

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



**N-(2)-ARILALQUILDERIVADOS DE PIRAZINO (2,1-b)
QUIAZOLINA-3,6-DIONA COMO REVERSORES DE
MDR Y COMO PRECURSORES DE ANALOGOS DE N-
ACETILARDEEMINA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Domingo Sánchez Cebrián

Bajo la dirección de la doctora:
María Teresa Ramos García

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-2017-X

T 24939

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5314015461

**N-(2)-ARILALQUILDERIVADOS DE PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA COMO REVERSORES DE MDR Y
COMO PRECURSORES DE ANÁLOGOS DE
N-ACETILARDEEMINA**

Memoria que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta

JUAN DOMINGO SÁNCHEZ CEBRIÁN

Directora: Dra. Dña. María Teresa Ramos García.

Madrid, Noviembre de 2000.



BIBLIOTECA

518660344
12582112



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA


DÑA. CARMEN AVENDAÑO LÓPEZ, CATEDRÁTICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

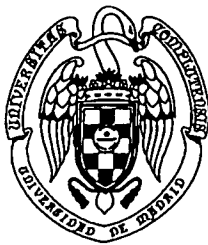
CERTIFICA: Que el trabajo contenido en la presente memoria bajo el título de:

"N-(2)-ARILALQUILDERIVADOS DE PIRAZINO[2,1-*b*]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA COMO REVERSORES DE
MDR Y COMO PRECURSORES DE ANÁLOGOS DE
N-ACETILARDEEMINA"

que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta **D. JUAN DOMINGO SÁNCHEZ CEBRIÁN**, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de la Dra. Dña. María Teresa Ramos García, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid a veintitrés de Noviembre de dos mil.


FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO
DE
QUÍMICA ORGÁNICA
Y FARMACÉUTICA
M A D R I D



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA

LA DRA. DÑA. MARÍA TERESA RAMOS GARCÍA, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que el trabajo contenido en la presente memoria bajo el título de:

"N-(2)-ARILALQUILDERIVADOS DE PIRAZINO[2,1-b]
QUINAZOLINA-3,6-DIONA COMO REVERSORES DE
MDR Y COMO PRECURSORES DE ANÁLOGOS DE
N-ACETILARDEEMINA"

que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta **D. JUAN DOMINGO SÁNCHEZ CEBRIÁN**, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección y reúne las condiciones necesarias para ser juzgada por el tribunal correspondiente, autorizando, por tanto, su presentación.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid a veintitrés de Noviembre de dos mil.

A mis padres, por su apoyo incondicional durante todos estos años.

A mi abuela.

*"Seis honrados servidores
me enseñaron cuanto sé;
sus nombres son cómo, cuándo,
dónde, qué, quién y por qué.*

Rudyard Kipling (1865-1936)

"Mientras el río corra, los montes hagan sombra y en el cielo haya estrellas, debe durar la memoria del beneficio recibido en la mente del hombre agradecido".

Virgilio (70-19 a. C.).

Deseo expresar mi agradecimiento a las siguientes personas:

A mis padres, por su apoyo, cariño, comprensión y ánimos, en los buenos y malos momentos, sufriendo tanto como yo las vicisitudes de esta Tesis.

A la Dra. Dña. M. Teresa Ramos García, Profesora Titular de la Universidad Complutense de Madrid y directora de este trabajo, por todo el esfuerzo, ilusión, interés y dedicación que ha puesto en él, para que llegara a buen puerto, así como todo lo que he aprendido de ella.

A la Dra. Dña. Carmen Avendaño López, Catedrática de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid, directora del proyecto, por permitirme formar parte de este grupo de trabajo así como el ánimo, apoyo y afecto que me ha brindado a lo largo de todos estos años cuando más lo necesitaba.

Al Dr. D. José Carlos Menéndez Ramos, por su ayuda desinteresada durante la realización de este trabajo, así como permitirme usar como fuente bibliográfica la revisión realizada por él y la Dra. D^a Carmen Avendaño sobre fármacos reversores del fenómeno MDR y que próximamente verá la luz.

A todos los profesores del departamento, y en especial, a las Dras. Dña. Mercedes Villacampa Sanz, Dña. Nieves Cabezas Baudot y Dña. Mercedes Grande González, por el cariño con el que me trataron durante mi estancia en el laboratorio.

A la Dra. Dña. Dolores García-Grávalos, de los Laboratorios Pharma Mar, S.A. y a las Dras. Dña. Ana Rodríguez Quesada y Dña. Cristina Méndez Vidal 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 Tesis.

A los Drs. D. Antonio G. García y Dña. Mercedes Villarroya, de la Universidad Autónoma de Madrid, que realizaron los ensayos de actividad biológica como bloqueantes de Ca^{2+} de algunos compuestos recogidos en este trabajo.

A la Dra. Dña. Pilar Lopez-Alvarado, por su apoyo y amistad, durante mi estancia en el laboratorio.

A Lola y Angel, técnicos del Servicio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid, por haberme ayudado en la realización de algunos de los experimentos que figuran en esta Tesis.

A María José Saucedo, encargada del Servicio de Microanálisis de esta Universidad, por su dedicación en la realización de los análisis de los compuestos presentados.

A todos aquellos compañeros, algunos que comenzaron conmigo y otros que he ido conociendo con el paso del tiempo, con los que he compartido "desventuras y fatigas" en el laboratorio, especialmente Eva, Mar, Esmeralda, José María, Miguel Angel, Nacho y Antonio.

A Sonia por su amistad y cariño demostrado durante todos estos años.

A mi novia, Pilar, por apoyarme y entender mi mal humor en ocasiones, aceptarlo y ayudarme a superarlo, dándome ánimos en todo momento para que no desfalleciese.

En general, a todos aquellos que de una forma u otra han participado para que esta Tesis fuese finalmente posible.

¡¡¡MUCHAS GRACIAS A TODOS!!!

INDICE

1. Introducción.	1
1.1. Resistencia a fármacos antitumorales.	3
1.2. Fármacos reversiones del fenómeno MDR.	9
1.3. <i>N</i> -acetilardeemina como inhibidor de la glicoproteína P.	30
1.4. Objetivos concretos del presente trabajo.	35
1.5. Bibliografía del capítulo 1.	36
2. Síntesis de 2,5-piperazinadionas.	41
2.1. Antecedentes bibliográficos.	43
2.2. Síntesis de derivados de 1-arylalquil-2,5-piperazinadiona.	50
2.3. Bibliografía del capítulo 2.	69
3. Síntesis de derivados de 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	71
3.1. Antecedentes bibliográficos.	73
3.2. Resultados y discusión.	82
3.3. Bibliografía del capítulo 3.	95
4. Reacciones de oxidación de derivados de 2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	97
4.1. Antecedentes bibliográficos: Cationes de <i>N</i> -aciliminio.	99
4.2. Reacciones con hidroxil(tosiloxi)yodobenceno.	108
4.3. Intentos de ciclación empleando los 1-etoxiderivados como sustratos de sustitución nucleófila.	127
4.4. Intentos de ciclación del compuesto 116 .	143
4.5. Bibliografía del capítulo 4.	145

5. Otras estrategias de síntesis del anillo pirrolo[3,4-<i>b</i>]indol.	147
5.1. Antecedentes bibliográficos.	149
5.2. Discusión de resultados.	155
5.3. Bibliografía del capítulo 5.	162
6. Actividad biológica.	163
6.1. Actividad antitumoral.	165
6.2. Actividad reversora de MDR.	166
6.3. Actividad bloqueante de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje.	168
6.4. Bibliografía del capítulo 6.	172
7. Parte experimental.	173
7.1. Síntesis de <i>N</i>-(arilalquil)-α-aminoésteres.	177
7.2. Síntesis de dipéptidos.	191
7.3. Síntesis de 1-arilalquil-2,5-piperazinadiona.	210
7.4. Síntesis de 3-alkuil-5-etoxi-1-(arilalquil)-3,6-dihidro-2(1<i>H</i>)-pirazinona.	226
7.5. Síntesis de derivados de 2-arilalquil-2,4-dihidro-1<i>H</i>-pirazino[2,1-<i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	240
7.6. Síntesis de 2[(1-acetil-3-indolil)alkuil]-4-alkuil-2,4-dihidro-1<i>H</i>-pirazino [2,1-<i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	259
7.7. Obtención de derivados acíclicos precursores de especies de aciliminio.	266
7.8. Reacciones de obtención de derivados cíclicos.	282
7.9. Reacciones con nucleófilos de 2-(arilalquil)-1-etoxi-4-alkuil-2,4-dihidro-1<i>H</i>-pirazino[2,1-<i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	285
7.10. Otras estrategias de síntesis del anillo pirrolo[3,4-<i>b</i>]indol.	302
7.11. Síntesis y reactividad del triciclo pirrolo[3,4-<i>b</i>]indol.	305
8. Espectros característicos.	313
9. Conclusiones	347
10. Índice alfabético de abreviaturas y símbolos.	351

1. INTRODUCCIÓN

1.1. RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTITUMORALES.

El tratamiento del cáncer ha evolucionado mucho en los últimos años, empleándose inicialmente un solo método terapéutico (cirugía, radioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia o quimioterapia) pasando luego a combinar dos o más de estas metodologías para conseguir mejores resultados. En el tratamiento de tumores no localizados se suelen emplear la inmuno y quimioterapia, pero en muchas ocasiones aparecen resistencias a estos tratamientos. El estudio de las mismas se ha desarrollado como un nuevo campo dentro de la investigación sobre la terapia antitumoral. En ocasiones, dicha resistencia se debe a que la célula tumoral es resistente *per se* al agente antitumoral o a que tras un periodo prolongado de exposición al mismo se ha hecho resistente¹. Las causas que pueden provocar resistencia son variadas:

a) La célula elimina el agente antitumoral al sobreexpresar alguna proteína transportadora (resistencia mediada por la gp-P-170).

b) Alteraciones en la diana del fármaco (modificaciones en la estructura de la topoisomerasa II, timidilato sintetasa o dihidrofolato reductasa).

c) Incremento de los niveles de glutatión y enzimas relacionadas con el metabolismo, que eliminan electrófilos, entre ellos los agentes antitumorales de esta naturaleza.

¹ a) D. Shen, C. Cardareli, J. Hwahg, M. Cornwell, N. Richert, N. Ishii, Y. Pastan, M. M. Gottesman, *J. Biol. Chem.*, **261**, 7762 (1986). b) G. Bradley, P. F. Juranka, V. Ling, *Biochim. Biophys. Acta*, **948**, 87 (1988).

d) Otras alteraciones, como cambios en el pH intracelular, incapacidad para iniciar el mecanismo de la apoptosis, o alteraciones en los mecanismos de reparación de daños sufridos en el ADN, pueden ser causa de resistencias.

Uno de los mecanismos de resistencia, es el denominado MDR (**M**ultidrug resistance o resistencia a múltiples fármacos), que se observa en las células tumorales expuestas a un agente antitumoral durante un periodo de tiempo, desarrollando resistencia a una amplia variedad de fármacos que estructural y mecanísticamente no tienen ninguna relación. Dicha resistencia, que también puede aparecer en la terapia antibacteriana o antiviral, provoca un aumento del eflujo del fármaco.

La forma de resistencia mejor conocida es debida a una glicoproteína de membrana de 170 kD denominada glicoproteína P (o gp-P), constituida por 1280 aminoácidos y doce dominios de transmembrana que se encuentran divididos en dos mitades homólogas, con seis regiones de transmembrana y un segmento extracelular glicosilado en la mitad amino terminal (Fig. 1.1). También hay dos dominios que codifican lugares de unión a ATP.^{2,3}

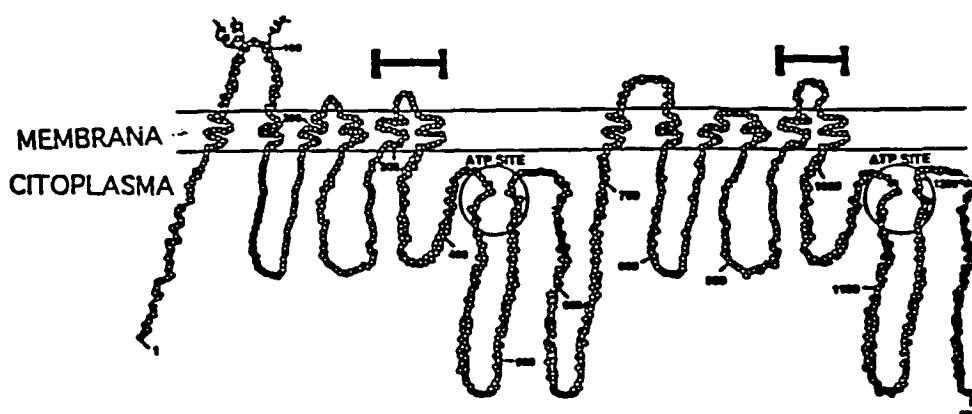


Fig. 1.1. Modelo de glicoproteína-P humana. Los círculos representan las zonas de unión del ATP.

(●) Representan aminoácidos cuya mutación ha demostrado alterar la especificidad de transporte.

² C. J. Chen, D. Clark, K. Ueda, Y. Pastan, M. M. Gottesman, Y. B. Roninson, *J. Biol. Chem.*, 265, 506 (1990).

³C. J. Chen, J. E. Chin, K. Ueda, D. Clark, Y. Pastan, *Cell*, 1986, 47, 381.

Esta glicoproteína forma parte de una superfamilia de proteínas conocida como ABC (ATP-binding cassette), constituida por más de treinta proteínas entre las que también encontramos la MRP (otra proteína asociada a multirresistencia, de 190 kD),⁴ BCRP (proteína responsable de la resistencia en tumor de mama)⁵ y LRP (proteína responsable de la resistencia en tumor de pulmón, de 110 kD) entre otras.⁶ Todas ellas presentan una organización similar,⁷ y utilizan la energía de hidrólisis del ATP para bombear sustratos a través de la membrana en contra de gradiente.

Aunque la estructura descrita es la unidad funcional mínima, es bastante posible que el transportador funcional de la gp-P sea una estructura resultante de la asociación de dicha unidad en dímeros o tetrámeros, aunque en tejidos sanos, se encuentra como dímero. Así aparece a nivel de la barrera hematoencefalica,⁸ a nivel del epitelio intestinal (colon y yeyuno) y en las células secretoras de la bilis en el hígado,⁹ teniendo como misión la eliminación de sustancias tóxicas.

En los primeros estudios realizados, se determinó que la actividad de la gp-P consistía simplemente en reducir la permeabilidad de la membrana plasmática a ciertos fármacos. Sin embargo, estudios posteriores determinaron que el mecanismo de acción de la gp-P era doble: a) por un lado, reducía el influjo al citoplasma de fármacos, y b) aumentaba el eflujo.^{10,11,12} 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. Esto conlleva una disminución del acúmulo del fármaco en el citoplasma. 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 P-170, en la que las dos mitades de la proteína forman el canal de transporte (Fig. 1.2). Así, los

⁴ P. Borst, R. Evers, M. Kool, J. Wijnholds, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1461**, 347 (1999).

⁵ D. D. Ross, W. Yang, L. V. Abruzzo, W. S. Dalton, E. Schneider, H. Lage, M. Dietel, L. Greenberg, S. P. C. Cole, L. A. Doyle, *J. Natl. Cancer Inst.*, **91**, 429 (1999).

⁶ R. J. Scheper, H. J. Broxterman, G. L. Scheffer, *Cancer Res.*, **53**, 1475 (1993).

⁷ S. C. Hyde, P. Emsley, M. J. Hartshorn, M. M. Mimmack, U. Gilead, S. R. Pearce, D. Gallagher, R. Gill, R. E. Hubbard, C. F. Higgins, *Nature*, **346**, 362 (1990).

⁸ C. Cordon-Cardo, J. P. O'Brien, D. Casals, L. Rittman-Grauer, J. L. Biedler, M. R. Melamed, J. R. Bertino, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 695 (1989).

⁹ F. Thiebaut, T. Tsuruo, H. Hamada, M. M. Gottesman, I. Pastan, M. C. Willingham, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **7735** (1987).

¹⁰ P. Gross, J. Croop, D. E. Housman, *Cell*, **47**, 371 (1986).

¹¹ C. F. Higgins, M. M. Gottesman, *Trends Biochem. Sci.*, **17**, 18 (1992).

¹² Y. Raviv, H. B. Pollard, E. P. Bruggeman, Y. Pastan, M. M. Gottesman, *J. Biol. Chem.*, **265**, 3975 (1990).

fármacos que han eludido el primer mecanismo, son eliminados desde la capa interna de la membrana celular o desde el citoplasma.

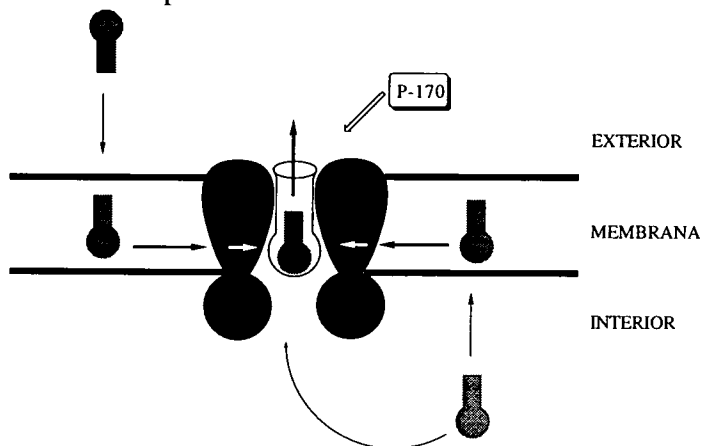


Fig. 1.2. Mecanismo de actuación de la gp-P.

Desde el punto de vista genético, se han detectado dos genes que están relacionados con la gp-P-170, el *mdr 1* y *mdr 2*. 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.¹³ Los tumores que inicialmente responden al tratamiento con quimioterápicos derivan de tejidos en los que no se expresa el gen *mdr 1* en niveles detectables.¹⁴ Normalmente, el incremento de la expresión de este gen se observa en tumores tratados con quimioterapia que han recaído durante o después del tratamiento, como cánceres de mama, ovario, linfoma, leucemia, y otros.^{15,16} 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*.

Algunos compuestos naturales sustratos de esta proteína transportadora son las antraciclinas (doxorrubicina, daunorrubicina), alcaloides de la *Vinca* (vincristina, vinblastina), actinomicina D, colchicina, epipodofilotoxinas y taxol¹⁷, con la única característica común de ser anfipáticos y lipófilos (Fig. 1.3).

¹³ S. Ruez, P. Gros, *Cell*, **77**, 1071 (1994).

¹⁴ K. Nooter, H. Herweijer; *Br. J. Cancer.*, **63**, 663 (1991).

¹⁵ W. S. Dalton, T. M. Grogan, P. S. Meltzer, R. J. Scheper, B. G. Durie, *J. Clin. Oncol.*, **7**, 415 (1989).

¹⁶ P. Verrelle, F. Meissonnier, Y. Fonck, V. Feillel, J. L. Dionet, *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 111 (1991).

¹⁷ a) R. L. Juliano, V. Ling, *Biochim. Biophys. Acta*, **455**, 152 (1976) b) J. A. Endicott, V. Ling, *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 137 (1989) c) Roninson (ed.): *Molecular and Cellular Biology of Multidrug Resistance in Tumor Cells*. Plenum Press, (1991). d) S. E. Kane, *Advances in Drug Research*, **28**, 181 (1996).

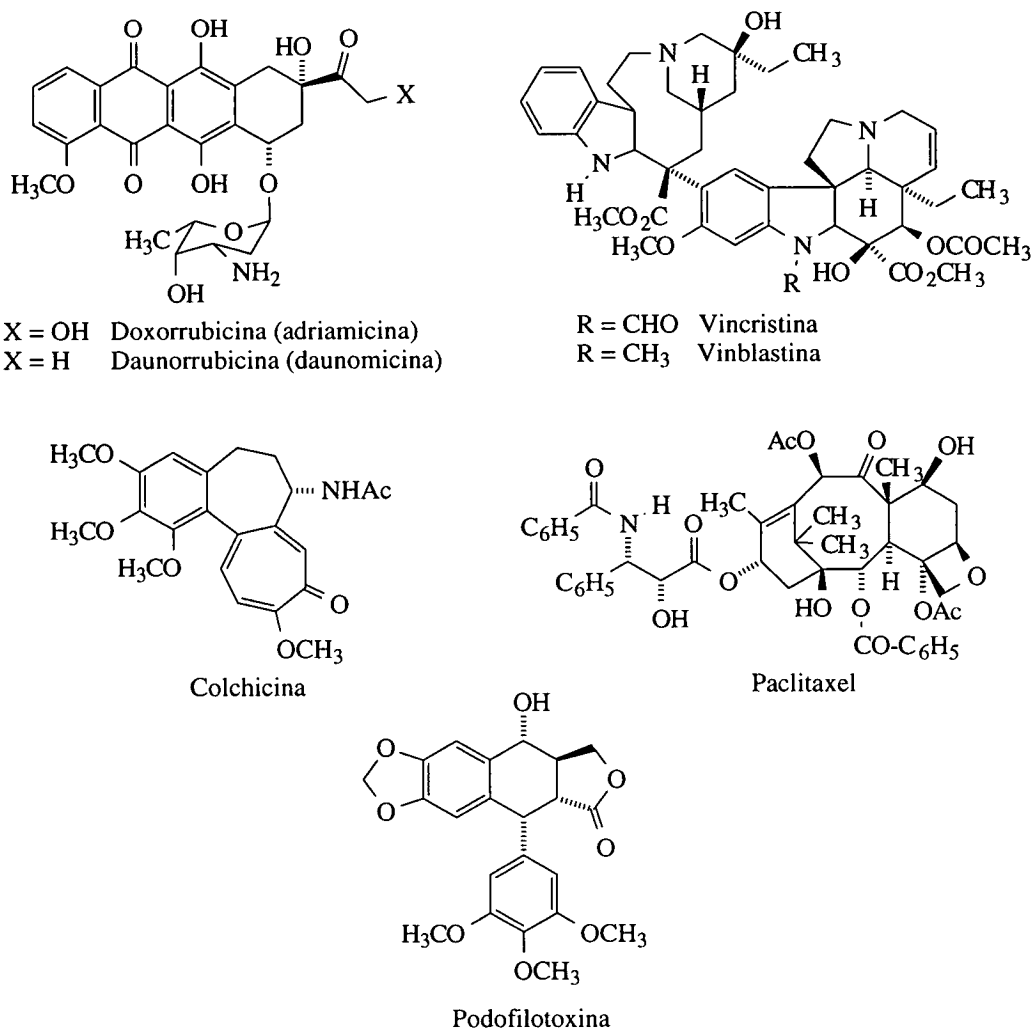


Fig. 1.3

Este fenómeno MDR no se observa en agentes alquilantes como el melfalán, otras mostazas nitrogenadas, la mitomicina C y antimetabolitos, como el metotrexato, citarabina y tioguanina o en esteroides como la dexametasona, siendo la resistencia debida a otros mecanismos (Fig. 1.4).

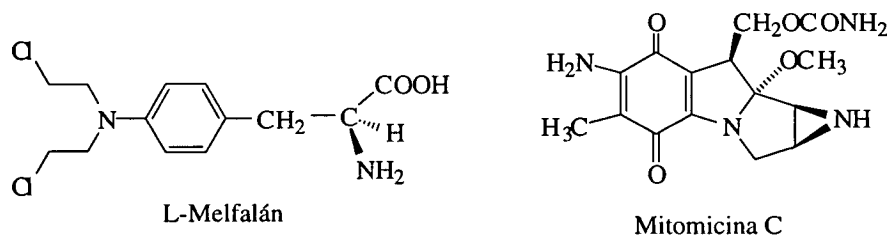


Fig. 1.4

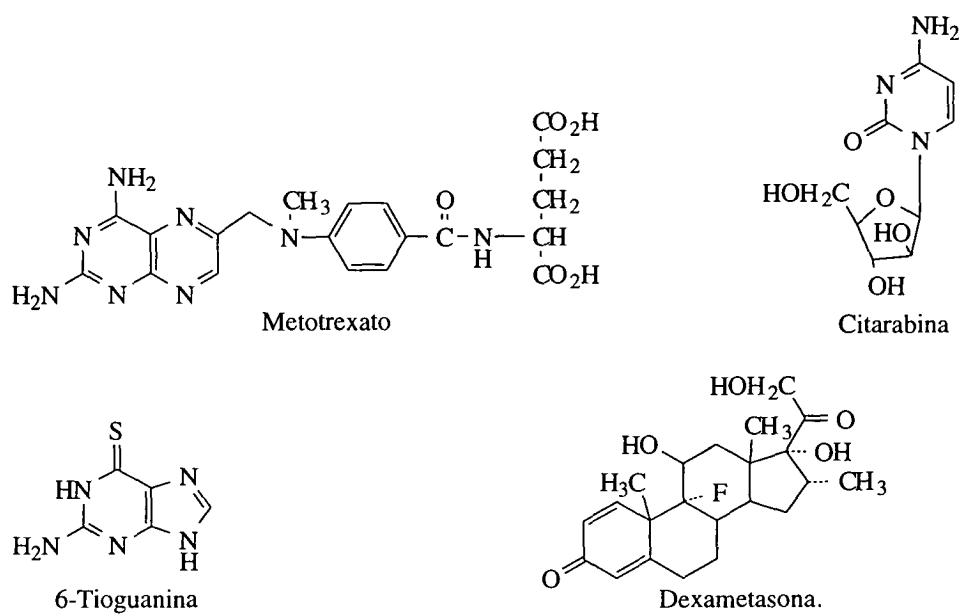


Fig. 1.4 (cont)

1.2. FÁRMACOS REVERSORES DEL FENÓMENO MDR.

Como se ha comentado, la síntesis de fármacos que reviertan el fenómeno MDR ha ocupado gran número de las investigaciones realizadas sobre el tratamiento del cáncer. Se han desarrollado dos estrategias para solventar dichas resistencias:

a) 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 de los análogos de antraciclinas. La introducción de un átomo de iodo en la posición C-4' de la molécula de doxorubicina (4'-iodoxorrubicina), proporciona un compuesto más activo contra células MDR, aunque sigue en parte siendo sustrato de P-170.^{18,19} Las 3'-morfolinoantraciclinas también mostraron buenas actividades (Fig. 1.5).²⁰ La hidroxirubicina (hidroxilada en C-3') presentó otras propiedades, como ausencia de resistencia cruzada con doxorubicina y una disminución en la cardiotoxicidad. La eliminación del centro básico (desaminación de C-3') da como resultado un aumento de la acumulación del fármaco en la célula multirresistente.

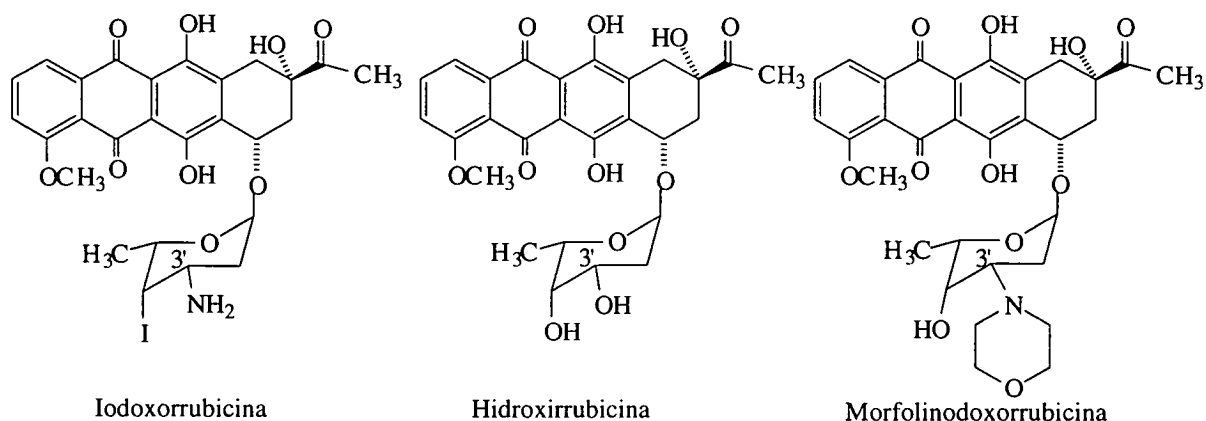


Fig. 1.5

Otro ejemplo, es el diseño de fármacos a partir de la mitoxantrona, obteniéndose las dihidrobenzoperimidinas,²¹ que han demostrado *in vitro* una acción muy eficaz sobre líneas celulares que habían desarrollado el fenómeno MDR (Fig. 1.6).

¹⁸ B. Barbieri, F. C. Guiuliani, T. Bordoni, A. M. Casazza, C. Geroni, O. Bellini, A. Suarato, B. Gioia, S. Penco, F. Arcamone, *Cancer Res.*, **47**, 4001 (1987).

¹⁹ H. M. Coley, P. R. Twentyman, P. Workman, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 4467 (1989).

²⁰ H. M. Coley, P. R. Twentyman, P. Workman, *Eur. J. Cancer.*, **26**, 665 (1990).

²¹ B. Stefanska, M. Dzieduszycka, M. M. Bontemps-Gracz, E. Borowski, *J. Med. Chem.*, **42**, 3494 (1999).

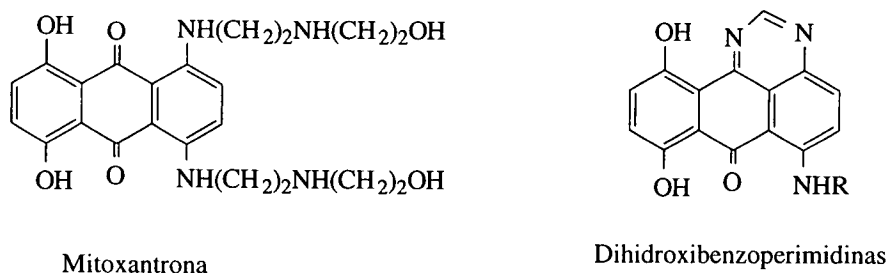


Fig. 1.6

b) Administración conjunta del agente antitumoral con un reversor del fenómeno MDR mediado por la glicoproteína P ("quimiosensibilizador"). Estos reversores compiten con los fármacos antineoplásicos por la unión a la glicoproteína P, bloqueando su actividad transportadora y por tanto, aumentando la concentración intracelular de fármaco antitumoral hasta niveles tóxicos. Dentro de este grupo se habla de quimiosensibilizadores de primera generación, cuando nos referimos a sustancias que teniendo una función terapéutica conocida, revierten el fenómeno MDR a concentraciones mucho más altas a las que ejercen su acción terapéutica (con los graves riesgos que ello conlleva), y quimiosensibilizadores de segunda generación, que corresponden a aquellos fármacos que sólo presentan como único efecto terapéutico la inhibición del fenómeno MDR.

Tradicionalmente la clasificación realizada de estos moduladores, se basaba en su función terapéutica, y así se englobaban en las siguientes categorías: bloqueantes de canales de calcio, fenotiazinas y análogos, análogos no citotóxicos de antraciclinas y alcaloides de la *Vinca*, esteroides, ciclosporinas y otros compuestos. Sin embargo, parece más adecuada una nueva clasificación basada en la estructura química de dichos agentes reversores. Según esta clasificación podrían establecerse los siguientes grupos:

1.2.1. Arilalquilaminas.

El representante de este grupo es el verapamilo,²² cuya actividad terapéutica consiste en el bloqueo de los canales de calcio. Aunque a dosis elevadas puede revertir el fenómeno MDR, su inconveniente es la cardiotoxicidad que puede provocar a esas concentraciones. El verapamilo presenta un centro estereogénico, y aunque ambos enantiómeros son activos como reversores

²² R. F. Ozols, R. E. Cunnion, R. W. Klecker, T. C. Hamilton, Y. Ostcheda, T. J. Parrillo, R. C. Young, *J. Clin. Oncol.*, **5**, 641 (1987).

del fenómeno MDR,²³ el enantiómero *R* presenta menos actividad como bloqueante de canales de calcio,²⁴ con lo que su índice terapéutico es mayor. Otros análogos son el devapamilo y el emopamilo, que han demostrado ser eficaces como reversores MDR (Fig. 1.7).

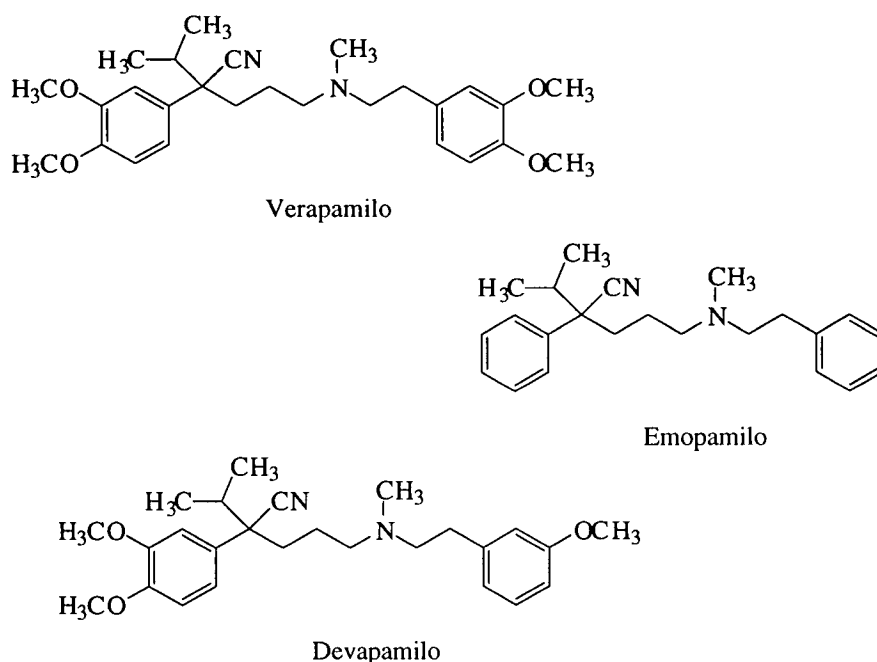


Fig. 1.7

Estudios posteriores sobre análogos rígidos de verapamilo, como los compuestos **I-III**, han puesto de manifiesto que la restricción de la libertad conformacional de la molécula conduce a la pérdida de actividad como bloqueantes de canales de calcio, pero no afecta en ciertos casos a la actividad reversora de MDR (Fig. 1.8).

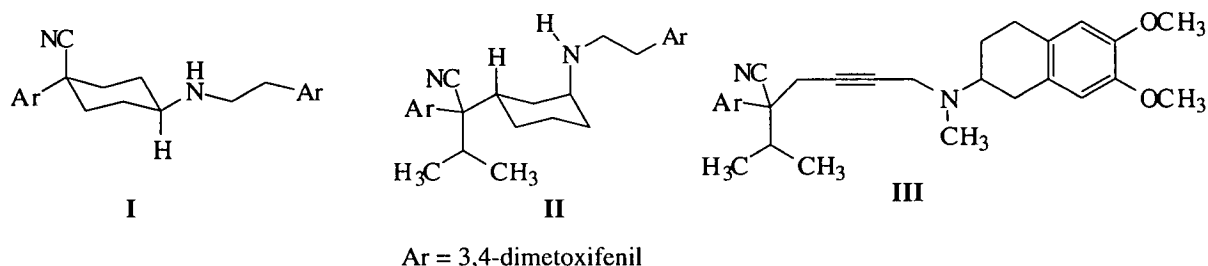


Fig. 1.8

Se han sintetizado, buscando optimizar la actividad reversora MDR y minimizar la bloqueante de canales de calcio, derivados que contienen anillos de tetrahydroisoquinolina o de

²³ A. Gruber, C. Peterson, P. Reizenstein, *Int. J. Cancer*, **41**, 224 (1988).

²⁴ R. Mannhold, *Drugs Today*, **20**, 69 (1984).

isoindolina, los cuales incorporan el nitrógeno en un sistema heterocíclico y además reemplazan el grupo isopropilo por un resto de tioéter (Fig. 1.9).^{25,26}

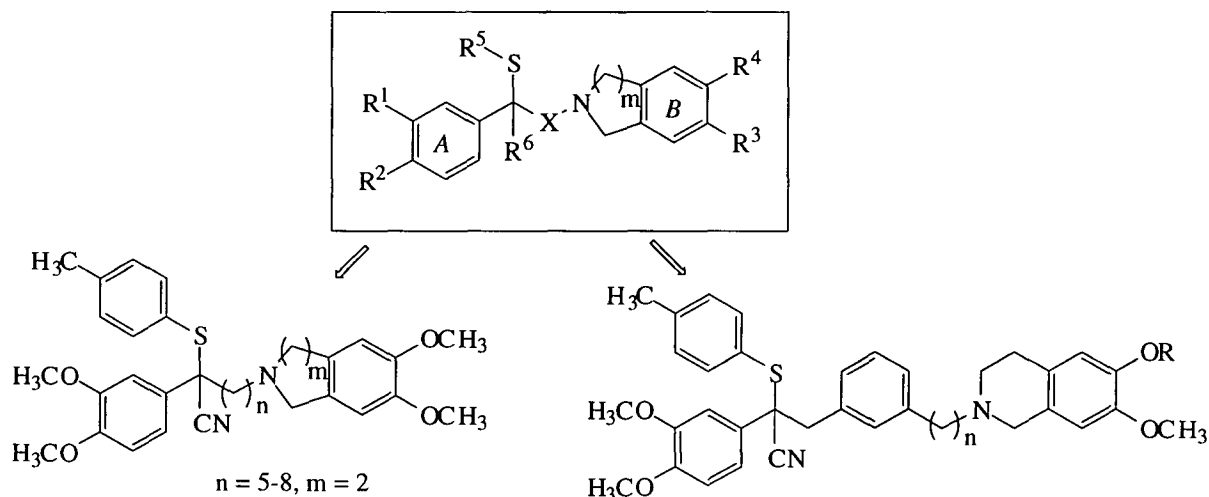


Fig. 1.9

Otros derivados del verapamilo sintetizados con el mismo propósito contienen el átomo cuaternario como parte de un anillo de ditiano. Así tenemos los *bis*-(*S,S*-dióxidos) tiapamilo²⁷ y DMDP, y sus desoxianálogos Ro 11-5160 y Ro 11-2933 (Fig. 1.10)^{28,29}.

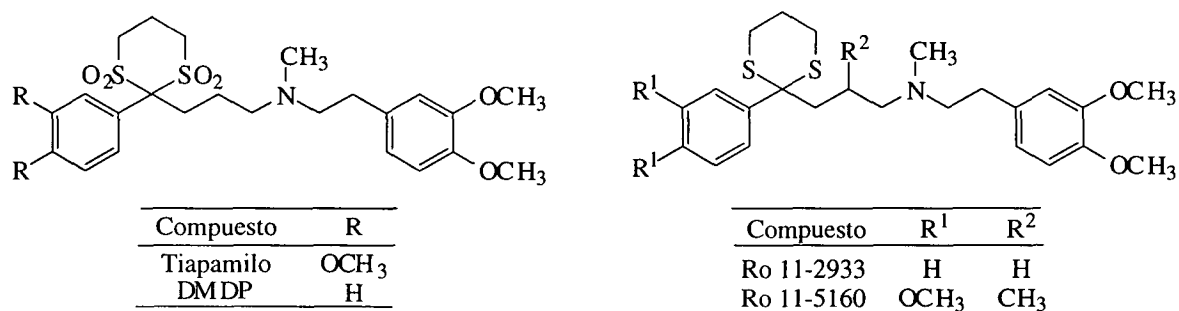


Fig. 1.10

²⁵ L. M. Greenberger, K. I. Collins, T. Annable, J. P. Boni, M. K. May, F. M. Lai, R. Kramer, R. V. Citerella, W. A. Hallett, D. Powell, *Oncol. Res.* **8**, 207 (1996).

²⁶ D. Berger, R. Citerella, M. Dutia, L. Greenberger, W. Hallett, R. Paul, D. Powell, *J. Med. Chem.* **42**, 2145 (1999).

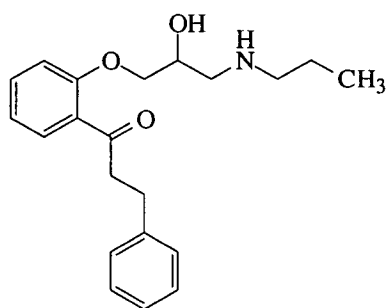
²⁷ D. Kessel, C. Wilberding, *Cancer Treat. Rep.*, **69**, 673 (1985).

²⁸ M. Abderrabi, S. Marchal, J. L. Merlin, *Anti-cancer Drugs*, **7**, 430 (1996).

²⁹ J. F. Eliason, H. Ramuz, T. Yoshikubo, T. Ishikawa, T. Yamamoto, T. Tsuruo, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 187 (1995).

1.2.2. Ariloxipropanolaminas.

Los estudios QSAR de análogos de propafenona (Fig. 1.11), demostraron una excelente correlación entre la lipofilia y la actividad antiMDR en las series con un átomo de N cargado positivamente a pH fisiológico,^{30,31} mientras que cuando en la proximidad a dicho N existen sustituyentes voluminosos, se produce una disminución del efecto biológico.³² Sin embargo no ha podido establecerse una distancia óptima entre el nitrógeno cargado positivamente y el resto lipófilo.



Propafenona

Fig. 1.11

Dentro de este grupo también nos encontramos los derivados de quinoliloxipropanolamina MS-073³³ y MS-209,^{34,35} que son inhibidores del fenómeno MDR a bajas concentraciones *in vivo* e *in vitro*, mientras que otro derivado, el LY335979, tiene efecto antiMDR sin afectar al mecanismo MRP (Fig. 1.12).

³⁰ J. R. Pfister, F. Makra, A. V. Muehldosr, H. Wu, J. T. Nelson, P. Cheung, N. A. Bruno, S. M. Casey, N. Zutsi, D. L. Slate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2473 (1995).

³¹ P. Chiba, G. Ecker, B. Tell, A. Moser, D. Schmid, J. Drach, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **35**, 357 (1994).

³² P. Chiba, M. Hitzler, E. Richter, M. Huber, C. Tmej, E. Giovagnoni, G. Ecker, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **16**, 361 (1997).

³³ W. Sato, N. Fukazawa, T. Suzuki, K. Yusa, T. Tsuruo, *Cancer Res.*, **51**, 2420 (1991).

³⁴ T. Tsuruo, *Yakugaku Zasshi.*, **117**, 455 (1997).

³⁵ T. Tsuruo, A. Tomida, *Anti-Cancer Drugs*, **6**, 213 (1995).

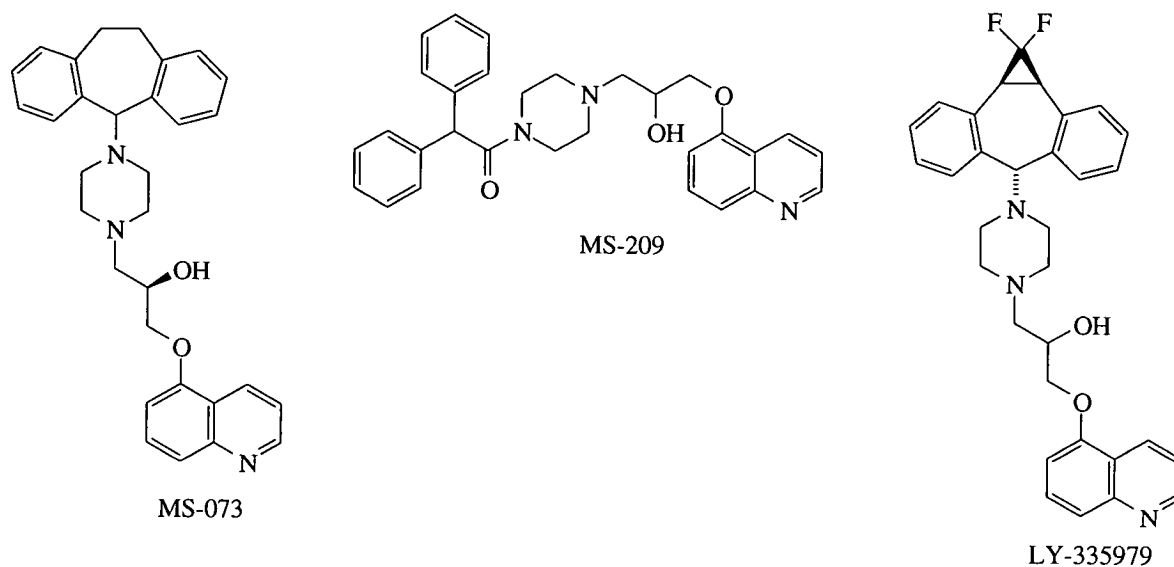


Fig. 1.12

1.2.3. Antranilamidas.

El derivado de antranilamida XR9576, es un excelente modulador de glicoproteína P *in vitro* e *in vivo* (Fig. 1.13).^{36,37}

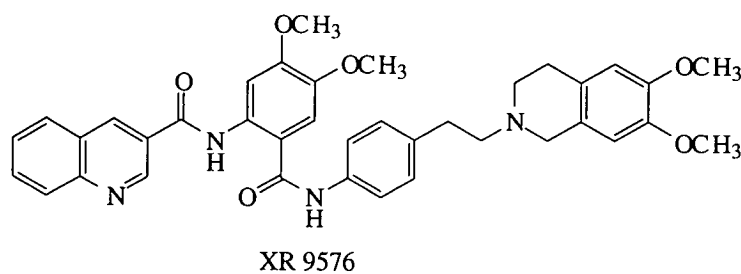


Fig. 1.13

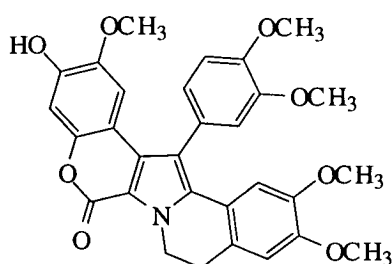
1.2.4. Heterociclos con nitrógeno.

Es el grupo cuantitativamente más importante. Algunos presentan anillos de pirrol, como los derivados de la familia de lamelarinas, que actúan disminuyendo el eflujo de fármacos (Fig. 1.14).³⁸

³⁶ A. J. Stewart, P. Mistry, W. Dangerfield, S. Okiji, D. Templeton, *Ann. Oncol.*, **9**, 145 (1998).

³⁷ P. Mistry, D. Bootle, C Liddle, R. Loi, D. Templeton, *Ann. Oncol.*, **9**, 148 (1998).

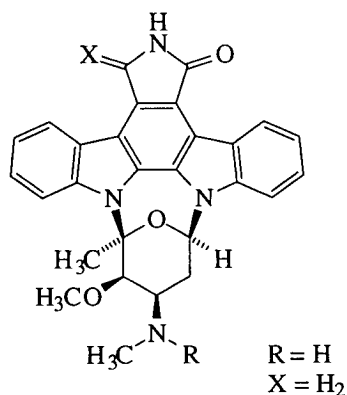
³⁸ A. R.Quesada, M. D.García-Grávalos, J. L. Fernández-Puentes, *Br. J. Cancer*, **74**, 677 (1996).



Lamelarina I

Fig. 1.14

Dentro de los compuestos con anillo de indol, encontramos los derivados de estaurosporina,³⁹ que incrementa la acción de los agentes antitumorales, pero actúa a nivel de la proteína cinasa C (Fig. 1.15).⁴⁰



Estaurosporina

Fig. 1.15

Al grupo de indoles condensados pertenecen los alcaloides del grupo de las β -carbolinas, yohimbina y reserpina (Fig. 1.16), que también inhiben la función de la gp-P.^{41,42}

³⁹ S. Omura, *J. Antibiot.*, **48**, 535 (1995).

⁴⁰ U. Pindur, Y. S. Kim, F. Mehrabani, *Curr. Med. Chem.*, **6**, 29 (1999).

⁴¹ H. L. Pearce, A. R. Safa, N. J. Bach, M. A. Winter, M. C. Zirtain, W. T. Beck, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 5128 (1989).

⁴² W. T. Beck, M. C. Zirtain, C. J. Glover, R. L. Fellsted, A. R. Safa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **153**, 959 (1988).

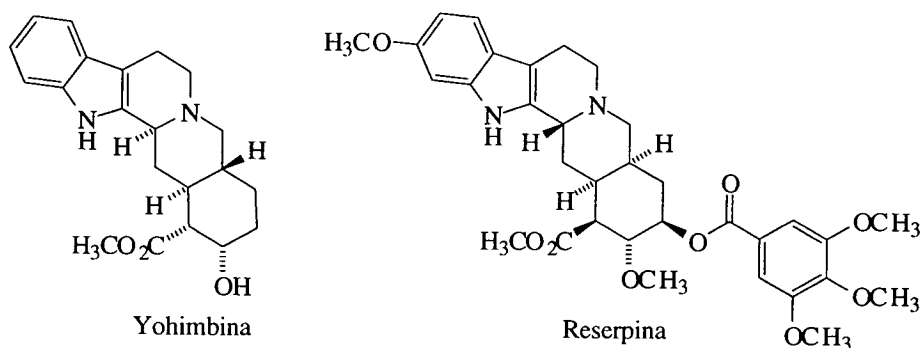


Fig. 1.16

Ya que la vincristina es uno de los sustratos de la gp-P, se ha modificado su estructura para eliminar su acción antimicrotubular y se puedan emplear sus derivados como moduladores MDR.⁴³ El alcaloide bromocriptina,⁴⁴ usado como agonista del receptor D₂ en la terapia del Parkinson, y la indolinona welwistatina⁴⁵ aislada de la cianobacteria *Hapalosiphon welwitschii*, también se comportan como reversores de MDR (Fig. 17). Dosis subterapéuticas de mitomicina C, un agente alquilante del ADN, suprime el ARNm de la glicoproteína P y disminuye por tanto su expresión (Fig. 1.17).⁴⁶

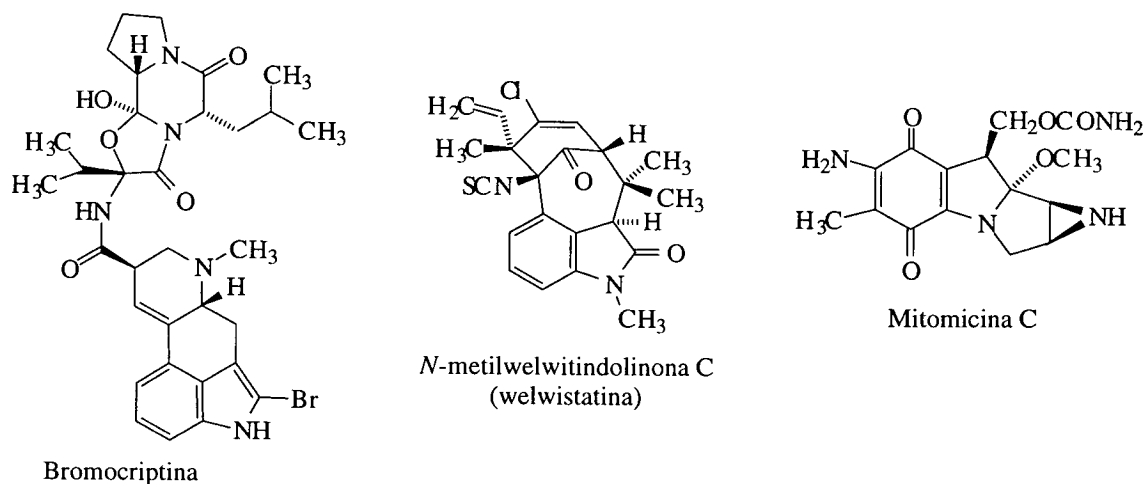


Fig. 1.17

También en este grupo se incluyen algunos bloqueantes de canales de calcio, tales como nicardipino y nimodipino, que son potentes antagonistas MDR. Presentan una estructura de

⁴³ L. S. Borman, W. G. Bornmann, M. E. Kuehne, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **31**, 343 (1993).

⁴⁴ S. Orłowski, D. Valente, M. Garrigos, E. Ezan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **244**, 481 (1998).

⁴⁵ C. D. Smith, J. T. Zilfou, K. Stratmann, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, *Mol. Pharmacol.*, **47**, 241 (1995).

⁴⁶ M. A. Ihnat, J. P. Lariviere, A. J. Warren, N. La Ronde, J. R. N. Blaxall, K. M. Pierre, B. W. Turpie, J. W. Hamilton, *Clin. Cancer Res.*, **3**, 1339 (1997).

dihidropiridinas, uniéndose alostéricamente al receptor de la glicoproteína desplazando al agente antitumoral.^{47,48} En los compuestos con un centro estereogénico en C(4), tales como nicardipino, nimodipino, nitrendipino, felodipino, isradipino y niguldipino, ambos estereoisómeros tienen diferente actividad como bloqueantes de canales de calcio, pero son igualmente efectivos como reversiones de MDR (Fig. 1.18).^{49,50} Esta actividad varía considerablemente con la naturaleza de los sustituyentes en las posiciones 3 y 5.

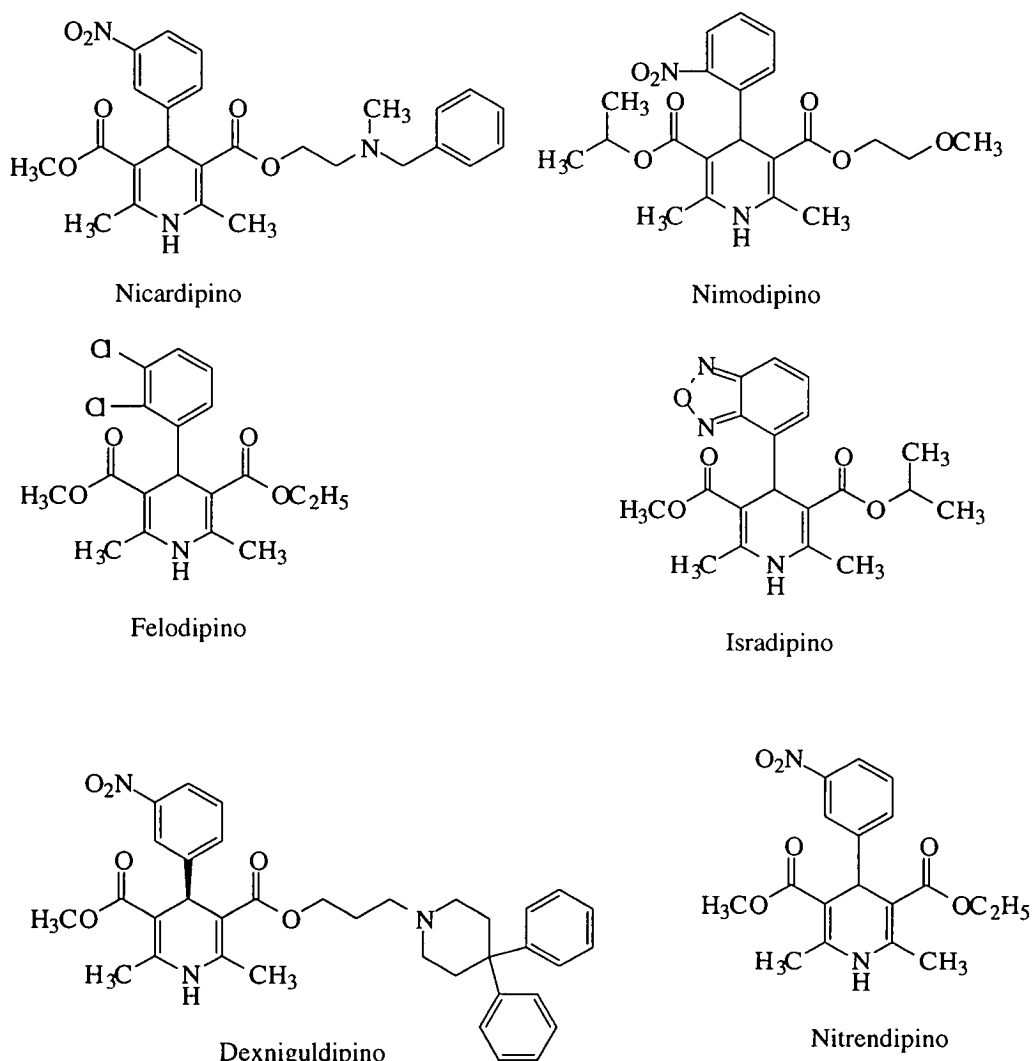


Fig. 1.18

⁴⁷ P. J. Malkandi, D. R. Ferry, R. Boer, V. Gekeler, W. Ise, D. J. Kerr, *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.*, **288**, 105 (1994)

⁴⁸ D. R. Ferry, P. J. Malkandi, M. A. Russell, D. J. Kerr, *Biochem. Pharmacol.*, **49**, 1851 (1995).

⁴⁹ V. Höllt, M. Kouba, M. Dietel, G. Vogt, *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 2601 (1992).

⁵⁰ J. Hofmann, A. Wolf, M. Spitaler, G. Bock, J. Drach, C. Ludescher, H. Grunicke, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **118**, 361 (1992).

Algunos derivados de quinolina utilizados para el tratamiento de la malaria, como la cloroquina,⁵¹ mefloquina⁵² y quinina, son inhibidores de la glicoproteína P, al igual que algunos agentes antiarrítmicos, como quinidina⁵³ o cinconina (Fig. 1.19), siendo este último fármaco más activo que la quinina *in vitro*⁵⁴ e *in vivo*.⁵⁵

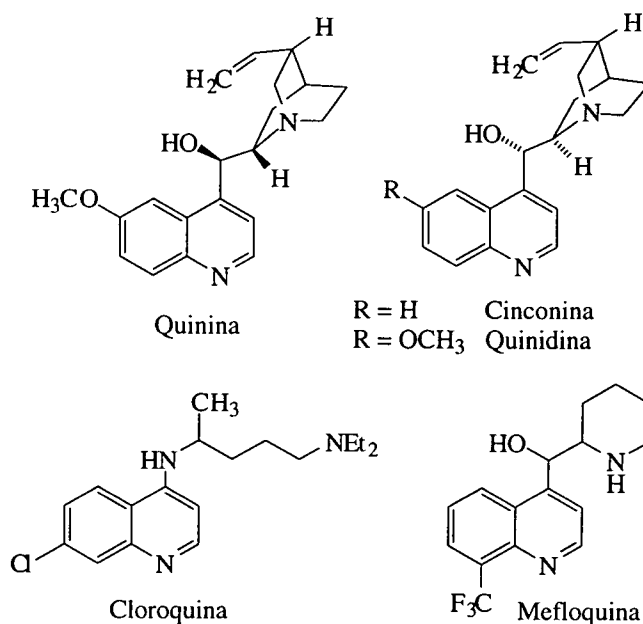


Fig. 1.19

Derivados de acridin-9-ona, revierten la resistencia a doxorubicina, vinblastina y etopósido, pero no a paclitaxel. El compuesto GF-120918 (GG-918)⁵⁶ ha demostrado en estudios comparativos, ser mucho más potente que la ciclosporina A, valsopodar y dexniguldipino (Fig. 1.20).⁵⁷

También se han preparado compuestos con dos restos de acridin-9-ona, como el derivado PBA, que inhibe el eflujo de vinblastina por su unión a la glicoproteína P (Fig. 20).⁵⁸

⁵¹ N. Shiraishi, S. Akiyama, M. Kobayashi, M. Kuwano, *Cancer Lett.*, **30**, 251 (1986).

⁵² C. D. Rifkin, R. Chung, D. M. Wall, J. R. Zalberg, A. F. Cowman, M. Foley, L. Tilley, *Biochem. Pharmacol.*, **52**, 1545 (1996).

⁵³ T. Tsuruo, H. Iida, Y. Kitatani, K. Yokota, S. Tsukagochi, Y. Yakurai, *Cancer Res.*, **44**, 4303 (1984).

⁵⁴ P. Genne, O. Duchamp, E. Solary, D. Pinard, J. P. Bellon, M. T. Dimanche-Boitrel, B. Chauffert, *Leukemia*, **8**, 160 (1994).

⁵⁵ P. Genne, M. T. Dimanche-Boitrel, R. Y. Mauvernat, G. Gutiérrez, O. Duchamp, J. M. Petit, Martín, F. B. Chauffert, *Cancer Res.*, **52**, 2797 (1992).

⁵⁶ N. Dodic, B. Dumaitre, A. Daugan, P. Pianetti, *J. Med. Chem.*, **38**, 2418 (1995).

⁵⁷ R. Boer, V. Gekeler, W. R. Ulrich, P. Zimmermann, W. Ise, A. Schodl, S. Haas, *Eur. J. Cancer Part A*, **32**, 857 (1996).

⁵⁸ J. K. Horton, K. N. Thimmaiah, G. A. Altenberg, A. F. Castro, G. S. Germain, G. K. Gowda, P. J. Houghton, *Mol. Pharmacol.*, **52**, 948 (1997).

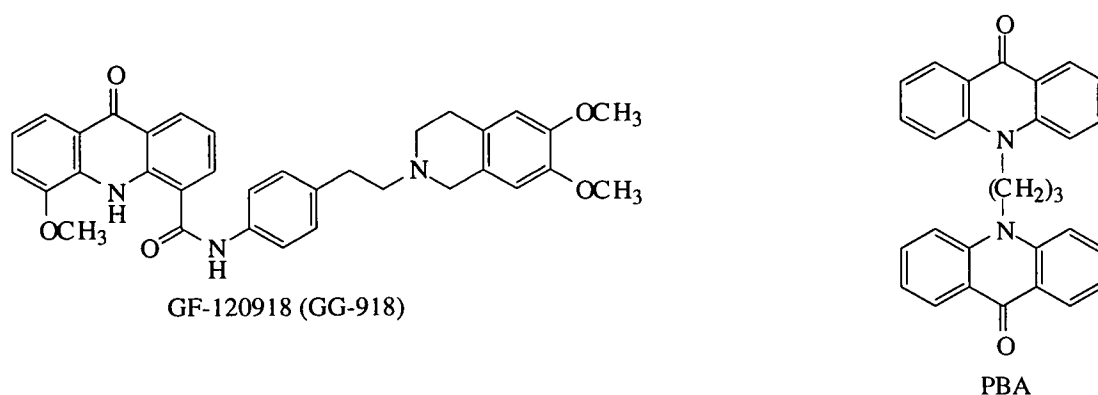


Fig. 1.20

Un gran número de fenotiazinas (trifluoperazina)⁵⁹ (Fig. 1.21), tioxantenos, y estructuras similares que poseen una actividad antidopaminérgica, anticalmodulina y antitumoral, se han estudiado como reversiones de MDR. Los tioxantenos, y el flupentixol (Fig. 1.21) en particular,⁶⁰ son los compuestos más activos. El isómero *trans*, inactivo como antagonista de dopamina y menos tóxico que el isómero *cis*, es más activo como reversiones de MDR. Esto sugiere que el isómero *trans* se adapta mejor a la estructura de la gp-P.⁶¹

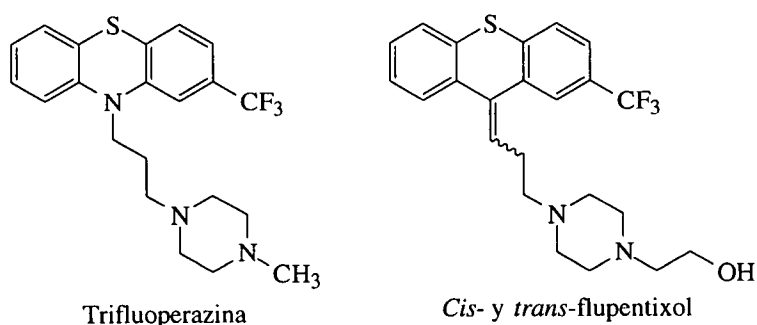


Fig. 1.21

Dipiridamol (Fig. 1.22), un vasodilatador coronario que regula el transporte de adenosina a través de la membrana, interacciona también con las proteínas de transporte gp-P y MRP aumentando la toxicidad de los fármacos antitumorales al incrementar la deplección de las reservas celulares de glutatión⁶² e inhibir la reparación del ADN.⁶³

⁵⁹ J. R. Murren, H. J. Durivage, A. C. Buzaid, M. Reiss, S. D. Flynn, D. Carter, W. N. Hait, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **38**, 65 (1996).

⁶⁰ J. M. Ford, E. P. Bruggeman, I. Pantan, M. M. Gottesmann, W. N. Hait, *Cancer Res.*, **50**, 1748 (1990).

⁶¹ D. Fan, G. Poste, G. Seid, L. D. Earnest, T. Bull, R. K. Clyne, I. J. Fidler, *Invest. New Drugs*, **12**, 185 (1994).

⁶² N. J. Curtin, T. P. Turner, *Eur. J. Cancer*, **35**, 1020 (1999).

⁶³ B. Damle, P. Desai, *Oncol. Res.*, **6**, 49 (1994).

BIBW22BS (Fig. 1.22), un análogo de dipiridamol con estructura de pteridina, es 20 veces más activo en células resistentes por sobreexpresión de gp-P, y sin embargo no es efectivo en células que no muestran este tipo de resistencia.^{64,65,66}

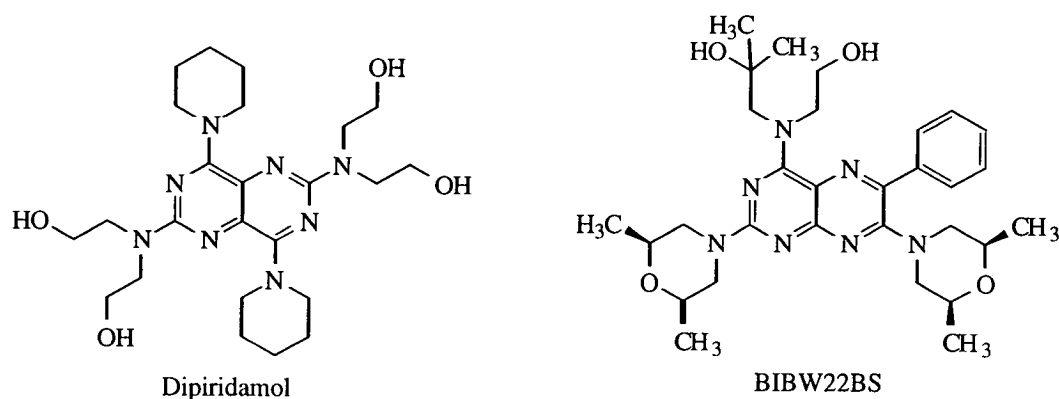


Fig. 1.22

La almitrina (Fig. 1.23), un derivado de 1,3,5-triazina, se utiliza para combatir la insuficiencia respiratoria y tiene un efecto moderado como quimiosensibilizador en células resistentes a la actinomicina. Con objeto de optimizar esta estructura, se han sintetizado un gran número de derivados de triazina,⁶⁷ entre ellos S-9788 (Fig. 1.23), que se ha desarrollado como

⁶⁴ W. J. M. Jansen, H. M. Pinedo, C. M. Kuiper, C. Lincke, U. Bamberger, A. Heckel, E. Bowen, *Ann. Oncol.*, **5**, 733 (1994).

⁶⁵ J. Schroder, M. Esteban, M. R. Muller, S. Kasimir-Bauer, U. Bamberger, A. Heckel, S. Seeber, M. E. Scheulen, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **122**, 307 (1996).

⁶⁶ Z. Liu, F. Lheureux, J. F. Pouliot, A. Heckel, U. Bamberger, E. Georges, *Mol. Pharmacol.*, **50**, 482 (1996).

⁶⁷ A. Dhainaut, G. Régnier, G. Atassi, A. Pierré, S. Léonce, L. Kraus-Berthier, J. F. Prost, *J. Med. Chem.*, **35**, 2481 (1992).

un coadyuvante en la terapia antitumoral,^{68,69,70,71,72,73,74} aunque tiene efectos cardiovasculares debido a su afinidad por los canales de calcio.⁷⁵

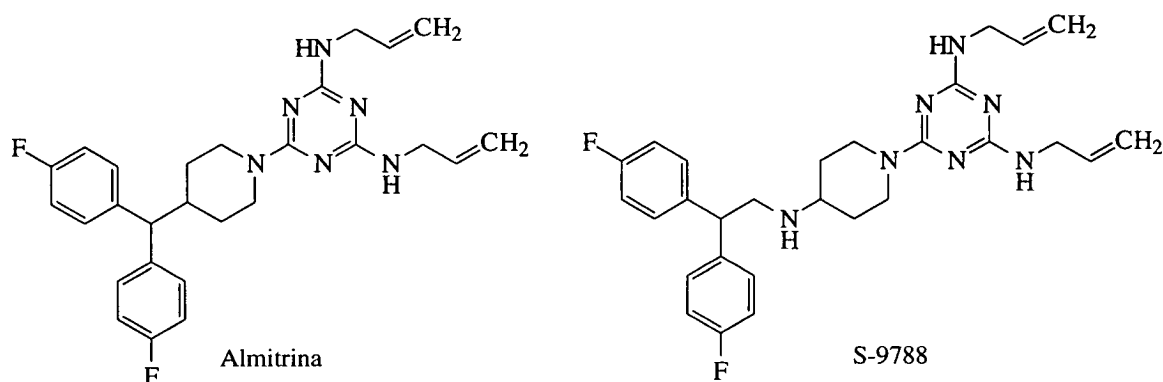


Fig. 1.23

1.2.5. Heterociclos con oxígeno.

Los dihidrobenzopiranos y tetrahydroquinolinas, análogos del bloqueante de canales de potasio cromokalima (Fig. 1.24), han demostrado una acción muy importante como reversores MDR, con resultados muy parecidos a los compuestos de referencia, como el verapamilo. Los estudios QSAR han determinado que alta lipofilia y la presencia de un segundo nitrógeno básico favorecen la acción reversora, por inhibición de la gp-P.⁷⁶

⁶⁸ B. Mazier, M. Berlion, C. Lucas, M. Paraire, J. Berille, B. Geroux, B. Gerard, M. Sarkany, J. P. Bizzari, *Drugs Future*, **18**, 711 (1993).

⁶⁹ A. Pierre, T. A. Dunn, L. Kraus-Berthier, S. Leonce, D. Saint-Dizier, G. Regnier, A. Dhainaut, M. Berlion, J. P. Bizzari, G. Atassi, *Invest. New Drugs*, **10**, 137 (1992).

⁷⁰ S. Cros, N. Guilbauld, M. Berlion, T. Dunn, G. Regnier, A. Dhinaut, G. Atassi, J. P. Bizzari, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **30**, 491 (1992).

⁷¹ S. Leonce, A. Pierre, M. Anstett, V. Pérez, A. Genton, J. P. Bizzari, G. Atassi, *Biochem. Pharmacol.*, **44**, 1707 (1992).

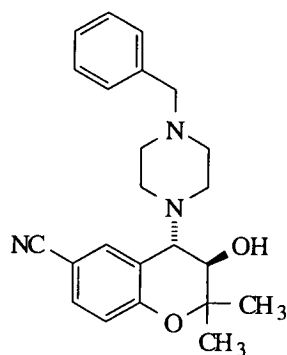
⁷² P. Canal, A. M. Julia, H. Roche, S. Wet, M. A. Lebot, M. Manfait, H. Morjani, J. L. Merlin, S. Marchal, C. Romacchi, G. Milano, J. L. Fischel, P. Formento, B. Mazier, M. Berlion, C. Lucas, M. Paraire, J. P. Bizzari, *Bull. Cancer*, **81**, 93 (1994).

⁷³ J. Soudon, M. Berlion, C. Lucas, P. Hadded, J. P. Bizzari, F. Calvo, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **36**, 195 (1995).

⁷⁴ F. Bichat, G. Solis-Recendez, M. G. Poullain, M. F. Poupon, D. Khayat, G. Bastian, *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 497 (1998).

⁷⁵ C. Terret, A. Lefesne, N. Lagarde, M. Di Palma, E. Gonçalves, P. N'Dom, Y. Yataghene, C. Funck-Brentano, J. P. N'Gullen, J. P. Marino, B. Besse, J. P. Armand, P. Le Chevalier, D. Belpomme, J. L. Misset, L. D'Agay, E. Berger, M. Sarkani, B. Giroux, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **37**, 165, Abstract # 1139 (1996).

⁷⁶ R. Hiessböck, C. Wolff, E. Richter, M. Hitzler, P. Chiba, M. Kratzel, G. Ecker, *J. Med. Chem.*, **42**, 1921 (1999).



Cromokalima

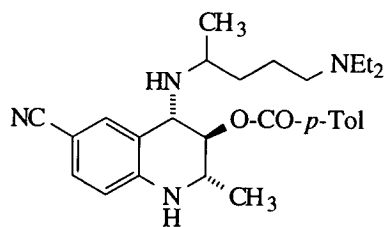
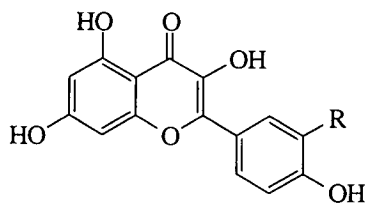
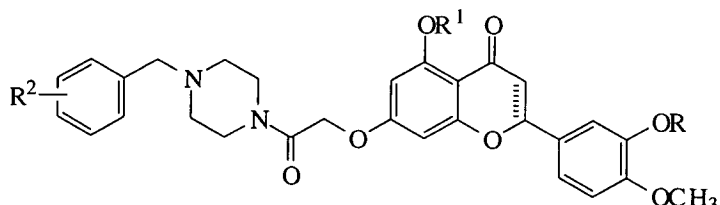


Fig. 1.24

Recientemente, se ha comprobado que algunas flavonas, como "kaempferol" y quercetina (Fig. 1.25), estimulan el eflujo de algunos fármacos antitumorales. Por otra parte, algunos flavonoides que contienen una cadena de bencilpiperazina, han demostrado una potencia superior al verapamilo como reversores del fenómeno MDR (Fig. 1.25).⁷⁷



R = H Kaempferol
R = OH Quercetina



Bencilpiperazinas.

Fig. 1.25

1.2.6. Péptidos cíclicos, depsipéptidos y otros macrociclos.

Las ciclosporinas son reversoras de MDR probablemente por un mecanismo más complejo que el resto de los moduladores. Los estudios realizados con la ciclosporina A muestran que interacciona con la gp-P de las células tumorales, y también se han observado importantes interacciones farmacocinéticas con varios agentes antitumorales, que se traducen en

⁷⁷ J. Ferté, J. M. Kühnel, G. Chapuis, Y. Rolland, G. Lewin, M. A. Schwaller, *J. Med. Chem.*, **42**, 478 (1999).

aumento de los niveles de la concentración intracelular de los fármacos, y por tanto de su eficacia.^{78,79,80}

Además de la ciclosporina A, encontramos en este grupo potentes agentes reversores de MDR, entre ellos valspodar (SDZ PSC-833) (Fig. 1.26),^{81,82} 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 produce efectos farmacocinéticos muy importantes y riesgos potenciales.

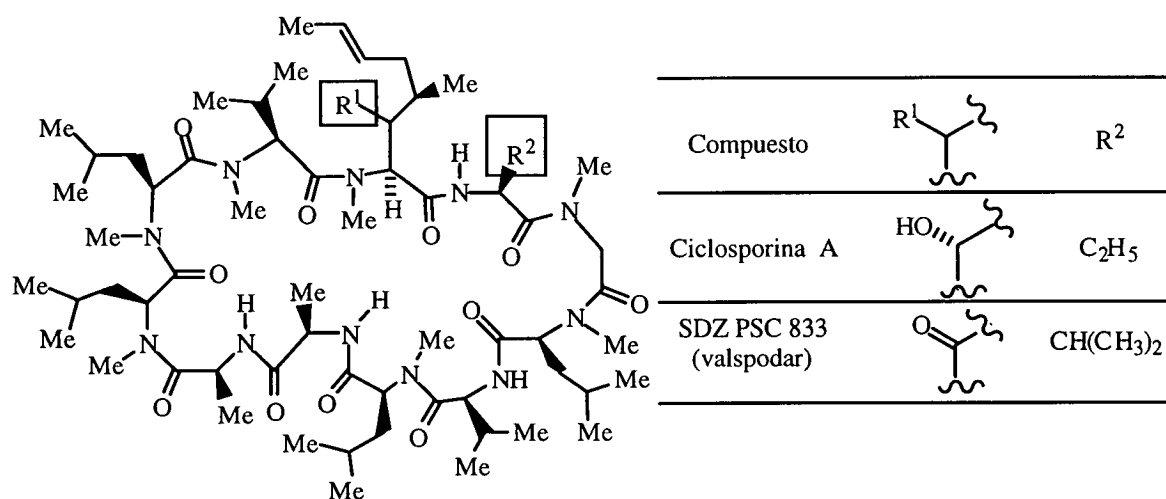


Fig. 1.26

Los ciclodepsíptidos SDZ 280-446,^{83,84} SDZ 280-125⁸⁵ y SDZ 214-103⁸⁶ son compuestos con alta potencia quimiosensibilizadora. La aureobasidina A, un potente antifúngico producido por *Aureobasidium pullulans* R106, es el principal componente de esta familia y presenta una actividad similar al valspodar. Un cambio en el aminoácido 9 (de L- a D-

⁷⁸ L. M. Slater, P. Sweet, M. Stupecky, S. Gupta, *J. Clin. Invest.*, **77**, 1405 (1986).

⁷⁹ P. R. Twentyman, N. E. Fox, D. J. G. White, *Br. J. Cancer*, **56**, 55 (1987).

⁸⁰ P. R. Twentyman, J. G. Reeve, G. Koch, K. A. Wright, *Br. J. Cancer*, **62**, 89 (1990).

⁸¹ C. Robinson, J. Castaner, *Drugs Future*, **20**, 1010 (1995).

⁸² P. Atadja, T. Watanabe, H. Xu, D. Cohen, *Cancer Metastasis Rev.*, **17**, 163 (1998).

⁸³ F. Loor, D. Boesch, C. Gaveriaux, B. Jachez, A. Pourtier-Manzanedo, G. Emmer, *Br. J. Cancer*, **65**, 11 (1992).

⁸⁴ B. Jachez, R. Nordmann, F. Loor, *J. Natl. Cancer Inst.*, **85**, 478 (1993).

⁸⁵ B. Jachez, D. Boesch, G. Emmer, F. Loor, *Anti-Cancer Drugs*, **5**, 313 (1994).

⁸⁶ K. Schwabe, G. Steinheider, A. Lawen, R. Traber, A. Hildebrandt, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **121**, 407 (1995).

β HOMeVal) permite al compuesto retener su actividad anti-MDR, pero disminuye su actividad antifúngica (Fig. 1.27).⁸⁷

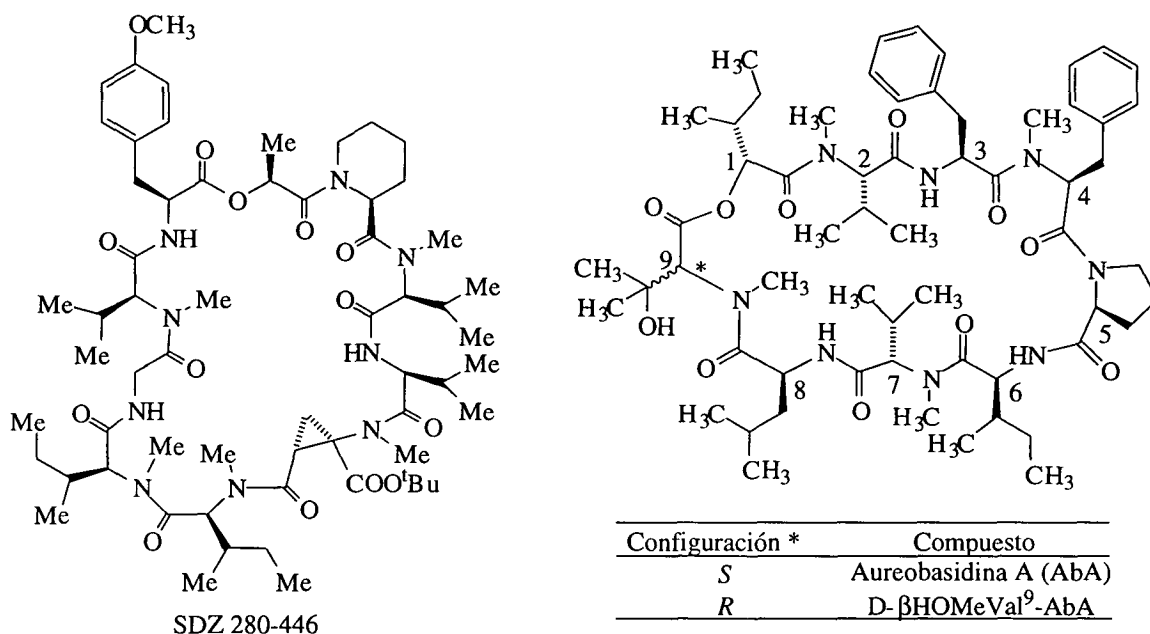


Fig. 1.27

Otro depsipéptido cíclico de 12 eslabones es la hapalosina (Fig. 1.28), aislada del alga azul-marrón *Hapalosiphon welwitschii*, que muestra una actividad antiMDR comparable al verapamilo aunque con menor citotoxicidad,⁸⁸ lo que permite considerarlo como un nuevo cabeza de serie.

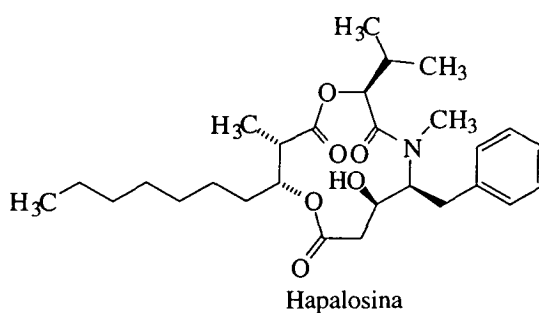


Fig. 1.28

Muchas macrolactonas, son activas como reversores de MDR. Entre la amplia variedad de estos compuestos, los más estudiados incluyen enlaces tipo lactona y lactama, como

⁸⁷ T. Kurome, K. Takesako, I. Kato, T. Tsuruo, *J. Antibiot.*, **51**, 353 (1998).

⁸⁸ K. Stratmann, D. L. Burgoyne, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **59**, 7219 (1994).

rapamicina^{89,90} menos activa que la ciclosporina y tacrolimus (FK506),^{91,92,93} presentando este último una actividad similar a la ciclosporina (Fig. 1.29).

La rifampicina,⁹⁴ un agente tuberculostático y el antitumoral briostatina I,⁹⁵ son también moduladores de la glicoproteína P (Fig. 1.29).

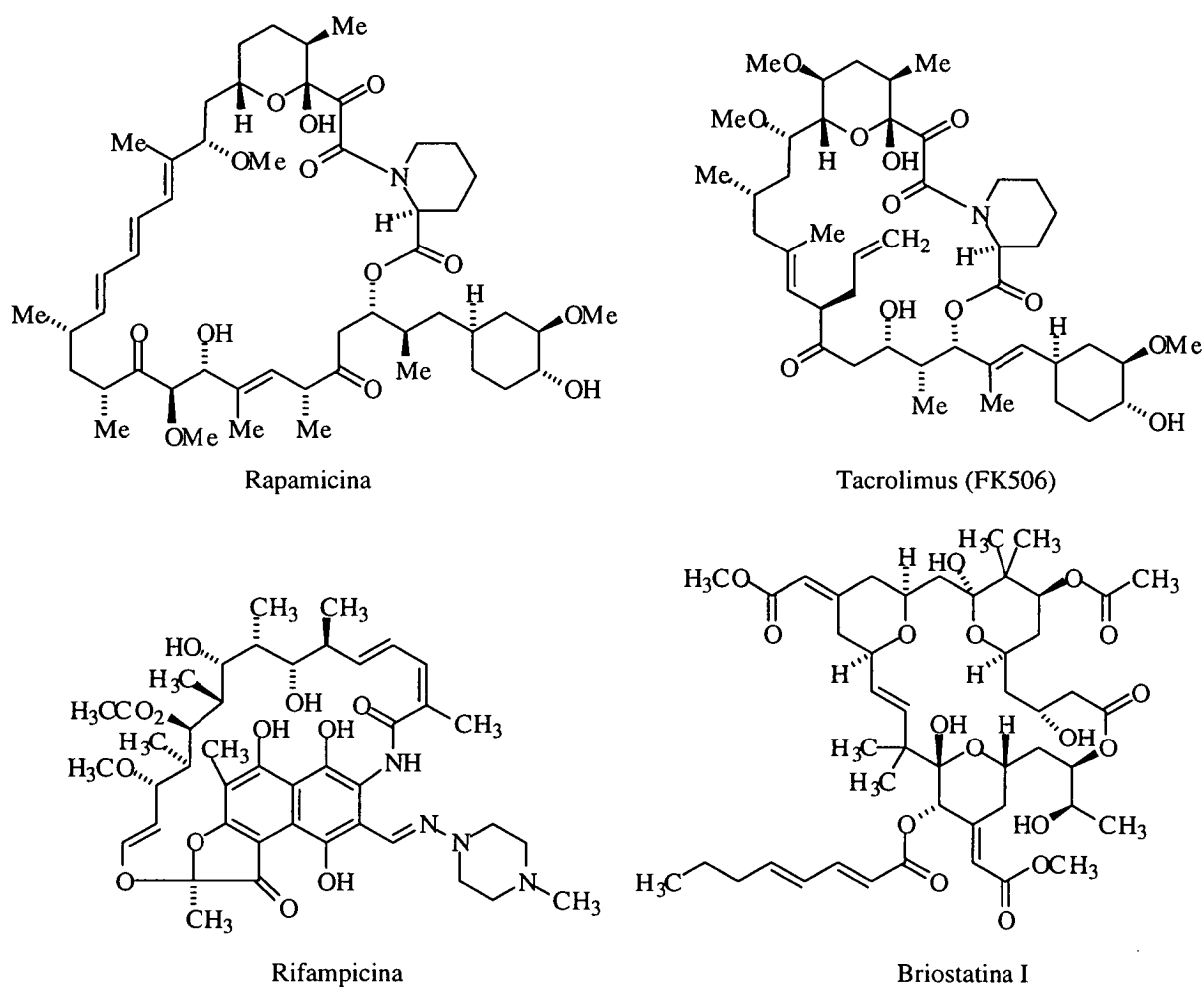


Fig. 1.29

⁸⁹ B. R. Yacyszyn, M. B. Bowen-Yacyszyn, L. M. Pilarski, *Scand. J. Immunol.*, **43**, 449 (1996).

⁹⁰ R. J. Arceci, K. Stieglitz, B. E. Bierer, *Blood*, **80**, 1528 (1992).

⁹¹ M. Naito, T. Oh-hara, A. Yamazaki, T. Danki, T. Tsuruo, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **29**, 195 (1992).

⁹² J. Wu, S. Furusawa, S. Nakano, M. Takahashi, H. Chiba, M. Takayanagi, Y. Takayanagi, K. Sasaki, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **18**, 651 (1996).

⁹³ B. Jachez, D. Boesch, M. A. Grassberger, F. Loor, *Anti-Cancer Drugs*, **4**, 223 (1993).

⁹⁴ O. Fardel, V. Lecreur, P. Loyer, A. Guillouzo, *Biochem. Pharmacol.*, **49**, 1255 (1995).

⁹⁵ M. Spitaler, I. Utz, W. Hilbe, J. Hofmann, H. H. Grunicke, *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 861 (1998).

1.2.7. Esteroides.

Existen algunos compuestos esteroídicos, como la progesterona, capaces de inhibir el fenómeno MDR,⁹⁶ lo cual sugiere que pueden ser sustratos naturales de la glicoproteína P.⁹⁷ Recientemente se ha comprobado que la progesterona estimula la actividad ATPásica de la glicoproteína P, por unión a un sitio diferente al de otros antagonistas tradicionales como el verapamilo, lo que permite la sinergia entre ambos.⁹⁸

Más activos son los análogos de progesterona activos por vía oral acetato de megestrol⁹⁹ y acetato de medroxiprogesterona (Fig. 1.30).¹⁰⁰ También han demostrado ser activos los fármacos antiprogestágenos como la mifepristona (RU 486), que inhibe la acción de la glicoproteína P (Fig. 1.30).^{101,102}

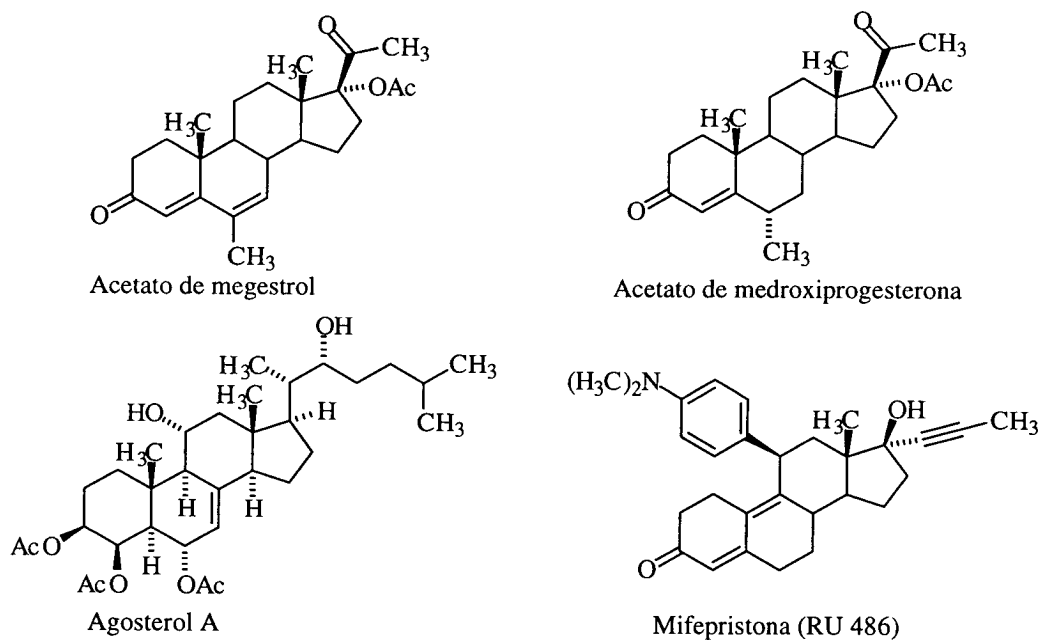


Fig. 1.30

Algunos esteroides polihidroxiados, aislados recientemente de esponjas marinas (agosterol A, Fig. 1.30), han mostrado una gran actividad como reversiones MDR, actuando

⁹⁶ C. P. H. Yang, S. H. DePino, L. M. Greenberger, R. J. Arci, S. B. Horwitz, *J. Biol. Chem.*, **264**, 782 (1989).

⁹⁷ R. J. Arci, J. M. Croop, S. B. Horwitz, D. Housman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 4350 (1998).

⁹⁸ S. Orłowski, L. M. Mir, J. Belehradek, M. Garrigos, *Biochem. J.*, **317**, 515 (1996).

⁹⁹ G. F. Fleming, J. M. Amato, M. Agresti, A. R. Safa, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **29**, 445 (1992).

¹⁰⁰ C. Zibera, N. Gibelli, L. Maestri, G. Robustelli della Cuna, *Anticancer Res.*, **15**, 745 (1992).

¹⁰¹ J. Gruol, C. M. J. Zee, Trotter, S. Bourgeois, *Cancer Res.*, **54**, 3088 (1994).

¹⁰² O. Fardel, A. Courtois, B. Drenou, T. Lamy, V. Lecureur, P. Y. Le Prise, R. Fauchet, *Anti-Cancer Drugs*, **7**, 671 (1990).

sobre las glicoproteínas P y MRP. En estos compuestos, la existencia de tres grupos acetilo en los anillos A y B, así como la presencia de dos grupos hidroxilo en las posiciones 11 y 22, parecen ser importantes para la actividad reversora.¹⁰³

El tamoxifeno, un agonista parcial del receptor de estrógenos usado en la terapia del cáncer de mama, también es una antagonista de la glicoproteína P,¹⁰⁴ y aunque no es transportado por la proteína (Fig. 1.31),¹⁰⁵ sí se ha demostrado en numerosos estudios que derivados del tamoxifeno, con naturaleza de electrófilos, se unen covalente y específicamente a la glicoproteína P.¹⁰⁶ Esta actividad reversora se ha comprobado en otros análogos como toremifeno¹⁰⁷ y sus metabolitos¹⁰⁸ o en triparanol (Fig. 1.31).¹⁰⁹

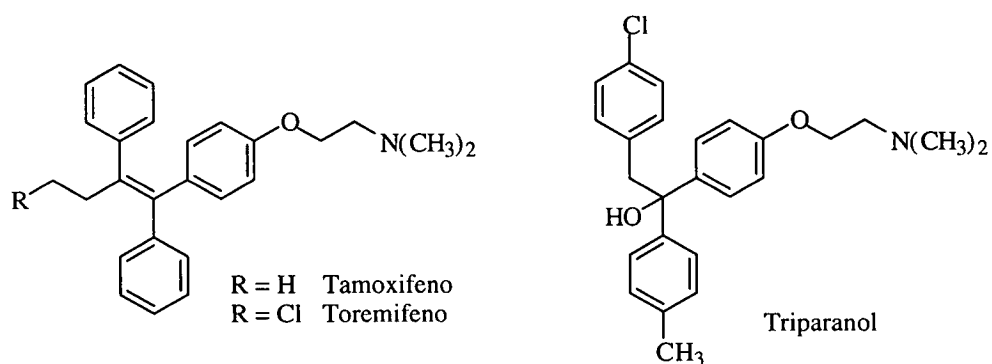


Fig. 1.31

1.2.8. Terpenos y otros compuestos lipófilos.

Siendo el paclitaxel uno de los sustratos de la glicoproteína P, los derivados de taxanos son en la mayoría de los casos buenos inhibidores de la misma. Entre ellos cabe destacar la

¹⁰³ S. Aoki, A. Setiawan, Y. Yoshioka, K. Higuchi, R. Fudetani, Z. S. Chen, T. Sumizawa, S. I. Akiyama, M. Kobayashi, *Tetrahedron*, **55**, 13965 (1999).

