87
N-Acetildaunorubicina 15

Neoequinulinas 42

Nicardipino 13

P-170 (preoteína de transporte) 6
P-388 (linfoma de ratón) 115
P-388/Schabel (línea celular) 115
Piperafizinas 42
Podofilotoxinas 5
Progesterona 16
Propafenona 13
Propranolol 17
Proteínas ABC (ATP-binding cassette) 7
PSC-833 9

Quimiosensibilizadores de segunda
generación 19
Quinidina 17

Reserpina 17
Ro 11-2933 12
Ro 11-5160 12
Rutercarpina 27

SDZ 280-446 16; 19
SR 33557 12; 20

Taliblastina 17
Tamoxifeno 16
Taxol 5; 9
Taxtominas 44
TDD (Tryptophan Dehydro Debutyrine) 42
Tiapamilo 12
Tioxantenos 11
Toremifeno 16
Trifosgeno 62

U-10 520a 16

Valinomicina 4

Valspodar (SDZ PSC 833) 16; 19

Vasicinona 27

Vinblastina 5

Vincristina 5; 11

Vindolina 15

Welwitstatina 17