¹⁰⁴ T. Hotta, H. Tanimura, H. Yamaue, M. Iwahashi, M. Tani, T. Tsunoda, K. Noguchi, S. Mizobata, H. Terasawa, *Cancer Lett.*, **107**, 1117 (1996).

¹⁰⁵ R. Callaghan, C. F. Higgins, *Br. J. Cancer*, **71**, 294 (1995).

¹⁰⁶ A. R. Safa, S. Roberts, M. Agresti, R. L. Fine, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **202**, 606 (1994).

¹⁰⁷ M. W. DeGregorio, J. M. Ford, C. C. Benz, V. J. Wiebe, *J. Clin. Oncol.*, **7**, 1359 (1989).

¹⁰⁸ V. Wiebe, S. Koester, M. Lindberg, V. Emshoff, J. Baker, G. Wurcz, M. DeGregorio, *Invest. New Drugs*, **10**, 63 (1992).

¹⁰⁹ A. Ramu, D. Glaubiger, Z. Fuks, *Cancer Res.*, **44**, 4392 (1984).

taxuspina C¹¹⁰ y análogos,¹¹¹ derivados de la taxinina¹¹² y otros taxanos con elevada lipofilia (Fig. 1.32).¹¹³

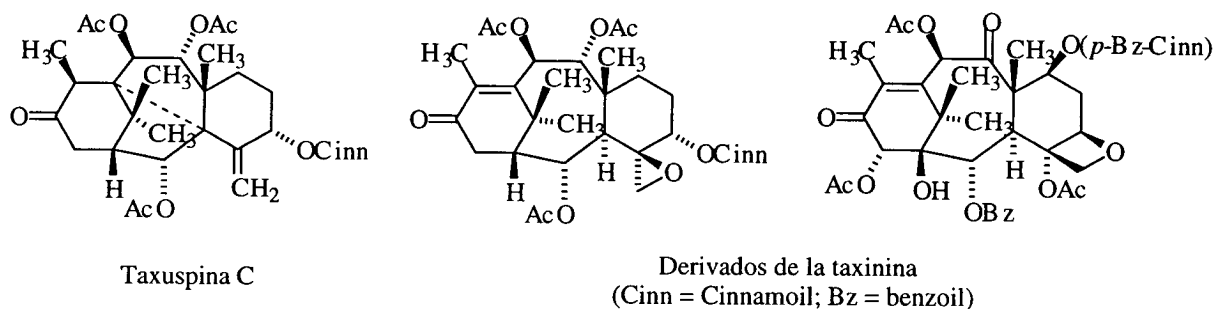


Fig. 1.32

También numerosos terpenos como el diterpeno 1,9-didesoxiforskolina,¹¹⁴ el antibiótico de semisíntesis tiamulina¹¹⁵ o el safingol¹¹⁶ revierten el fenómeno MDR mediada por gp-P (Fig. 1.33).

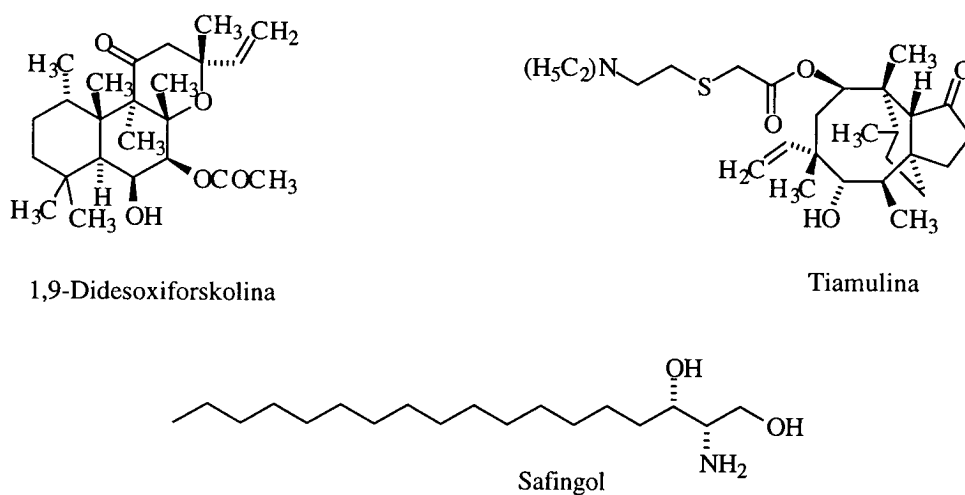


Fig. 1.33

¹¹⁰ J. Kobayashi, H. Hosoyama, X. X. Wang, H. Shigemori, Y. Sudo, T. Tsuruo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1555 (1998).

¹¹¹ M. Sako, H. Suzuki, K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1135 (1998).

¹¹² H. Hosoyama, H. Shigemori, A. Tomida, T. Tsuruo, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 389 (1999).

¹¹³ I. Ojima, P. Y. Bounaud, C. Takeuchi, P. Pera, R. Bernacki, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 189 (1998).

¹¹⁴ D. R. Shalinsky, D. D. Heath, A. P. Jekunen, J. E. Alcaraz, S. B. Howell, *Br. J. Cancer*, **67**, 471 (1993).

¹¹⁵ L. G. Baggetto, M. Dong, J. Bernaud, L. Espinosa, D. Rigal, R. Bonvallet, E. Marthinet, *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 1291 (1998).

¹¹⁶ C. W. Sachs, A. R. Safa, S. D. Harrison, R. L. Fine, *J. Biol. Chem.*, **270**, 26639 (1995).

1.2.9. Otros reversores MDR.

Gran número de bloqueantes de canales de iones revierten el fenómeno MDR. Así, fármacos como amiodarona (antiarrítmico), lo realiza por un mecanismo no relacionado con la glicoproteína P,¹¹⁷ bloqueantes de canales de calcio como el bepridilo (Fig. 1.34)^{118,119} o transportadores de aniones como la probenecida (Fig. 1.34),¹²⁰ pueden superar esta resistencia.

También algún miembro de la familia de las cefalosporinas (Fig. 1.34), como es el caso de la cefoperazona, ha mostrado una actividad prometedora como reversor del fenómeno MDR.¹²¹

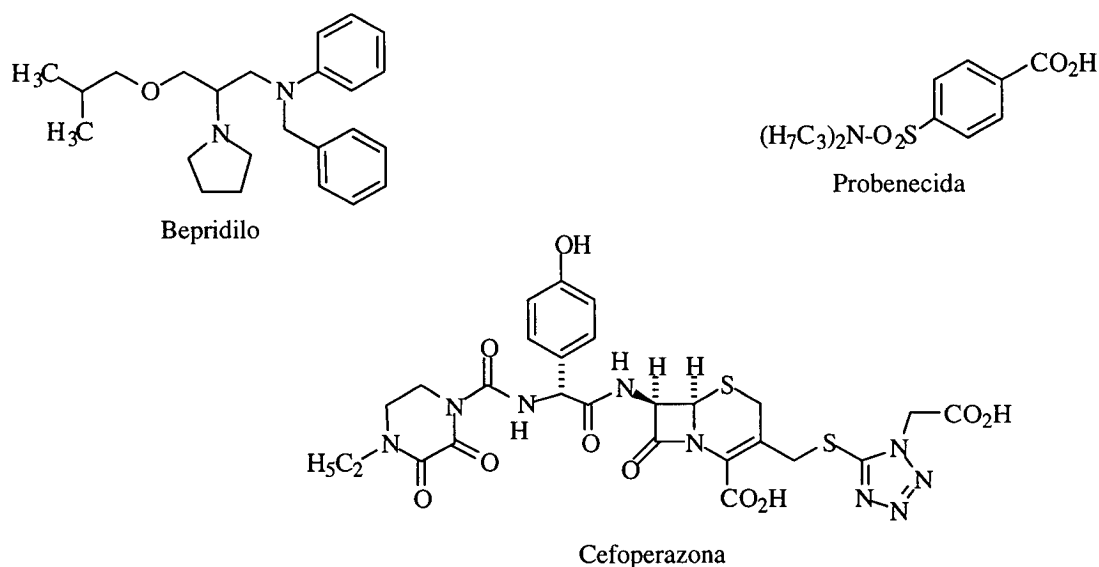


Fig. 1.34

Poliéteres ionóforos, como éteres corona y algunos polipéptidos ionóforos, como valinomicina, revierten el fenómeno MDR. También lo hacen algunos agentes surfactantes.

¹¹⁷ V. T. A. Van der Graaf, E. G. E. De Vries, H. Timmer-Bosscha, G. J. H. Meersma, G. Mesander, E. Vellenga, N. H. Mulder, *Cancer Res.*, **54**, 5368 (1994).

¹¹⁸ S. C. Linn, C. K. Van Kalken, O. Van Telligen, P. Van der Valk, C. J. Van Groeningen, C. M. Kuiper, H. M. Pineo, G. J. Giaccone, *Clin. Oncol.*, **12**, 812 (1994).

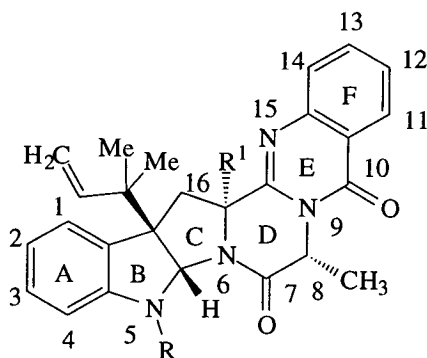
¹¹⁹ C. K. Van Kalken, J. J. M. Van der Hoeven, J. De Jong, G. Giaccone, G. J. Schuurhuis, P. A. Maessen, W. M. D. Blokhuis, W. J. F. Van der Vijgh, H. M. Pinedo, *Eur. J. Cancer*, **27**, 739 (1991).

¹²⁰ S. Gollapudi, C. H. Kim, B. N. Tran, S. Shanga, S. Gupta, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **40**, 150 (1997).

¹²¹ M. P. Gosland, B. L. Lum, B. I. Sikic, *Cancer Res.*, **49**, 6901 (1989).

1.3. N-ACETILARDEEMINA COMO INHIBIDOR DE GLICOPROTEÍNA P.

Algunas estructuras heteroareno[2,1-*b*]quinazolininas han demostrado actividad reversora del fenómeno MDR. Así, McAlpine *et al.* descubrieron una nueva familia de compuestos a los que denominaron ardeeminas, de los cuales, la 5-*N*-acetilardeemina resultó ser el más eficaz para revertir el fenómeno MDR.^{122,123} Estos compuestos se aislaron de los caldos de fermentación de *Aspergillus fischeri* variedad *brasiliensis*.



R=COCH₃; R¹= H; 5-acetilardeemina.
 R= H; R¹= H; ardeemina.
 R= COCH₃; R¹= OH; 15b-β-hidroxi-5-acetilardeemina.

Fig. 1.35

En la estructura de estos sistemas condensados, la fusión de los anillos B y C es *cis*, y los sustituyentes sobre esta cara, es decir, C(5a)-H y el grupo 1,1-dimetilalilo ("prenilo invertido") sobre C(16a), se encuentran en *trans* respecto a los sustituyentes en C(15b) y C(8) del anillo D. Es interesante destacar en sus estructuras el prenilo invertido en la posición C16a además de los anillos A, B y C, presentes también en otros metabolitos fúngicos como roquefortina,¹²⁴ aszonalenina¹²⁵ y amauromina,¹²⁶ aunque las ardeeminas muestran mayor semejanza estructural con la asperlicina E, un antagonista de colecistoquinina extraído de *Aspergillus alliaceus*, en la que el anillo D, en vez de ser hexagonal, es heptagonal, y cuya estructura

¹²² J. P. Karwowski, M. Jackson, R. R. Rasmussen, P. E. Humphrey, J. B. Poddig, W. L. Kohl, M. H. Scherr, S. Kadam, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.*, **46**, 374 (1993).

¹²³ J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, S. G. Spanton, D. N. Whittern, P. Hill, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.*, **46**, 380 (1993).

¹²⁴ P. M. Scott, M. Merrieu, J. Polonsky, *Experientia*, **32**, 140 (1976).

¹²⁵ Y. Kimura, T. Hamasaki, H. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 225 (1980).

¹²⁶ S. Takase, Y. Kawai, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron*, **41**, 3037 (1985).

derivada de una molécula de triptófano y dos de ácido antranílico se ha confirmado por biosíntesis ¹²⁷ y síntesis total a partir de dichos precursores.¹²⁸

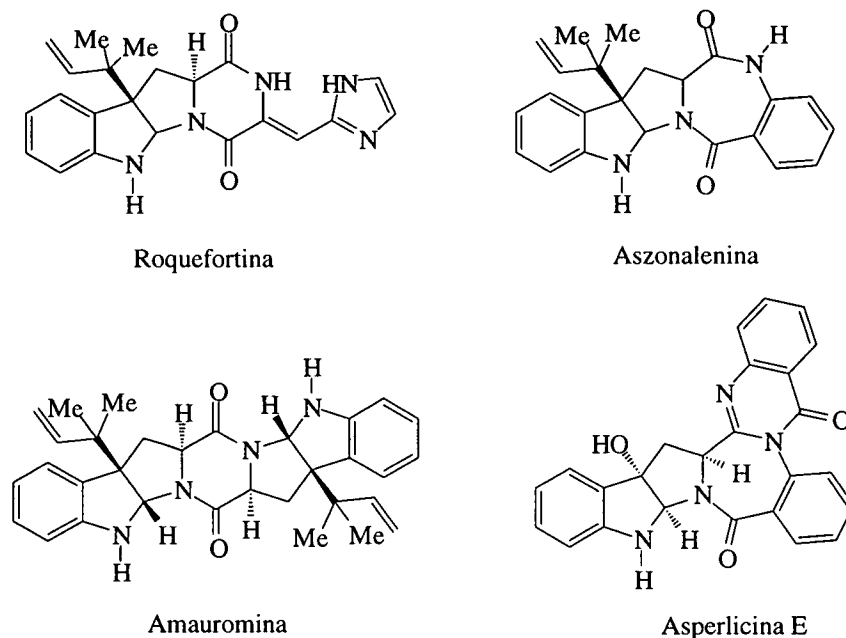


Fig. 1.36

La actividad biológica de la 5-*N*-acetilardeemina se ensayó *in vitro* utilizando una línea celular KBV-1 altamente resistente a la vinblastina, unas 1600 veces más que la línea KB3-1 de células tumorales normales. En presencia de 5-*N*-acetilardeemina a una concentración 10 μ M, su resistencia a la vinblastina se redujo de 1600 a tan solo 6 veces. Comparada con el verapamilo, un bloqueante de canales de calcio con capacidad comprobada como inhibidor MDR, la 5-*N*-acetilardeemina fue diez veces más efectiva como quimiosensibilizador de células KBV-1.

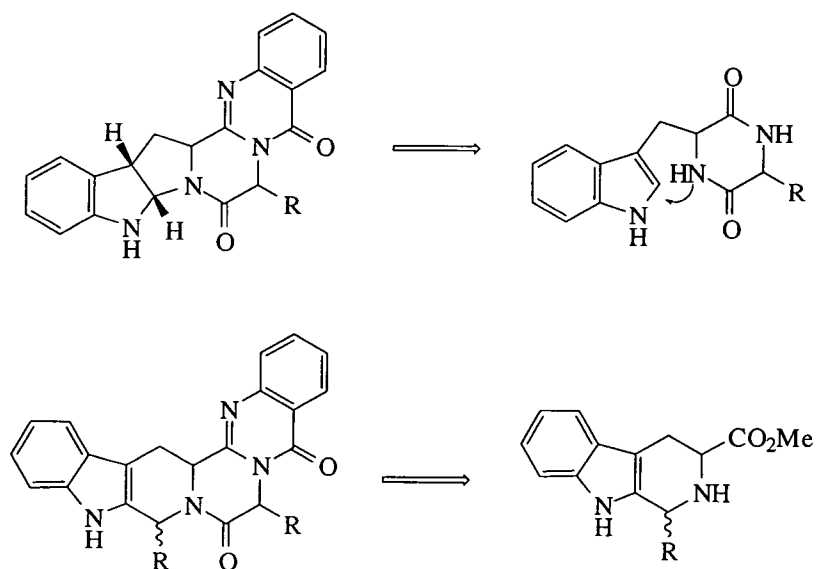
De los otros compuestos aislados de la misma familia, el *N*-desacetilado (ardeemina), no revirtió el fenómeno de multirresistencia, mientras que el derivado hidroxilado 15b- β -hidroxi-5-*N*-acetilardeemina también resultó activo, aunque no se ha descrito su actividad de forma cuantitativa. Ninguno de estos compuestos mostró actividad antifúngica o antimicrobiana frente

¹²⁷ D. R. Houck, J. Ondeyka, D. L. Zink, E. Inamine, M. A. Goetz, O. D. Hensenes, *J. Antibiotics*, **41**, 882 (1988).

¹²⁸ M. G. Bock, R. M. DiPardo, S. M. Pitzenberger, C. F. Homnick, J. P. Springer, R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.*, **52**, 1644 (1987).

a un amplio espectro de hongos y bacterias patógenos para el hombre. También demostraron actividad antiMDR los análogos con un resto de glicina en vez de L-alanina.¹²⁹

Algunos análogos hexacíclicos de ardeemina carentes del resto prenilo invertido, retienen parte de la actividad antiMDR,^{130,131} mientras que derivados con la estructura ABCD, son poco activos.^{132,133,134} Dichos compuestos se han sintetizado en nuestro grupo a partir de 3-(3-indolilmetil)piperazina-2,5-dionas o de β -carbolicinas convenientemente sustituidas (Esquema 1.1).



Esquema 1.1

Otros análogos obtenidos en nuestro grupo por alquilación del sistema tricíclico formado por los anillos D-F^{135,136} o por procedimientos alternativos¹³⁷ (Esquema 1.2), han demostrado que el anillo de pirazinoquinazolina es esencial para la actividad antiMDR.

¹²⁹ T-Ch. Chou, K. M. Depew, Y-H. Zheng, M. L. Safer, D. Chan, B. Helfrich, D. Zatorska, A. Zatorski, W. Bornmann, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 8369 (1998).

¹³⁰ E. Caballero, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 3025 (1998).

¹³¹ A. Madrigal, M. Grande, C. Avendaño, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 3115 (1998).

¹³² E. Caballero, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 967 (1998).

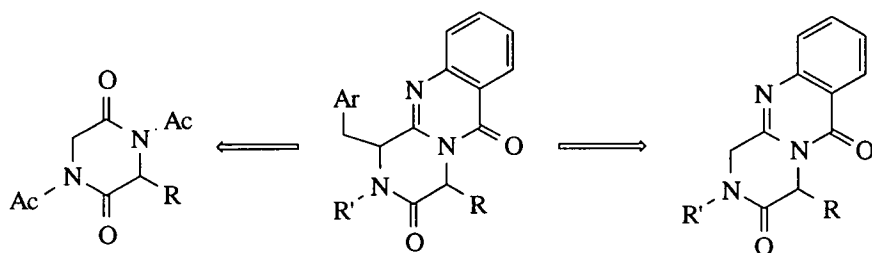
¹³³ A. Madrigal, M. Grande, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **63**, 2724 (1998).

¹³⁴ A. R. Quesada, Comunicación personal.

¹³⁵ S. Martín-Santamaría, F. L. Buenadicha, M. Espada, M. Söllhuber, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **62**, 6424 (1997).

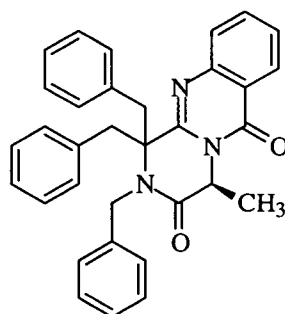
¹³⁶ F. L. Buenadicha, M. T. Bartolomé, M. J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 483 (1998).

¹³⁷ P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **54**, 12349 (1998).



Esquema 1.2

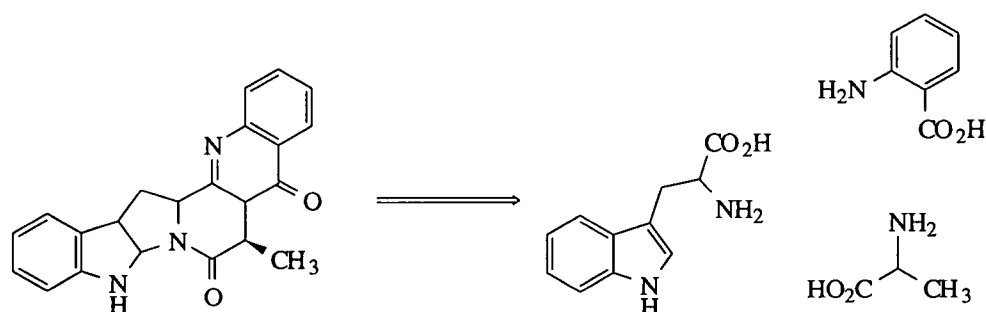
Entre los derivados sintetizados, cabe destacar el compuesto AV-200,¹³⁸ que a dosis no tóxicas ha sido capaz de restablecer la toxicidad de la vincristina y paclitaxel en células que presentaban el fenotipo MDR.



AV-200

Fig. 1.36

Un análisis de la estructura de las ardeeminas sugiere que esta familia de compuestos deriva de los aminoácidos triptófano, alanina y ácido antranílico.



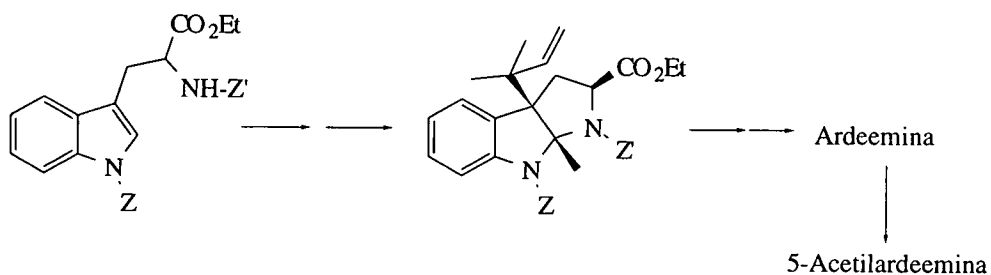
Esquema 1.3

Este plan de desconexiones constituye una aproximación a la síntesis de derivados de las ardeeminas fácilmente asequible haciendo uso de las estrategias de síntesis de péptidos, y

¹³⁸ C. Méndez-Vidal, A. R. Quesada, *Cancer Lett.*, **132**, 45 (1998).

además ofrece la posibilidad inmediata de variación estructural y control de la estereoquímica por simple modificación de los aminoácidos de partida.

Iniciado ya nuestro proyecto de síntesis de análogos de ardeemina según el esquema anterior, Danishefsky *et al.* han descrito la síntesis total de la ardeemina y la 5-acetilardeemina a partir de *L*-triptófano, *D*-alanina y cloruro de *o*-azidobenzoilo (equivalente sintético del ácido antranílico), utilizando como intermedio clave un hexahidropirroló[2,3-*b*]indol (que contiene los anillos A, B y C e incorpora el prenilo invertido en 3a).¹³⁹



Esquema 1.4

La actividad de la 5-*N*-acetilardeemina, superior a la mayoría de los reversores MDR previamente conocidos, así como los aspectos estructurales y sintéticos anteriormente comentados que requieren el control estereoquímico de las reacciones, siguen haciendo atractiva a esta molécula como prototipo para la obtención de análogos, buscando una mejora de la actividad como moduladores MDR.

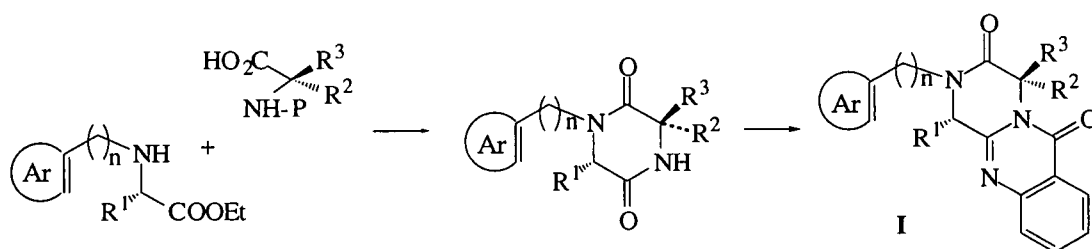
¹³⁹ S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11143 (1994).

1.4. OBJETIVOS CONCRETOS DEL PRESENTE TRABAJO.

Dentro del programa de modificación estructural de la *N*-acetilardeemina, tratando de establecer cuáles son las circunstancias estructurales necesarias para la actividad buscada, este proyecto se dirigió hacia dos objetivos fundamentales:

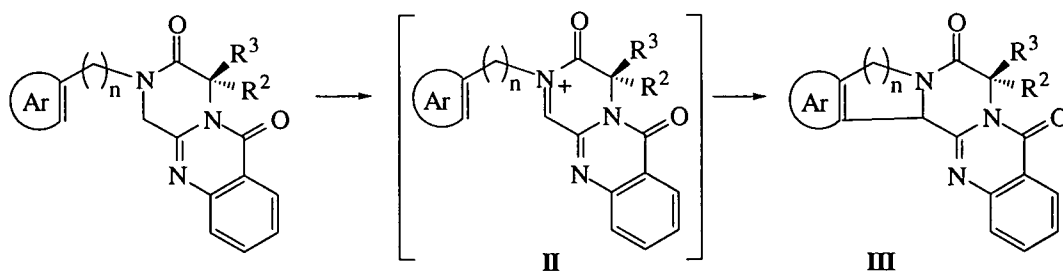
a) Síntesis de *N*(2)-arilalquil y, en particular, *N*(2)-3-indolilmetil (**I**, Ar = 3-indolil, n = 1) derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolininas que contienen los anillos D-F.

Para este objetivo, se pensó aplicar en primer lugar estrategias generales de síntesis de péptidos con el fin de obtener el anillo D (piperazinadiona) a partir de *N*-arilalquilglicinatos de etilo ($R^1 = H$) o ésteres de otros aminoácidos ($R^1 \neq H$), así como estudiar las condiciones de reacción que permitan la condensación de los productos anteriores con ácido antranílico.



Esquema 1.5

b) Síntesis de sistemas policíclicos **III** análogos a la *N*-acetilardeemina (más insaturados y con una diferente disposición del anillo C), a partir de **I** por transformación de la posición C-1 de este triciclo en un centro electrófilo. Finalmente, nos propusimos estudiar la ciclación de los intermedios **II** así originados.



Esquema 1.6

c) Estudio de otras estrategias alternativas.

1.5. BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 1.

- ¹ a) D. Shen, C. Cardareli, J. Hwahg, M. Cornwell, N. Richert, N. Ishii, Y. Pastan, M. M. Gottesman, *J. Biol. Chem.*, **261**, 7762 (1986). b) G. Bradley, P. F. Juranka, V. Ling, *Biochim. Biophys. Acta*, **948**, 87 (1988).
- ² C. J. Chen, D. Clark, K. Ueda, Y. Pastan, M. M. Gottesman, Y. B. Roninson, *J. Biol. Chem.*, **265**, 506 (1990).
- ³ C. J. Chen, J. E. Chin, K. Ueda, D. Clark, Y. Pastan, *Cell*, **1986**, *47*, 381.
- ⁴ P. Borst, R. Evers, M. Kool, J. Wijnholds, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1461**, 347 (1999).
- ⁵ D. D. Ross, W. Yang, L. V. Abruzzo, W. S. Dalton, E. Schneider, H. Lage, M. Dietel, L. Greenberg, S. P. C. Cole, L. A. Doyle, *J. Natl. Cancer Inst.*, **91**, 429 (1999).
- ⁶ R. J. Scheper, H. J. Broxterman, G. L. Scheffer, *Cancer Res.*, **53**, 1475 (1993).
- ⁷ S. C. Hyde, P. Emsley, M. J. Hartshorn, M. M. Mimmack, U. Gilead, S. R. Pearce, D. Gallagher, R. Gill, R. E. Hubbard, C. F. Higgins, *Nature*, **346**, 362 (1990).
- ⁸ C. Cordon-Cardo, J. P. O'Brien, D. Casals, L. Rittman-Grauer, J. L. Biedler, M. R. Melamed, J. R. Bertino, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 695 (1989).
- ⁹ F. Thiebaut, T. Tsuruo, H. Hamada, M. M. Gottesman, I. Pastan, M. C. Willingham, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 7735 (1987).
- ¹⁰ P. Gross, J. Croop, D. E. Housman, *Cell*, **47**, 371 (1986).
- ¹¹ C. F. Higgins, M. M. Gottesman, *Trends Biochem. Sci.*, **17**, 18 (1992).
- ¹² Y. Raviv, H. B. Pollard, E. P. Bruggeman, Y. Pastan, M. M. Gottesman, *J. Biol. Chem.*, **265**, 3975 (1990).
- ¹³ S. Ruez, P. Grosp, *Cell*, **77**, 1071 (1994).
- ¹⁴ K. Nooter, H. Herweijer, *Br. J. Cancer.*, **63**, 663 (1991).
- ¹⁵ W. S. Dalton, T. M. Grogan, P. S. Meltzer, R. J. Scheper, B. G. Durie, *J. Clin. Oncol.*, **7**, 415 (1989).
- ¹⁶ P. Verrelle, F. Meissonnier, Y. Fonck, V. Feillel, J. L. Dionet, *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 111 (1991).
- ¹⁷ a) R. L. Juliano, V. Ling, *Biochim. Biophys. Acta*, **455**, 152 (1976) b) J. A. Endicott, V. Ling, *Annu. Rev. Biochem.*, **58**, 137 (1989) c) Roninson (ed.): *Molecular and Cellular Biology of Multidrug Resistance in Tumor Cells*. Plenum Press, (1991). d) S. E. Kane, *Advances in Drug Research*, **28**, 181 (1996).
- ¹⁸ B. Barbieri, F. C. Giuliani, T. Bordoni, A. M. Casazza, C. Geroni, O. Bellini, A. Suarato, B. Gioia, S. Penco, F. Arcamone, *Cancer Res.*, **47**, 4001 (1987).
- ¹⁹ H. M. Coley, P. R. Twentyman, P. Workman, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 4467 (1989).
- ²⁰ H. M. Coley, P. R. Twentyman, P. Workman, *Eur. J. Cancer.*, **26**, 665 (1990).
- ²¹ B. Stefanska, M. Dzieduszycka, M. M. Bontemps-Gracz, E. Borowski, *J. Med. Chem.*, **42**, 3494 (1999).
- ²² R. F. Ozols, R. E. Cunnion, R. W. Klecker, T. C. Hamilton, Y. Ostcheda, T. J. Parrillo, R. C. Young, *J. Clin. Oncol.*, **5**, 641 (1987).
- ²³ A. Gruber, C. Peterson, P. Reizenstein, *Int. J. Cancer*, **41**, 224 (1988).
- ²⁴ R. Mannhold, *Drugs Today*, **20**, 69 (1984).
- ²⁵ L. M. Greenberger, K. I. Collins, T. Annable, J. P. Boni, M. K. May, F. M. Lai, R. Kramer, R. V. Citerella, W. A. Hallett, D. Powell, *Oncol. Res.* **8**, 207 (1996).
- ²⁶ D. Berger, R. Citerella, M. Dutia, L. Greenberger, W. Hallett, R. Paul, D. Powell, *J. Med. Chem.* **42**, 2145 (1999).
- ²⁷ D. Kessel, C. Wilberding, *Cancer Treat. Rep.*, **69**, 673 (1985).
- ²⁸ M. Abderrabi, S. Marchal, J. L. Merlin, *Anti-cancer Drugs*, **7**, 430 (1996).
- ²⁹ J. F. Eliason, H. Ramuz, T. Yoshikubo, T. Ishikawa, T. Yamamoto, T. Tsuruo, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 187 (1995).
- ³⁰ J. R. Pfister, F. Makra, A. V. Muehldosr, H. Wu, J. T. Nelson, P. Cheung, N. A. Bruno, S. M. Casey, N. Zutsi, D. L. Slate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2473 (1995).
- ³¹ P. Chiba, G. Ecker, B. Tell, A. Moser, D. Schmid, J. Drach, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **35**, 357 (1994).
- ³² P. Chiba, M. Hitzler, E. Richter, M. Huber, C. Tmej, E. Giovagnoni, G. Ecker, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **16**, 361 (1997).

- 33 W. Sato, N. Fukazawa, T. Suzuki, K. Yusa, T. Tsuruo, *Cancer Res.*, **51**, 2420 (1991).
- 34 T. Tsuruo, *Yakugaku Zasshi.*, **117**, 455 (1997).
- 35 T. Tsuruo, A. Tomida, *Anti-Cancer Drugs*, **6**, 213 (1995).
- 36 A. J. Stewart, P. Mistry, W. Dangerfield, S. Okiji, D. Templeton, *Ann. Oncol.*, **9**, 145 (1998).
- 37 P. Mistry, D. Bootle, C Liddle, R. Loi, D. Templeton, *Ann. Oncol.*, **9**, 148 (1998).
- 38 A. R. Quesada, M. D. García-Grávalos, J. L. Fernández-Puentes, *Br. J. Cancer*, **74**, 677 (1996).
- 39 S. Omura, *J. Antibiot.*, **48**, 535 (1995).
- 40 U. Pindur, Y. S. Kim, F. Mehrabani, *Curr. Med. Chem.*, **6**, 29 (1999).
- 41 H. L. Pearce, A. R. Safa, N. J. Bach, M. A. Winter, M. C. Zirtain, W. T. Beck, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 5128 (1989).
- 42 W. T. Beck, M. C. Zirtain, C. J. Glover, R. L. Fellsted, A. R. Safa, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **153**, 959 (1988).
- 43 L. S. Borman, W. G. Bornmann, M. E. Kuehne, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **31**, 343 (1993).
- 44 S. Orłowski, D. Valente, M. Garrigos, E. Ezan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **244**, 481 (1998).
- 45 C. D. Smith, J. T. Zilfou, K. Stratmann, G. M. L. Patterson, R. E. Moore, *Mol. Pharmacol.*, **47**, 241 (1995).
- 46 M. A. Ihnat, J. P. Lariviere, A. J. Warren, N. La Ronde, J. R. N. Blaxall, K. M. Pierre, B. W. Turpie, J. W. Hamilton, *Clin. Cancer Res.*, **3**, 1339 (1997).
- 47 P. J. Malkandi, D. R. Ferry, R. Boer, V. Gekeler, W. Ise, D. J. Kerr, *Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharmacol. Sect.*, **288**, 105 (1994).
- 48 D. R. Ferry, P. J. Malkandi, M. A. Russell, D. J. Kerr, *Biochem. Pharmacol.*, **49**, 1851 (1995).
- 49 V. Höllt, M. Kouba, M. Dietel, G. Vogt, *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 2601 (1992).
- 50 J. Hofmann, A. Wolf, M. Spitaler, G. Bock, J. Drach, C. Ludescher, H. Grunicke, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **118**, 361 (1992).
- 51 N. Shiraishi, S. Akiyama, M. Kobayashi, M. Kuwano, *Cancer Lett.*, **30**, 251 (1986).
- 52 C. D. Rifkin, R. Chung, D. M. Wall, J. R. Zalcborg, A. F. Cowman, M. Foley, L. Tilley, *Biochem. Pharmacol.*, **52**, 1545 (1996).
- 53 T. Tsuruo, H. Iida, Y. Kitatani, K. Yokota, S. Tsukagochi, Y. Yakurai, *Cancer Res.*, **44**, 4303 (1984).
- 54 P. Genne, O. Duchamp, E. Solary, D. Pinard, J. P. Bellon, M. T. Dimanche-Boitrel, B. Chauffert, *Leukemia*, **8**, 160 (1994).
- 55 P. Genne, M. T. Dimanche-Boitrel, R. Y. Mauvernats, G. Gutiérrez, O. Duchamp, J. M. Petit, Martín, F. B. Chauffert, *Cancer Res.*, **52**, 2797 (1992).
- 56 N. Dodic, B. Dumaitre, A. Daugan, P. Pianetti, *J. Med. Chem.*, **38**, 2418 (1995).
- 57 R. Boer, V. Gekeler, W. R. Ulrich, P. Zimmermann, W. Ise, A. Schodl, S. Haas, *Eur. J. Cancer Part A*, **32**, 857 (1996).
- 58 J. K. Horton, K. N. Thimmaiah, G. A. Altenberg, A. F. Castro, G. S. Germain, G. K. Gowda, P. J. Houghton, *Mol. Pharmacol.*, **52**, 948 (1997).
- 59 J. R. Murren, H. J. Durivage, A. C. Buzaid, M. Reiss, S. D. Flynn, D. Carter, W. N. Hait, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **38**, 65 (1996).
- 60 J. M. Ford, E. P. Bruggeman, I. Pantan, M. M. Gottesmann, W. N. Hait, *Cancer Res.*, **50**, 1748 (1990).
- 61 D. Fan, G. Poste, G. Seid, L. D. Earnest, T. Bull, R. K. Clyne, I. J. Fidler, *Invest. New Drugs*, **12**, 185 (1994).
- 62 N. J. Curtin, T. P. Turner, *Eur. J. Cancer*, **35**, 1020 (1999).
- 63 B. Damle, P. Desai, *Oncol. Res.*, **6**, 49 (1994).
- 64 W. J. M. Jansen, H. M. Pinedo, C. M. Kuiper, C. Lincke, U. Bamberger, A. Heckel, E. Bowen, *Ann. Oncol.*, **5**, 733 (1994).
- 65 J. Schroder, M. Esteban, M. R. Muller, S. Kasimir-Bauer, U. Bamberger, A. Heckel, S. Seeber, M. E. Scheulen, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **122**, 307 (1996).
- 66 Z. Liu, F. Lheureux, J. F. Pouliot, A. Heckel, U. Bamberger, E. Georges, *Mol. Pharmacol.*, **50**, 482 (1996).
- 67 A. Dhainaut, G. Régnier, G. Atassi, A. Pierré, S. Léonce, L. Kraus-Berthier, J. F. Prost, *J. Med. Chem.*, **35**, 2481 (1992).

- 68 B. Mazier, M. Berlion, C. Lucas, M. Paraire, J. Berille, B. Geroux, B. Gerard, M. Sarkany, J. P. Bizzari, *Drugs Future*, **18**, 711 (1993).
- 69 A. Pierre, T. A. Dunn, L. Kraus-Berthier, S. Leonce, D. Saint-Dizier, G. Regnier, A. Dhinaut, M. Berlion, J. P. Bizzari, G. Atassi, *Invest. New Drugs*, **10**, 137 (1992).
- 70 S. Cros, N. Guilbaud, M. Berlion, T. Dunn, G. Regnier, A. Dhinaut, G. Atassi, J. P. Bizzari, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **30**, 491 (1992).
- 71 S. Leonce, A. Pierre, M. Anstett, V. Pérez, A. Genton, J. P. Bizzari, G. Atassi, *Biochem. Pharmacol.*, **44**, 1707 (1992).
- 72 P. Canal, A. M. Julia, H. Roche, S. Wet, M. A. Lebot, M. Manfait, H. Morjani, J. L. Merlin, S. Marchal, C. Romacchi, G. Milano, J. L. Fischel, P. Formento, B. Mazier, M. Berlion, C. Lucas, M. Paraire, J. P. Bizzari, *Bull. Cancer*, **81**, 93 (1994).
- 73 J. Soudon, M. Berlion, C. Lucas, P. Hadded, J. P. Bizzari, F. Calvo, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **36**, 195 (1995).
- 74 F. Bichat, G. Solis-Recendez, M. G. Poullain, M. F. Poupon, D. Khayat, G. Bastian, *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 497 (1998).
- 75 C. Terret, A. Lefesne, N. Lagarde, M. Di Palma, E. Gonçalves, P. N'Dom, Y. Yataghene, C. Funck-Brentano, J. P. N'Gullen, J. P. Marino, B. Besse, J. P. Armand, P. Le Chevalier, D. Belpomme, J. L. Misset, L. D'Agay, E. Berger, M. Sarkani, B. Giroux, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **37**, 165, Abstract # 1139 (1996).
- 76 R. Hiessböck, C. Wolff, E. Richter, M. Hitzler, P. Chiba, M. Kratzel, G. Ecker, *J. Med. Chem.*, **42**, 1921 (1999).
- 77 J. Ferté, J. M. Kühnel, G. Chapuis, Y. Rolland, G. Lewin, M. A. Schwaller, *J. Med. Chem.*, **42**, 478 (1999).
- 78 L. M. Slater, P. Sweet, M. Stupecky, S. Gupta, *J. Clin. Invest.*, **77**, 1405 (1986).
- 79 P. R. Twentyman, N. E. Fox, D. J. G. White, *Br. J. Cancer*, **56**, 55 (1987).
- 80 P. R. Twentyman, J. G. Reeve, G. Koch, K. A. Wright, *Br. J. Cancer*, **62**, 89 (1990).
- 81 C. Robinson, J. Castaner, *Drugs Future*, **20**, 1010 (1995).
- 82 P. Atadja, T. Watanabe, H. Xu, D. Cohen, *Cancer Metastasis Rev.*, **17**, 163 (1998).
- 83 F. Loor, D. Boesch, C. Gaveriaux, B. Jachez, A. Pourtier-Manzanedo, G. Emmer, *Br. J. Cancer*, **65**, 11 (1992).
- 84 B. Jachez, R. Nordmann, F. Loor, *J. Natl. Cancer Inst.*, **85**, 478 (1993).
- 85 B. Jachez, D. Boesch, G. Emmer, F. Loor, *Anti-Cancer Drugs*, **5**, 313 (1994).
- 86 K. Schwabe, G. Steinheider, A. Lawen, R. Traber, A. Hildebrandt, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **121**, 407 (1995).
- 87 T. Kurome, K. Takesako, I. Kato, T. Tsuruo, *J. Antibiot.*, **51**, 353 (1998).
- 88 K. Stratmann, D. L. Burgoyne, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, C. D. Smith, *J. Org. Chem.*, **59**, 7219 (1994).
- 89 B. R. Yacyshyn, M. B. Bowen-Yacyshyn, L. M. Pilarski, *Scand. J. Immunol.*, **43**, 449 (1996).
- 90 R. J. Arceci, K. Stieglitz, B. E. Bierer, *Blood*, **80**, 1528 (1992).
- 91 M. Naito, T. Oh-hara, A. Yamazaki, T. Danki, T. Tsuruo, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **29**, 195 (1992).
- 92 J. Wu, S. Furusawa, S. Nakano, M. Takahashi, H. Chiba, M. Takayanagi, Y. Takayanagi, K. Sasaki, *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **18**, 651 (1996).
- 93 B. Jachez, D. Boesch, M. A. Grassberger, F. Loor, *Anti-Cancer Drugs*, **4**, 223 (1993).
- 94 O. Fardel, V. Lecureur, P. Loyer, A. Guillouzo, *Biochem. Pharmacol.*, **49**, 1255 (1995).
- 95 M. Spitaler, I. Utz, W. Hilbe, J. Hofmann, H. H. Grunicke, *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 861 (1998).
- 96 C. P. H. Yang, S. H. DePino, L. M. Greenberger, R. J. Areci, S. B. Horwitz, *J. Biol. Chem.*, **264**, 782 (1989).
- 97 R. J. Areci, J. M. Croop, S. B. Horwitz, D. Housman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 4350 (1998).
- 98 S. Orłowski, L. M. Mir, J. Belehradek, M. Garrigos, *Biochem. J.*, **317**, 515 (1996).
- 99 G. F. Fleming, J. M. Amato, M. Agresti, A. R. Safa, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **29**, 445 (1992).
- 100 C. Zibera, N. Gibelli, L. Maestri, G. Robustelli della Cuna, *Anticancer Res.*, **15**, 745 (1992).
- 101 J. Gruol, C. M. J. Zee, Trotter, S. Bourgeois, *Cancer Res.*, **54**, 3088 (1994).

- 102 O. Fardel, A. Courtois, B. Drenou, T. Lamy, V. Lecureur, P. Y. Le Prise, R. Fauchet, *Anti-Cancer Drugs*, **7**, 671 (1990).
- 103 S. Aoki, A. Setiawan, Y. Yoshioka, K. Higuchi, R. Fudetani, Z. S. Chen, T. Sumizawa, S. I. Akiyama, M. Kobayashi, *Tetrahedron*, **55**, 13965 (1999).
- 104 T. Hotta, H. Tanimura, H. Yamaue, M. Iwahashi, M. Tani, T. Tsunoda, K. Noguchi, S. Mizobata, H. Terasawa, *Cancer Lett.*, **107**, 1117 (1996).
- 105 R. Callaghan, C. F. Higgins, *Br. J. Cancer*, **71**, 294 (1995).
- 106 A. R. Safa, S. Roberts, M. Agresti, R. L. Fine, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **202**, 606 (1994).
- 107 M. W. DeGregorio, J. M. Ford, C. C. Benz, V. J. Wiebe, *J. Clin. Oncol.*, **7**, 1359 (1989).
- 108 V. Wiebe, S. Koester, M. Lindberg, V. Emshoff, J. Baker, G. Wurz, M. DeGregorio, *Invest. New Drugs*, **10**, 63 (1992).
- 109 A. Ramu, D. Glaubiger, Z. Fuks, *Cancer Res.*, **44**, 4392 (1984).
- 110 J. Kobayashi, H. Hosoyama, X. X. Wang, H. Shigemori, Y. Sudo, T. Tsuruo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1555 (1998).
- 111 M. Sako, H. Suzuki, K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 1135 (1998).
- 112 H. Hosoyama, H. Shigemori, A. Tomida, T. Tsuruo, J. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 389 (1999).
- 113 I. Ojima, P. Y. Bounaud, C. Takeuchi, P. Pera, R. Bernacki, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 189 (1998).
- 114 D. R. Shalinsky, D. D. Heath, A. P. Jekunen, J. E. Alcaraz, S. B. Howell, *Br. J. Cancer*, **67**, 471 (1993).
- 115 L. G. Baggetto, M. Dong, J. Bernaud, L. Espinosa, D. Rigal, R. Bonvallet, E. Marthinet, *Biochem. Pharmacol.*, **56**, 1291 (1998).
- 116 C. W. Sachs, A. R. Safa, S. D. Harrison, R. L. Fine, *J. Biol. Chem.*, **270**, 26639 (1995).
- 117 V. T. A. Van der Graaf, E. G. E. De Vries, H. Timmer-Bosscha, G. J. H. Meersma, G. Mesander, E. Vellenga, N. H. Mulder, *Cancer Res.*, **54**, 5368 (1994).
- 118 S. C. Linn, C. K. Van Kalken, O. Van Telligen, P. Van der Valk, C. J. Van Groeningen, C. M. Kuiper, H. M. Pineo, G. J. Giaccone, *Clin. Oncol.*, **12**, 812 (1994).
- 119 C. K. Van Kalken, J. J. M. Van der Hoeven, J. De Jong, G. Giaccone, G. J. Schuurhuis, P. A. Maessen, W. M. D. Blokhuis, W. J. F. Van der Vijgh, H. M. Pinedo, *Eur. J. Cancer*, **27**, 739 (1991).
- 120 S. Gollapudi, C. H. Kim, B. N. Tran, S. Shanga, S. Gupta, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **40**, 150 (1997).
- 121 M. P. Gosland, B. L. Lum, B. I. Sikic, *Cancer Res.*, **49**, 6901 (1989).
- 122 J. P. Karwowski, M. Jackson, R. R. Rasmussen, P. E. Humphrey, J. B. Poddig, W. L. Kohl, M. H. Scherr, S. Kadam, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.*, **46**, 374 (1993).
- 123 J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, S. G. Spanton, D. N. Whittern, P. Hill, J. B. McAlpine, *J. Antibiot.*, **46**, 380 (1993).
- 124 P. M. Scott, M. Merrieu, J. Polonsky, *Experientia*, **32**, 140 (1976).
- 125 Y. Kimura, T. Hamasaki, H. Nakajima, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 225 (1980).
- 126 S. Takase, Y. Kawai, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron*, **41**, 3037 (1985).
- 127 D. R. Houck, J. Ondeyka, D. L. Zink, E. Inamine, M. A. Goetx, O. D. Hensenes, *J. Antibiotics*, **41**, 882 (1988).
- 128 M. G. Bock, R. M. DiPardo, S. M. Pitzemberger, C. F. Homnick, J. P. Springer, R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.*, **52**, 1644 (1987).
- 129 T-Ch. Chou, K. M. Depew, Y-H. Zheng, M. L. Safer, D. Chan, B. Helfrich, D. Zatorska, A. Zatorski, W. Bornmann, S. J. Danishefsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 8369 (1998).
- 130 E. Caballero, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 3025 (1998).
- 131 A. Madrigal, M. Grande, C. Avendaño, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 3115 (1998).
- 132 E. Caballero, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 967 (1998).
- 133 A. Madrigal, M. Grande, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **63**, 2724 (1998).
- 134 A. R. Quesada, Comunicación personal.
- 135 S. Martín-Santamaría, F. L. Buenadicha, M. Espada, M. Söllhuber, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **62**, 6424 (1997).
- 136 F. L. Buenadicha, M. T. Bartolomé, M. J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 483 (1998).

1. Introducción

- 137 P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron*, **54**, 12349 (1998).
138 C. Méndez-Vidal, A. R. Quesada, *Cancer Lett.*, **132**, 45 (1998).
139 S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11143 (1994).

2.- SÍNTESIS DE 2,5-PIPERAZINADIONAS

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

La estructura de 2,5-piperazinadiona* está presente en compuestos de naturaleza peptídica de amplia distribución en la naturaleza,^{1,2} cuya estructura varía desde simples derivados del anillo con sustituyentes en 3 y 6 como las piperafizinas, hasta sistemas policíclicos con puentes disulfuro como gliotoxina o esporidesmina (Fig. 2.1).

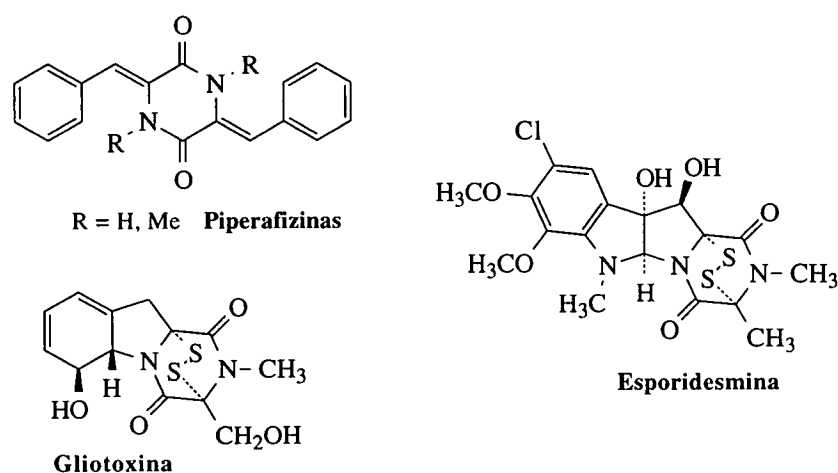


Fig. 2.1

Los principales avances en la química de 2,5-piperazinadionas se han realizado como consecuencia de los intentos de síntesis de productos naturales complejos y de aminoácidos enantioméricamente puros.

Las 2,5-piperazinadionas han sido objeto de varias revisiones, como la de Sammes,² principalmente orientada hacia los productos naturales que contienen dicho heterociclo, o la de Anteunis,³ que se ocupa de los aspectos conformacionales del anillo y sus cadenas laterales. Más reciente es la de Rajappa,⁴ que recoge los resultados sobre síntesis, propiedades físicas y reactividad de 2,5-piperazinadionas hasta 1991.

* Se han empleado diferentes nombres en la literatura para describir las 2,5-piperazinadionas, como 2,5-dioxopiperazinas o *ciclodipéptidos*, término que destaca el origen natural de estos productos. Está en desuso el término *diketopiperazinas*.

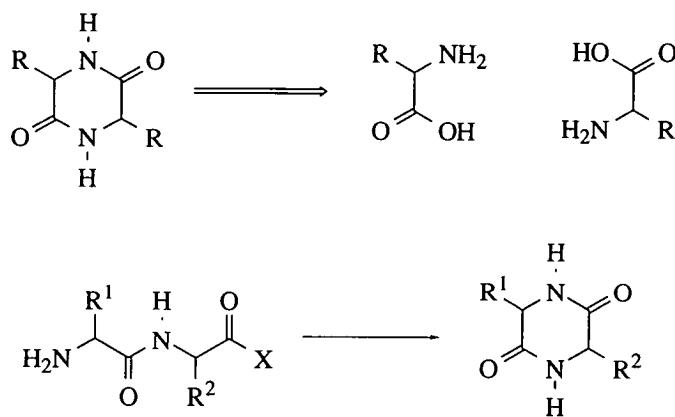
¹ B. W. Bycroft, A. A. Higton, en R. H. Thomson (ed): *The Chemistry of Natural Products*, capítulo 6. Blackie, (1985).

² P. G. Sammes, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **32**, 51 (1975).

³ M. J. O. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **87**, 62 (1978).

⁴ S. Rajappa, M. V. Natekar, "Piperazine-2,5-diones and related lactim ethers", en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, vol. **57**, 187-289 (1993).

Las 2,5-piperazinadionas derivan formalmente de la dimerización de α -aminoácidos y, de hecho, el método de síntesis más común consiste en la ciclación de un dipéptido lineal o sus derivados, lo que permite obtener el anillo asimétricamente sustituido (Esquema 2.1).



Esquema 2.1

Para que ocurra la ciclación, el enlace amida del dipéptido precursor debe estar en la conformación *cis*, menos estable que la *trans* que adopta en la estructura lineal. La energía requerida para tal transformación viene compensada por la estabilidad del anillo de seis miembros que se forma.

A continuación se presentan las estrategias más utilizadas para preparar 2,5-piperazinadionas.

2.1.1. Síntesis a partir de ésteres de dipéptidos.

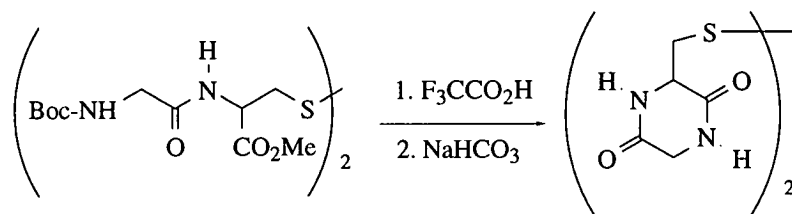
Los ésteres de dipéptidos *N*-protegidos son los sustratos más empleados para obtener 2,5-piperazinadionas, y la desprotección del grupo amino terminal constituye el paso previo a la ciclación propiamente dicha. La ciclación se ha realizado con catálisis ácida o básica así como en medio neutro.

2.1.1.a. Ciclación en medio básico.

La ciclación en medio básico fue utilizada por primera vez por Fischer empleando amoníaco en exceso.⁵ Aunque este método va acompañado frecuentemente de racemización, se

⁵ E. Fischer, *Chem. Ber.*, **39**, 2893 (1906).

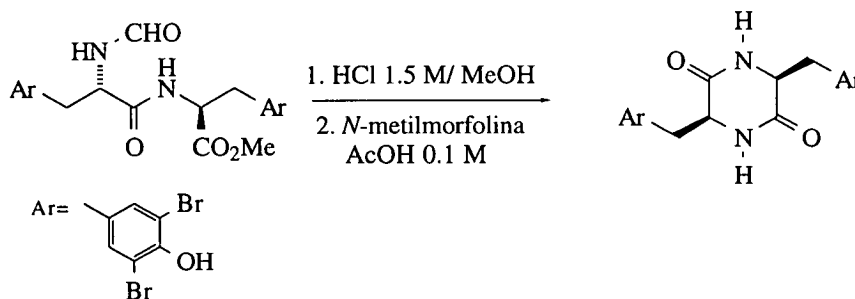
ha utilizado para la síntesis de *ciclodipéptidos* derivados de 1-metil-*L*- y *D*-triptófano y *S*-metil-*L*- y *D*-cisteína,⁶ en la síntesis de la ardeemina,⁷ y en la síntesis de un análogo dioxopiperazínico del leucotrieno D4, utilizando en este caso bicarbonato sódico en vez de amoníaco.⁸



Esquema 2.2

2.1.1.b. Ciclación en medio ácido.

Las ciclaciones catalizadas por ácido acético son menos frecuentes, aunque se ha descrito que requieren tiempos de reacción menores y no producen racemización (Esquema 2.3).⁹ Se han empleado estas condiciones en un paso intermedio de la síntesis del antibiótico antifúngico piperacinomicina para la construcción del anillo de piperazina presente en su estructura.¹⁰



Esquema 2.3

2.1.1.c. Ciclación en medio neutro.

La ciclación en medio neutro es el método más empleado para generar piperazinadionas a partir de precursores lineales, y a veces ocurre de forma espontánea al eliminar el grupo *N*-protector del dipéptido de cadena abierta. Entre los ejemplos que hacen uso de esta metodología

⁶ N. Shimakazi, I. Shima, K. Hemmi, M. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **30**, 1706 (1987).

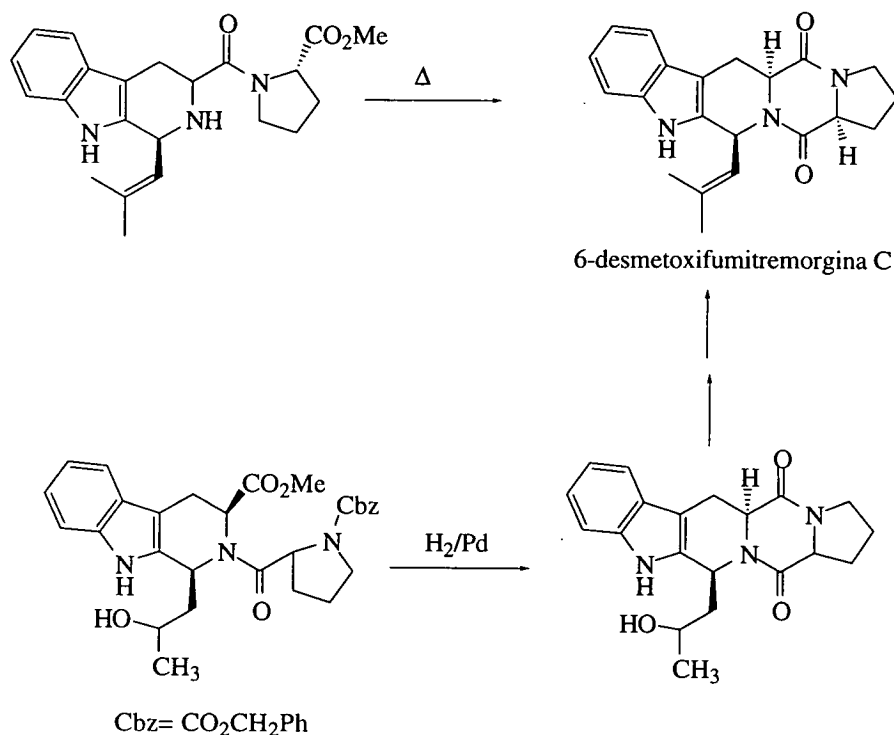
⁷ S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11143 (1994).

⁸ P. R. Bernstein, R. D. Krell, D. W. Snyder, Y. K. Yee, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1521 (1985).

⁹ K. Suzuki, Y. Sasaki, N. Endo, Y. Mihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 233 (1981).

¹⁰ S. Nishiyama, K. Nakamura, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4481 (1986).

puede citarse la síntesis de la 6-desmetoxifumitremorgina C, en la que el anillo de piperazinadiona se ha construido atendiendo a dos posibilidades: por ciclación de un éster de acilprolina a reflujo en tolueno,¹¹ o por desprotección de un NH de prolina por hidrogenación catalítica y subsecuente ataque a un éster de β-carbolina.¹²



Esquema 2.4

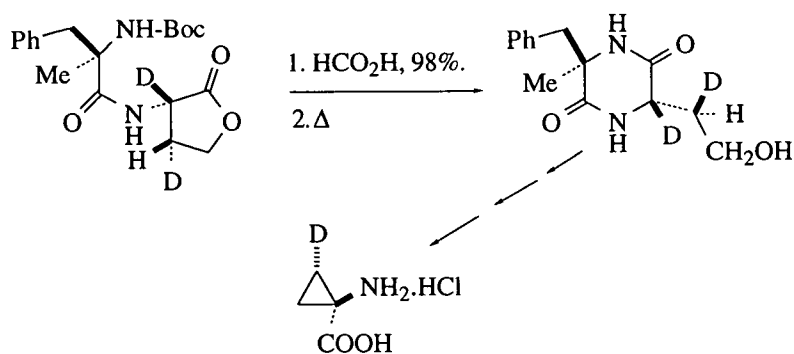
También se considera que ocurre en medio neutro la ciclación por el procedimiento del ácido fórmico utilizado originalmente por Nitecki, que consiste en calentar en condiciones de destilación azeótropa las sales de formiato de los ésteres dipéptidos obtenidas al desproteger con ácido fórmico los correspondientes *N*-terbutoxicarbonil derivados.¹³ Aunque este método se describió inicialmente para aminoácidos de cadenas hidrocarbonadas, también se ha empleado para la ciclación de dipéptidolactonas protegidas, como paso intermedio en la síntesis estereoespecífica de ácidos 1-aminociclopropano-carboxílicos monodeuterados (Esquema 2.5).¹⁴

¹¹ G. J. O'Malley, M. O. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1131 (1987).

¹² P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. McLay, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6421 (1989).

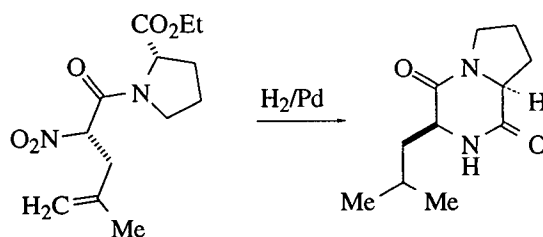
¹³ D. E. Nitecki, B. Halpern, J. W. Westley, *J. Org. Chem.*, **33**, 864 (1968).

¹⁴ P. K. Subramanian, D. M. Kalvin, K. Ramalingan, R. W. Woodard, *J. Org. Chem.*, **54**, 270 (1989).



Esquema 2.5

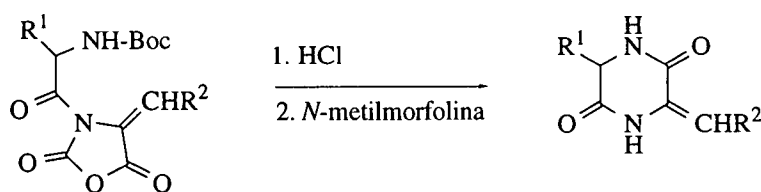
Como alternativa a los métodos de desprotección comentados, el grupo amino implicado en la ciclación puede generarse por reducción de un grupo nitro.¹⁵



Esquema 2.6

2.1.2. A partir de otros derivados de dipéptidos y aminoácidos.

Además de los ésteres de dipéptidos, se han empleado otros precursores en los que el nitrógeno *N*-terminal está protegido y el grupo carbonilo *C*-terminal activado como anhídrido mixto, de forma que la eliminación del grupo protector conduce a la ciclación inmediata.¹⁶

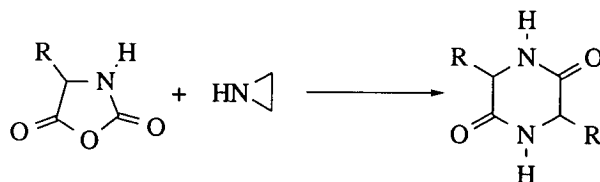


Esquema 2.7

¹⁵ S. G. Manjunatha, S. Rajappa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 372 (1991).

¹⁶ C. Shin, Y. Yonezawa, K. Okawa, *Heterocycles*, **26**, 2087 (1987).

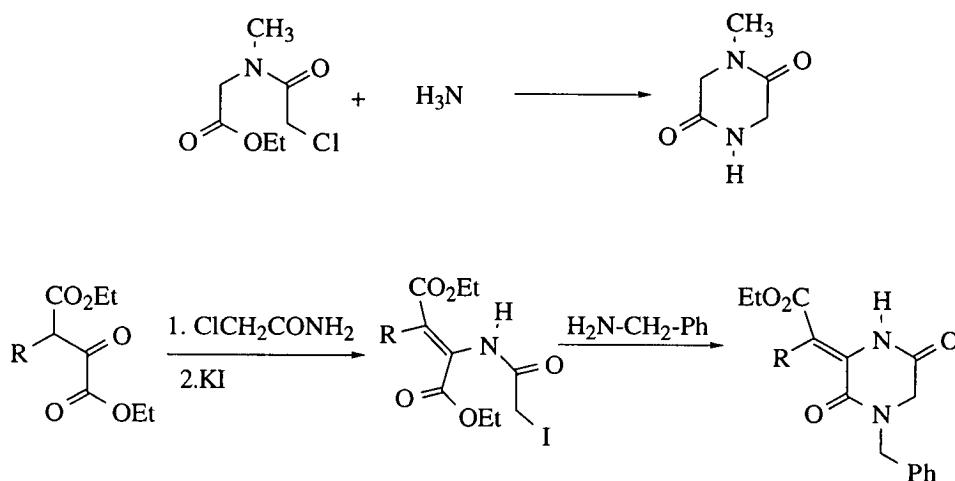
Las 2,5-piperazinadionas simétricas pueden obtenerse por tratamiento de los correspondientes anhídridos de Leuchs (oxazolidina-2,5-dionas) con aziridina (Esquema 2.8).¹⁷



Esquema 2.8

2.1.3. A partir de α -haloacilderivados de ésteres de aminoácidos.

Este método se ha empleado para preparar 1-metil-2,5-piperazinadiona por tratamiento del *N*-cloroacetilsarcosinato de etilo con amoníaco¹⁸ y diferentes 3-alkilideno-2,5-piperazinadionas (Esquema 2.9).¹⁹ Se obtienen mejores rendimientos por ciclación de los correspondientes iododerivados (Esquema 2.9).²⁰



Esquema 2.9

Una variación muy interesante de este método es la descrita por Williams para obtener monoalcoxipiperazinadionas por condensación en medio básico de derivados de dicloroacetilglicinamida con alcoholes. Los monoésteres de piperazinadiona así obtenidos son

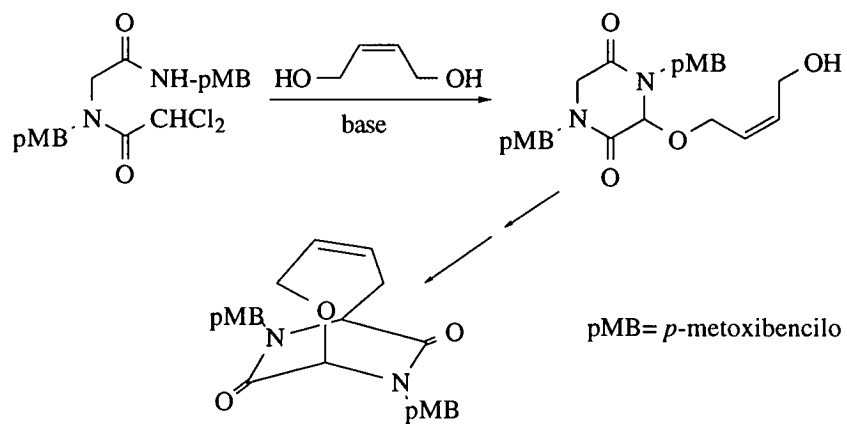
¹⁷ P. Rosenmund, K. Kaiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **9**, 162 (1970).

¹⁸ T. D. Harris, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 423 (1981).

¹⁹ C. Shin, M. Hayakawa, T. Suzuki, A. Ohtsuka, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 550 (1978).

²⁰ C. Shin, Y. Nakajima, Y. Sato, *Heterocycl.*, **23**, 2217 (1985).

precursores clave para una nueva reacción de ciclación intramolecular que conduce a piperazinadionas bicíclicas.²¹



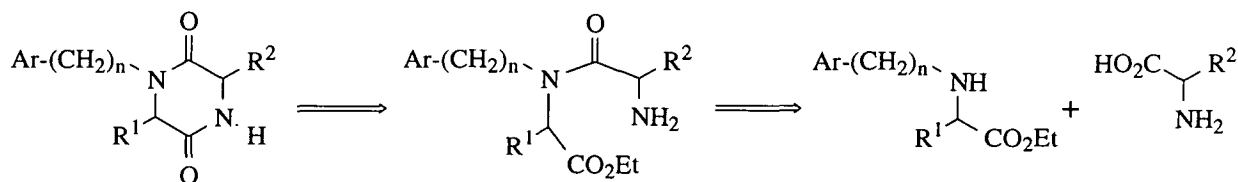
Esquema 2.10

²¹ R. M. Williams, A. Kwast, *J. Org. Chem.*, **53**, 5785 (1988).

2.2. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 1-ARILALQUIL-2,5-PIPERAZINADIONA.

Teniendo en cuenta los métodos descritos en el apartado anterior para la obtención de 2,5-piperazinadionas, hemos elegido el de ciclación de ésteres de dipéptidos, ya que esta estrategia permite el control de la estereoquímica y la variación de sustituyentes en función de los aminoácidos empleados para obtener el dipéptido.

La síntesis de los ésteres dipeptídicos precursores puede realizarse aplicando las estrategias generales de síntesis de péptidos a aminoácidos con un sustituyente arilalquilo sobre el nitrógeno, según se indica en el siguiente esquema:



Esquema 2.11

Por tanto, la síntesis de 1-arylalkyl-2,5-piperazinadionas requiere los siguientes pasos:

- 2.2.1. Obtención de *N*-(arylalkyl)ésteres de aminoácidos.
- 2.2.2. Obtención de ésteres de dipéptidos.
- 2.2.3. Ciclación de ésteres de dipéptidos.

2.2.1. Síntesis de *N*-arilalquil ésteres de aminoácidos.

Los derivados de glicina *N*-alquilados constituyen los monómeros de un grupo de peptidomiméticos denominados peptoides y retropeptoides (Fig. 2.2), que provienen del desplazamiento de las cadenas en α de cada aminoácido a los átomos de nitrógeno correspondientes.^{22,23}

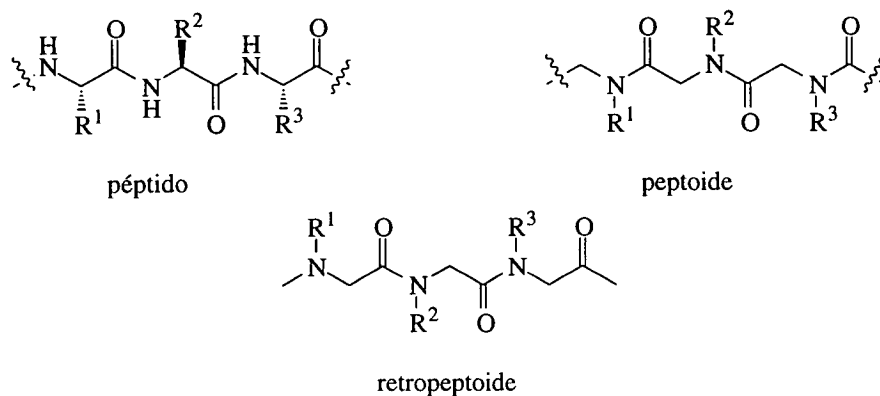
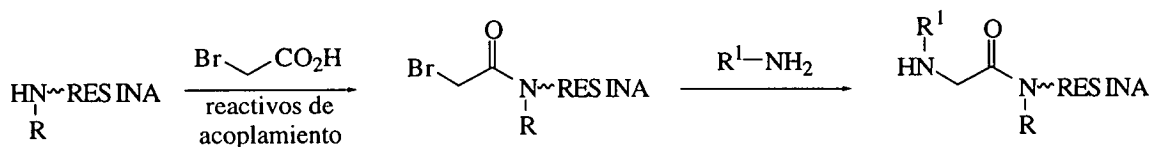


Fig. 2.2

Constituyen un esqueleto aciral y flexible, con las cadenas laterales del péptido espaciadas a intervalos comparables a los del polímero natural, lo que posibilita el reconocimiento molecular. Muestran mayor estabilidad metabólica y son más lipófilos que los péptidos originales, por lo que, si mantienen la actividad biológica del péptido, pueden ser útiles como fármacos.

Se han utilizado dos estrategias para la síntesis de peptoides y retropeptoides que proceden ambas desde el extremo *C*-terminal al *N*-terminal:

a) Método del submonómero: el péptido se va sintetizando por sucesivas reacciones de acilación con un α -haloácido y desplazamiento nucleófilo del halógeno por una amina portadora de la cadena lateral.



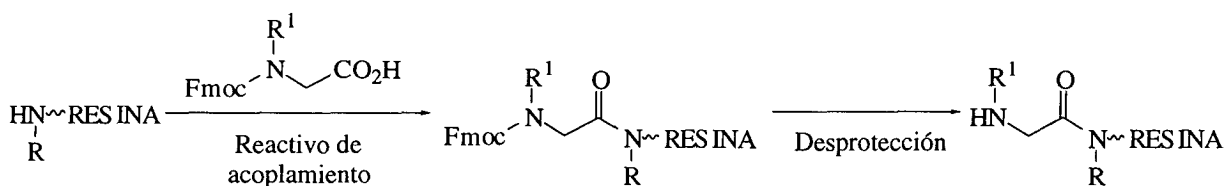
Esquema 2.12

²² R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9367 (1992).

²³ H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 543 (1993).

Este método resulta muy atractivo porque no requiere la síntesis previa de los monómeros individuales para construir el peptido y, en principio, puede emplearse cualquier amina. Sin embargo, tiene el inconveniente de que no permite determinar la extensión en que tienen lugar las reacciones, lo que es esencial para la preparación de peptoides de gran tamaño con una pureza razonable.

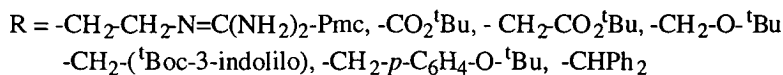
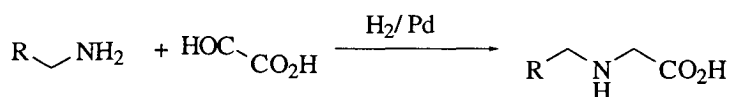
b) Método del monómero: se parte de derivados de glicina *N*-sustituidos y protegidos como Fmoc (fluorenilmetiloxicarbonilo), y los enlaces peptídicos se forman utilizando las estrategias generales de síntesis de péptidos en fase sólida o en solución.



Esquema 2.13

Se han empleado varios métodos para obtener los aminoácidos *N*-alquilados:

1. Aminación reductora en presencia de hidrógeno/paladio del ácido glioxílico con diferentes aminas portadoras de una cadena lateral funcionalizada y convenientemente protegida.²²



Esquema 2.14

Con mayor frecuencia se está utilizando la aminación reductora de aldehídos o cetonas portadores de la cadena lateral con glicina o sus derivados en presencia de triacetoxiborohidruro sódico²⁴ o cianoborohidruro sódico.²⁵

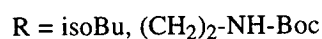
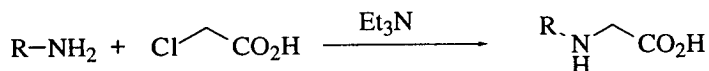
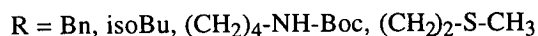
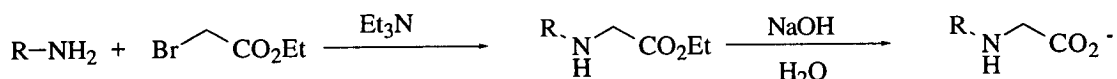


Esquema 2.15

²⁴ A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, **61**, 3849 (1996).

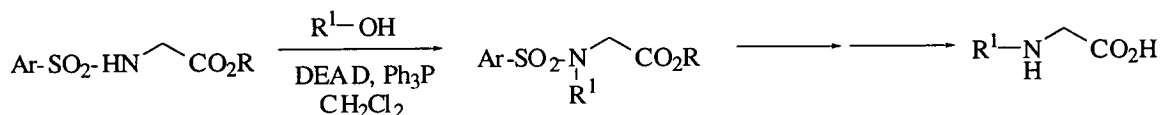
²⁵ A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, G. C. Look, D. A. Campbell, *J. Org. Chem.*, **61**, 6720 (1996).

2. Alquilación de aminas portadoras de la cadena lateral con ácidos bromo- o cloroacéticos o sus ésteres (Esquema 2.16).^{22,26}



Esquema 2.16

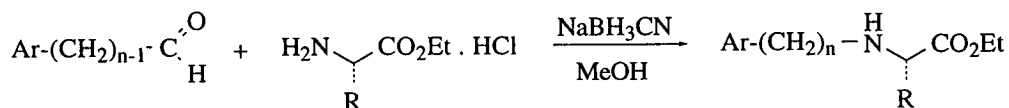
3. Alquilación de sulfonamidas con alcoholes por reacción de Mitsunobu, seguido de desprotección.^{27,28}



Esquema 2.17

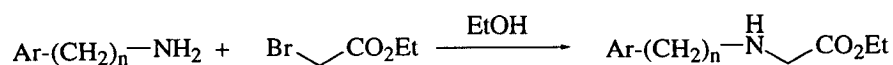
Los *N*-arilalquilderivados de α -aminoésteres utilizados en este trabajo se relacionan en la tabla 2.1. Teniendo en cuenta los antecedentes comentados, su síntesis se ha llevado a cabo utilizando alguna de las estrategias que se indican a continuación:

a) aminación reductora de un aldehído portador de la cadena lateral con α -aminoésteres.



Esquema 2.18

b) alquilación con bromacetato de etilo de una amina portadora de la cadena lateral.



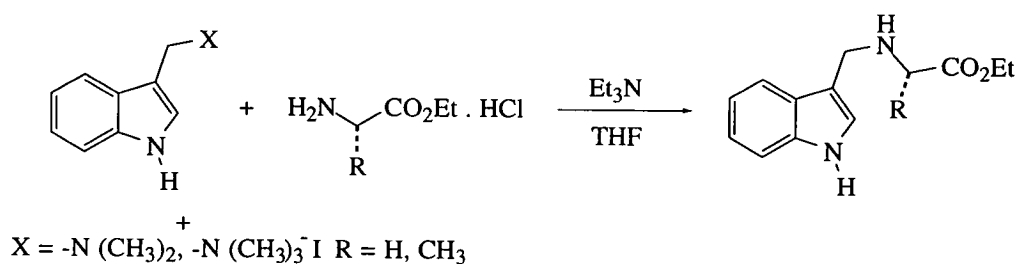
Esquema 2.19

²⁶ J. A. W. Kruijtzter, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6969 (1995).

²⁷ K. Wisniewski, A. Kolodziejczyk, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 483 (1997).

²⁸ J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1243 (1998).

c) alquilación con 3-dimetilaminometilindol (gramina) o con su sal de amonio cuaternario de los ésteres etílicos de glicina y L-alanina.



Esquema 2.20

Tabla 2.1. Síntesis de *N*-arilalquil- α -aminoácidos

Compuesto	Ar	n	R	Método	(rto %)
1	Ph	1	H	a	53
				b	39
2	Ph	2	H	a	51
				b	45
3	Ph	3	H	b	79
4	4-MeO-Ph	1	H	a	53
				b	30
5	3,4-(MeO) ₂ Ph	1	H	a	
6	3,4-(MeO) ₂ Ph	2	H	b	46
7	2-naftilo	1	H	b	93
8	3-indolilo	1	H	a	51
				c ¹	55
				c ²	38
9	3-indolilo	2	H	b	48
10	3-indolilo	1	CH ₃	a	71
				c ²	48

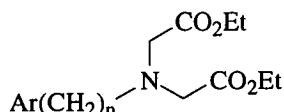
c¹ empleando yoduro de trimetil, 3-indolilmetilamonio.

c² empleando 3-dimetilaminometilindol.

Las estrategias a y b han sido las más utilizadas por la fácil disponibilidad de los aldehídos y aminas apropiados portadores de la cadena lateral. La comparación de ambos métodos aconseja el empleo de la aminación reductora (método a) de aldehídos con hidrocloreuro

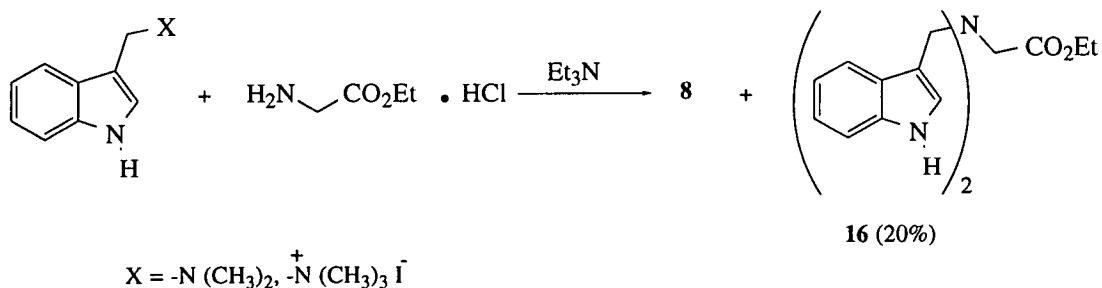
de glicinato de etilo en presencia de cianoborohidruro sódico, ya que los rendimientos son mejores y es más fácil la purificación del producto final. La alquilación de aminas con bromacetato de etilo (método b) presenta el inconveniente de la formación en cantidades variables (15-39 %) de los productos dialquilados **11-15** y **17**, incluso empleando exceso de amina (2,5:1). Estos compuestos pueden separarse por cromatografía en columna.

Tabla 2.2. Productos de dialquilación.



Compuesto	Ar	n	Método	(rto %)
11	Ph	1	b	39
12	Ph	2	b	15
13	Ph	3	b	15
14	4-MeO-Ph	1	b	30
15	3,4-(MeO) ₂ Ph	2	b	20
17	3-indolilo	2	b	15

El método c se ha utilizado para obtener los derivados **8** y **10** con el sustituyente 3-indolilmetilo sobre el nitrógeno. La alquilación del hidrocloreto de glicinato de etilo, tanto con ioduro de 3-indolilmetiltrimetilamonio como con dimetilaminometilindol, condujo al compuesto **8** junto con un 20 %, en ambos casos, del producto de dialquilación **16**.



Esquema 2.21

Las reacciones análogas con el clorhidrato del L-alaninato de etilo requirieron tiempos de reacción más largos, y en ningún caso se detectó producto de dialquilación análogo a **16**. Estas dos circunstancias pueden derivar del impedimento estérico que supone el metilo en la posición α del nitrógeno nucleófilo.

Con excepción de los compuestos **1** (que es comercial), **4**²⁹ y **6**,³⁰ los derivados de glicinato de etilo *N*-sustituídos no han sido descritos en la bibliografía. Hay que mencionar, que ante la supuesta inestabilidad de la *N*-3-indolilmetilglicina, se utilizó su homólogo *N*-3-indoliletilglicina para la síntesis de peptoides por el método del monómero.²² Nosotros hemos trabajado con los ésteres de ambos (compuestos **8** y **9**) y no se ha detectado descomposición tras periodos largos de almacenamiento a temperatura ambiente.

Los compuestos **1-10** se obtuvieron en la mayor parte de los casos como aceites, y fueron identificados por sus datos analíticos y espectroscópicos. En los espectros de ¹H-RMN (Fig. 2.3), los hidrógenos metilénicos de glicina de los compuestos **1-9** resuenan alrededor de 3,4 ppm, mientras que en el compuesto **10** se observa un cuartete en la misma zona acompañado del doblete del metilo a 1,34 ppm (los datos más relevantes de sus espectros de ¹³C-RMN se muestran en la Fig. 2.4).

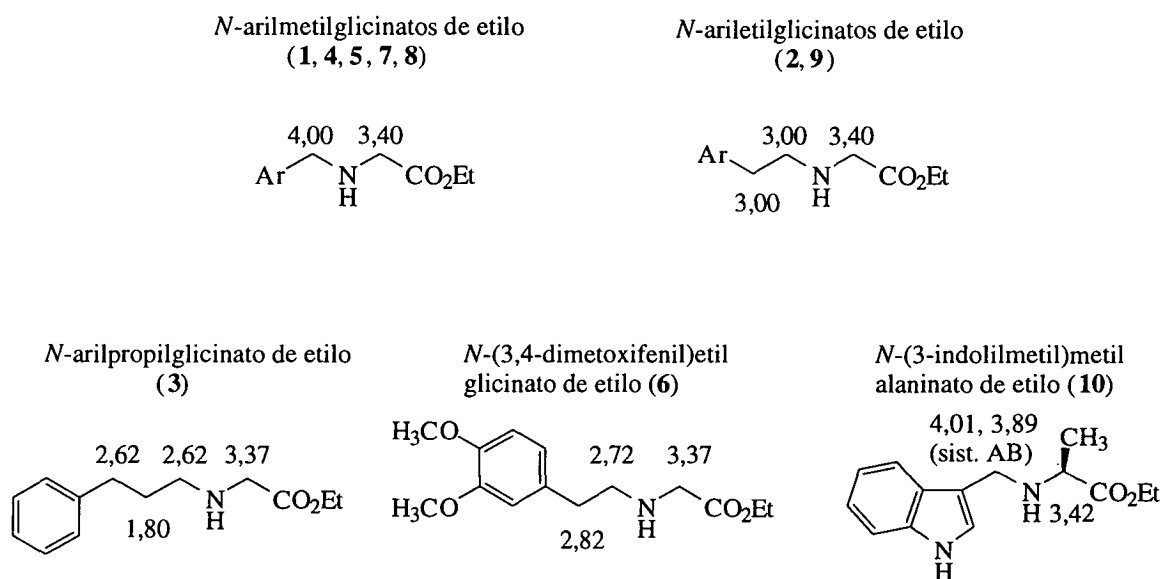
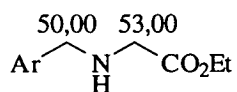


Figura 2.3. Datos de ¹H-RMN de los compuestos **1-10** (CDCl₃, δ en ppm).

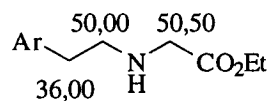
²⁹ M. T. Bartolomé, Memoria de Licenciatura titulada "Estudio de reactividad de 4(*S*)-4-metil-2-*p*-metoxibencil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona y derivados", 81 (1997).

³⁰ J. W. Skiles, V. Fuchs, C. Miao, R. Sorcek, K. G. Grozinger, S. C. Mauldin, J. Vitous, P. W. Mui, S. Jacober, G. Chow, M. Matteo, M. Skoog, S. M. Weldon, G. Possanza, J. Keirns, G. Letts, A. R. Rosenthal, *J. Med. Chem.*, **35**, 641 (1992).

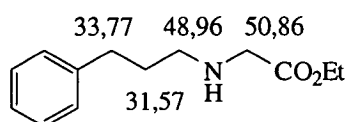
N-arilmetilglicinatos de etilo
(1, 4, 5, 7)



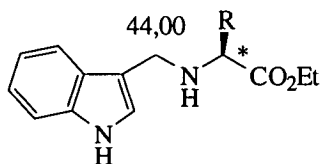
N-ariletilglicinatos de etilo
(2, 6)



N-fenilpropilglicinato de etilo
(3)



N-(3-indolilmetil)
aminoéster de etilo (8 y 10)



* si R = H, δ = 49,84
si R = CH₃, δ = 56,19

N-(3-indoliletil)
glicinato de etilo (9)

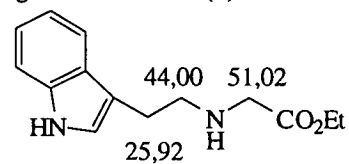


Figura 2.4. Datos de ¹³C-RMN de los compuestos 1-10 (CDCl₃, δ en ppm)

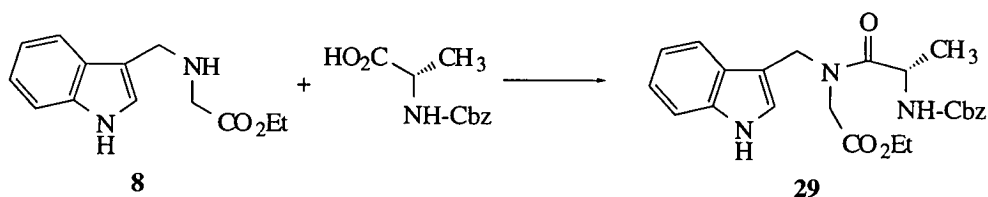
2.2.2. Síntesis de dipéptidos con sustituyente *N*-arilalquilo.

La síntesis de ésteres de dipéptidos se ha realizado por formación de un enlace peptídico entre los *N*-arilalquilaminoésteres **1-10** y los aminoácidos glicina, L- y D-alanina, L-valina, (\pm) valina o L-fenilalanina protegidos como Cbz (benciloxycarbonilo) o Boc (terbutiloxycarbonilo) utilizando las técnicas desarrolladas para la síntesis de péptidos en disolución.

Inicialmente estudiamos la reacción del *N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** con Cbz-L-alanina para optimizar las condiciones de reacción.

Así, en presencia de trietilamina, la Cbz-L-alanina reaccionó con cloroformiato de etilo para dar un anhídrido mixto, que por adición de **8** condujo al dipéptido **29** con un rendimiento del 48 %. El compuesto **29** se obtuvo también con un rendimiento similar (50%), empleando dicitohexilcarbodiimida (DCC) como reactivo de acoplamiento (Esquema 2.23).

Mejores resultados se obtuvieron empleando como reactivo de acoplamiento el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC),³¹ un análogo de DCC que simplifica mucho el aislamiento de los dipéptidos porque origina como producto secundario un derivado de urea que puede eliminarse por lavado con agua ácida (Esquema 2.23), con lo que obtuvimos el dipéptido **29** más puro y con mejor rendimiento (85%).

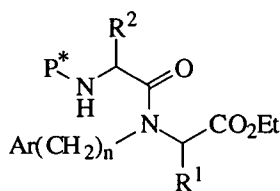


condiciones	Rto., %
ClCO ₂ Et, Et ₃ N, Cl ₃ CH	48
DCC, Cl ₂ CH ₂	50
EDC, Cl ₂ CH ₂	85

Esquema 2.23

Estas últimas condiciones de reacción se hicieron extensivas a las reacciones de acoplamiento de los otros *N*-arilalquilaminoésteres **1-10** con diferentes Cbz- o Boc-aminoácidos, para originar los dipéptidos **18-40** con buenos rendimientos (Tabla 2.3).

³¹ J. C. Sheehan, S. L. Ledis, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 875 (1973).

Tabla 2.3. Síntesis de *N'*-(Cbz) o *N'*-(^tBoc)aminoacil-*N*-arilalquil- α -aminoésteres

Comp	Ar	n	R ¹	R ²	P*	rto (%)	% rotámeros
18	Ph	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	69	60/40
19	Ph	2	H	H	Cbz	73	78/22
20	Ph	2	H	H	^t Boc	90	56/44
21	Ph	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	82	52/48
22	Ph	2	H	CH ₃ (<i>R</i>)	^t Boc	80	51/49
23	Ph	2	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	^t Boc	85	75/25
24	Ph	3	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	77	74/26
25	4(MeO)Ph	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	75	60/40
26	3,4(MeO) ₂ Ph	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	87	62/38
27	3,4(MeO) ₂ Ph	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	73	61/39
28	2-naftil	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	90	62/38
29	3-indolil	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	Cbz	65	58/42
30	3-indolil	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	^t Boc	65	59/41
31	3-indolil	1	H	CH ₃ (<i>R</i>)	Cbz	67	62/38
32	3-indolil	1	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	Cbz	73	67/33
33	3-indolil	1	H	CH(CH ₃) ₂ (\pm)	Cbz	73	67/33
34	3-indolil	1	H	CH ₂ Ph(<i>S</i>)	Cbz	63	60/40
35	3-indolil	2	H	H	Cbz	79	61/39
36	3-indolil	2	H	H	^t Boc	89	60/40
37	3-indolil	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	Cbz	67	75/25
38	3-indolil	2	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	^t Boc	84	77/23
39	3-indolil	1	CH ₃ (<i>S</i>)	H	Cbz	75	83/17
40	3-indolil	1	CH ₃ (<i>S</i>)	CH ₃ (<i>S</i>)	Cbz	82	85/15

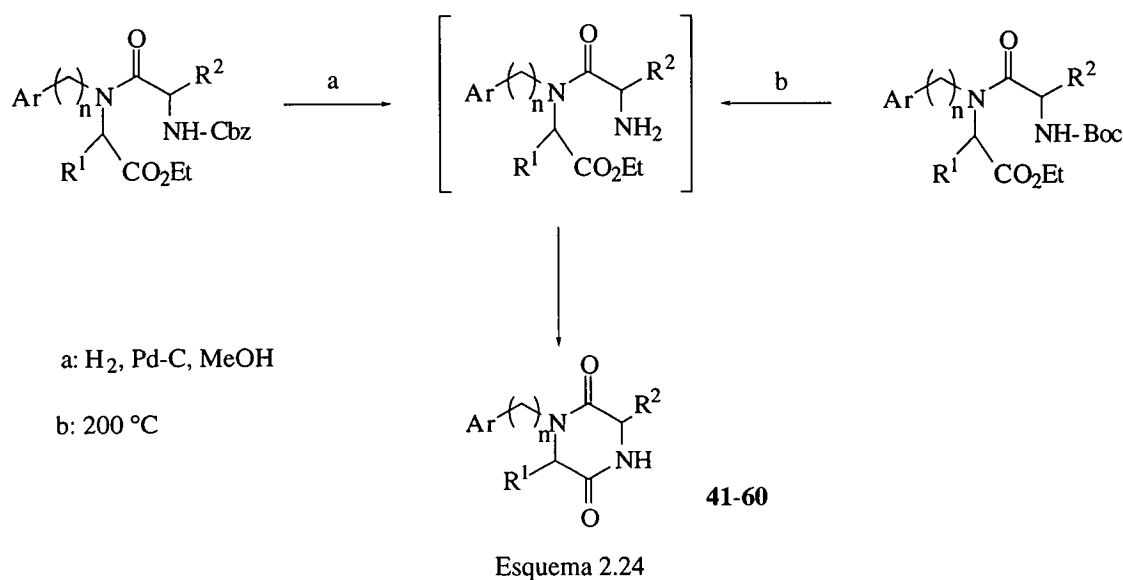
* Grupo protector: Cbz= benciloxycarbonilo; ^tBoc= *tert*-butoxicarbonilo.

La duplicidad de algunas señales en los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los compuestos **18-40**, indicaba la presencia de dos rotámeros de amida. Los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) permitieron determinar la proporción relativa de los dos rotámeros, comparando las integrales de las señales para un mismo hidrógeno de los dos isómeros. Para ello, hemos tenido en cuenta la señal del NH del grupo carbamato (δ 5,7-6,2 ppm) en todos los compuestos, y además, las correspondientes al NH del indol (δ 8,5-9,0 ppm) y al hidrógeno de la posición 4 del anillo aromático (δ 7,4-7,7 ppm) en los compuestos **29-38**.

Hay que destacar que en los dipéptidos derivados de *N*-(3-indolilmetil)-*L*-alaninato de etilo **39** y **40**, es mayor la diferencia de poblaciones de ambos confórmeros, como era de esperar de la mayor diferencia de energía entre los isómeros que impone el grupo metilo de alanina.

2.2.3. Desprotección y ciclación de los ésteres de dipéptidos: Obtención de 2,5-piperazinadionas.

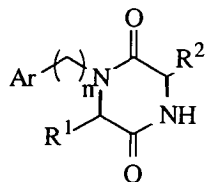
La desprotección del grupo amino necesaria para la ciclación de los ésteres de dipéptidos se realizó por hidrogenólisis (10 % Pd-C, MeOH, método a) de los Cbz-dipéptidos o por pirólisis (200 °C, método b) de los Boc-dipéptidos (Esquema 2.24). La ciclación de los aminoésteres resultantes de ambos métodos ocurrió espontáneamente, aislándose directamente las piperazinadionas correspondientes con buenos rendimientos (Tabla 2.4).



Los compuestos **41-60** fueron caracterizados por sus datos analíticos y espectroscópicos. En los espectros infrarrojo destacan las bandas de tensión del grupo NH de lactama a 3400-3255 cm⁻¹ y las de los grupos carbonilos se encuentran entre 1690 y 1640 cm⁻¹.

Los datos más representativos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos **41-60** se muestran en las tablas 2.5 y 2.6 respectivamente. La asignación de señales se ha realizado correlacionando unos compuestos con otros.

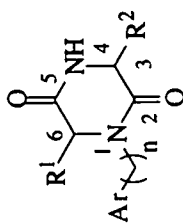
En la zona aromática de los espectros de ¹H-RMN se observan las señales de los sustituyentes arilo con la multiplicidad esperada: un multiplete centrado a 7,2 ppm para los fenilos de **41-46**, el sistema AA'BB' del *p*-metoxifenilo de **47**, el sistema ABC del 3,4-dimetoxifenilo de **48** y **49**, dos multipletes de 3H y un singlete de 1H del sustituyente 2-naftilo de **50**, y el sistema ABCD junto con los singletes del protón C2-H y el NH del anillo de indol de los compuestos **51-60**.

Tabla 2.4. Síntesis de *N*-(arilalquil)piperazina-2,5-dionas

Compuesto	Ar	n	R ¹	R ²	Método* (rto %)
41	Ph	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (81)
42	Ph	2	H	H	a (99) b (80)
43	Ph	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (80)
44	Ph	2	H	CH ₃ (<i>R</i>)	b (78)
45	Ph	2	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	b (83)
46	Ph	3	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (78)
47	4-(MeO)Ph	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (82)
48	3,4-(MeO) ₂ Ph	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (79)
49	3,4-(MeO) ₂ Ph	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (59)
50	2-naftil	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	b (79)
51	3-indolil	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	a (91) b (82)
52	3-indolil	1	H	CH ₃ (<i>R</i>)	a (52)
53	3indolil	1	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	a (93)
54	3-indolil	1	H	CH(CH ₃) ₂ (±)	a (90)
55	3-indolil	1	H	CH ₂ Ph (<i>S</i>)	a (91)
56	3-indolil	2	H	H	a (67) b (85)
57	3-indolil	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	a (40)
58	3-indolil	2	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	b (80)
59	3-indolil	1	CH ₃ (<i>S</i>)	H	a (97)
60	3-indolil	1	CH ₃ (<i>S</i>)	CH ₃ (<i>S</i>)	a (95)

*a - Desprotección por hidrogenolisis (10 % Pd-C, MeOH).

b - Desprotección por pirolisis (200 °C).

Tabla. 2.5. Datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), de los compuestos 41-60.

Comp.	H(3)	H(4)	H(6)	N-CH ₂ '	CH ₂ ''	CH ₂ '''	R ¹	R ²
41	4,10 (c, J = 7,0 Hz)	6,66 (s)	3,82 (s)	4,57 (s)	--	--	--	1,48 (d, J = 7,0 Hz)
42	3,97 (s)	6,13 (s)	3,77 (s)	3,61 (t, J = 7,1 Hz)	2,88 (t, J = 7,6 Hz)	--	--	--
43	4,00 (c, J = 7,0 Hz)	6,13 (s)	3,79-3,45 (m)	3,79-3,45 (m)	2,86 (t, J = 7,2 Hz)	--	--	1,39 (d, J = 7,0 Hz)
44	4,00 (c, J = 7,0 Hz)	6,80 (s)	3,79-3,45 (m)	3,79-3,45 (m)	2,86 (t, J = 7,2 Hz)	--	--	1,40 (d, J = 7,0 Hz)
45	3,91-3,65 (m)	6,68 (s)	3,91, 3,65 (m)	3,91-3,65 (m, 1H) 3,42 (m, 1H)	2,87 (t, J = 7,3 Hz)	--	--	a
46	4,01 (c, J = 7,0 Hz)	7,46 (s)	3,87 (s)	3,39 (t, J = 7,6 Hz)	1,93-1,91 (m)	2,60 (t, J = 7,5 Hz)	--	1,41 (d, J = 7,0 Hz)
47	4,10 (c, J = 7,0 Hz)	6,62 (s)	3,80 (s)	4,50 (s)	--	--	--	1,49 (d, J = 7,0 Hz)
48	4,12 (c, J = 7,0 Hz)	7,06 (s)	3,81 (s)	4,50 (s)	--	--	--	1,49 (d, J = 7,0 Hz)
49	4,01 (c, J = 7,1 Hz)	6,99 (s)	3,72 (s)	3,69-3,49 (m)	2,84 (t, J = 7,3 Hz)	--	--	1,40 (d, J = 7,1 Hz)
50	4,12 (c, J = 7,0 Hz)	7,21 (s)	3,84 (s)	4,75 y 4,69 (AB, J = 15,3 Hz)	--	--	--	1,48 (d, J = 7,0 Hz)

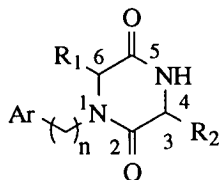
a) 2,32 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,95 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH(CH₃)₂); 0,80 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂).

Tabla. 2.5. Datos espectroscópicos de ¹H-RMN (CDCl₃), de los compuestos 41-60 (cont.).

Comp.	H(3)	H(4)	H(6)	N-CH ₂ '	CH ₂ ''	CH ₂ '''	R1	R2
51	4,09 (c, J = 7,0 Hz)	6,18 (s)	3,83 (s)	4,79 y 4,76 (AB, J = 15,3 Hz)	--	--	--	1,52 (d, J = 7,0 Hz)
52	4,09 (c, J = 7,0 Hz)	6,04 (s)	3,82 (s)	4,80 y 4,77 (AB, J = 15,3 Hz)	--	--	--	1,52 (d, J = 7,0 Hz)
53	3,93 (d, J = 7,6 Hz)	6,15 (s)	3,85 (s)	4,90 y 4,71 (AB, J = 14,5 Hz)	--	--	--	b
54	3,93 (d, J = 7,6 Hz)	6,15 (s)	3,85 (s)	4,89 y 4,71 (AB, J = 14,5 Hz)	--	--	--	b
55	4,30 (m)	5,82 (s)	3,58 y 3,07 (AB, J = 22,7 Hz)	4,71 y 4,66 (AB, J = 14,5 Hz)	--	--	--	c
56*	3,87 (s)	8,24 (s)	3,78 (s)	3,53 (t, J = 7,5 Hz)	2,89 (t, J = 7,1 Hz)	--	--	--
57*	3,90-3,87 (m)	8,24 (s)	3,90-3,87 (m)	3,53 (t, J = 7,3 Hz)	2,89 (t, J = 7,8 Hz)	--	--	1,26 (d, J = 7,0 Hz)
58	3,98-3,50 (m)	6,86 (s)	3,98-3,50 (m)	3,98-3,50 (m)	3,05 (t, J = 6,8 Hz)	--	--	d
59	4,02-3,86 (m)	6,18 (s)	4,02-3,86 (m)	5,37 y 4,21 (AB, J = 14,9 Hz)	--	--	1,39 (d, J = 7,1 Hz)	--
60	4,11 (c, J = 7,0 Hz)	6,18 (s)	3,92 (c, J = 7,0 Hz)	5,56 y 4,08 (AB, J = 14,8 Hz)	--	--	1,55 (d, J = 7,0 Hz)	1,53 (d, J = 7,0 Hz)

b) 2,47 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,00 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH(CH₃)₂); 0,82 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂); c) 7,25, 7,08 (m, 5H aromáticos), 3,19 y 3,07 (AB, 2H, J = 13,7 Hz, CH₂-Ph); d) 2,38 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,98 (d, 3H, J = 7,0 Hz, CH(CH₃)₂); 0,82 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

* Muestras registradas en DMSO-d₆.

Tabla 2.6. Datos característicos ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los compuestos 41-60

Comp.	C(2)	C(3)	C(5)	C(6)	N-CH ₂ '	CH ₂ ''	CH ₂ '''	R ¹	R ²
41	166,78	51,19	165,98	49,80	49,14	--	--	--	20,30
42	167,00	50,43	165,00	45,28	48,51	36,27	--	--	--
43	166,73	51,12	166,50	50,71	48,53	33,27	--	--	20,04
44	166,72	51,12	166,19	50,72	48,53	33,27	--	--	20,06
45	165,82	60,76	165,26	49,98	48,18	33,08	--	--	a
46	166,74	51,12	166,18	49,84	46,37	28,23	33,07	--	20,00
47	166,44	50,98	165,07	48,71	48,99	--	--	--	20,07
48	166,73	51,19	166,19	48,93	49,63	--	--	--	20,31
49	166,59	51,06	166,07	48,93	50,58	32,79	--	--	19,96
50	166,81	51,17	165,99	49,70	48,90	--	--	--	19,95
51	166,21	51,15	166,17	48,43	40,85	--	--	--	20,22
52	166,21	51,15	166,17	48,43	40,85	--	--	--	20,22
53	166,30	60,97	165,25	48,27	40,81	--	--	--	b
54	166,30	60,97	165,25	48,27	40,81	--	--	--	b
55	166,21	56,47	164,85	40,59	47,82	--	--	--	c
56*	165,87	49,89	164,15	46,45	44,70	22,60	--	--	--
57*	168,57	51,80	167,35	48,91	51,68	24,16	--	--	21,05
58	166,20	60,89	165,29	47,28	49,91	32,75	--	--	d
59	169,34	45,00	166,40	54,20	40,81	--	--	17,55	--
60	169,34	51,79	166,40	53,45	40,81	--	--	19,14	22,48

a) 32,77 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18,77 y 16,08 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); b) 33,04 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18,99 y 16,14 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); c) 37,11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$); d) 22,72 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 18,70 y 16,05 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

* Muestras registradas en DMSO-d_6 .

Las señales de los hidrógenos C(3)-H y C(6)-H de los anillos de piperazinadiona de los compuestos **41-60** muestran las multiplicidades que cabría esperar según los sustituyentes R¹ y R², y se observan alrededor de 4 y 3,8 ppm respectivamente.

En cuanto a la cadena alquílica que une ambos anillos, en los arilmetilderivados los hidrógenos diastereotópicos del metileno son casi equivalentes, observándose como un singlete hacia 4,5–4,8 ppm, excepto en los compuestos **59** y **60** en los que el metilo de la posición C(6) hace que resuenen como dobletes y tengan desplazamientos químicos muy diferentes, alrededor de 5,40 y 4,15 ppm. En los ariletilderivados **42-45**, **49** y **56-58**, los protones del grupo CH₂-N no son equivalentes por efecto sobre solo uno de ellos del grupo carbonilo en C(2) de la piperazinadiona, y resuenan como multipletes de 1H hacia 3,80 y 3,45 ppm, mientras que los hidrogenos de la posición vecina al anillo aromático se observan como un triplete de 2H a 3,05-2,85 ppm. En el caso del compuesto **46**, las señales de la cadena trimetilénica se observan como dos tripletes a 3,40 (CH₂'-N) y 2,60 (Ar-CH₂"') y un multiplete a 1,90 (CH₂''') ppm.

En los espectros de ¹³C-RMN se observan las señales que cabría esperar para las estructuras propuestas.

Con objeto de comprobar la pureza enantiomérica de estos compuestos, se hicieron algunos experimentos de ¹H-RMN con reactivos de desplazamiento. Así, a muestras de los compuestos enantiómeros **51** (2 mg) y **52** (2 mg), y a una mezcla equimolecular (2 mg) de ambos en CDCl₃, se les añadió Eu[hfc]₃ (tris[(3-heptafluoropropilhidroximetileno) (+) canforato] de europio) (4 mg). Los espectros obtenidos se reproducen en la Fig. 2.5. En ellos cabe destacar las diferencias observadas en la zona aromática (protones indólicos, parte izquierda de la figura), y en el metilo en C(4) (que se señala con una flecha, en la parte derecha de dicha figura). En cada espectro no se observan las señales correspondientes al otro enantiómero, mientras que el espectro de la mezcla de ambos enantiómeros posee dichas señales duplicadas. El mismo experimento se repitió con la pareja de enantiómeros **43** y **44**, observándose claramente en el espectro de la mezcla los dos dobletes superpuestos correspondientes a los metilos de ambos compuestos, mientras que en los espectros de cada uno tan sólo se observa un doblete (Fig. 2.6). Podemos concluir por tanto, que cada muestra es enantioméricamente pura, y que las reacciones que se han utilizado para su obtención no suponen racemización.

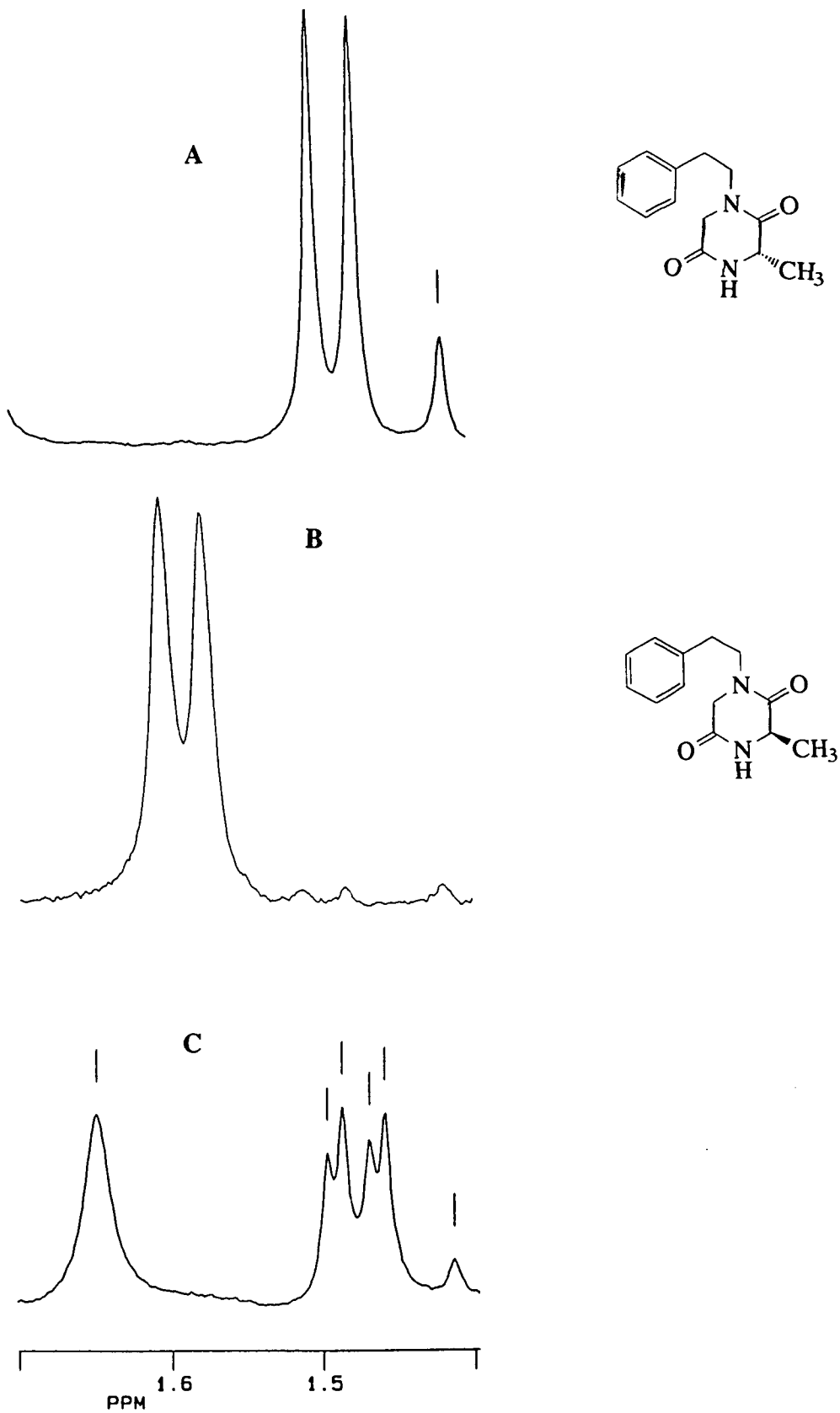


Fig. 2.5. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3), 250 MHz, de $\text{Eu}[\text{hfc}]_3$ y:
 A. Compuesto 43.
 B. Compuesto 44.
 C. Mezcla racémica de 43 y 44.

2. Síntesis de 2,5-piperazinadionas

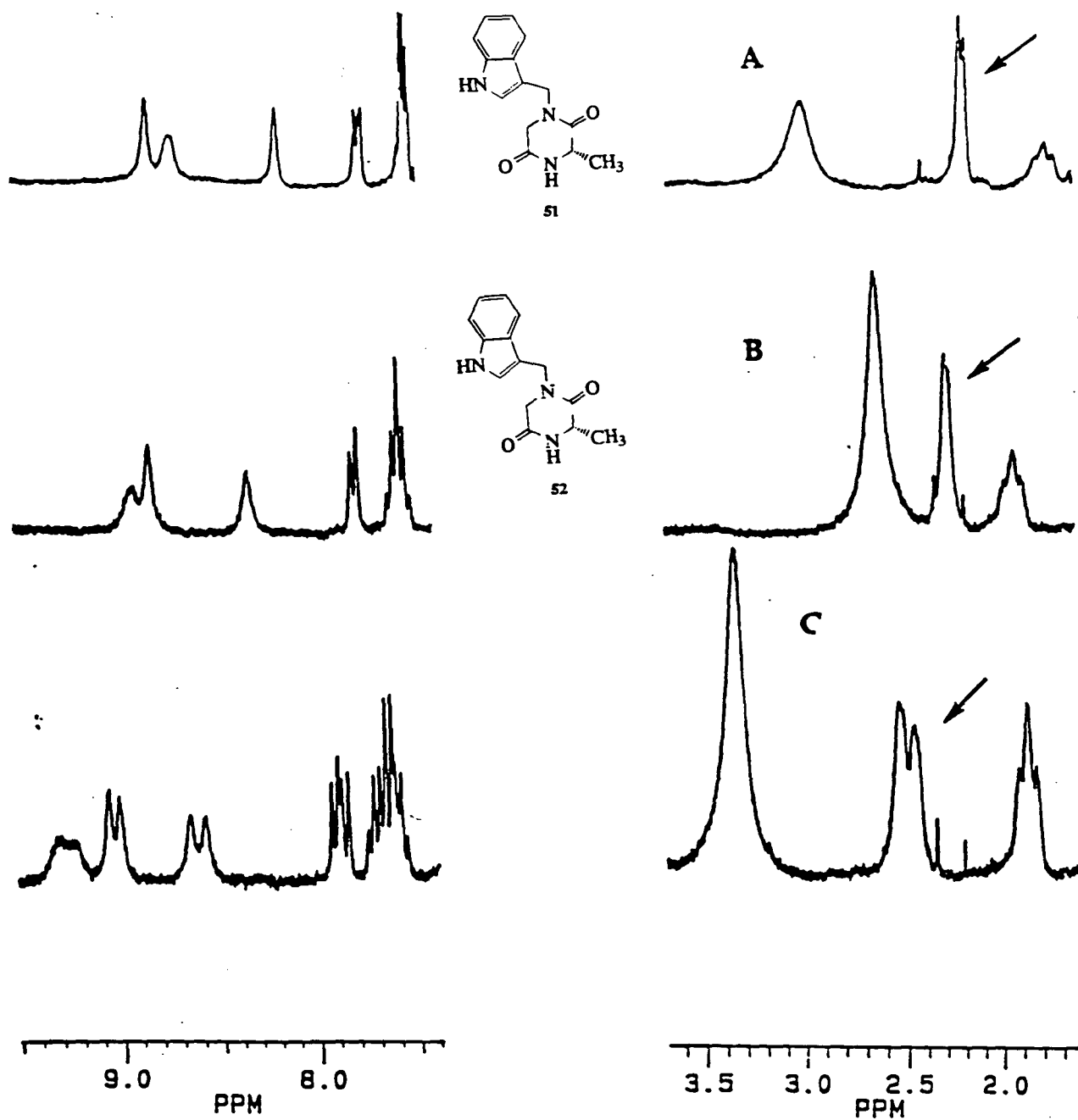


Fig. 2.6. Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃), 250 MHz, de Eu [hfc]₃ y:
A. Compuesto 51.
B. Compuesto 52.
C. Mezcla racémica de 51 y 52.

2.3. BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 2.

- ¹ B. W. Bycroft, A. A. Higton, en R. H. Thomson (ed): *The Chemistry of Natural Products*, capítulo 6. Blackie, (1985).
- ² P. G. Sammes, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **32**, 51 (1975).
- ³ M. J. O. Anteunis, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **87**, 62 (1978).
- ⁴ S. Rajappa, M. V. Natekar, "Piperazine-2,5-diones and related lactim ethers", en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, vol. **57**, 187-289 (1993).
- ⁵ E. Fischer, *Chem. Ber.*, **39**, 2893 (1906).
- ⁶ N. Shimakazi, I. Shima, K. Hemmi, M. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **30**, 1706 (1987).
- ⁷ S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11143 (1994).
- ⁸ P. R. Bernstein, R. D. Krell, D. W. Snyder, Y. K. Yee, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1521 (1985).
- ⁹ K. Suzuki, Y. Sasaki, N. Endo, Y. Mihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 233 (1981).
- ¹⁰ S. Nishiyama, K. Nakamura, Y. Suzuki, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4481 (1986).
- ¹¹ G. J. O'Malley, M. O. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1131 (1987).
- ¹² P. D. Bailey, S. P. Hollinshead, N. R. McLay, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 6421 (1989).
- ¹³ D. E. Nitecki, B. Halpern, J. W. Westley, *J. Org. Chem.*, **33**, 864 (1968).
- ¹⁴ P. K. Subramanian, D. M. Kalvin, K. Ramalingan, R. W. Woodard, *J. Org. Chem.*, **54**, 270 (1989).
- ¹⁵ S. G. Manjunatha, S. Rajappa, *J. C. S. Chem. Commun.*, 372 (1991).
- ¹⁶ C. Shin, Y. Yonezawa, K. Okawa, *Heterocycles*, **26**, 2087 (1987).
- ¹⁷ P. Rosenmund, K. Kaiser, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **9**, 162 (1970).
- ¹⁸ T. D. Harris, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 423 (1981).
- ¹⁹ C. Shin, M. Hayakawa, T. Suzuki, A. Ohtsuka, J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 550 (1978).
- ²⁰ C. Shin, Y. Nakajima, Y. Sato, *Heterocycl.*, **23**, 2217 (1985).
- ²¹ R. M. Williams, A. Kwast, *J. Org. Chem.*, **53**, 5785 (1988).
- ²² R. J. Simon, R. S. Kania, R. N. Zuckermann, V. D. Huebner, D. A. Jewell, S. Banville, S. Ng, L. Wang, S. Rosenberg, C. K. Marlowe, D. C. Spellmeyer, R. Tan, A. D. Frankel, D. V. Santi, F. E. Cohen, P. A. Bartlett, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 9367 (1992).
- ²³ H. Kessler, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 543 (1993).
- ²⁴ A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, **61**, 3849 (1996).
- ²⁵ A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, G. C. Look, D. A. Campbell, *J. Org. Chem.*, **61**, 6720 (1996).
- ²⁶ J. A. W. Kruijtzter, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6969 (1995).
- ²⁷ K. Wisniewski, A. Kolodziejczyk, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 483 (1997).
- ²⁸ J. F. Reichwein, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1243 (1998).
- ²⁹ M. T. Bartolomé, Memoria de Licenciatura titulada "Estudio de reactividad de 4(S)-4-metil-2-p-metoxibencil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona y derivados", 81 (1997).
- ³⁰ J. W. Skiles, V. Fuchs, C. Miao, R. Sorcek, K. G. Grozinger, S. C. Mauldin, J. Vitous, P. W. Mui, S. Jacober, G. Chow, M. Matteo, M. Skoog, S. M. Weldon, G. Possanza, J. Keirns, G. Letts, A. R. Rosenthal, *J. Med. Chem.*, **35**, 641 (1992).
- ³¹ J. C. Sheehan, S. L. Ledis, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 875 (1973).

**3. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2,4-DIHIDRO-1*H*-
PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA.**

3.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

El sistema de 2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona está presente en algunos metabolitos fúngicos como la gliantripina¹ o las fiscalinas (Fig. 3.1), una nueva familia de inhibidores de la unión de la sustancia P al receptor de neuroquinina NK1.² Algunos de los compuestos que se describen en esta memoria pueden considerarse análogos de los anteriores.

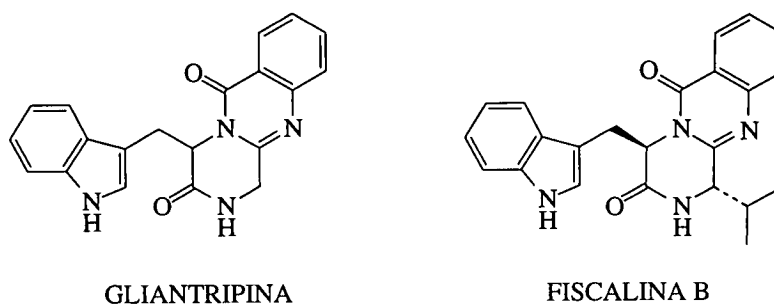
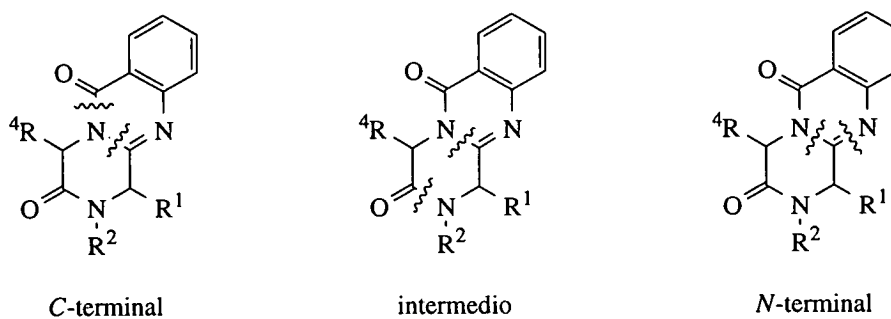


Fig. 3.1

Los métodos de síntesis del sistema de 2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona encontrados en la bibliografía responden a las siguientes estrategias:

1. Ciclación de tripéptidos que incluyen el aminoácido no natural ácido antranílico.

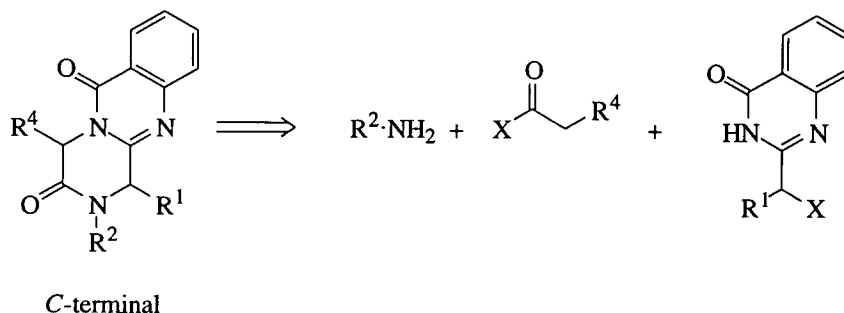


Esquema 3.1.

¹ J. Penn, P. G. Mantle, J. N. Bilton, R. N. Sheppard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1495 (1992).

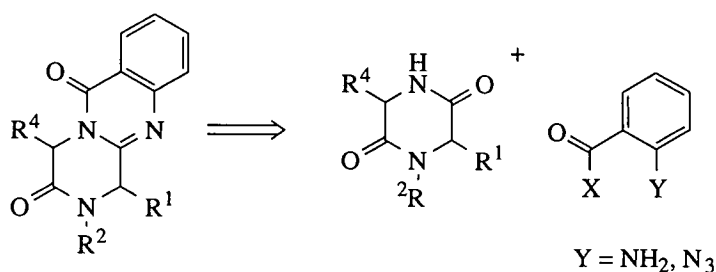
² S-M. Wong, L. L. Musza, G. C. Kydd, R. Kullnig, A. M. Gillum, R. Cooper, *J. Antibiot.*, **46**, 545 (1993).

2. Construcción del anillo de pirazinona sobre una quinazolinona.



Esquema 3.2

3. Construcción del anillo de quinazolinona sobre una piperazinadiona o sus derivados.



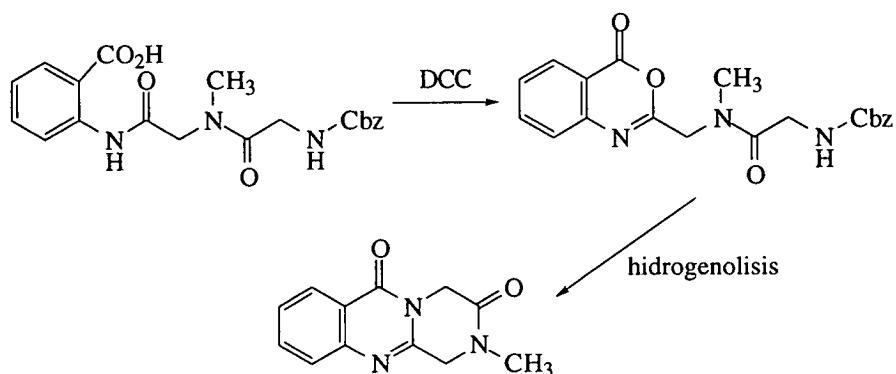
Esquema 3.3

La segunda estrategia conduce a compuestos racémicos, mientras que las otras dos permiten la síntesis asimétrica de pirazino[2,1-*b*]quinazolinadionas sustituidas en 1 y 4, ya que utilizan materiales de partida asimétricos. A continuación se comentan algunos antecedentes bibliográficos relacionados con estas estrategias.

3.1.1. Ciclación de tripéptidos portadores de ácido antranílico en diferentes posiciones.

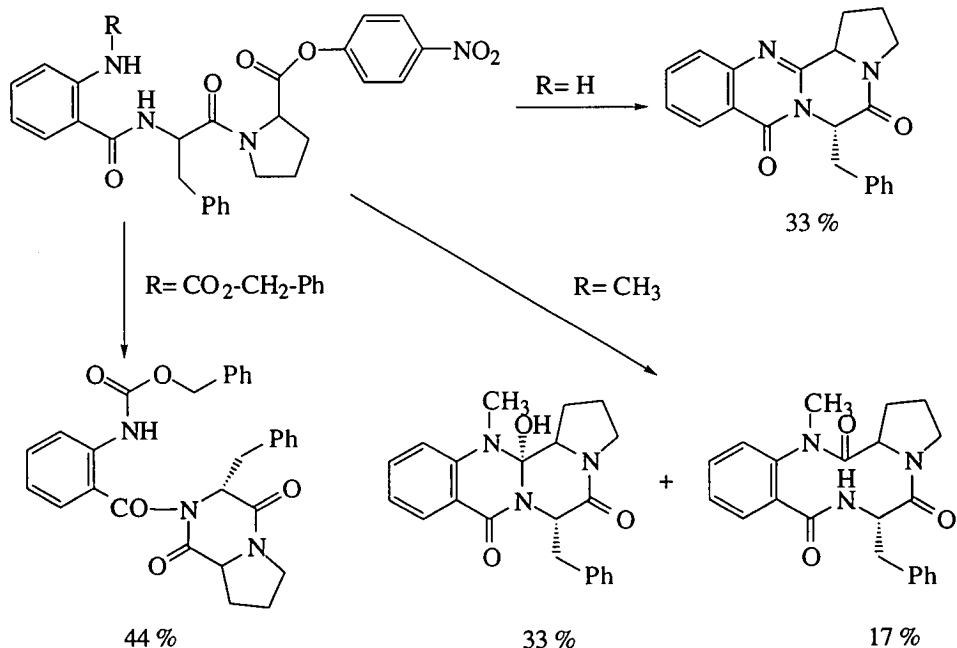
Se ha descrito que la ciclación de tripéptidos lineales en los que el ácido antranílico es el aminoácido *C*-terminal conduce a pirazino[2,1-*b*]quinazolinadionas a través de una benzoxazinona (Esquema 3.4).³

³ B. Liberek, J. Zarebski, *Pept., Proc. Eur., Pept., Symp.*, 16 th, 1981, pag. 236, editado por K. Brunfeldt. *Chem. Abstr.*, **97**, 216690 (1982).



Esquema 3.4

También se ha descrito la ciclación en medio básico de los ésteres de *p*-nitrofenilo de antranoil-fenilalanil-prolina. El resultado de esta reacción depende de la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno del ácido antranílico, llegándose al sistema de pirazinoquinazolinadiona cuando el nitrógeno no está sustituido.⁴



Esquema 3.5

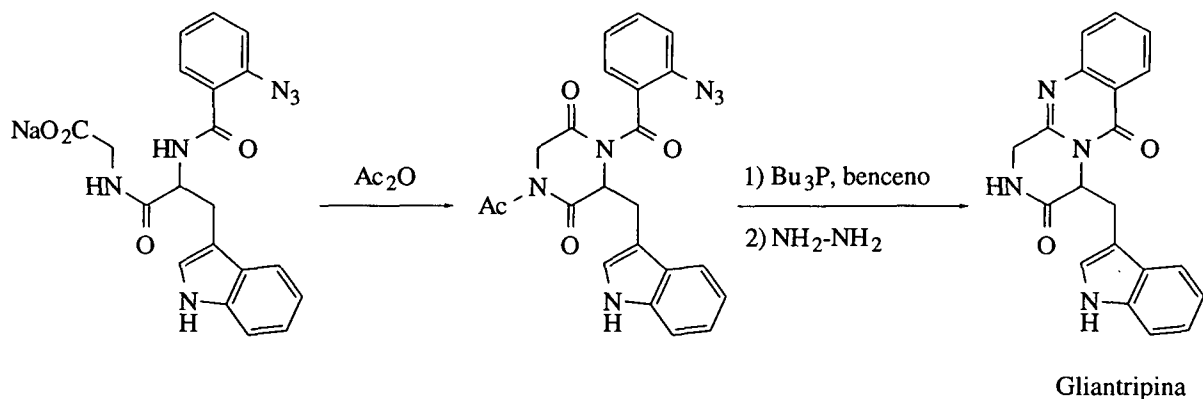
Un resto de *o*-azidobenzoilo en vez de antranoilo como aminoácido *N*-terminal se ha utilizado en nuestro grupo para la síntesis de ambos enantiómeros de la gliantrípina a partir del tripéptido *N*-*o*-azidobenzoiltryptofanilglicina⁵ (Esquema 3.6). La reacción transcurre a través de

⁴ F. Pinnen, G. Zanotti, G. Lucente, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5201 (1984).

⁵ P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *J. Org. Chem.*, **65**, 1743 (2000).

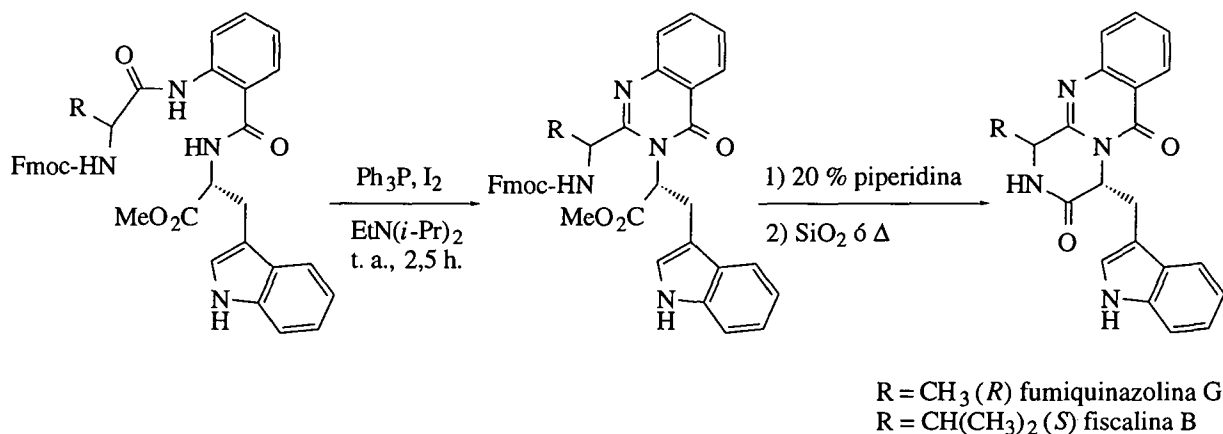
3. Síntesis de derivados de 2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona

una *N*-*o*-azidobenzoilpiperazinadiona que posteriormente se somete a la reacción de aza-Wittig intramolecular.



Esquema 3.6

Ganesan y colaboradores han utilizado el ácido antranílico como aminoácido central de tripéptidos lineales para la síntesis de las fumiquinazolinas F y G, gliantripina y fiscalina B (Esquema 3.7).^{6,7} Proponen⁶ que el tratamiento del tripéptido con trifenilfosfina, iodo y una amina terciaria conduce a un derivado de quinazolinona y que la formación del sistema tricíclico se completa por tratamiento con piperidina según se muestra en el esquema siguiente.

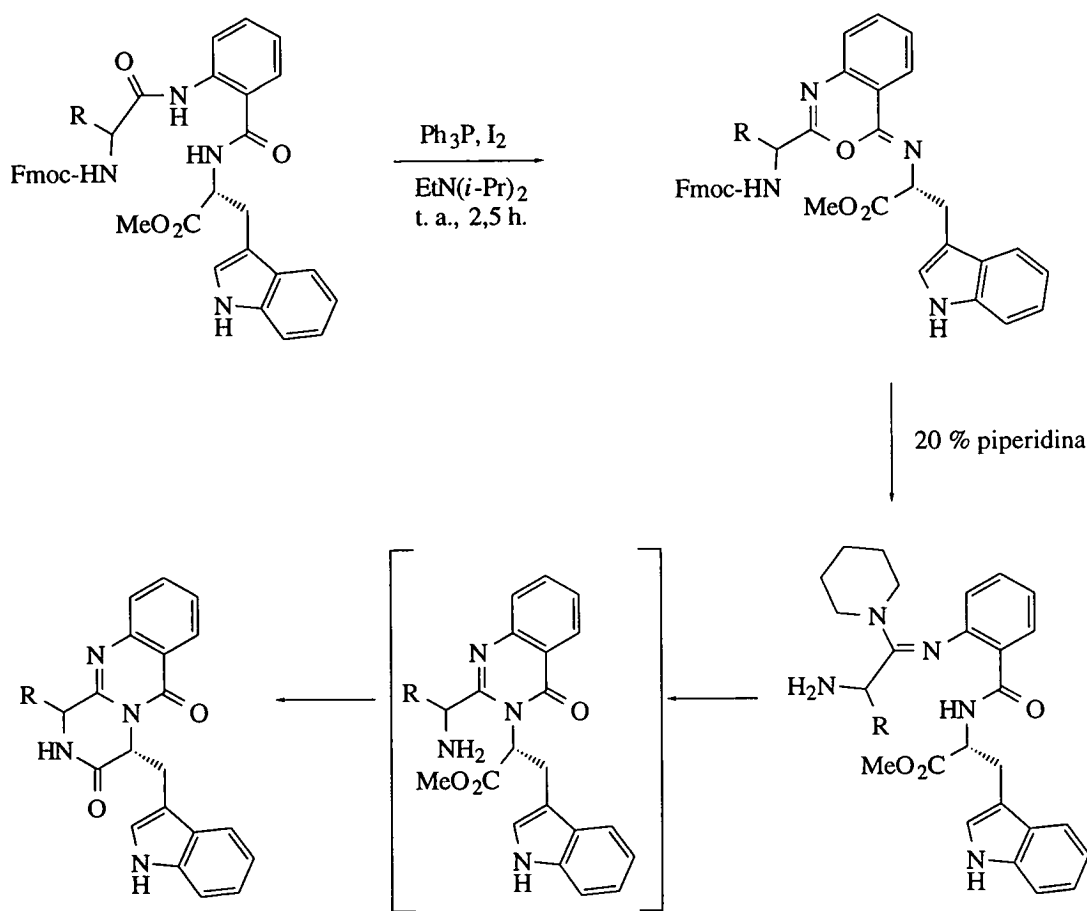


Esquema 3.7

⁶ H. Wang, A. Ganesan, *J. Org. Chem.*, **63**, 2432 (1998).

⁷ H. Wang, A. Ganesan, *J. Org. Chem.*, **65**, 1022 (2000).

Los grupos de Hart y Snider han repetido esta metodología para la síntesis de alantripinona⁸ y fumiquinazolina G,⁹ demostrando estos últimos que el intermedio resultante de la deshidratación con Ph₃P, iodo y amina terciaria es un derivado de 4-imino-3,1-benzoxazina, que por tratamiento con piperidina, y a través de una amidina-carboxamida, en las condiciones descritas por Ganesan, conduce finalmente al sistema tricíclico.



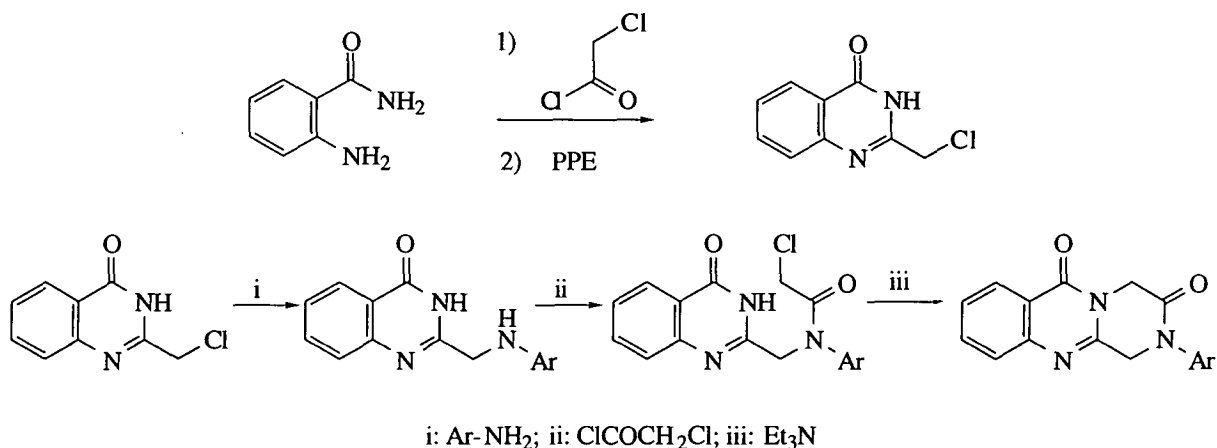
Esquema 3.8

⁸ D. J. Hart, N. Magomedov, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5429 (1999).

⁹ F. He, B. B. Snider, *J. Org. Chem.*, **64**, 1397 (1999).

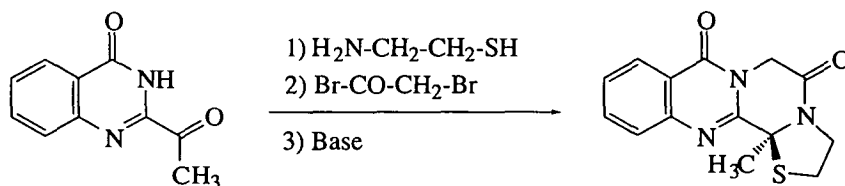
3.1.2. Construcción del anillo de piperazinadiona sobre la 2-clorometil-4(3H)-quinazolinona.

La 2-clorometil-4(3H)-quinazolinona puede prepararse en dos pasos a partir de *o*-aminobenzamida por reacción con cloruro de cloroacetilo y ciclación con éster polifosfórico.¹⁰ Las aminas resultantes de su reacción con anilina o anilinas sustituidas se acilan con cloruro de cloroacetilo y ciclan en medio básico para dar 2-aryl-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas.



Esquema 3.9

Esta misma aproximación se ha utilizado para la obtención de derivados 1,2,4-trisustituídos como mezclas racémicas¹¹ y en estudios relacionados con la síntesis del producto natural espiroquinazolina.¹²



Esquema 3.10

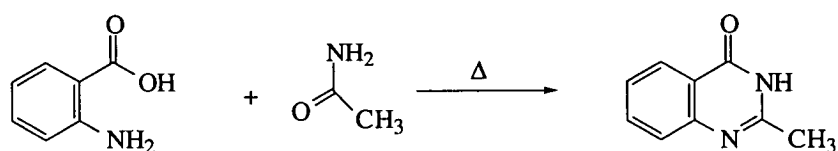
¹⁰ P. S. N. Reddy, Ch. Nagaraju, *Synth. Commun.*, **21**, 173 (1991).

¹¹ J. Kökösi, J. Almási, B. Podányi, M. Fehér, Z. Böcskei, K. Simon, I. Hermecz, *Heterocycles*, **48**, 1851 (1998).

¹² D. J. Hart, N. Magomedov, *J. Org. Chem.*, **64**, 2990 (1999).

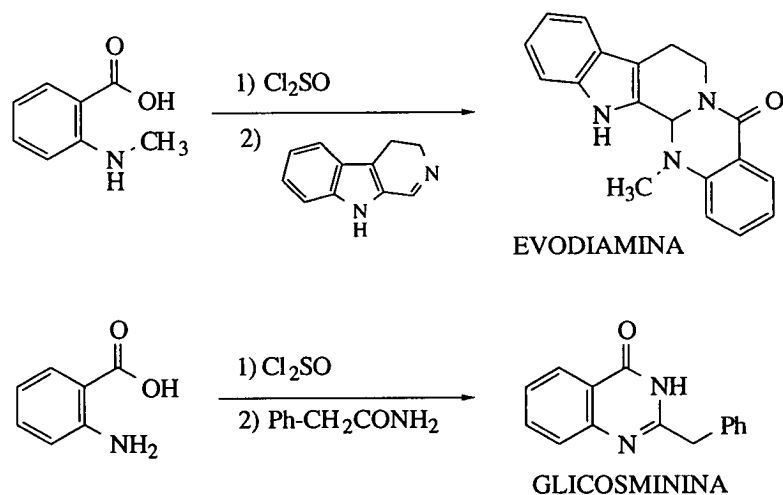
3.1.3. Construcción del anillo de quinazolinona a partir de piperazinadionas o sus derivados.

Las reacciones del ácido antranílico o sus derivados con amidas, ureas, isocianatos o los tioderivados correspondientes, producen quinazolonas en un solo paso.



Esquema 3.11

Kametani ha desarrollado una síntesis regioespecífica de quinazolinonas por condensación de iminas o amidas con el intermedio resultante de la reacción del ácido antranílico con cloruro de tionilo, y la ha aplicado a la síntesis de productos naturales como evodiamina y rutecarpina¹³ o arborina y glicosminina.¹⁴ El citado intermedio ha sido identificado posteriormente como cloruro de 2-sulfinilaminobenzoilo.¹⁵



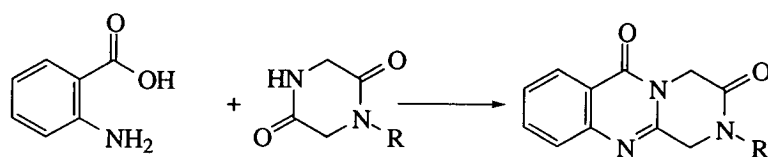
Esquema 3.12

Si la quinazolinona se construye sobre un grupo amida de una piperazinadiona o compuestos relacionados, la condensación con ácido antranílico o reactivos equivalentes permitiría el acceso al sistema de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (Esquema 3.13).

¹³ T. Kametani, T. Higa, C. van Loc, M. Ihara, M. Koizumi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6186 (1976).

¹⁴ T. Kametani, C. van Loc, T. Higa, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2306 (1977).

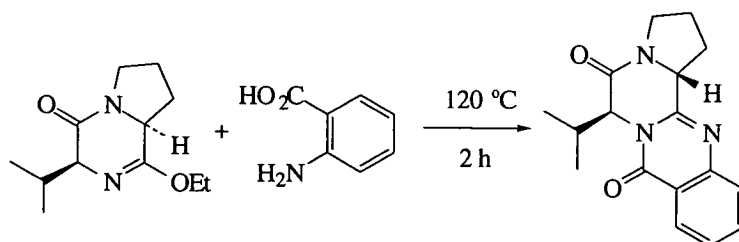
¹⁵ J. Garín, P. Merino, J. Orduña, T. Tejero, S. Urdiel, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3263 (1991).



Esquema 3.13

A continuación se exponen los antecedentes más próximos relacionados con esta estrategia.

Rajappa y Advani estudiaron la estereoquímica de la reacción del ácido antranílico con iminoéteres derivados de piperazinadionas que incluían un resto de prolina, reacción en la que se originan pirazinoquinazolinadionas tetracíclicas.^{16,17} Demostraron que los iminoéteres diastereoisómeros derivados de ciclo(*L*-Val-*L*-Pro) y ciclo(*D*-Val-*L*-Pro) conducían a productos enantiómeros con los dos átomos de hidrógeno en el carbono α de cada aminoácido situados en una disposición *trans*, y dedujeron que la condensación en el primer caso va acompañada de epimerización en el centro estereogénico asociado a la prolina.



Esquema 3.14

Nuestro grupo de trabajo ha utilizado esta estrategia para la formación del anillo de quinazolinona sobre iminoéteres derivados de piperazinadionas con diferentes sustituyentes en las posiciones 1 y 3.¹⁸

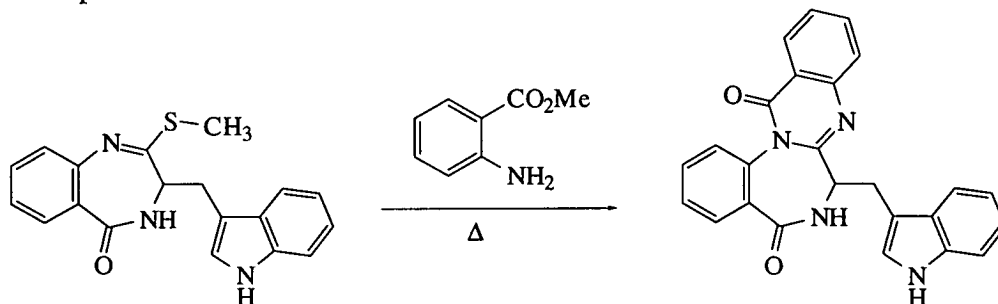
Los iminotioéteres cíclicos también han demostrado ser sustratos adecuados para la síntesis de quinazolinonas. Así, el metil iminotioéter derivado de una benzodiazepina por

¹⁶ S. Rajappa, B. G. Advani, *Tetrahedron*, **29**, 1299 (1973).

¹⁷ S. Rajappa, B. G. Advani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2122 (1974).

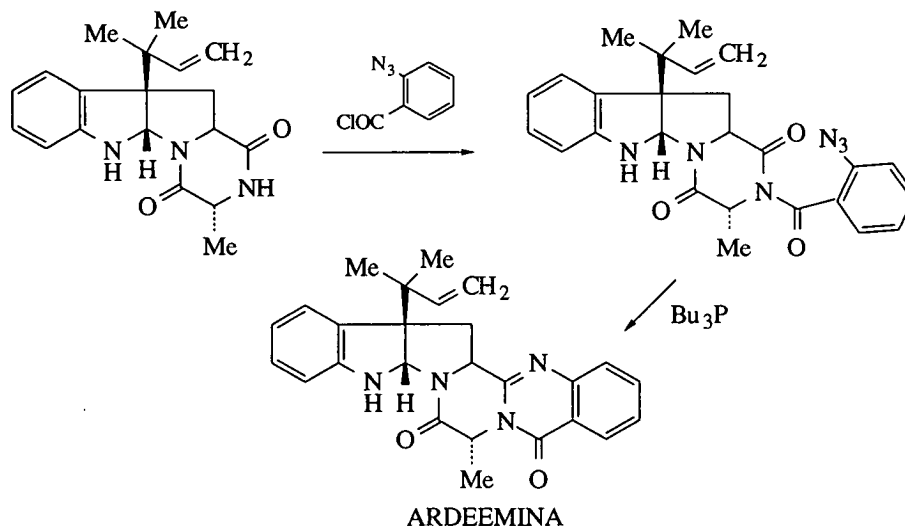
¹⁸ S. Martín Santamaría, F. L. Buenadicha, M. Espada, M. Söllhuber, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **62**, 6424 (1997). F. L. Buenadicha, M. T. Bartolomé, M. J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 483 (1998). F. L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 4275 (1998).

tratamiento con el reactivo de Lawesson y posterior metilación, condujo al producto de condensación por calentamiento con antranilato de metilo.¹⁹



Esquema 3.15

Otra estrategia para construir el anillo de quinazolinona sobre una piperazinadiona es una variante de la reacción de *aza*-Wittig.²⁰ Una 2,5-piperazinadiona sustituida en 4 se acila con cloruro de *o*-azidobenzoilo, y luego se trata con una fosfina terciaria. El iminofosforano intermedio es el sustrato de una reacción de *aza*-Wittig intramolecular que conduce al sistema tricíclico. Este método ha sido el usado para la síntesis de la N-acetilardeemina²¹ y de (+) fumiquinazolina G.²²



Esquema 3.16

¹⁹ M. G. Bock, R. M. DiPardo, S. M. Pitzenberger, C. F. Homnick, J. P. Springer, R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.*, **52**, 1644 (1987).

²⁰ H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi, *Tetrahedron*, **45**, 6375 (1989).

²¹ S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11143 (1994).

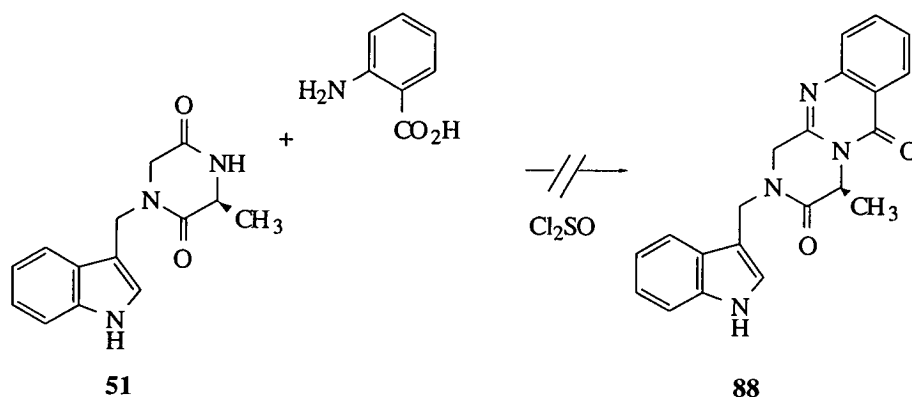
²² F. He, B. B. Snider, *Synlett*, 483 (1997).

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los métodos descritos en el apartado anterior permiten concluir que el método más general para la síntesis del sistema de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-2,6-diona, es la construcción del anillo de quinazolinona sobre una piperazinadiona o compuestos derivados de ella, como los iminoéteres o sus tioderivados.

3.2.1. Obtención de derivados de 2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona N(2) sustituidos.

Para los primeros intentos de obtención de las pirazinoquinazolinadionas, tratamos de adaptar a nuestras piperazinadionas el método descrito por Kametani para formar dicho anillo sobre lactamas.¹⁴ Así, la reacción en cantidades equimoleculares de (*S*)-1-(3-indolilmetil)-3-metil-2,5-piperazinadiona **51**, con el intermedio formado a partir del ácido antranílico y cloruro de tionilo en una mezcla de cloroformo-benceno, condujo a una mezcla compleja de productos, según se dedujo de la cromatografía en capa fina del crudo de reacción, de la que no pudo separarse ni identificarse ninguno. El mismo resultado se obtuvo variando el tiempo de reacción de 4 a 24 horas.



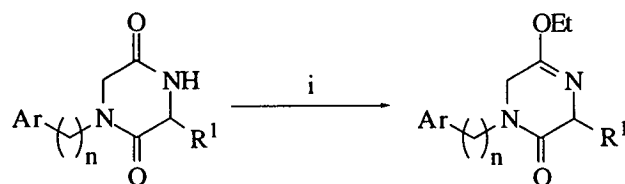
Esquema 3.17

Por ello, transformamos el grupo amida sin sustituir de las piperazinadionas en grupo iminoéter que también ha demostrado ser útil en reacciones similares.^{16,17} Los iminoéteres **61-77** se obtuvieron con buenos rendimientos por tratamiento de las piperazinadionas con exceso de tetrafluoroborato de trietiloxonio en diclorometano, en presencia de carbonato sódico anhidro según propone Fukuyama²³ y se purificaron por cromatografía en columna de

²³ T. Fukuyama, R. K. Frank, A. A. Laird, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2955 (1985).

silicagel, aunque también pueden utilizarse como productos crudos en la siguiente reacción. En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ se observa la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno de amida y la aparición de las señales del grupo etoxilo a 4,05 y 1,30 ppm.

Tabla 3.1. Síntesis de iminoéteres.



i: Et_3OFB_4 , Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 , t.a., 24 horas

Comp.	Ar	n	R ¹	Comp. (Rto %)
41	Ph	1	CH ₃ (S)	61 (54)
42	Ph	2	H	62 (54)
43	Ph	2	CH ₃ (S)	63 (84)
44	Ph	2	CH ₃ (R)	64 (83)
45	Ph	2	CH(CH ₃) ₂ (S)	65 (57)
46	Ph	3	CH ₃ (S)	66 (87)
47	4(MeO)Ph	1	CH ₃ (S)	67 (76)
48	3,4(MeO) ₂ Ph	1	CH ₃ (S)	68 (81)
49	3,4(MeO) ₂ Ph	2	CH ₃ (S)	69 (99)
50	2-naftil	1	CH ₃ (S)	70 (98)
51	3-indolil	1	CH ₃ (S)	71 (97)
52	3-indolil	1	CH ₃ (R)	72 (97)
53	3-indolil	1	CH(CH ₃) ₂ (S)	73 (97)
54	3-indolil	1	CH(CH ₃) ₂ (R,S)	74 (97)
56	3-indolil	2	H	75 (42)
57	3-indolil	2	CH ₃ (S)	76 (84)
58	3-indolil	2	CH(CH ₃) ₂ (S)	77 (83)

El calentamiento de los iminoéteres con ácido antranílico a 120 °C durante 2 horas sin disolvente, condujo en un solo paso a los compuestos con estructura de 2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona, con rendimientos moderados (Tabla 3.2).

El ácido antranílico se emplea en exceso (1:2) para compensar la pérdida por sublimación, y el exceso que queda en la mezcla de reacción se elimina por simple lavado con solución acuosa de hidróxido amónico. El iminoéter que no ha reaccionado se recupera en parte como piperazinadiona, que puede volver a utilizarse.

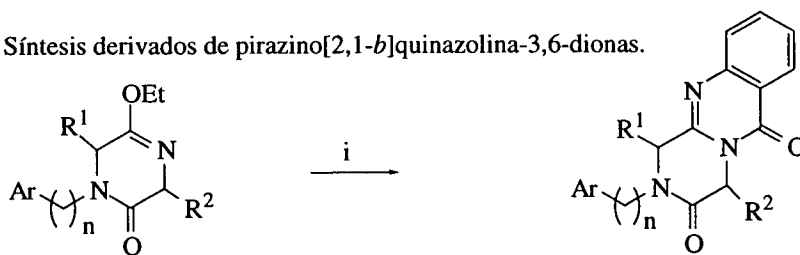
Los compuestos condensados **78-97** se identificaron por sus datos analíticos y espectroscópicos. En los espectros de infrarrojo, destacan las bandas de absorción de los carbonilos de amida hacia 1650 cm⁻¹.

Los datos más característicos de los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los compuestos **78-97** se recogen en las tablas 3.3 y 3.4 respectivamente. La asignación de las señales se hizo teniendo en cuenta los desplazamientos químicos de los protones de los compuestos precursores, y los datos bibliográficos descritos para compuestos con estructuras análogas como fiscalinas,² gliantripina¹ y acetildeemina.²⁴ El doble doblete a campo más alto se asignó al protón de C(7)-H, desapantallado por el efecto de anisotropía diamagnética del grupo carbonilo en C(6) coplanar, dato que puede utilizarse como característico de la formación de la quinazolinona.

En aquellos compuestos donde el anillo aromático del sustituyente en N(2) y el sistema tricíclico están unidos por un puente metilénico, la diferencia de desplazamientos químicos de estos protones es del orden de 0,5 ppm para aquellos compuestos que carecen de sustituyente en la posición C(1) (**78, 84, 85, 87-92**) y de 1,1 ppm en los metilderivados **96** y **97**. Esta diferencia es debida a que la presencia de dicho sustituyente limita la libre rotación alrededor del enlace N-(CH₂) y, en consecuencia, uno de los hidrógenos metilénicos debe de situarse casi coplanar con el carbonilo de la posición C(3), quedando de esta manera desapantallado. En los ariletilderivados **80-82, 86, 94** y **95**, los hidrógenos de la posición N-(CH₂) aparecen diferenciados en torno a δ= 4,0 y δ= 3,5 ppm como multipletes, salvo en los compuestos **79** y **93**, que carecen de sustituyente en C(4), que resuenan como triplete a δ= 3,7 ppm mientras que los hidrógenos bencílicos aparecen en la mayoría de los casos como multipletes a δ= 3,0 ppm.

²⁴ J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, S. G. Spanton, D. N. Whittern, P. Hill, J. B. McAlpine, *J. Antibiotics*, **46**, 380 (1993).

Tabla 3.2. Síntesis derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas.

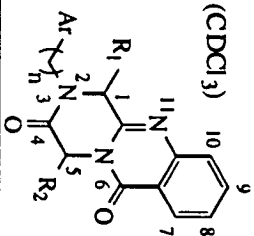


i = ácido antranílico en exceso, 120 °C, 2h, corriente de argón, sin disolvente

Comp.	Ar	n	R ¹	R ²	Comp. (Rto. %)
61	Ph	1	H	CH ₃ (S)	78 (40)
62	Ph	2	H	H	79 (56)
63	Ph	2	H	CH ₃ (S)	80 (52)
64	Ph	2	H	CH ₃ (R)	81 (49)
65	Ph	2	H	CH(CH ₃) ₂ (S)	82 (48)
66	Ph	3	H	CH ₃ (S)	83 (43)
67	4(MeO)Ph	1	H	CH ₃ (S)	84 (22)
68	3,4(MeO) ₂ Ph	1	H	CH ₃ (S)	85 (38)
69	3,4(MeO) ₂ Ph	2	H	CH ₃ (S)	86 (51)
70	2-naftil	1	H	CH ₃ (S)	87 (46)
71	3-indolil	1	H	CH ₃ (S)	88 (30)
72	3-indolil	1	H	CH ₃ (R)	89 (29)
73	3-indolil	1	H	CH(CH ₃) ₂ (S)	90 (16)
74	3-indolil	1	H	CH(CH ₃) ₂ (±)	91 (16)
55	3-indolil	1	H	CH ₂ Ph (S)	92 (35)*
75	3-indolil	2	H	H	93 (15)
76	3-indolil	2	H	CH ₃ (S)	94 (65)
77	3-indolil	2	H	CH(CH ₃) ₂ (S)	95 (65)
59	3-indolil	1	CH ₃ (S)	H	96 (16)*
60	3-indolil	1	CH ₃ (S)	CH ₃ (S)	97 (16)*

* Estos compuestos se obtuvieron sin caracterizar sus iminoéteres de partida, por ello los rendimientos se expresan respecto a sus piperazinadionas de partida.

Tabla 3.3. Datos característicos ¹H-RMN (CDCl₃) de los compuestos 78-97



Comp.	H(1)	H(4)	H(7)	N-CH ₂ '	CH ₂ ''	CH ₂ '''	R1	R2
78	4,47 y 4,31 (AB, J = 16,9 Hz)	5,53 (c, J = 7,2 Hz)	8,24 (d, J = 7,9 Hz)	4,89 y 4,52 (AB, J = 14,6 Hz)	--	--	--	1,59 (d, J = 7,2 Hz)
79	4,30 (s)	4,69 (s)	8,25 (d, J = 8,0 Hz)	3,72 (t, J = 7,5 Hz)	2,92 (t, J = 7,5 Hz)	--	--	--
80	4,32 y 4,14 (AB, J = 16,7 Hz)	5,41 (c, J = 7,2 Hz)	8,25 (d, J = 8,0 Hz)	4,12 (m, 1H) 3,51 (m, 1H)	3,01-2,91 (m, 2H)	--	--	1,47 (d, J = 7,2 Hz)
81	4,32 y 4,14 (AB, J = 16,7 Hz)	5,41 (c, J = 7,2 Hz)	8,24 (d, J = 8,0 Hz)	4,12 (m, 1H) 3,51 (m, 1H)	3,01-2,91 (m, 2H)	--	--	1,47 (d, J = 7,2 Hz)
82	4,48 y 4,13 (AB, J = 17,0 Hz)	5,20 (d, J = 8,6 Hz)	8,25 (d, J = 8,0 Hz)	4,10 (m, 1H) 3,46 (m, 1H)	3,01-2,92 (m, 2H)	--	--	a
83	4,65 y 4,27 (AB, J = 16,7 Hz)	5,39 (c, J = 7,2 Hz)	8,25 (d, J = 8,0 Hz)	3,61-3,51 (m)	2,03-1,92 (m, 2H)	2,70-2,60 (m, 2H)	--	1,54 (d, J = 7,2 Hz)
84	4,44 y 4,33 (AB, J = 16,9 Hz)	5,50 (c, J = 7,2 Hz)	8,22 (d, J = 7,8 Hz)	4,81 y 4,47 (AB, J = 14,4 Hz)	--	--	--	1,57 (d, J = 7,2 Hz)
85	4,43 y 4,31 (AB, J = 16,8 Hz)	5,50 (c, J = 7,1 Hz)	8,22 (d, J = 8,0 Hz)	4,82 y 4,42 (AB, J = 16,7 Hz)	--	--	--	1,57 (d, J = 7,1 Hz)
86	4,37 y 4,12 (AB, J = 16,7 Hz)	5,40 (c, J = 7,2 Hz)	8,23 (d, J = 7,9 Hz)	4,06 (m, 1H) 3,55 (m, 1H)	2,99-2,89 (m, 2H)	--	--	1,46 (d, J = 7,2 Hz)
87	4,47 y 4,36 (AB, J = 16,9 Hz)	5,55 (c, J = 7,2 Hz)	8,24 (d, J = 7,9 Hz)	5,02 y 4,62 (AB, J = 14,7 Hz)	--	--	--	1,60 (d, J = 7,2 Hz)

a) 2,01 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,00-0,93 (m, 6H, CH(CH₃)₂).

Tabla 3.3. Datos espectroscópicos de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de los compuestos 78-97 (cont.).

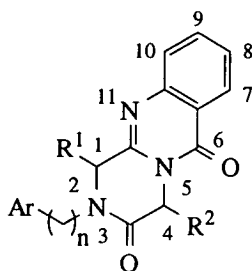
Comp.	H(1)	H(4)	H(7)	N-CH ₂ '	CH ₂ "	CH ₂ '''	R1	R2
88	4,39 (s)	5,53 (c, J = 7,1 Hz)	8,26 (d, J = 7,9 Hz)	5,22 y 4,62 (AB, J = 14,7 Hz)	--	--	--	1,55 (d, J = 7,1 Hz)
89	4,40 (s)	5,53 (c, J = 7,1 Hz)	8,26 (d, J = 7,9 Hz)	5,22 y 4,62 (AB, J = 14,7 Hz)	--	--	--	1,55 (d, J = 7,1 Hz)
90	4,47 y 4,40 (AB, J = 17,4 Hz)	5,36 (d, J = 7,8 Hz)	8,27 (d, J = 7,9 Hz)	5,26 y 4,57 (AB, J = 14,6 Hz)	--	--	--	b
91	4,47 y 4,40 (AB, J = 17,4 Hz)	5,36 (d, J = 7,8 Hz)	8,26 (d, J = 7,9 Hz)	5,27 y 4,57 (AB, J = 14,6 Hz)	--	--	--	b
92	3,86 y 2,52 (AB, J = 17,1 Hz)	5,64 (d, J = 3,5 Hz)	8,31 (d, J = 7,7 Hz)	4,81 y 4,58 (AB, J = 14,5 Hz)	--	--	--	c
93*	4,59 (s)	4,59 (s)	8,12 (d, J = 7,8 Hz)	3,71 (t, J = 7,3 Hz)	2,96 (t, J = 7,7 Hz)	--	--	--
94	4,38 y 4,12 (AB, J = 16,7 Hz)	5,40 (c, J = 7,2 Hz)	8,22 (d, J = 8,0 Hz)	4,00 (m, 1H) 3,70 (m, 1H)	3,18-3,08 (m, 2H)	--	--	1,45 (d, J = 7,2 Hz)
95	4,53 y 4,09 (AB, J = 17,0 Hz)	5,22 (d, J = 8,6 Hz)	8,23 (d, J = 8,0 Hz)	4,00 (m, 1H) 3,70 (m, 1H)	3,14-3,06 (m, 2H)	--	--	d
96	4,65 (c, J = 7,1 Hz)	5,26, 4,49 (AB, J = 14,8 Hz)	8,25 (d, J = 7,8 Hz)	5,36 y 4,12 (AB, J = 18,3 Hz)	--	--	1,45 (d, J = 7,1 Hz)	--
97	4,67 (c, J = 7,1 Hz)	5,31 (c, J = 7,1 Hz)	8,25 (d, J = 7,8 Hz)	5,56 y 4,37 (AB, J = 14,9 Hz)	--	--	1,68 (d, J = 7,1 Hz)	1,78 (d, J = 7,1 Hz)

b) 2,16 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1,05 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH(CH₃)₂), 1,02 (t, 3H, J = 7,0 Hz, CH(CH₃)₂); c) 3,43 (m, 2H, CH₂-Ph); d) 2,09 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,01 (t, 3H, J = 6,7 Hz, CH(CH₃)₂), 0,91 (t, 3H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

* Muestra registrada en DMSO-d₆.

3. Síntesis de derivados de 2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona

Tabla. 3.4. Datos espectroscópicos de ^{13}C -RMN (CDCl_3), de los compuestos 78-97.



Comp.	C(1)	C(3)	C(4)	C(6)	N-CH ₂ '	CH ₂ ''	CH ₂ '''	R ¹	R ²
78	49,27	167,55	52,19	160,03	49,75	--	--	--	17,22
79	45,15	164,26	51,64	160,21	48,72	33,87	--	--	--
80	48,74	167,38	52,29	160,00	51,05	33,67	--	--	16,84
81	48,45	168,86	52,08	160,00	50,88	33,48	--	--	16,84
82	48,74	165,64	61,02	160,38	51,16	33,67	--	--	a
83	49,50	167,43	52,03	159,97	46,00	32,94	28,21	--	16,75
84	49,05	167,45	52,21	159,67	49,17	--	--	--	17,18
85	48,81	167,31	51,99	159,81	49,36	--	--	--	16,45
86	48,35	167,15	52,05	159,76	50,83	33,07	--	--	16,65
87	48,23	167,46	52,31	159,99	51,14	--	--	--	19,79
88	48,74	167,19	52,44	160,00	41,09	--	--	--	17,17
89	48,74	167,19	52,44	160,00	41,09	--	--	--	17,17
90	49,96	165,60	61,18	160,00	40,95	--	--	--	b
91	49,96	165,38	61,18	160,25	40,95	--	--	--	b
92	48,52	165,59	57,01	160,20	40,95	--	--	--	c
93	44,89	163,92	50,14	159,90	46,27	22,73	--	--	--
94	48,67,	167,35	52,30	159,99	51,11	33,69	--	--	16,87
95	47,88	165,76	61,02	160,40	51,33	31,35	--	--	d
96	55,60	165,51	44,58	160,39	39,10	--	--	19,18	--
97	54,04	165,58	51,74	159,58	37,90	--	--	18,41	20,95

a) 31,36 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 19,70 y 18,85 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); b) 32,11 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 19,75 y 18,38 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$);

c) 37,11 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Ph}$); d) 23,20 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 19,73 y 18,89 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$).

En el caso del compuesto **83**, donde el sistema tricíclico y el anillo aromático se unen por una cadena trimetilénica, las señales de dicha cadena destacan a $\delta = 3,5$ (CH_2)-N, 2,65 (CH_2)-Ar y 2,00 CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 (m).

La analogía entre los valores de desplazamiento químico del protón C(4)-H de los compuestos con sustituyente en la misma posición ($\delta = 5,45$ ppm) con el valor de 5,39 ppm descrito por Rajappa para el compuesto I, permite proponer para estos sistemas una conformación análoga de bote rígido para el anillo de piperazina, con el sustituyente anclado en posición pseudoaxial y el hidrógeno desapantallado por anisotropía diamagnética del carbonilo C(6)=O. Los protones diastereotópicos en C(1) originan dos dobletes muy próximos que incluso en algunos compuestos se observan como un singlete alrededor de 4,40 ppm, a diferencia de lo descrito para el triciclo I, que aparecen como un sistema AB con una diferencia de 0,49 ppm entre ambos hidrógenos.¹⁷

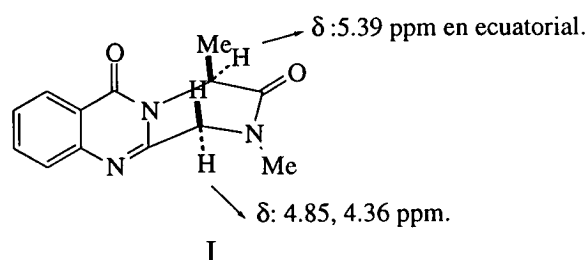


Fig. 3.3.

Para el compuesto **96**, con un grupo metilo en la posición C(1)- CH_3 , los hidrógenos diastereotópicos en C(4), se observan como dos dobletes muy diferenciados a 5,26 y 4,59 ppm, confirmando que el anillo de piperazina posee una conformación de bote rígida, estando desapantallado por el carbonilo de la posición C(6) el hidrógeno situado en la posición pseudoecuatorial.

En el espectro de ^1H -RMN del compuesto dimetilado **97** se observaron las señales de los dos metilos como dobletes a 1,68 y 1,78 ppm, y dos cuartetos a 4,67 y 5,42 ppm, que por analogía con los desplazamientos químicos de los hidrógenos metínicos de los compuestos **96** (4,65 ppm), **88** y **89** (5,53 ppm), se asignaron a los hidrógenos de las posiciones C(1) y C(4) respectivamente.

La caracterización completa de estos compuestos así como el estudio de la estereoquímica de la condensación de los iminoéteres con el ácido antranílico, requería la realización de algunos experimentos adicionales.

Así, en el caso de los compuestos que llevan tan sólo un sustituyente sobre el anillo D, la pureza enantiomérica de las muestras indicaría que no había habido racemización. Por ello, para su determinación se realizaron experimentos de ^1H -RMN con sales de europio $\text{Eu}[\text{hfc}]_3$ (tris[(3-heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato] de europio) con las parejas de enantiómeros **80-81** y **88-89**, registrando el espectro de cada enantiómero (2 mg) por separado y el de un racémico (2 mg) obtenido por mezcla de cantidades equimoleculares de ambos enantiómeros, y añadiendo el reactivo quiral (4 mg) a cada muestra. En el caso de los compuestos **80** y **81** (Fig. 3.4) tan solo se observa con diferente desplazamiento químico el doblete a campo más bajo correspondiente al protón C(7)-H. En el caso de la pareja **88-89** (Fig. 3.5), cabe destacar las señales correspondientes al protón del NH de indol y del protón de la posición C(7)-H, que en el caso del enantiómero L (compuesto **88**) aparecen a 9,58 y 9,26 ppm respectivamente, y en el D (compuesto **89**) a 9,18 y 8,80 ppm. En cada espectro no se observan las señales correspondientes al otro enantiómero, mientras que en la mezcla de ambos enantiómeros se observan estas señales duplicadas. La pureza enantiomérica del compuesto **80** se determinó también por HPLC con una columna Chiracel OD (25 cm x 0,25 mm), con fase estacionaria quiral, y una mezcla de hexano/2-propanol (9/1) como fase móvil con un flujo de 1 ml/min. La validez del cromatograma queda confirmada con la comparación con el cromatograma de una mezcla racémica obtenida con cantidades equivalentes de los enantiómeros **80** y **81**. El exceso enantiomérico (e.e.) fue del 88 % (94 % de enantiómero L y 6 % del enantiómero del D), lo que sugiere que alguna de las reacciones empleadas no es totalmente estereoselectiva. También se determinó un exceso enantiomérico (e.e.) del 90 % en el compuesto **90**. El que las muestras sean enantioméricamente puras, descarta la racemización, pero no la inversión total de configuración durante la condensación.

Resultó muy interesante el experimento NOE realizado sobre el compuesto **97** (Fig. 3.6). Así, al irradiar a la frecuencia de resonancia de los protones del grupo metilo que se encuentra a 1,68 ppm, se obtuvo un espectro que presentó incrementadas las señales correspondientes al otro grupo metilo y al protón metínico asignado a la posición C(4). De la misma forma, al irradiar a la frecuencia de resonancia de los protones del otro grupo metilo, que se encuentra a 1,58 ppm, se incrementaron las señales correspondientes a los protones del primer metilo y del protón metínico asignado a la posición C(1). Este experimento permitió asignar las señales de cada uno de los metilos, y además, afirmar que los dos grupos metilo están en *cis*.

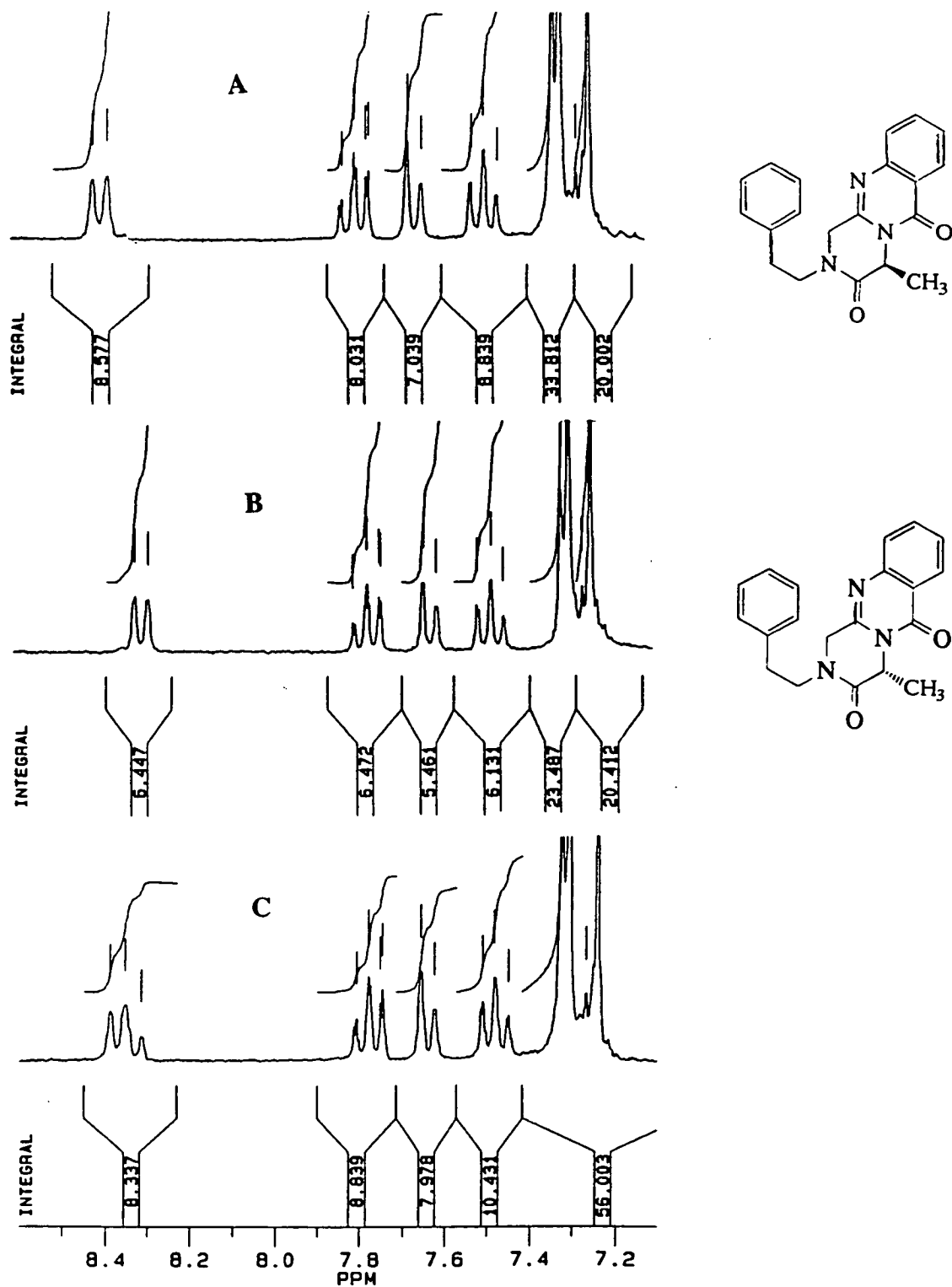


Fig.3.4. Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃), 250 MHz, de Eu [hfc]₃ y:
 A. Compuesto 80.
 B. Compuesto 81.
 C. Mezcla racémica de 80 y 81.

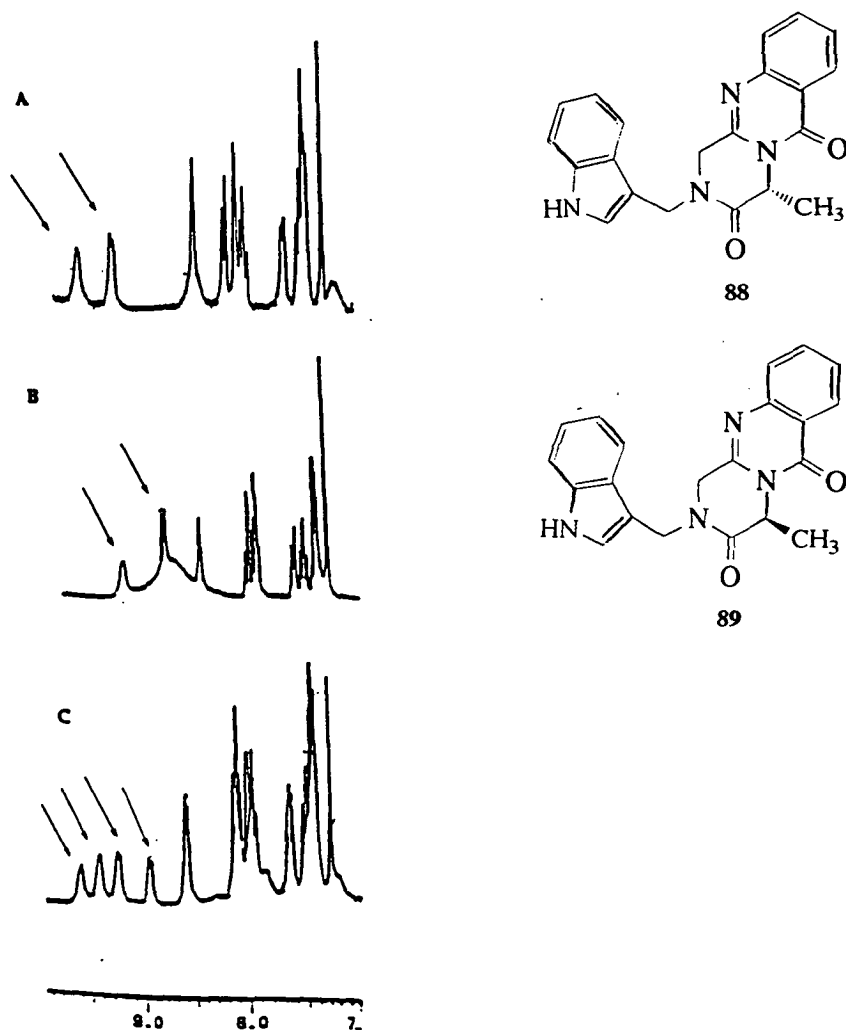


Fig.3.5. Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃), 250 MHz, de Eu [hfc]₃ y:
A. Compuesto 88.
B. Compuesto 89.
C. Mezcla racémica de 88 y 89.

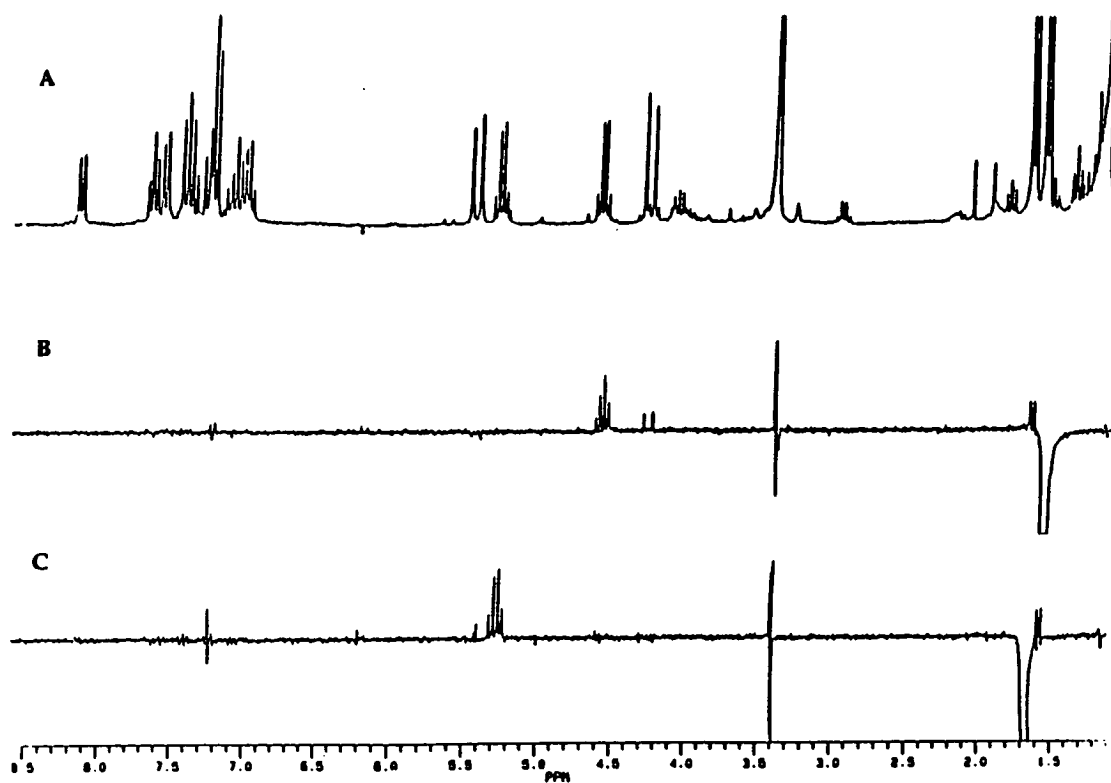
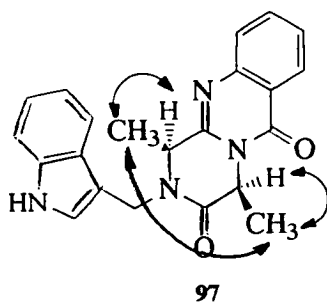


Fig.3.6

A. Espectro de ^1H -RMN del producto 97.

B. Experimento de irradiación NOE sobre $\text{C}(1)\text{-CH}_3$ a $\delta = 1,58$ ppm.

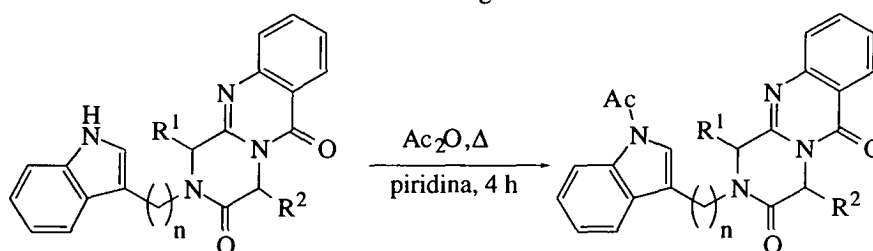
C. Experimento de irradiación NOE sobre $\text{C}(4)\text{-CH}_3$ a $\delta = 1,68$ ppm.

3.2.2 Obtención de *seco*-análogos de *N*-acetilardeemina: Acetilación de los derivados indólicos.

Una vez obtenidos los derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolinadiona **78-97**, se intentó la acetilación de algunos de los compuestos con sustituyente indolilalquilo en la posición N(2) del triciclo, con el fin de obtener *seco*-análogos de *N*-acetilardeemina, para su evaluación como agentes anti-MDR y su posterior uso como sustratos para la síntesis de análogos hexacíclicos.

La acetilación de los indolilalquilderivados, se hizo con anhídrido acético a reflujo y piridina durante 4 horas, obteniéndose los derivados **98-105** con rendimientos moderados.

Tabla 3.5. Síntesis de *seco*-análogos de *N*-acetilardeemina.



Comp.	n	R ¹	R ²	Comp. (Rto %)
88	1	H	CH ₃ (<i>S</i>)	98 (76)
89	1	H	CH ₃ (<i>R</i>)	99 (75)
90	1	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	100 (69)
92	1	H	CH ₂ Ph(<i>S</i>)	101 (50)
94	2	H	CH ₃ (<i>S</i>)	102 (55)
95	2	H	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	103 (56)
96	1	CH ₃ (<i>S</i>)	H	104 (72)
97	1	CH ₃ (<i>S</i>)	CH ₃ (<i>S</i>)	105 (74)

En los espectros de IR de los compuestos **98-105**, se observó la desaparición de la señal correspondiente a NH de indol a 3300 cm⁻¹ de los compuestos de partida. En cuanto a los datos de ¹H-RMN, resulta característico el desplazamiento a campo más bajo (de 7,40 ppm a 8,30 ppm) del doblete del protón C(7)-H del anillo de indol, como consecuencia, del efecto desapantallante del nuevo grupo carbonilo.

3.3. BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 3.

- ¹ J. Penn, P. G. Mantle, J. N. Bilton, R. N. Sheppard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1495 (1992).
- ² S-M. Wong, L. L. Musza, G. C. Kydd, R. Kullnig, A. M. Gillum, R. Cooper, *J. Antibiot.*, **46**, 545 (1993).
- ² B. Liberek, J. Zarebski, *Pept., Proc. Eur., Pept., Symp.*, 16 th, 1981, pag. 236, editado por K. Brunfeldt. *Chem. Abstr.*, **97**, 216690 (1982).
- ² F. Pinnen, G. Zanotti, G. Lucente, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5201 (1984).
- ⁵ P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *J. Org. Chem.*, **65**, 1743 (2000).
- ⁶ H. Wang, A. Ganesan, *J. Org. Chem.*, **63**, 2432 (1998).
- ⁷ H. Wang, A. Ganesan, *J. Org. Chem.*, **65**, 1022 (2000).
- ⁸ D. J. Hart, N. Magomedov, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5429 (1999).
- ⁹ F. He, B. B. Snider, *J. Org. Chem.*, **64**, 1397 (1999).
- ¹⁰ P. S. N. Reddy, Ch. Nagaraju, *Synth. Commun.*, **21**, 173 (1991).
- ¹¹ J. Kökösi, J. Almási, B. Podányi, M. Fehér, Z. Böcskei, K. Simon, I. Hermecz, *Heterocycles*, **48**, 1851 (1998).
- ¹² D. J. Hart, N. Magomedov, *J. Org. Chem.*, **64**, 2990 (1999).
- ¹³ T. Kametani, T. Higa, C. van Loc, M. Ihara, M. Koizumi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6186 (1976).
- ¹⁴ T. Kametani, C. van Loc, T. Higa, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2306 (1977).
- ¹⁵ J. Garín, P. Merino, J. Orduña, T. Tejero, S. Urdiel, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3263 (1991).
- ¹⁶ S. Rajappa, B. G. Advani, *Tetrahedron*, **29**, 1299 (1973).
- ¹⁷ S. Rajappa, B. G. Advani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2122 (1974).
- ¹⁸ S. Martín Santamaría, F. L. Buenadicha, M. Espada, M. Söllhuber, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **62**, 6424 (1997). F. L. Buenadicha, M. T. Bartolomé, M. J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 483 (1998). F. L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron: Asymm.*, **9**, 4275 (1998).
- ¹⁹ M. G. Bock, R. M. DiPardo, S. M. Pitzenberger, C. F. Homnick, J. P. Springer, R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.*, **52**, 1644 (1987).
- ²⁰ H. Takeuchi, S. Hagiwara, S. Eguchi, *Tetrahedron*, **45**, 6375 (1989).
- ²¹ S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11143 (1994).
- ²² F. He, B. B. Snider, *Synlett*, 483 (1997).
- ²³ T. Fukuyama, R. K. Frank, A. A. Laird, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2955 (1985).
- ²⁴ J. E. Hochlowski, M. M. Mullally, S. G. Spanton, D. N. Whittern, P. Hill, J. B. McAlpine, *J. Antibiotics*, **46**, 380 (1993).

**4. REACCIONES DE OXIDACIÓN DE DERIVADOS DE
PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA.**

4.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS: CATIONES DE *N*-ACILIMINIO.

Una vez obtenidos los derivados de 2-arilalquilpiperazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, el siguiente objetivo fue estudiar la ciclación entre la posición C(1) de dicho triciclo y el anillo aromático de la posición N(2). Para ello, se consideró el fragmento C(3)-N(2)-C(1)-C(11a)-N(11) como un precursor de cationes de *N*-aciliminio.

Los diferentes métodos de síntesis descritos para estas especies se pueden agrupar como sigue:

4.1.1. *N*-acilación de iminas (o bases de Schiff).

4.1.2. Adición de electrófilos a enamidas.

4.1.3. Oxidación de amidas.

4.1.4. Ruptura de amidas, que soportan un grupo saliente en la posición α con respecto al nitrógeno.

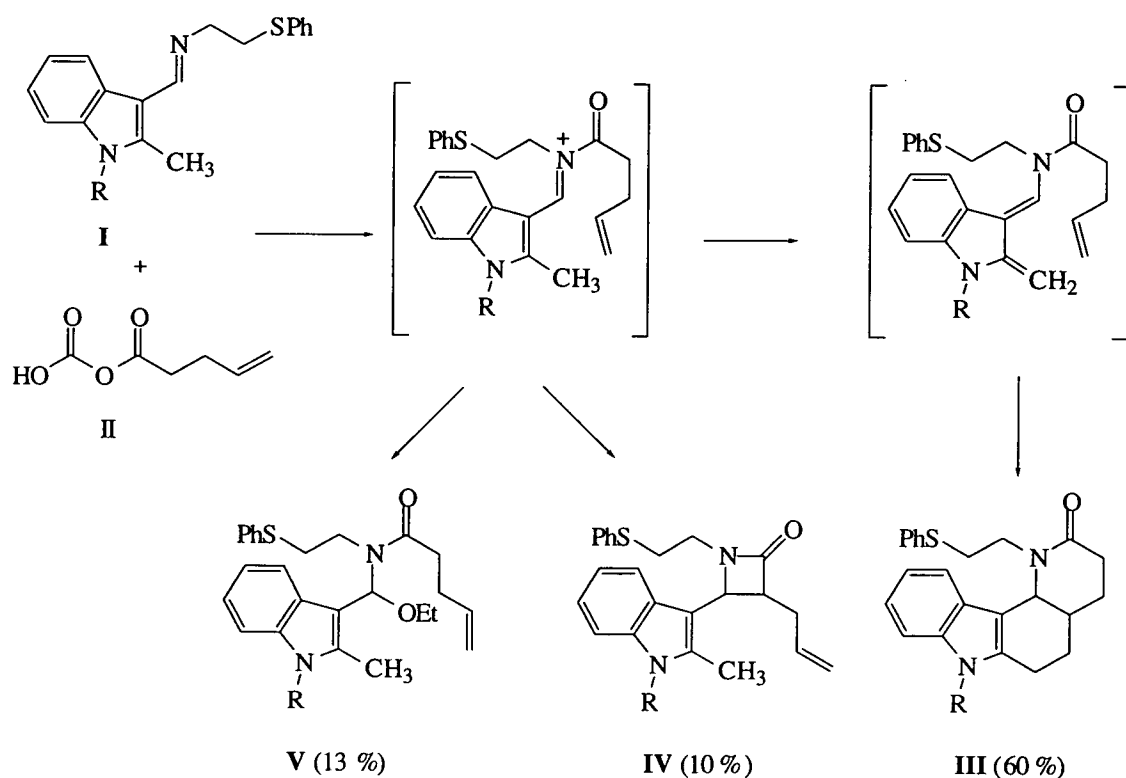
4.1.1. *N*-acilación de iminas (o bases de Schiff).

La acilación de iminas con ácidos carboxílicos o sus derivados, es una reacción antigua,¹ habiéndose observado que en la reacción entre la benzalanilina y el cloruro de benzoilo, el tratamiento con agua del aducto formado permitía obtener *N*-fenil-*N*-(1-hidroxibencil)benzamida que rápidamente descomponía a benzaldehído y *N*-fenilbenzamida. Este método se ha empleado en algunas estrategias sintéticas. Así, a través de la formación de un catión de *N*-aciliminio, Magnus y colaboradores² sintetizaron alcaloides derivados del indol. Por ejemplo, la imina **I** reacciona con el anhídrido mixto **II**, originando un ión de *N*-aciliminio *in situ*, que se desprotona en medio básico originando una dienoamida. Ésta origina el tetraciclo **III** a través de una reacción intramolecular de Diels-Alder. El compuesto **IV** resulta de la abstracción de un hidrógeno en α con respecto al carbonilo de la cadena lateral y ataque posterior del anión al catión de *N*-aciliminio, mientras que el compuesto **V** se formó por adición del anión etóxido utilizado como base.

¹ T. C. James, C. W. Judd, *J. Chem. Soc.*, **105**, 1427 (1914).

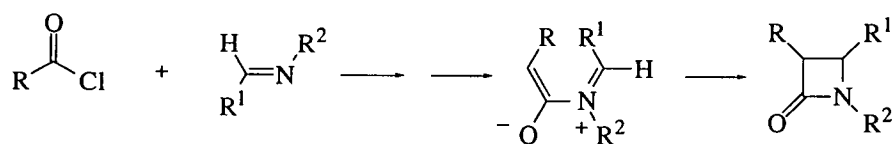
² P. Magnus, T. Gallagher, P. Brown, P. Pappalardo, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 35 (1984).

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.



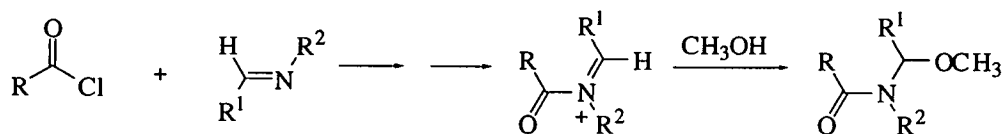
Esquema 4.1

Diversos anillos β -lactámicos se han obtenido por tratamiento de iminas con cloruros de ácido en presencia de trietilamina,^{3,4} a través de reacciones que suponen la formación de un ión híbrido como intermedio.



Esquema 4.2

Por otra parte, Böhme y Hartke⁵ comprobaron que las especies de *N*-aciliminio podían estabilizarse formando las correspondientes α -metoxiamidas (con respecto al N).



Esquema 4.3

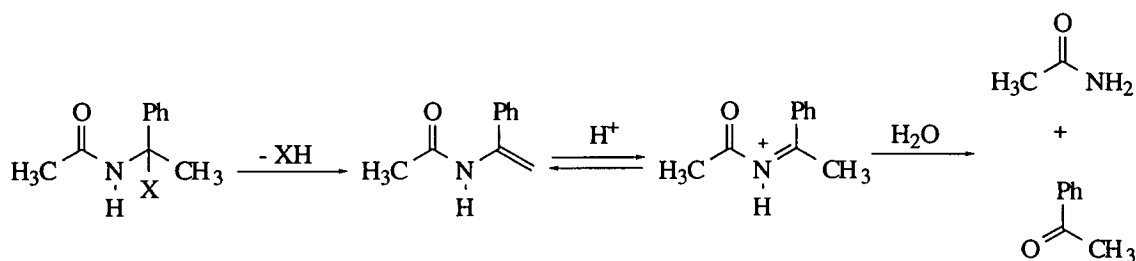
³ J. C. Sheehan, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1204 (1951).

⁴ A. K. Bose, B. Anjaneyulu, S. K. Bhattacharya, M. S. Manhas, *Tetrahedron*, **23**, 4769 (1967).

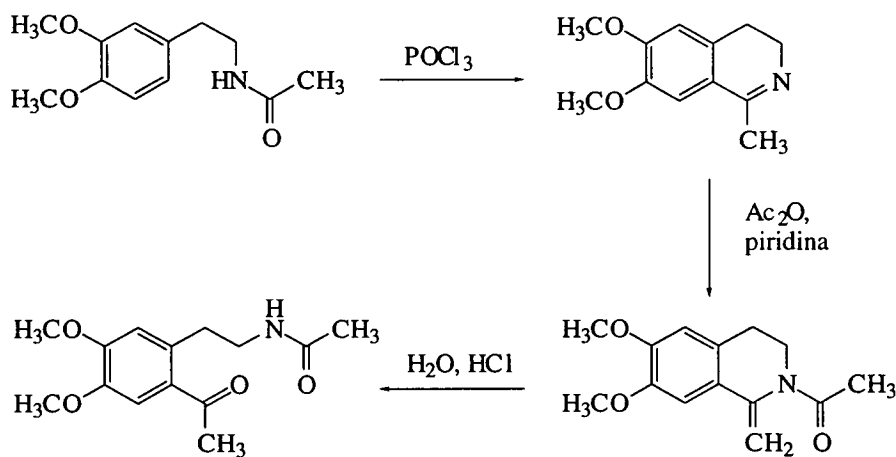
⁵ H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.*, **96**, 600 (1963).

4.1.2. Adición de electrófilos a enamidas.

Las enamidas pueden obtenerse fácilmente por acilación de una imina con cloruro o anhídrido de ácido, seguida de la eliminación de un buen grupo saliente del tipo XH.⁶ Aunque son estables en medios neutro y básico, en medio ácido originan cationes de *N*-aciliminio que se hidrolizan fácilmente.⁷



Por ejemplo, Brossi y colaboradores⁸ prepararon derivados de *N*-[2-(2-acetil-4,5-dimetoxifenil)etil]acetamida a partir de una 3,4-dihidroisoquinolina por hidrólisis del correspondiente catión *N*-aciliminio derivado de una enamida.



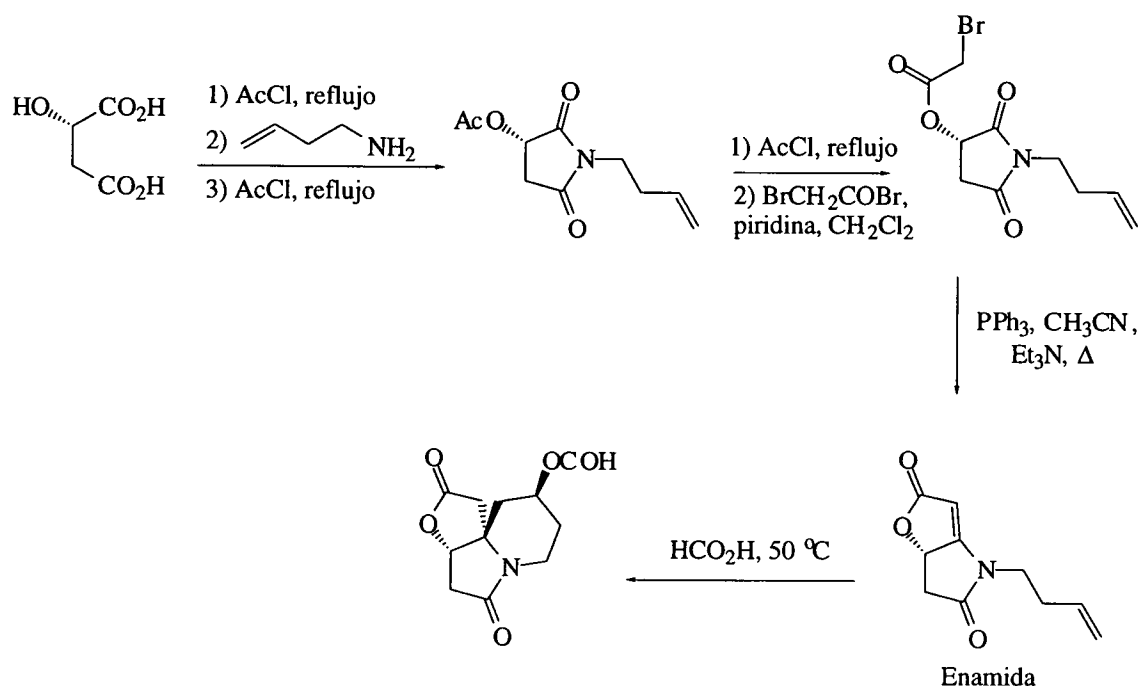
La utilización de enamidas derivadas del ácido L-málico permite también la formación de derivados de furo[3,2-*i*]indolizinas.⁹

⁶ G. R. Lenz, *Synthesis*, 489 (1978).

⁷ V. M. Czismadia, K. M. Koshy, K. C. M. Lau, R. A. McClelland, V. J. Nowlan, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 974 (1979).

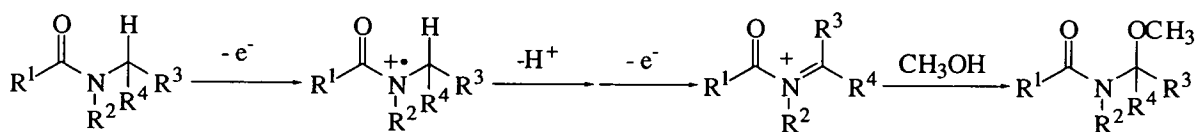
⁸ A. Brossi, L. A. Dolan, S. Teitel, *Org. Synth.*, **56**, 3 (1977).

⁹ Y. S. Lee, J. Y. Lee, D. W. Kim, H. Park, *Tetrahedron*, **55**, 4631 (1999).



4.1.3. Oxidación de amidas.

La eliminación de un hidruro del carbono en α con respecto a un nitrógeno de amida, permite la obtención de especies de *N*-aciliminio. Esto se puede realizar por oxidación electroquímica en procesos que comienzan con la eliminación de un electrón del par libre del nitrógeno. Cuando la reacción se realiza en presencia de nucleófilos como el metanol, se consigue atrapar el catión de *N*-aciliminio originando *N*-(1-metoxialquil)amidas.¹⁰

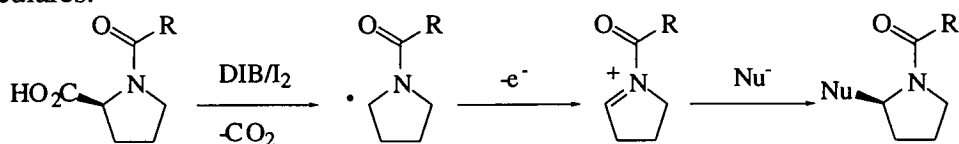


La oxidación de α -aminoácidos con derivados de iodo hipervalente como el (diacetoxi)iodobenceno (DIB) transcurre con pérdida de CO_2 . Se ha propuesto un mecanismo semejante a la oxidación de los carbohidratos,¹¹ en el que el radical en α respecto al nitrógeno

¹⁰ S. D. Ross, M. Finkelstein, R. C. Petersen, *J. Org. Chem.*, **31**, 128 (1966). K. Nyberg, R. Sevin, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **30**, 640 (1976). T. Shono, H. Hamaguchi, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4264 (1975). P. D. Palasz, J. H. P. Utley, J. D. Hardstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, 807 (1984).

¹¹ A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5945 (1999).

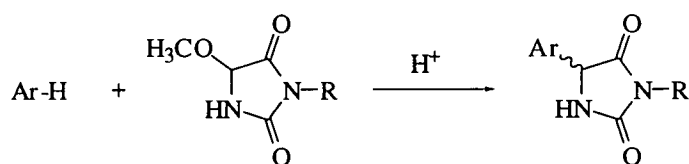
forma iones *N*-aciliminio que pueden atraparse con nucleófilos a través de reacciones inter o intramoleculares.



Esquema 4.8

4.1.4. Ruptura de amidas, que soportan un grupo saliente en la posición α con respecto al nitrógeno.

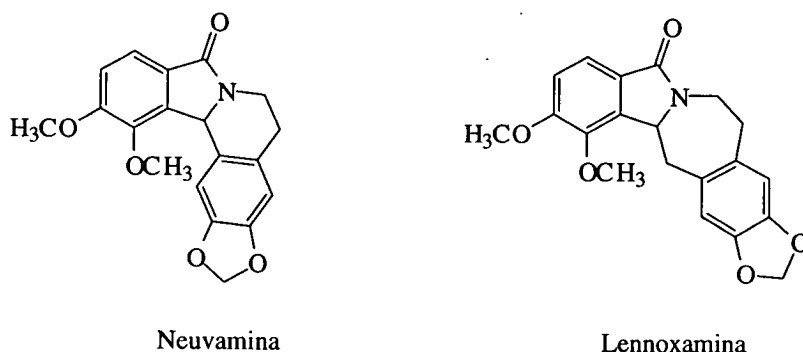
La heterólisis de amidas α -sustituidas es el método más importante para la generación de cationes de *N*-aciliminio. En una gran mayoría de los casos, el grupo saliente tiene oxígeno (hidroxi o alcoxi derivados), pero también puede tener nitrógeno, halógeno, sulfuros o sustituyentes con fósforo. Una de las formas más sencillas de obtener cationes de *N*-aciliminio consiste en el tratamiento de *N*-(1-hidroxialquilamidas) o carbamatos con ácidos próticos o de Lewis. Estas *N*-(1-hidroxialquilamidas) pueden obtenerse por condensación de una amida primaria o secundaria con aldehídos o cetonas. Sin embargo, esta reacción sólo se encuentra favorecida hacia los aductos estables cuando los aldehídos de partida empleados son formaldehído, cloral (trifluoroacetaldehído) o ácido glioxílico o sus derivados. Esta estrategia se ha utilizado para la síntesis de α -aminoácidos. Así, el grupo de Ben Ishai, describió la utilización de 5-metoxihidantoínas como electrófilos adecuados para producir derivados de sustitución electrofílica aromática en medio ácido.¹²



Esquema 4.9

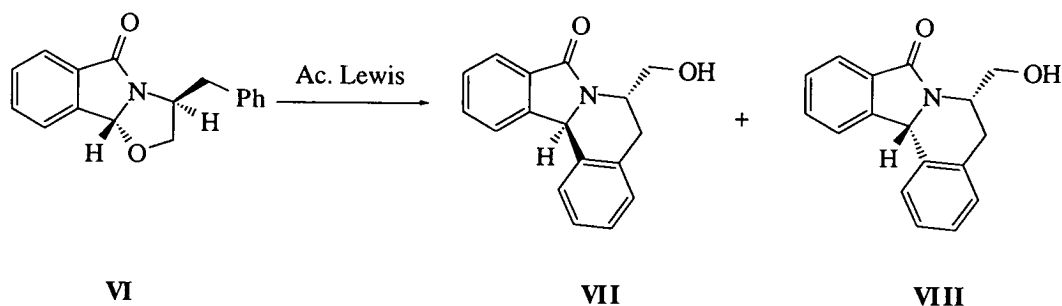
El interés de estas especies se centra en el posible control de la estereoquímica. Así, por ejemplo, se han sintetizado estructuras policíclicas que contienen el anillo de isoindolinona (presente en numerosos compuestos con actividad biológica como la neuvamina y lennoxamina).

¹² D. Ben-Ishai, G. Benet, A. Warshawsky, *J. Heter. Chem.*, **7**, 1289 (1970).



Esquema 4.10

Para estos propósitos se ha partido de oxazoloindolinonas **VI** enantioméricamente puras que se transforman en cationes de *N*-aciliminio con ácido de Lewis,¹³ los cuales se adicionan en reacciones de sustitución electrófila intramolecular al anillo aromático, para dar preferentemente el estereoisómero **VII**.

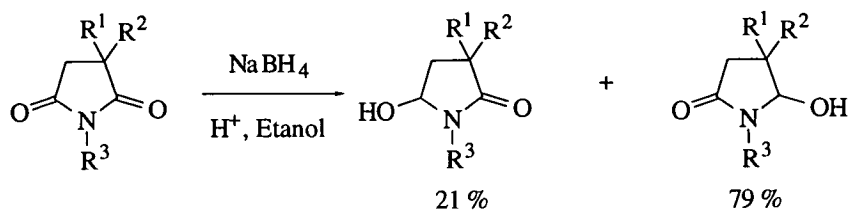


Esquema 4.11

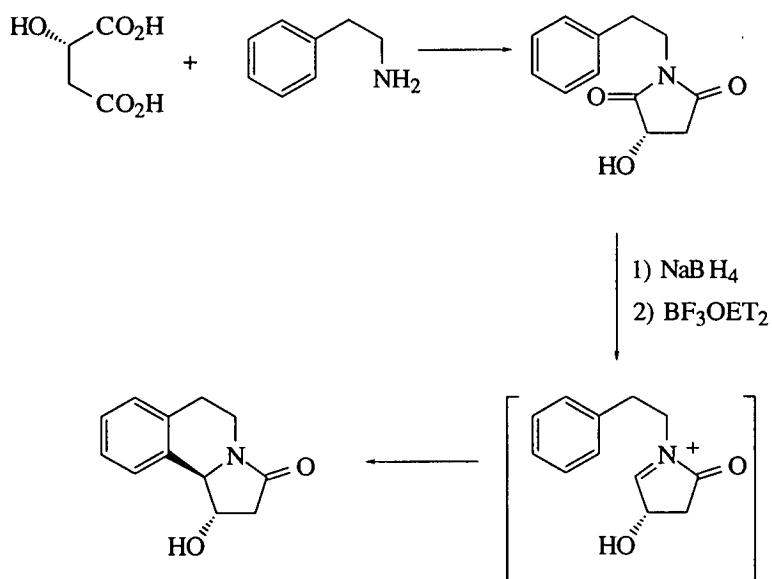
También pueden obtenerse derivados de *N*-(1-hidroxialquil)amidas por reducción parcial de imidas cíclicas (ya que las lineales descomponen al aldehído y a la amida de partida). Cuando se reducen con borohidruro sódico en etanol, se requiere un medio ácido para conseguir que la reacción se lleve a cabo con buenos resultados (principalmente para evitar que se produzca la apertura del ciclo en medio básico). Sin embargo, si la reacción es en metanol, no es necesario el medio ácido. También es importante la temperatura de reacción. Así en imidas cíclicas de 5 eslabones la temperatura requerida para la reducción es de 0 °C, mientras que en el caso de imidas cíclicas de 6 eslabones, se necesitan temperaturas de -20 °C (las altas temperaturas provocan ruptura del anillo). Uno de los inconvenientes para obtener precursores de cationes *N*-aciliminio por reducción es la regioselectividad, de forma que cuando las imidas se encuentran asimétricamente sustituidas se reduce preferentemente el carbonilo que se encuentra

¹³ S. M. Allin, C. J. Northfield, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4905 (1998).

más impedido. Sin embargo la reducción realizada con DIBAL-H como agente reductor se produce preferentemente sobre el carbonilo menos impedido.¹⁴



Este método ha permitido obtener enantiómeros de pirroloisoquinolina a partir de ácido L-málico.¹⁵ La estereoquímica del producto final depende exclusivamente de los sustituyentes que se encuentren en la estructura de imida.

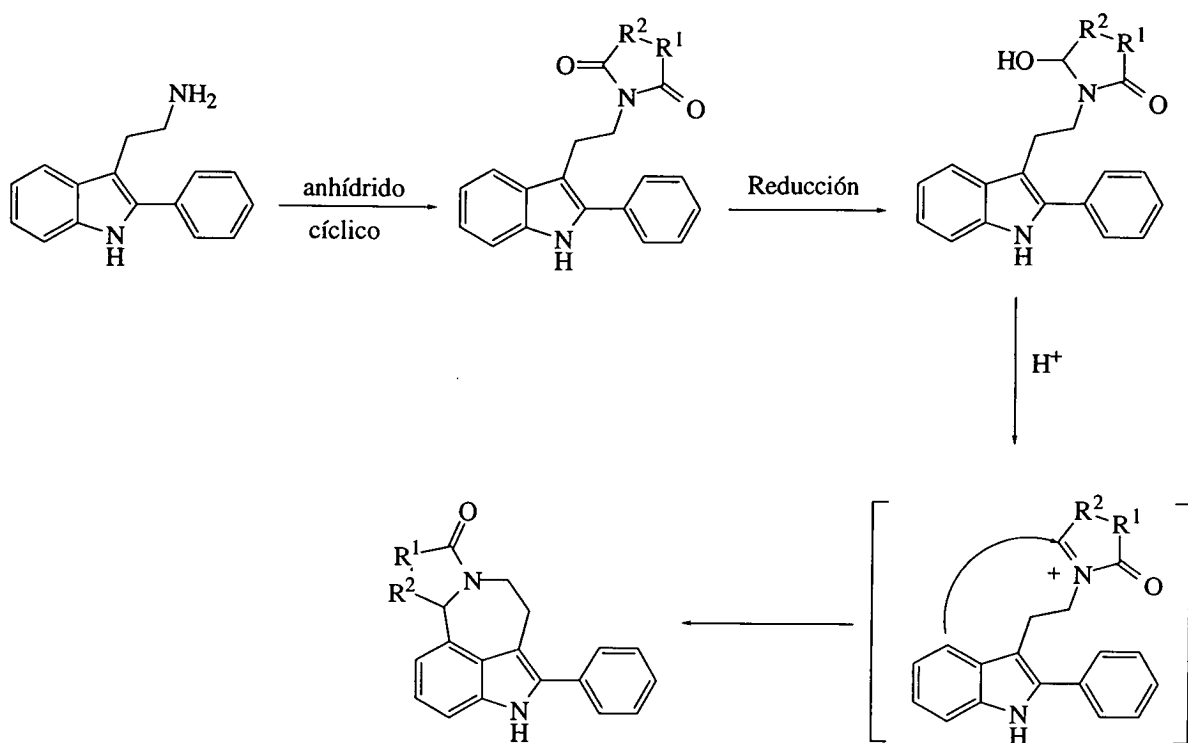


La reducción de imidas se ha utilizado en la síntesis de azepino[5,4,3-*cd*]indoles con potencial actividad biológica por su afinidad por los receptores adrenérgicos α_2 , 5-HT_{1A} o dopaminérgico D₂.¹⁶

¹⁴ E. Winterfeldt, *Synthesis*, 617 (1975).

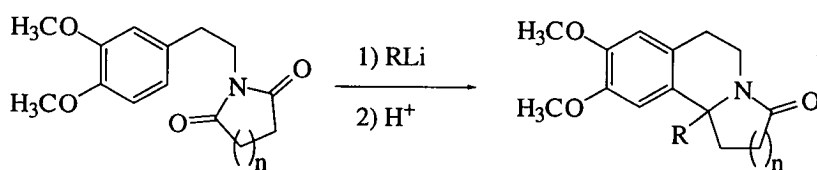
¹⁵ Y. S. Lee, D. W. Kang, S. J. Lee, H. Park, *J. Org. Chem.*, **60**, 7149 (1995).

¹⁶ Y. S. Lee, B. J. Min, Y. K. Park, J. Y. Lee, S. J. Lee, H. Park, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5569 (1999).



Esquema 4.14

Otro método para obtener estos derivados de *N*-(1-hidroxiálquil)amidas consiste en el tratamiento de diferentes amidas cíclicas con reactivos organometálicos.¹⁷



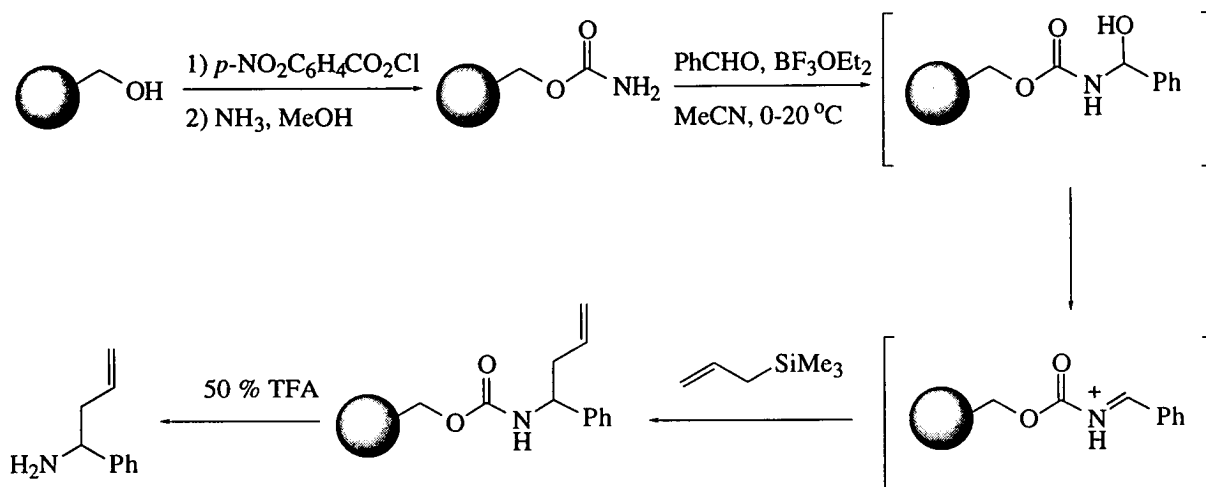
Esquema 4.15

Los cationes de *N*-acilminio, permiten actualmente la síntesis de aminas alifáticas, heterociclos nitrogenados y productos naturales utilizando metodologías en fase sólida.¹⁸ Así la activación de la resina de Wang con cloroformiato de *p*-nitrofenilo, seguida de adición de amoníaco, forma un carbamato inmovilizado que puede condensarse con benzaldehído. En medio ácido, se forma la especie de *N*-aciliminio soportada que adiciona nucleófilos (aliltrimetilsilano en el ejemplo). El posterior tratamiento con ácido trifluoroacético permite liberar el producto de la resina y obtener aminas homoalíficas.

¹⁷ M. I. Collado, I. Manteca, N. Sotomayor, M. J. Villa, E. Lete, *J. Org. Chem.*, **62**, 2080 (1997).

¹⁸ W. J. N. Meester, F. P. J. T. Rutjes, P. H. H. Hermkens, H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1601 (1999).

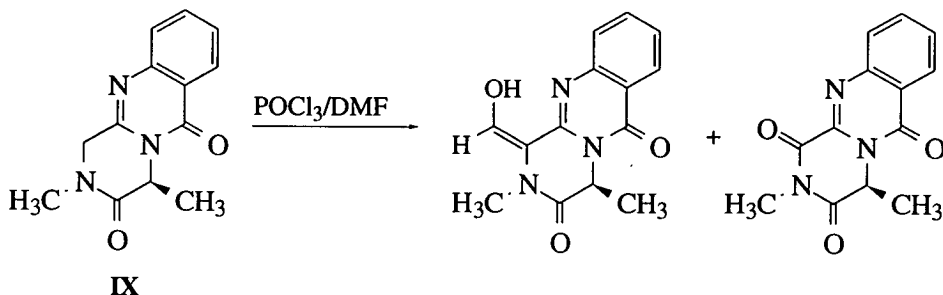
4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas.



Esquema 4.16

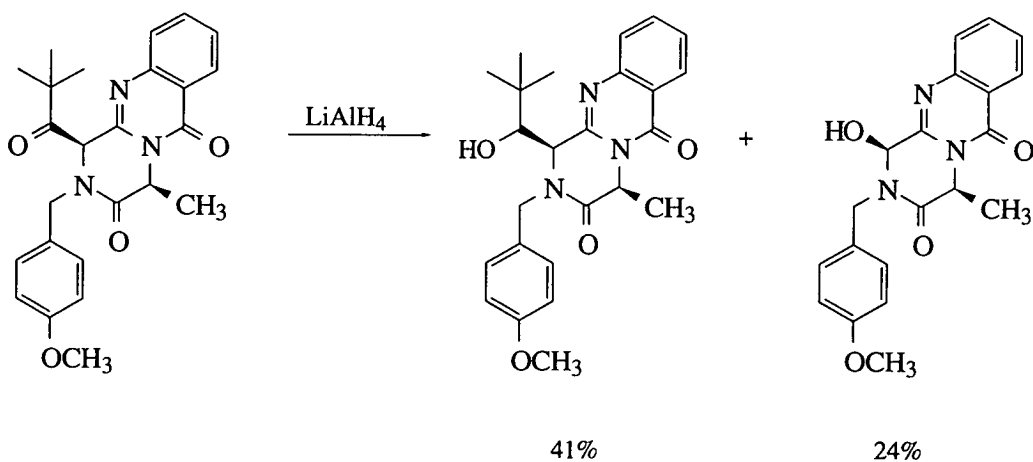
4.2. REACCIONES CON HIDROXI(TOSILOXI)IODOBENCENO.

La labilidad a la oxidación de la posición 1 de los derivados de pirazinoquinazolina-3,6-diona ha sido puesta de manifiesto por miembros de nuestro grupo. Así al tratar el derivado **IX** con POCl_3/DMF (Esquema 4.1) se recupera la mayoría del producto de partida junto con trazas del producto de formilación de Vilsmeier y el 1-oxoderivado.¹⁹



Esquema 4.17

La reducción con LiAlH_4 del pivaloil derivado del análogo de **IX** que se representa en el siguiente esquema, condujo a uno de los dos alcoholes diastereoisómeros posibles junto con el producto de descomposición oxidado en la posición 1.²⁰

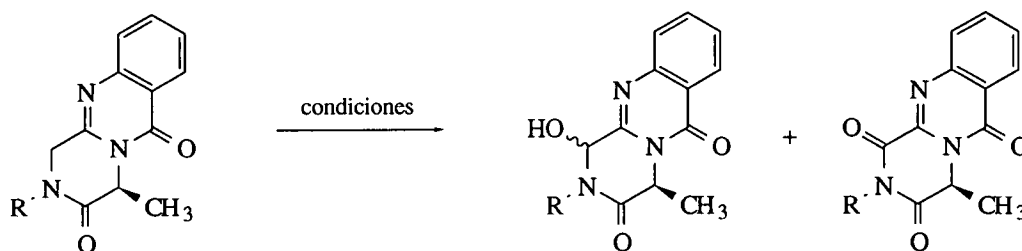


Esquema 4.18

¹⁹ M. Fernández, M. L. Heredia, E. de la Cuesta, C. Avendaño; *Tetrahedron*, **54**, 2777 (1998).

²⁰ T. Bartolomé, F. L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber; *Tetrahedron Asymm.*, **9**, 249 (1998).

Las dificultades encontradas en la desbencilación de los *N*-bencilderivados de pirazinoquinazolinadiona, llevaron a ensayar numerosas condiciones y reactivos, y en algunos casos pudieron aislarse cantidades importantes de productos de oxidación en la posición 1.²¹



R	Condiciones	% Productos de oxidación	
R = C ₆ H ₅ -CH ₂ -	HCO ₂ H 95%, Pd/C, 50 °C	---	87 %
R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	HCO ₂ H 95%, Pd/C, 50 °C	41 %	40 %
R = <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	DDQ, CH ₂ Cl ₂ H ₂ O	7 % (<i>cis</i>) y 40 % (<i>trans</i>)	4 %

Esquema 4.19

Las reacciones anteriores no permiten aislar los 1-hidroxiderivados con rendimientos aceptables para utilizarlos como productos de partida en las reacciones de ciclación, por lo que se hizo necesaria una búsqueda de un reactivo capaz de hidroxilar dicha posición y evitar la sobreoxidación a carbonilo.

Un método de hidroxilar en α con respecto a grupo carbonilo de cetonas, amidas y lactamas, consiste en la oxidación del enolato con 2-sulfoniloxaziridinas, complejos de peroximolibdeno u oxígeno molecular. La reacción con oxígeno molecular produce un hidroperóxido que ha de reducirse con fosfito de trietilo²² o bisulfito sódico.²³

El inconveniente de estos métodos es que se forman con frecuencia productos secundarios, y que el grupo carbonilo puede verse afectado. Por ejemplo, con el empleo de O₂ puede ocurrir la ruptura oxidativa del enlace C α , o bien la formación de un compuesto α -

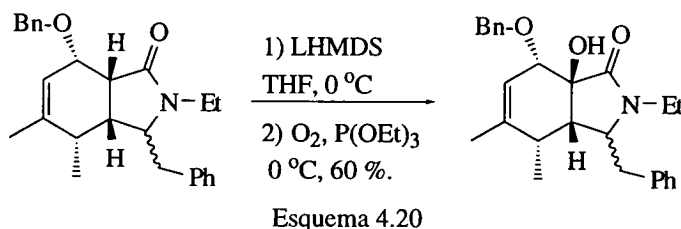
²¹ F. L. Buenadicha, M. T. Bartolomé, M. J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron Asymm.*, **9**, 483 (1998).

²² M. Y. Kim, J. E. Starret, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **46**, 5383 (1981).

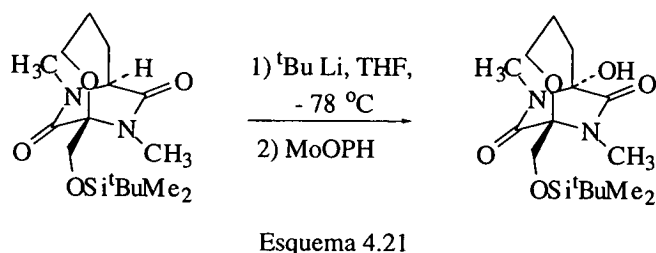
²³ H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.*, 1731 (1975).

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

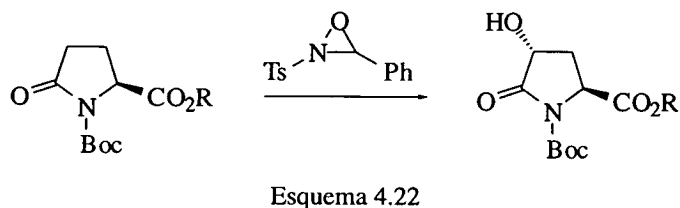
dicarbonílico. Generalmente su uso está limitado a centros terciarios, donde la sobreoxidación no es posible.



La oxidación de enolatos con MoOPH es más general, aunque a veces da problemas de sobreoxidación a compuestos α -dicarbonílicos. Además estos reactivos no suelen ser estereoselectivos, generando mezclas de estereoisómeros.



Otro método alternativo consiste en el empleo de 2-sulfoniloxaziridinas que, en general conduce a compuestos α -hidroxicarbonilos con mejores rendimientos que con O₂ y MoOPH y también con una gran estereoselectividad. Por ejemplo, la oxidación de *N*-^tBoc-L-piroglutamato con 2-toluenosulfonil-3-feniloxaziridina conduce a hidroxipiroglutamato ópticamente puro.²⁴



Por otra parte, las sales de metales de transición, como los acetatos de plomo, de talio o de mercurio se han utilizado para la oxidación de cetonas, introduciendo un sustituyente acetoxilo en α .²⁵

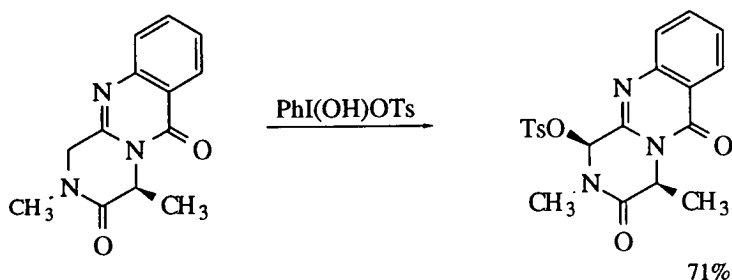
²⁴ T. Ohta, A. Hosoi, S. Nozoe, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 329 (1988).

²⁵ D. J. Rawlinson, G. Sosnovsky, *Synthesis*, 567 (1973).

Más recientemente, reactivos de iodo hipervalente han demostrado su efectividad para la oxidación en α de cetonas. Así, el tratamiento de α -arilcetonas con diacetoxiodobenceno en medio fuertemente ácido condujo a los α -acetoxiderivados,²⁶ y en medio básico (KOH, MeOH) al correspondiente α -hidroxidimetilacetal.²⁷

Un reactivo similar, el hidroxil(tosilo)iodobenceno se ha utilizado para preparar α -tosiloxicetonas a partir de cetonas en un solo paso.²⁸ Como este reactivo no estaba estudiado en amidas, y se trata de un oxidante suave en condiciones suaves, se probó en nuestro grupo de trabajo.²⁹

La tosilo oxidación de la posición 1 del triciclo se llevó a cabo con hidroxil(tosilo)iodobenceno [PhI(OH)OTs]³⁰ en acetato de etilo a reflujo durante 8 horas. El producto de tosilo oxidación se recogía por filtración al final de la reacción y se obtenía con un rendimiento del 71%.



Esquema 4.23

El mecanismo propuesto para esta reacción es similar al descrito anteriormente para la tosilo oxidación de cetonas,²⁸ y se inicia con la adición electrófila del PhI(OH)OTs al tautómero enamínico (X) por la cara menos impedida, generando un intermedio donde los sustituyentes 1,4 están en una disposición *trans*. El posterior ataque nucleófilo del anión tosionato vía S_N2 (ruta a) conduciría a la formación del tosilo derivado *cis*, aunque es de esperar que el proceso transcurra a través del catión de aciliminio (XI, ruta b), sobre el que se produciría el ataque del anión tosionato vía S_N1, originando el derivado *cis* directamente o por isomerización en las condiciones de reacción del posible isómero *trans* (Esquema 4.24).

²⁶ F. Mizukami, M. Ando, T. Tanka, J. Imamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 335 (1978).

²⁷ R. M. Moriarty, H. Hu, S. C. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1283 (1981).

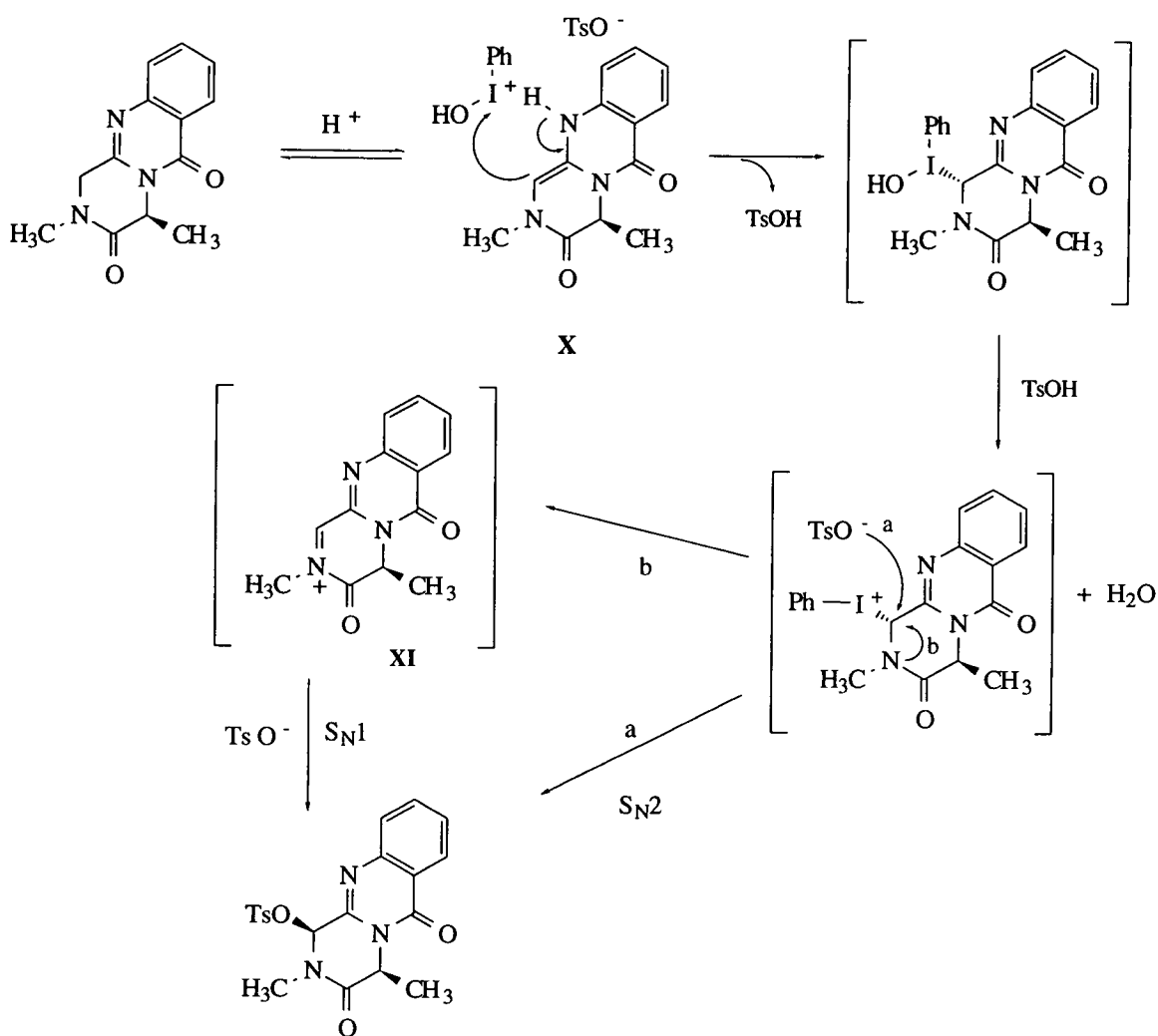
²⁸ G. F. Koser, A. G. Relenyi, A. N. Kalos, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.*, **47**, 2487 (1982).

²⁹ S. Martín-Santamaría, M. Espada, C. Avendaño, *Tetrahedron, Asymm.*, **9**, 1755 (1999).

³⁰ G. F. Koser, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. L. A. Paquette (Editor in Chief). John Wiley & Sons, , vol. 4., p. 2782 (1995).



4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.



Esquema 4.24

Los buenos resultados obtenidos en cuanto a regioselectividad y rendimiento, nos llevaron a ensayarlo sobre algunos de nuestros triciclos.

4.2.1. Obtención de precursores de especies de aciliminio.

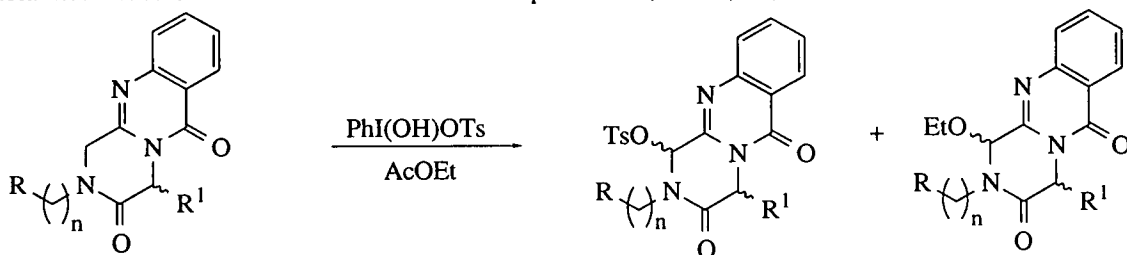
Cuando estudiamos la reacción de tosiloxidación de los *N*-arilalquil derivados de pirazinoquinazolinadiona, los resultados fueron diferentes a los previamente observados en el *N*-metil derivado anteriormente mencionado.²⁹

Así, el tratamiento de los *N*-bencil y *N*-fenetil derivados **78** y **80** con $PhI(OH)OTs$ en acetato de etilo a reflujo durante 8 horas, originó los 1-tosiloxiderivados **106** y **108** esperados pero con rendimientos muy bajos (15 % y 5 % respectivamente). Los productos mayoritarios,

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-dionas.

obtenidos tras la purificación por cromatografía en columna del residuo seco de la reacción, se identificaron por espectroscopía, análisis elemental cuantitativo y/o espectrometría de masas, como los 1-etoxi derivados **107** y **109**. Las reacciones con los restantes *N*-arilalquil derivados **81-85**, **87** y **98** se llevaron a cabo durante 18 horas, aislándose como productos únicos los 1-etoxiderivados **110-116** con buenos rendimientos (tabla 4.1). En la tabla 4.2 se muestran algunos datos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN característicos de estos compuestos.

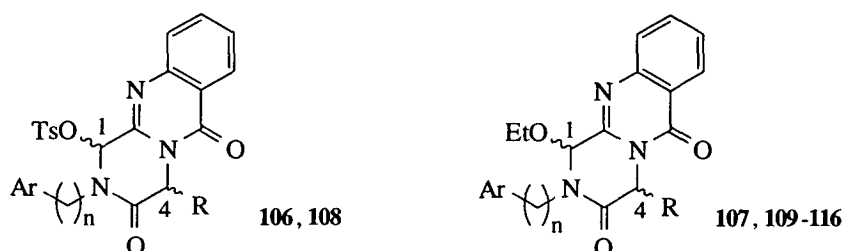
Tabla 4.1. Reacción de tosiloxidación de los compuestos **78**, **80-85**, **87**, **98**.



Comp	R	n	R ¹	Tiempo (h)	Comp. (Rto %)	Comp. (Rto %)
78	Ph	1	CH ₃ (<i>S</i>)	8	106 (15)	107 (65)
80	Ph	2	CH ₃ (<i>S</i>)	8	108 (5)	109 (80)
81	Ph	2	CH ₃ (<i>R</i>)	18	–	110 (60)
82	Ph	2	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	18	–	111 (80)
83	Ph	3	CH ₃ (<i>S</i>)	18	–	112 (48)
84	4-(MeO)Ph	1	CH ₃ (<i>S</i>)	18	–	113 (66)
85	3,4-(MeO) ₂ Ph	1	CH ₃ (<i>S</i>)	18	–	114 (82)
87	2-naftilo	1	CH ₃ (<i>S</i>)	18	–	115 (69)
98	1-acetil-3-indolilo	1	CH ₃ (<i>S</i>)	18	–	116 (60)

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

Tabla 4.2.- Datos espectroscópicos característicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los productos 106-116 (CDCl_3).



Compuesto	C(1)-H	C(4)-H	C(4)-R	C(1)	C(4)	C(4)-R
106	6,39 (s)	5,40 (c, $J = 7,0$ Hz)	1,88 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz)	79,19*	52,15*	18,73*
107	5,20 (s)	5,40 (c, $J = 7,0$ Hz)	1,79 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz)	85,68	52,91	19,19
108	6,20 (s)	5,03 (c, $J = 7,1$ Hz)	1,77 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz)	76,61	52,91	19,36
109	5,13 (s)	5,33 (c, $J = 7,1$ Hz)	1,77 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz)	87,90	53,79	19,19
110	5,13 (s)	5,33 (c, $J = 7,1$ Hz)	1,77 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz)	87,90	53,08	19,11
111	5,13 (s)	5,33 (m)	<i>a</i>	88,40	53,00	<i>b</i>
112	5,19 (s)	5,20 (c, $J = 7,2$ Hz)	1,76 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz)	87,00	52,87	19,02
113	5,18 (s)	5,38 (c, $J = 7,2$ Hz)	1,79 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz)	85,31	52,74	19,17
114	5,19 (s)	5,32 (c, $J = 7,2$ Hz)	1,75 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz)	85,27	52,75	19,17
115	5,23 (s)	5,40 (c, $J = 7,2$ Hz)	1,83 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz)	85,69	52,97	19,45
116	5,28 (s)	5,53 (c, $J = 7,0$ Hz)	1,80 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz)	85,41	53,79	19,36

* En DMSO-d_6 .

a 2,50-2,40 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,21-1,14 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

b 34,53 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,28 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,82 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

En los tosiloxiderivados **106** y **108**, el protón H(1) está desapantallado alrededor de 1 ppm respecto a los 1-etoxiderivados, mientras que en éstos, el desplazamiento químico del átomo de C-1 es notablemente superior (tabla 4.2). En estos últimos compuestos, los protones metilénicos del grupo etoxilo se observan como una señal compleja, lo que indica que la rotación alrededor del enlace O-Et está estéricamente impedida.

La disposición relativa de los sustituyentes en C-1 y C-4 de los tosiloxiderivados **106** y **108** se estudió por experimentos NOE. En el caso del producto **106**, para observar mejor los efectos NOE que pudieran existir en la zona aromática, se registraron dichos experimentos en DMSO-d₆. La ausencia de efecto NOE entre los protones C(1)-H y C(4)-CH₃ indica una relación *trans* entre ellos; además, la irradiación de la señal de los protones de la posición C(2)-H y C(6)-H del sustituyente tosilo, condujo a un aumento de la intensidad de la señal correspondiente al grupo metilo de la posición C(4)-CH₃ en el producto **106**. Todo ello nos llevó a determinar que la disposición relativa de los sustituyentes 1,4 en estos 1-tosiloxiderivados es *cis* (Fig. 4.1).

Estos mismos experimentos se llevaron a cabo sobre algunos de los etoxiderivados. Así en los compuestos **109** (Fig. 4.2) y **112** (Fig. 4.3) se observó efecto NOE entre el sustituyente metilo de la posición C(4) y los grupos metileno y metilo del resto etoxi en la posición C(1), lo que permite atribuirles también la configuración *cis*.

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

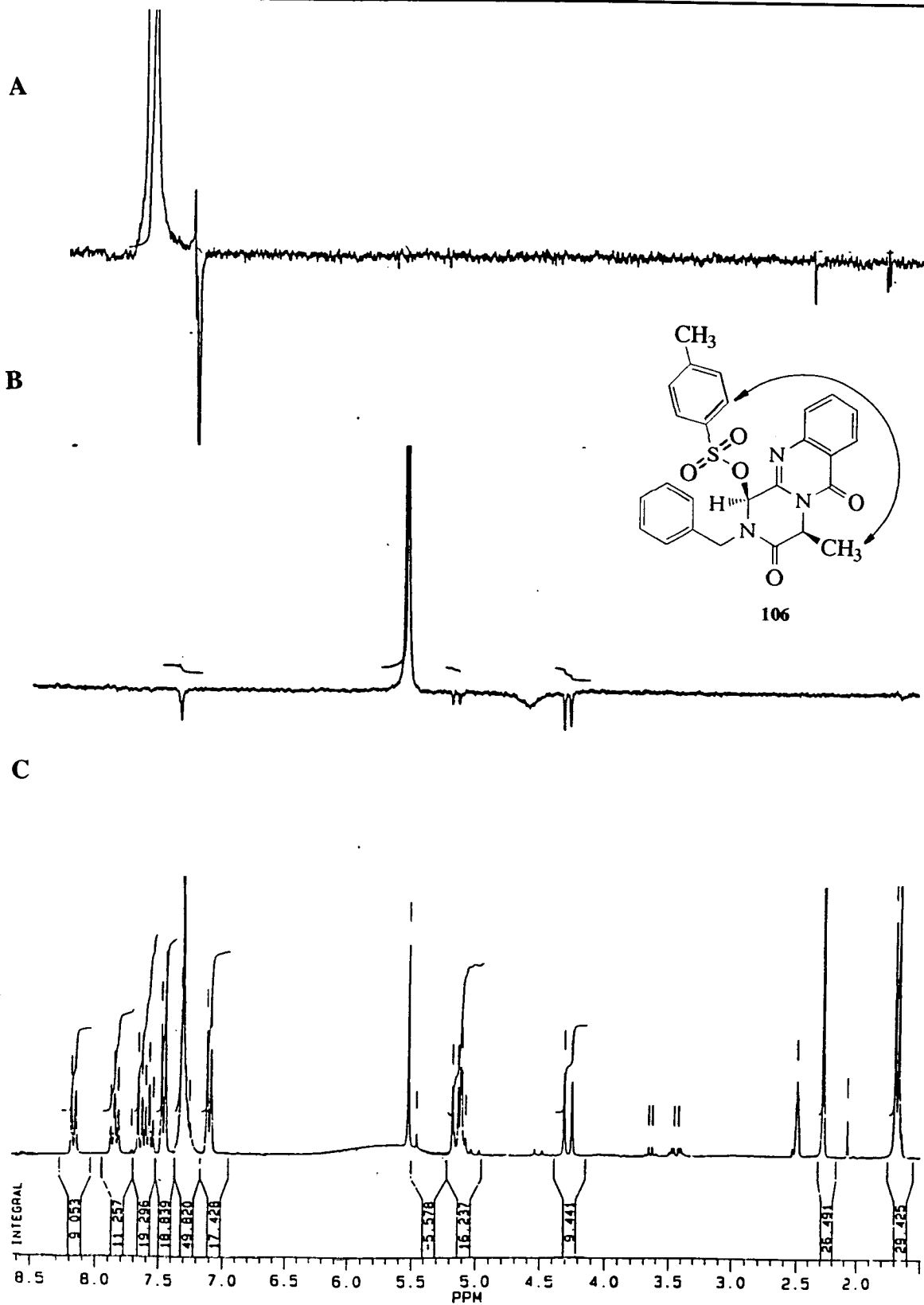


Fig.4.1

A. Experimento de irradiación NOE sobredoblete a $\delta = 7,40$ ppm.

B. Experimento de irradiación NOE sobre C(1)-H a $\delta = 5,50$ ppm.

C. Espectro de ^1H -RMN del producto **106** (DMSO- d_6).

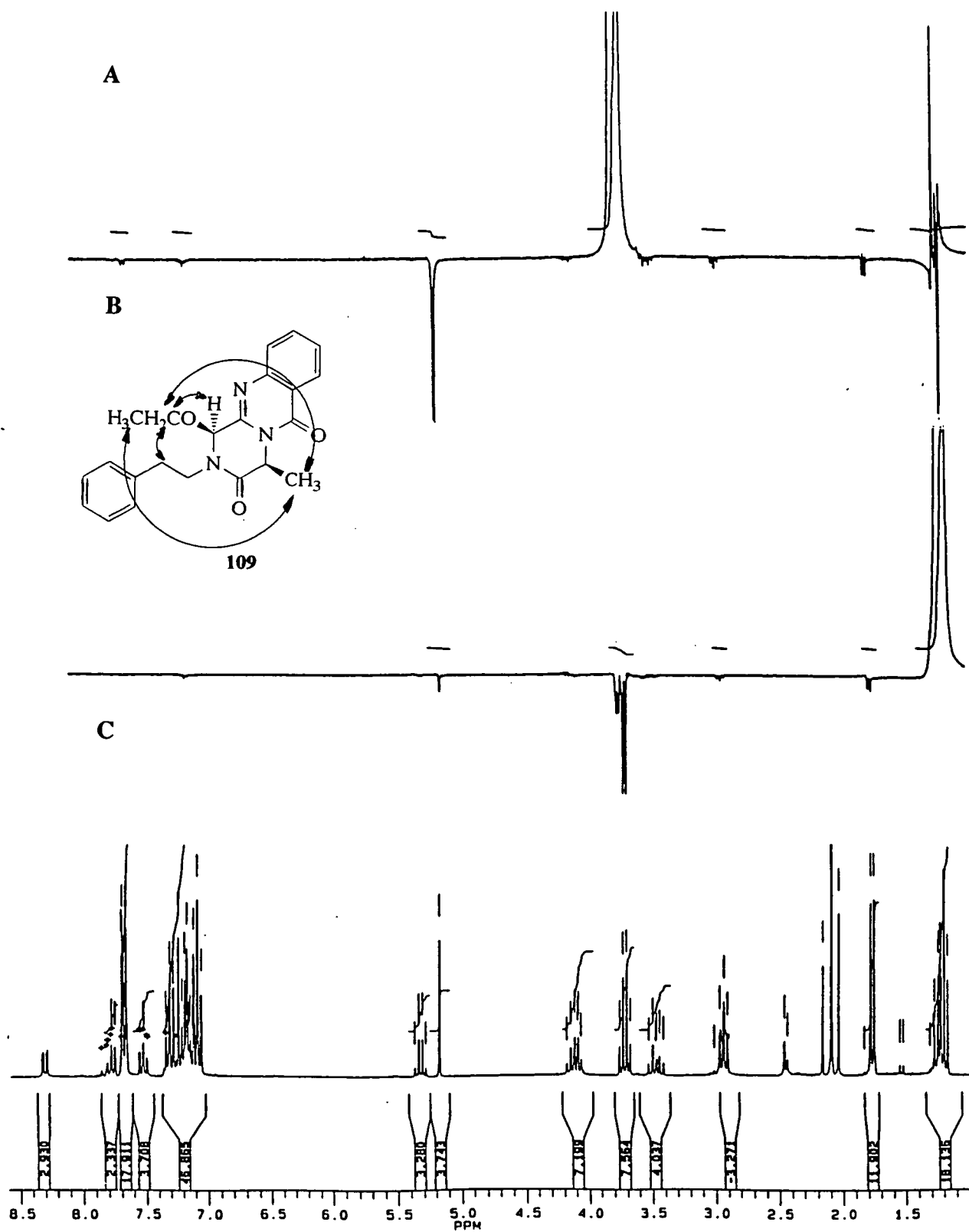


Fig.4.2

A. Experimento de irradiación NOE sobre CH_2 (etoxi) a $\delta = 3,70$ ppm.

B. Experimento de irradiación NOE sobre CH_2 (etoxi) a $\delta = 1,20$ ppm.

C. Espectro de ^1H -RMN del producto **109** (CDCl_3).

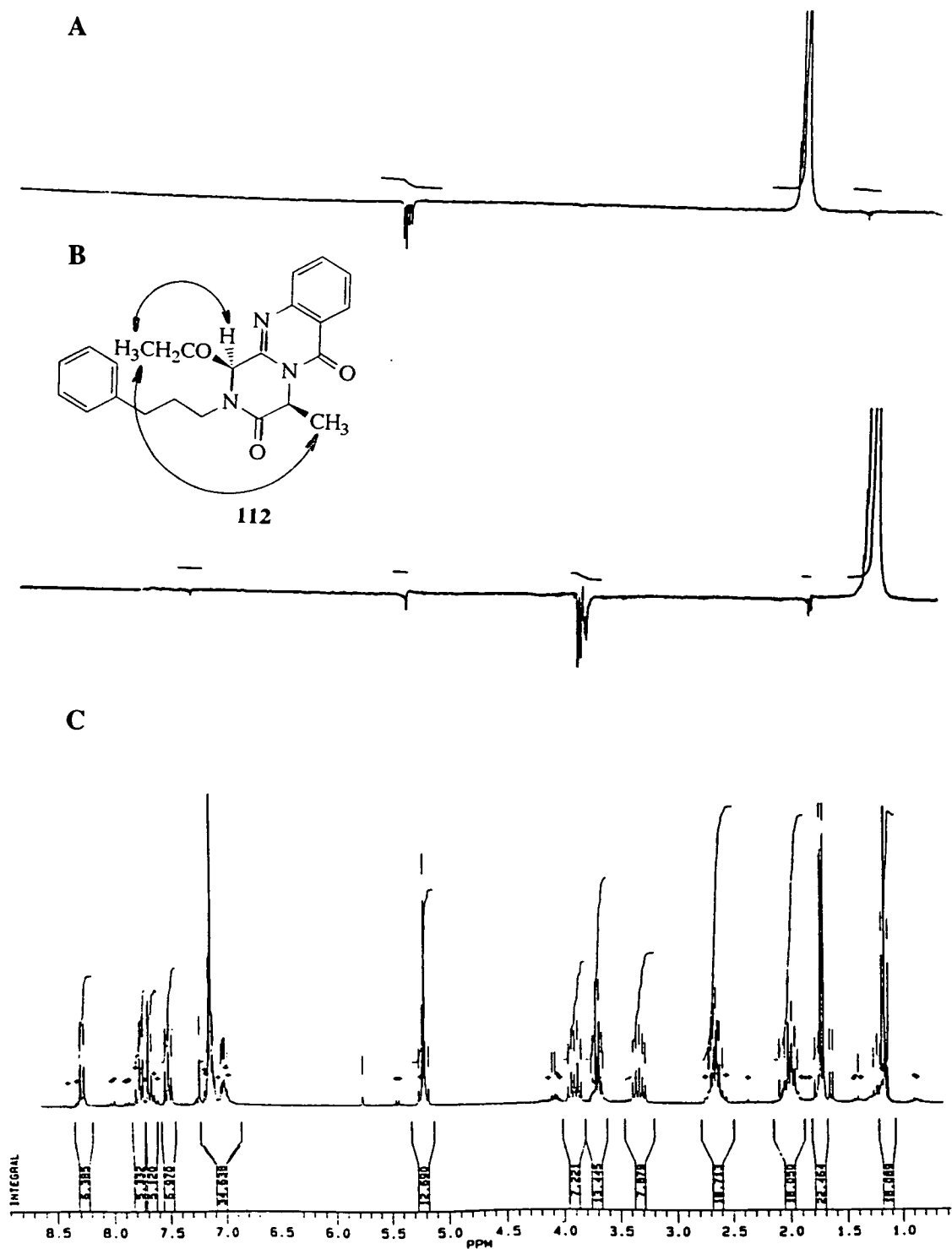


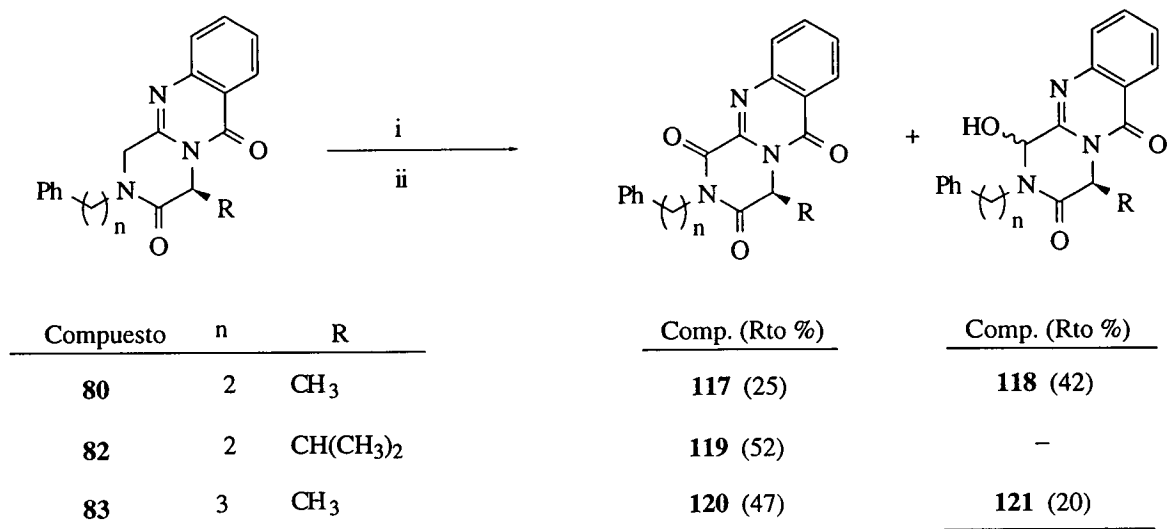
Fig.4.3

A. Experimento de irradiación NOE sobre CH₃ (etoxi) a $\delta= 1,15$ ppm.

B. Experimento de irradiación NOE sobre C(4)-CH₃ a $\delta= 1,72$ ppm.

C. Espectro de ¹H-RMN del producto 112 (CDCl₃).

Aunque los rendimientos obtenidos para los etoxiderivados **107**, **109-116** no permiten racionalizar su formación por adición de las posibles trazas de etanol presentes en el disolvente, se comprobó que los resultados eran idénticos empleando acetato de etilo exento de etanol.³¹ Por otra parte, el empleo de acetonitrilo como disolvente en las reacciones con **80**, **82** y **83** originó unos crudos de reacción en los que se identificaron por ¹H-RMN señales características de los tosiloxiderivados. El tratamiento de estos crudos de reacción con una disolución acuosa de cloruro amónico permitió aislar por columna de cromatografía los alcoholes y cetonas en C(1).



i: PhI(OH)OTs, CH₃CN. ii: NH₄Cl, H₂O/CH₂Cl₂

Esquema 4.25

En el caso del 1-hidroxiderivado **118**, se determinó su disposición *trans*, al observarse efecto NOE entre el metilo de la posición C(4) y el hidrógeno de la posición C(1) (Fig. 4.4). Así pues, los etoxiderivados **107**, **109-116** han de formarse con la participación del acetato de etilo. De la reacción del compuesto **80** en acetato de etilo se tomó una muestra a las 3 horas y, tanto en cromatografía en capa fina como en el espectro ¹H-RMN, se pudieron identificar el producto de partida, y los tosiloxi- y etoxiderivados **108** y **109**. La muestra tomada a las 5 horas de reacción indicaba la presencia del producto de partida y del etoxiderivado. La diferencia de comportamiento entre los *N*-metil y *N*-arilalquil derivados puede ser debida a la mayor solubilidad de los derivados de tosiloxidación de estos últimos, los cuales sufren la eliminación a especies electrófilas *in situ*, que reaccionan con el ión etóxido procedente del disolvente.

³¹ Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5^a ed.), Longman Scientific & Technical, p.409 (1989).

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

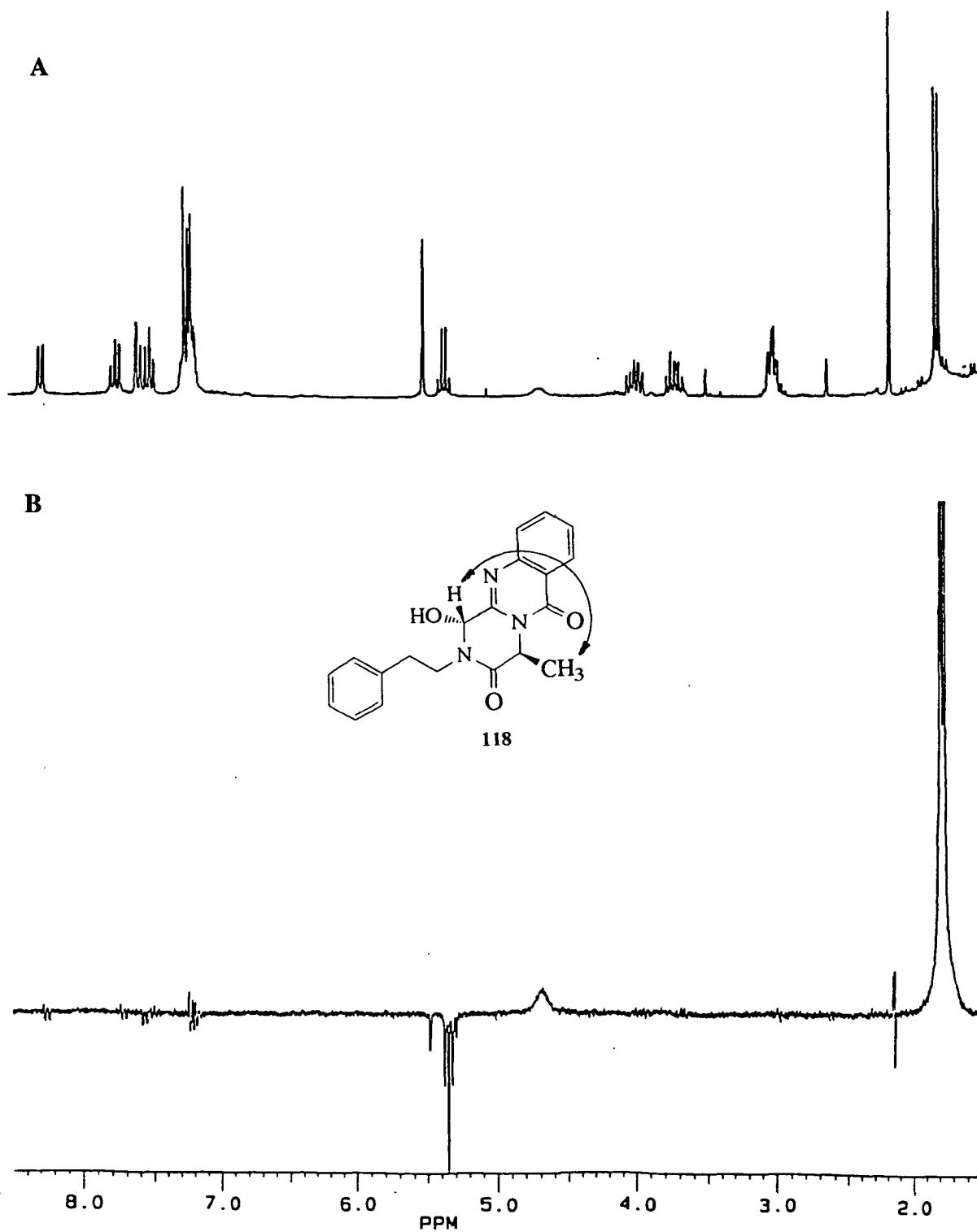
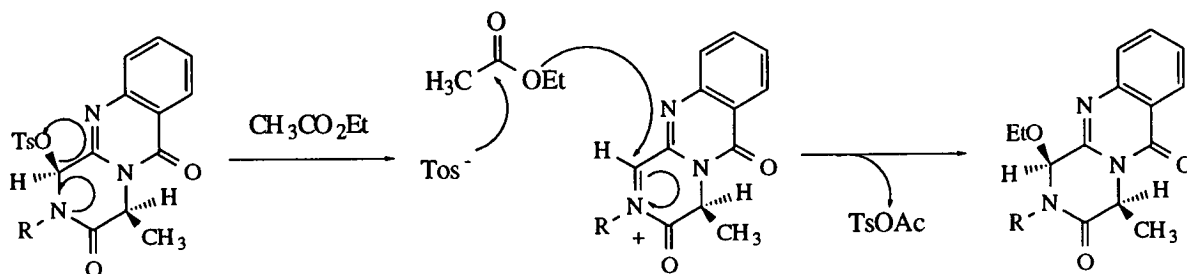


Fig.4.4

A. Espectro de ^1H -RMN del producto **118** (CDCl_3).

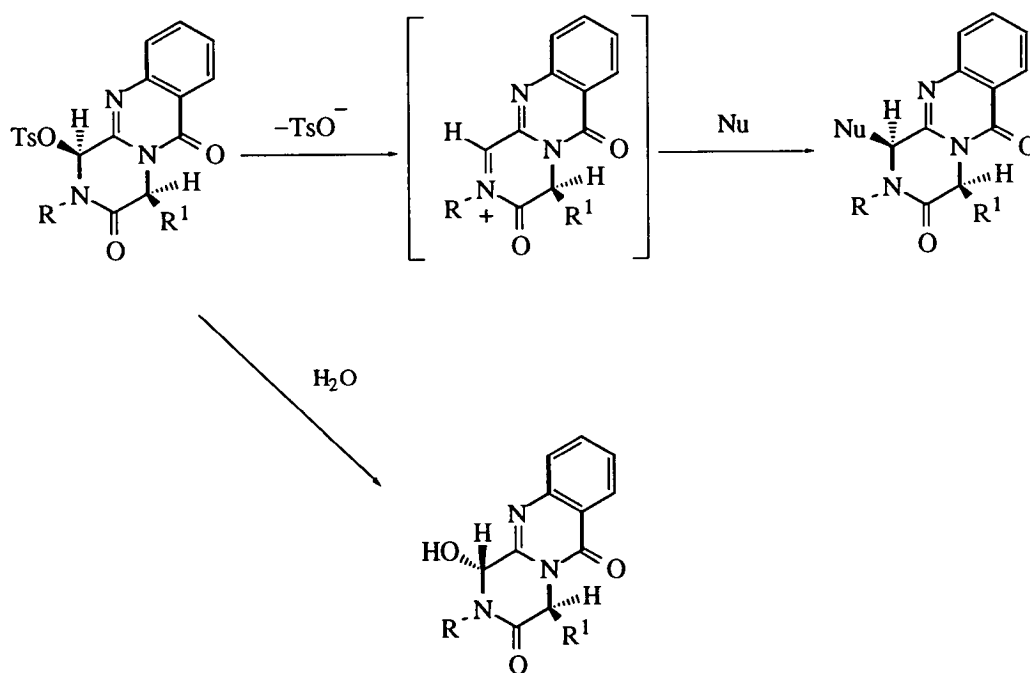
B. Experimento de irradiación NOE sobre C(4)- CH_3 a $\delta = 1,78$ ppm.



Esquema 4.26. Mecanismo propuesto para la formación de los etoxiderivados.

La estereoquímica *cis* observada los 1-tosiloxi y 1-etoxiderivados sugiere que se forman por adición sin-diastereoselectiva a las especies de aciliminio.

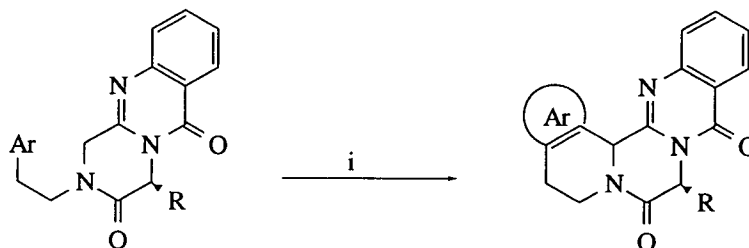
La estereoquímica *trans* observada en los alcoholes que se forman a partir del "aislamiento" del tosilato por adición de una solución acuosa de cloruro amónico, puede interpretarse suponiendo que antes de formarse el catión aciliminio el agua produce una sustitución nucleófila bimolecular con inversión de la estereoquímica.



Esquema 4.27

4.2.2 Obtención de derivados cíclicos.

Las reacciones de los compuestos **86**, **94** y **95**, en los que $n=2$ y el anillo aromático es muy reactivo como nucleófilo, con $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ a reflujo en acetato de etilo durante 18 horas, condujeron directamente a los productos de ciclación intramolecular **122-124** con rendimientos buenos.



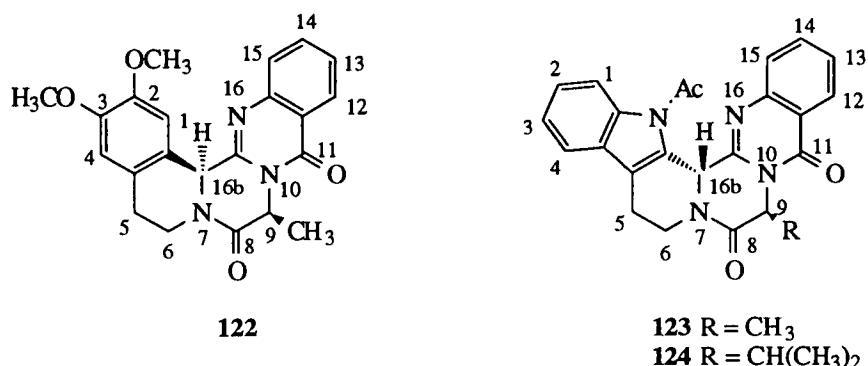
Comp.	Ar	R	Comp. (Rto. %)
86	3,4-(MeO) ₂ Ph	CH ₃	122 (62)
94	1-Acetil-3-indolil	CH ₃	123 (65)
95	1-Acetil-3-indolil	CH(CH ₃) ₂	124 (71)

i: $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$, AcOEt, 18 h reflujo

Esquema 4.28

Los datos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN más característicos se recogen en la tabla 4.3. Cabe reseñar que en el compuesto **122** la señal del protón de la posición C(16b)-H se observa como singlete a $\delta= 5,80$ ppm, mientras que en los compuestos **123** y **124**, como consecuencia del desapantallamiento que origina el grupo *N*-acetilo sobre el indol, este protón resuena alrededor de $\delta= 6,90$ ppm.

Las resonancias de los protones diastereotópicos C(5)-H y C(6)-H son muy diferentes, especialmente los de la segunda posición, debido a la anisotropía diamagnética del grupo carbonilo C(8)=O sobre uno de ellos. También es reseñable en los datos de ¹³C-RMN, que la señal correspondiente a C(16b) para el compuesto **122** se observaba a 61 ppm, mientras que en los compuestos **123** y **124**, dicha señal se observaba a 54 ppm.

Tabla 4.3. Datos característicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, de los compuestos **122-124**.

Compuesto	C(16b)-H	C(9)-H	C(9)-R	C(16b)	C(9)	C(9)-R
122	5,80 (s)	5,33 (c, $J = 7,1$ Hz)	1,16 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz)	60,91	51,69	19,04
123	6,83 (s)	5,64 (c, $J = 7,4$ Hz)	1,77 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz)	54,50	52,91	15,97
124	6,90 (s)	5,41 (d, $J = 9,9$ Hz)	a	54,50	61,65	b

^a 2,45 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,30 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH(CH₃)₂); 1,10 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH(CH₃)₂);

^b 26,70 (CH(CH₃)₂); 20,07 (CH(CH₃)₂); 19,81 (CH(CH₃)₂).

La asignación de la estereoquímica de estos compuestos se realizó por experimentos NOE. Así en el compuesto **122** se observó que al irradiar la señal correspondiente al metilo de la posición C(9) se observaba efecto NOE con el hidrógeno aromático de la posición C(1). Esto permite concluir que los sustituyentes en C(9) y C(16b) se encuentran en disposición *cis* (Fig. 4.5).

Al realizar estos mismos experimentos sobre los productos **123** y **124**, se observó efecto NOE en la señal correspondiente al sustituyente en la posición C(9) al irradiar la señal de protón de la posición C(16b), asignándose la configuración *trans* a estos compuestos (Fig. 4.6 y 4.7).

La diferente estereoquímica observada en la ciclación que conduce a **123** y **124** respecto a la del compuesto **122**, indica que la aproximación *sin* se ve dificultada por la interacción estérica entre el sustituyente *N*-acetilo y el resto alquilo procedente del residuo de alanina o de valina.

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

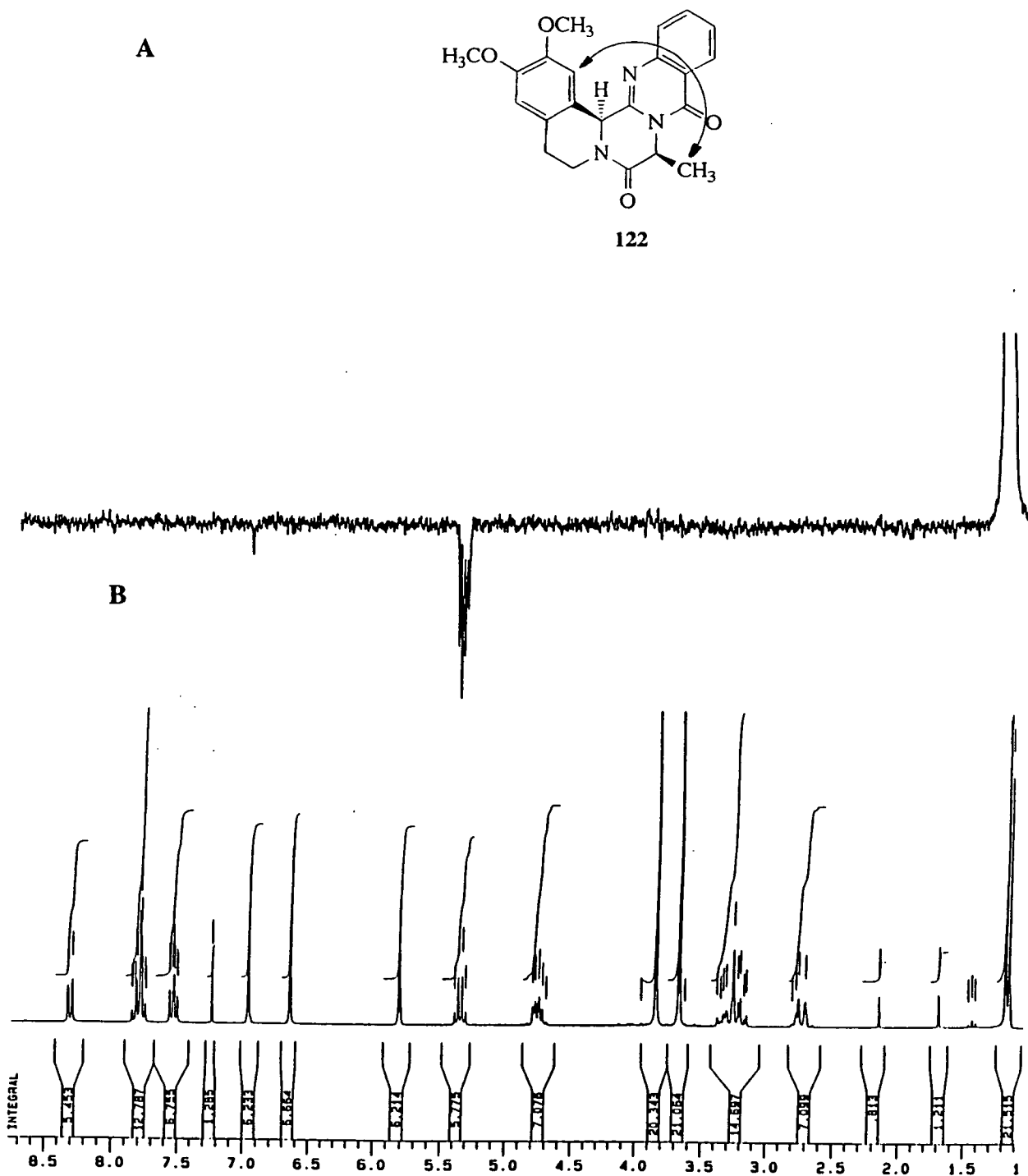


Fig.4.5
A. Experimento de irradiación NOE sobre C(9)-CH₃ a $\delta= 1,78$ ppm.
B. Espectro de ¹H-RMN del producto 122 (CDCl₃).

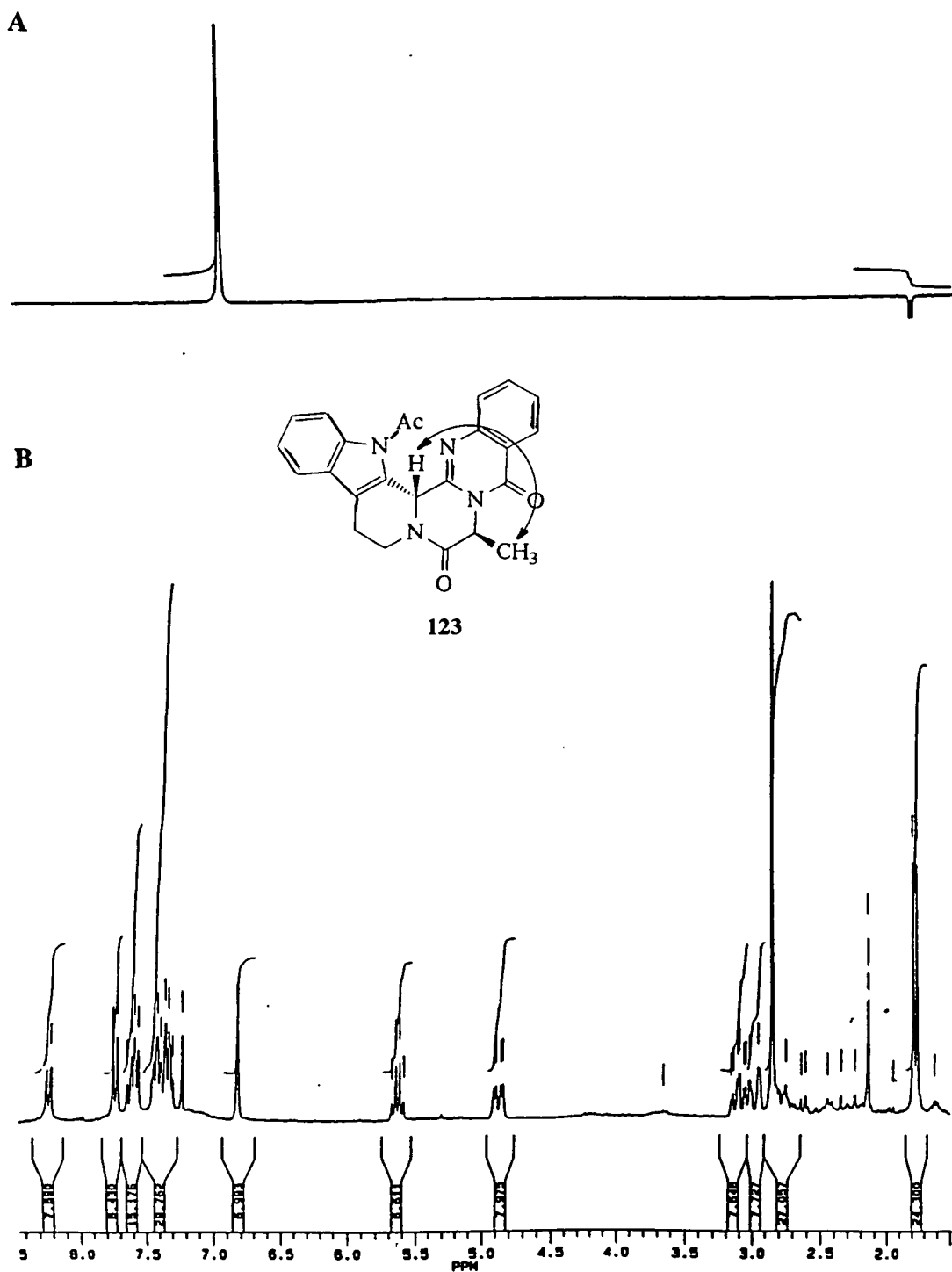


Fig.4.6
A. Experimento de irradiación NOE sobre C(16b)-H a $\delta=6,83$ ppm.
B. Espectro de ^1H -RMN del producto **123** (CDCl_3).

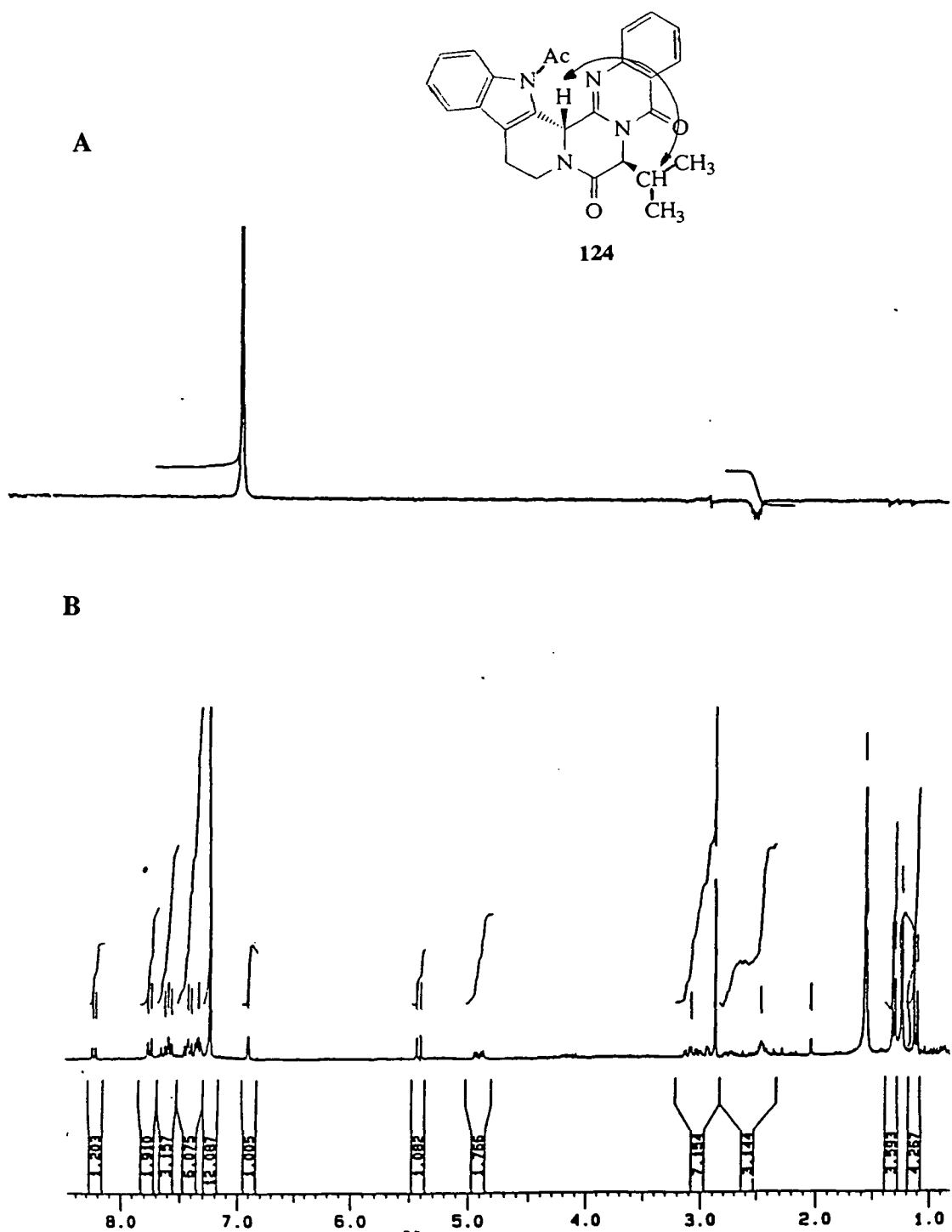


Fig.4.7

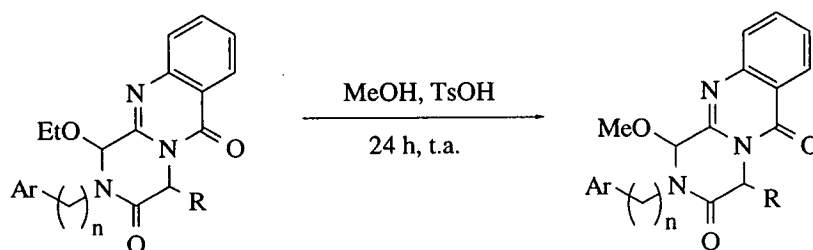
A. Experimento de irradiación NOE sobre C(16b)-H a $\delta= 6,90$ ppm.
B. Espectro de ^1H -RMN del producto 124 (CDCl_3).

4.3. INTENTOS DE CICLACIÓN EMPLEANDO 1-ETOXIDERIVADOS COMO SUSTRATOS DE SUSTITUCIÓN NUCLEÓFILA.

Nuestro siguiente objetivo fue el empleo de los 1-etoxi derivados como sustratos para realizar reacciones de sustitución nucleófila intramolecular. Para ello, analizamos la reactividad de estos compuestos frente a nucleófilos como el metanol, utilizando ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador.

El tratamiento citado utilizando los 1-etoxiderivados **107**, **109**, **110**, **111** y **115** se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas obteniéndose los 1-metoxiderivados como un único diastereoisómero con rendimientos muy buenos.

Tabla 4.4. Obtención de los 1-metoxiderivados **125-129**.



Comp.	Ar	n	R	Comp. (Rto. %)
107	Ph	1	CH ₃ (<i>S</i>)	125 (90)
109	Ph	2	CH ₃ (<i>S</i>)	126 (89)
110	Ph	2	CH ₃ (<i>R</i>)	127 (89)
111	Ph	2	CH(CH ₃) ₂ (<i>S</i>)	128 (91)
115	2-naftilo	1	CH ₃ (<i>S</i>)	129 (91)

Los datos espectroscópicos de los compuestos **125-129** son prácticamente idénticos a los de los 1-etoxiderivados.

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.

Tabla 4.5. Datos característicos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los 1-metoxiderivados **125-129** (CDCl_3).

Compuesto	C(1)-H	C(4)-H	C(4)-CH ₃	C(1)	C(4)	C(4)-CH ₃
125	5,12 (s)	5,38 (c, $J = 7,0$ Hz)	1,80 (d, $J = 7,0$ Hz)	87,12	52,63	19,22
126	5,04 (s)	5,29 (c, $J = 7,1$ Hz)	1,75 (d, $J = 7,1$ Hz)	89,49	53,01	19,21
127	5,03 (s)	5,30 (c, $J = 7,1$ Hz)	1,74 (d, $J = 7,1$ Hz)	89,48	53,01	19,21
128	5,02 (s)	5,14 (d, $J = 9,6$ Hz)	a	90,04	61,31	b
129	5,12 (s)	5,40 (c, $J = 7,0$ Hz)	1,80 (d, $J = 7,0$ Hz)	87,14	52,90	19,47

^a 2,45 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,92 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

^b 33,99 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,19 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,80 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Se asignó la configuración *cis* a los compuestos **125-129** por experimentos NOE. Así, en el derivado **129**, al irradiar la señal del C(4)-CH₃ a 1,82 ppm, no se observó efecto NOE con el átomo de hidrógeno de la posición C(1)-H y sí con el grupo metoxilo de dicha posición $\delta = 3,42$ ppm. Por otra parte, tras la irradiación de la señal de la posición C(1)-H a $\delta = 5,12$ ppm sólo se observó efecto NOE con el grupo C(1)-OCH₃ y con los hidrógenos CH₂ de tipo bencílico (Fig. 4.8).

El mecanismo de estas sustituciones debe transcurrir a través de especies de aciliminio. De nuevo, la estereoquímica *cis* observada está de acuerdo con un ataque *sin* diastereoselectivo.

En función de estos resultados, intentamos la ciclación intramolecular empleando diversas condiciones ácidas:

4.3.1. Tratamiento con ácido sulfúrico.

4.3.2. Tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico.

4.3.3. Tratamiento con ácidos de Lewis.

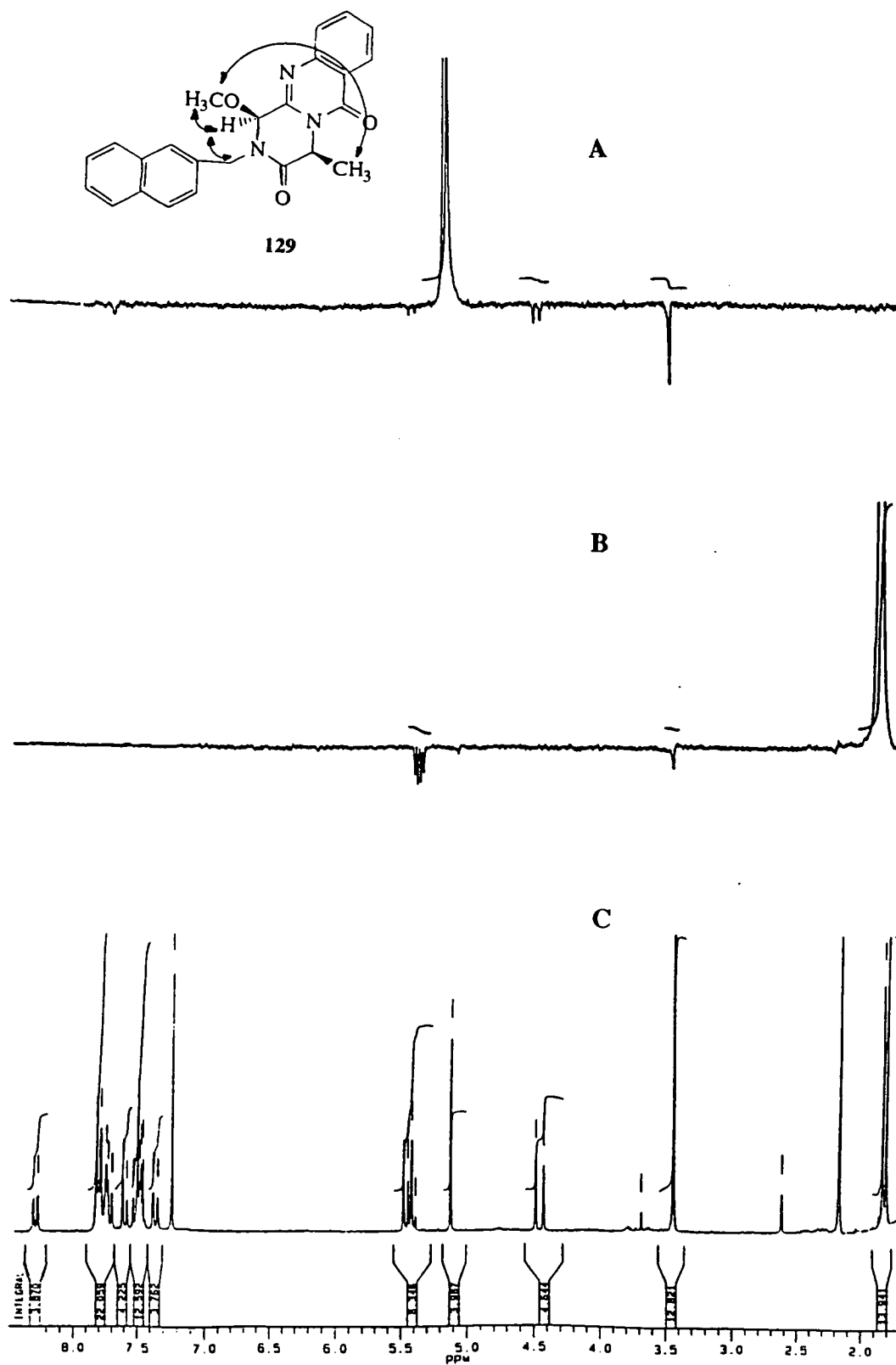


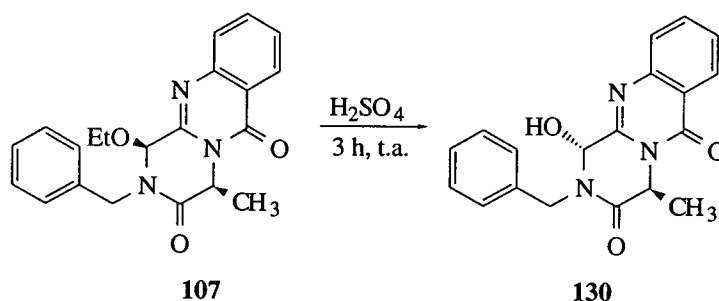
Fig. 4.8

- A. Experimento de irradiación NOE sobre C(1)-H a $\delta = 5,12$ ppm.
 B. Experimento de irradiación NOE sobre C(4)-CH₃ a $\delta = 1,82$ ppm.
 C. Espectro de ¹H-RMN del producto 129 (CDCl₃).

4.3.1. Tratamiento con ácido sulfúrico.

En la bibliografía es frecuente la generación de especies de aciliminio por tratamiento de α -hidroderivados o α -alcoxiderivados con ácido sulfúrico concentrado u otros medios fuertemente ácidos. Por tanto, decidimos aplicar esta metodología a los compuestos **107**, **109** y **112** que constituyen una seria homóloga en cuanto a la longitud de la cadena que separa los dos ciclos, obteniendo los resultados que pasamos a describir.

Cuando el compuesto **107** se trató con ácido sulfúrico concentrado durante 3 horas a temperatura ambiente, y posterior tratamiento con agua y extracción con acetato de etilo, observamos la formación de un único producto, el *trans* 1-hidroderivado **130**.



Esquema 4.30

Los datos característicos de este compuesto se muestran aparecen reflejados en la figura 4.9 y su estereoquímica se dedujo por comparación con la de los productos **134** y **135**, que se comentarán más tarde (tabla 4.6).

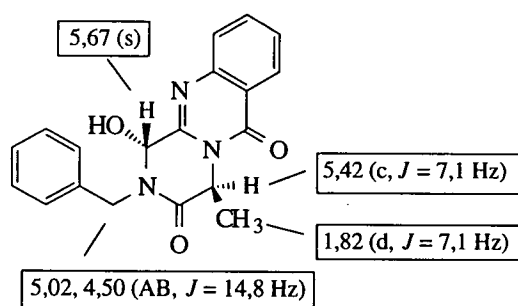
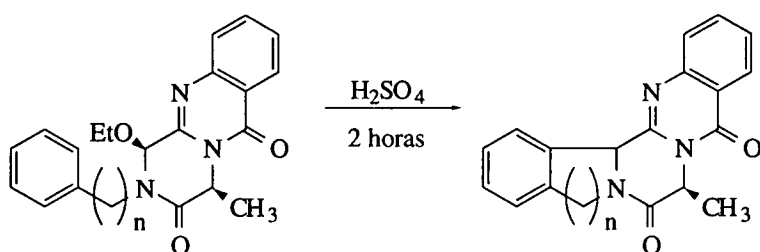


Fig. 4.9

Cuando se llevó a cabo la reacción con los productos **109** y **112**, que darían lugar a la formación de los ciclos de 6 y 7 eslabones respectivamente, a tiempos de reacción de 2 horas, se observó la esperada reacción de ciclación (Esquema 4.15).



Comp.	n	Comp. (Rto. %)
109	2	131·H ₂ SO ₄ (65)
112	3	133 (53)

Esquema 4.31

El producto **131**, se aisló como bisulfato al tratar la reacción con 25 ml de agua (ver parte experimental). Los datos característicos de resonancia de ¹H-RMN (DMSO-d₆) se recogen en la figura 4.10.

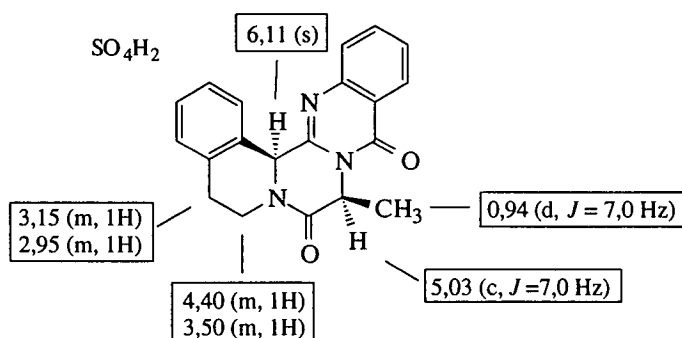
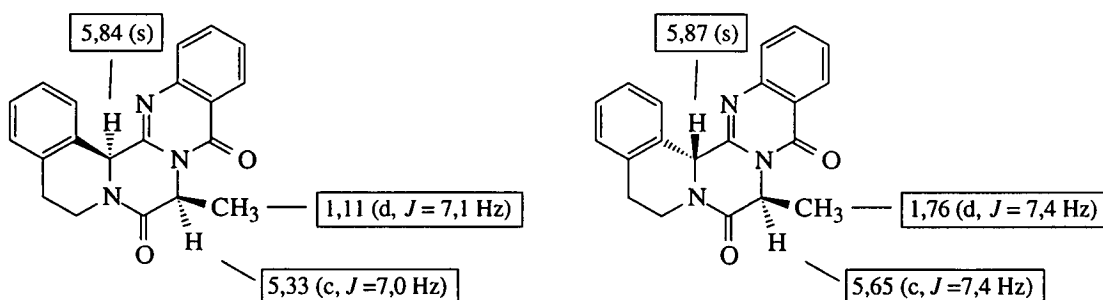


Fig. 4.10

Sin embargo, cuando la reacción que condujo a **131** se trató con un volumen de agua mayor (100 ml), se obtuvo la base libre como una mezcla inseparable de diastereoisómeros *cis* y *trans*.



Diastereoisómero mayoritario *cis*.

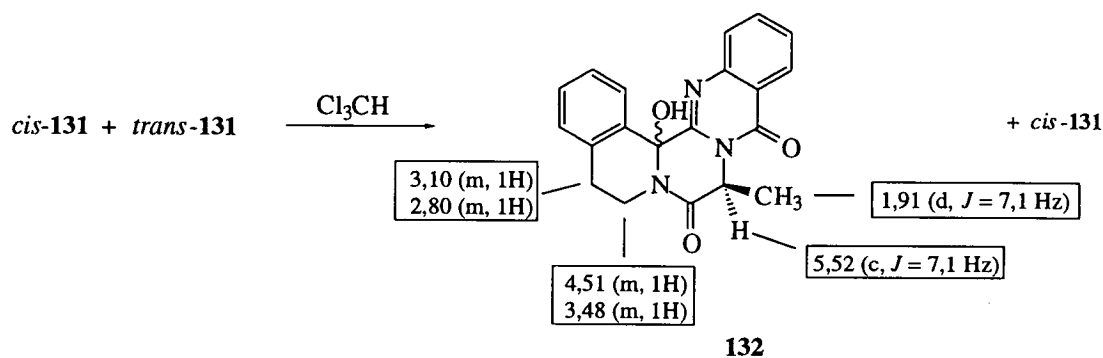
Diastereoisómero minoritario *trans*.

Fig. 4.11

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

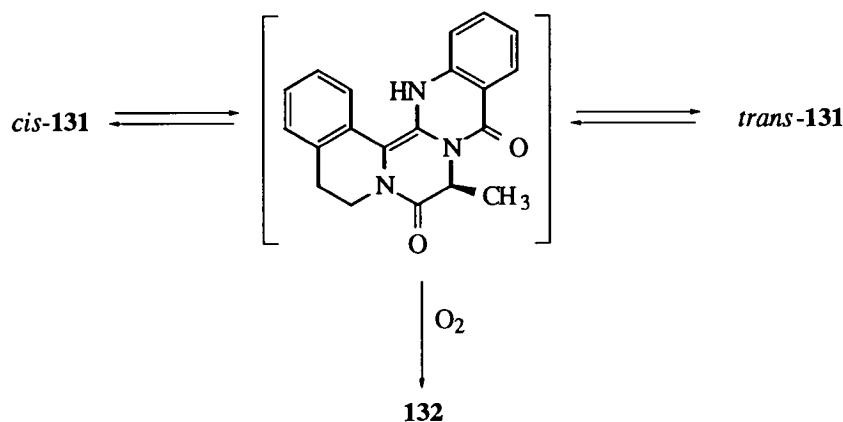
Para determinar la estereoquímica del compuesto **131** como bisulfato, se irradió el singlete a $\delta= 6,11$ ppm correspondiente al hidrógeno de la posición C(16b), y se observó efecto NOE con el hidrógeno de la posición C(1) y con el hidrógeno axial de la posición C(6) a $\delta= 3,50$ ppm (el hidrógeno C(6)-H ecuatorial resuena a $\delta= 4,40$ ppm como consecuencia del efecto de anisotropía diamagnética del grupo C(8)=O). Por otra parte al irradiar la señal del grupo metilo de la posición C(9) ($\delta= 0,91$ ppm) se observó efecto NOE con el hidrógeno aromático de la posición C(1). De todo ello concluimos que los sustituyentes en C(9) y C(16b) se encuentran en disposición *cis* (Fig. 4.12). La realización de un experimento NOE sobre esta mezcla permitió determinar que el compuesto mayoritario era *cis* (Fig. 4.13).

El seguimiento por ^1H -RMN de la evolución de una disolución en CDCl_3 de la mezcla de diastereoisómeros *cis* y *trans* de **131**, permitió observar la presencia de un tercer producto con señales a 1,91 ppm (d) y 5,52 ppm (c), que tras 1 semana resultó el mayoritario y se recogió por filtración. Sus datos analíticos y espectroscópicos corresponden al hidroxiderivado **132** en cuyo espectro de ^{13}C -RMN se observa la aparición de una señal a $\delta= 83,52$ ppm, correspondiente al C(16b), que tras realizar un experimento DEPT, permitió confirmar su estructura de carbono cuaternario.



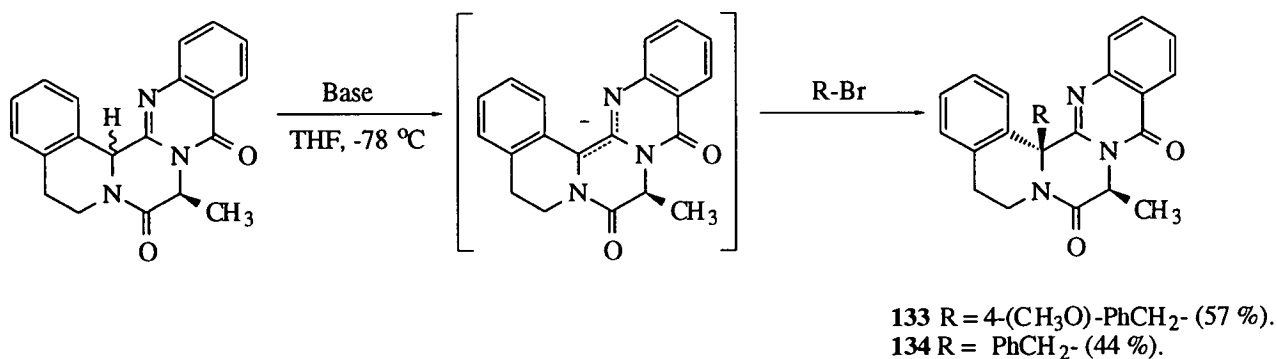
Esquema 4.32

La fácil oxidación de la posición C(16b) de **131**, está de acuerdo con la observación de mezclas de isómeros *cis* y *trans*. Esta mezcla está en equilibrio a través de una enamina fácilmente oxidable, como corresponden a una olefina rica en electrones (Esquema 4.33).



Esquema 4.33

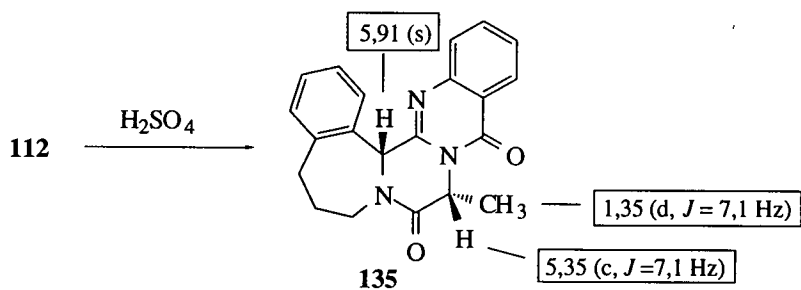
Dada la tautomería imina-enamina observada en la mezcla de diastereoisómeros del compuesto **131**, se estudió la posible alquilación del anión, que se generó por tratamiento con hexametildisilazida de litio en THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Tras la adición de bromuro de bencilo ó 4-metoxibencilo en atmósfera inerte, la reacción se mantuvo 30 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y después a temperatura ambiente durante 4 horas. El tratamiento final con cloruro amónico y cromatografía del crudo permitió aislar los productos de alquilación **133** y **134**.



Esquema 4.34

En ambos casos se observó que la reacción era diastereoselectiva. La disposición relativa de los sustituyentes en C(9) y C(16b) se determinó en ambos casos por experimentos NOE. Así en el compuesto **133**, la irradiar la señal correspondiente al grupo metilo de C(9), se observó un pequeño efecto NOE, con los hidrógenos de la posición C(2') y C(6') del anillo aromático introducido sobre C(16b), determinándose que ambos sustituyentes se encontraban en *cis*. Al realizar el mismo experimento sobre el compuesto **134**, se observó efecto NOE, entre el grupo metilo de la posición C(9) y los hidrogenos aromáticos del sustituyente en C(16b) concluyendo de todo ello, que se obtuvo el diastereoisómero *cis* (Fig. 4.14).

De la reacción del 2-(3-fenilpropil)derivado **112**, con ácido sulfúrico concentrado, y posterior tratamiento con volúmenes grandes de agua (100 ml), se aisló el producto de ciclación **133** (en el que el anillo formado es de 7 eslabones), cuyos datos de $^1\text{H-RMN}$ se reflejan en el esquema 4.35.



Esquema 4.35

La relación espacial de los sustituyentes C(10)-CH₃ y C(17b)-fenilo se determinó por experimentos NOE, observándose que al irradiar el metilo de la posición C(10) hay un efecto NOE en el protón en C(1), lo que se traduce en una relación *cis* para estos sustituyentes (Fig. 4.15). A diferencia con los compuestos anteriores, el derivado **135** no sufrió ningún proceso de oxidación aún cuando se mantuvo en cloroformo durante 20 días.

Se ensayó esta reacción con los compuestos **113** y **114**, que contienen anillos aromáticos activados (4-metoxibencilo ó 3,4-dimetoxibencilo), sin embargo en ninguno de los casos se pudo identificar del crudo de reacción ningún compuesto de ciclación.

Por tanto en la serie de los 1-etoxi-2-fenilalquilderivados, se ha demostrado que la ciclación a anillo pentagonal no se produce, mientras que la ciclación a anillos de 6 y 7 miembros tiene lugar con una *sin* diastereoselección, que es análoga a la observada en la ciclación *in situ* del 3,4-dimetoxifenetilderivado **86**.

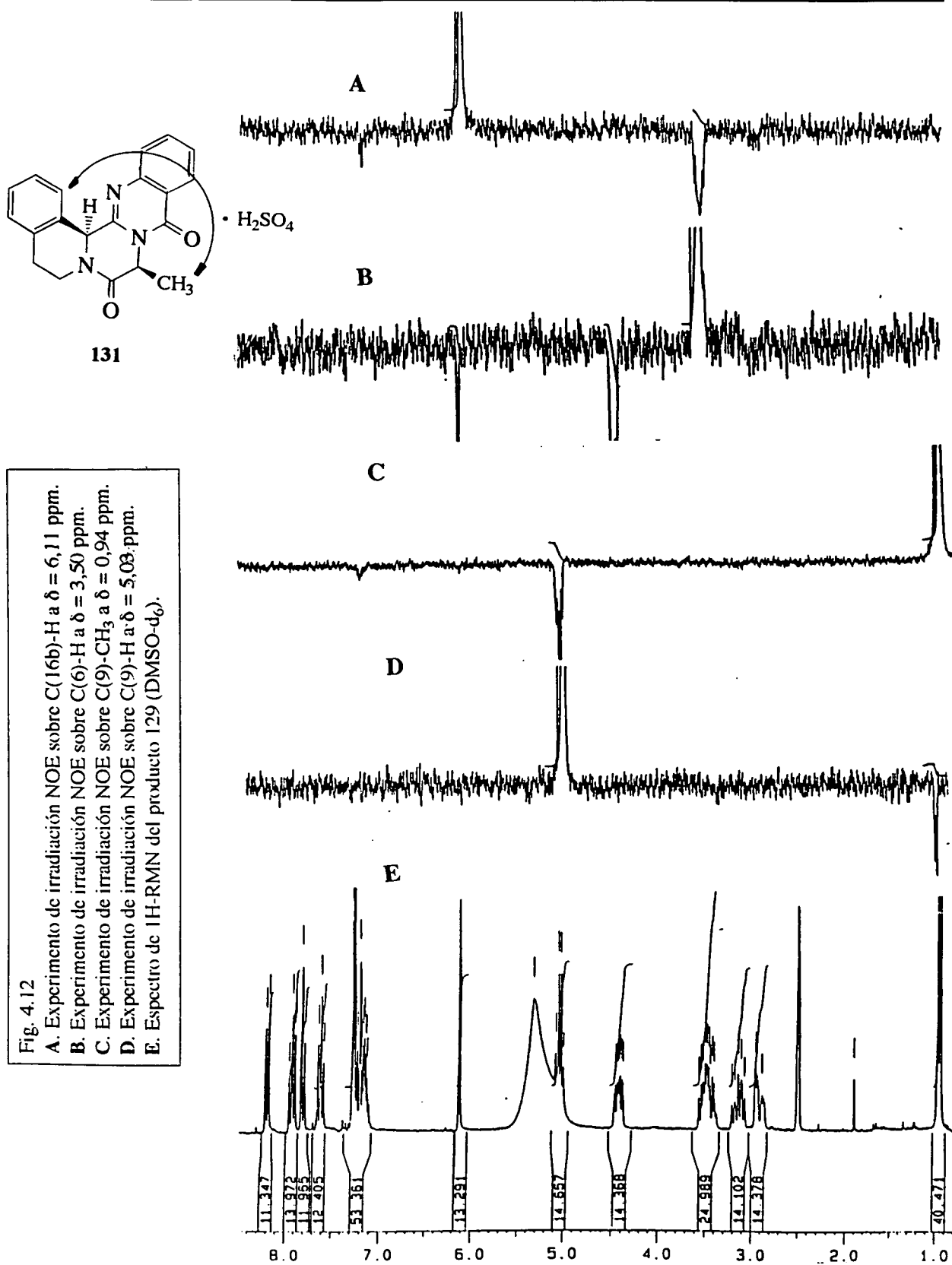


Fig. 4.12

- A. Experimento de irradiación NOE sobre C(16b)-H a $\delta = 6,11$ ppm.
 B. Experimento de irradiación NOE sobre C(6)-H a $\delta = 3,50$ ppm.
 C. Experimento de irradiación NOE sobre C(9)-CH₃ a $\delta = 0,94$ ppm.
 D. Experimento de irradiación NOE sobre C(9)-H a $\delta = 5,03$ ppm.
 E. Espectro de ¹H-RMN del producto 129 (DMSO-d₆).

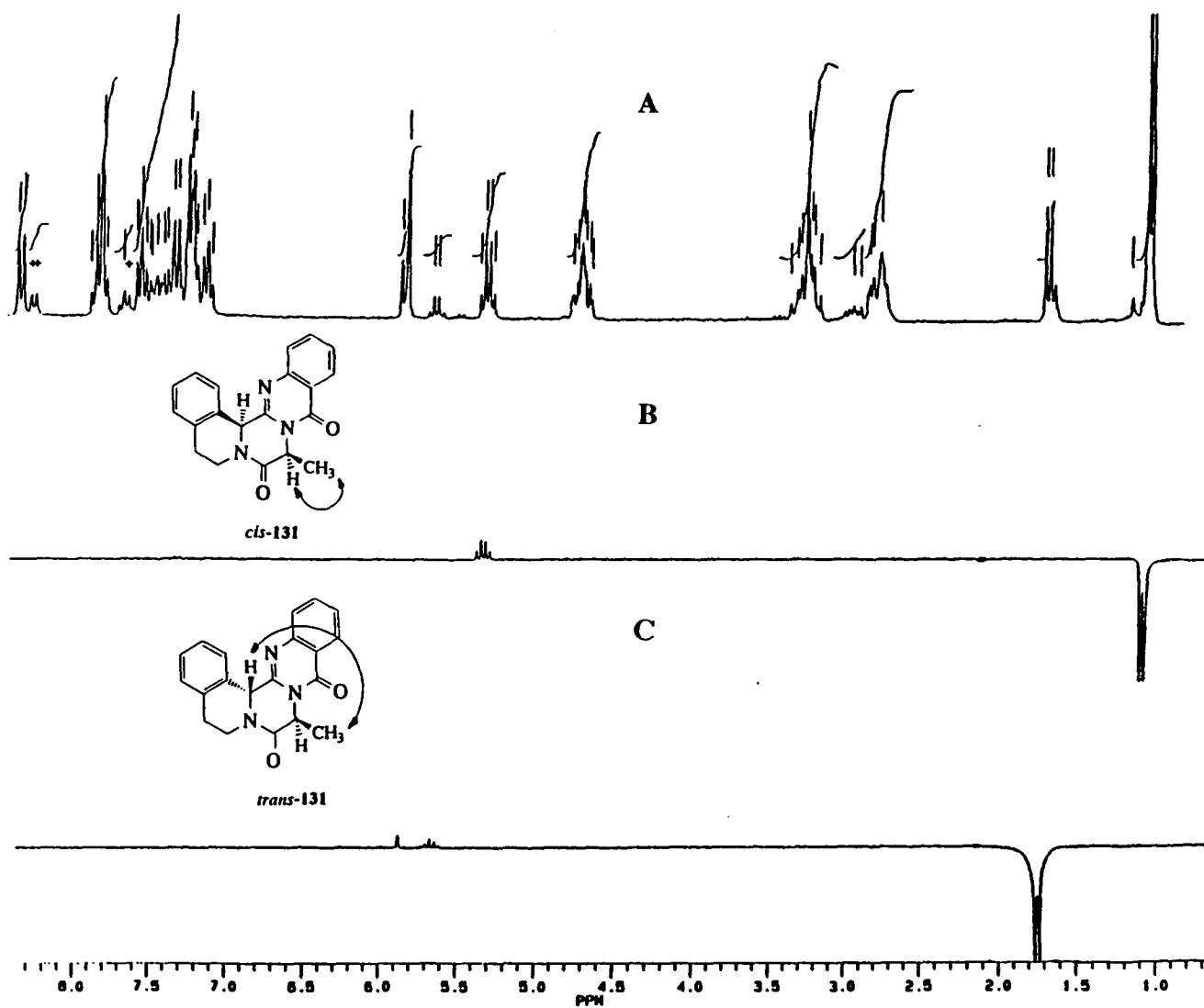


Fig. 4.13

A. Espectro de ¹H-RMN del la base libre de 131 (CDCl₃).

B. Experimento de irradiación NOE sobre C(9)-CH₃ a δ = 1,11 ppm.

C. Experimento de irradiación NOE sobre C(9)-CH₃ a δ = 1,76 ppm.

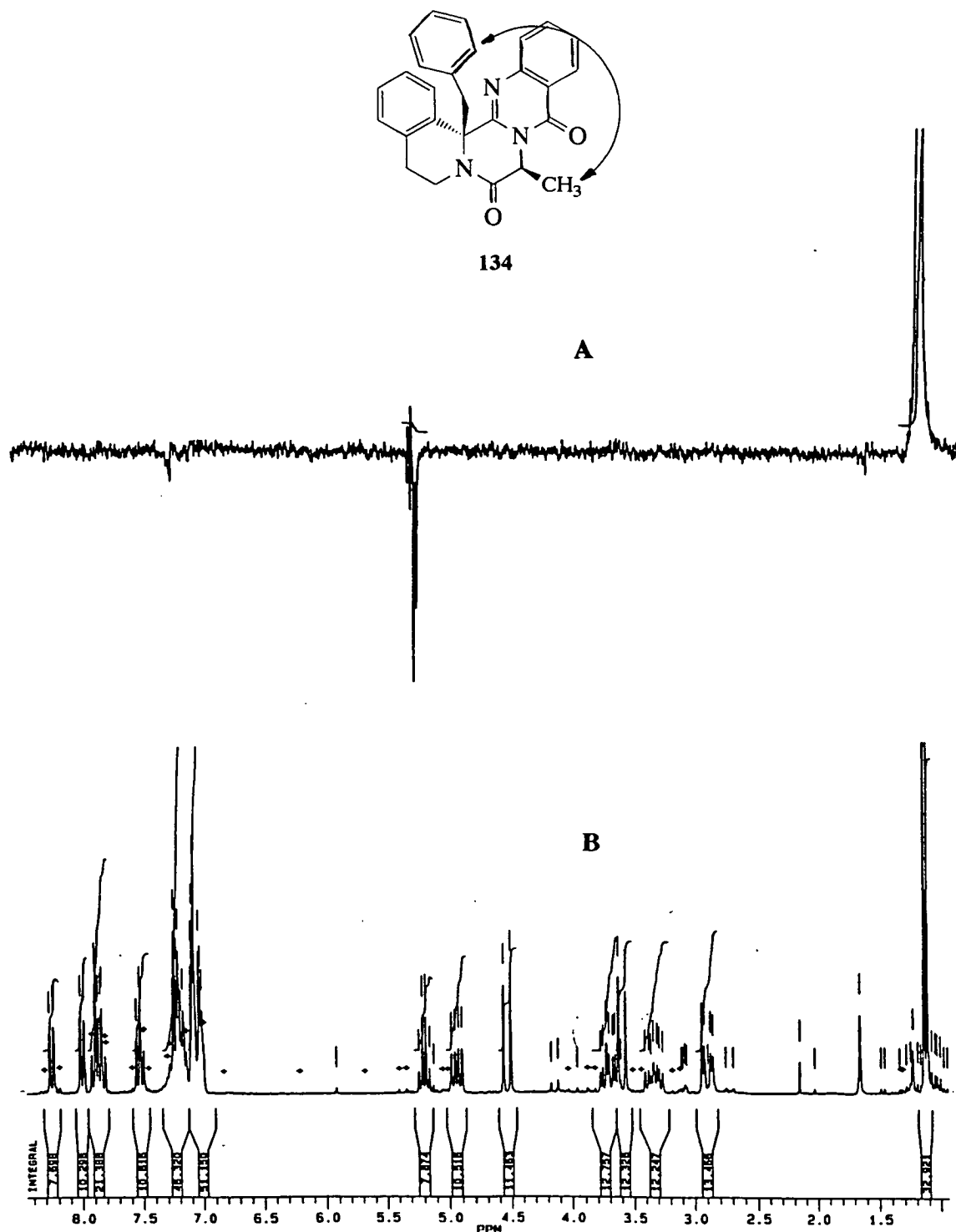


Fig. 4.14

A. Experimento de irradiación NOE sobre C(9)-CH₃ a $\delta = 1,12$ ppm
B. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 134 (CDCl₃).

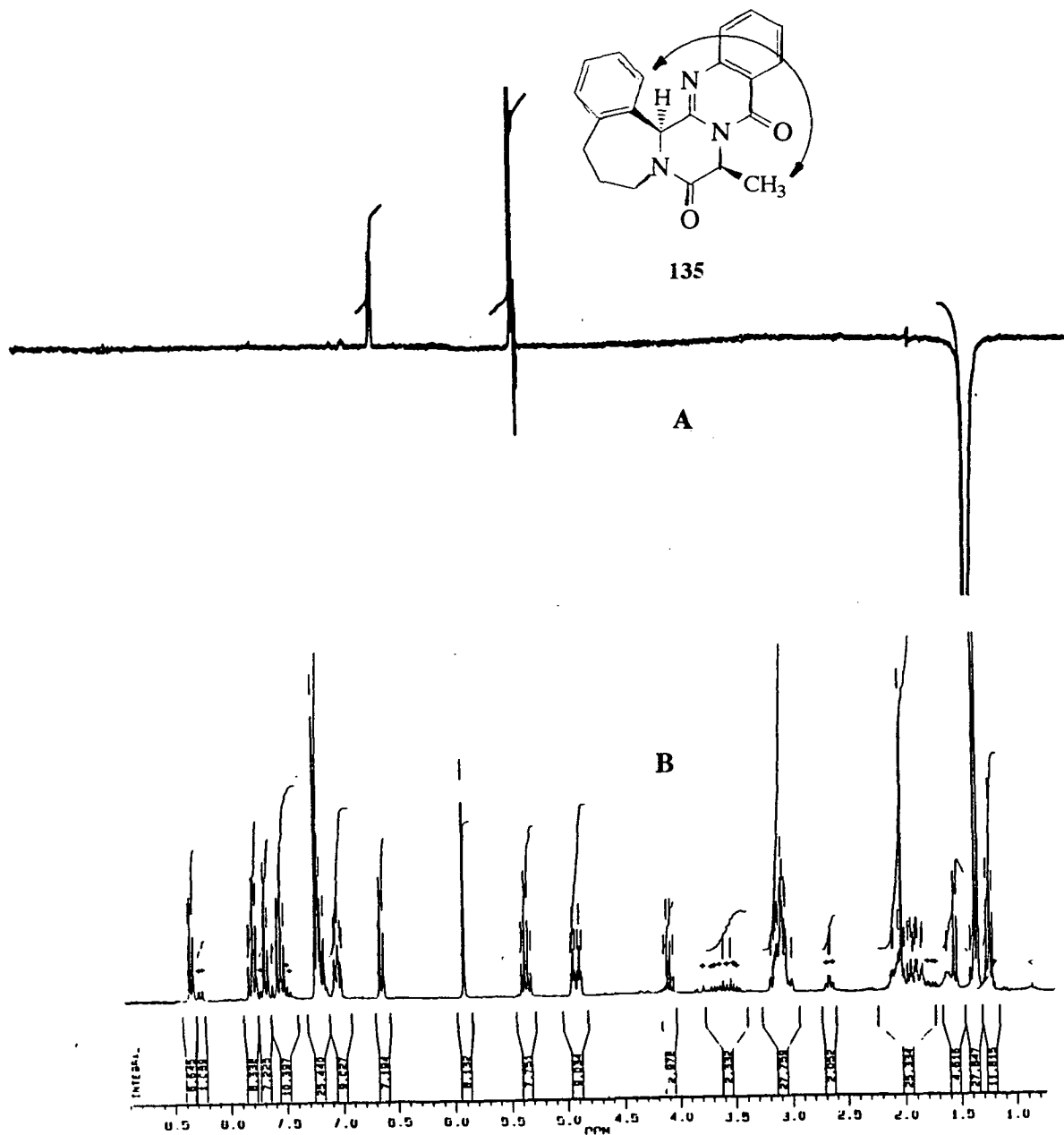
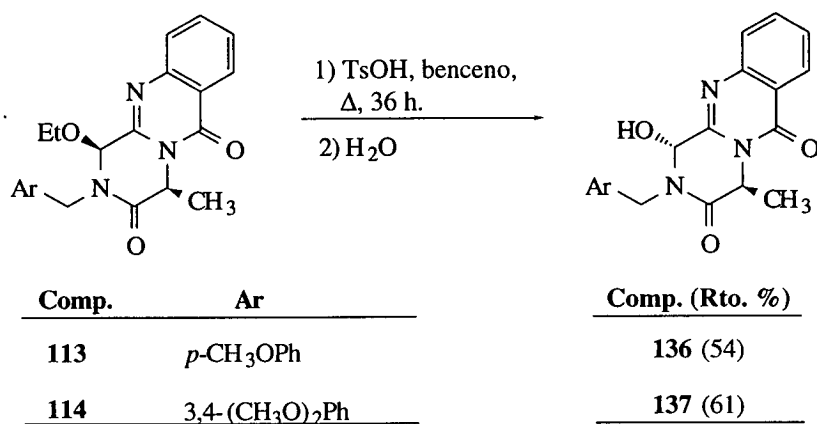


Fig. 4.15

A. Experimento de irradiación NOE sobre C(10)- CH_3 a $\delta = 1,35$ ppm
B. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **135** (CDCl_3).

4.3.2. Tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico.

A fin de intentar la ciclación de los 2-arilmetilderivados en otras condiciones, decidimos ensayarla empleando ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador, en benceno seco a reflujo durante 36 horas.



Esquema 4.36

Tras la neutralización de la reacción con K₂CO₃ acuoso, separación de la fase orgánica, evaporación y separación cromatográfica, se obtuvieron los alcoholes **136** y **137** como únicos productos de reacción. Estos resultados corroboran que la formación de ciclos de 5 eslabones no se encuentra favorecida y que el benceno (utilizado como disolvente) no es lo bastante nucleófilo para dar reacciones intermoleculares y adicionarse a los cationes de aciliminio intermedios.

Tabla.4.6. Datos característicos de ¹H-RMN y ¹³C-RMN de los 1-hidroxiderivados **130**, **136** y **137** (CDCl₃).

Compuesto	C(1)-H	C(4)-H	C(4)-CH ₃	C(1)	C(4)	C(4)-CH ₃
130^a	5,67 (s)	5,42 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz)	1,82 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz)	79,80	52,78	19,53
136	5,70 (s)	5,41 (c, <i>J</i> = 7,1 Hz)	1,82 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz)	79,64	52,59	19,29
137	5,71 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz)	5,42 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz)	1,82 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz)	79,86	52,82	19,49

^a Ver estructura en la figura 4.9.

4. Reacciones de oxidación de los derivados de pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.

Las principales diferencias entre los 1-hidroxiderivados y los 1-etoxi- ó 1-metoxiderivados se encontraron en los desplazamientos químicos del protón C(1)-H, que se encuentra más desapantallado en los primeros, y del C(1), que se encuentra más apantallado.

El compuesto **136**, junto con su isómero *cis* se ha obtenido previamente en nuestro grupo al intentar desproteger por oxidación el compuesto **84** (Esquema 4.19),²¹ por lo que su estereoquímica *trans* esta confirmada. Por otra parte, en el compuesto **137** se observó al irradiar la señal C(4)-CH₃ un efecto NOE de baja intensidad en el hidrógeno de la posición C(1) a $\delta = 5,71$ ppm (Fig. 4.16).

La analogía de desplazamientos permite afirmar que los tres alcoholes **130**, **136** y **137** son isómeros *trans* y deben formarse por mecanismos S_N2.

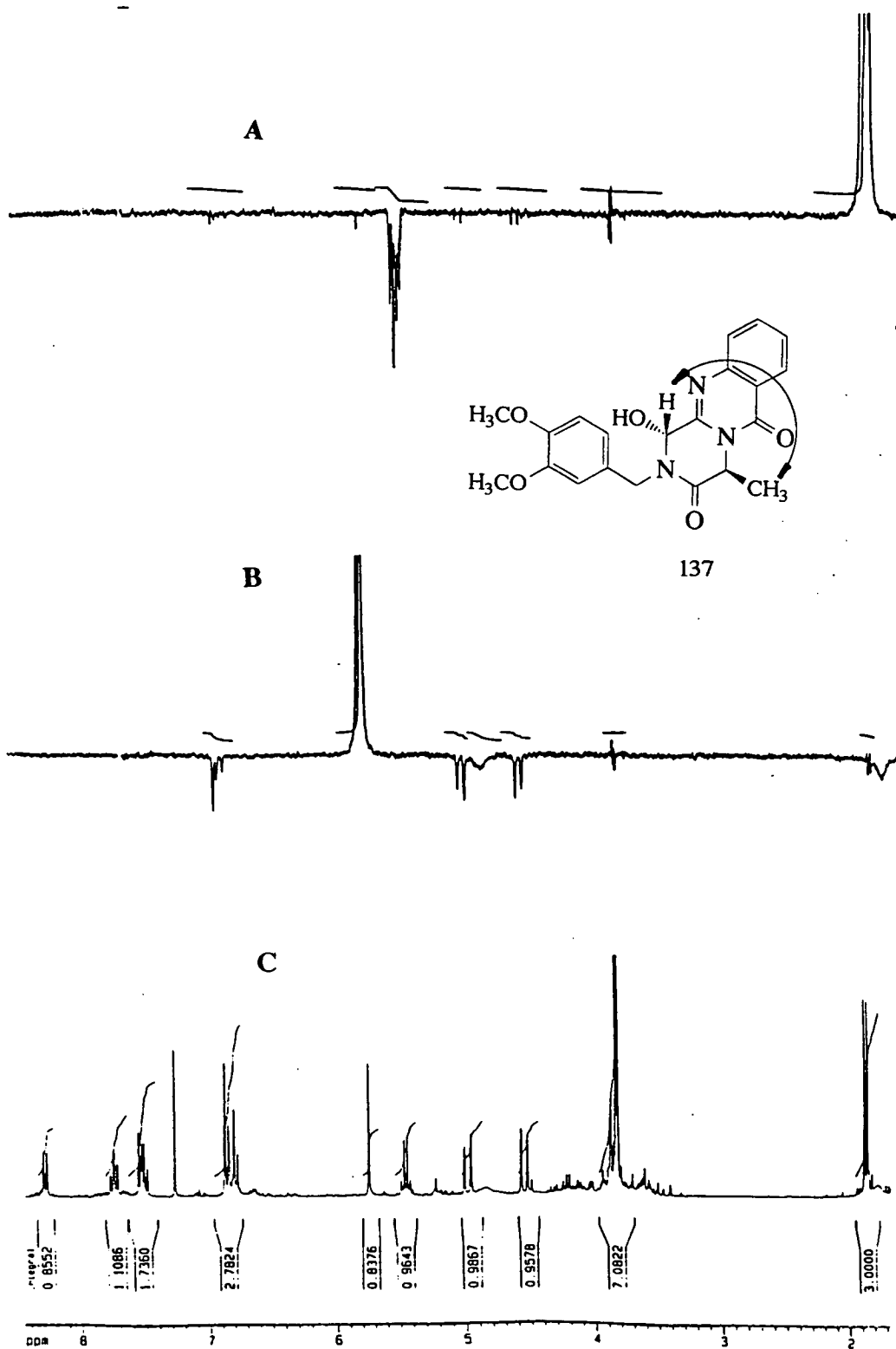
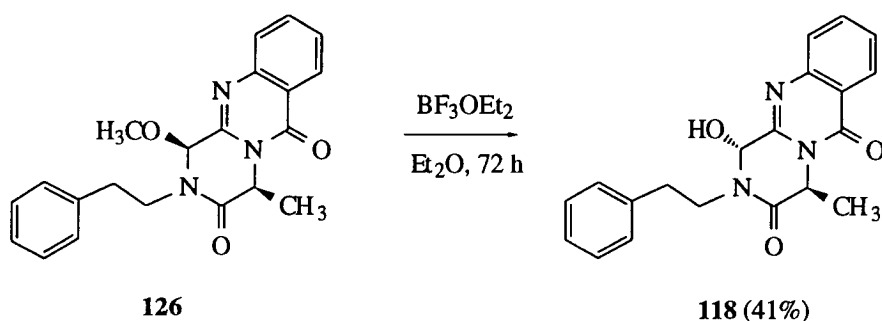


Fig. 4.16

- A. Experimento de irradiación NOE sobre C(4)-CH₃ a $\delta = 1,82$ ppm.
 B. Experimento de irradiación NOE sobre C(1)-H a $\delta = 5,71$ ppm.
 C. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 137 (CDCl₃).

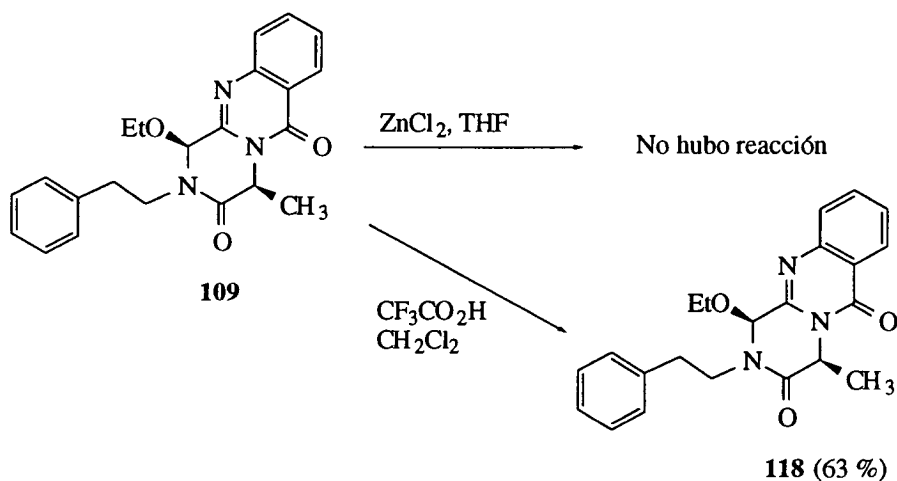
4.3.3. Tratamiento con ácidos de Lewis y otros ácidos próticos.

Con el fin de encontrar condiciones ácidas que generen cationes de aciliminio en condiciones menos drásticas que el sulfúrico concentrado, ensayamos las reacciones de algunos 1-alcoxiderivados con ácidos de Lewis. Así, el tratamiento de **126** con trifluoruro de boro eterato durante 72 horas dio lugar exclusivamente al hidroxiderivado **118** previamente sintetizado (esquema 4.37). El mismo producto se obtuvo en el tratamiento de los 1-étoxiderivados **109** y **110** (tabla 4.1).



Esquema 4.37

A su vez, en el tratamiento de **109** con cloruro de ZnCl_2 no se observó ninguna reacción mientras que con ácido trifluoroacético y diclorometano a temperatura ambiente, se obtuvo únicamente el 1-hidroxiderivado **118** (esquema 4.38).

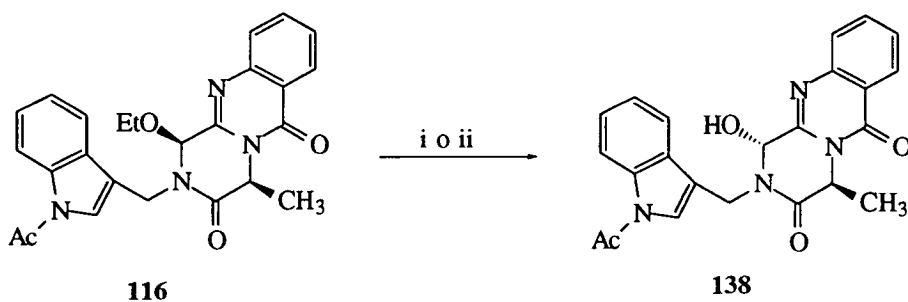


Esquema 4.38.

4.4. INTENTOS DE CICLACIÓN DEL COMPUESTO 116.

Dado el interés que tiene dentro de este trabajo la síntesis de análogos de ardeemina, el compuesto **116** es el más interesante de los 2-arilalquilderivados estudiados, ya que su ciclación intramolecular podría originar compuestos estrechamente relacionados con el producto natural. Por ello, a pesar del previsible fracaso en función de los resultados ya comentados, se trató el compuesto **116** con ácido *p*-toluenosulfónico en las mismas condiciones ensayadas para los compuestos **113** y **114** (esquema 4.36). Desgraciadamente se obtuvo el compuesto **138** como un único producto de reacción, cuya estereoquímica *trans* se asignó por la similitud de los desplazamientos químicos característicos con los restantes 1-hidroxiderivados anteriormente estudiados (**130**, **136** y **137**).

En el tratamiento de **116** con ácido sulfúrico concentrado a 0 °C durante 3 horas, se recuperó el producto de partida, mientras que a temperatura ambiente se aisló el 1-hidroxiderivado **138**.

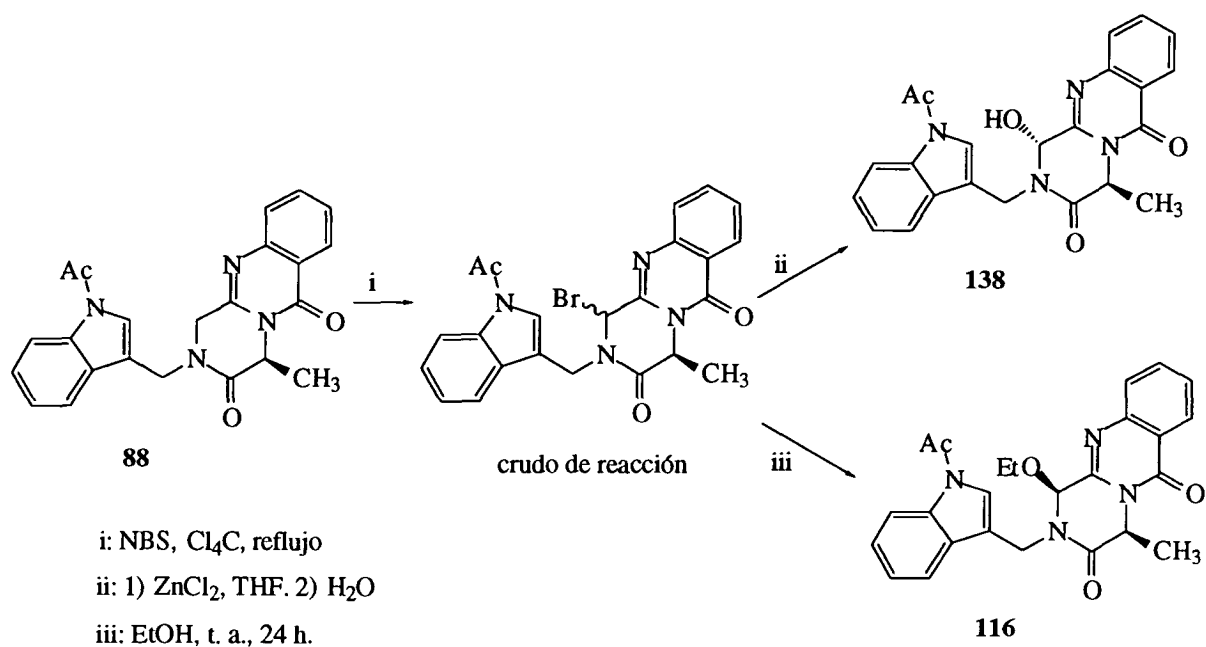


i: TsOH, benceno, reflujo, 36 h. ii: H₂SO₄ conc., t.a., 3 h.

Esquema 4.39

Ante estos resultados, decidimos investigar la ciclación de 1-bromoderivados con ácidos de Lewis. Así, el tratamiento del compuesto **88** con *N*-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono a reflujo originó un producto de sustitución en C-1, posiblemente el derivado bromado según su espectro de ¹H-RMN (δ C(1)-H= 7,01 ppm), que debido a su falta de estabilidad no pudo purificarse. El tratamiento de este crudo con cloruro de zinc en tetrahidrofurano seco a temperatura ambiente, originó el 1-hidroxiderivado **138** como único producto de reacción.

Finalmente, cuando se trató con etanol durante una noche a temperatura ambiente, se obtuvo el 1-etoxiderivado **116**.



Esquema 4.39

Así pues, la formación de análogos de ardeemina con anillo C de cinco eslabones no parece posible a través de reacciones de alquilación aromática intramolecular.

4.6. BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 4.

- ¹ T. C. James, C. W. Judd, *J. Chem. Soc.*, **105**, 1427 (1914).
- ² P. Magnus, T. Gallagher, P. Brown, P. Pappalardo, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 35 (1984).
- ³ J. C. Sheehan, J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1204 (1951).
- ⁴ A. K. Bose, B. Anjaneyulu, S. K. Bhattacharya, M. S. Manhas, *Tetrahedron*, **23**, 4769 (1967).
- ⁵ H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.*, **96**, 600 (1963).
- ⁶ G. R. Lenz, *Synthesis*, 489 (1978).
- ⁷ V. M. Czismadia, K. M. Koshy, K. C. M. Lau, R. A. McClelland, V. J. Nowlan, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 974 (1979).
- ⁸ A. Brossi, L. A. Dolan, S. Teitel, *Org. Synth.*, **56**, 3 (1977).
- ⁹ Y. S. Lee, J. Y. Lee, D. W. Kim, H. Park, *Tetrahedron*, **55**, 4631 (1999).
- ¹⁰ S. D. Ross, M. Finkelstein, R. C. Petersen, *J. Org. Chem.*, **31**, 128 (1966). K. Nyberg, R. Sevin, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **30**, 640 (1976). T. Shono, H. Hamaguchi, Y. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4264 (1975). P. D. Palasz, J. H. P. Utley, J. D. Hardstone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, 807 (1984).
- ¹¹ A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5945 (1999).
- ¹² D. Ben-Ishai, G. Benet, A. Warshawsky, *J. Heter. Chem.*, **7**, 1289 (1970).
- ¹³ S. M. Allin, C. J. Northfield, M. I. Page, A. M. Z. Slawin, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4905 (1998).
- ¹⁴ E. Winterfeldt, *Synthesis*, 617 (1975).
- ¹⁵ Y. S. Lee, D. W. Kang, S. J. Lee, H. Park, *J. Org. Chem.*, **60**, 7149 (1995).
- ¹⁶ Y. S. Lee, B. J. Min, Y. K. Park, J. Y. Lee, S. J. Lee, H. Park, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5569 (1999).
- ¹⁷ M. I. Collado, I. Manteca, N. Sotomayor, M. J. Villa, E. Lete, *J. Org. Chem.*, **62**, 2080 (1997).
- ¹⁸ W. J. N. Meester, F. P. J. T. Rutjes, P. H. H. Hermkens, H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1601 (1999).
- ¹⁹ M. Fernández, M. L. Heredia, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **54**, 2777 (1998).
- ²⁰ T. Bartolomé, F. L. Buenadicha, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron Asymm.*, **9**, 249 (1998).
- ²¹ F. L. Buenadicha, M. T. Bartolomé, M. J. Aguirre, C. Avendaño, M. Söllhuber, *Tetrahedron Asymm.*, **9**, 483 (1998).
- ²² M. Y. Kim, J. E. Starret, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **46**, 5383 (1981).
- ²³ H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz, *Tetrahedron Lett.*, 1731 (1975).
- ²⁴ D. J. Rawlinson, G. Sosnovsky, *Synthesis*, 567 (1973).
- ²⁵ F. Mizukami, M. Ando, T. Tanka, J. Imamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 335 (1978).
- ²⁶ R. M. Moriarty, H. Hu, S. C. Gupta, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1283 (1981).
- ²⁷ G. F. Koser, A. G. Relenyi, A. N. Kalos, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.*, **47**, 2487 (1982).
- ²⁸ S. Martín-Santamaría, M. Espada, C. Avendaño, *Tetrahedron, Asymm.*, **9**, 1755 (1999).
- ²⁹ G. F. Koser, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. L. A. Paquette (Editor in Chief). John Wiley & Sons, , vol. 4., p. 2782 (1995).
- ³⁰ Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (5^a ed.), Longman Scientific & Technical, p.409 (1989).
- ³¹ S. Martín-Santamaría, F. L. Buenadicha, M. Espada, M. Söllhuber, C. Avendaño, *J. Org. Chem.*, **62**, 6424 (1997).

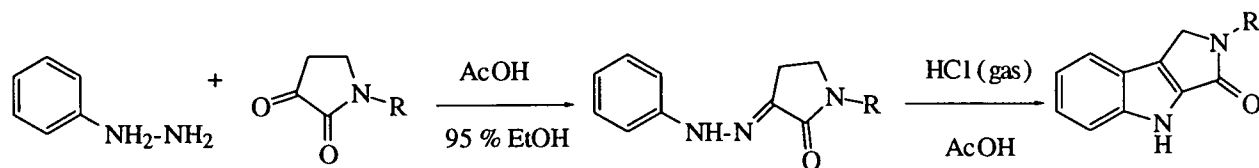
5.- OTRAS ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS DEL ANILLO DE PIRROLO[3,4-*b*]INDOL

5.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

Ante las dificultades encontradas para ciclar los 2-arilmetilderivados de pirazino[2,1-*b*]quinazolinadiona, decidimos iniciar otra ruta de síntesis en la que el anillo C pentagonal se formase en las primeras etapas, y por tanto, el nuevo objetivo era el sistema de pirrolo[3,4-*b*]indol.

Los métodos de síntesis encontrados en la bibliografía correspondían a dos estrategias:

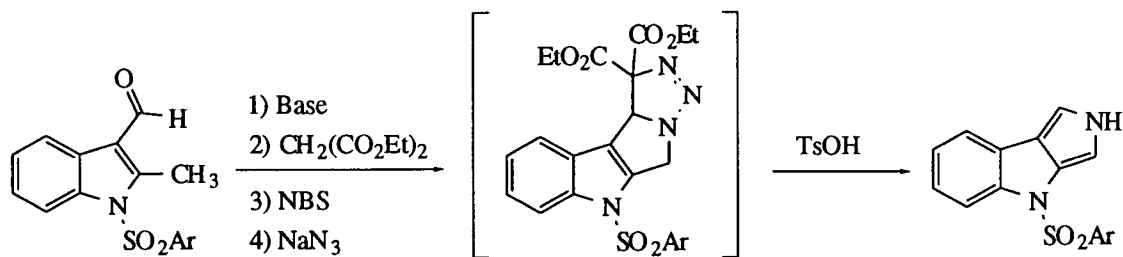
a) Síntesis del anillo de indol mediante la síntesis de indoles de Fischer a partir de fenilhidrazina y derivados *N*-sustituídos de 2,3-dioxopirrolidina.¹



Esquema 5.1

b) Síntesis del anillo de pirrol sobre derivados de indol, haciendo uso de diferentes reacciones:

Así, a partir del 2-metil-3-formilindol puede obtenerse un azidoalquilidenomalonato que por cicloadición 1,3-dipolar forma una triazolina inestable, la cual origina el 2,4-dihidro pirrolo[3,4-*b*]indol por ciclorreversión 1,3 dipolar.²

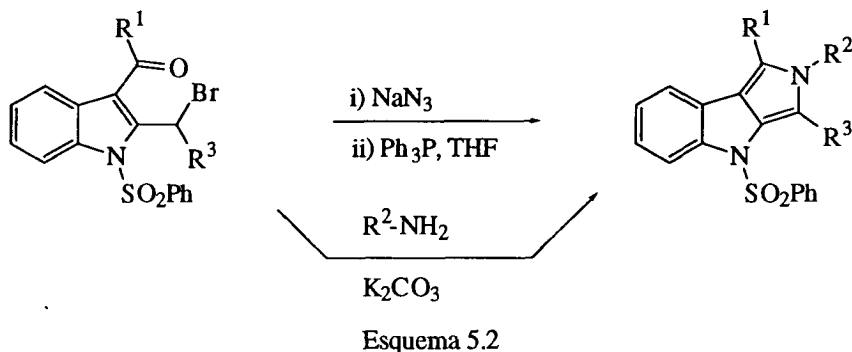


Ar = 4-(MeO)Ph

¹ a) R. P. Kreher, G. Dyker, *Zeit. Naturforsch.*, **42b**, 473 (1987). b) W. M. Welch, *J. Org. Chem.*, **41**, 2031 (1976). c) P. L. Southwick, R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **25**, 1133 (1960).

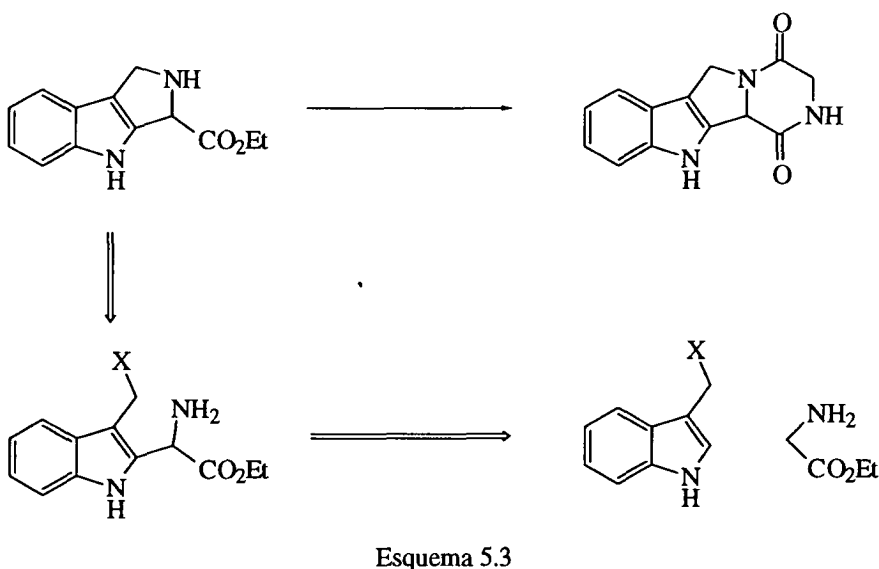
² C. K. Sha, K. S. Chuang, S. J. Wey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 997 (1987).

También se ha publicado su síntesis a partir de 2-(1-bromoalquil)-3-acilindoles, que ciclan mediante una reacción de Staudinger con azida y trifenilfosfina³ o mediante una amina primaria en una reacción análoga a la síntesis de Paal-Knorr.⁴



Estas reacciones, permiten acceder a pirroloindoles con diferente cara de condensación que el triciclo ABC presente en la acetilardeemina, pero un problema posterior sería la funcionalización de la posición 3 para poder continuar las reacciones de condensación que podrían llevar a los análogos buscados.

Por ello, nos planteamos el siguiente esquema de trabajo, que se basa en una reacción de sustitución aromática electrófila sobre el anillo de indol rico en electrones, y además en una reacción de desplazamiento intramolecular.

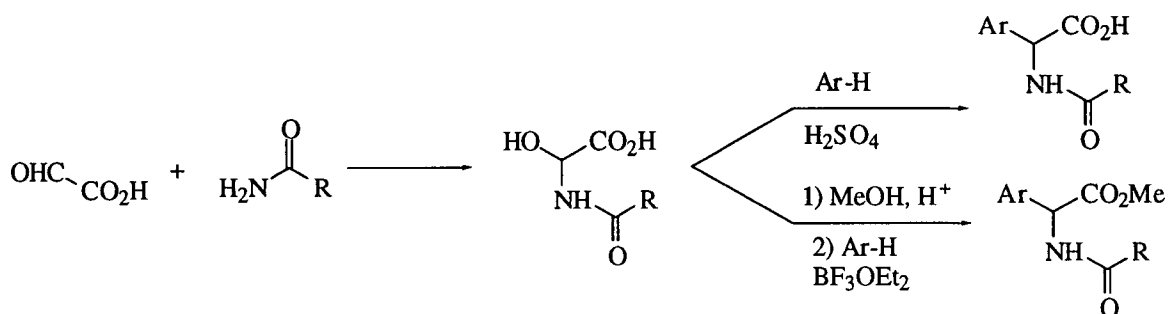


³ C. K. Sha, J. F. Yang, *Tetrahedron*, **48**, 10645 (1992).

⁴ A. Jeevanandam, P. C. Srinivasan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2663 (1995).

En la bibliografía, existen antecedentes sobre la formación de cationes de glicina y su empleo como sustratos en reacciones de arilación.

Los primeros trabajos corresponden al grupo de Ben-Ishai, que utiliza derivados de la reacción del ácido glioxílico con amidas sin sustituir o carbamatos para amidoalquilar anillos aromáticos en medio ácido: sulfúrico o trifluoruro de boro en el caso de heterociclos sensibles al ácido sulfúrico, como furano y metilfurano.^{5,6}



Esquema 5.4

Schöllkopf y colaboradores obtuvieron el derivado clorado del éter *bis*-lactima del anhídrido dipéptido Val-Gly como una mezcla *cis:trans* (94:6). Su reacción con nucleófilos como el anión malonato, o diferentes anillos aromáticos en presencia de un ácido de Lewis, conduce a productos de sustitución con un rendimiento moderado, pero en un proceso altamente diastereoselectivo a favor del isómero *trans* (Esquema 5.5).^{7,8}

Las reacciones de eliminación en α -bromo ó α -hidroxi-derivados de glicina conducen a iminas electrófilas. La adición de nucleófilos puede hacerse con mayor o menor grado de estereoselectividad por introducción de auxiliares quirales en el alcohol que esterifica el grupo ácido de la glicina⁹ o en el sustituyente sobre el nitrógeno (Esquema 5.6).¹⁰

⁵D. Ben Ishai, I. Sataty, Z. Bernstein, *Tetrahedron*, **32**, 1571 (1976).

⁶ U. Zoller, D. Ben Ishai, *Tetrahedron*, **31**, 863 (1975).

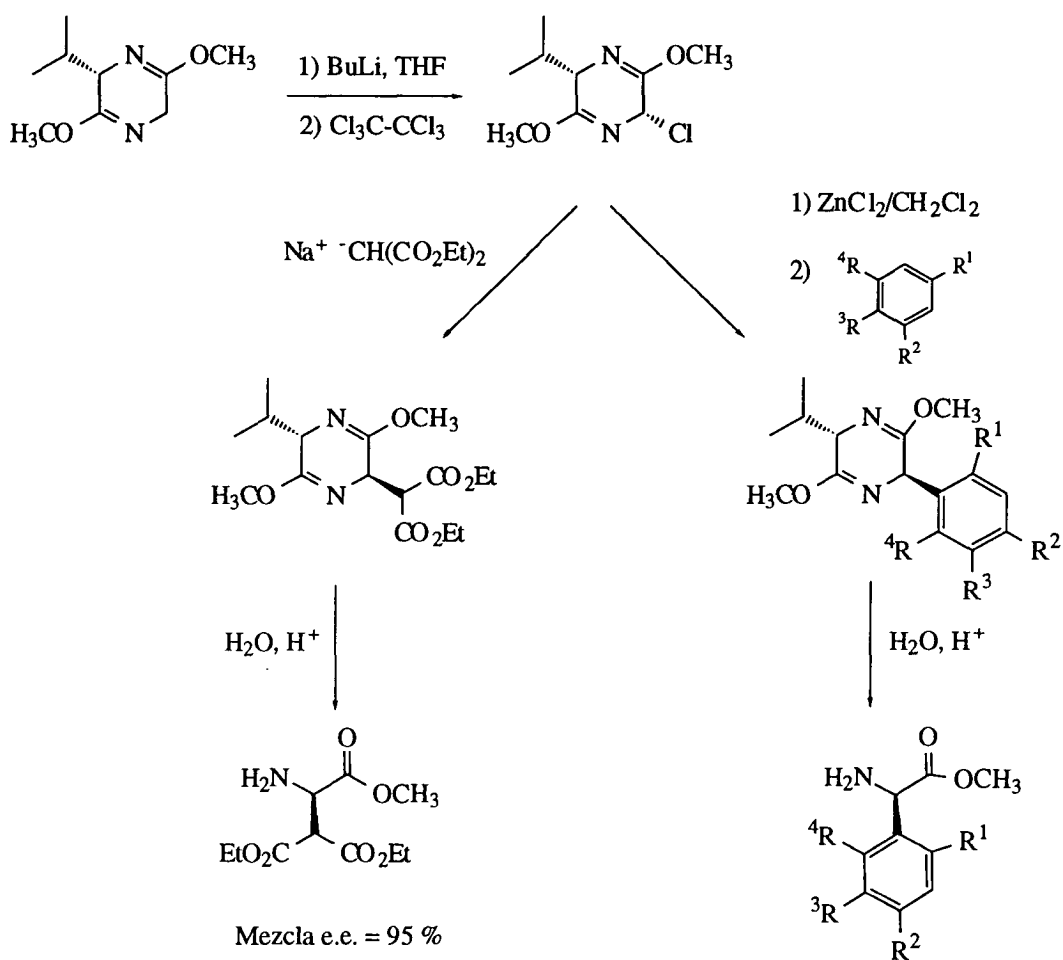
⁷ U. Schöllkopf, H-J. Neubauer, M. Hauptreif, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **24**, 1066 (1985).

⁸ U. Schöllkopf, S. Gruttner, R. Anderskewitz, E. Egert, M. Dyrbusch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 683 (1987).

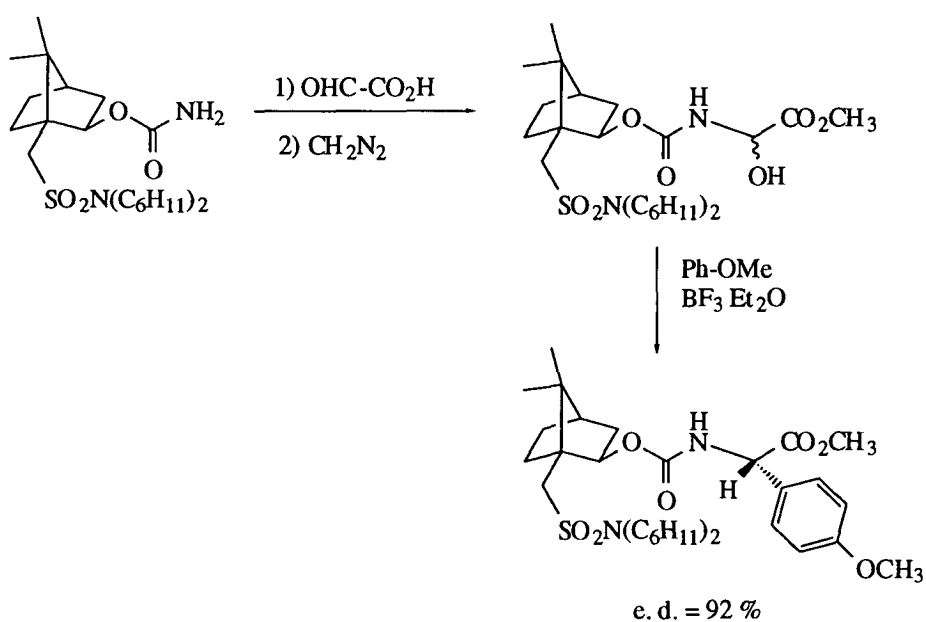
⁹ R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, *Tetrahedron*, **41**, 1693 (1985).

¹⁰ K. E. Harding, C. S. Davis, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1891 (1988).

5.- Otras estrategias de síntesis del anillo pirrolo[3,4-b]indol

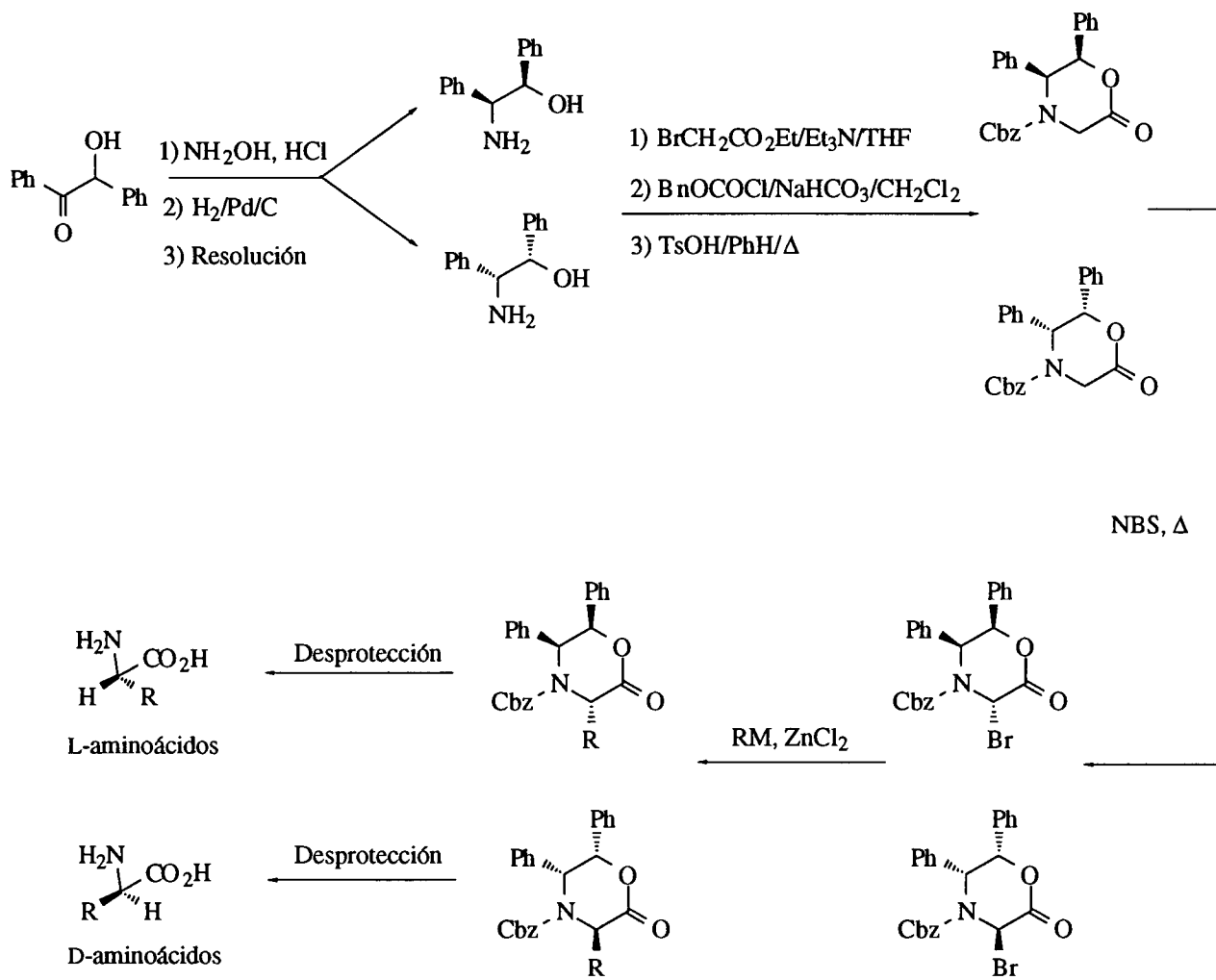


Esquema 5.5



Esquema 5.6

Williams y colaboradores transformaron la benzofina en oxazinonas quirales equivalentes a cationes de glicina según el esquema detallado a continuación (Esquema 5.7). La bromación con *N*-bromosuccinimida, ocurre en *anti* respecto a los 2 anillos aromáticos y conduce a un compuesto inestable. La reacción del derivado bromado con varios nucleófilos en presencia de cloruro de zinc transcurre, en general, con retención de la configuración.¹¹

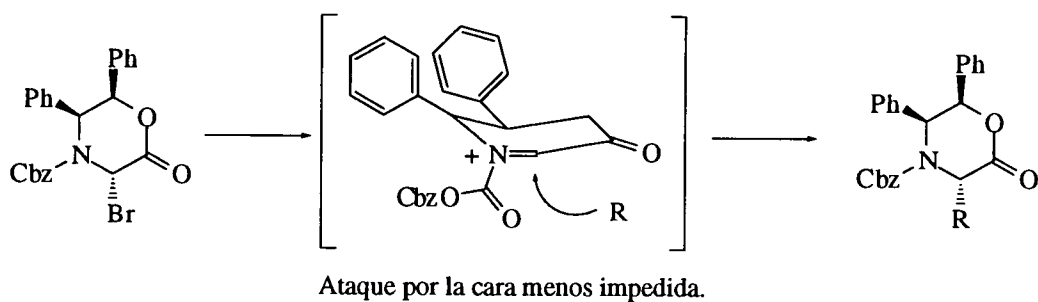


Esquema 5.7

Como justificación de estos resultados se ha propuesto que la sal de zinc se coordina con el halógeno, formando una especie de aciliminio, muy reactiva, en la que los anillos con disposición *cis*, impiden la aproximación por dicha cara de nucleófilos, y éstos se tienen que adicionar por la cara *anti*, manteniéndose de esta manera la estereoquímica del producto bromado.

¹¹ P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1103 (1986). R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1547 (1988).

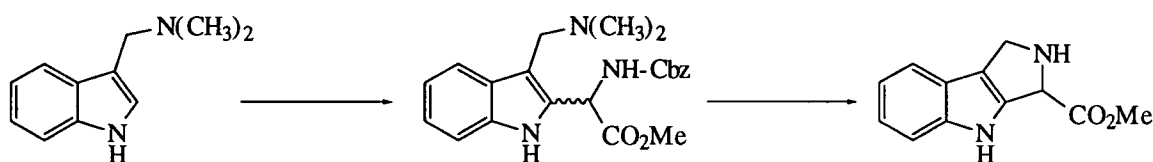
5.- Otras estrategias de síntesis del anillo pirrolo[3,4-b]indol



Esquema 5.8

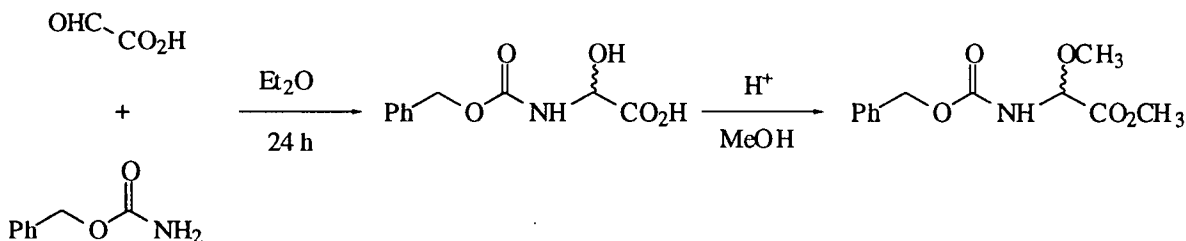
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Con estos antecedentes, decidimos iniciar esta estrategia de síntesis con la funcionalización del C-2 aromático de la gramina, ya que habíamos comprobado anteriormente que el grupo dimetilamino puede ser desplazado por nucleófilos y acceder así al sistema de pirroloindol buscado.



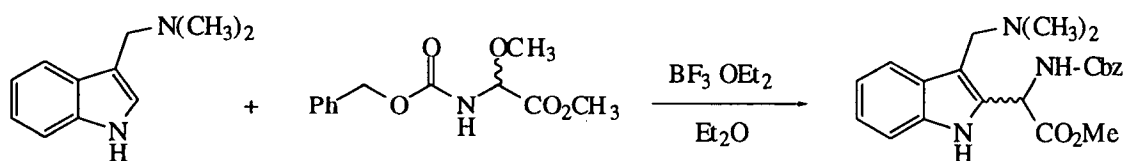
Esquema 5.9

Como equivalente electrófilo de glicina empleamos el α -metoxi, *N*-Cbz glicinato de etilo, que puede obtenerse con buenos rendimientos a partir del ácido glioxílico y carbamato de bencilo y posterior esterificación con metanol en medio ácido.⁶



Esquema 5.10

Como el anillo de 3-(dimetilaminometil)indol es sensible al medio ácido, empleamos el BF_3OEt_2 , en éter etílico, para generar el electrófilo. Tras 72 horas de reacción, se aisló un crudo que se cromatografió en gel de sílice, obteniendo el derivado alquilado en la posición 2 del anillo de indol con un rendimiento moderado.



140 (28 %)

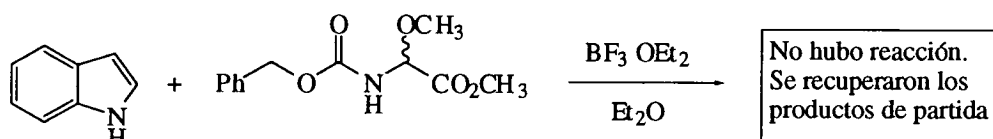
Esquema 5.11

5.- Otras estrategias de síntesis del anillo pirrolo[3,4-b]indol

Suponiendo que el rendimiento bajo de esta reacción se debía a la baja solubilidad de la gramina en éter etílico, se emplearon otros disolventes pero **140**, se obtenía con bajo rendimiento (10%, con diclorometano o dimetoxietano) o nulo (cloroformo, THF, THF/éter etílico) y de todos los casos se recuperaban los productos de partida.

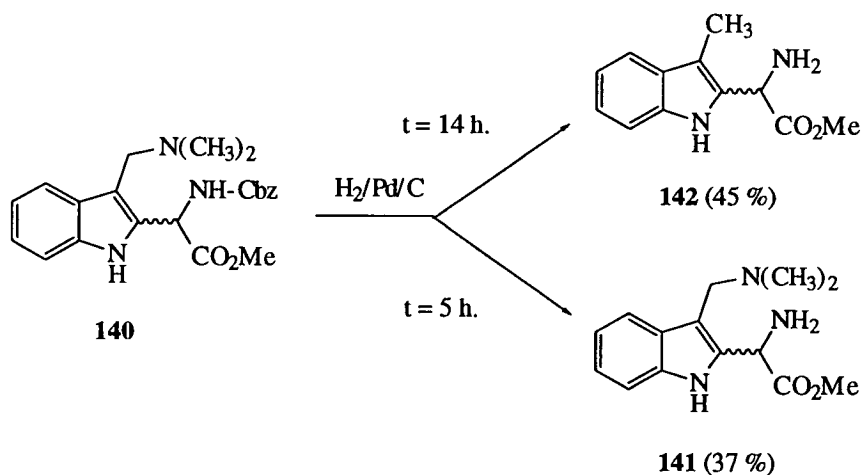
En el espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **140**, se observó la desaparición de la señal del protón de la posición 2 del anillo de indol, lo que indicaba claramente que se había producido ahí la alquilación. Además el metileno de la posición 3, aparecía como un sistema AB, debido a la influencia del sustituyente en posición 2.

Debido a los bajos rendimientos empleando 3-(dimetilaminometil)indol, probamos también la reacción sobre el indol, sin embargo, todos nuestros intentos resultaron infructuosos, obteniéndose sólo los productos de partida.



Esquema 5.12

La desprotección del grupo amino del sustituyente en 2 del compuesto **140** se realizó por hidrogenación catalítica, y en función del tiempo de hidrogenación se obtuvieron dos productos diferentes:



Esquema 5.13

Si el tiempo de reacción se prolongaba hasta 14 horas, se obtenía **142** como único producto, en el que no sólo se desprotege el grupo amino, sino que además se eliminaba el grupo dimetilamino de la posición 3. A tiempos más cortos, 5 horas, se conseguía únicamente la eliminación del grupo benciloxycarbonilo, obteniéndose el producto **141** buscado.

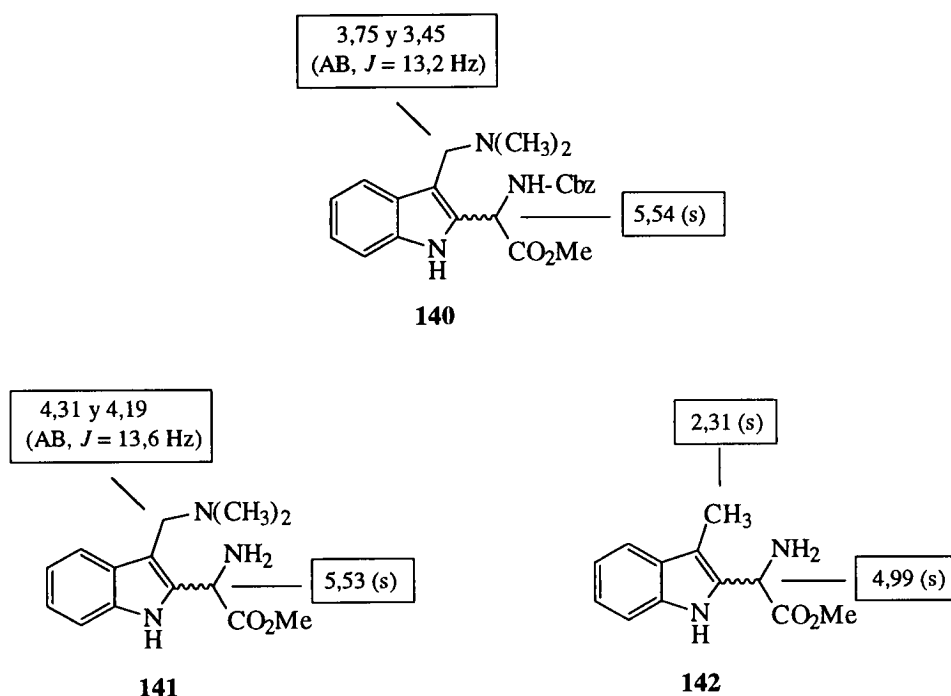


Fig. 5.1. Datos característicos de ^1H -RMN, en ppm, de los compuestos **140-142**.

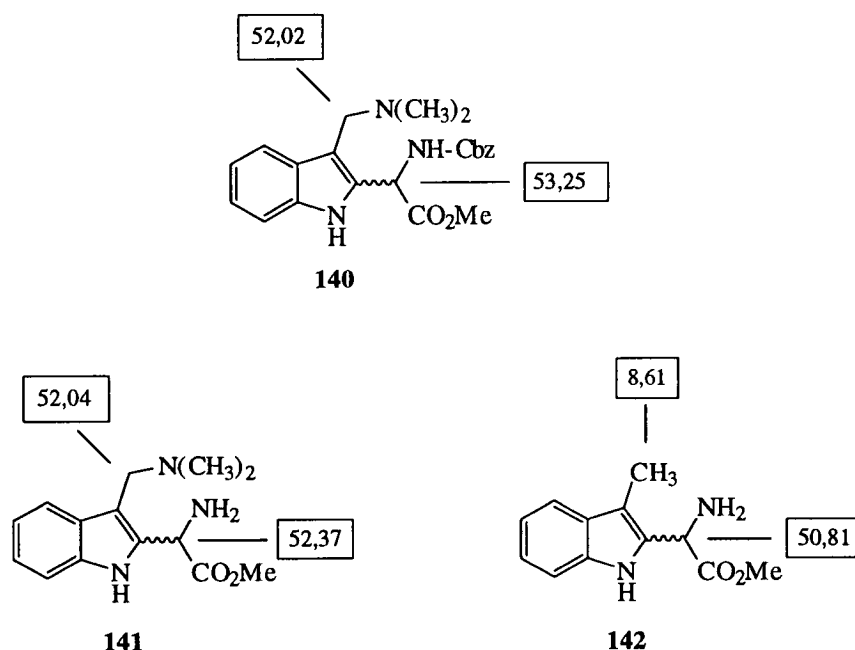
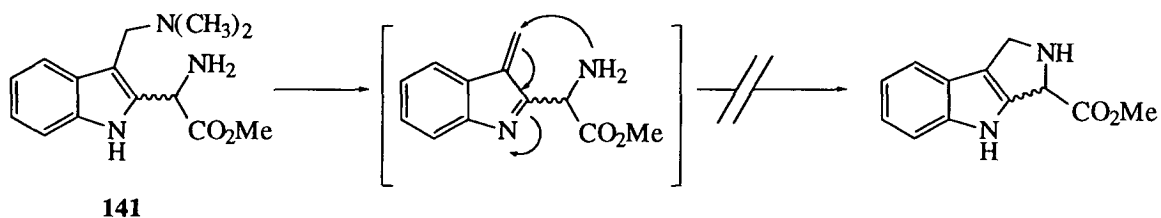


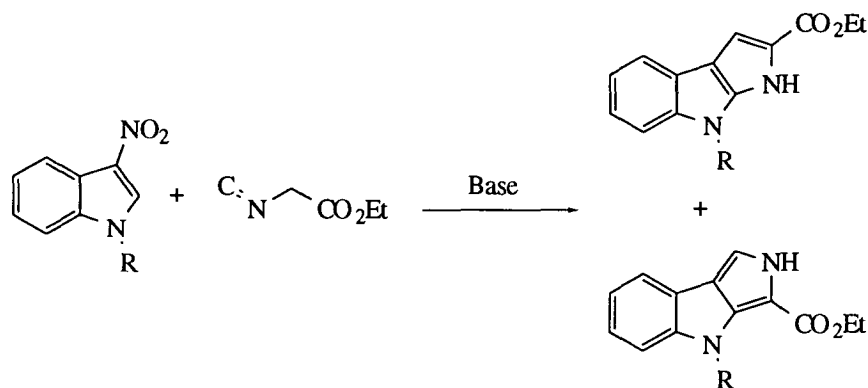
Fig. 5.2. Datos característicos de ^{13}C -RMN, en ppm, de los compuestos **140-142**.

Los intentos de ciclación intramolecular de **141** para dar un derivado de pirroloindol, se basaban en la versión intermolecular utilizada para la obtención de los arilalquilaminoésteres **8** y **10**. Los bajos rendimientos de obtención de **141** y los resultados negativos de los ensayos realizados, nos llevaron a abandonar esta línea de trabajo.



Esquema 5.14

Estando en curso nuestro trabajo, se publicó la adaptación al 3-nitroindol de la síntesis de pirroles por cicloadición de isocianoacetatos a alquenos electrófilos.¹² La regioselectividad de la reacción en el caso del 3-nitroindol depende del grupo protector sobre el nitrógeno del heterociclo.¹³

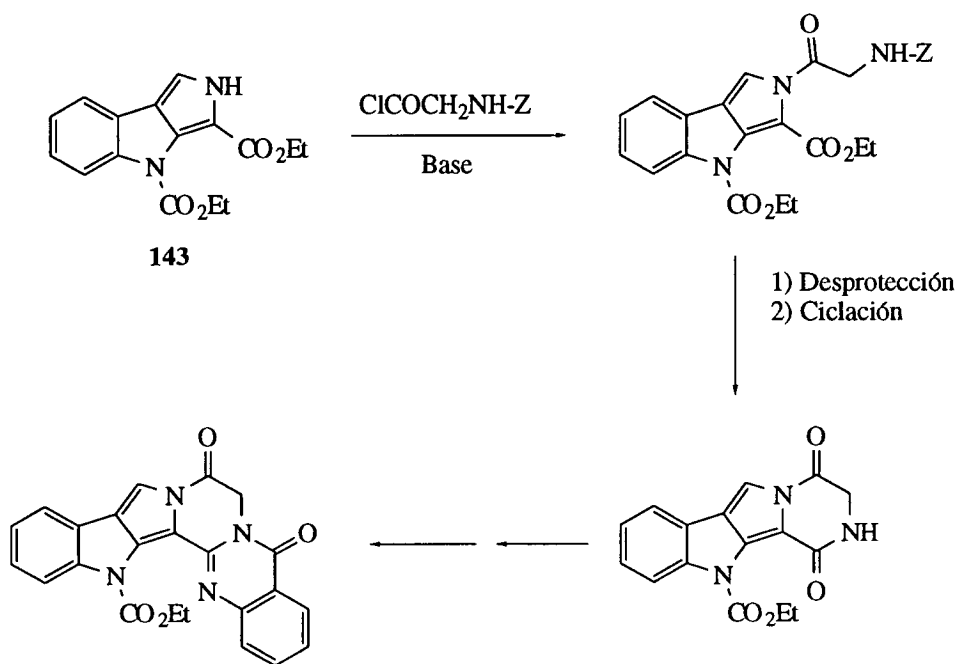


Esquema 5.15

Este compuesto permitía también iniciar una síntesis de análogos de ardeemina según este esquema:

¹² a) E. T. Pelkey, L. Chang, G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1909 (1996). b) D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **46**, 7587 (1990).

¹³ E. T. Pelkey, G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1873 (1997).

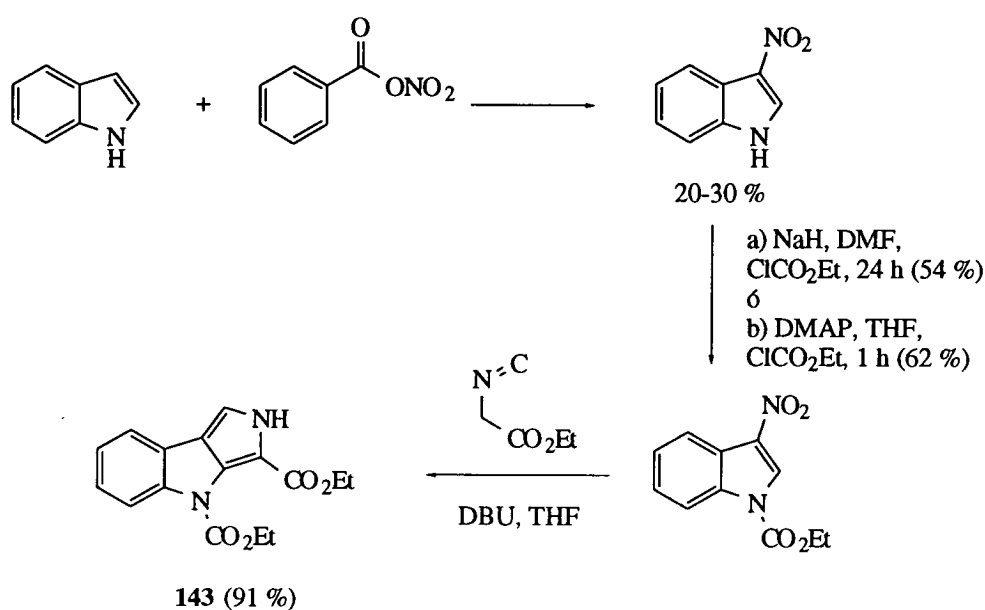


Esquema 5.16

La síntesis de **143** se inicia con la nitración del indol con nitrato de benzoilo, reacción que transcurre con bajo rendimiento (20-30 %). La introducción del grupo etoxicarbonilo u otro grupo protector se hace con hidruro sódico en dimetilformamida seca a 100 °C y el haluro correspondiente.¹⁴ Nosotros hemos mejorado este paso empleando 4-dimetilaminopiridina en THF seco, y la reacción transcurre en 1 hora a temperatura ambiente con mejor rendimiento.

El tratamiento del *N*-etoxicarbonil-3-nitroindol así obtenido con isocianoacetato de etilo en presencia de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (DBU) originó el 2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3,4-dicarboxilato de dietilo **143** con buenos rendimientos.

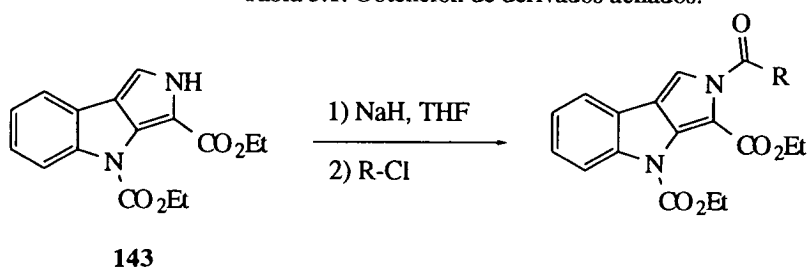
¹⁴ T. Itahara, *Synthesis*, 151 (1979).



Esquema 5.17

Los estudios iniciales de acilación del nitrógeno 2 del compuesto **143**, con NaH en THF seco y posterior adición de diferentes cloruros de acilo, rindieron los derivados acilados **144-146** con buenos rendimientos.

Tabla 5.1. Obtención de derivados acilados.



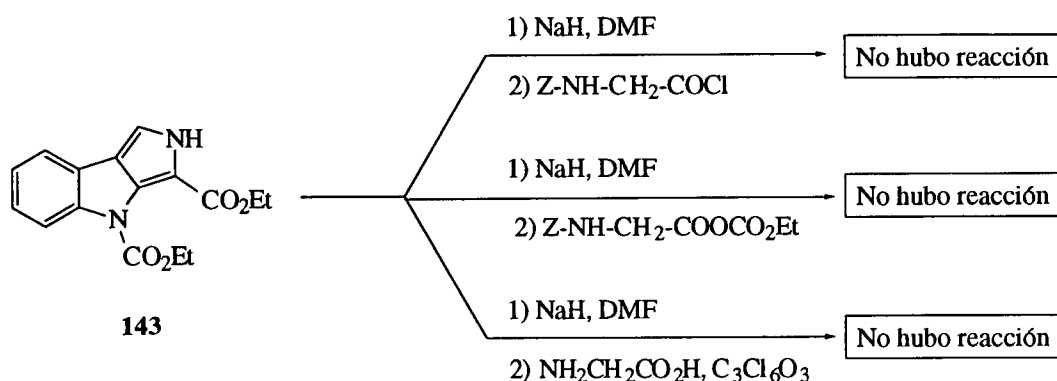
Compuesto	R	Rto (%)
144	-CO ₂ Et	76 %
145	-COCH ₃	95 %
146	-COPh	65 %

Sin embargo, cuando se utilizaron estas mismas condiciones para intentar introducir un resto de glicina en forma activada de cloruro de ácido,¹⁵ anhídrido de Leüch¹⁶ o anhídrido mixto con cloroformiato de etilo,¹⁷ siempre se recuperaba el material de partida.

¹⁵ L. A. Carpino, B. J. Cohen, K. E. Jr. Stephens, S. Aalae, J. H. Tien, D. C. Langridge, *J. Org. Chem.*, **51**, 3732 (1986).

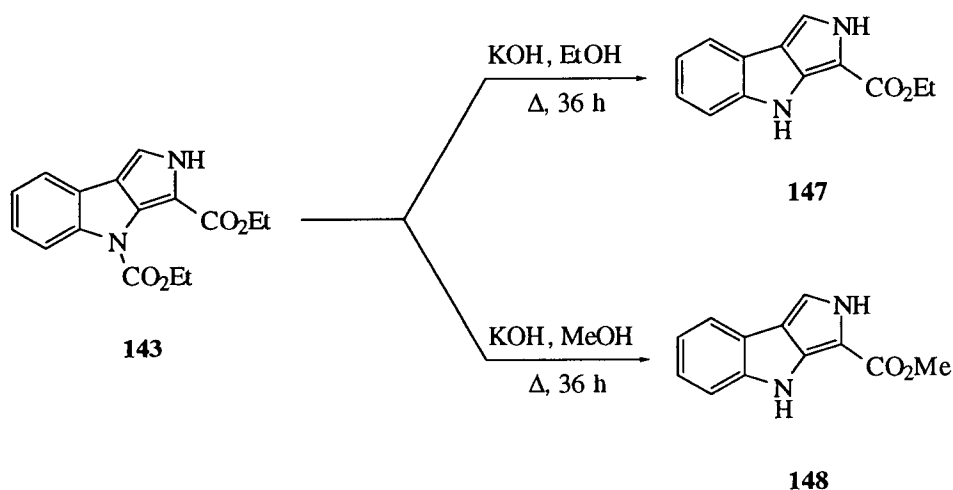
¹⁶ W. H. Daly, D. Poché, *Tetrahedron Let.*, **29**, 5859 (1988).

¹⁷ J. P. Greenstein, M. Winitz, *The Chemistry of Amino Acids*, Wiley, New York, vol. **2**, pp 978 (1961).



Esquema 5.18

Por otro lado, se intentó hidrolizar el grupo éster de la posición 3 en medio básico, variando las concentraciones de base, así como los tiempos de reacción.



Esquema 5.20

En todos los casos, el éster de la posición 4 se hidrolizó y descarboxiló con facilidad, pero no así el éster en 3, obteniéndose el compuesto **147**. Cuando la reacción se intentó con potasa en metanol, se obtuvo el éster metílico **148**.

Quizás sea necesaria la hidrogenación parcial del anillo de pirrol para que esta vía pudiera proseguirse, pero estos estudios no se han llevado a cabo en este trabajo.

5.3. BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 5.

- ¹ a) R. P. Kreher, G. Dyker, *Zeit. Naturforsch.*, **42b**, 473 (1987). b) W. M. Welch, *J. Org. Chem.*, **41**, 2031 (1976). P. L. Southwick, R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **25**, 1133 (1960).
- ² C. K. Sha, K. S. Chuang, S. J. Wey, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 997 (1987).
- ³ C. K. Sha, J. F. Yang, *Tetrahedron*, **48**, 10645 (1992).
- ⁴ A. Jeevanandam, P. C. Srinivasan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2663 (1995).
- ⁵ D. Ben Ishai, I. Sataty, Z. Bernstein, *Tetrahedron*, **32**, 1571 (1976).
- ⁶ U. Zoller, D. Ben Ishai, *Tetrahedron*, **31**, 863 (1975).
- ⁷ U. Schöllkopf, H-J. Neubauer, M. Hauptreif; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **24**, 1066 (1985).
- ⁸ U. Schollkopf, S. Gruttner, R. Anderskewitz, E. Egert, M. Dyrbusch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, 683 (1987).
- ⁹ R. Kober, K. Papadopoulos, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, *Tetrahedron*, **41**, 1693 (1985).
- ¹⁰ K. E. Harding, C. S. Davis, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1891 (1988).
- ¹¹ P. J. Sinclair, D. Zhai, J. Reibenspies, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1103 (1986). R. M. Williams, P. J. Sinclair, D. Zhai, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1547 (1988).
- ¹² a) E. T. Pelkey, L. Chang, G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1909 (1996). b) D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, *Tetrahedron*, **46**, 7587 (1990).
- ¹³ E. T. Pelkey, G. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1873 (1997).
- ¹⁴ T. Itahara, *Synthesis*, 151 (1979).
- ¹⁵ L. A. Carpino, B. J. Cohen, K. E. Jr. Stephens, S. Aalae, J. H. Tien, D. C. Langridge, *J. Org. Chem.*, **51**, 3732 (1986).
- ¹⁶ W. H. Daly, D. Poché, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5859 (1988).
- ¹⁷ J. P. Greenstein, M. Winitz, *The Chemistry of Amino Acids*, Wiley, New York, vol. **2**, pp 978 (1961).

6.- ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

Las pruebas de actividad antitumoral de los productos finales descritos en esta memoria se han realizado en los laboratorios Pharma Mar S.A., bajo la dirección de la Dra. Dolores García-Grávalos, y las de actividad reversora de MDR en el departamento de Bioquímica de la Universidad de Málaga, bajo la dirección de la Dra. Ana Rodríguez Quesada. Las pruebas como bloqueantes de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, fueron realizadas por el grupo del Dr. Antonio G. García y la Dra. Mercedes Villarroya de la Universidad Autónoma de Madrid.

6.1. ACTIVIDAD ANTITUMORAL.

Los datos de actividad antitumoral de los compuestos **88-90** y **96-97** se recogen en la tabla 6.1. Los ensayos se han practicado en los cultivos celulares siguientes:

P-388 (linfoma de ratón).

A-549 (carcinoma de pulmón humano).

HT-29 (carcinoma de colon humano).

MEL-28 (melanoma humano).

Tabla 6.1.- Datos de actividad antitumoral *in vitro* de los compuestos **88-90** y **96-97** expresados como CI_{50} (mmol/ml y entre paréntesis en mg/ml).

	P-388	A-549	HT-29	MEL-28
88	$2.7 \cdot 10^{-2}$ (10)	$2.7 \cdot 10^{-2}$ (10)	$2.7 \cdot 10^{-2}$ (10)	$2.7 \cdot 10^{-2}$ (10)
89	$2.7 \cdot 10^{-4}$ (0.1)	$1.1 \cdot 10^{-4}$ (0.04)	$1.1 \cdot 10^{-4}$ (0.04)	$1.1 \cdot 10^{-4}$ (0.04)
90	$2.6 \cdot 10^{-3}$ (1)	$3.1 \cdot 10^{-3}$ (1.2)	$6.5 \cdot 10^{-3}$ (2.5)	$1.2 \cdot 10^{-2}$ (5)
96	$>2.7 \cdot 10^{-2}$ (>10)	$>2.7 \cdot 10^{-2}$ (>10)	$>2.7 \cdot 10^{-2}$ (>10)	$>2.7 \cdot 10^{-2}$ (>10)
97	$>2.6 \cdot 10^{-2}$ (>10)	$>2.6 \cdot 10^{-2}$ (>10)	$>2.6 \cdot 10^{-2}$ (>10)	$>2.6 \cdot 10^{-2}$ (>10)

Los compuestos ensayados muestran baja o moderada citotoxicidad, excepto el compuesto **89**, que resultó bastante activo. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, su actividad debe resultar de una interacción muy selectiva, ya que su enantiómero, el compuesto **88**, no es activo. El estudio de su actividad antitumoral se ha completado en el National Cancer Institute, pero no ha sido seleccionado para estudios posteriores.

6.2. ACTIVIDAD REVERSORA DE MDR.

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 no sobrevivirán en presencia de una concentración adecuada del posible 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 oxidoreductasas 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 recoger en la tabla 6.2.

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

Tabla 6.2.- Datos de actividad reversora de MDR de los compuestos ensayados.

Compuesto	Actividad antiMDR
88	inactivo a concentración no tóxica
89	inactivo a concentración no tóxica
90	inactivo a concentración no tóxica
96	inactivo a concentración no tóxica
97	activo a $3,1 \cdot 10^{-3}$ mmol/ml (1,2 mg/ml)
100	inactivo a concentración no tóxica
101	activo a $3,1 \cdot 10^{-3}$ mmol/ml (0,9 mg/ml)
105	inactivo a concentración no tóxica

Tan sólo han resultado activos los compuestos **97** y **101**. Dada la baja actividad antitumoral de estos compuestos, debe descartarse la posibilidad de muerte celular debida a la citotoxicidad de las muestras y, por tanto, nos encontramos ante compuestos con actividad antiMDR moderada.

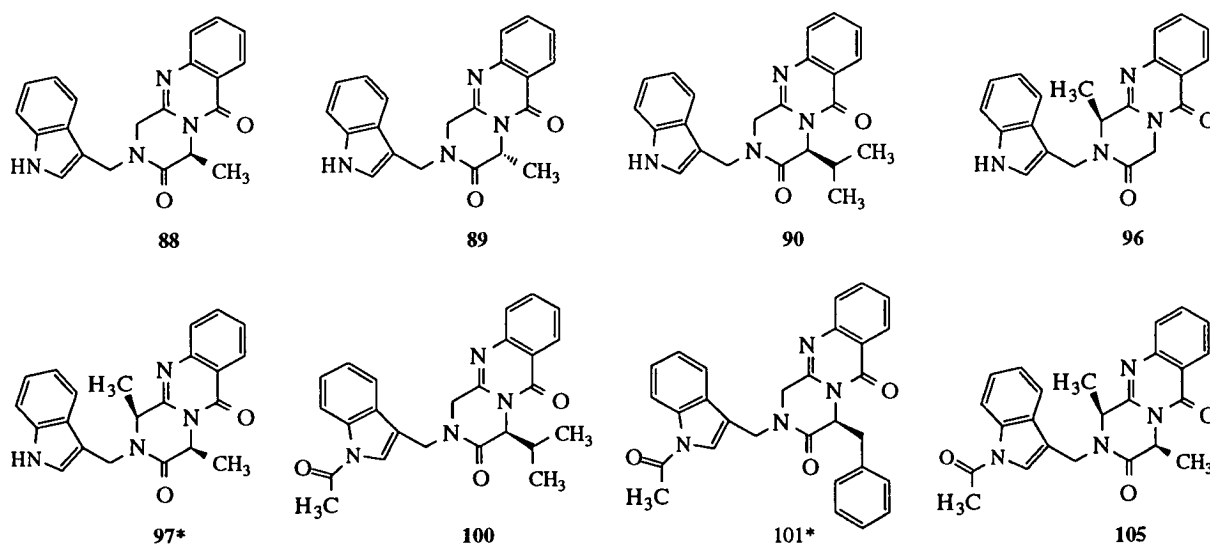


Fig. 6.1. Compuestos ensayados como reversores MDR. (*) Compuestos que han demostrado actividad antiMDR.

6.3. ACTIVIDAD BLOQUEANTE DE LOS CANALES DE Ca^{2+} DEPENDIENTES DE VOLTAJE.

El verapamilo se utiliza como patrón para medir la actividad reversora MDR. Sin embargo, como ya se ha comentado en el capítulo 1 (Introducción), sus efectos cardiovasculares se ponen de manifiesto a las altas concentraciones plasmáticas que se requieren para revertir la resistencia a los fármacos antitumorales. Dado que la actividad cardiovascular y reversora MDR transcurren por mecanismos de acción diferentes a nivel molecular, en el primer caso por bloqueo de los canales de Ca^{2+} y en el segundo por bloqueo de la glicoproteína de membrana P-170, se han investigado muchos análogos de verapamilo para intentar separar ambos efectos y potenciar el segundo.

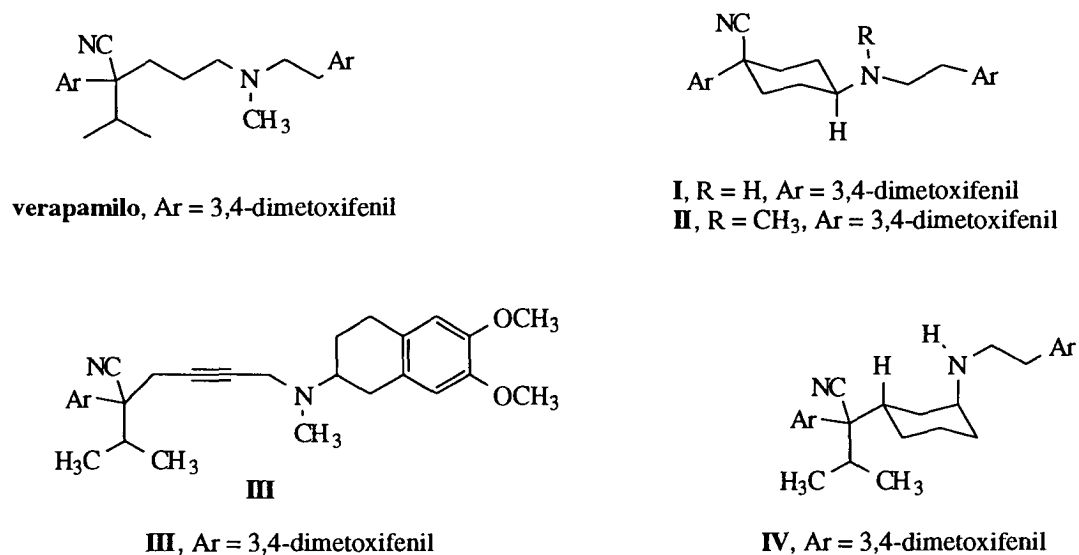


Fig. 6.2

Así, los análogos de verapamilo I, II y III (Fig. 6.2), tienen una actividad reversora MDR análoga a la del prototipo, pero carecen de efectos cardiovasculares, mientras que IV es más activo como bloqueante de canales de Ca^{2+} y menos eficaz como reversor MDR.²

También se ha comentado en el capítulo 1 de este trabajo, que otras estructuras bloqueantes de canales de Ca^{2+} , son igualmente reversoras del fenómeno MDR mediada por gP-170.

² E. Pereira, E. Teodori, S. Dei, F. Gualtieri, A. Garnier-Suillerot, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 451 (1995).

Así pues, aunque ambas acciones pueden disociarse ya que se deben a la interacción con diferentes dianas farmacológicas, pensamos que sería de interés investigar la posible actividad bloqueante de canales de Ca^{2+} de algunos de los compuestos representativos sintetizados en el presente trabajo.

Para medir la entrada de Ca^{2+} extracelular al interior de las células puede utilizarse el $^{45}\text{Ca}^{2+}$ como radiotrazador emisor de radiaciones o pueden usarse técnicas de "patch-clamp" que miden las corrientes de un único canal de una célula en un intervalo de milisegundos sin necesidad de isótopos radiactivos. A pesar de que éstos y los líquidos de centelleo son caros y que la manipulación de radioisótopos requiere un control estricto, el primer procedimiento tiene bastantes ventajas, siendo el empleado por el equipo del profesor Dr. D. Antonio G. García y la Dra. D^a. Mercedes Villarroya de la Universidad Autónoma de Madrid, utilizando células cromafines bovinas.³ Este método supone varios pasos, que se indican a continuación:

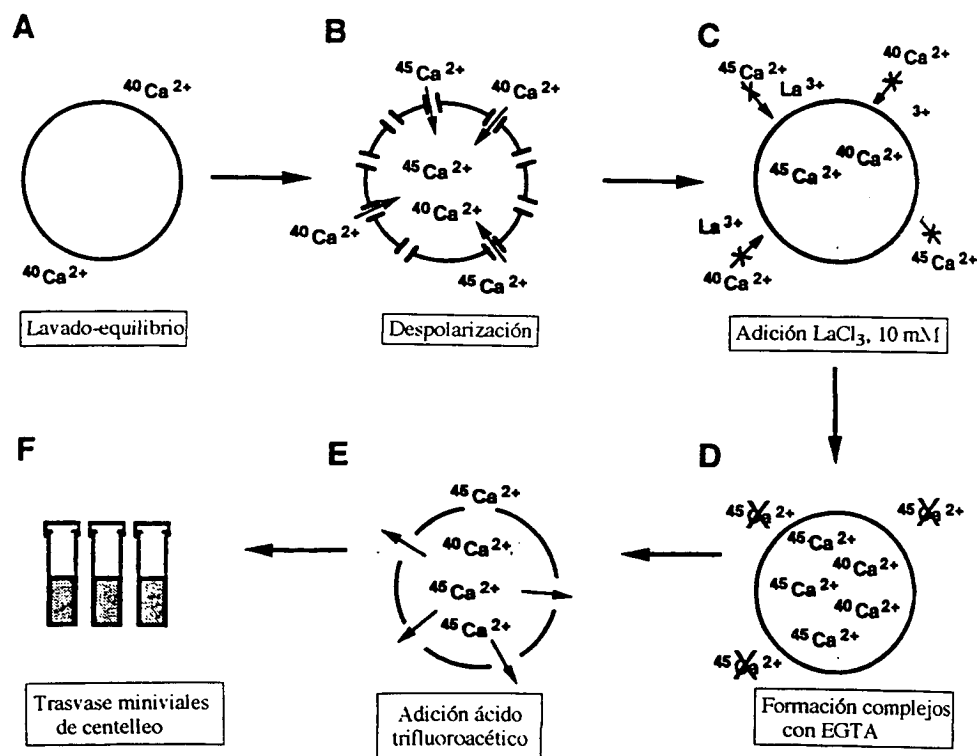


Fig. 6.3

³ M. Villarroya, M. G. López, M. F. Cano Abad, A. G. García, "Measurement of Ca^{2+} entry using $^{45}\text{Ca}^{2+}$," *Methods in Molecular Biology*, Vol. 114: "Calcium signaling Protocols" D. G. Laubert (ed), Humana Press, 137-147.

En un primer momento, las células se lavan y se mantienen en equilibrio (A) para despolarizarlas después con la adición de una solución concentrada de K^+ o del agonista del receptor nicotínico DMPP (*N,N*-dimetil-*N'*-fenilpiperazinio) (B). Al añadir $LaCl_3$ (C) se bloquea la entrada de Ca^{2+} (marcado y no marcado), y el Ca^{2+} extracelular se elimina por la formación de complejos con EGTA [ácido etileno-bis(oxietilennitrilo)tetracético] (D). Al añadir el ácido trifluoroacético (E), raspar las células y transferir a los miniviales de centelleo el volumen de cada pocillo con el líquido de centelleo, puede medirse la diferencia (%) entre el $^{45}Ca^{2+}$ captado por las células control y por las células tratadas con los compuestos cuya actividad bloqueante de canales de Ca^{2+} quiere estudiarse.

Para este propósito se seleccionaron algunos compuestos representativos y se midió el efecto sobre la captación basal de Ca^{2+} y la reducción por altas concentraciones de K^+ (70 mM). Los resultados se indican en la tabla 6.3.

Tabla 6.3. Acción de los compuestos 122, 123, 130, 132 y 135, sobre la captación de $^{45}Ca^{2+}$ por células cromafines bovinas (% inhibición).

Compuesto	n	Sobre captación basal	Sobre captación inducida por 70mM K^+	
			n	
122	16	0 ($\pm 1,3$) \pm 3,6	16	8,3 \pm 5,5
123	16	15,6 \pm 6,5	16	37,2 \pm 5,1
130	16	9,6 \pm 5,6	16	10,4 \pm 4,4
132	12	17,9 \pm 5,8	16	34,3 \pm 4,2
135	12	6,3 \pm 4,9	16	8,3 \pm 5,5

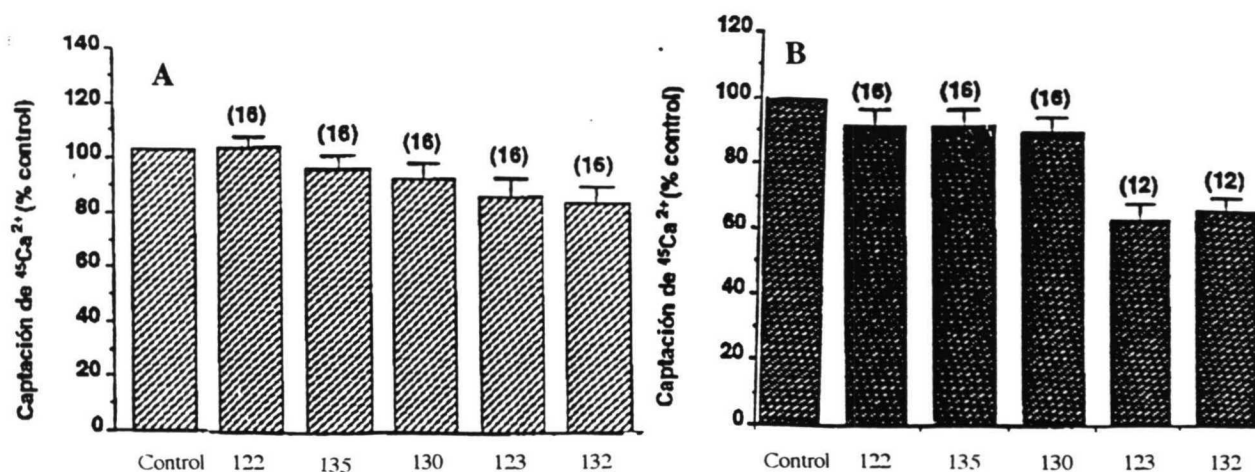


Fig. 6.4. A) Efecto sobre captación basal. B) Efecto sobre la captación inducida por 70 mM K^+ .

En una primera aproximación puede observarse que los compuestos **122**, **130** y **135** tienen una modesta actividad como bloqueantes de la entrada de Ca^{2+} , mientras que **123** y **132** muestran una actividad significativa.

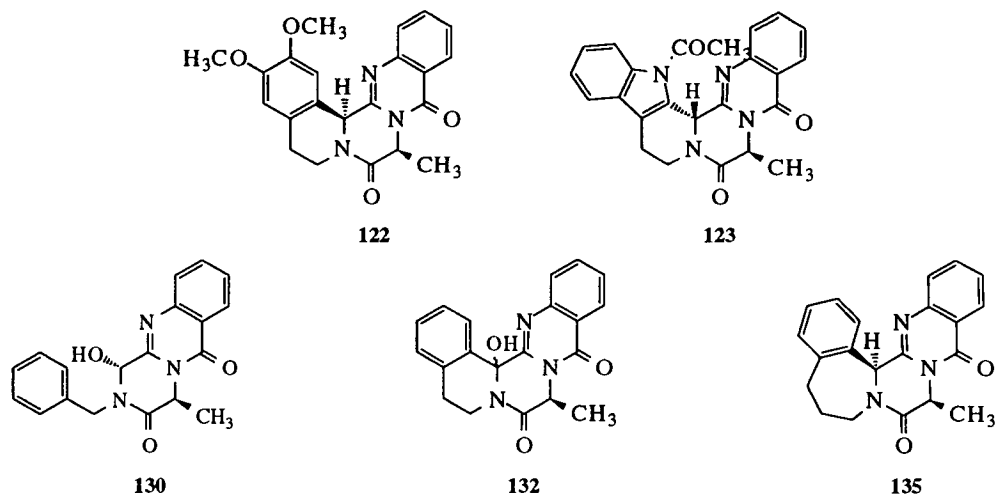


Fig. 6.5

6.4. BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 6.

- ¹ A. R. Quesada, M. M. Barbacid, E. Mira, M. Aracil, G. Márquez, *Cancer Letters*, **99**, 109 (1996).
- ² E. Pereira, E. Teodori, S. Dei, F. Gualtieri, A. Garmier-Suillerot, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 451 (1995).
- ³ M. Villarroya, M. G. López, M. F. Cano Abad, A. G. García, "Measurement of Ca²⁺ entry using ⁴⁵Ca²⁺"; *Methods in Molecular Biology*, Vol. 114: "Calcium signaling Protocols" D. G. Laubert (id), Humana Press, 137-147.

7. PARTE EXPERIMENTAL.

Los datos experimentales se han obtenido con los equipos que a continuación se indican:

Los puntos de fusión se han determinado en un microscopio Reichert modelo 723 con platina calentadora, y figuran sin corregir.

Los microanálisis por combustión se han realizado en el Servicio de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense, utilizando un microanalizador elemental Perkin Elmer 2400-CHN.

Las medidas espectroscópicas se han llevado a cabo con los siguientes instrumentos:

a) Infrarrojo: Perkin Elmer modelo Paragon 1000. Las muestras líquidas se han registrado diluidas en bromoformo usando ventanas de cloruro sódico, y las sólidas en forma de comprimidos (bromuro potásico).

b) ^1H -RMN y ^{13}C -RMN: Bruker modelo AC-250 (250 MHz para ^1H y 62,9 MHz para ^{13}C) y Varian modelo VXR-300. Las muestras se han registrado disueltas en CDCl_3 , d_6 -DMSO o D_2O , con TMS como patrón interno. Los desplazamientos químicos están en δ (ppm). Las asignaciones de ^{13}C -RMN se han realizado con la ayuda de experimentos DEPT-135. La estereoquímica de los distintos compuestos se ha determinado con experimentos NOE de irradiación múltiple realizados con un aparato Bruker Avance 300 DPX.

7. Parte experimental.

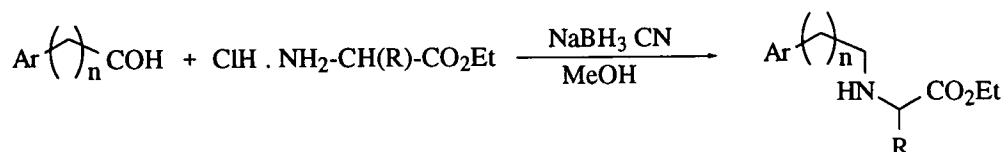
Los espectros de masas se han realizado en el Servicio de Espectroscopía de la Universidad Complutense, en un equipo Hewlett-Packard 5989 A, con introducción directa de las muestras en la cámara de ionización y realizando ésta por impacto electrónico.

Las medidas de rotación óptica se han realizado con un polarímetro Perkin-Elmer 240, conectado a un baño termostatzado a 25 °C, utilizando una lámpara de sodio a una $\lambda = 578$ 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.

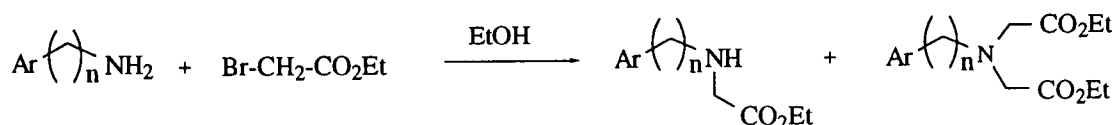
Las hidrogenaciones catalíticas a presión se han llevado a cabo en una bomba Parr 3920.

Para el seguimiento de las reacciones por cromatografía en capa fina se emplearon placas Scharlau Cf 530 con indicador fluorescente, utilizando una lámpara Camag UV-II (254 y 366 nm) para visualizar las manchas. Las separaciones por cromatografía líquida preparativa se llevaron a cabo en columnas gel de sílice SDS 60 ACC, empleando la técnica de cromatografía "flash".

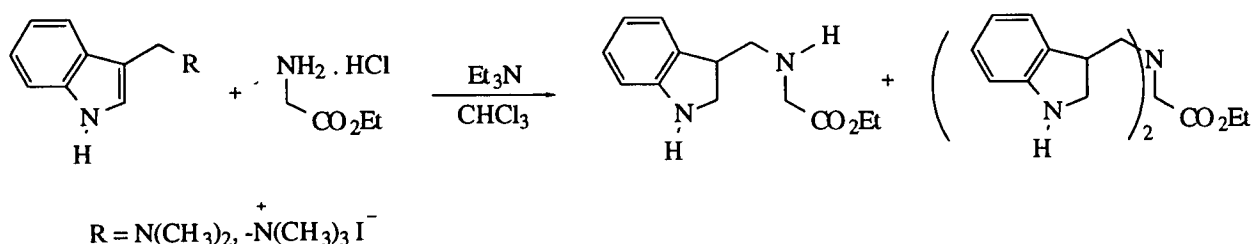
Los reactivos empleados son de procedencia comercial, salvo que se indique lo contrario, y se han empleado sin purificar. Los disolventes se han purificado y secado por los procedimientos habituales. La expresión "éter de petróleo" se refiere a la fracción de punto de ebullición 40-60 °C.

7.1. SÍNTESIS DE *N*-(ARILALQUIL)- α -AMINOÉSTERES.Método a.

Una disolución de arilalquilaldehído, clorhidrato de aminoéster y NaBH_3CN en metanol se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a vacío y el residuo se disuelve en HCl 2N (10 ml) y se extrae con éter. La fase acuosa se neutraliza con una disolución saturada de K_2CO_3 y se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos se secan con Na_2SO_4 anhidro, se concentran y se cromatografían en gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo.

Método b.

A una disolución de la amina en etanol, se le adiciona gota a gota bromoacetato de etilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que deja de observarse la formación de un precipitado. A continuación se filtra el bromohidrato de la amina formado y el filtrado se concentra y purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente acetato de etilo. Se obtienen, por orden de elución, arilalquiliminodiacetato de dietilo y *N*-(arilalquil)glicinato de etilo.

Método c.

7. Parte experimental.

Una suspensión de 3-(dimetilaminometil)indol o ioduro de indolilmetil, trimetilamonio, clorhidrato del aminoéster correspondiente y trietilamina en cloroformo, se calienta a reflujo durante 48 horas y se deja enfriar a temperatura ambiente. A continuación se filtra para eliminar el clorhidrato de trietilamina formado, y el filtrado se concentra a vacío.

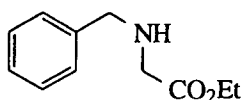
El crudo de reacción así obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo, y se obtienen por orden de elución *N,N*-bis(3-indolilmetil)glicinato de etilo y *N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo.

Obtención de *N*-bencilglicinato de etilo (1).

a) Empleando el método general **a**, a partir de benzaldehído (4,28 g, 40 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (16,70 g, 120 mmol) y NaCNBH₃ (2,56 g, 40 mmol) en 100 ml de etanol, se obtienen 4,00 g (53 %) de **1** como aceite.

b) Utilizando el método general **b**, a partir de bencilamina (10,70 g, 100 mmol), bromoacetato de etilo (5,80 g, 35 mmol) en 250 ml de etanol, agitando durante 48 horas, se obtienen los productos benciliminodiacetato de dietilo **11** (2,44 g, 25 %) y *N*-bencilglicinato de etilo **1** (2,63 g, 39 %) como aceites.

Datos de **1**.



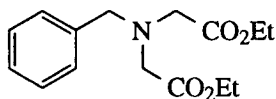
Calculado para C ₁₁ H ₁₄ NO ₂ (M = 193):	C - 68,37	H - 7,82	N - 7,25
Encontrado:	C - 67,88	H - 7,99	N - 7,10

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,31-7,22 (m, 5H, anillo aromático); 4,17 (c, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,78 (s, 2H, Ph-CH₂-N); 3,38 (s, 2H, CO-CH₂N); 1,89 (s ancho, 1H, NH); 1,25 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,37 (CO₂Et); 139,46 (C_{1'}); 128,39, 128,21, 127,09 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 60,89 (OCH₂CH₃); 53,57 (NCH₂CO); 50,18 (Ar-CH₂-N); 14,34 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν : 3341, 3062, 2981, 2932, 1735, 1603, 1405 cm^{-1} .

Datos 11.



Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ($M = 279$):	C - 64,51	H - 7,52	N - 5,01
Encontrado:	C - 64,78	H - 6,82	N - 5,35

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,22 (m, 5H, Ph); 4,13 (c, 4H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 3,89 (s, 2H, Ph- CH_2 -N); 3,52 (s, 4H, CO- CH_2 N); 1,24 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 171,14 (CO_2Et); 138,07 ($\text{C}_{1'}$); 128,97, 128,27, 127,26 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$); 60,35 (OCH_2CH_3); 57,72 (NCH_2CO); 54,11 (Ar- CH_2 -N); 14,19 (OCH_2CH_3) ppm.

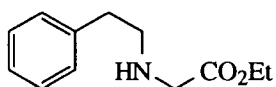
IR (KBr) ν : 3062, 2983, 2935, 1737, 1604, 1405 cm^{-1} .

Obtención de *N*-fenetilglicinato de etilo (2)

a) Empleando el método general **a**, a partir de 2-fenilacetaldehído (2,40 g, 20 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (8,37 g, 60 mmol) y NaCNBH_3 (1,8 g, 20 mmol) en 100 ml de etanol, se obtienen 2,04 g (49 %) de **2** como aceite.

b) Utilizando el método general **b**, a partir de fenetilamina (6,05 g, 50 mmol), bromoacetato de etilo (3,32 g, 20 mmol) en 50 ml de etanol, agitando durante 24 horas, se obtienen los productos fenetiliminodiacetato de dietilo **12** (0,88 g, 15 %) y *N*-fenetilglicinato de etilo **2** (1,86 g, 45 %) como aceites.

Datos de 2.



7. Parte experimental.

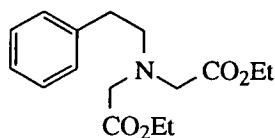
Calculado para C ₁₂ H ₁₇ NO ₂ (M = 207):	C - 69,54	H - 8,27	N - 6,76
Encontrado:	C - 68,98	H - 8,02	N - 7,09

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,25 (m, 5H, Ph); 4,12 (c, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,36 (s, 2H, CO-CH₂N); 2,94-2,70 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,80 (s ancho, 1H, NH); 1,21(t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 171,13 (CO₂Et); 139,44 (C_{1'}); 128,62, 128,48 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 60,52 (OCH₂CH₃); 50,70 (NCH₂CO); 50,53 (Ar-CH₂-CH₂-N); 36,24 (Ar-CH₂-CH₂-N); 14,03 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3335, 3025, 2950, 2935, 1733, 1603 cm⁻¹.

Datos de 12.



Calculado para C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ (M = 293):	C - 65,52	H - 7,90	N - 4,77
Encontrado:	C - 65,30	H - 7,89	N - 4,94

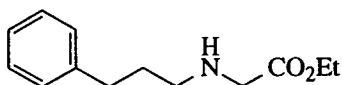
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,31-7,12 (m, 5H, Ph); 4,14 (c, 4H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃); 3,56 (s, 4H, CO-CH₂N); 2,90-2,80 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,21 (t, 6H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,75 (CO₂Et); 139,44 (C_{1'}); 128,60, 128,26, 125,99 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 60,42 (OCH₂CH₃); 50,70 (NCH₂CO); 56,17 (Ar-CH₂-CH₂-N); 55,09 (NCH₂CO); 34,68 (Ar-CH₂-CH₂-N); 14,17 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3084, 2981, 1740, 1603, 1496, 1453, 1370 cm⁻¹.

Obtención de *N*-(3-fenilpropil)glicinato de etilo (3).

Utilizando el método general **b**, a partir de 3-fenilpropilamina (6,75 g, 50 mmol), bromoacetato de etilo (3,32 g, 20 mmol) en 50 ml de etanol, agitando durante 6 horas, se obtienen los productos 3-(fenil)propiliminodiacetato de dietilo **13** (0,92 g, 15 %) y *N*-(3-fenilpropil)glicinato de etilo **3** (3,49 g, 79 %) como aceites.

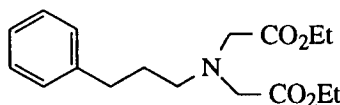
Datos de 3.

Calculado para C ₁₃ H ₁₉ NO ₂ (M = 221):	C - 70,56	H - 8,65	N - 6,33
Encontrado:	C - 70,06	H - 7,97	N - 5,87

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,28-7,12 (m, 5H, Ph); 4,16 (c, 2H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃); 3,37 (s, 2H, CO-CH₂N); 2,70 (m, 4H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,80 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N, J = 7,5 Hz); 1,60 (s ancho, 1H, NH); 1,24 (t, 3H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,75 (CO₂Et); 141,89 (C_{1'}); 128,26, 128,22, 125,68 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 60,63 (OCH₂CH₃); 50,86 (NCH₂CO); 48,96 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 33,37* (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 31,57* (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 14,13 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3336, 3085, 2935, 2857, 1740, 1602 cm⁻¹.

Datos de 13.

Calculado para C ₁₇ H ₂₅ NO ₄ (M = 307):	C - 66,44	H - 8,20	N - 4,56
Encontrado:	C - 65,82	H - 7,72	N - 4,43

7. Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,21-7,05 (m, Ph); 4,10 (c, 4H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3); 3,47 (s, 4H, $\text{CO-CH}_2\text{N}$); 2,68 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,57 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,79-1,69 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,24 (t, 6H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 170,60 (CO_2Et); 141,61 (C_1'); 128,00, 127,90, 125,31 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 59,89 (OCH_2CH_3); 54,51 (NCH_2CO); 53,30 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 32,80* ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 29,22* ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 13,89 (OCH_2CH_3) ppm.

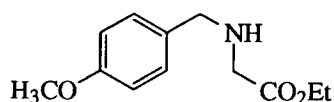
IR (KBr) ν : 3084, 3026, 2990, 2955 2862, 1732, 1602 cm^{-1} .

Obtención de *N*-(4-metoxibencil)glicinato de etilo (4).

a) Empleando el método general a, a partir de anisaldehído (5,44 g, 40 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (16,70 g, 120 mmol) y NaCNBH_3 (2,56 g, 40 mmol) en 100 ml de etanol, se obtienen 4,72 g (53 %) de **4** como aceite.

b) Utilizando el método general b, a partir de 4-(metoxi)bencilamina (5,50 g, 50 mmol), bromoacetato de etilo (3,32 g, 20 mmol) en 250 ml de etanol, agitando durante 24 horas, se obtienen los productos (4-metoxibencil)iminodiacetato de dietilo **14** (1,85 g, 30 %) y *N*-(4-metoxi)bencilglicinato de etilo **4** (1,67 g, 37 %) como aceites.

Datos de 4.



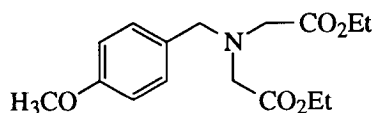
Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($M = 223$):	C - 64,55	H - 7,67	N - 6,27
Encontrado:	C - 64,38	H - 7,79	N - 6,21

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,21 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$); 6,80 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$); 4,11 (c, 2H, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3); 3,72 (s, 3H, O-CH_3); 3,68 (s, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{N}$); 3,32 (s, 2H, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$); 1,85 (s ancho, 1H, NH); 1,21 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 172,39 (CO_2Et); 158,70 (C_4'); 131,13 (C_1'); 129,43 (C_2' , C_6'); 113,73 (C_3' , C_5'); 60,64 (OCH_2CH_3); 55,16 (OCH_3); 52,60 (NCH_2CO); 49,91 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 14,18 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 2981, 2835, 1732, 1602, 1585 cm^{-1} .

Datos de 14.



Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ ($M = 309$):	C - 62,13	H - 7,44	N - 4,53
Encontrado:	C - 62,40	H - 7,02	N - 4,97

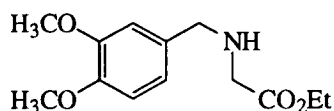
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,21 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, C_2' -H y C_6' -H); 6,80 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz, C_3' -H y C_5' -H); 4,10 (c, 4H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3); 3,81 (s, 2H, Ar-CH_2); 3,77 (s, 3H, O-CH_3); 3,55 (s, 4H, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$); 1,23 (t, 6H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 171,38 (CO_2Et); 159,03 (C_4'); 132,11 (C_1'); 130,42 (C_2' , C_6'); 113,81 (C_3' , C_5'); 60,54 (OCH_2CH_3); 57,25 (OCH_3); 54,17 (NCH_2CO); 49,91 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 14,36 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3341, 2981, 2835, 1733, 1611, 1585 cm^{-1} .

Obtención de *N*-(3,4-dimetoxibencil)glicinato de etilo (5).

Empleando el método general **a**, a partir de veratraldehído (3,33 g, 20mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (8,35 g, 60 mmol) y NaCNBH_3 (1,28 g, 20 mmol) en 50 ml de etanol, se obtienen 1,85 g (37 %) de **5** como aceite.



7. Parte experimental.

Calculado para C ₁₃ H ₁₉ NO ₄ (M = 253):	C - 61,64	H - 7,56	N - 5,53
Encontrado:	C - 61,59	H - 7,08	N - 5,67

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6,98-6,72 (multiplete, 3H, Ph); 4,11 (c, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,67 (s, 2H, Ar-CH₂N); 3,33 (CO-CH₂-N); 1,98 (s ancho, 1H, NH); 1,20 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

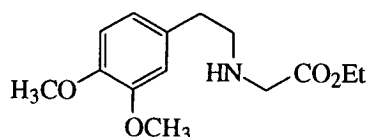
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,28 (CO₂Et); 148,75* (C₄); 147,92* (C₃); 131,84 (C₁); 120,24 (C₆); 111,13, 110,68 (C₂, C₅); 60,57 (OCH₂CH₃); 55,68 (OCH₃); 55,61 (OCH₃); 52,87& (Ar-CH₂-N); 49,75& (NCH₂CO); 14,05 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3342, 2936, 2834, 1737, 1591, 1514, 1464 cm⁻¹.

Obtención de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]glicinato de etilo (6)

Utilizando el método general **b**, a partir de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (2,71 g, 15 mmol), bromoacetato de etilo (0,99 g, 6 mmol) en 50 ml de etanol, agitando durante 24 horas, se obtiene los productos 2-(3,4-dimetoxifenil)etiliminodiacetato de dietilo **15** (0,42 g, 20 %) y N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]glicinato de etilo **6** (0,74 g, 46 %) como aceites.

Datos de 6.



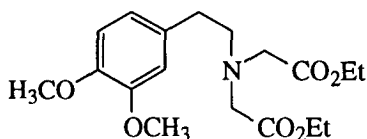
Calculado para C ₁₄ H ₂₁ NO ₄ (M = 267):	C - 62,90	H - 7,92	N - 5,24
Encontrado:	C - 62,61	H - 8,03	N - 5,16

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6,83 (m, 3H, Ph); 4,11 (c, 2H, OCH₂CH₃, J = 7,1 Hz); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,36 (s, 2H, CO-CH₂N); 2,95-2,89 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,74-2,68 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,64 (s ancho, 1H, NH); 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 172,40 (CO_2Et); 148,94* (C_3'); 147,50* (C_4'); 132,44 (C_1'); 120,62, 111,95, 111,48 (C_2' , C_5' , C_6'); 60,78 (OCH_2CH_3); 55,95 (OCH_3); 50,99* (NCH_2CO); 50,87* ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 35,55 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 13,83 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3334, 2935, 1736, 1669, 1603 cm^{-1} .

Datos de 15.



Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ ($M = 353$):	C - 61,18	H - 7,70	N - 3,96
Encontrado:	C - 61,09	H - 7,42	N - 3,50

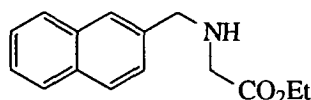
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,60 (m, 3H, Ph); 4,08 (c, 4H, OCH_2CH_3 , $J = 7,1$ Hz); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 3,44 (s, 4H, $\text{CO-CH}_2\text{N}$); 2,93-2,85 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,78-2,68 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,18 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 171,32 (CO_2Et); 148,83* (C_3'); 147,40* (C_4'); 132,43 (C_1'); 120,60, 112,06, 111,22 (C_2' , C_5' , C_6'); 60,57 (OCH_2CH_3); 56,44* (NCH_2CO); 55,93 (OCH_3); 55,85 (OCH_3); 55,25* ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 34,47 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 14,32 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 2935, 1736, 1669, 1603 cm^{-1} .

Obtención de *N*-(2-naftilmetil)glicinato de etilo (7).

Empleando el método general a, a partir de naftil-2-carbaldehído (6,24 g, 40 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (16,70 g, 120 mmol) y NaCNBH_3 (2,56 g, 40 mmol) en 250 ml de etanol, se obtienen 9,03 g (93 %) de 7 como sólido blanco.



7. Parte experimental.

Calculado para C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ (M = 243):	C - 74,05	H - 7,04	N - 5,76
Encontrado:	C - 73,86	H - 7,15	N - 5,85

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,81-7,74 (m, 4H, Ar); 7,45-7,42 (m, 3H, Ar); 4,16 (c, 2H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃); 3,95 (s, 2H, CH₂-naftil); 3,42 (s, 2H, NH-CH₂-CO); 1,82 (s ancho, 1H, NH); 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,35 (CO₂Et); 136,84, 133,26, 132,61, 128,06, 127,60, 127,53, 126,59, 126,48, 125,92, 125,54 (C_{1'}, C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{4a'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{8a'}); 60,67 (OCH₂CH₃); 53,25 (NCH₂CO); 49,94 (Ar-CH₂-N); 14,12 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3334, 3052, 2980, 2906, 1736, 1631, 1600 cm⁻¹:

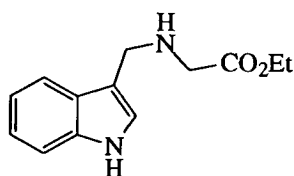
Obtención de N-(3-indolilmetil)glicinato de etilo (8).

a) Empleando el método general a, a partir de indol-3-carbaldehído (2,90 g, 20 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (6,97 g, 50 mmol) y NaCNBH₃ (1,28 g, 20 mmol) en 50 ml de etanol, se obtienen 2,36 g (51 %) de **8** como sólido amarillo.

b) Siguiendo el método c, a partir de yoduro de 3-indolilmetiltrimetilamonio (2,00 g, 6,34 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (3,54 g, 25,30 mmol) y trietilamina (8,69 ml, 63,40 mmol) en 80 ml cloroformo a reflujo durante 48 horas, se obtiene 0,43 (20 %) de N,N-bis(3-indolilmetil)glicinato de etilo **16** como aceite y 0,80 g (55 %) de **8** como sólido amarillo.

c) Siguiendo el método c, a partir de 3-dimetilaminometilindol (2,00 g, 11,40 mmol), clorhidrato de glicinato de etilo (6,38 g, 45,80 mmol) y trietilamina (15,94 ml, 114,60 mmol) en 80 ml cloroformo a reflujo durante 48 horas, se obtiene 0,83 (20 %) de N,N-bis(3-indolilmetil)glicinato de etilo **16** como aceite y 1,01 g (38 %) de **8** como sólido amarillo.

Datos de **8**.



P.f., 64-65 °C.

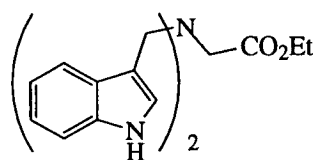
Calculado para C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂ (M = 232):	C - 67,22	H - 6,94	N - 12,06
Encontrado:	C - 67,04	H - 6,89	N - 12,06

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (s ancho, 1H, NH indol); 7,75 (d, 1H, J = 7,1 Hz, C_{4'}-H); 7,36 (d, 1H, J = 7,4 Hz, C_{7'}-H); 7,25-7,10 (m, 3H, C_{2'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H); 4,20 (c, 2H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃); 4,04 (s, 2H, indol-CH₂N); 3,40 (s, 2H, NCH₂CO); 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,75 (CO₂Et); 136,45 (C_{7a'}); 127,17 (C_{3a'}); 122,95 (C_{2'}); 122,25 (C_{5'}); 119,74 (C_{4'}); 118,86 (C_{6'}); 113,43 (C_{3'}); 111,41 (C_{7'}); 61,02 (OCH₂CH₃); 49,84 (NCH₂CO); 44,01 (NCH₂-indol); 14,33 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3403, 3297, 1731, 1372, 743 cm⁻¹.

Datos de 16.



Calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂ (M = 327):	C - 73,13	H - 6,37	N - 11,63
Encontrado:	C - 72,73	H - 6,49	N - 10,98

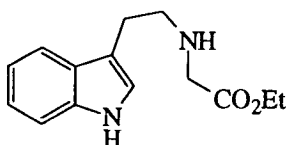
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (s ancho, 2H, NH indol); 7,76 (d, 2H, J = 7,5 Hz, C_{7'}-H); 7,36 (d, 2H, J = 8,1 Hz, C_{4'}-H); 7,10-7,25 (m, 6H, C_{2'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H); 4,25- 4,09 (m, 6H, OCH₂CH₃ y indol-CH₂N); 3,40 (s, 2H, NCH₂CO); 1,25 (t, 3H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,07 (CO₂Et); 136,22 (C_{7a'}); 127,68 (C_{3a'}); 124,04 (C_{2'}); 122,13 (C_{5'}); 120,04 (C_{4'}); 119,56 (C_{6'}); 113,24 (C_{3'}); 112,73 (C_{7'}); 60,12 (OCH₂CH₃); 53,39 (NCH₂CO); 49,20 (NCH₂-indol); 14,37 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3403, 1731, 1372, 743 cm⁻¹.

Obtención de *N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo (9)

Utilizando el método general **b**, a partir de triptamina (4,80 g, 30 mmol), bromoacetato de etilo (1,66 g, 10 mmol) en 50 ml de etanol, agitando durante 24 horas, se obtiene el producto *N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo **3** (1,18 g, 48 %) y [2-(3-indolil)etil]iminodiacetato de dietilo **17** (0,49 g, 15 %) como aceites.

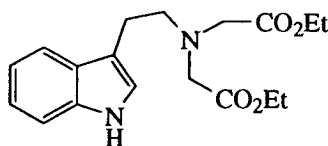
Datos de 9

Calculado para C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (M = 246):	C - 68,27	H - 7,37	N - 11,37
Encontrado:	C - 67,97	H - 6,98	N - 11,44

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,52 (s ancho, 1H, NH indol); 7,60 (d, 1H, C₇'-H, J = 7,6 Hz); 7,31 (d, 1H, C₄'-H, J = 6,5 Hz); 7,29-7,09 (m, 2H, C₅'-H y C₆'-H); 6,99 (d, 1H, C₂'-H, J = 2,2 Hz); 4,15 (c, 2H, OCH₂CH₃, J = 7,2 Hz); 3,42 (s, 2H, CO-CH₂N); 2,94 (s, 4H, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,01 (s ancho, 1H, NH); 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,53 (CO₂Et); 136,51 (C_{7a}'); 127,49, 122,48, 121,89, 119,15, 118,82, 113,19, 111,44 (C₂', C₃', C₄', C_{4a}', C₅', C₆', C₇'); 60,52 (OCH₂CH₃); 51,02* (NCH₂CO); 49,58* (Ar-CH₂-CH₂-N); 25,92 (Ar-CH₂-CH₂-N); 14,29 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3405, 3056, 2980, 2925, 2862, 1736, 1618 cm⁻¹.

Datos de 17.

Calculado para C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ (M = 332):	C - 65,06	H - 7,28	N - 8,43
Encontrado:	C - 64,82	H - 7,04	N - 8,71

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (s ancho, 1H, NH indol); 7,60 (d, 1H, $\text{C}_{7'}\text{-H}$, $J = 7,6$ Hz); 7,32 (d, 1H, $\text{C}_{4'}\text{-H}$, $J = 7,6$ Hz); 7,29-6,98 (m, 3H, $\text{C}_{2'}\text{-H}$, $\text{C}_{5'}\text{-H}$ y $\text{C}_{6'}\text{-H}$); 4,16 (c, 4H, OCH_2CH_3 , $J = 7,1$ Hz); 3,65 (s, 4H, $\text{CO-CH}_2\text{N}$); 3,11-2,90 (m, 4H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,26 (t, 6H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

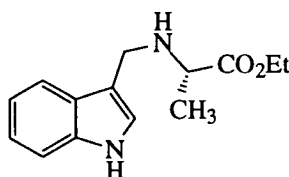
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 171,61 (CO_2Et); 136,55 ($\text{C}_{7\text{a}'}$); 127,49 ($\text{C}_{4\text{a}'}$), 122,32, 122,11, 121,90, 119,25, 119,21, 118,82, 113,19, 111,44 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{4\text{a}'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{7'}$); 60,74 (OCH_2CH_3); 55,30 (NCH_2CO); 49,65 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 24,15 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 14,39 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3406, 3055, 2980, 2925, 1736, 1618 cm^{-1} .

Obtención de *N*-(3-indolilmetil)-*L*-alaninato de etilo (**10**).

a) Empleando el método general **a**, a partir de indol-3-carbaldehído (2,90 g, 20 mmol), clorhidrato de alaninato de etilo (7,65 g, 50 mmol) y NaCNBH_3 (1,28 g, 20 mmol) en 50 ml de etanol, se obtienen 3,57 g (71 %) de **10** como sólido amarillo.

b) Siguiendo el método **c**, a partir de 3-dimetilaminometilindol (2,00 g, 11,40 mmol), clorhidrato de *L*-alaninato de etilo (7,03 g, 45,80 mmol) y trietilamina (15,94 ml, 114,60 mmol) en 80 ml cloroformo a reflujo durante 48 horas, se obtiene 1,09 g (38 %) de **10** como sólido amarillo.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +2,40^\circ$ ($c = 2,45$, CH_2Cl_2).

Punto de fusión: 65-67 $^\circ\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 246$):	C - 68,29	H - 7,31	N - 11,38
Encontrado:	C - 67,97	H - 7,18	N - 11,27

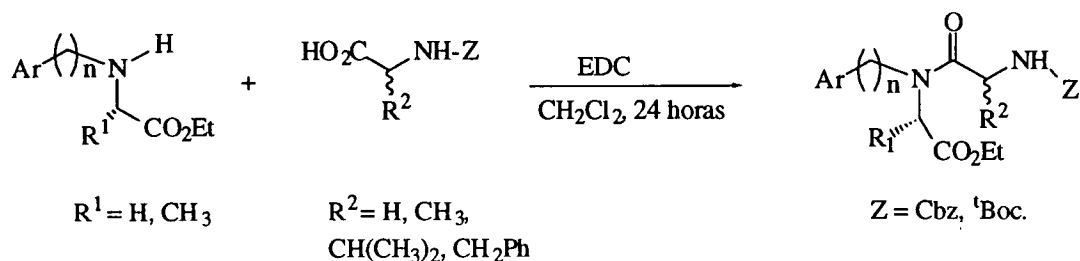
7. Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,13 (s ancho, 1H, NH indol); 7,75 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,36 (d, 1H, $J = 7,3$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,25-7,10 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 4,20 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 4,01, 3,89 (sistema AB, 2H, $J = 12,8$ Hz, indol- CH_2N); 3,47 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, CHCH_3); 1,34 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CHCH_3) 1,25 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 176,00 (CO_2Et); 136,45 (C_{7a}); 127,17 (C_{3a}); 123,46 (C_2); 122,25 (C_5); 119,74 (C_4); 118,86 (C_6); 113,43 (C_3); 111,41 (C_7); 61,02 (OCH_2CH_3); 56,19 (CH-CH_3); 43,08 (indol- $\text{CH}_2\text{-N}$); 19,25 (CH-CH_3); 14,39 ($\text{OCH}_2\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr) ν : 3400, 3294, 1724, 743 cm^{-1} .

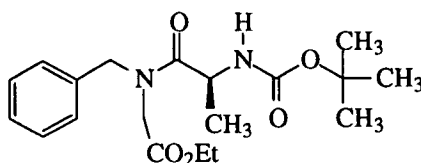
7.2. SÍNTESIS DE DIPÉPTIDOS.

Método general:

Una disolución de *N*-(arilalquil)aminoéster, Cbz o ^tBoc aminoácido y clorhidrato de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) en 50 ml de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo se lava consecutivamente con disoluciones de ácido clorhídrico 1N, bicarbonato sódico 1N y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose el dipéptido correspondiente como un aceite que se puede emplear en la siguiente reacción sin necesidad de purificación.

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alanil-*N*-bencilglicinato de etilo (**18**).

A partir de *N*-bencilglicinato de etilo **1** (0,41 g, 2,15 mmol), Boc-*L*-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,62 g, 3,22 mmol), se obtienen 0,54 g (69 %) de **18** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -2,2^{\circ}$ ($c = 0,18, \text{CH}_2\text{Cl}_2$)

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ ($M = 364$):	C - 62,62	H - 7,74	N - 7,69
Encontrado:	C - 62,41	H - 7,27	N - 7,33

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,35-7,12 (m, 5H, Ph); 5,47 y 5,40 (2 d, 1H, $J = 8,1$ Hz, NHCO); 5,30-3,62 (m, 7H, OCH_2CH_3 , $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, CHCH_3 , $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 1,38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,35-1,29 (m, 3H, CHCH_3); 1,05 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

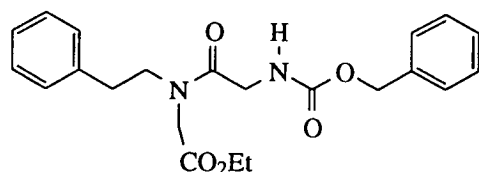
7. Parte experimental.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 174,04 y 173,91 (CO_2Et); 169,11 y 168,94 (CO amida); 155,30 y 115,06 (CO carbamato); 136,22 y 135,41 (C_1'); 129,15, 129,08, 128,76, 128,45, 128,23, 127,70, 127,36 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 79,78 y 79,66 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,78 y 61,32 (OCH_2CH_3); 54-30 y 53-56 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 51,89 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 46,43 y 46,26 (CHCH_3); 28,42 y 28,37 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19,45 y 19,03 (CHCH_3); 14,19 y 14,13 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3333, 2979, 2934, 1747, 1709, 1654, 1497, 1452, 1367, 1027 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(benciloxicarbonil)-glicil-*N*-fenetilglicinato de etilo (**19**).

A partir de *N*-fenetilglicinato de etilo **2** (0,44 g, 2,15 mmol), Cbz-glicina (0,49 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,62 g (73 %) de **19** como un aceite (como mezcla de rotámeros 78/22).



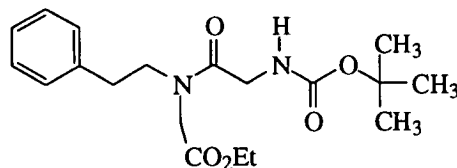
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,33-7,13 (m, 10H, Ph); 5,79 y 5,66 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 5,10 (s, 2H, Ph-CH_2); 4,17 (c, 2H, $J = 7,1\text{Hz}$, OCH_2CH_3); 4,00-3,50 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$); 3,45-3,35 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,88-2,80 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,24 (t, 3H, $J = 7,1\text{Hz}$, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,72 y 168,62 (CO_2Et); 167,11 y 167,01 (CO amida); 156,00 (CO carbamato); 138,43, 137,34, 128,83, 128,61, 128,55, 128,40, 127,99, 127,90, 126,96, 126,49 (C_1' , C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6' , PhC); 66,75 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$); 61,88 y 61,32 (OCH_2CH_3); 49,90 y 49,70 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 47,86 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 42,16 (NCH_2CO); 34,77 y 33,72 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 14,05 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3333, 2980, 2930, 1748, 1712, 1650, 1454, 1367 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-glicil-*N*-fenetilglicinato de etilo (20).

A partir de *N*-fenetilglicinato de etilo **2** (0,44 g, 2,15 mmol), Boc-glicina (0,41 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,70 g (90 %) de **20** como un aceite (como mezcla de rotámeros 56/44).



Calculado para C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₅ (M = 364):	C - 62,62	H - 7,74	N - 7,69
Encontrado:	C - 61,88	H - 7,80	N - 8,02

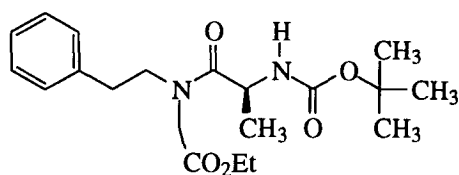
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,13 (m, 5H, Ph); 5,45-5,35 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 4,17 (c, 2H, J = 7,1Hz, OCH₂CH₃); 4,00-3,50 (m, 6H, N-CH₂-CO, N-CH₂-CO₂Et, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,94-2,84 (m, 2H, fenil-CH₂-CH₂-N); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,24 (t, 3H, J = 7,1Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,18 (CO₂Et); 168,71 (CO amida); 155,78 (CO carbamato); 138,43 y 137,30 (C_{1'}); 128,80, 128,67, 128,48, 128,35, 127,90, 126,34 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 79,73 (C(CH₃)₃); 62,03 y 61,48 (OCH₂CH₃); 50,83 y 49,95 (NCH₂CO₂Et); 49,46 y 48,13 (Ar-CH₂-CH₂-N); 41,98 (NCH₂CO); 35,25 y 33,93 (Ar-CH₂-CH₂-N); 28,43 (C(CH₃)₃); 14,23 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3329, 2978, 1750, 1710, 1654, 1497, 1454, 1367 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanil-*N*-fenetilglicinato de etilo (21).

A partir de *N*-fenetilglicinato de etilo **2** (0,45g, 2,15 mmol), Boc-L-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,70 g (82 %) de **21** como un aceite (como mezcla de rotámeros 50/50).



Calculado para $C_{20}H_{30}N_2O_5$ (M = 378):	C - 63,47	H - 7,99	N - 7,40
Encontrado:	C - 62,97	H - 7,67	N - 7,64

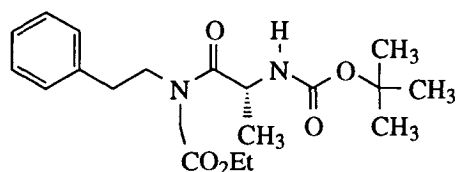
1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,31-7,14 (m, 5H, Ph); 5,33 y 5,30 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 5,20-3,77 (m, 5H, OCH_2CH_3 , N- CH_2 -CO, $CHCH_3$); 3,62-3,46 (m, 2H, Ar- CH_2 - CH_2 -N); 2,92-2,77 (m, 2H, Ar- CH_2 - CH_2 -N); 1,40 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1,21-1,10 (m, 6H, $CHCH_3$, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, $CDCl_3$) δ : 173,53 (CO_2Et); 169,01 (CO amida); 150,85 (CO carbamato); 141,00 (C_1'), 128,67, 128,48, 128,35, 126,34, 126,03 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 79,62 ($C(CH_3)_3$); 61,86 y 61,33 (OCH_2CH_3); 48,57 y 47,84 (NCH_2CO_2Et); 47,81 y 47,57 (Ar- CH_2 - CH_2 -N); 46,22 ($CHCH_3$); 32,92 y 32,71 (Ar- CH_2 - CH_2 -N); 28,47 ($C(CH_3)_3$); 19,47 y 19,13 ($CHCH_3$); 14,20 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) v: 3427, 3320, 2978, 1748, 1705, 1651 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)-D-alanil-*N*-fenetilglicinato de etilo (22).

A partir de *N*-fenetilglicinato de etilo **2** (0,45g, 2,15 mmol), Boc-D-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,65 g (80 %) de **22** como un aceite (como mezcla de rotámeros 50/50).



Calculado para $C_{20}H_{30}N_2O_5$ (M = 378):	C - 63,47	H - 7,99	N - 7,40
Encontrado:	C - 63,20	H - 7,77	N - 7,64

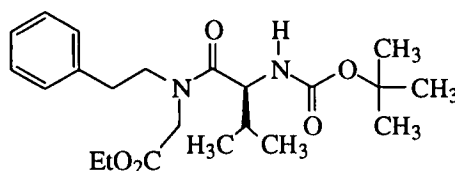
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,30-7,14 (m, 5H, Ph); 5,33 y 5,30 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 4,59-3,46 (m, 7H, OCH_2CH_3 , $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, CHCH_3 , $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,94-2,77 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,23-1,10 (m, 6H, CHCH_3 , OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 173,47 (CO_2Et); 169,78 (CO amida); 150,85 y 150,49 (CO carbamato); 141,00, 128,67, 128,48, 128,35, 126,75 (C_1' , C_2' , C_{3a}' , C_4' , C_5' , C_6'); 79,62 y 77,38 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,63 y 61,12 (OCH_2CH_3); 50,42 y 50,05 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 49,76 y 48,00 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 45,91 (CHCH_3); 35,28 y 33,54 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 28,23 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19,49 y 18,89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 13,99 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3427, 3320, 2978, 1748, 1705, 1651 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valil-*N*-fenetilglicinato de etilo (23).

A partir de *N*-fenetilglicinato de etilo **2** (0,45g, 2,15 mmol), Boc-L-valina (0,51 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,74 g (85 %) de **23** como un aceite (como mezcla de rotámeros 80/20).



$[\alpha]_D^{25} = -6,3^\circ$ ($c = 1,3$, CH_2Cl_2)

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$ ($M = 406$):	C - 65,00	H - 8,43	N - 6,89
Encontrado:	C - 64,85	H - 8,52	N - 7,12

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,30-7,13 (m, 5H, Ph); 5,19 y 5,15 (2 s anchos, 1H, NH-CO); 4,49-3,30 (m, 7H, OCH_2CH_3 , $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,89-2,81 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,99-1,88 (m, 1H, $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,30-1,20 (m, 3H, OCH_2CH_3); 0,95-0,83 (m, 6H, $\text{CH-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,12 (CO_2Et); 168,62 (CO amida); 151,08 (CO carbamato); 138,00 (C_1'); 128,92, 128,66, 126,91 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 79,00

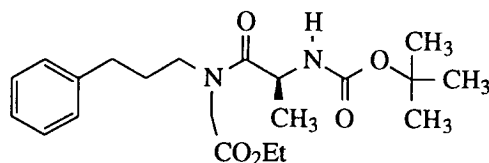
7. Parte experimental.

(C(CH₃)₃); 61,35 (OCH₂CH₃); 55,04 (CH-CH(CH₃)₂); 50,00 (NCH₂CO₂Et); 48,37 (Ar-CH₂-CH₂-N); 42,30 y 42,10 (NCH₂CO); 35,00 (Ar-CH₂-CH₂-N); 32,11 (CH-CH(CH₃)₂); 28,44 (C(CH₃)₃); 14,20 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3313, 3062, 2973, 1749, 1710, 1651, 1604 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanil-*N*-(3-fenilpropil)glicinato de etilo (**24**).

A partir de *N*-(3-fenilpropil)glicinato de etilo **3** (0,48 g, 2,15 mmol), Boc-L-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,65 g (77 %) de **24** como un aceite (como mezcla de rotámeros 80/20).



[α]_D²⁵ = + 6,6 ° (c = 0,16, CHCl₃)

Calculado para C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O ₅ (M = 392)	C - 64,28	H - 8,22	N - 7,14
Encontrado:	C - 63,97	H - 7,91	N - 7,44

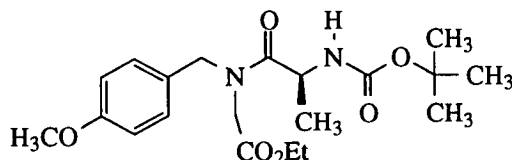
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,29-7,10 (m, 5H, Ph); 5,35 (d, 1H, J = 8,2 Hz, CHNHCO); 5,20-3,77 (m, 7H, OCH₂CH₃, N-CH₂-CO, CHCH₃, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 3,36-3,27 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,99-1,85 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,28-1,10 (m, 6H, CHCH₃, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 173,53 (CO₂Et); 169,32 y 169,01 (CO amida); 155,84 (CO carbamato); 141,49 y 140,67 (C_{1'}); 128,66, 128,48, 128,37, 128,34, 126,34, 126,02 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 79,70 y 79,60 (C(CH₃)₃); 61,85 y 61,32 (OCH₂CH₃); 49,60 y 48,51 (NCH₂CO₂Et); 47,83 y 47,59 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 46,21 (CHCH₃); 32,90 y 32,71 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 30,31 y 28,94 (Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 28,47 (C(CH₃)₃); 19,49 y 19,11 (CHCH₃); 14,33 y 14,20 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3427, 3320, 2978, 1748, 1705, 1651 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanil-*N*-(4-metoxibencil)glicinato de etilo (25).

A partir de *N*-(4-metoxi)bencilglicinato de etilo **4** (0,48 g, 2,15 mmol), Boc-L-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,63 g (75 %) de **25** como un aceite (como mezcla de rotámetros 60/40).



Calculado para C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₆ (M = 394):	C - 60,91	H - 7,67	N - 7,10
Encontrado:	C - 61,11	H - 7,60	N - 7,34

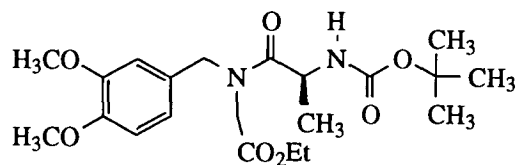
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,11 (d, 2H, J = 6,4 Hz, C₂'-H y C₆'-H); 6,82 (d, 2H, J = 6,4 Hz, C₃'-H y C₅'-H); 5,50 (s ancho, 1H, NHCO); 5,30-3,80 (m, 10H, OCH₂CH₃, N-CH₂-CO, CHCH₃, OCH₃, Ar-CH₂-N); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,30-1,10 (m, 6H, CHCH₃, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 173,55 (CO₂Et); 168,08 (CO amida); 159,33 (CO carbamato); 154,90 (C₄'); 129,55, 128,67, 128,01, 127,02, 114,23, 113,92 (C₁', C₂', C₃', C₅', C₆'); 79,44 (C(CH₃)₃); 61,54 y 61,07 (OCH₂CH₃); 55,18 (OCH₃); 51,14 (CHCH₃); 49,23 (NCH₂CO₂Et); 46,36 y 46,13 (Ar-CH₂-N); 28,74 (C(CH₃)₃); 19,25 (C(CH₃)₃); 14,00 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3333, 2978, 2935, 1745, 1706, 1653 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanil-*N*-(3,4-dimetoxibencil)glicinato de etilo (26).

A partir de *N*-(3,4-dimetoxi)bencilglicinato de etilo **5** (2,65 g, 10 mmol), Boc-L-alanina (1,89 g, 10 mmol) y EDC (1,91 g, 10 mmol), se obtienen 3,68 g (87 %) de **26** como un aceite (como mezcla de rotámetros 60/40).



$[\alpha]^{25}_D = -8,3^\circ$ ($c = 2,56$, CHCl_3)

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$ ($M = 424$):	C - 59,42	H - 7,60	N - 6,60
Encontrado:	C - 59,11	H - 8,01	N - 6,34

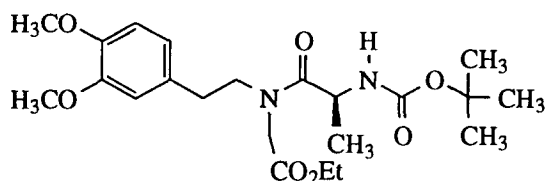
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,83-6,72 (m, 3H, Ph); 5,41 y 5,38 (2d, 1H, $J = 7,9$ Hz, NHCO); 4,84-3,60 (m, 14H, CHNHCO , OCH_2CH_3 , $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, CHCH_3 , OCH_3 , OCH_3 , $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 1,55-1,19 (m, 15H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CHCH_3 , OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 173,70 (CO_2Et); 168,83 (CO amida); 155,04 (CO carbamato); 149,41 (C_4'); 148,74 (C_3'); 128,42 y 127,48 (C_1'); 119,74, 110,88, 110,75 (C_2' , C_5' , C_6'); 79,52 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,57 y 61,10 (OCH_2CH_3); 55,84 (OCH_3); 55,80 (OCH_3); 51,47 (CHCH_3); 49,59 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 46,35 y 46,22 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 28,20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 18,99 (CHCH_3); 14,00 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3334, 2979, 2935, 1746, 1707, 1654 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-((*tert*-butoxicarbonil)-*L*-alanil-*N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil] glicinato de etilo (27).

A partir de *N*-(3,4-dimetoxi)fenetilglicinato de etilo **6** (0,57 g, 2,15 mmol), Boc-*L*-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,68 g (73 %) de **27** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



$[\alpha]^{25}_D = +3,8^\circ$ ($c = 0,13$, CH_2Cl_2)

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$ ($M = 438$):	C - 60,27	H - 7,82	N - 6,39
Encontrado:	C - 59,65	H - 7,94	N - 6,56

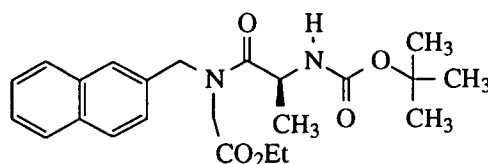
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,79-6,69 (m, 3H, Ph); 5,29 y 5,26 (2 s ancho, 1H, NHCO); 4,63-3,30 (m, 14H, CHNHCO , OCH_2CH_3 , $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, CHCH_3 , OCH_3 , OCH_3 , $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,86-2,72 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,20-1,10 (m, 6H, CHCH_3 , OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 173,53 (CO_2Et); 169,07 (CO amida); 155,10 (CO carbamato); 149,19 (C_4'); 147,98 (C_3'); 130,26 (C_1'); 120,84, 120,77, 112,08, 11,96, 111,49 (C_2' , C_5' , C_6'); 79,62 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,33 y 61,87 (OCH_2CH_3); 56,00 (OCH_3); 55,96 (OCH_3); 50,78 y 50,11 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 48,37 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 46,14 (CHCH_3); 35,16 y 33,19 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 28,42 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 19,32 (CHCH_3); 14,20 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3358, 2978, 2935, 1747, 1709, 1654 cm^{-1} .

Obtención de N' -(*terc*-butoxicarbonil)-L-alanil- N -(2-naftilmetil)glicinato de etilo (**28**).

A partir de N -(2-naftilmetil)glicinato de etilo **7** (0,52 g, 2,15 mmol), Boc-L-alanina (0,44 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,80 g (90 %) de **28** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +9,4^{\circ}$ ($c = 2,9$, CHCl_3)

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ ($M = 414$):	C - 66,65	H - 7,24	N - 6,76
Encontrado:	C - 66,57	H - 6,94	N - 6,44

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,87-7,29 (m, 7H, aromáticos); 5,47 y 5,39 (2 d, 1H, $J = 8,0$ Hz, NHCO); 4,98-3,80 (m, 7H, OCH_2CH_3 , $\text{N-CH}_2\text{-CO}$, CHCH_3 , $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 1,42-1,20 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, OCH_2CH_3); 1,15 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CHCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 174,07 (CO_2Et); 168,99 (CO amida); 155,14 (CO carbamato); 133,70, 133,38, 133,31, 132,97, 132,83, 129,10, 128,67, 127,87, 127,23, 126,67, 126,39, 126,15, 125,06 (C_1' , C_2' , C_3' , C_4' , C_{4a}' , C_5' , C_6' , C_7' , C_8' , C_{8a}'); 79,85 y

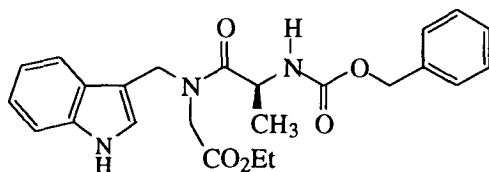
7. Parte experimental.

79,74 ($\underline{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,80 y 61,35 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$); 52,11 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$); 48,35 ($\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 46,36 y 46,12 ($\text{Ar}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{N}$); 28,44 y 28,36 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 19,247 y 19,07 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 14,20 y 14,12 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

IR (KBr) v: 3328, 3054, 2978, 2934, 1746, 1709, 1657, 1602 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(benciloxycarbonil)-*L*-alanil-*N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo (**29**).

A partir de *N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** (0,50 g, 2,15 mmol), Cbz-*L*-alanina (0,52 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,61 g (65 %) de **29** como un aceite (como mezcla de rotámeros 58/42).



Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ ($M = 437$):	C - 65,90	H - 6,17	N - 9,61
Encontrado:	C - 66,00	H - 6,18	N - 9,77

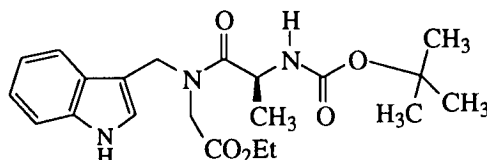
¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,71 y 8,60 (2 s anchos, 1H, NH -indol); 7,55 y 7,49 (2 d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_{4'}$ -H); 7,40-7,05 (m, 9H, $\text{C}_{2'}$ -H, $\text{C}_{5'}$ -H, $\text{C}_{6'}$ -H $\text{C}_{7'}$ -H, Ph); 5,91-5,87 (m, 1H, CHNHCO); 5,20-3,77 (m, OCH_2Ph , OCH_2CH_3 , $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}$, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}$, CHCH_3); 1,48 y 1,36 (2 d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CHCH_3); 1,20-1,10 (m, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 173,40 y 173,21 (CO_2Et); 169,39 y 169,21 (CO amida); 155,85 y 155,75 (CO carbamato); 136,67, 136,48, 136,31, 128,65, 128,24, 128,94, 126,89, 126,432, 124,93, 124,00, 122,70, 122,57, 120,20, 120,03, 119,24, 118,47 (Ph, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3a'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{7a'}$); 111,78 y 111,49 ($\text{C}_{7'}$); 110,27 y 109,65 ($\text{C}_{3'}$); 66,94 (CH_2Ph); 61,77 y 61,32 (OCH_2CH_3); 53,38 (CHCH_3); 47,57 y 47,38 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 43,89 y 41,13 ($\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}$); 19,40 y 19,24 (CHCH_3); 14,19 y 14,06 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) v: 3413, 3297, 1734, 1710, 1648, 743 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-alanil-*N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo (30).

A partir de *N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** (0,50 g, 2,15 mmol), Boc-L-alanina (0,48 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,56 g (65 %) de **30** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



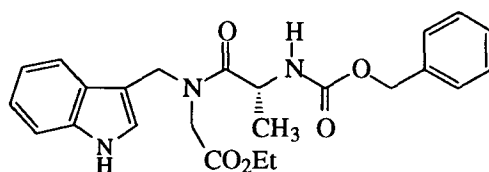
Calculado para C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅ (M = 403):	C - 62,53	H - 7,24	N - 10,42
Encontrado:	C - 62,23	H - 6,89	N - 10,62

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,91 y 8,79 (2 s anchos, 1H, NH-indol); 7,52 y 7,47 (2 d, 1H, J = 7,5 Hz, C₄-H); 7,33 (t, 1H, J = 7,1 Hz, C₅-H); 7,20-7,00 (m, 3H, C₂-H, C₄-H, C₆-H); 5,58 y 5,48 (2 d, 1H, J = 8,0 Hz, CHNHCO); 5,00-3,77 (m, 7H, OCH₂CH₃, Ar-CH₂-N, N-CH₂-CO, CHCH₃); 1,44-1,30 (m, 12H, C(CH₃)₃, CHCH₃); 1,19 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 173,47 y 173,37 (CO₂Et); 168,19 y 168,06 (CO amida); 155,04 (CO carbamato); 136,39, 126,65, 126,25, 124,57, 123,76, 122,43, 122,31, 119,92, 119,78, 118,33, 111,47, 111,18 (C₂', C₃', C_{3a}', C₄', C₅', C₆', C₇', C_{7a}'); 61,44 y 61,02 (OCH₂CH₃); 53,38 (CHCH₃); 49,60 y 48,51 (Ar-CH₂-N); 47,83 y 47,59 (NCH₂CO₂Et); 28,27 y 28,23 (C(CH₃)₃); 19,34 y 19,00 (CHCH₃); 13,96 y 13,83 (OCH₂CH₃) ppm.

Obtención de *N'*-(benciloxycarbonil)-D-alanil-*N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo (31).

A partir de *N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** (0,50 g, 2,15 mmol), Cbz-D-alanina (0,51 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,63 g (67%) de **31** como un aceite (como mezcla de rotámeros 58/42).



Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_5$ (M = 437):	C - 65,90	H - 6,17	N - 9,61
Encontrado:	C - 66,09	H - 6,20	N - 9,56

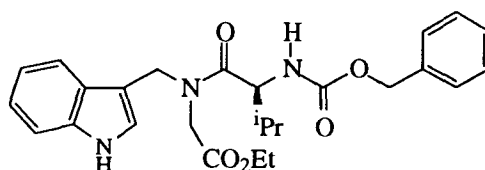
1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,71 y 8,60 (2 s anchos, 1H, NH-indol); 7,55 y 7,49 (2 d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $C_{4'}$ -H); 7,40-7,05 (m, 9H, $C_{2'}$ -H, $C_{5'}$ -H, $C_{6'}$ -H $C_{7'}$ -H, Ph); 5,95-5,85 (m, 1H, CHNHCO); 5,20-3,77 (m, 9H, OCH_2 Ph, OCH_2CH_3 , Ar- CH_2 -N, N- CH_2 -CO, $CHCH_3$); 1,48 y 1,36 (2d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $CHCH_3$); 1,20-1,10 (m, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, $CDCl_3$) δ : 173,40 y 173,21 (CO_2Et); 169,39 y 169,21 (CO amida); 155,85 y 155,75 (CO carbamato); 136,67, 136,48, 136,31, 128,65, 128,24, 128,94, 126,89, 126,432, 124,93, 124,00, 122,70, 122,57, 120,20, 120,03, 119,24 y 118,47 (Ph, $C_{2'}$, $C_{3a'}$, $C_{4'}$, $C_{5'}$, $C_{6'}$, $C_{7a'}$); 111,78 y 111,49 ($C_{7'}$); 110,27 y 109,65 ($C_{3'}$); 66,94 (CH_2 Ph); 61,77 y 61,32 (OCH_2CH_3); 53,38 ($CHCH_3$); 47,57 y 47,38 (N- CH_2CO_2Et); 43,89 y 41,13 (indol- CH_2 -N); 19,40 y 19,24 ($CHCH_3$); 14,19 y 14,06 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3413, 3297, 1734, 1710, 1648, 743 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(benciloxycarbonyl)-L-valil-*N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo (32).

A partir de *N*-(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** (0,50 g, 2,15 mmol), Cbz-L-valina (0,60 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,73 g (73 %) de **32** como un aceite (como mezcla de rotámeros 66/34).



Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_5$ (M = 465):	C - 67,09	H - 6,66	N - 9,03
Encontrado:	C - 66,76	H - 6,55	N - 9,03

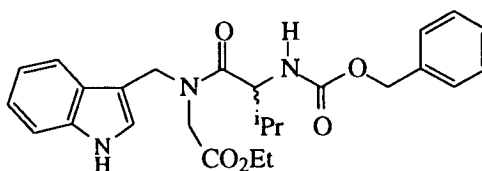
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,55 y 8,51 (2 s anchos, 1H, NH -indol); 7,57 y 7,48 (2d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C_4 -H); 7,40-7,00 (m, 9H, C_2 -H, C_5 -H, C_6 -H, C_7 -H, Ph); 5,70-5,60 (m, 1H, CHNHCO); 5,10-3,77 (m, 9H, OCH_2Ph , OCH_2CH_3 , Ar- CH_2 -N, N- CH_2 -CO, CHCH_3); 1,18-0,85 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 172,40 (CO_2Et); 169,22 y 168,95 (CO amida); 156,39 y 156,20 (CO carbamato); 136,67, 136,48, 136,31, 128,42, 127,99, 127,90, 127,80, 126,71, 126,36, 124,64, 123,87, 122,46, 122,37, 120,03, 119,24, 119,07, 118,30 (Ph, C_2 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_{7a}); 111,43 y 111,19 (C_7); 110,33 (C_3); 66,83 y 66,77 (CH_2Ph); 61,57 y 61,04 (OCH_2CH_3); 56,08 y 55,75 ($\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$); 47,57 y 47,38 (N $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 43,92 y 40,79 (Ar- CH_2 -N); 31,71 y 31,45 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,40 y 19,24 (CHCH_3); 14,19 y 14,06 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3413, 3313, 1744, 1710, 1639, 743 cm^{-1} .

Obtención de (\pm) N' -(benciloxicarbonil)-valil- N -(3-indolilmetil)glicinato de etilo (**33**).

A partir de N -(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** (0,50 g, 2,15 mmol), Cbz-DL-valina (0,60 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,73 g (73 %) de **33** como un aceite (como mezcla de rotámeros 66/34).



$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,55 y 8,51 (2 s anchos, 1H, NH -indol); 7,57 y 7,48 (2d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C_4 -H); 7,40-7,00 (m, 9H, C_2 -H, C_5 -H, C_6 -H, C_7 -H, Ph); 5,65 (m, 1H, CHNHCO); 5,10-3,77 (m, 9H, OCH_2Ph , OCH_2CH_3 , Ar- CH_2 -N, N- CH_2 -CO, CHCH_3); 1,18-0,85 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 172,40 (CO_2Et); 169,22 y 168,95 (CO de amida); 156,39 y 156,20 (CO de carbamato); 136,67, 136,48, 136,31, 128,42, 127,99, 127,90, 127,80, 126,71, 126,36, 124,64, 123,87, 122,46, 122,37, 120,03, 119,24, 119,07, 118,30 (PhC, C_2 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_{7a}); 111,43 y 111,19 (C_7); 110,33 (C_3); 66,83 y 66,77 (CH_2Ph); 61,57 y 61,04 (OCH_2CH_3); 56,08 y 55,75 ($\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$); 47,57 y 47,38

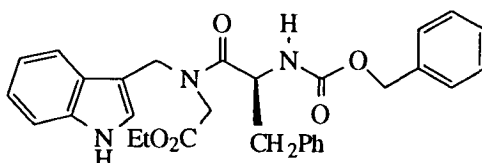
7. Parte experimental.

(NCH₂CO₂Et); 43,92 y 40,79 (Ar-CH₂-N); 31,71 y 31,45 (CH(CH₃)₂); 19,40 y 19,24 (CHCH₃); 14,19 y 14,06 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3413, 3313, 1744, 1710, 1640, 743 cm⁻¹.

Obtención de N'-(benciloxicarbonil)-L-fenilalanil-N-(3-indolilmetil) glicinato de etilo (34).

A partir de N-(3-indolilmetil)glicinato de etilo **8** (0,49 g, 2,15 mmol), Cbz-L-fenilalanina (0,70 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,69 g (63 %) de **34** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



Calculado para C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₅ (M = 513):	C - 70,17	H - 6,04	N - 8,18
Encontrado:	C - 69,73	H - 6,40	N - 8,22

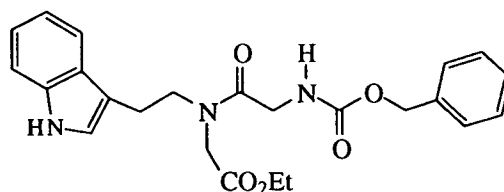
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,42 (s ancho, 1H, N-H indol); 7,55-7,05 (m, 15H, C₂'-H, C₄'-H, C₅'-H, C₆'-H C₇'-H, 2 C₆H₅); 5,65 (m, 1H, CHNHCO); 5,20-3,77 (m, 11H, OCH₂Ph, OCH₂CH₃, Ar-CH₂-N, N-CH₂-CO, CHCH₃, CH₂Ph); 1,48 y 1,36 (2 d, 3H, J = 6,8 Hz, CHCH₃); 1,20 (m, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 172,18 y 171,91 (CO₂Et); 169,26 y 169,14 (CO amida); 155,78 y 155,67 (CO carbamato); 136,40 y 136,27, 136,27 y 136,20, 129,80 y 129,54, 128,64 y 128,50, 128,18 y 128,06, 127,99 y 127,05, 126,98 y 126,42, 124,74 y 123,77, 122,71 y 122,64, 120,25 y 120,123, 119,48 y 118,49, 111,55 y 111,28, 110,53 y 110,05 (Ph, C₂', C₃', C_{3a}', C₄', C₅', C₆', C₇', C_{7a}'); 66,93 y 66,87 (CH₂Ph); 61,71 y 61,24 (OCH₂CH₃); 52,74 y 52,35 (CHCH₂Ph); 47,64 y 46,70 (NCH₂CO₂Et); 44,05 y 41,31 (Ar-CH₂-N); 14,22 y 13,97 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) v: 3301, 2979, 1717, 1647, 1497, 1455, 1339, 1211 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(benciloxycarbonil)-glicil-*N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo (35).

A partir de *N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo **9** (0,53 g, 2,15 mmol), Cbz-glicina (0,49 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,74 g (79 %) de **35** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



Calculado para C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ (M = 437):	C - 65,89	H - 6,22	N - 9,60
Encontrado:	C - 65,59	H - 6,48	N - 9,63

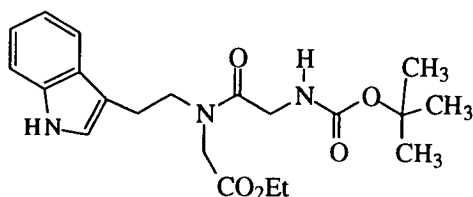
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 y 8,39 (2 s anchos, 1H, NH-indol); 7,60-6,97 (m, 10 H aromáticos); 5,81 y 5,63 (s, 1H, CHNHCO); 5,11 y 5,07 (2 s, 2H, O-CH₂-Ph); 4,69-3,50 (m, 8H, NCH₂-CO, NHCH₂CO₂Et, OCH₂CH₃, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,05-2,93 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,23 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 168,87 y 168,69 (CO₂Et); 168,55 y 168,38 (CO amida); 156,06 (CO carbamato); 144,22, 141,45, 136,30, 136,11, 136,39, 128,39, 127,98, 127,13, 126,69, 122,25, 122,04, 121,88, 121,55, 119,66, 119,41, 118,44, 118,01, 111,38, 111,17, 107,16 (Ph, C_{2'}, C_{3'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7a'}, C_{7'}); 66,75 (CH₂Ph); 61,83 y 61,29 (OCH₂CH₃); 49,27 y 48,96 (NCH₂CO₂Et); 48,76 y 48,16 (Ar-CH₂-CH₂-N); 42,68 y 42,18 (NHCH₂CO); 25,17 (Ar-CH₂-CH₂-N); 14,53 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3414, 3333, 2978, 1747, 1645 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(*tert*-butoxicarbonil)-glicil-*N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo (36).

A partir de *N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo **9** (0,53 g, 2,15 mmol), Boc-glicina (0,50 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,73 g (84 %) de **36** como un aceite (como mezcla de rotámeros 60/40).



Calculado para C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅ (M = 403):	C - 62,51	H - 7,24	N - 10,41
Encontrado:	C - 62,84	H - 7,15	N - 10,15

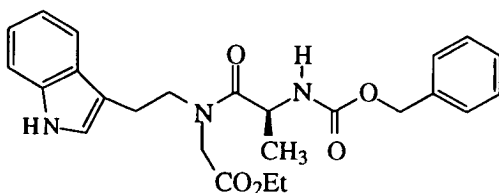
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,45 y 8,40 (2 s anchos, 1H, NH-indol); 7,59-6,97 (m, 5H, aromáticos); 5,50 y 5,40 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 4,18-3,50 (m, 8H, CO-CH₂-N, OCH₂CH₃, Ar-CH₂-CH₂-N, CO-CH₂-N); 3,05-2,95 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,39 (s, 9H, OC(CH₃)₃); 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 173,00 (CO₂Et); 169,40 (CO amida); 156,06 (CO carbamato); 136,67, 136,48, 136,31, 128,65, 128,24, 128,94, 126,89, 126,432, 124,93, 124,00, 122,70, 122,57, 120,20, 120,03, 119,24, 118,47 (Ph, C₂', C₃', C_{3a}', C₄', C₅', C₆', C_{7a}'); 111,49 (C₇'); 61,83 (OCH₂CH₃); 52,38 (CO-CH₂-N); 49,27 (NCH₂CO₂Et); 48,76 (Ar-CH₂-CH₂-N); 42,68 (Ar-CH₂-CH₂-N); 28,73 (OC(CH₃)₃) 14,02 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3414, 3333, 1747, 1707, 1646, 743 cm⁻¹.

Obtención de N'-((benciloxicarbonil)-L-alanil-N-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo (37).

A partir de N-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo **9** (0,53 g, 2,15 mmol), Boc-L-alanina (0,52 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,65 g (67 %) de **37** como un aceite (como mezcla de rotámeros 75/25).



¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (s anchos, 1H, NH-indol); 7,59 y 7,51 (d, 1H, J = 7,6 Hz, C₄-H); 7,32-6,97 (m, 4H, C₂-H, C₅-H, C₆-H C₇-H); 5,81 y 5,63 (s, 1H, CHNHCO); 5,11 y 5,07 (s, O-CH₂-Ph); 4,16-3,57 (m, 7H, OCH₂Ph, OCH₂CH₃, Ar-CH₂-

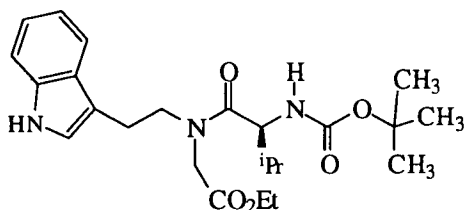
$\text{CH}_2\text{-N}$, CH-CH_3); 3,07-2,94 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,39 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH-CH_3); 1,29-1,10 (m, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,87 y 168,19 (CO_2Et); 168,55 y 168,33 (CO amida); 156,06 (CO carbamato); 136,67, 136,48, 136,31, 128,65, 128,24, 128,94, 126,89, 126,432, 124,93, 124,00, 122,70, 122,57, 120,20, 120,03, 119,24, 118,47 (Ph, C_2 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_{7a}); 111,78 y 111,49 (C_7); 110,27 y 109,65 (C_3); 66,75 (CH_2Ph); 61,83 (OCH_2CH_3); 53,38 (CHCH_3); 49,27 y 48,96 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$); 48,76 y 48,10 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 42,68 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 19,40 (CHCH_3); 14,02 (OCH_2CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3413, 3297, 1734, 1710, 1648, 743 cm^{-1} .

Obtención de *N'*-(*terc*-butoxicarbonil)-L-valil-N-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo (38).

A partir de *N*-[2-(3-indolil)etil]glicinato de etilo **9** (0,52 g, 2,15 mmol), Boc-L-valina (0,52 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,81 g (84 %) de **38** como un aceite (como mezcla de rotámeros 80/20).



Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ (M = 431):	C - 64,03	H - 7,65	N - 9,74
Encontrado:	C - 63,93	H - 7,89	N - 10,15

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,45 y 8,40 (2 s anchos, 1H, NH-2 indol); 7,62-6,90 (m, 5H, aromáticos); 5,24-5,10 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 4,18-3,00 (m, 9H, $\text{CO-CH}(\text{iPr})\text{-N}$, OCH_2CH_3 , indol- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$, 2H, indol- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,42 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 1,21-0,95 (m, 9H, OCH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 172,87 (CO_2Et); 169,08 (CO amida); 155,67 (CO carbamato); 136,22, 126,94, 122,35, 122,07, 121,95, 119,57, 118,31, 111,31 (PhC, C_2 , C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_{7a}); 79,45 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 61,15 (OCH_2CH_3); 54,93 (CO-CH-N); 49,87

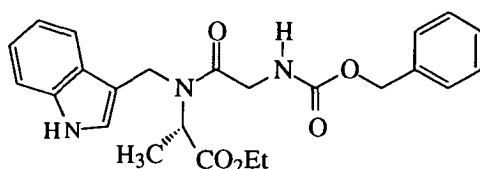
7. Parte experimental.

(NCH₂CO₂Et); 48,41 (Ar-CH₂-CH₂-N); 31,96 (Ar-CH₂-CH₂-N); 28,29 (OC(CH₃)₃); 19,42 (CH(CH₃)₂); 14,03 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν : 3319, 3057, 2972, 2874, 1749, 1713, 1650, 1503, 1170, 742 cm⁻¹.

Obtención de N'-(benciloxycarbonil)glicil-N-(3-indolilmetil)-L-alaninato de etilo (39).

A partir de N-(3-indolilmetil)-L-alaninato de etilo **9** (0,53 g, 2,15 mmol), Cbz-glicina (0,49 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,70 g (75 %) de **39** como un aceite (como mezcla de rotámeros 84/16).



Calculado para C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ (M = 437):	C - 65,90	H - 6,22	N - 9,61
Encontrado:	C - 66,09	H - 6,20	N - 9,56

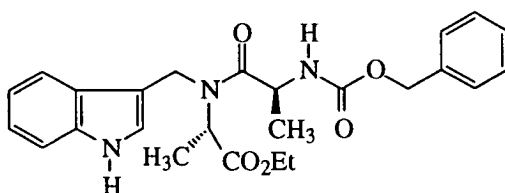
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 8,26 y 8,12 (2 s anchos, 1H, NH-indol); 7,64 y 7,48 (2 d, 1H, *J* = 7,8 Hz, C_{4'}-H); 7,40-7,00 (m, 9H, C_{2'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H C_{7'}-H, Ph); 5,94 y 5,73 (2 s anchos, 1H, CHNHCO); 5,20-5,00 (m, 2H, OCH₂Ph); 4,75-4,05 (m, 7H, OCH₂CH₃, Ar-CH₂-N, N-CH₂-CO, CHCH₃); 1,49-1,35 (2 d, 3 H, *J* = 7,1 Hz, CHCH₃); 1,19-1,11 (m, 3H, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 171,36 (CO₂Et); 168,60 (CO amida); 156,27 (CO carbamato); 136,48, 136,35, 128,65, 128,43, 128,01, 127,88, 125,76, 126,36, 122,95, 122,60, 119,90, 118,28 (Ph, C_{2'}, C_{3'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7a'}); 111,51 (C_{7'}); 110,73 (C_{3'}); 66,80 (CH₂Ph); 61,20 (OCH₂CH₃); 54,81 (CHCH₃); 42,93 (NCH₂CO); 42,57 (Ar-CH₂-N); 14,57 (CHCH₃); 14,04 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν : 3413, 3336, 1734, 1720, 1648, 743 cm⁻¹.

Obtención de *N'*-(benciloxicarbonil)-*L*-alanil-*N*-(3-indolilmetil)-*L*-alaninato de etilo (40).

A partir de *N*-(3-indolilmetil)-*L*-alaninato de etilo **9** (0,53 g, 2,15 mmol), Cbz-*L*-alanina (0,52 g, 2,36 mmol) y EDC (0,44 g, 2,36 mmol), se obtienen 0,79 g (82 %) de **40** como un aceite (como mezcla de rotámeros 86/14).



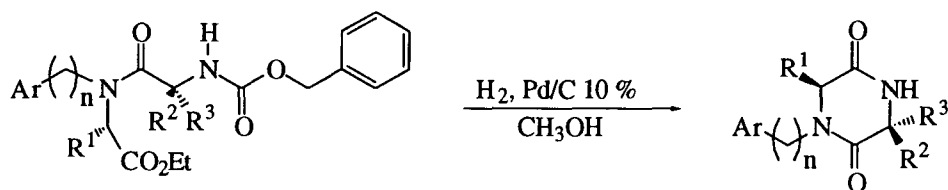
Calculado para C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅ (M = 451):	C - 66,51	H - 6,43	N - 9,31
Encontrado:	C - 65,94	H - 6,32	N - 9,78

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 y 8,36 (2 s anchos, 1H, NH-indol); 7,64-7,52 (2 d, 1H, *J* = 7,8 Hz, C_{4'}-H); 7,40-7,00 (m, 9H, C_{2'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H C_{7'}-H, Ph); 5,94 y 5,73 (2 d, 1H, *J* = 7,7 Hz, CHNHCO); 5,20-5,00 (m, 2H, OCH₂Ph); 4,75-4,05 (6H OCH₂CH₃, Ar-CH₂-N - N-CH(CH₃)-COO, CHCH₃); 1,49-1,35 (m, 6 H, CHCH₃); 1,24-1,13 (m, 3H, OCH₂CH₃) ppm

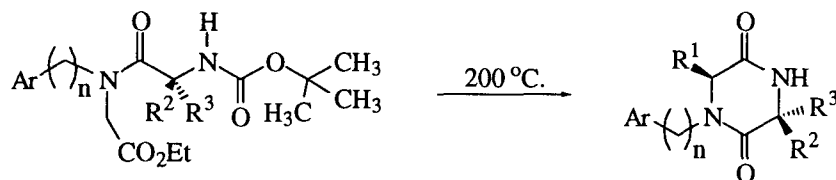
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 173,11 (CO₂Et); 171,56 (CO amida); 157,27 (CO carbamato); 136,38, 136,29, 128,39, 127,43, 127,80, 123,36, 122,35, 119,67, 118,11 (Ph, C_{2'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7a'}); 111,44 (C_{7'}); 111,26 (C_{3'}); 66,58 (CH₂Ph); 61,09 (OCH₂CH₃); 54,11 (CH-CH₃); 47,56 (CH-CH₃); 42,57 (Ar-CH₂-N); 19,24 (CH-CH₃); 14,33 (CH-CH₃); 13,99 (OCH₂CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3413, 3326, 1734, 1720, 1650, 745 cm⁻¹.

7.3. SÍNTESIS DE 1-ARILALQUIL-2,5-PIPERAZINADIONAS.

Método a.

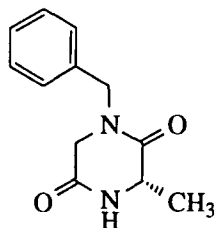
Sobre una disolución de dipéptido protegido con Cbz en metanol se adiciona paladio sobre carbón al 10% y se agita mecánicamente en atmósfera de hidrógeno a una presión de 20 psi, hasta que por cromatografía en capa fina se observa la desaparición del producto de partida (2-3 horas). A continuación se elimina el catalizador filtrando con celite, y por concentración del filtrado a presión reducida se obtienen las 2,5-piperazinadionas correspondientes que pueden ser purificadas en una columna de gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo.

Método b.

El dipéptido se calienta a 200 °C bajo atmósfera de argón durante 4-5 horas. Se obtiene una masa oscura, que se cristaliza en acetona.

Obtención de (3S) 1-bencil-3-metil-2,5-piperazinadiona (41).

Empleando el método b, a partir del compuesto **18** (3,00 g, 8,24 mmol) se obtiene 1,45 g (81 %) de **41** como sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = -38,1^\circ$ ($c = 0,31$, CH_2Cl_2).

P.f., 110°C .

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 218$):	C - 66,04	H - 6,47	N - 12,84
Encontrado:	C - 65,82	H - 6,43	N - 12,65

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,21 (m, 5H, Ph); 6,66 (s, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 4,57 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{NH}$); 4,10 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,82 (s, 2H, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 1,48 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

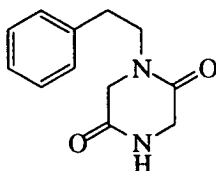
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,78 (C_2); 165,98 (C_5); 135,27 (C_1'); 129,08, 128,45, 128,28 ($\text{C}_2', \text{C}_3', \text{C}_4', \text{C}_5', \text{C}_6'$); 51,19 (C_3); 49,80* (C_6); 49,14* ($\text{NCH}_2\text{-bencil}$); 20,30 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr) ν : 3274, 2979, 2935, 1694, 1662, 1495 cm^{-1} .

Obtención de 1-fenil-2,5-piperazinadiona (**42**).

a) Utilizando el método **a**, a partir del compuesto **19** (0,60 g, 1,50 mmol), con Pd-C al 10 % (0,35 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,32 g (99 %) de **42** como sólido blanco.

b) Empleando el método **b**, a partir del compuesto **20** (0,50 g, 1,37 mmol) se obtiene 0,24 g (80 %) de **42** como sólido blanco.



P.f., $225\text{-}227^\circ\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 218$):	C - 66,04	H - 6,42	N - 12,84
Encontrado:	C - 65,84	H - 6,31	N - 12,71

7. Parte experimental.

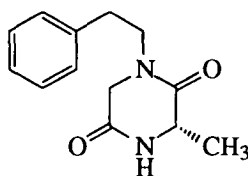
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,32-7,20 (m, 5H, Ph); 6,13 (s ancho, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 3,97 (s, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,77 (s, 2H, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 3,61 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,88 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,00 (C_2); 165,00 (C_5); 138,05 (C_1'); 128,90, 128,79, 126,97 ($\text{C}_2', \text{C}_3', \text{C}_4', \text{C}_5', \text{C}_6'$); 50,43 (C_3); 48,51* ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 45,28* (C_6); 36,27 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) ppm.

IR (KBr)v : 3228, 2929, 1678, 1646, 1491 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 1-fenetil-3-metil-2,5-piperazinadiona (43).

Empleando el método **b**, a partir del compuesto **21** (0,55 g, 1,45 mmol) se obtiene 0,27 g (80 %) de **43** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -14,7^\circ$ ($c = 0,41$, CH_2Cl_2).

P. f., 156-158 $^\circ\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 232):	C - 67,22	H - 6,94	N - 12,06
Encontrado:	C - 67,59	H - 6,99	N - 12,01

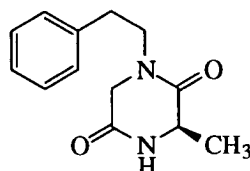
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,16 (m, 5H, Ph); 6,13 (s, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 4,00 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,79-3,45 (m, 4H, $\text{C}_6\text{-H}_2$, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,86 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,39 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,73 (C_2); 166,50 (C_5); 136,16 (C_1'); 127,06, 122,78, 120,94, 111,35, 110,95 ($\text{C}_2', \text{C}_3', \text{C}_4', \text{C}_5', \text{C}_6'$); 51,12 (C_3); 50,71 (C_6); 48,52 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,27 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 20,04 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr)v : 3251, 3023, 2979, 1686, 1658, 1496 cm^{-1} .

Obtención de (3R) 1-fenetil-3-metil-2,5-piperazinadiona (44).

Empleando el método b, a partir del compuesto **22** (0,55 g, 1,45 mmol) se obtiene 0,25 g (78 %) de **44** como sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = +13,9^\circ$ ($c = 0,41$, CH_2Cl_2).

P.f., 160-161 °C.

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 232$):	C - 67,22	H - 6,94	N - 12,06
Encontrado:	C - 67,24	H - 7,04	N - 11,89

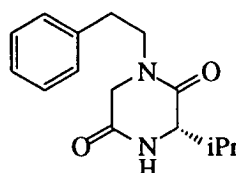
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,16 (m, 5H, Ph); 6,80 (s ancho, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 4,00 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,79-3,45 (m, 4H, $\text{C}_6\text{-H}_2$, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,88 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,40 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,72 (C_2); 166,19 (C_5); 136,16 (C_1'); 127,06, 122,78, 120,94, 111,35, 110,95 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 51,12 (C_3); 50,72 (C_6); 48,53 (Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,27 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 20,06 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr)v : 3251, 3023, 2979, 1686, 1658, 1496 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 1-fenetil-3-isopropil-2,5-piperazinadiona (45).

Empleando el método b, a partir del compuesto **23** (0,1,22 g, 3,00 mmol) se obtiene 0,65 g (83 %) de **45** como sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = +38,6^\circ$ ($c = 0,22$, CH_2Cl_2).

7. Parte experimental.

P.f., 165-166 °C.

Calculado para C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (M = 260):	C - 69,20	H - 7,74	N - 10,76
Encontrado:	C - 68,80	H - 7,70	N - 10,70

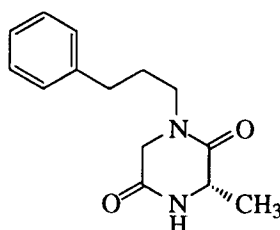
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,31-7,18 (m, 5H, Ph); 6,68 (s ancho, 1H, N₄-H); 3,91-3,65 (m, 4H, C₆-H₂, aril-CH₂-CH₂-N, C₃-H); 3,42 (m, 1H, aril-CH₂-CH₂-N); 2,87 (t, 2H, J = 7,3 Hz, aril-CH₂-CH₂-N); 2,41-2,29 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 0,95 (d, 3H, J = 7,1 Hz, CH(CH₃)₂); 0,80 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 165,82 (C₂); 165,26 (C₅); 137,81 (C_{1'}); 128,36, 128,59, 126,71 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 60,76 (C₃); 49,98 (C₆); 48,18 (aryl-CH₂-CH₂-N); 33,08[&] (aryl-CH₂-CH₂-N); 32,77[&] (CH(CH₃)₂); 18,77 (CH(CH₃)₂); 16,08 (CH(CH₃)₂) ppm.

IR (KBr)v: 3235, 3086, 2969, 1679, 1651, 1496 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 1-(3-fenilpropil)-3-metil-2,5-piperazinadiona (46).

Empleando el método **b**, a partir del compuesto **24** (0,55 g, 1,40 mmol) se obtiene 0,27 g (78 %) de **46** como aceite.



[α]_D²⁵ = - 44,5° (c = 0,33, CHCl₃).

Calculado para C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ (M = 246):	C - 68,29	H - 7,31	N - 11,38
Encontrado:	C - 67,89	H - 6,84	N - 10,99

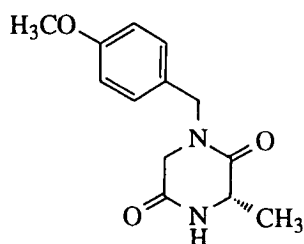
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (s ancho, 1H, NH); 7,28-7,12 (m, 5H, Ph); 4,01 (c, 1H, J = 7,0 Hz, C₃-H); 3,87 (s, 2H, C₆-H₂); 3,39 (t, 2H, J = 7,6 Hz, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,60 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,93-1,81 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,41 (d, 3H, J = 7,0 Hz, C₃-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,74 (C_2); 166,18 (C_5); 141,01 ($\text{C}_{1'}$); 128,61, 128,33, 127,25 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 51,12 (C_3); 49,84 (C_6); 46,37 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,07 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 28,23 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 20,00 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr)v : 3273, 2936, 1686, 1657 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 3-metil-1-(4-metoxibencil)-2,5-piperazinadiona (47).

Empleando el método b, a partir del compuesto 25 (0,55 g, 1,40 mmol) se obtiene 0,20 g (82 %) de 47 como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = -8,1^\circ$ ($c = 0,62$, DMSO).

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M = 248$):	C - 62,89	H - 6,50	N - 11,28
Encontrado:	C - 62,70	H - 5,98	N - 10,78

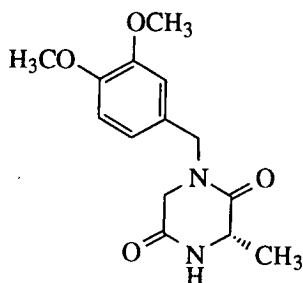
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,16 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $\text{C}_2\text{-H}$ y $\text{C}_6\text{-H}$); 6,82 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$); 6,62 (s, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 4,50 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-NH}$); 4,10 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,80 (s, 2H, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 1,49 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,44 (C_2) y 165,07 (C_5); 159,35 ($\text{C}_{4'}$); 129,71 (C_2' , C_6'); 127,10 ($\text{C}_{1'}$); 114,18 (C_3' , C_5'); 55,20 ($\text{C}_{4'}\text{-OCH}_3$); 50,98* (C_3); 48,99* ($\text{aryl-CH}_2\text{-N}$); 48,71 (C_6); 20,07 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr) v : 3271, 2928, 1685, 1658, 1591 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 1-(3,4-dimetoxibencil)-3-metil-2,5-piperazinadiona (48).

Empleando el método **b**, a partir del compuesto **26** (3,42 g, 8,06 mmol) se obtiene 1,77 g (79 %) de **48** como aceite.



Calculado para C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₃ (M = 278):	C - 60,42	H - 6,52	N - 10,07
Encontrado:	C - 60,05	H - 6,14	N - 10,59

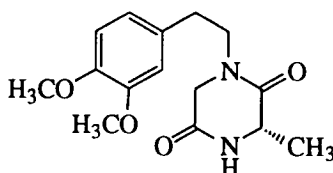
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,06 (s, 1H, N₄-H); 6,75-6,62 (m, 3H, Ar); 4,50 (s, 2H, Ar-CH₂-NH); 4,12 (c, 1H, J = 7,0 Hz, C₃-H); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 2H, C₆-H₂); 1,49 (d, 3H, J = 7,0 Hz, C₃-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 166,73 (C₂); 166,19 (C₅); 149,45 (C₄'); 149,05 (C₃'); 127,10 (C₁'); 121,13, 111,47, 111,17 (C₃', C₅', C₆'); 56,01 (2-OCH₃); 51,19 (C₃); 49,63* (aril-CH₂-N); 48,93* (C₆); 20,31 (C₃-CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3273, 2927, 1684, 1659, 1590 cm⁻¹.

Obtención de 3(S) 3-metil-1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-2,5-piperazina diona (49).

Empleando el método **b**, a partir del compuesto **27** (1,55 g, 3,53 mmol) se obtiene 0,60 g (59%) de **49** como aceite.



Calculado para C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ (M = 292):	C - 61,64	H - 6,84	N - 9,58
Encontrado:	C - 62,09	H - 7,26	N - 9,04

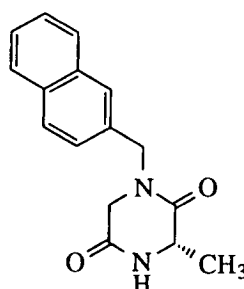
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 6,99 (s ancho, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 6,68-6,79 (m, 3H, Ar); 4,01 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,72 (s, 2H, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 3,69-3,49 (m, 2H, aril- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,84 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, aril- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,40 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,59 (C_2) y 166,07 (C_5); 148,70 (C_3'); 147,70 (C_4'); 130,09 (C_1'); 120,60 (C_3'); 111,60 (C_2'); 111,20 (C_5'); 55,08 ($\text{C}_3'\text{-OCH}_3$ y $\text{C}_4'\text{-OCH}_3$); 51,06 (C_3); 50,58 (aryl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 48,93 (C_6); 32,79 (aryl- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 19,96 (CH-CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3273, 2937, 2836, 1686, 1657, 1591, 761 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 3-metil-1-(2-naftilmetil)-2,5-piperazinadiona (50).

Empleando el método b, a partir del compuesto **28** (1,10 g, 2,65 mmol) se obtiene 0,56 g (79 %) de **50** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -33,3^{\circ}$ ($c = 0,15$, CH_2Cl_2).

P.f., 132-134 $^{\circ}\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 268$):	C - 71,62	H - 6,01	N - 10,42
Encontrado:	C - 71,52	H - 6,13	N - 10,31

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,78-7,74 (m, 3H, Ar); 7,65 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 7,48-7,23 (m, 3H, Ar); 7,21 (s ancho, 1H, $\text{N}_4\text{-H}$); 4,75 y 4,69 (sistema AB, 2H, $J = 15,3$ Hz, naftil- CH_2N); 4,12 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$); 3,84 (s, 2H, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 1,48 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$) ppm.

7. Parte experimental.

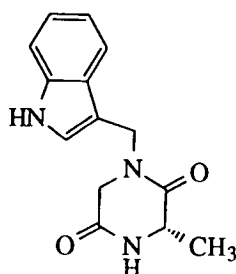
^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,81(C_2); 165,99 (C_5); 133,09, 132,51, 132,80, 129,15, 127,84, 127,71, 126,70, 126,64, 126,44, 125,99 (C_1' , C_2' , C_3' , C_4' , C_{4a}' , C_5' , C_6' , C_7' , C_8' , C_{8a}') 51,17 (C_3); 49,70* (C_6); 48,90* (NCH_2 -naftil); 19,95 (C_3CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3239, 2931, 1688, 1658, 1508 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 1-(3-indolilmetil)-3-metil-2,5-piperazinadiona (51).

a) Utilizando el método a, a partir del compuesto **29** (0,55 g, 1,12 mmol) y Pd-C al 10 % (0,25 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,29 g (91 %) de **51** como sólido blanco.

b) Empleando el método b, a partir del compuesto **30** (0,40 g, 0,99 mmol) se obtiene 0,21 g (82 %) de **51** como sólido blanco.



P.f., 78-81 $^{\circ}\text{C}$

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 257):	C - 65,35	H - 5,83	N - 16,34
Encontrado:	C - 65,20	H - 6,06	N - 16,42

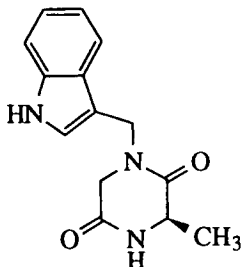
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,45 (s ancho, 1H, N-H indol); 7,66 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C_{4a}' -H); 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C_7' -H); 7,10-7,22 (m, 3H, C_2' -H, C_5' -H, C_6' -H); 6,18 (s ancho, 1H, N_4 -H); 4,79 y 4,76 (sistema AB, 2H, $J = 14,7$ Hz, indol- CH_2 N); 4,09 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C_3 -H); 3,83 (s, 2H, C_6 -H₂); 1,52 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C_3 -CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,21 (C_2); 166,17 (C_5); 136,22 (C_{7a}'); 127,68 (C_{3a}'); 124,04 (C_2'); 122,13 (C_5'); 120,04 (C_4'); 119,56 (C_6'); 111,32 (C_3'); 109,83 (C_7'); 51,15 (C_3); 48,43 (C_6); 40,85 (NCH_2 -indol); 20,22 (C_3CH_3) ppm.

IR (KBr) ν : 3403, 3259, 1682, 1647, 742 cm^{-1} .

Obtención de (3R) 1-(3-indolilmetil)-3-metil-2,5-piperazinadiona (52).

Utilizando el método a, a partir del compuesto **31** (0,55 g, 1,12 mmol) y Pd-C al 10 % (0,25 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,29 g (91 %) de **52** como sólido blanco.



P.f., 78-81 °C.

Calculado para C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ (M = 257):	C - 65,36	H - 5,86	N - 16,34
Encontrado:	C - 65,53	H - 6,03	N - 16,35

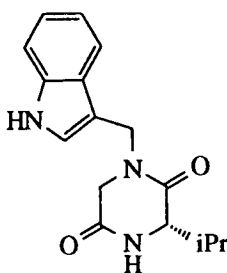
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,18 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, C₄-H); 7,40 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,24-7,09 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 6,04 (s ancho, 1H, N₄-H); 4,80 y 4,77 (sistema AB, 2H, J = 15,3 Hz, indol-CH₂N); 4,09 (c, 1H, J = 7,0 Hz, C₃-H); 3,82 (s, 2H, C₆-H₂); 1,52 (d, 3H, J = 7,0 Hz, C₃-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 166,21 (C₂); 166,17 (C₅); 136,22 (C_{7a}); 127,68 (C_{3a}); 124,53 (C₂); 122,13 (C₅); 120,04 (C₄); 119,56 (C₆); 111,32 (C₃); 109,83 (C₇); 51,15 (C₃); 48,43 (C₆); 40,85 (NCH₂-indol); 20,22 (C₃-CH₃) ppm.

IR (KBr) ν: 3403, 3259, 1682, 1647, 742 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 1-(3-indolilmetil)-3-isopropil-2,5-piperazinadiona (53).

Utilizando el método a, a partir del compuesto **32** (0,48 g, 1,05 mmol) y Pd-C al 10 % (0,25 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,28 g (93 %) de **53** como sólido blanco.



7. Parte experimental.

P.f., 223-225 °C.

Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂ (M = 285): C - 67,36 H - 6,66 N - 14,73
Encontrado: C - 66,92 H - 6,33 N - 14,53

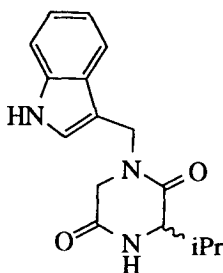
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,71 (d, 1H, J = 7,7 Hz, C₄-H); 7,37 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,20-7,09 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 6,15 (s ancho, 1H, N₄-H); 4,90 y 4,71 (sistema AB, 2H, J = 14,5 Hz, indol-CH₂NH); 3,93 (d, 1H, J = 7,6 Hz, C₃-H); 3,85 (s, 2H, C₆-H₂); 2,47 (m, 1H, C₃-CH(CH₃)₂); 1,00 (d, 3H, J = 7,1 Hz, C₃-CH(CH₃)₂); 0,82 (d, 3H, J = 6,8 Hz, C₃-CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 166,30 (C₂); 165,25 (C₅); 136,22 (C_{7a}); 127,68 (C_{3a}); 124,75 (C₂); 122,85 (C₅); 120,34 (C₄); 119,18 (C₆); 111,37 (C₃); 110,08 (C₇); 60,97 (C₃); 48,27 (C₆); 40,81 (NCH₂-indol); 33,04 (C₃CH(CH₃)₂); 18,99 y 16,14 (C₃CH(CH₃)₂) ppm.

IR (KBr) v: 3403, 3259, 1682, 1647, 742 cm⁻¹.

Obtención de (±) 1-(3-indolilmetil)-3-isopropil-2,5-piperazinadiona (**54**).

Utilizando el método **a**, a partir del compuesto **33** (0,48 g, 1,05 mmol) y Pd-C al 10 % (0,25 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,27 g (90 %) de **54** como sólido blanco.



P.f., 223-225 °C.

Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₂ (M = 285): C - 67,36 H - 6,66 N - 14,73
Encontrado: C - 67,19 H - 6,54 N - 14,17

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz, C₄-H); 7,38 (d, 1H, J = 8 Hz, C₇-H); 7,21-7,10 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 6,15 (s ancho, 1H, N₄-H); 4,89, 4,71 (sistema AB, 2H, J = 14,6 Hz, indol-CH₂N); 3,93 (d, 1H, J =

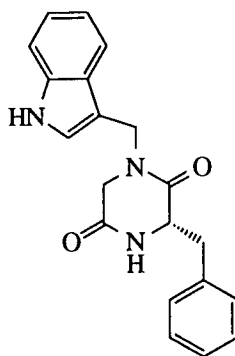
7,6 Hz, C₃-H); 3,85 (s, 2H, C₆-H₂); 2,47 (m, 1H, C₃-CH(CH₃)₂); 1,00 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, C₃-CH(CH₃)₂); 0,82 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, C₃-CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 166,30 (C₂); 165,25 (C₅); 136,22 (C_{7a}); 127,68 (C_{3a}); 124,45 (C₂); 122,64 (C₅); 120,14 (C₄); 119,10 (C₆); 111,37 (C₃); 110,08 (C₇); 60,97 (C₃); 48,27 (C₆); 40,81 (NCH₂-indol); 33,04 (C₃-CH(CH₃)₂); 18,99 y 16,14 (C₃-CH(CH₃)₂) ppm.

IR (KBr) ν: 3403, 3259, 1682, 1647, 742 cm⁻¹.

Obtención de 3(S) 3-bencil-1-(3-indolilmetil)-2,5-piperazinadiona (55).

Utilizando el método a, a partir del compuesto 34 (0,60 g, 1,12 mmol) y Pd-C al 10 % (0,30 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,34 g (91 %) de 55 como sólido blanco.



P.f., 94-96 °C.

Calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂ (M = 333):	C - 72,05	H - 5,74	N - 12,60
Encontrado:	C - 71,75	H - 5,82	N - 12,12

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (s ancho, 1H, N-H indol); 7,69 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, C₄'-H); 7,37 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, C₇'-H); 7,25-7,08 (m, 8H, Ar); 5,82 (s ancho, 1H, N₄-H); 4,71 y 4,66 (sistema AB, 2H, *J* = 14,5 Hz, indol-CH₂N); 4,30 (m, 1H, C₃-H); 3,58 y 3,07 (sistema AB, 2H, *J* = 22,7 Hz, C₆-H₂); 3,19 y 3,07 (sistema AB, 2H, *J* = 13,7 Hz, CH₂-Ph) ppm.

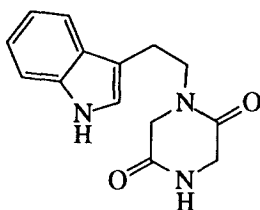
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 166,21 (C₂); 164,85 (C₅); 138,02 (C_{7a}); 128,85, 128,80, 126,92 (C₁', C₂', C₃', C_{3a}', C₄', C₅', C₆', C₇', C_{7a}', Ph); 56,47 (C₃); 47,82 (NCH₂-indol); 40,59 (C₆); 37,11 (CH₂-Ph) ppm.

IR (KBr) ν: 3403, 3259, 1682, 1647, 742 cm⁻¹.

Obtención de 1-[2-(3-indolil)etil]-2,5-piperazinadiona (56).

a) Utilizando el método a, a partir del compuesto 35 (1,00g, 2,22 mmol) y Pd-C al 10 % (0,50 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,39 g (67 %) de 56 como sólido blanco.

b) Empleando el método b, a partir del compuesto 36 (1,20 g, 2,97 mmol) se obtiene 0,65 g (85 %) de 56 como sólido blanco.



P.f., 184-186 °C.

Calculado para C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ (M = 257):	C - 65,35	H - 5,87	N - 16,34
Encontrado:	C - 64,92	H - 6,01	N - 16,03

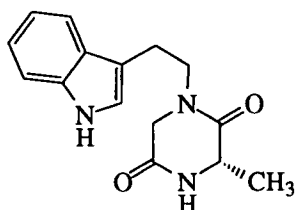
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,83 (s ancho, 1H, N-H indol); 8,24 (s ancho, 1H, N₄-H); 7,55 (d, 1H, J = 7,7 Hz, C₄'-H); 7,32 (d, 1H, J = 7,8 Hz, C₇'-H); 7,14 (s, 1H, C₂'-H); 7,08-6,94 (m, 2H, C₅'-H y C₆'-H); 3,87 (s, 2H, C₃-H); 3,78 (s, 2H, C₆-H₂); 3,53 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,89 (t, 2H, J = 7,1 Hz, Ar-CH₂-CH₂-N) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ: 165,87 (C₆); 164,15 (C₃); 136,44 (C₂); 127,30, 123,00, 121,20, 118,50, 116,67, 111,20 (C₃', C_{3a}', C₄', C₅', C₆', C₇', C_{7a}'); 49,89 (C₃); 46,45 (C₆); 44,70 (Ar-CH₂-CH₂-N); 22,60 (Ar-CH₂-CH₂-N) ppm.

IR (KBr)v: 3351, 3217, 2926, 1680, 1647, 1503, 1446 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 1-[2-(3-indolil)etil]-3-metil-2,5-piperazinadiona (57).

a) Utilizando el método a, a partir del compuesto 37 (1,50 g, 3,57 mmol) y Pd-C al 10 % (0,75 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,36 g (40 %) de 57 como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_D = +10,0^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl_3).

P. f., 180-182 °C.

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 271):	C - 66,41	H - 6,27	N - 15,49
Encontrado:	C - 66,60	H - 6,30	N - 15,44

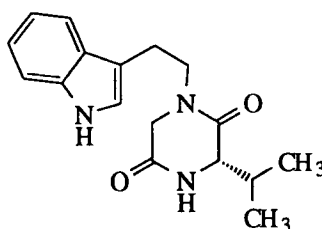
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, DMSO) δ : 10,83 (s ancho, 1H, N-H indol); 8,24 (s ancho, 1H, N₄-H); 7,57 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, C₄'-H); 7,32 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇'-H); 7,15 (s, 1H, C₂'-H); 7,09-6,94 (m, 2H, C₅'-H, C₆'-H); 3,90-3,87 (m, 3H, C₃-H, C₆-H₂); 3,53 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,89 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,26 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₃-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, DMSO) δ : 168,57 (C₅); 167,35 (C₂); 137,99 (C_{7a}'); 128,89 (C_{3a}'); 124,69 (C₂'); 122,79 (C₅'); 120,09 (C₄'); 113,19 (C₃'); 112,78 (C_{3a}'); 51,80 (C₃); 51,68 (Ar-CH₂-CH₂-N); 48,91 (C₆); 24,16 (Ar-CH₂-CH₂-N); 21,05 (C₃-CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3284, 3230, 2985, 1684, 1654 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 1-[2-(3-indolil)etil]-3-isopropil-2,5-piperazinadiona (58).

Empleando el método **b**, a partir del compuesto **38** (1,50 g, 3,57 mmol) se obtiene 0,38 g (40 %) de **58** como sólido blanco.



7. Parte experimental.

$[\alpha]_D^{25} = +13,30$ ($c = 0,31$, CHCl_3).

P. f., 180-182 °C.

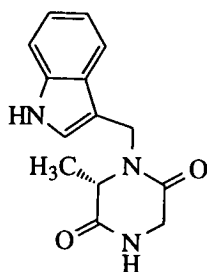
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, Cl_3CD) δ : 8,16 (s ancho, 1H, N-H indol); 7,62 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,33 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$);); 7,09-6,94 (m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-H}$); 6,86 (s ancho, 1H, N₄-H); 3,98-3,50 (m, 5H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}_2$, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,05 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,38 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,98 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,82 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, Cl_3CD) δ : 166,20 (C_5); 165,29 (C_2); 136,18 ($\text{C}_{7a'}$); 128,89 ($\text{C}_{3a'}$); 122,16 (C_2'); 121,19 (C_5'); 119,48 (C_4'); 112,02 (C_3'); 111,22 ($\text{C}_{3a'}$); 60,89 (C_3); 49,91* (Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 47,28* (C_6); 32,75 (Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 22,72 ($\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,70 y 16,05 ($\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (KBr)v: 3290, 3230, 2964, 1684, 1652, 1468, 1344 cm^{-1} .

Obtención de (6S) 1-(3-indolilmetil)-6-metil-2,5-piperazinadiona (59).

Utilizando el método a, a partir del compuesto 39 (0,55 g, 1,14 mmol) y Pd-C al 10 % (0,25 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,29 g (97 %) de 59 como sólido blanco.



P.f., 72-75 °C.

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 257$):	C - 65,35	H - 5,87	N - 16,34
Encontrado:	C - 65,67	H - 6,14	N - 16,74

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,34 (s ancho, 1H, N-H indol); 7,62 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,35 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,24-7,10 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 6,18 (s

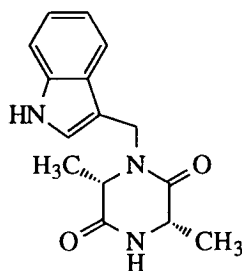
ancho, 1H, N₄-H); 5,37 y 4,21 (sistema AB, 2H, $J = 14,9$ Hz, indol-CH₂N); 4,02-3,86 (m, 3H, C₃-H₂ y C₆-H); 1,39 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₆-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,34 (C₂); 166,40 (C₅); 136,29 (C_{7a'}); 127,68 (C_{3a'}); 124,53 (C₂); 122,71 (C₅); 120,25 (C₄); 119,10 (C₆); 111,37 (C₃); 110,08 (C₇); 54,20 (C₆); 45,00 (C₃); 40,81 (NCH₂-indol); 17,55 (C₆-CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3404, 3249, 1676, 1654, 743 cm⁻¹.

Obtención de (3S, 6S) 1-(3-indolilmetil)-3,6-dimetil-2,5-piperazinadiona (60).

Utilizando el método a, a partir del compuesto 40 (0,60 g, 1,12 mmol) y Pd-C al 10 % (0,25 g) en 50 ml de metanol, se obtiene 0,29 g (95 %) de 60 como sólido blanco.



P.f., 62-64 °C.

Calculado para C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₂ (M = 271):	C - 66,42	H - 6,95	N - 15,38
Encontrado:	C - 66,68	H - 6,46	N - 15,50

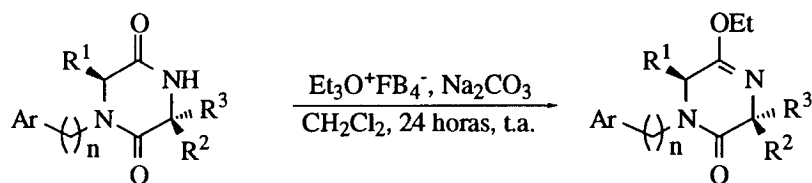
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (s ancho, 1H, N-H indol); 7,63 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, C₄-H); 7,36 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,17-7,07 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 6,18 (s ancho, 1H, N₄-H); 5,56, 4,08 (sistema AB, 2H, $J = 14,8$ Hz, indol-CH₂N); 4,11 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₃-H); 3,92 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₆-H); 1,55 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₆-CH₃); 1,53 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₃-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,34 (C₂); 166,40 (C₅); 136,29 (C_{7a'}); 127,68 (C_{3a'}); 124,54 (C₂); 122,76 (C₅); 120,30 (C₄); 119,20 (C₆); 111,37 (C₃); 110,08 (C₇); 53,45 (C₆); 51,79 (C₃); 40,81 (NCH₂-indol); 22,48 (C₃CH₃); 19,14 (C₆CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3403, 3264, 1679, 1648, 743 cm⁻¹.

7.4. SÍNTESIS DE 3-ALQUIL-5-ETOXI-1-(ARILALQUIL)-3,6-DIHI-DRO-2(1H)-PIRAZINONA.

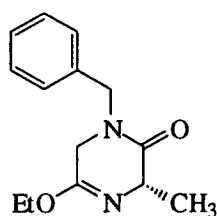
Método general:



A una disolución de la correspondiente piperazinadiona en 50 ml de diclorometano se le añade tetrafluoroborato de trietiloxonio ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) y Na_2CO_3 anhidro, manteniéndose la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de argón con agitación magnética durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se le añade agua a 0 °C, se separa la fase orgánica, y la fase acuosa se extrae con cloroformo (o diclorometano). Las fases orgánicas se juntan y se secan con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo así obtenido se puede utilizar para la reacción posterior, o puede purificarse por cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano como eluyente.

Obtención de (3S) 1-bencil-5-etoxi-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (61).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **41** (1 g, 4,58 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (3 g, 10,5 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (14,56 g), se obtiene 0,60 g (54 %) de **61** como aceite.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +3,7^{\circ}$ ($c = 0,47$, CHCl_3).

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ ($M = 246$):	C - 68,27	H - 7,37	N - 11,37
Encontrado:	C - 67,51	H - 6,70	N - 11,74

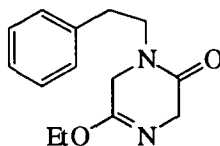
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,20 (m, 5H, Ph); 4,56 y 4,51 (sistema AB, 2H, $J = 14,5$ Hz, Ph- CH_2 -N); 4,13-4,01 (m, 3H, OCH_2CH_3 y C_3 -H); 3,83 y 3,73 (sistema AB, 2H, $J = 17,0$ Hz, C_6 -H₂); 1,43 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C_3 -CH₃); 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 170,04 (C_2); 156,67 (C_5); 135,83 (C_1); 129,07, 128,94, 128,36 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 61,56 (OCH_2CH_3); 55,45 (C_3); 49,26* (C_6); 45,77* (Ph- CH_2 -N); 21,29 (C_3 -CH₃); 14,92 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) v: 3029, 2977, 2929, 1692, 1662, 1495, 1452, 1239, 1153 cm^{-1} .

Obtención de 5-etoxi-1-fenetil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (62).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **42** (1 g, 4,58 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (3 g, 10,5 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (14,56 g), se obtiene 0,60 g (54 %) de **62** como aceite.



Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 246):	C - 68,27	H - 7,37	N - 11,37
Encontrado:	C - 67,85	H - 7,13	N - 10,94

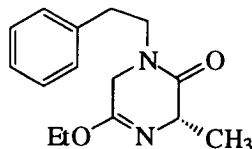
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,18 (m, 5H, Ph); 4,10-4,00 (m, 4H, OCH_2CH_3 y C_3 -H₂); 3,72 (s, 2H, C_6 -H₂); 3,58 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, Ph- CH_2 -CH₂-N); 2,87 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,23 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,53 (C_2); 157,55 (C_5); 138,46 (C_1); 128,81, 128,79, 127,74 (C_2' , C_3' , C_4' , C_5' , C_6'); 61,60 (OCH_2CH_3); 50,61 (C_3); 48,06* (C_6); 47,22* (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,25 (Ph-CH₂-CH₂-N); 14,24 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) v: 2976, 1704, 1651, 1493, 1454, 1374, 1233 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-fenetil-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (63).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **43** (1 g, 4,58 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,85 g, 10 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (13 g), se obtiene 0,94 g (84 %) de **63** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = -2,5^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃).

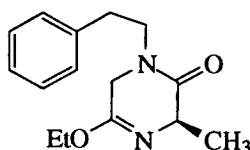
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,16 (m, 5H, Ph); 4,12-4,03 (m, 3H, OCH₂CH₃ y C₃-H); 3,77-3,60 (m, 3H, C₆-H₂ y Ph-CH₂-CH₂-N); 3,49-3,39 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,87 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,33 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₃-CH₃); 1,23 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 170,13 (C₂); 159,98 (C₅); 138,52 (C_{1'}); 128,85, 128,74, 126,71 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}); 61,57 (OCH₂CH₃); 55,58 (C₃); 48,11* (C₆); 47,26* (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,30 (Ph-CH₂-CH₂-N); 20,89 (C₃-CH₃); 14,21 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3027, 2978, 2868, 1698, 1653, 1603, 1493, 1454, 1239, 1153 cm⁻¹.

Obtención de (3R) 5-etoxi-1-fenetil-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (64).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **44** (1 g, 4,31 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,85 g, 10 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (13 g), se obtiene 0,93 g (83 %) de **64** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +2,6^\circ$ (c = 0,11, CHCl₃).

Calculado para C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂ (M = 260):	C - 69,20	H - 7,74	N - 10,76
Encontrado:	C - 68,80	H - 7,31	N - 11,02

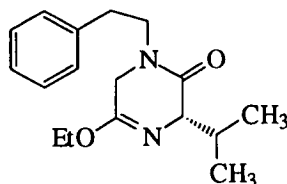
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,16 (m, 5H, Ph); 4,12-4,00 (m, 3H, OCH₂CH₃ y C₃-H); 3,77-3,61 (m, 3H, C₆-H₂ y Ph-CH₂-CH₂-N); 3,39-3,33 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,95-2,86 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,32 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₃-CH₃); 1,23 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 170,11 (C₂); 156,90 (C₅); 138,52 (C₁); 128,85, 128,74, 126,93 (C₂, C₃, C₄, C₅, C₆); 61,56 (OCH₂CH₃); 55,58 (C₃); 48,10* (C₆); 47,26* (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,29 (Ph-CH₂-CH₂-N); 20,89 (C₃-CH₃); 14,20 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 2976, 2930, 1695, 1654, 1607, 1495, 1454, 1240, 1153 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-fenetil-3-isopropil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (65).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **45** (1 g, 3,84 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,55 g, 8,94 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (12,00 g), se obtiene 0,63 g (57 %) de **65** como aceite.



Calculado para C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂ (M = 288):	C - 70,80	H - 8,39	N - 9,71
Encontrado:	C - 70,23	H - 8,56	N - 9,37

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,18 (m, 5H, Ph); 4,15 (c, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 3,98 (d, 1H, J = 5,9 Hz, C₃-H); 3,80-3,40 (m, 4H, Ph-CH₂-CH₂-N y C₆-H₂); 2,86 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,40-2,30 (m, 1H, C₃-CH(CH₃)₂); 1,24 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 1,00 (d, 3H, J = 6,9 Hz, C₃-CH(CH₃)₂); 0,68 (d, 3H, J = 6,8 Hz, C₃-CH(CH₃)₂) ppm.

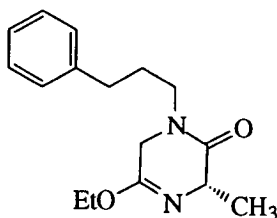
7. Parte experimental.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,02 (C_2); 156,55 (C_5); 138,51 (C_1); 128,82, 128,73, 126,69 ($\text{C}_2', \text{C}_3', \text{C}_4', \text{C}_5', \text{C}_6'$); 64,39 (C_3); 61,35 (OCH_2CH_3); 47,98* (C_6); 47,14* ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,29 † ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,10 † ($\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,62 ($\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 16,88 ($\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 14,31 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 2976, 2930, 1695, 1654, 1607, 1495, 1454, 1240, 1153 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-(3-fenilpropil)-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (66).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **46** (1 g, 3,90 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,72 g, 9,55 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (12 g), se obtiene 0,90 g (85 %) de **66** como aceite.



Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (M = 274):	C - 70,04	H - 8,08	N - 10,21
Encontrado:	C - 69,73	H - 7,85	N - 10,03

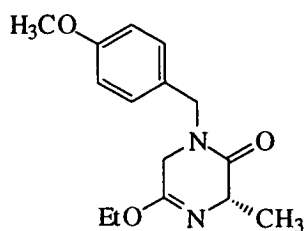
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,28-7,14 (m, 5H, Ph); 4,15 (m, 3H, OCH_2CH_3 y $\text{C}_3\text{-H}$); 3,93 y 3,83 (sistema AB, 2H, $J = 16,7$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 3,42 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,60 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,85 (m, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,37 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 170,05 (C_2); 156,87 (C_5); 141,28 (C_1); 128,54, 128,34, 126,13 ($\text{C}_2', \text{C}_3', \text{C}_4', \text{C}_5', \text{C}_6'$); 61,59 (OCH_2CH_3); 55,56 (C_3); 46,28* (C_6); 45,77* ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,11 $^\&$ ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 28,30 $^\&$ ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 21,01 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$); 14,24 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 2976, 2931, 1699, 1654, 1493, 1453, 1240 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 5-etoxi-3-metil-1-(4-metoxibencil)-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (67).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **47** (1 g, 4,03 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,68 g, 9,38 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (12,56 g), se obtiene 0,84 g (76 %) de **67** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = + 3,7^{\circ}$ (c = 0,29, CHCl₃).

Calculado para C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ (M = 276):	C - 65,20	H - 7,30	N - 10,14
Encontrado:	C - 65,14	H - 6,94	N - 9,81

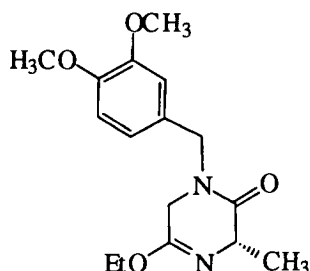
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 7,15 (d, 2H, J = 8,8 Hz, C₂'-H y C₆'-H); 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz, C₃'-H y C₅'-H); 4,51 y 4,47 (sistema AB, 2H, J = 14,3 Hz, Ar-CH₂-N); 4,20-4,00 (m, 3H, OCH₂CH₃ y C₃-H); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,77 y 3,67 (sistema AB, 2H, J = 16,9 Hz, C₆-H₂); 1,42 (d, 3H, J = 7,3 Hz, C₃-CH₃); 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,91 (C₂); 159,40 (C₅); 156,72 (C₄); 129,81 (C₃, C₅); 127,90 (C₁); 114,27 (C₂, C₆); 61,56 (OCH₂CH₃); 55,50* (OCH₃); 55,38* (C₃); 48,64& (C₆); 45,53& (Ar-CH₂-N); 21,27 (C₃-CH₃); 14,19 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 2975, 1700, 1653, 1512, 1489, 1438, 1245 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 1-(3,4-dimetoxibencil)-5-etoxi-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (68).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **48** (1 g, 3,62 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,40 g, 8,40 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (11,50 g), se obtiene 0,88 g (81 %) de **68** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = -8,8^\circ$ (c = 0,19, CHCl₃).

Calculado para C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₄ (M = 306):	C - 62,73	H - 7,24	N - 9,14
Encontrado:	C - 63,09	H - 7,01	N - 9,45

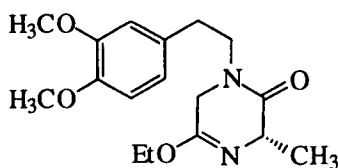
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 6,74 (m, 3H, Ar); 4,51 y 4,41 (sistema AB, 2H, J = 14,3 Hz, Ar-CH₂-N); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,65 y 3,53 (sistema AB, 2H, J = 16,9 Hz, C₆-H₂); 1,40 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₃-CH₃); 1,17 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,74 (C₂); 156,54 (C₅); 149,16& (C₃); 148,62& (C₄); 128,16 (C₁); 120,73, 111,09, 110,79 (C₂, C₅, C₆); 61,33 (OCH₂CH₃); 55,76 (2 OCH₃); 55,28 (C₃); 48,81* (C₆); 45,30* (Ar-CH₂-N); 21,08 (C₃-CH₃); 13,98 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 2976, 2935, 1698, 1653, 1607, 1592, 1464 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 1-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-5-etoxi-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (69).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **49** (1 g, 3,42 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,27 g, 7,96 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (11 g), se obtiene 1,08 g (99 %) de **69** como aceite.



Calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_4$ (M = 320):	C - 63,73	H - 7,55	N - 8,74
Encontrado:	C - 63,55	H - 7,34	N - 8,57

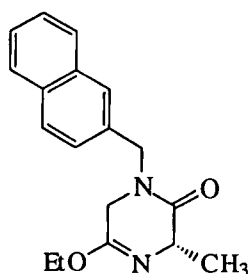
1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,78-6,69 (m, 3H, Ar); 4,13-4,01 (m, 3H, OCH_2CH_3 y C_3-H); 3,83 (s, 6H, OCH_3); 3,64-3,40 (m, 4H, Ar- CH_2-CH_2-N y C_6-H_2); 2,84 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, Ar- CH_2-CH_2-N); 1,31 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz, C_3-CH_3); 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, $CDCl_3$) δ : 170,14 (C_2); 157,05 (C_5); 149,07& (C_3); 147,79& (C_4); 131,01 (C_1); 120,71, 111,90, 111,37 (C_2' , C_5' , C_6'); 61,59 (OCH_2CH_3); 55,99 (OCH_3); 55,93 (OCH_3); 55,59 (C_3); 48,18* (C_6); 47,32* (Ar- CH_2-CH_2-N); 32,88 (Ar- CH_2-CH_2-N); 20,91 (C_3-CH_3); 14,20 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 2932, 1699, 1654, 1607, 1590, 1451, 1237, 1155 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 5-etoxi-3-metil-1-(2-naftilmetil)-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (70).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **50** (1 g, 3,80 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,53 g, 8,88 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (13 g), se obtiene 0,92 g (98 %) de **70** como aceite.



Calculado para $C_{18}H_{20}N_2O_2$ (M = 290):	C - 72,95	H - 6,80	N - 9,45
Encontrado:	C - 72,45	H - 6,70	N - 9,13

7. Parte experimental.

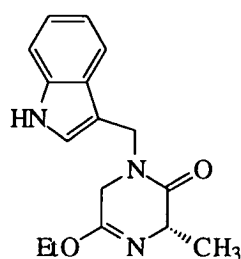
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,82-7,23 (m, 7H aromáticos); 4,76 y 4,70 (sistema AB, 2H, $J = 14,5$ Hz, Ph- $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,30-4,00 (m, 3H, OCH_2CH_3 y $\text{C}_3\text{-H}$); 3,97 y 3,73 (sistema AB, 2H, $J = 16,9$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 1,47 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1,20 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,92 (C_2); 156,49 (C_5); 133,10, 132,83, 128,78, 127,60, 127,28, 126,30, 126,06, 125,89 ($\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{4a'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{7'}$, $\text{C}_{8'}$, $\text{C}_{8a'}$); 61,35 (OCH_2CH_3); 55,38 (C_3); 49,21* (C_6); 45,52* (Ph- $\text{CH}_2\text{-N}$); 21,09 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$); 14,08 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 3054, 2977, 2869, 1698, 1655, 1602, 1488, 1439, 1237, 1151 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-(3-indolilmetil)-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (71).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **51** (1 g, 3,89 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,58 g, 9 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (13 g), se obtiene 0,92 g (97 %) de **71** como aceite.



Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 285):	C - 67,35	H - 6,71	N - 14,73
Encontrado:	C - 67,83	H - 6,84	N - 14,47

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,53 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,67 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_{4'}$ -H); 7,36 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_{7'}$ -H); 7,23-7,07 (m, 3H, $\text{C}_{2'}$ -H, $\text{C}_{5'}$ -H, $\text{C}_{6'}$ -H); 4,83 y 4,74 (sistema AB, 2H, $J = 14,6$ Hz, indol- CH_2N); 4,16-4,00 (m, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, OCH_2CH_3); 3,82 y 3,69 (sistema AB, 2H, $J = 17,2$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}_2$); 1,44 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1,18 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

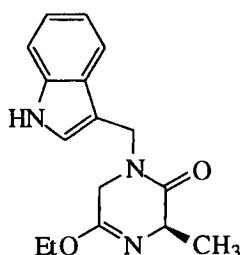
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,53 (C_2); 156,89 (C_5); 137,00 ($\text{C}_{7a'}$); 127,01 ($\text{C}_{3a'}$); 124,56, 122,89, 120,12 y 119,36 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$); 111,35 ($\text{C}_{3'}$); 109,89 ($\text{C}_{7'}$); 61,32

(OCH₂CH₃); 55,51 (C₃); 45,13 (C₆); 40,39 (NCH₂-indol); 21,13 (C₃CH₃); 14,05 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3403, 3275, 2977, 2926, 1696, 1637, 1493, 1456, 740 cm⁻¹.

Obtención de (3R) 5-etoxi-1-(3-indolilmetil)-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (72).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **52** (1 g, 3,89 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,58 g, 9 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (13 g), se obtiene 0,90 g (97 %) de **72** como aceite.



Calculado para C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ (M = 285):	C - 67,35	H - 6,71	N - 14,73
Encontrado:	C - 67,53	H - 6,95	N - 14,56

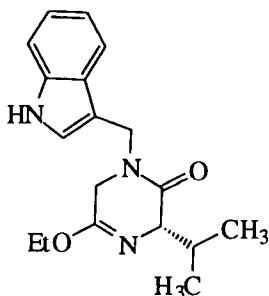
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,67 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,67 (d, 1H, J = 7,7 Hz, C₄-H); 7,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,23-7,07 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 4,83 y 4,73 (sistema AB, 2H, J = 14,6 Hz, indol-CH₂N); 4,16-4,00 (m, 3H, C₃-H, OCH₂CH₃); 3,81 y 3,70 (sistema AB, 2H, J = 17,2 Hz, C₆-H₂); 1,44 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₃-CH₃); 1,18 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,57 (C₂); 156,73 (C₅); 136,38 (C_{7a}); 126,58 (C_{3a}); 124,47, 122,41, 119,95 y 119,24 (C₂, C₄, C₅, C₆); 111,26 (C₃); 110,01 (C₇); 61,29 (OCH₂CH₃); 55,54 (C₃); 45,07 (C₆); 40,32 (Ar-CH₂-N); 21,12 (C₃CH₃); 14,02 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3266, 2977, 2926, 1695, 1637, 1491, 145, 1240, 742 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-(3-indolilmetil)-3-isopropil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (73).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **53** (1 g, 3,48 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,31 g, 8,10 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (12,50 g), se obtiene 0,93 g (97 %) de **73** como aceite.

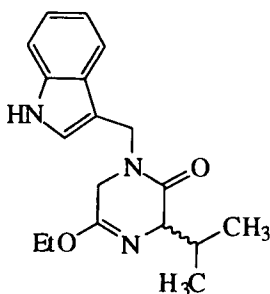


¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,50 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,73 (d, 1H, J = 7,8 Hz, C₄-H); 7,38 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,24-7,07 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 4,88 y 4,73 (sistema AB, 2H, J = 14,5 Hz, Ar-CH₂N); 4,20-4,00 (m, 3H, C₃-H, OCH₂CH₃); 3,77 y 3,74 (sistema AB, 2H, J = 13,8 Hz, C₆-H₂); 2,51 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,21 (t, 3H, J = 7,1 Hz, C₃-H, C₅-OCH₂CH₃); 1,05 (d, 3H, J = 6,9 Hz, C₃-CH(CH₃)₂); 0,72 (d, 3H, J = 6,8 Hz, C₃-CH(CH₃)₂) ppm.

IR(KBr) ν: 3245, 2979, 1696, 1638, 1490, 1405, 1240, 743 cm⁻¹.

Obtención de (±) 5-etoxi-1-(3-indolilmetil)-3-isopropil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (74).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **54** (1 g, 3,48 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,31 g, 8,10 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (12,50 g), se obtiene 0,93 g (97 %) de **74** como aceite.

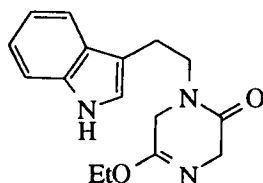


$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,50 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,73 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,38 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,24-7,07 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 4,88, 4,73 (sistema AB, 2H, $J = 14,5$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{N}$); 4,20-4,00 (m, 3H, $\text{C}_3\text{-H}$, OCH_2CH_3); 3,77, 3,74 (sistema AB, 2H, $J = 13,8$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$); 2,51 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,21 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-OCH}_2\text{CH}_3$); 1,05 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,72 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR(KBr) v: 3245, 2979, 1696, 1638, 1490, 145, 1240, 743 cm^{-1} .

Obtención de 5-etoxi-1[2-(3-indolil)etil]-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (75).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **56** (1 g, 3,89 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,10 g, 9,05 mmol) y Na_2CO_3 anhidro (13 g), se obtiene 0,48 g (42 %) de **75** como aceite.



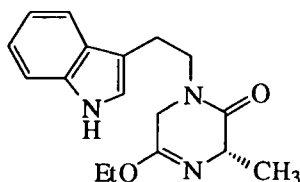
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,33 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,20-7,02 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 4,10-3,50 (m, 8H, OCH_2CH_3 , $\text{C}_3\text{-H}_2$, $\text{C}_6\text{-H}_2$, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,10 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,25 (m, 3H, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 166,65 (C_2); 157,00 (C_5); 136,38 (C_{7a}); 127,35, 122,35, 122,24, 122,15, 119,67, 119,58, 112,47 (C_2 , C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_7); 61,59 (OCH_2CH_3); 50,69 (C_3); 47,09* (C_6); 46,98* ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 31,07 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 14,15 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) v: 3279, 2981, 2931, 1699, 1640, 743 cm^{-1} .

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-[2-(3-indolil)etil]-3-metil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (76).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **57** (1 g, 3,69 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,45 g, 8,59 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (14,56 g), se obtiene 0,93 g (84 %) de **76** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = + 5,30$ (c = 0,37, CHCl₃).

Calculado para C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ (M = 299):	C - 68,20	H - 7,07	N - 14,04
Encontrado:	C - 68,49	H - 6,89	N - 13,58

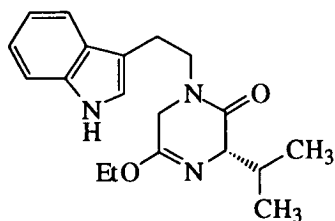
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,60 (d, 1H, J = 7,7 Hz, C₇-H); 7,33 (d, 1H, J = 7,2 Hz, C₄-H); 7,23-6,90 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 4,10-3,50 (m, 7H, OCH₂CH₃, C₃-H, C₆-H₂, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,03 (t, 2H, J = 7,3 Hz, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,40 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₃-CH₃); 1,24 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 170,24 (C₂); 157,12 (C₅); 136,40 (C_{7a}); 127,38, 122,18, 119,53, 119,58, 118,64, 112,44, 111,38 (C₂, C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C₇); 61,58 (OCH₂CH₃); 55,63 (C₃); 47,10* (C₆); 46,98* (Ph-CH₂-CH₂-N); 31,07 (Ph-CH₂-CH₂-N); 20,93 (C₃-CH₃); 14,21 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3284, 2977, 2929, 1698, 1642, 1492, 1455, 1232, 1098 cm⁻¹.

Obtención de (3S) 5-etoxi-1-[2-(3-indolil)etil]-3-isopropil-3,6-dihidro-2(1H)-pirazinona (77).

Siguiendo el método general descrito, a partir del compuesto **58** (1 g, 3,03 mmol), tetrafluoroborato de trietiloxonio (2,02 g, 7,08 mmol) y Na₂CO₃ anhidro (14,56 g), se obtiene 0,83 g (83 %) de **77** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = -11,3^\circ$ (c = 1,00, CHCl_3).

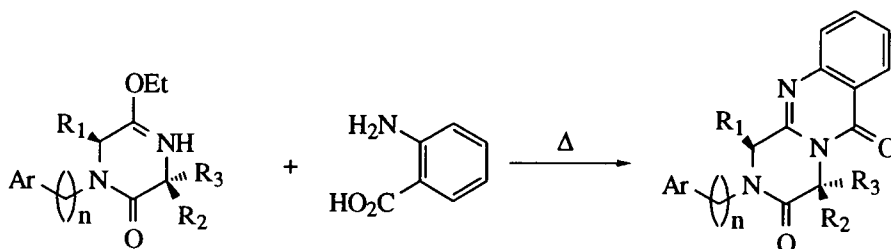
Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 327):	C - 69,70	H - 7,70	N - 12,83
Encontrado:	C - 69,58	H - 7,15	N - 12,96

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,58 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,62 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, $\text{C}_{7'}\text{-H}$); 7,32 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, $\text{C}_{4'}\text{-H}$); 7,20-6,94 (m, 3H, $\text{C}_{2'}\text{-H}$, $\text{C}_{5'}\text{-H}$, $\text{C}_{6'}\text{-H}$); 4,15-3,51 (m, 7H, OCH_2CH_3 , $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,03 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,50-2,40 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,40 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_3$); 1,24 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,73 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,90 (C_2); 156,49 (C_5); 136,14 ($\text{C}_{7a'}$); 127,12, 122,00, 121,92, 119,33, 119,67, 118,50, 112,35, 111,12 ($\text{C}_{2'}$, C_3 , $\text{C}_{3a'}$, $\text{C}_{4'}$, $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{6'}$, $\text{C}_{7'}$); 64,22 (C_3); 61,14 (OCH_2CH_3); 46,79* (C_6); 46,71* (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 32,95 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 22,66 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,46 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 16,69 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 14,10 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) v: 3298, 2963, 2931, 1705, 1638, 1494, 1457, 1231, 1092, 741 cm^{-1} .

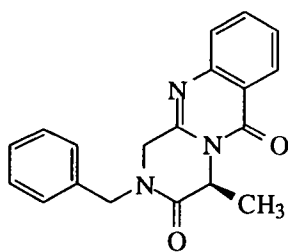
7.5. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-ARILALQUIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA.



El iminoéter correspondiente y ácido antranílico se calientan a 140 °C durante 2 horas bajo corriente de argón. Después de enfriar la mezcla se trata con una disolución de hidróxido amónico al 25 % y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo así obtenido se cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente diclorometano.

Obtención de (4*S*) 2-bencil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (78).

Empleando el método general, a partir de **61** (1,60 g, 6,50 mmol) y ácido antranílico (2,00 g, 14,50 mmol), se obtienen 0,82 g (40 %) del compuesto **78** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +36,0^\circ$ ($c = 0,15$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 319$):	C - 71,46	H - 5,37	N - 13,16
Encontrado:	C - 71,15	H - 5,46	N - 12,80

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,74 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, C₉-H); 7,55 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₁₀-H); 7,47 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₈-H); 7,37-7,09 (m, 5H, Ph); 5,53 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 4,89 y 4,52 (sistema AB, 2H, $J = 14,6$ Hz, Ph-

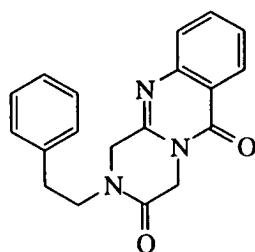
CH_2N); 4,47 y 4,31 (sistema AB, 2H, $J = 16,9$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}_2$); 1,59 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,55 (C_3); 160,03 (C_6); 147,97 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,27 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 135,22, 134,90, 129,22, 128,41, 127,36, 127,02, 120,58 (Ph, $\text{C}_{6\text{a}}$, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 52,19 (C_4); 49,75 (Ph- $\text{CH}_2\text{-N}$); 49,27 (C_1); 17,22 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) v: 3063, 2929, 1674, 1607, 1495, 1471, 1454, 1170, 1113 cm^{-1} .

Obtención de 2-fenetil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (79).

Empleando el método general, a partir de **62** (1,00 g, 4,00 mmol) y ácido antranílico (2,43 g, 8,92 mmol), se obtienen 0,71 g (56 %) del compuesto **79** como sólido blanco.



P.f., 192-194 °C.

Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (M = 319):	C - 71,46	H - 5,37	N - 13,16
Encontrado:	C - 71,48	H - 5,66	N - 12,88

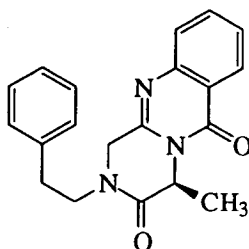
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,75 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,55 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,47 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,31-7,18 (m, 5H, Ph); 4,69 (s, 2H, $\text{C}_4\text{-H}_2$); 4,30 (s, 2H, $\text{C}_1\text{-H}_2$); 3,72 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,92 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 164,26 (C_3); 160,21 (C_6); 148,29 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,17 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 138,00, 134,94, 128,94, 128,84, 127,44, 127,06, 127,01, 120,26 (Ph, $\text{C}_{6\text{a}}$, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 51,64 (C_4); 48,72 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 45,19 (C_1); 33,87 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) ppm.

IR(KBr) v: 2933, 1676, 1609, 1497, 1472, 1453, 1200, 1027 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 2-fenetil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (80).

Empleando el método general, a partir de **63** (0,90 g, 3,46 mmol) y ácido antranílico (1,09 g, 7,72 mmol), se obtienen 0,45 g (39 %) del compuesto **80** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_D = + 59,64$ (c = 0,34, CH_2Cl_2)

P.f., 106-8°C.

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

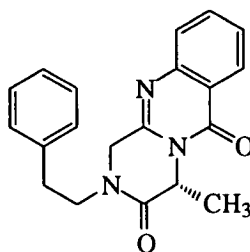
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,74 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, C₉-H); 7,55 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₁₀-H); 7,47 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₈-H); 7,22-7,09 (m, 5H, Ph); 5,41 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 4,32 y 4,14 (sistema AB, 2H, $J = 16,7$ Hz, C₁-H₂); 4,12 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,51 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,01-2,91 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,47 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,38 (C₃); 160,00 (C₆); 148,02 (C_{11a}); 147,22 (C_{10a}); 138,00, 134,90, 128,93, 128,90; 127,36, 127,05, 126,99, 126,94, 120,49 (Ph, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 52,29 (C₄); 51,05 (Ph-CH₂-CH₂-N); 48,74 (C₁); 33,67 (Ph-CH₂-CH₂-N); 16,84 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3428, 2979, 2930, 1682, 1667, 1598 cm^{-1} .

Obtención de (4R) 2-fenetil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (81).

Empleando el método general, a partir de **64** (0,90 g, 3,46 mmol) y ácido antranílico (1,09 g, 7,72 mmol), se obtienen 0,43 g (39 %) del compuesto **81** como sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = -56,14$ ($c = 0,34$, CH_2Cl_2).

P.f., 106-8°C.

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 - 72,02	H - 5,30	N - 12,50

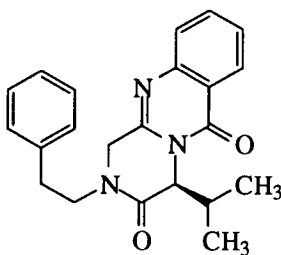
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,74 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₉-H); 7,54 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₁₀-H); 7,47 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₈-H); 7,22-7,09 (m, 5H, Ph); 5,41 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 4,32 y 4,14 (sistema AB, 2H, $J = 16,7$ Hz, C₁-H₂); 4,06 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,50 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,02-2,93 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,47 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,86 (C₃); 160,00 (C₆); 147,80 (C_{11a}); 147,00 (C_{10a}); 137,81, 134,66, 128,93, 128,71, 128,69, 127,11, 126,83, 126,75 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 52,08 (C₄); 50,88 (Ph-CH₂-CH₂-N); 48,45 (C₁); 33,48 (Ph-CH₂-CH₂-N); 16,66 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3338, 3062, 3027, 1673, 1607, 1568, 1492 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 2-fenetil-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (82).

Empleando el método general, a partir de **65** (1,00 g, 3,47 mmol) y ácido antranílico (1,01 g, 7,74 mmol), se obtienen 0,60 g (48 %) del compuesto **82** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +75,0^{\circ}$ ($c = 0,20$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 361$):	C - 73,11	H - 6,41	N - 11,63
Encontrado:	C - 73,29	H - 6,73	N - 11,32

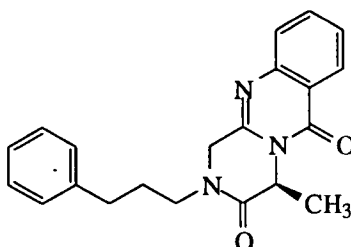
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,76 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, C₉-H); 7,57 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₁₀-H); 7,46 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, C₈-H); 7,22-7,09 (m, 5H, Ph); 5,20 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, C₄-H); 4,48 y 4,13 (sistema AB, 2H, $J = 17,0$ Hz, C₁-H₂); 4,10 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,46 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,01-2,92 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,01 (m, 1H, C₄-CH(CH₃)₂); 1,00-0,93 (m, 6H, C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 165,64 (C₃); 160,38 (C₆); 148,51 (C_{11a}); 146,91 (C_{10a}); 137,77, 134,65, 129,16, 128,66, 127,07, 127,05, 126,78, 126,68, 118,37, 114,96 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 61,02 (C₄); 51,16 (Ph-CH₂-CH₂-N); 48,74 (C₁); 33,67 (Ph-CH₂-CH₂-N); 31,36 (C₄-CH(CH₃)₂); 19,70 (C₄-CH(CH₃)₂); 18,85 (C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

IR(KBr) ν : 3357, 3062, 3027, 2967, 1681, 1607, 1588 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 2-(3-fenilpropil)-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (83).

Empleando el método general, a partir de **66** (1,00 g, 3,78 mmol) y ácido antranílico (2,59 g, 8,43 mmol), se obtienen 0,56 g (43 %) del compuesto **83** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_D = +24,0^\circ$ ($c = 0,39$, CH_2Cl_2).

P.f., 84-86 °C.

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ ($M = 347$):	C - 72,62	H - 6,05	N - 12,10
Encontrado:	C - 72,66	H - 6,25	N - 12,36

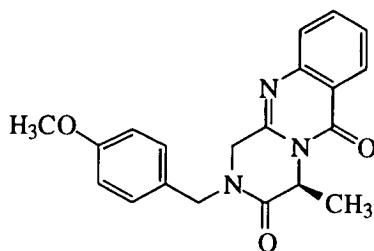
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,75 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, C₉-H); 7,60 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₀-H); 7,48 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₈-H); 7,23-7,05 (m, 5H, Ph); 5,39 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 4,65 y 4,27 (sistema AB, 2H, $J = 16,7$ Hz, C₁-H₂); 3,61-3,51 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,70-2,60 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,01-1,92 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,54 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,43 (C₃); 159,97 (C₆); 147,94 (C_{11a}); 147,29 (C_{10a}); 140,90 (C₁); 134,86, 128,53, 128,28, 127,34, 127,00, 126,97, 126,20, 120,67 (C₂, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 52,03 (C₄); 49,50 (C₁); 46,00 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 32,94 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 28,21 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 16,75 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 2931, 1675, 1607, 1567 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 4-metil-2-(4-metoxibencil)-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (84).

Empleando el método general, a partir de **67** (0,30 g, 1,08 mmol) y ácido antranílico (0,34 g, 2,42 mmol), se obtienen 0,08 g (22 %) del compuesto **84** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = -56,14$ ($c = 0,34$, CH_2Cl_2).

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 - 68,46	H - 6,01	N - 11,89

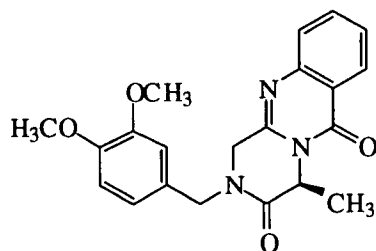
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,74 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₉-H); 7,54 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₀-H); 7,46 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₈-H); 7,21 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, C₂'-H y C₆'-H); 6,85 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz, C₃'-H y C₅'-H); 5,50 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, C₄-H); 4,81 y 4,47 (sistema AB, 2H, $J = 14,4$ Hz, Ar-CH₂N); 4,44 y 4,33 (sistema AB, 2H, $J = 16,9$ Hz, C₁-H₂); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 1,57 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,45 (C₃); 159,67 (C₆); 151,10 (C₄); 148,08 (C_{11a}); 147,27 (C_{10a}); 134,89, 129,87, 129,38, 127,34, 127,23, 127,00, 120,57, 115,18, 114,55 (C₁', C₂', C₃', C₅', C₆', C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 55,41 (OCH₃); 52,21 (C₄); 49,17 (Ar-CH₂-N); 49,05 (C₁); 17,18 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 2947, 1675, 1607, 1555, 1508, 1472, 1409 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 2-(3,4-dimetoxibencil)-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (85).

Empleando el método general, a partir de **68** (0,50 g, 1,78 mmol) y ácido antranílico (1,00 g, 7,29 mmol), se obtienen 0,25 g (38 %) del compuesto **85** como aceite.



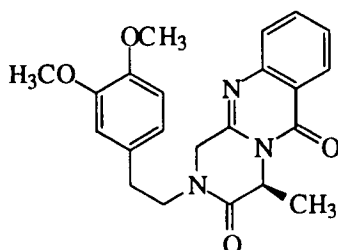
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,70 (t, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₉-H); 7,53 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₁₀-H); 7,44 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₈-H); 6,80 (m, 3H, Ar); 5,50 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 4,82 y 4,42 (sistema AB, 2H, $J = 16,7$ Hz, Ar-CH₂-N); 4,43 y 4,31 (sistema AB, 2H, $J = 16,8$ Hz, C₁-H₂); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 1,57 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,31 (C₃); 159,81 (C₆); 149,32 (C_{3'}); 148,90 (C_{4'}); 147,83 (C_{11a}); 147,01 (C_{10a}); 134,71 217,46, 127,16, 126,77, 120,87, 120,31, 111,06, 111,03 (C₁, C₂, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 55,79 (2 OCH₃); 51,99 (C₄); 49,36 (Ar-CH₂-N); 48,81 (C₁); 16,95 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3334, 2931, 2836, 1674, 1607, 1515, 1141, 1026 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (86).

Empleando el método general, a partir de **69** (0,70 g, 2,18 mmol) y ácido antranílico (0,67 g, 4,87 mmol), se obtienen 0,43 g (51 %) del compuesto **86** como sólido amarillo.



7. Parte experimental.

$[\alpha]^{25}_D = +42.4^\circ$ (c = 0,42, CH₂Cl₂).

P. f., 136-138 °C.

Calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₄ (M = 393):	C - 67,16	H - 5,89	N - 10,68
Encontrado:	C - 66,88	H - 5,91	N - 10,37

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (d, 1H, J = 7,9 Hz, C₇-H); 7,72 (t, 1H, J = 8,3 Hz, C₉-H); 7,55 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₁₀-H); 7,45 (t, 1H, J = 7,1 Hz, C₈-H); 6,71 (s, 3H, Ar); 5,40 (c, 1H, J = 7,2 Hz, C₄-H); 4,37 y 4,12 (sistema AB, 2H, J = 16,7 Hz, C₁-H₂); 4,06 (m, 1H, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,55 (m, 1H, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,99-2,89 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,46 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₄-CH₃) ppm.

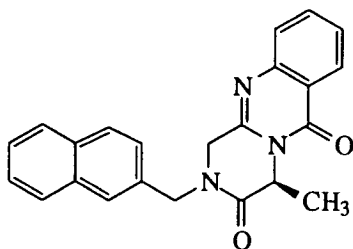
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,15 (C₃); 159,76 (C₆); 149,01 (C_{3'} y C_{4'}); 147,79 (C_{11a}); 147,01 (C_{10a}); 134,67 130,13, 127,12, 126,75, 120,99, 120,34, 111,58, 111,13 (C_{1'}, C_{2'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 55,70 (2 OCH₃); 52,05 (C₄); 50,83 (Ar-CH₂-CH₂-N); 48,35 (C₁); 33,07 (Ar-CH₂-CH₂-N); 16,65 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3090, 2927, 1671, 1607, 1515 cm⁻¹.

MS m/e: 393 (M⁺), 214, 185, 164 (100%), 151, 107, 91, 77.

Obtención de (4S) 4-metil-2-(2-naftilmetil)-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (87).

Empleando el método general, a partir de **70** (0,30 g, 1,03 mmol) y ácido antranílico (0,31 g, 2,29 mmol), se obtienen 0,38 g (46 %) del compuesto **87** como sólido.



$[\alpha]^{25}_D = +35,0^\circ$ (c = 0,12, CH₂Cl₂).

P. f., 140-142 °C.

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

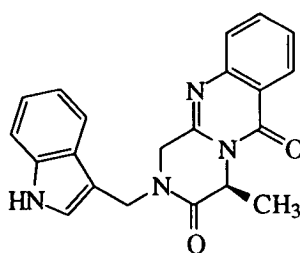
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, 1H, J = 7,9 Hz, C₇-H); 7,83-7,67 (m, 5H, Ar); 7,54-7,36 (m, 5H, Ar); 5,55 (c, 1H, J = 7,2 Hz, C₄-H); 5,02 y 4,69 (sistema AB, 2H, J = 14,4 Hz, Ar-CH₂N); 4,47 y 4,36 (sistema AB, 2H, J = 16,9 Hz, C₁-H₂); 1,60 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,46 (C₃); 159,99 (C₆); 151,14 (C₂); 148,10 (C_{11a}); 147,23 (C_{10a}); 136,35, 134,79, 127,33, 127,25, 126,95, 126,89, 122,41, 122,20, 120,49, 119,73, 118,45, 112,27, 111,38 (C₁, C₂, C₃, C₄, C_{4a}, C₅, C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀); 52,31 (C₄); 51,14 (Ar-CH₂-N); 48,23 (C₁); 16,79 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3052, 2974, 2928, 1674, 1607, 1567, 1488, 1417 cm⁻¹.

Obtención de (4S) 2-(3-indolilmetil)-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (88).

Empleando el método general, a partir de **71** (0,09 g, 0,31 mmol) y ácido antranílico (0,18 g, 1,31 mmol), se obtienen 0,03 g (30 %) del compuesto **88** como sólido amarillo.



[α]_D²⁵ = + 37,7 ° (c = 0,13, CH₂Cl₂).

P.f., 105-107 °C

Calculado para C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₂ (M = 358):	C - 70,39	H - 5,02	N - 15,64
Encontrado:	C - 70,12	H - 4,87	N - 15,25

7. Parte experimental.

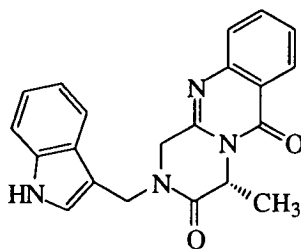
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 8,18 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,75-7,63 (m, 2H, C₄-H, C₉-H); 7,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₀-H); 7,46 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₈-H); 7,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,21-7,09 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 5,53 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 5,22 y 4,62 (sistema AB, 2H, $J = 14,7$ Hz, Ar-CH₂N); 4,39 (s, 2H, C₁-H₂); 1,55 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,19 (C₃); 160,00 (C₆); 148,42 (C_{11a}); 147,25 (C_{10a}); 136,50 (C_{7a'}); 134,85 (C₉); 127,27, 127,01, 126,88, 124,57, 122,95, 120,48, 119,28 (C₂, C_{3a'}, C₄, C₅, C₆, C_{7a'}, C₈, C₉, C₁₀); 111,48 (C₇); 110,06 (C₃); 52,44 (C₄); 48,74 (C₁); 41,09 (Ar-CH₂-N); 17,17 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3304, 1662, 1608, 1569, 1473, 1335, 1251, 773, 745 cm^{-1} .

Obtención de (4R) 2-(3-indolilmetil)-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (89).

Empleando el método general, a partir de **72** (0,09 g, 0,31 mmol) y ácido antranílico (0,18 g, 1,31 mmol), se obtienen 0,04 g (34 %) del compuesto **89** como sólido amarillo.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -36,2^\circ$ ($c = 0,14$, CH_2Cl_2).

P.f., 105-107 $^\circ\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 358$):	C - 70,39	H - 5,02	N - 15,64
Encontrado:	C - 70,03	H - 4,90	N - 15,24

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 8,18 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,75-7,63 (m, 2H, C₄-H, C₉-H); 7,55 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₀-H); 7,46 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₈-H); 7,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,21-7,09 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H);

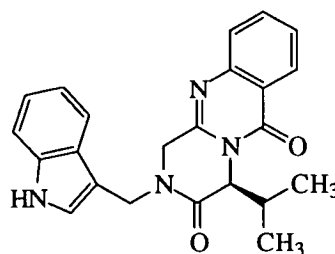
5,53 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 5,22 y 4,62 (sistema AB, 2H, $J = 14,7$ Hz, Ar-CH₂N); 4,40 (s, 2H, C₁-H₂); 1,55 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,19 (C₃); 160,00 (C₆); 148,42 (C_{11a}); 147,25 (C_{10a}); 136,50 (C_{7a}); 134,85 (C₉); 127,27, 127,01, 126,88, 124,57, 122,95, 120,48, 119,28 (C₂, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀) 111,48 (C₇); 110,06 (C₃); 52,44 (C₄); 48,74 (C₁); 41,09 (Ar-CH₂N); 17,17 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3316, 1661, 1607, 1472, 1334, 1166, 745 cm⁻¹.

Obtención de (4S) 2-(3-indolimetil)-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (90).

Empleando el método general, a partir de **73** (0,18 g, 0,63 mmol) y ácido antranílico (0,36 g, 2,62 mmol), se obtienen 0,03 g (16 %) del compuesto **90** como solido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = +23,15$ (c = 0,095, CH₂Cl₂).

P.f., 92-94 °C.

Calculado para C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ (M = 388):	C - 71,13	H - 6,18	N - 14,43
Encontrado:	C - 70,89	H - 6,20	N - 14,46

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 8,22 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,76-7,70 (m, 2H, C₄-H, C₉-H); 7,56 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₀-H); 7,47 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₈-H); 7,39 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,24-7,14 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 5,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₄-H); 5,26 y 4,57 (sistema AB, 2H, $J = 14,6$, Ar-CH₂N); 4,47 y 4,40 (sistema AB, 2H, $J = 17,4$ Hz, C₁-H₂); 2,16 (m, 1H, C₄-CH(CH₃)₂); 1,05 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄-CH(CH₃)₂); 1,02 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

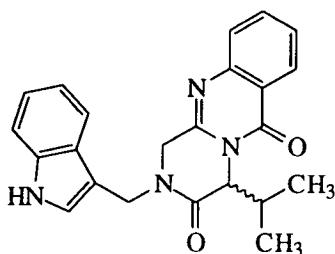
7. Parte experimental.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 165,60 (C_3); 160,00 (C_6); 151,87($\text{C}_{11\text{a}}$); 146,90 ($\text{C}_{10\text{a}}$) 136,53 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 134,84 (C_9); 127,27, 127,23; 126,78, 124,62, 122,88, 120,35, 119,37 (C_2 , $\text{C}_{3\text{a}}$, C_4 , C_5 , C_6 , $\text{C}_{6\text{a}}$, C_7 , C_8 , C_{10}); 112,42 (C_7); 110,23 (C_3); 61,18 (C_4); 49,96 (C_1); 40,95 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 32,11 ($\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,75 ($\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,38 ($\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR(KBr) ν : 3407, 1662, 1607, 1569, 1472, 1336, 1245, 776, 746 cm^{-1} .

Obtención de (\pm) 2-(3-indolilmetil)-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (**91**).

Empleando el método general, a partir de **74** (0,18 g, 0,63 mmol) y ácido antranílico (0,36 g, 2,62 mmol), se obtienen 0,03 g (16 %) del compuesto **91** como solido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = +0,3$ ($c = 0,095$, CH_2Cl_2).

P.f., 92-94 $^\circ\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 388$):	C - 71,13	H - 6,18	N - 14,43
Encontrado:	C - 71,22	H - 5,93	N - 13,81

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,22 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,76-7,71 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,57 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,47 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,38 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,24-7,12 (m, 3H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 5,36 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,27 y 4,57 (sistema AB, 2H, $J = 14,6$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{N}$); 4,47 y 4,40 (sistema AB, 2H, $J = 17,4$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}_2$); 2,17(m, 1H, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,05 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,02 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

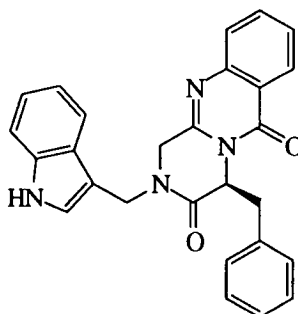
^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 165,38 (C_3); 160,25 (C_6); 151,87($\text{C}_{11\text{a}}$); 146,90 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 136,53 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 134,62 (C_9); 127,27, 127,23; 126,78, 124,62, 122,88, 120,35, 119,37

(C_{2'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a'}, C₇, C₈, C₁₀); 112,42 (C_{7'}); 110,23 (C_{3'}); 61,18 (C₄); 49,96 (C₁); 40,95 (Ar-CH₂-N); 32,11 (C₄-CH(CH₃)₂); 19,75 (C₄-CH(CH₃)₂); 18,38 (C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

IR (KBr)v: 3407, 1662, 1607, 1569, 1472, 1336, 1245, 776, 746 cm⁻¹.

Obtención de (4S) 4-bencil-2-(3-indolilmetil)-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (92).

Empleando el método general, a partir del iminoéter del compuesto **55** (1,00 g, 2,76 mmol) y ácido antranílico (2,00 g, 14,59 mmol), se obtienen 0,45 g (35 %) del compuesto **92** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +234,6^\circ$ (c = 0,36, CH₂Cl₂).

Calculado para C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₂ (M = 434):	C - 74,64	H - 5,10	N - 12,89
Encontrado:	C - 74,79	H - 5,52	N - 13,21

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,38 (s ancho, 1H, indol-NH); 8,31 (d, 1H, J = 7,7 Hz, C₇-H); 7,80-7,72 (m, 2H, C_{4'}-H, C₉-H); 7,54 (d, 1H, J = 7,9 Hz, C₁₀-H); 7,45 (t, 1H, J = 8,1 Hz, C₈-H); 7,38 (d, 1H, J = 7,9 Hz, C_{7'}-H); 7,27-7,11 (m, 3H, C_{2'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H); 6,92 (m, 1H, Ar); 6,62 (m, 4H, Ar); 5,64 (t, 1H, J = 3,5 Hz, C₄-H); 4,81 y 4,58 (sistema AB, 2H, J = 14,5 Hz, Ar-CH₂N); 3,86 y 2,52 (sistema AB, 2H, J = 17,1 Hz, C₁-H₂); 3,43 (m, 2H, C₄-CH₂-Ph) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 165,59 (C₃); 160,20 (C₆); 151,05 (C_{11a}); 148,96 (C_{10a}); 147,09 (C_{1''}); 136,20 (C_{7a}); 134,83 (C₉); 134,47, 129,58, 128,37, 127,48, 127,27, 126,99, 124,73, 122,70, 120,05, 119,57 (C_{2'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a'}, C₇, C₈, C₁₀, Ph);

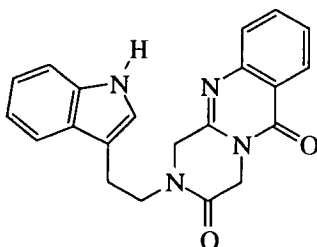
7. Parte experimental.

112,42 (C_{7'}); 110,23 (C_{3'}); 57,01 (C_{4'}); 48,52 (C_{1'}); 40,95 (Ar-CH₂-N); 37,11 (C₄-CH₂-Ph) ppm.

IR (KBr)v: 3407, 1662, 1607, 1569, 1472, 1336, 1245, 776, 746 cm⁻¹.

Obtención de 2-[2-(3-indolil)etil]-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (93).

Empleando el método general, a partir de 75 (1,00 g, 3,50 mmol) y ácido antranílico (1,07 g, 7,82 mmol) se obtienen 0,19 g (15 %) del compuesto 93 como sólido amarillo.



P.f., >230 °C.

Calculado para C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ (M = 360):	C - 69,98	H - 5,59	N - 15,55
Encontrado:	C - 69,69	H - 5,40	N - 15,13

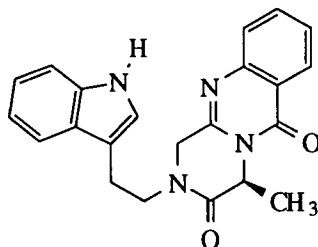
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,83 (s ancho, 1H, NH indol); 8,12 (d, 1H, J = 7,8 Hz, C₇-H); 7,83 (m, 1H, J = 8,1 Hz, C₉-H); 7,55-6,93 (m, 7H, C₈-H, C₁₀-H, C₂-H, C₄-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H); 4,59 (s, 4H, C₄-H₂, C₁-H₂); 3,71 (t, 2H, J = 7,3 Hz, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,96 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ar-CH₂-CH₂-N) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ: 163,92 (C₃); 159,90 (C₆); 149,87 (C_{11a}); 147,06 (C_{10a}); 136,14 (C_{7a'}); 134,62 (C_{4a'}), 127,04, 126,71, 126,12, 122,88, 120,87, 119,69, 118,12, 111,30, 110,79 (C_{2'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀); 50,14 (C₄); 46,27 (Ar-CH₂-CH₂-N); 44,89 (C₁); 22,73 (Ar-CH₂-CH₂-N) ppm.

IR(KBr) v: 3325, 3051, 2916, 1679, 1660, 1607 cm⁻¹.

Obtención de (4S) 2-[2-(3-indolil)etil]-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (94).

Empleando el método general, a partir de **76** (1,00 g, 3,32 mmol) y ácido antranílico (1,02 g, 7,46 mmol) se obtienen 0,68 g (65 %) del compuesto **94** como sólido amarillo.



$[\alpha]^{25}_D = +24,0^\circ$ (c = 0,30, CH₂Cl₂).

P.f., >230 °C.

Calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ (M = 374):	C - 70,57	H - 5,92	N - 14,96
Encontrado:	C - 70,71	H - 5,87	N - 14,59

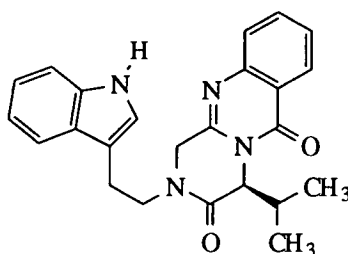
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 8,01 (s ancho, 1H, NH indo); 7,70 (t, 1H, J = 8,2 Hz, C₉-H); 7,55 (m, 3H, C₈-H, C₁₀-H, C₄-H); 7,29 (s 1H, C₂-H); 7,22-7,09 (m, 3H, C₅-H, C₆-H, C₇-H); 5,40 (c, 1H, J = 7,2 Hz, C₄-H); 4,38 y 4,12 (sistema AB, 2H, J = 16,7 Hz, C₁-H₂); 4,00 (m, 1H, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,70 (m, 1H, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,18-3,08 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 1,45 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,35 (C₃); 159,99 (C₆); 148,83 (C_{11a}); 147,25 (C_{10a}); 138,02 (C_{7a}); 134,80 (C_{4a}); 128,93, 128,91, 127,33, 127,05, 126,97, 120,40 (C₂, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀); 52,30 (C₄); 51,11 (Ar-CH₂-CH₂-N); 48,67 (C₁); 33,69 (Ar-CH₂-CH₂-N); 16,87 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3331, 3071, 2927, 2930, 1679, 1605, 1489 cm⁻¹.

Obtención de (4S) 2-[2-(3-indolil)etil]-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (95).

Empleando el método general, a partir de **77** (1,00 g, 3,25 mmol) y ácido antranílico (1,02 g, 7,46 mmol) se obtienen 0,78 g (80 %) del compuesto **95** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = +32,8^\circ$ (c = 0,29, CH₂Cl₂).

Calculado para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₂ (M = 402):	C - 71,63	H - 5,97	N - 13,93
Encontrado:	C - 71,59	H - 5,77	N - 13,58

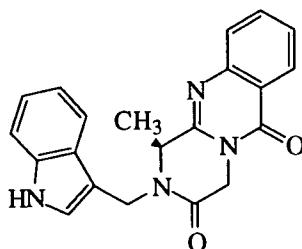
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,23 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 8,17 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,72 (t, 1H, J = 6,9 Hz, C₉-H); 7,55-6,65 (m, 7H, C₂-H, C₄-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H, C₈-H, C₁₀-H); 5,22 (d, 1H, J = 8,6 Hz, C₄-H); 4,53 y 4,09 (sistema AB, 2H, J = 17,0 Hz, C₁-H₂); 4,00 (m, 1H, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,70 (m, 1H, Ar-CH₂-CH₂-N); 3,14-3,06 (m, 2H, Ar-CH₂-CH₂-N); 2,09 (m, 1H, C₄-CH(CH₃)₂); 1,01 (d, 3H, J = 6,7 Hz, C₄-CH(CH₃)₂); 0,91 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 165,76 (C₃); 160,40 (C₆); 148,55 (C_{11a}); 146,89 (C_{10a}); 136,15 (C_{7a'}); 134,56 (C_{4a'}), 129,18, 127,08, 127,03, 127,00, 126,61, 122,11, 120,18, 119,44 (C₂, C_{3a'}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀); 61,02 (C₄); 51,33 (Ar-CH₂-CH₂-N); 47,88 (C₁); 31,35 (Ar-CH₂-CH₂-N); 23,20 (CH(CH₃)₂); 19,73 (CH(CH₃)₂); 18,89 (CH(CH₃)₂) ppm.

IR(KBr) v: 3330, 3069, 2925, 2930, 1681, 1608, 1489 cm⁻¹.

Obtención de (1S) 2-(3-indolilmetil)-1-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (96).

Empleando el método general, a partir del iminoéter sin purificar del compuesto **60** (0,10g, 0,40 mmol) y ácido antranílico (0,20 g, 1,45 mmol) se obtienen 0,02 g (16 %) del compuesto **96** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_D = -11,3^\circ$ ($c = 0,20$, CH_2Cl_2).

P.f., 107-109°C.

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 358$):	C - 70,39	H - 5,02	N - 15,64
Encontrado:	C - 69,89	H - 5,30	N - 15,46

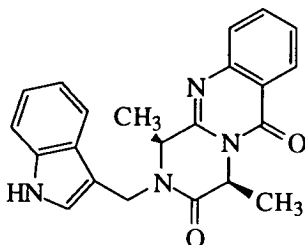
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₇-H); 8,19 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,74-7,68 (m, 2H, C₄-H, C₉-H); 7,51 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₁₀-H); 7,45 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₈-H); 7,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,24-7,09 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 5,36 y 4,12 (sistema AB, 2H, $J = 18,3$ Hz, Ar-CH₂N); 5,26 y 4,59 (sistema AB, 2H, $J = 14,8$ Hz, C₄-H₂); 4,65 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₁-H); 1,45 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₁-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 165,51 (C₃); 160,39 (C₆); 151,94 (C_{11a}); 146,90 (C_{10a}); 136,33 (C_{7a}); 134,71 (C₉); 127,27, 126,83; 126,81, 124,39, 122,78, 120,34, 119,14 (C₂, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀); 112,47 (C₇); 110,25 (C₃); 55,60 (C₁); 44,58 (C₄); 39,10 (Ar-CH₂-N); 19,18 (C₁-CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3350, 1656, 1598, 1568, 1477, 1170, 778, 749 cm^{-1} .

Obtención de (1*S*,4*S*) 2-(3-indolilmetil)-1,4-dimetil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]-quinazolina-3,6-diona (97) .

Empleando el método general, a partir del iminoéter sin purificar del compuesto **61** (0,10 g, 0,35 mmol) y ácido antranílico (0,20 g, 1,45 mmol) se obtienen 0,02 g (16 %) del compuesto **97** como sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = -7,35^\circ$ ($c = 0,34$, CH_2Cl_2).

P.f., 120-122 °C.

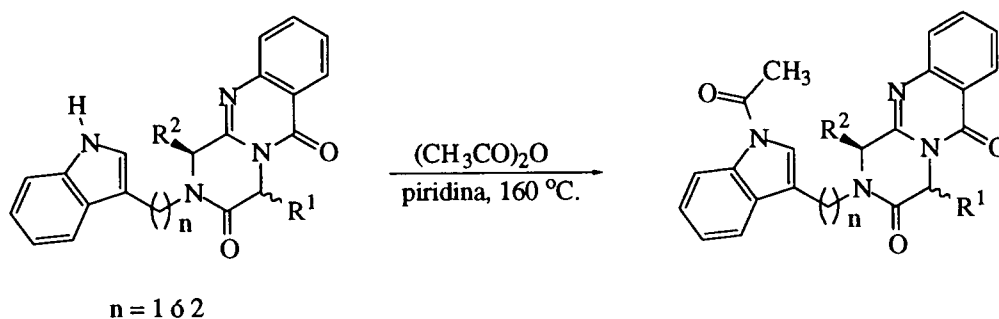
Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 372$):	C - 70,96	H - 5,37	N - 15,05
Encontrado:	C - 70,86	H - 5,59	N - 14,87

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₇-H); 8,19 (s ancho, 1H, indol-NH); 7,74-7,68 (m, 2H, C₄-H, C₉-H); 7,51 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₁₀-H); 7,45 (t, 1H, $J = 8,1$ Hz, C₈-H); 7,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,24-7,09 (m, 3H, C₂-H, C₅-H, C₆-H); 5,31 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 5,56 y 4,37 (sistema AB, 2H, $J = 14,9$ Hz, Ar-CH₂N); 4,67 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₁-H); 1,78 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄-CH₃); 1,68 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₁-CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 165,58 (C₃); 159,58 (C₆); 152,12 (C_{11a}); 146,90 (C_{10a}); 136,32 (C_{7a}); 134,65 (C₉); 127,76, 126,56; 126,44, 126,02, 125,89, 121,37, 119,76, 118,94, 118,52 (C₂', C_{3a}', C₄', C₅', C₆', C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀); 111,56 (C₇'); 108,75 (C₃'); 54,04 (C₁); 51,74 (C₄); 37,90 (Ar-CH₂-N); 20,95 (C₄-CH₃); 18,41 (C₁-CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3418, 1662, 1609, 1473, 1165, 775, 749 cm^{-1} .

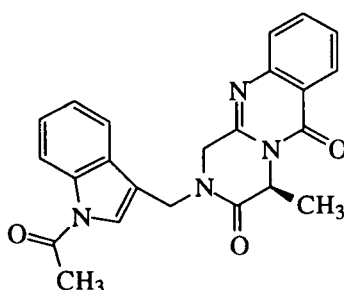
7.6. SÍNTESIS DE 2[(1-ACETIL-3-INDOLIL)ALQUIL]-4-ALQUIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA.



Una disolución de los indolilalquilderivados correspondientes en 25 ml de anhídrido acético y 0,5 ml de piridina, se calienta a 160 °C durante 4 horas. La evaporación del disolvente deja un residuo que se cromatografía en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/metanol, aislando los acetil derivados.

Obtención de (4*S*) 2-(1-acetil-3-indolilmetil)-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (98).

Siguiendo el método general, a partir de **88** (0,20 g, 0,55 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,17 g (76 %) de **98** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = + 37,8^\circ$ ($c = 0,14$, CCl_3).

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ ($M = 400$):	C - 69,00	H - 5,00	N - 14,00
Encontrado:	C - 68,65	H - 5,37	N - 13,70

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,39 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,24 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,74-7,24 (m, 7 H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 5,53 (c,

7. Parte experimental.

^1H , $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,11 y 4,60 (sistema AB, 2H, $J = 14,7$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{N}$); 4,30 (s, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$); 2,63 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 1,54 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

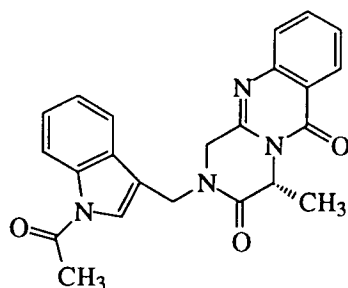
^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,38 (CO-CH_3); 167,59 (C_3); 159,95 (C_6); 147,76 (C_{11a}); 147,14 (C_{10a}); 136,95 (C_{7a}); 134,97 (C_9); 127,47, 127,06, 126,95, 123,77, 123,02, 120,45, 118,61, 118,48 (C_2 , C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_{6a} , C_7 , C_8 , C_{10}); 52,30 (C_4); 50,98 (C_1); 46,97 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 23,15 (CO-CH_3); 16,75 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) ν : 2933, 1671, 1607, 1569, 1472, 1336, 1245, 776, 746 cm^{-1} .

MS m/e 400 (M^+), 358, 280, 229, 130 (100%), 102, 60.

Obtención de (4R) 2-(1-acetil-3-indolilmetil)-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (99).

Siguiendo el método general, a partir de **89** (0,20 g, 0,55 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,16 g (75 %) de **99** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = -36,3^\circ$ ($c = 0,14$, CCl_3).

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ ($M = 400$):	C - 69,00	H - 5,00	N - 14,00
Encontrado:	C - 68,76	H - 5,46	N - 13,82

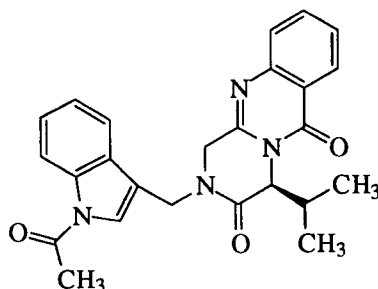
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,33 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,17 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,70-7,08 (m, 7 H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 5,51 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,06 y 4,58 (sistema AB, 2H, $J = 14,6$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 4,42 (s, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$); 2,59 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 1,51 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,47 ($\underline{\text{CO}}\text{-CH}_3$); 166,45 (C_3); 159,97 (C_6); 147,88 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,22 ($\text{C}_{10\text{a}}$) 136,15 ($\text{C}_{7\text{a}'}$); 134,97 (C_9); 127,45, 127,04, 126,92, 126,15, 125,23, 124,29, 119,88, 119,36 (C_2' , C_3' , $\text{C}_{3\text{a}'}$, C_4' , C_5' , C_6' , C_7' , $\text{C}_{6\text{a}}$, C_7 , C_8 , C_{10}); 52,31 (C_4); 48,95 (C_1); 40,68 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 24,14 (CO-CH_3); 17,17 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr)v: 2977, 2932, 1670, 754 cm^{-1} .

Obtención de (4S) 2-(1-acetil-3-indolilmetil)-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (100).

Siguiendo el método general, a partir de **90** (0,20 g, 0,51 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,15 g (69 %) de **100** como aceite.



Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (M = 428):	C - 70,09	H - 5,60	N - 13,08
Encontrado:	C - 69,59	H - 5,39	N - 12,89

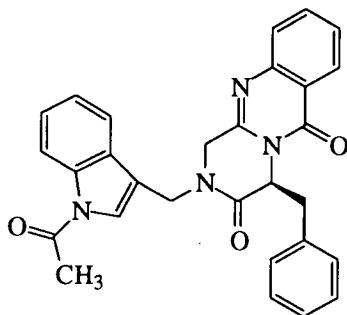
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,43 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_{7'}\text{-H}$); 8,22 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_{7'}\text{-H}$), 7,76-7,20 (m, 7 H, $\text{C}_4'\text{-H}$, $\text{C}_5'\text{-H}$, $\text{C}_6'\text{-H}$, $\text{C}_7'\text{-H}$, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_9\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 5,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,22 y 5,17, 4,58 y 4,36 (2 sistemas AB, 4H, $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ y $\text{C}_1\text{-H}_2$); 2,66 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2,20 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,05, 1,03 (2 d, 6H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR (KBr)v: 2990, 2922, 1729, 1672, 1609, 743 cm^{-1} .

MS m/e 428 (M^+), 327, 285, 268, 130 (100%), 191, 83.

Obtención de (4S)-2-(1-acetil-3-indolilmetil)-4-bencil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (101).

Siguiendo el método general, a partir de **92** (0,50 g, 1,15 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,27 g (50 %) de **101** como aceite.



Calculado para C ₂₉ H ₂₄ N ₄ O ₃ (M = 476):	C - 73,10	H - 5,04	N - 11,76
Encontrado:	C - 72,73	H - 5,36	N - 11,65

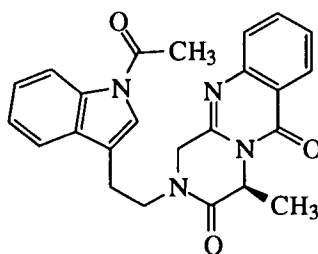
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 8,32 (d, 1H, J = 8,6 Hz, C₇-H); 7,76-7,24 (m, 7 H, C₂-H, C₄-H, C₅-H, C₆-H, C₈-H, C₉-H, C₁₀-H); 6,99 (t, 1H, J = 7,0 Hz, C₁-H (Ph)); 6,67-6,59 (m, 4H, Ph); 5,66 (t, 1H, J = 5,8 Hz, C₄-H); 4,72 y 4,55 (sistema AB, 2H, J = 14,5 Hz, Ar-CH₂-N); 3,84 y 2,54 (sistema AB, 2H, J = 16,8 Hz, C₁-H); 3,49-3,39 (m, 2H, C₄-CH₂-Ph); 2,56 (s, 3H, CH₃CO) ppm.

IR (KBr)v: 2992, 2925, 1730, 1680, 1608, 743 cm⁻¹.

MS m/e 476 (M⁺), 385, 317, 305, 231, 187, 160, 130 (100%), 77.

Obtención de (4S) 2-[2-(1-acetil-3-indolil)-etil]-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (102).

Siguiendo el método general, a partir de **94** (0,20 g, 0,54 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,12 g (55 %) de **102** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = + 16,0^\circ$ ($c = 0,25$, CHCl_3)

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ ($M = 414$):	C - 69,55	H - 5,35	N - 13,52
Encontrado:	C - 69,10	H - 5,55	N - 13,06

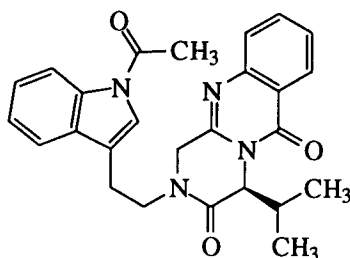
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,74 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,55-7,45 (m, 2H, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,30-7,20 (m, 4H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 5,46 (c, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 4,51 y 4,14 (sistema AB, 2H, $J = 16,5$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}_2$); 3,93-3,83 (m, 2H, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,06 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,46 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 1,51 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,38 (COCH_3); 167,69 (C_3); 159,95 (C_6); 147,76 (C_{11a}); 147,14 (C_{10a}); 138,02 (C_{7a}); 134,95 (C_{4a}); 128,93, 127,45, 127,33, 127,06, 125,72, 123,72, 123,02, 120,55, 118,61, 118,48 (C_2 , C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_{6a} , C_7 , C_8 , C_{10}); 52,30 (C_4); 51,98 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 46,97 (C_1); 23,69 ($\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 23,17 (COCH_3); 16,87 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

IR (KBr)v : 3112, 3050, 2984, 2930, 1673, 1607, 1568 cm^{-1} .

MS m/e 414 (M^+), 414, 373, 185, 143 (100%), 115, 103, 77.

Obtención de (4S) 2-[2-(1-acetil-3-indolil)-etil]-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (103).

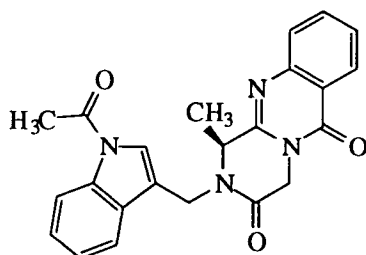


$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,74 (t, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$, $J = 8,4$ Hz); 7,52-7,18 (m, 2H, $\text{C}_8\text{-H}$, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,25-7,15 (m, 4H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 5,24 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 4,61 y 4,10 (sistema AB, 2H, $\text{C}_1\text{-H}_2$, $J = 16,8$ Hz); 3,88 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,06 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, $\text{Ar-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$); 2,20 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,03 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,96 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm

IR (KBr)v : 3112, 3050, 2984, 2930, 1673, 1607, 1568 cm^{-1} .

Obtención de (1S) 2-(1-acetil-3-indolilmetil)-1-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (104).

Siguiendo el método general, a partir de **96** (0,20 g, 0,55 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,16 g (72 %) de **104** como aceite.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +13,3^{\circ}$ ($c = 0,11$, CHCl_3)

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ ($M = 400$):	C - 69,00	H - 5,00	N - 14,00
Encontrado:	C - 68,73	H - 5,27	N - 13,74

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,38 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,24 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,73 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,60 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,55-7,24 (m,

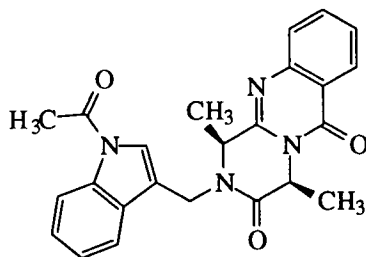
H, C_{2'}-H, C_{4'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H, C₈-H); 5,39 y 4,24 (sistema AB, 2H, $J = 18,3$ Hz, Ar-CH₂-N); 5,21 y 4,52 (sistema AB, 2H, $J = 19,7$ Hz, C₄-H₂); 4,65 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, C₁-H); 2,64 (s, 3H, CH₃-CO); 1,54-1,48 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, C₁-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,46 (CO-CH₃); 163,01 (C₃); 152,05 (C₆); 148,32 (C_{11a}); 147,22 (C_{10a}); 134,85 (C_{7a'}); 127,34, 126,93, 126,85, 125,95, 125,02, 124,14, 120,00, 119,17, 116,72 (C_{2'}, C_{3'}, C_{3a'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{6a'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{9'}, C_{10'}); 56,09 (C₄); 44,50 (C₁); 38,78 (Ar-CH₂-N); 24,05 (CO-CH₃); 19,20 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3445, 2980, 2927, 1673, 1609, 755 cm⁻¹.

Obtención de (1S,4S) 2-(1-acetil-3-indolilmetil)-1,4-dimetil-2,4-dihidro-1H-pirazino-[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (105).

Siguiendo el método general, a partir de **97** (0,20 g, 0,53 mmol) en anhídrido acético y piridina, se obtienen 0,17 g (74 %) de **105** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = -5.7^\circ$ (c = 0,07, CHCl₃)

Calculado para C₂₄H₂₂N₄O₃ (M = 414): C - 69,55 H - 5,35 N - 13,52

Encontrado: C - 69,63 H - 5,42 N - 13,28

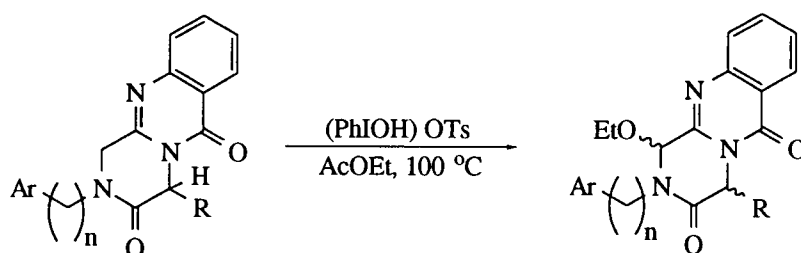
¹H-RMN: (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C_{7'}-H); 8,24 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₇-H); 7,73-7,10 (m, 7 H, C_{2'}-H, C_{4'}-H, C_{5'}-H, C_{6'}-H, C₈-H, C₉-H, C₁₀-H); 5,54-3,64 (m, 4H, indol-CH₂-N, C₄-H, C₁-H); 2,63 (s, 3H, CH₃-CO); 1,74-1,56 (m, 6H, C₄-CH₃, C₁-CH₃) ppm.

IR (KBr)v: 3401, 2984, 2933, 1662, 1604, 750 cm⁻¹.

7.7. OBTENCIÓN DE DERIVADOS ACÍCLICOS PRECURSORES DE ESPECIES DE ACILIMINIO.

7.7.1. Reacciones de oxidación con hidroxitolosilobenceno en acetato de etilo.

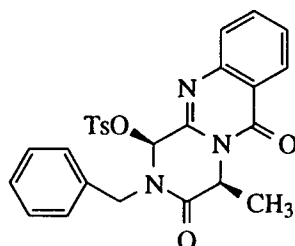
Método general:



A una suspensión de derivado de pirazinoquinazolinadiona en acetato de etilo, se le adiciona hidroxitolosilobenceno (PhIOH)OTs y la mezcla se calienta a reflujo durante 8-18 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un residuo que corresponde al 1-etoxiderivado, restos del tosiloxiderivado y restos del agente de tosilación. La cromatografía de este residuo en columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente permite aislar el 1-etoxiderivado como un aceite.

Obtención de (1*S*,4*S*) 2-(bencil)-4-metil-1-tosiloxi-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (**106**).

Siguiendo el método general, a partir de **78** (0,20 g, 0,62 mmol) e hidroxitolosilobenceno (0,25 g, 0,62 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 8 horas, se obtienen por filtración 0,05 g (15 %) de **106** como un sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25} = +7,0^\circ$ ($c = 0,20$, CH_2Cl_2).

P.f., 185-187 °C.

Calculado para $C_{26}H_{23}N_3O_5S_1$ (M = 489): C - 63,67 H - 4,50 N - 8,58 S - 6,54
 Encontrado: C - 63,05 H - 5,00 N - 8,13 S - 6,10

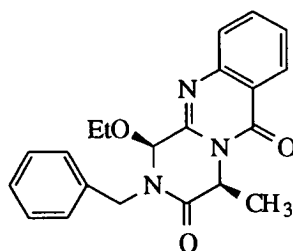
1H -RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,15 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,85 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, C₉-H); 7,67-7,50 (m, 2H, C₈-H, C₁₀-H); 7,45 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C₂'-H y C₆'-H); 7,32-7,25 (m, 5H, Ph); 7,10 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, C₃'-H y C₅'-H); 5,55 (s, 1H, C₁-H); 5,12 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 5,15 y 4,28 (sistema AB, 2H, $J = 15,2$ Hz, Ph-CH₂-N); 2,29 (s, 3H, Ar-CH₃); 1,68 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, DMSO- d_6) δ : 168,76 (C₃); 159,37 (C₆); 149,57 (C_{11a}); 146,89 (C_{10a}); 137,70, 136,42, 134,78, 128,48, 128,05, 127,72, 127,34, 127,04, 126,13, 120,27 (Ph, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀, C₁'', C₂'', C₃'', C₄'', C₅'', C₆''); 79,19 (C₁); 52,15 (C₄); 46,53 (Ph-CH₂-N); 20,73 (CH₃-Ar); 18,73 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3063, 1724, 1686, 1664, 1608, 1474, 1453, 1406, 1244, 1166, 1006 cm^{-1} .

Obtención de (1S,4S) 2-bencil-1-etoxi-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (107).

Siguiendo el método general, a partir de **78** (0,20 g, 0,62 mmol) e hidroxitosiloxiido benceno (0,25 g, 0,62 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 8 horas, se obtienen 0,14 g (65 %) de **107** como aceite.



Calculado para $C_{21}H_{21}N_3O_3$ (M = 365): C - 69,42 H - 4,97 N - 11,57
 Encontrado: C - 69,57 H - 5,24 N - 11,29

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,74-7,04 (m, 10H, Ar); 5,40 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₄-H); 5,23, 4,32 (sistema AB, 2H, $J = 14,9$ Hz, Ph-CH₂-N);

7. Parte experimental.

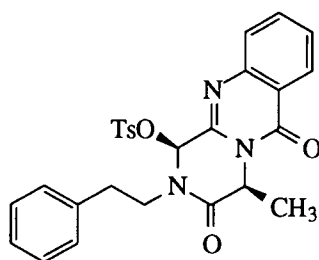
5,20 (s, 1H, C₁-H); 3,68 (m, 2H, OCH₂CH₃); 1,80 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, C₄-CH₃); 1,13 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,00 (C₃); 160,00 (C₆); 146,91 (C_{11a}); 146,80 (C_{10a}); 135,40, 134,54, 128,80, 128,61, 127,97, 127,58, 127,40, 126,71 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 85,68 (C₁); 64,98 (OCH₂CH₃); 52,71 (C₄); 48,18 (Ph-CH₂-N); 19,19 (C₄-CH₃); 14,82 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3060, 1725, 1668, 1597, 1495 cm⁻¹.

Obtención de (1*S*,4*S*) 2-fenetil-4-metil-1-tosiloxi-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (108).

Siguiendo el método general, a partir de **80** (0,20 g, 0,60 mmol) e hidroxitosiloxiiodo benceno (0,25 g, 0,62 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 8 horas, se obtienen por filtración 0,01 g (5 %) de **108** como sólido blanco.



P.f., 170-172 °C.

Calculado para C₂₇H₂₅N₃O₅S₁ (M = 503): C - 64,44 H - 4,97 N - 8,34 S - 6,36

Encontrado: C - 67,17 H - 5,13 N - 7,75 S - 6,00

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,30 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, C₇-H); 7,97 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz, C₉-H); 7,89 (d, 1H, *J* = 7,1 Hz, C₁₀-H); 7,74 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, C₂'-H y C₆'-H); 7,69-7,60 (m, 2H, Ar); 7,36-7,14 (m, 6H, Ph); 6,20 (s, 1H, C₁-H); 5,03 (c, 1H, *J* = 7,1 Hz, C₄-H); 4,10-3,90 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,89 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,32 (s, 3H, Ar-CH₃); 1,77 (d, 3H, *J* = 7,1 Hz, C₄-CH₃) ppm.

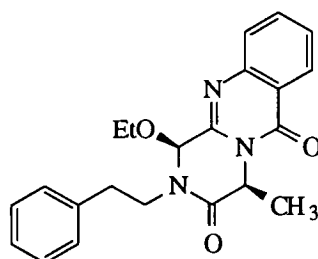
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,91 (C₃); 157,00 (C₆); 141,35 (C_{11a}); 137,73, 137,51, 136,58, 130,08, 129,22, 128,95, 128,28, 126,83, 126,06 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅,

C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀, C_{10a}, C₁₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆; 76,61 (C₁); 53,79 (C₄); 47,48 (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,97 (Ph-CH₂-CH₂-N); 31,06 (Ar-CH₃); 19,36 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3022, 2946, 1715, 1667, 1645 cm⁻¹.

Obtención de (1S,4S) 1-etoxi-2-fenetil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (109).

Siguiendo el método general, a partir de **80** (0,20 g, 0,60 mmol) e hidroxitosiloxiido benceno (0,25 g, 0,62 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 8 horas, se obtienen 0,17 g (80 %) de **109** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = +70^\circ$ (c = 0,12, CH₂Cl₂).

Calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ (M = 377):	C - 70,02	H - 6,10	N - 11,14
Encontrado:	C - 69,87	H - 6,30	N - 10,83

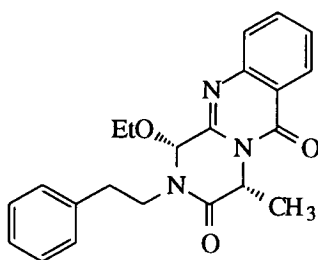
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 8,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,80 (t, 1H, J = 8,4 Hz, C₉-H); 7,61 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₁₀-H); 7,51 (t, 1H, J = 8,0 Hz, C₈-H); 7,25-7,05 (m, 5H, Ph); 5,33 (c, 1H, J = 7,1 Hz, C₄-H); 5,13 (s, 1H, C₁-H); 4,15-4,05 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,68 (c, 2H, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 3,52-3,42 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,95 (t, 2H, J = 7,5 Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,77 (d, 3H, J = 7,1 Hz, C₄-CH₃); 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 169,44 (C₃); 160,21 (C₆); 147,16 (C_{11a}); 146,98 (C_{10a}); 138,19, 134,77, 128,82, 128,75, 127,79, 127,62, 126,93, 126,80, 120,97 (Ph, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 87,90 (C₁); 64,88 (OCH₂CH₃); 53,08 (C₄); 48,57 (Ph-CH₂-CH₂-N); 34,67 (Ph-CH₂-CH₂-N); 19,19 (C₄-CH₃); 15,12 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3062, 1723, 1668, 1597, 1495 cm⁻¹.

Obtención de (1*R*,4*R*) 1-etoxi-2-fenetil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (110).

Siguiendo el método general, a partir de **81** (0,20 g, 0,60 mmol) e hidroxitosiloxiido benceno (0,25 g, 0,62 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,13 g (60 %) de **110** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = -69,5^\circ$ ($c = 0,12$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 377$):	C - 70,02	H - 6,10	N - 11,14
Encontrado:	C - 69,78	H - 6,19	N - 11,02

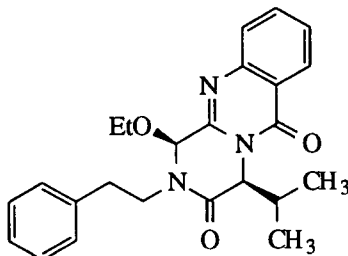
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,79 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, C₉-H); 7,60 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₀-H); 7,53 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₈-H); 7,25-7,05 (m, 5H, Ph); 5,32 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 5,13 (s, 1H, C₁-H); 4,15-4,05 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,68 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz, OCH₂CH₃); 3,52-3,42 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,93 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,76 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄-CH₃); 1,18 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,44 (C₃); 160,00 (C₆); 147,29 (C_{11a}); 146,98 (C_{10a}); 138,19, 134,77, 128,82, 128,75, 127,79, 127,62, 126,93, 126,80, 120,97 (Ph, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 87,90 (C₁); 64,84 (OCH₂CH₃); 53,00 (C₄); 48,50 (Ph-CH₂-CH₂-N); 34,96 (Ph-CH₂-CH₂-N); 19,11 (C₄-CH₃); 15,09 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3062, 2977, 2935, 1648, 1609, 1569, 1471 cm^{-1} .

Obtención de (1*S*,4*S*) 1-etoxi-2-fenetil-4-isopropil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]-quinazolina-3,6-diona (111).

Siguiendo el método general, a partir de **82** (0,20 g, 0,57 mmol) e hidroxitosiloxiiodo benceno (0,22 g, 0,60 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,15 g (70 %) de **111** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = +18,4^\circ$ ($c = 0,70$, CHCl_3).

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 405$):	C - 71,11	H - 6,66	N - 10,37
Encontrado:	C - 70,87	H - 6,82	N - 10,00

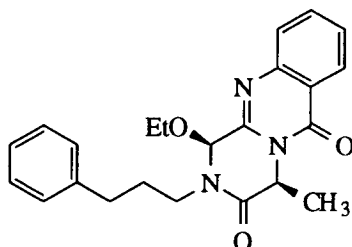
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,73 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,65 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,51 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,25-7,05 (m, 5H, Ph); 5,14 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,12 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 4,06-3,95 (m, 1H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,72 (c, 2H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3); 3,57-3,47 (m, 1H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,99-2,89 (m, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,54 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,21-1,14 (m, 6H, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3); 0,82 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,14 (C_3); 160,00 (C_6); 147,29 (C_{11a}); 146,98 (C_{10a}); 138,16, 137,56, 134,78, 130,34, 130,24, 128,85, 127,80, 127,56, 127,32, 127,00, 126,74 (Ph, C_{6a} , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 88,40 (C_1); 64,91 (OCH_2CH_3); 61,40 (C_4); 48,89 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 34,53 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 34,53 ($\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,28 ($\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,82 ($\text{C}_4\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 15,16 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 2930, 1685, 1608, 1470, 1411, 1328, 1059 cm^{-1} .

Obtención de (1S,4S)-2-(3-fenilpropil)-1-etoxi-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (112).

Siguiendo el método general, a partir de **83** (0,06 g, 0,17 mmol) e hidroxitosiloxiido benceno (0,07 g, 0,17 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,03 g (48 %) de **112** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +47,5^\circ$ (c = 0,18, CH₂Cl₂).

Calculado para C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ (M = 391):	C - 70,58	H - 6,39	N - 10,74
Encontrado:	C - 70,77	H - 5,84	N - 11,19

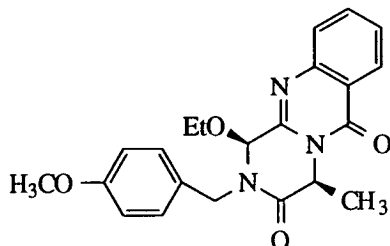
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,80 (m, 2H, C₉-H y C₁₀-H); 7,53 (t, 1H, J = 7,0 Hz, C₈-H); 7,23-7,00 (m, 5H, Ph); 5,20 (c, 1H, J = 7,2 Hz, C₄-H); 5,19 (s, 1H, C₁-H); 3,95-3,85 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 3,69 (c, 2H, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃); 3,40-3,30 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,66-2,56 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,05-1,96 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,76 (d, 3H, J = 7,2 Hz, C₄-CH₃); 1,18 (t, 3H, J = 7,0 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,44 (C₃); 167,15 (C₆); 147,23 (C_{11a}); 146,99 (C_{10a}); 140,89, 134,89, 128,54, 128,26, 127,37, 126,99, 126,21, 120,66 (C_{1'}, C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 87,00 (C₁); 64,76 (OCH₂CH₃); 52,87 (C₄); 45,72 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 33,09 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 29,28 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 19,02 (C₄-CH₃); 14,94 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 2930, 1685, 1608, 1470 cm⁻¹.

Obtención de (1*S*,4*S*) 1-etoxi-4-metil-2-(4-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (113).

Siguiendo el método general, a partir de **84** (0,12 g, 0,34 mmol) e hidroxitosiloxiiodo benceno (0,14 g, 0,35 mmol) en 20 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,09 g (66 %) de **113** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = + 18,3^\circ$ ($c = 0,48$, CHCl_3).

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M = 393$):	C - 67,17	H - 5,85	N - 10,68
Encontrado:	C - 66,89	H - 5,79	N - 10,98

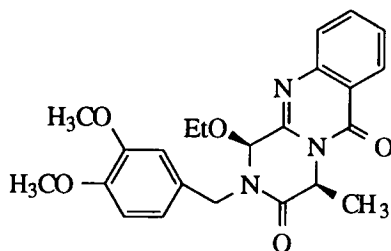
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 7,74-7,46 (m, 3H, Ar); 7,08 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, C₂'-H y C₆'-H); 6,84 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz, C₃'-H y C₅'-H); 5,38 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₄-H); 5,18 (s, 1H, C₁-H); 5,19 y 4,25 (sistema AB, 2H, $J = 14,7$ Hz, Ar-CH₂-N); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,74-3,64 (m, 2H, OCH₂CH₃); 1,79 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄-CH₃); 1,18 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,42 (C₃); 159,95 (C₆); 159,30 (C₄); 146,97 (C_{11a}); 146,71 (C_{10a}); 137,30 (C₁); 134,53, 130,12, 129,86, 127,56, 127,26, 126,67, 120,76, 114,14 (C₁', C₂', C₃', C₄', C₅', C₆', C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 85,31 (C₁); 64,91 (OCH₂CH₃); 55,16 (OCH₃); 52,70 (C₄); 47,62 (Ph-CH₂-N); 19,17 (C₄-CH₃); 14,86 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 2979,2938, 1740, 1684, 1610, 1513 cm^{-1} .

Obtención de (1*S*,4*S*) 1-etoxi-4-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (114).

Siguiendo el método general, a partir de **85** (0,23 g, 0,62 mmol) e hidroxitosiloxiiodo benceno (0,25 g, 0,65 mmol) en 20 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,20 g (82 %) de **114** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +17,4^\circ$ ($c = 0,70$, CHCl_3).

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ ($M = 423$):	C - 65,24	H - 5,91	N - 9,92
Encontrado:	C - 64,78	H - 5,79	N - 10,08

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,23 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,70 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,60 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,45 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 6,83 (m, 3H, Ar); 5,32 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,19 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 5,12 y 4,24 (sistema AB, 2H, $J = 14,7$ Hz, Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 3,80 (s, 3H, OCH_3); 3,74-3,64 (m, 2H, OCH_2CH_3); 1,75 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$); 1,11 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

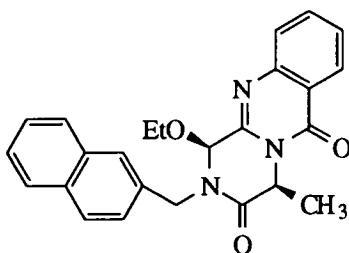
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,42 (C_3); 159,95 (C_6); 159,30 (C_4); 146,97 (C_{11a}); 146,71 (C_{10a}); 137,30 (C_1); 134,53, 130,12, 129,86, 127,56, 127,26, 126,67, 120,76, 114,14 ($\text{C}_1', \text{C}_2', \text{C}_3', \text{C}_4', \text{C}_5', \text{C}_6', \text{C}_{6a}, \text{C}_7, \text{C}_8, \text{C}_9, \text{C}_{10}$); 85,31 (C_1); 64,98 (OCH_2CH_3); 55,16 (OCH_3); 52,70 (C_4); 47,62 (Ar- $\text{CH}_2\text{-N}$); 19,17 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$); 14,85 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 2979,2938, 1740, 1684, 1610, 1513 cm^{-1} .

$\text{MS } m/e$ 423 (M^+), 393, 379, 272, 229, 151 (100%), 130, 104, 77, 56.

Obtención de (1S,4S) 1-etoxi-4-metil-2-(2-naftilmetil)-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (115).

Siguiendo el método general, a partir de **87** (0,30 g, 0,81 mmol) e hidroxitosiloxiiodo benceno (0,32 g, 0,81 mmol) en 40 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,22 g (82 %) de **115** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = +7,9^\circ$ ($c = 0,14$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 413$):	C - 72,63	H - 5,56	N - 10,16
Encontrado:	C - 72,99	H - 5,09	N - 9,86

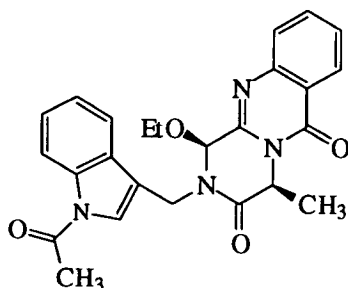
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,27 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,74-7,08 (m, 10 H, aromáticos); 5,40 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,35 y 4,48 (sistema AB, 2H, $J = 14,8$ Hz, Ar-CH_2); 5,23 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 3,74-3,65 (m, 2H, OCH_2CH_3); 1,83 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$); 1,12 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,77 (C_3); 160,20 (C_6); 147,08 (C_{11a}); 146,96 (C_{10a}); 134,57, 134,72, 133,36, 133,12, 133,02, 129,05, 127,85, 127,69, 127,56, 126,91, 126,56, 126,39, 121,05 (C_1' , C_2' , C_3' , C_4' , C_{4a}' , C_5' , C_6' , C_7' , C_8' , C_{8a}' , C_{6a} , C_7 , C_9 , C_8 , C_{10}); 85,69 (C_1); 65,12 (OCH_2CH_3); 52,97 (C_4); 48,45 ($\text{Ar-CH}_2\text{-N}$); 19,45 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$); 15,03 (OCH_2CH_3) ppm.

IR(KBr) ν : 2927, 1683, 1608, 1469, 1410, 1326, 1251, 1058 cm^{-1} .

Obtención de (1S,4S) 2-[(1-acetil-3-indolil)metil]-1-etoxi-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (116).

Siguiendo el método general, a partir de **98** (0,20 g, 0,50 mmol) e hidroxitosiloxiiodo benceno (0,20 g, 0,51 mmol) en 30 ml de acetato de etilo a reflujo durante 18 horas, se obtienen 0,11 g (82 %) de **116** como sólido amarillo.



$[\alpha]^{25}_D = + 10,7^\circ$ (c = 0,37, CHCl_3)

P. f., 92-94 °C.

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ (M = 443): C - 67,72 H - 5,19 N - 12,64

Encontrado: C - 68,06 H - 5,04 N - 12,32

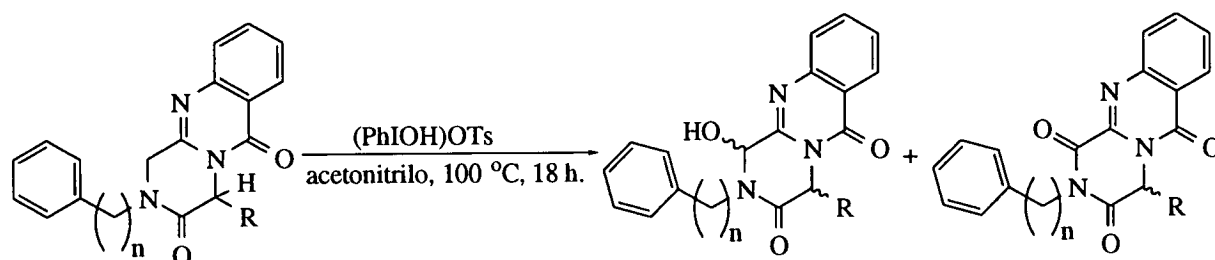
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,35 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₇-H); 8,28 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, C₇-H); 7,74-7,08 (m, 7H, Ar); 5,53 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₄-H); 5,30 y 4,55 (sistema AB, 2H, $J = 15,2$ Hz, Ar-CH₂N); 5,28 (s, 1H, C₁-H); 3,69-3,59 (m, 2H, OCH₂CH₃); 2,62 (s, 3H, CH₃-CO); 1,80 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄-CH₃); 1,07 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, OCH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,62 (CO); 160,00 (C₃); 154,00 (C₆); 146,87 (C_{11a}); 146,00 (C_{10a}); 13,70, 127,77, 127,36, 126,82, 125,81, 124,89, 123,96, 120,88, 116,88 (C₂, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C₈, C₁₀, C_{10a}, C_{2''}, C_{3''}, C_{5''}, C_{6''}); 85,41 (C₁); 65,03 (OCH₂CH₃); 53,79 (C₄); 47,48 (Ar-CH₂-N); 21,17 (CH₃CO); 19,36 (C₄-CH₃); 114,29 (OCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 2928, 1685, 1610, 1470, 746 cm^{-1} .

7.7.2. Reacciones de oxidación con hidroxit(siloxi)iodobenceno en acetonitrilo.

Método general:



n = 2 R = CH₃
 n = 2 R = CH(CH₃)₂
 n = 3 R = CH₃

n = 2 R = CH₃
 n = 3 R = CH₃

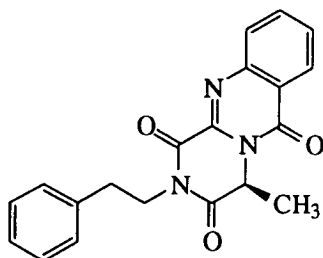
n = 2 R = CH₃
 n = 2 R = CH(CH₃)₂
 n = 3 R = CH₃

A una suspensión de derivado de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona en acetonitrilo, se le adiciona hidroxit(siloxi)iodobenceno PhI(OH)OTs y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida, quedando un residuo que corresponde al derivado tosilado y restos de agente de oxidación. El crudo se trata con una solución saturada de cloruro amónico ClNH₄ y diclorometano durante 6 horas. La fase orgánica se extrae, se seca con sulfato sódico anhidro, se concentra y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente, aislandose por orden de elucción la cetona en C(1), el 1-hidroxiderivado y el triciclo de partida.

Obtención de (4*S*) 2-fenetil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-1,3,6-triona (117).

Siguiendo el método general, a partir de de **80** (0,12 g, 0,37 mmol), se obtienen 0,03 g (25 %) de **117** como aceite amarillo, 0,05 g (42 %) de (1*R*,4*S*) 2-fenetil-1-hidroxi-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **118** como sólido blanco, y se recuperan 0,02 g (17 %) de **80**.

Datos de 117.



$[\alpha]^{25}_D = -0,5^\circ$ (c = 0,6, CHCl_3)

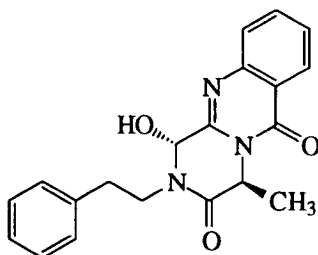
Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ (M = 347):	C - 69,16	H - 4,89	N - 12,10
Encontrado:	C - 68,87	H - 5,12	N - 12,01

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 8,01 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,86 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,63 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,30-7,16 (m, 5H, Ph); 5,50 (c, 1H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 4,35 (m, 1H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 4,10 (m, 1H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,00 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,52 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,20 (C_3); 159,13 (C_6); 156,73 (C_1); 146,28 (C_{11a}); 137,05, 135,25, 129,69, 128,98, 128,50, 126,80, 126,71, 121,54 (127,07, 126,57, 120,56, 114,79, 112,54, 110,91, 107,61 (Ph, C_{6a} , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 51,21 (C_4); 42,10 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,31 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 20,79 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$\text{IR}(\text{KBr})$ v: 3063, 3027, 1741, 1688, 1607, 1595, 1468 cm^{-1} .

Datos de 118.



$[\alpha]^{25}_D = +70,44^\circ$ (c = 0,45, CHCl_3).

P. f., 171-173 $^\circ\text{C}$.

Calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ (M = 349):	C - 68,75	H - 5,48	N - 12,03
Encontrado:	C - 67,87	H - 5,30	N - 11,83

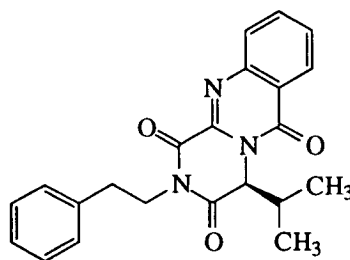
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz, C₇-H); 7,74 (t, 1H, J = 6,9 Hz, C₉-H); 7,57 (d, 1H, J = 8,1 Hz, C₁₀-H); 7,49 (t, 1H, J = 8,0 Hz, C₈-H); 7,23-7,10 (m, 5H, Ph); 5,48 (s, 1H, C₁-H); 5,34 (c, 1H, J = 7,1 Hz, C₄-H); 3,91-3,63 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,98 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-N); 1,78 (d, 3H, J = 7,1 Hz, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 168,95 (C₃); 159,82 (C₆); 150,93 (C_{11a}); 148,00 (C_{10a}); 138,33, 134,83, 128,84, 128,75, 127,78, 126,93, 126,89, 126,87, 120,00 (Ph, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 82,06 (C₁); 52,81 (C₄); 48,28 (Ph-CH₂-CH₂-N); 34,43 (Ph-CH₂-CH₂-N); C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3448, 2928, 1683, 1610, 1471, 1412 cm⁻¹.

Obtención de (4S) 2-fenetil-4-isopropil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-1,3,6-triona (119).

Siguiendo el método general, a partir de de **82** (0,10 g, 0,27 mmol), se obtienen 0,05 g (52 %) de **119** como aceite amarillo y se recuperan 0,03 g (35 %) de **82**.



[α]_D²⁵ = + 4,2° (c = 0,55, CHCl₃).

Calculado para C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₃ (M = 375):	C - 70,04	H - 5,60	N - 11,20
Encontrado:	C - 70,50	H - 6,00	N - 11,03

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,31 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz, C₁₀-H); 7,86 (t, 1H, J = 7,2 Hz, C₉-H); 7,64 (t, 1H, J = 8,2 Hz, C₈-H); 7,30-7,16 (m, 5H, Ph); 5,51 (d, 1H, J = 4,6 Hz, C₄-H); 4,32 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 4,11 (m, 1H, Ph-

7. Parte experimental.

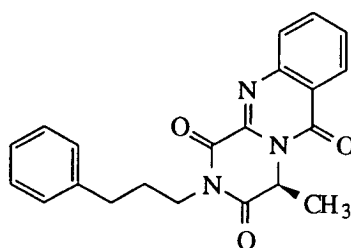
CH₂-CH₂-N); 2,96 (t, 2H, *J* = 8,1 Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,40 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,12 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH(CH₃)₂); 0,79 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz, CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 166,01 (C₃); 159,63 (C₆); 157,66 (C₁); 146,28 (C_{11a}); 137,49, 135,48, 129,86, 129,77, 129,04, 128,77, 128,50, 127,11, 127,00, 121,78 (Ph, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 60,77 (C₄); 42,166 (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,97 (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,82 (C₄-CH(CH₃)₂); 19,16 (C₄-CH(CH₃)₂); 17,08 (C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

IR(KBr) ν: 2971, 2930, 1739, 1688, 1595, 1466 cm⁻¹.

Obtención de (4*S*)-2-(3-fenilpropil)-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-1,3,6-triona (120).

Siguiendo el método general, a partir de de **83** (0,12 g, 0,36 mmol), se obtienen 0,06 g (47 %) de **120** como aceite amarillo, 0,03 g (20 %) de (4*S*) 2-(3-fenilpropil)-1-hidroxi-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-triona **121** como aceite, y se recuperan 0,01 g (10 %) de **83**.



[α]_D²⁵ = 65.0 ° (c = 0,04, CHCl₃).

Calculado para C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ (M = 361):	C - 69,80	H - 5,26	N - 11,63
Encontrado:	C - 69,87	H - 5,65	N - 11,25

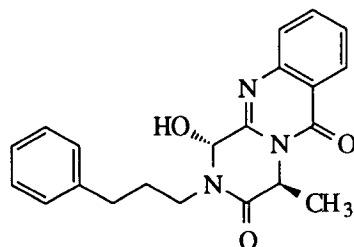
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,31 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, C₇-H); 8,01 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, C₁₀-H); 7,86 (t, 1H, *J* = 7,1 Hz, C₉-H); 7,63 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz, C₈-H); 7,20-6,90 (m, 5H, Ph); 5,44 (c, 1H, *J* = 7,0 Hz, C₄-H); 4,15-4,05 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,75-2,65 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,03-1,96 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,62 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 168,55 (C₃); 159,28 (C₆); 157,03 (C₁); 146,49 (C_{11a}); 140,73, 138,54, 135,45, 129,87, 129,73, 128,46, 128,23, 126,90, 126,05, 121,80 (Ph, C_{6a},

C₇, C₈, C₉, C₁₀, C_{10a}); 52,44 (C₄); 41,43 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 33,16 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 28,01 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 21,13 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 2922, 2845, 1749, 1734, 1684, 1652, 1590, 1455 1369, 1176 cm⁻¹.

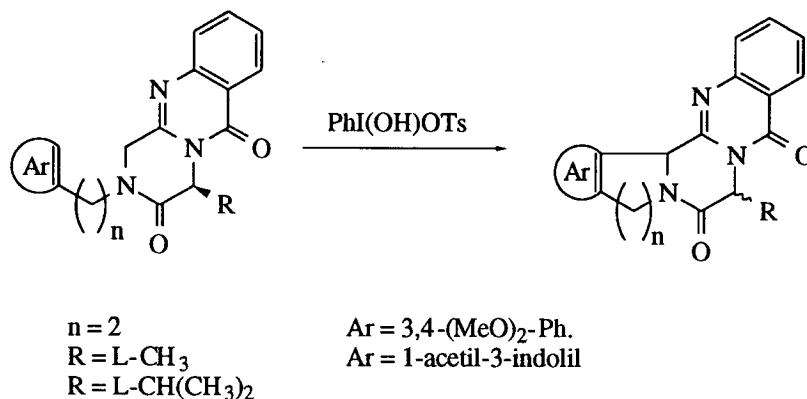
Datos de 121.



¹H-RMN: (250 MHz, CDCl₃) δ : 8,25 (d, 1H, J = 7,9 Hz, C₇-H); 7,74 (t, 1H, J = 8,4 Hz, C₉-H); 7,59-7,46 (m, 2H, C₁₀-H, C₈-H,); 7,23-6,91 (m, 5H, Ph); 5,71 (s, 1H, C₁-H); 5,37 (s ancho, 1H, OH); 5,28 (c, 1H, J = 7,1 Hz, C₄-H); 3,91 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 3,48 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,69-2,59 (m, 2H, aril-CH₂-CH₂-CH₂-N); 2,08-2,00 (m, 2H, aril-CH₂-CH₂-CH₂-N); 1,63 (d, 3H, J = 7,1 Hz, C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3448, 2928, 1683, 1610, 1471, 1412 cm⁻¹.

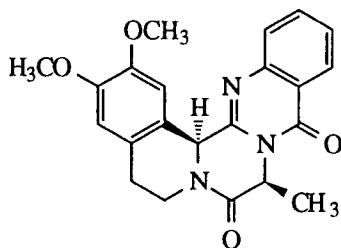
7.8. REACCIONES DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS CÍCLICOS.



A una suspensión del derivado de pirazinoquinazolinadiona en 25 ml de acetato de etilo, se le adiciona hidroxí(tosiloxi)iodobenceno $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se elimina a presión reducida, quedando un residuo que se cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente, aislándose el derivado ciclado como un aceite.

Obtención del compuesto 122.

Siguiendo el método general, a partir del compuesto **86** (0,06 g, 0,16 mmol), hidroxí(tosiloxi)iodobenceno (0,63 g, 0,16 mmol) en acetato de etilo, se obtiene 0,04 g (62 %) de **122** como aceite.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -11,6^{\circ}$ ($c = 0,40$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ ($M = 391$):	C - 67,51	H - 5,37	N - 10,74
Encontrado:	C - 67,22	H - 5,43	N - 11,25

7. Parte experimental.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$); 7,85-7,74 (m, 2H, $\text{C}_{14}\text{-H}$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 7,53 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, $\text{C}_{13}\text{-H}$); 6,96 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 6,64 (s, 1H, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,33 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 4,74 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 3,83 (s, 3H, OCH_3); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 3,37-3,14 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 2,74 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 1,16 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_9\text{-CH}_3$) ppm.

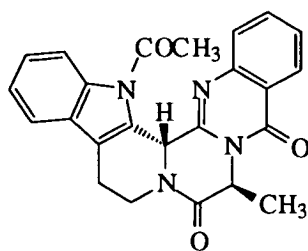
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,78 (C_8); 160,29 (C_{11}); 149,15 (C_2); 148,36 (C_3); 147,55 (C_{11a}); 147,04 (C_{16a}); 1135,07, 127,58, 127,21, 127,06, 125,95, 125,09, 120,57, 112,52, 107,58 (C_1 , C_4 , C_{4a} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{15a} , C_{16c}); 60,91 (C_{16b}); 56,04 ($\text{CH}_3\text{O-C}_2$); 55,97 ($\text{CH}_3\text{O-C}_3$); 51,69 (C_9); 42,59 (C_6); 26,32 (C_5); 19,04 ($\text{C}_9\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) ν : 2931, 1678, 1607, 1567, 1514, 771 cm^{-1} .

$\text{MS } m/e$: 391 (M^+ , 100%), 376, 348, 304, 262, 234, 190, 176, 130, 84, 77.

Obtención del compuesto 123.

Siguiendo el método general, a partir del compuesto **102** (0,2 g, 0,48 mmol), hidroxil(tosiloxi)iodobenceno (0,19 g, 0,48 mmol) en acetato de etilo, se obtiene 0,13 g (65 %) de **123** como aceite.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +84,0^{\circ}$ ($c = 0,10$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$ ($M = 412$):	C - 69,90	H - 4,85	N - 13,59
Encontrado:	C - 66,69	H - 4,56	N - 13,25

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$); 7,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 7,65-7,33 (m, 6H, aromáticos, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_{13}\text{-H}$, $\text{C}_{14}\text{-H}$, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 6,83 (s, 1H, $\text{C}_{16b}\text{-H}$); 5,64 (c, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 4,87 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 3,10 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 2,90 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 2,76 (s, 3H, COCH_3); 2,70 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 1,77 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_9\text{-CH}_3$) ppm.

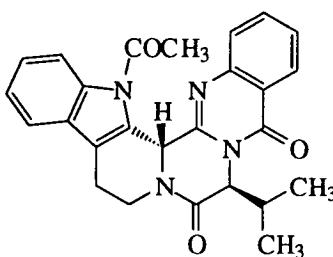
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,12 (C_8); 160,28 (C_{11}); 149,13 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 147,02 ($\text{C}_{16\text{a}}$); 137,56, 134,54, 130,34, 128,74, 128,17, 127,63, 127,39, 126,91, 125,21, 123,07, 119,63, 119,31, 113,86 ($\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_{4\text{a}}, \text{C}_{4\text{b}}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{15\text{a}}, \text{C}_{16\text{c}}$); 54,50 ($\text{C}_{16\text{b}}$); 52,91 (C_9); 39,02 (C_6); 27,02 (COCH_3); 20,37 (C_5); 15,97 ($\text{C}_9\text{-CH}_3$) ppm

IR(KBr) ν : 2934, 1680, 1606, 1569, 1460, 744 cm^{-1} .

MS m/e : 412 (M^+), 369 (100%), 355, 311, 185, 143, 130.

Compuesto 124.

Siguiendo el método general, a partir del compuesto **103** (0,1 g, 0,22 mmol), hidroxil(tosiloxi)iodobenceno (0,09 g, 0,22 mmol) en acetato de etilo, se obtiene 0,07 g (71 %) de **124** como aceite.



Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M} = 440$):	C - 70,90	H - 5,45	N - 12,72
Encontrado:	C - 70,56	H - 5,38	N - 13,03

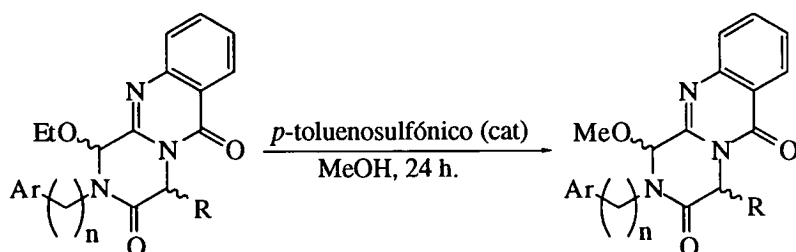
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,24 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$); 7,75 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 7,65-7,33 (m, 6H, aromáticos, $\text{C}_1\text{-H}, \text{C}_2\text{-H}, \text{C}_3\text{-H}, \text{C}_{13}\text{-H}, \text{C}_{14}\text{-H}, \text{C}_{15}\text{-H}$); 6,90 (s, 1H, $\text{C}_{16\text{b}}\text{-H}$); 5,41 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 4,87 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 3,15-3,02 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 2,93 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 2,86 (s, 3H, COCH_3); 2,70 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$); 2,45 (m, 1H, $\text{C}_9\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,30 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, $\text{C}_9\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,10 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, $\text{C}_9\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,52 (C_8); 160,28 (C_{11}); 149,64 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 146,70 ($\text{C}_{16\text{a}}$); 135,41, 134,05, 128,53, 128,25, 127,36, 127,00, 126,87, 124,80, 122,76, 120,26, 119,28, 118,79, 113,63 ($\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_{4\text{a}}, \text{C}_{4\text{b}}, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{15\text{a}}, \text{C}_{16\text{c}}$); 61,65 (C_9); 54,50 ($\text{C}_{16\text{b}}$); 38,43 (C_6); 30,30 (C_5); 29,49 (COCH_3); 26,70 ($\text{C}_9\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,07 ($\text{C}_9\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,81 ($\text{C}_9\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$) ppm.

IR(KBr) ν : 2970, 2927, 1682, 1607, 1571, 1461, 743 cm^{-1} .

7.9. REACCIONES CON NUCLEÓFILOS DE 2-(ARILALQUIL)-1-ETOXI-4-ALQUIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA.

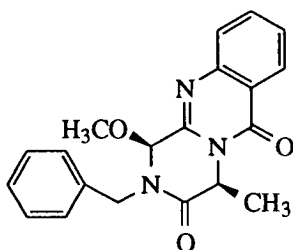
7.9.1 Reacciones con alcoholes.



A una suspensión de 2-(arilalquil)-1-etoxi-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona en metanol, se le adiciona ácido *p*-toluenosulfónico y se agita a temperatura ambiente 24 horas. Pasado este tiempo se elimina el disolvente y el residuo se trata con una solución saturada de K_2CO_3 y cloroformo. La fase orgánica se extrae, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo 1/1 y obteniéndose el 1-metoxi derivado correspondiente como un aceite.

Obtención de (1*S*,4*S*) 2-bencil-4-metil-1-metoxi-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (125).

Siguiendo el método general, a partir de **107** (0,08 g, 0,23 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en 5 ml de metanol, se obtienen 0,07 g (90 %) de **125** como aceite.



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 - 68,98	H - 5,25	N - 11,74

7. Parte experimental.

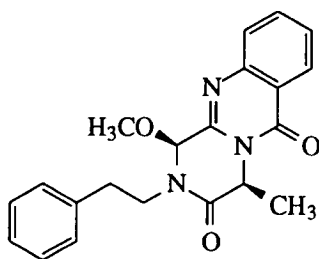
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,75 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,63 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,50 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,38-7,24 (m, 5H, Ph); 5,38 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,45 y 4,47 (sistema AB, 2H, $J = 14,4$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$); 5,12 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 3,43 (s, 3H, OCH_3); 1,80 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,32 (C_3); 159,94 (C_6); 146,73 (C_{11a}); 146,30 (C_{10a}); 135,26, 134,55, 128,84, 128,41, 128,04, 127,63, 127,46, 126,71, 126,94, 126,08 (Ph, C_{6a} , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 87,12 (C_1); 56,93 (OCH_3); 52,63 (C_4); 48,24 ($\text{Ph-CH}_2\text{-N}$); 19,22 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) ν : 3060, 1725, 1668, 1597, 1495 cm^{-1} .

Obtención de (1*S*,4*S*) 2-fenetil-4-metil-1-metoxi-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (126).

Siguiendo el método general, a partir de **109** (0,20 g, 0,57 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en 30 ml de metanol, se obtienen 0,19 g (89 %) de **126** como aceite.



$[\alpha]_D^{25} = +42,1^\circ$ ($c = 0,48$, CHCl_3).

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 363$):	C - 69,41	H - 5,82	N - 11,56
Encontrado:	C - 68,91	H - 6,14	N - 11,67

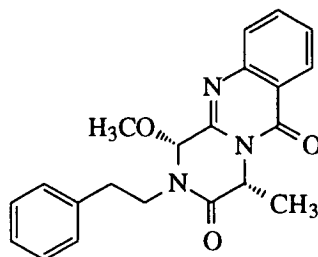
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,77 (t 1H, $J = 8,1$ H, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,53 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, C_{109} (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,04 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 4,09-3,99 (m, 1H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$) 3,55-3,45 (m, 4H, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, OCH_3); 2,92 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,75 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,32 (C_3); 160,17 (C_6); 146,94 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 146,60 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 138,17, 134,79, 128,83, 128,76, 127,85, 127,67, 126,81, 120,99 (Ph, $\text{C}_{6\text{a}}$, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 89,49 (C_1); 56,77 (OCH_3); 53,01 (C_4); 48,70 (Ph- CH_2 - CH_2 -N); 34,70 (Ph- CH_2 - CH_2 -N); 19,21 (C_4 - CH_3) ppm.

IR(KBr) v: 2932, 1734, 1684, 1608, 1568, 1470, 1411, 1328, 1061 cm^{-1} .

Obtención de (1R,4R) 2-fenetil-4-metil-1-metoxi-2,4-dihidro-1H-pirazino [2,1-b]quinazolina-3,6-diona (127).

Siguiendo el método general, a partir de **110** (0,20 g, 0,57 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en 30 ml de metanol, se obtienen 0,19 g (89 %) de **127** como aceite.



$[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -41,5^{\circ}$ ($c = 0,48$, CHCl_3).

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 363$):	C - 69,41	H - 5,82	N - 11,56
Encontrado:	C - 68,93	H - 5,88	N - 11,22

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C_7 -H); 7,78 (t 1H, $J = 8,1$ Hz, C_9 -H); 7,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, C_{10} -H); 7,52 (t, 1H, $J = 6,8$ Hz, C_8 -H); 7,25-7,05 (m, 5H, Ph); 5,30 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C_4 -H); 5,03 (s, 1H, C_1 -H); 4,10-4,00 (m, 1H, Ph- CH_2 - CH_2 -N) 3,55-3,45 (m, 4H, Ph- CH_2 - CH_2 -N, OCH_3); 2,93 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz, Ph- CH_2 - CH_2 -N); 1,74 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4 - CH_3) ppm.

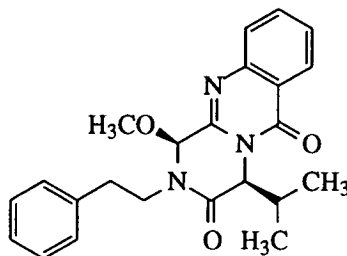
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,34 (C_3); 160,17 (C_6); 146,93 ($\text{C}_{11\text{a}}$); 146,59 ($\text{C}_{10\text{a}}$); 138,17, 135,47, 134,78, 129,79, 129,20, 128,83, 128,73, 127,75, 127,57, 126,81, 120,98 (Ph, $\text{C}_{6\text{a}}$, C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 89,48 (C_1); 56,77 (OCH_3); 53,01 (C_4); 48,70 (Ph- CH_2 - CH_2 -N); 34,70 (Ph- CH_2 - CH_2 -N); 19,21 (C_4 - CH_3) ppm.

IR(KBr) v: 3028, 2926, 2853, 1741, 1682, 1608, 1568 cm^{-1} .

MS m/e 363 (M^+), 332, 272 259 229 (100%).

Obtención de (1*S*,4*S*) 2-fenetil-4-isopropil-1-metoxi-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (128).

Siguiendo el método general, a partir de **111** (0,07 g, 0,19 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en 5 ml de metanol, se obtienen 0,06 g (91 %) de **128** como aceite.



Calculado para C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃ (M = 391):	C - 70,58	H - 6,39	N - 10,74
Encontrado:	C - 70,38	H - 6,50	N - 11,09

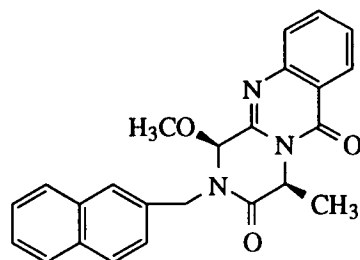
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz, C₇-H); 7,76 (t, 1H, J = 6,9 Hz, C₉-H); 7,65 (d, 1H, J = 7,3 Hz, C₁₀-H); 7,52 (t, 1H, J = 8,1 Hz, C₈-H); 7,23-7,00 (m, 5H, Ph); 5,14 (d, 1H, J = 9,6 Hz, C₄-H); 5,02 (s, 1H, C₁-H); 4,05-3,95 (m, 1H, Ph-CH₂-CH₂-N); 3,65-3,53 (m, 4H, Ph-CH₂-CH₂-N, OCH₃); 2,91 (t, 2H, J = 7,7 Hz, Ph-CH₂-CH₂-N); 2,45 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 1,15 (d, 3H, J = 6,6 Hz, C₄-CH(CH₃)₂); 0,92 (d, 3H, J = 6,8 Hz, C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,00 (C₃); 159,17 (C₆); 151,01 (C_{11a}); 147,60 (C_{10a}); 138,20, 134,00, 128,84, 128,68, 127,82, 127,53, 127,31, 126,90 (C_{1'}, C₂, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 90,04 (C₁); 61,31 (C₄); 56,80 (OCH₃); 49,02 (Ph-CH₂-CH₂-N); 34,57 (Ph-CH₂-CH₂-N); 33,99 (C₄-CH(CH₃)₂); 20,19 (C₄-CH(CH₃)₂); 19,80 (C₄-CH(CH₃)₂) ppm.

IR(KBr) ν: 3027, 2928, 2851, 1743, 1685, 1607, 1566 cm⁻¹.

Obtención de (1*S*,4*S*) 4-metil-1-metoxi-2-(2-naftilmetil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (129).

Siguiendo el método general, a partir de **115** (0,30 g, 0,77 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en 25 ml de metanol, se obtienen 0,28 g (91 %) de **129** como aceite.



Calculado para $C_{24}H_{21}N_3O_3$ (M = 399):	C - 72,16	H - 5,30	N - 10,52
Encontrado:	C - 70,39	H - 4,81	N - 9,32

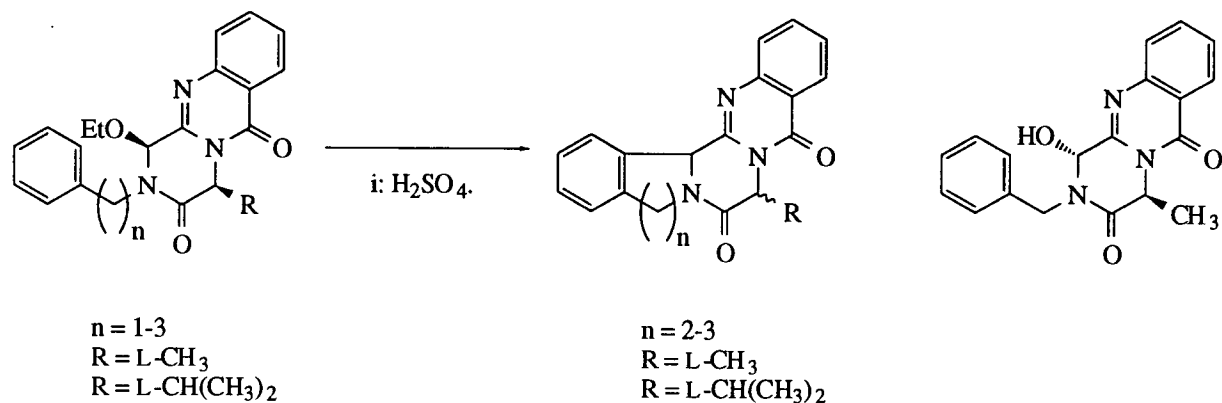
1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,28 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₇-H); 7,81-7,60 (m, 5H, Ar); 7,58-7,30 (m, 5H, Ar); 5,40 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₄-H); 5,45 y 4,47 (sistema AB, 2H, $J = 14,4$ Hz, Ar-CH₂-N); 5,12 (s, 1H, C₁-H); 3,43 (s, 3H, OCH₃); 1,80 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, $CDCl_3$) δ : 169,64 (C₃); 160,18 (C₆); 146,91 (C_{11a}); 146,47 (C_{10a}); 134,75, 133,73, 133,14, 132,89, 129,19, 128,73, 127,75, 127,57, 126,94, 126,81, 121,05 (C_{1'}, C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{4a'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{8a'}, C_{6a'}, C_{7'}, C_{8'}, C_{9'}, C_{10'}); 87,14 (C₁); 57,15 (OCH₃); 52,90 (C₄); 48,53 (Ar-CH₂-N); 19,47 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 2947, 1675, 1607, 1508, 1472, 1409, 1247 cm^{-1} .

7.9.2. Reacciones con ácido sulfúrico.

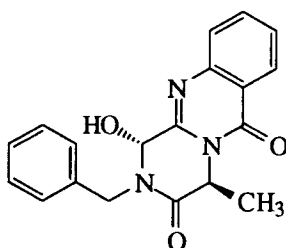
Método general:



Se trató algunos de los 1-etoxiderivados obtenidos anteriormente con 3 ml de H_2SO_4 concentrado, durante 2-4 horas. Se adicionó una mezcla de agua/hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se cromatografió en gel de sílice con acetato de etilo/diclorometano (1:1) como eluyente.

Obtención de (1R,4S) 2-(bencil)-1-hidroxi-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (130).

Siguiendo el método general, a partir de **107** (0,2 g, 0,57 mmol), se obtienen 0,12 g (62 %) de **130** como aceite.



Calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_3$ (M = 335):	C -68,05	H - 5,11	N - 12,53
Encontrado:	C -68,36	H - 5,26	N - 12,70

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₇-H); 7,71 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, C₉-H); 7,56-7,50 (m, 2H, C₈-H y C₁₀-H); 7,33-7,16 (m, 5H, Ph); 5,67 (s, 1H, C₁-H);

5,42 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C₄-H); 5,25 (s ancho, 1H, C₁-OH); 5,02 y 4,50 (sistema AB, 2H, $J = 14,8$ Hz, Ph-CH₂-N); 1,83 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₄-CH₃) ppm.

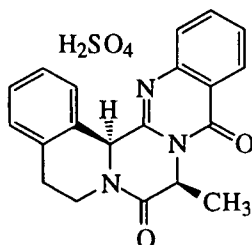
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ : 169,41 (C₃); 159,84 (C₆); 149,59 (C_{11a}); 146,64 (C_{10a}); 135,65, (C_{1'}); 135,02, 129,14, 128,92, 128,54, 128,27, 127,99, 126,09, 126,80, 120,78 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 79,80 (C₁); 52,78 (C₄); 48,00 (Ph-CH₂-N); 19,53 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν : 3349, 2981, 2956, 1739, 1683, 1610, 1510 cm⁻¹.

MS m/e : 333 (M⁺), 318, 244, 230, 175, 146, 106 (100%), 91.

Bisulfato del compuesto 131.

Siguiendo el método general, a partir de **109** (0,2 g, 0,53 mmol), se obtienen 0,12 g (65 %) del bisulfato de **131** como sólido amarillo al verter la reacción sobre 25 ml de agua.



P. f., 194-196 °C.

Calculado para C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₆ S (M = 429):	C - 55,94	H - 4,42	N - 9,79
Encontrado:	C - 55,51	H - 4,66	N - 9,64

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 8,20 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₁₂-H); 7,92 (t, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₁₄-H); 7,80 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C₁₅-H); 7,61 (t, 1H, C₁₃-H, $J = 7,0$ Hz); 7,25-7,12 (m, C₁-H, C₂-H, C₃-H, C₄-H); 6,11 (s, 1H, C_{16b}-H); 5,04 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₉-H); 4,42 (m, 1H, C₆-H); 3,50 (m, 1H, C₆-H); 3,14 (m, 1H, C₆-H); 2,93 (m, 1H, C₆-H); 0,94 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₉-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ : 167,58 (C₈); 160,00 (C₁₁); 147,93 (C_{11a}); 148,20 (C_{15a}); 134,96, 134,91, 133,98, 129,89, 128,14, 126,21, 123,53, 120,02 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅); 59,44 (C_{16b}); 51,09 (C₉); 40,72 (C₆); 25,78 (C₅); 18,08 (C₉-CH₃) ppm.

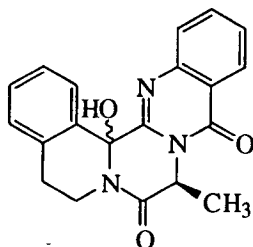
7. Parte experimental.

IR(KBr) ν : 2927, 1670, 1608, 1600, 1589 cm^{-1} .

MS m/e 331 (100%, M^+), 316, 288, 275, 201, 173, 130, 77.

C(16b)-hidroxiderivado (132) obtenido de la oxidación de la mezcla de diastereoisómeros de 131.

En disolución de cloroformo, la mezcla de diastereoisómeros **131** se transforma en el correspondiente C(16b)-hidroxiderivado (**132**). La oxidación se observa a partir de 24 horas y al cabo de una semana se obtienen como un precipitado.



P. f., 142-144 $^{\circ}\text{C}$.

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} = 429$):	C - 55,94	H - 4,42	N - 9,79
Encontrado:	C - 55,51	H - 4,66	N - 9,54

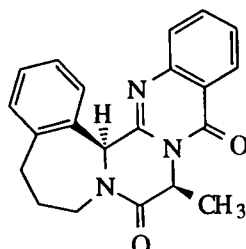
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,25 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$); 7,99 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 7,67 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 7,55-7,44 (m, 5H, Ar); 5,52 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 4,51 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 3,12 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$); 2,84 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$); 1,94 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_9CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 168,72 (C_8); 160,88 (C_{11}); 151,12 (C_{11a}); 146,16 (C_{15a}); 136,93, 134,32, 132,76, 129,21, 128,33, 127,68, 126,39, 120,29 ($\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_{12}, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}$); 83,52 (C_{16b}); 53,90 (C_9); 39,98 (C_6); 28,78 (C_5); 18,36 ($\text{C}_9\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) ν : 3440, 3182, 2924, 1670, 1568, 1469 cm^{-1} .

Compuesto 135.

Siguiendo el método general, a partir de **107** (0,06 g, 0,15 mmol), se obtienen 0,03 g (53 %) de **133** como aceite.



$[\alpha]^{25}_D = + 53,6^\circ$ ($c = 0,27$, CH_2Cl_2).

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M = 345$):	C - 73,04	H - 5,55	N - 12,57
Encontrado:	C - 73,20	H - 5,56	N - 12,68

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,34 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, $\text{C}_{13}\text{-H}$); 7,80 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 7,67 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_{16}\text{-H}$); 7,54 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{14}\text{-H}$); 7,25-6,60 (m, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$); 5,91 (s, 1H, $\text{C}_{17b}\text{-H}$); 5,35 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 4,85 (m, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$); 3,15-3,05 (m, 3H, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$); 2,05-1,95 (m, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$); 1,35 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_{10}CH_3) ppm.

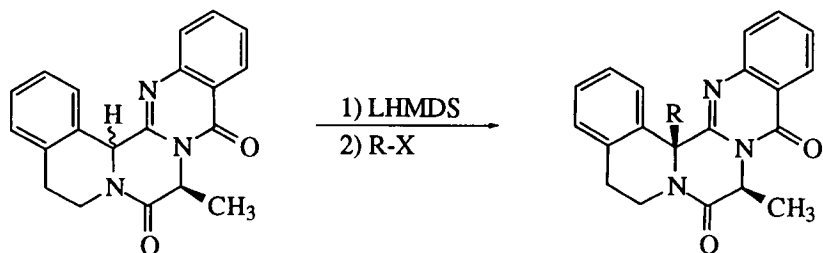
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 167,27 (C_9); 160,00 (C_{12}); 149,64 (C_{12a}); 147,12 (C_{16a}); 141,68, 138,09, 135,02, 131,16, 129,02, 137,64, 127,36, 127,09, 126,54, 126,39, 120,00 ($\text{C}_1, \text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_4, \text{C}_{13}, \text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}$); 64,42 (C_{17b}); 52,91 (C_{10}); 48,98 (C_7); 35,61 (C_5); 27,01 (C_6); 17,15 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) ν : 3447, 2928, 1668, 1607, 1600, 1589 cm^{-1} .

$\text{MS } m/e$ 345 (100%, M^+), 330, 316, 302, 288, 247, 201, 173, 144, 117, 91, 77.

7.9.3. Reacciones de alquilación de la base libre 131.

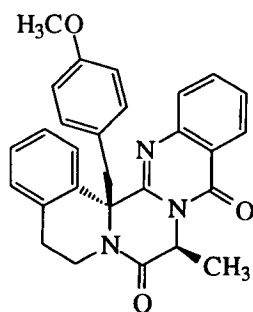
Método general:



Sobre una solución del producto 127 (0.05 g, 0.15 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adiciona 1 equivalente de hexametildisilazida de litio (LHMDS). A los 20 minutos se le adiciona a la suspensión el haluro correspondiente, en 5 ml de THF anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en atmósfera inerte. La agitación se mantiene 30 minutos, pasados los cuales se deja atemperar. Después de 4 horas, la reacción se decolora, y se trata con solución saturada de cloruro amónico. Se extrae con acetato de etilo, se juntan las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice empleando eter de petroleo/acetato de etilo 1:1 como eluyente.

Obtención del C(16b)-(p-metoxibencilderivado) (133).

Siguiendo el método general, a partir de la mezcla de diastereoisómeros de 131 (0,05, 0,15 mmol), se obtienen 0,04 g (57 %) de 133 como aceite.



Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (M = 451):	C - 74,48	H - 5,58	N - 9,31
Encontrado:	C - 73,95	H - 5,43	N - 9,25

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,22 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$); 8,00 (t, 1H, $J = 8,3$ Hz, $\text{C}_{15}\text{-H}$); 7,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, $\text{C}_{13}\text{-H}$); 7,50-7,15 (m, 5H, Ar); 7,12 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $\text{C}_2\text{'-H}$ y $\text{C}_6\text{'-H}$); 6,85 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $\text{C}_3\text{'-H}$ y $\text{C}_5\text{'-H}$); 5,51 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$).

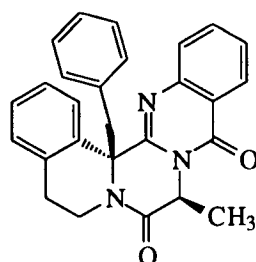
H); 4,96 (m, 1H, C₆-H); 4,32 y 4,21 (sistema AB, 2H, $J = 9,5$ Hz, Ar-CH₂); 3,20-3,80 (m, 2H, C₅-H₂, C₆-H); 2,89 (m, 1H, C₆-H); 1,90 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C₉-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ: 171,33 (C₈); 160,97 (C₁₁); 158,00 (C₄); 151,00 (C_{11a}); 146,45 (C_{15a}); 137,25, 134,26, 132,78, 130,18, 129,48, 129,28, 128,76, 128,33, 127,99, 127,70, 114,10 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C_{16a}); 66,04 (C_{16b}); 55,35 (OCH₃); 54,24 (Ar-CH₂); 52,39 (C₉); 40,31 (C₆); 29,28 (C₅); 17,89 (C₉-CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3010, 2979, 2938, 1680, 1513 cm⁻¹

Obtención del C(16b)-(bencilderivado) (134).

Siguiendo el método general, a partir de la mezcla de diastereoisómeros de **131** (0,1, 0,33 mmol), se obtienen 0,60 g (44 %) de **134** como aceite.



Calculado para C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ (M = 421):	C - 76,94	H - 5,50	N - 9,97
Encontrado:	C - 77,22	H - 5,83	N - 9,59

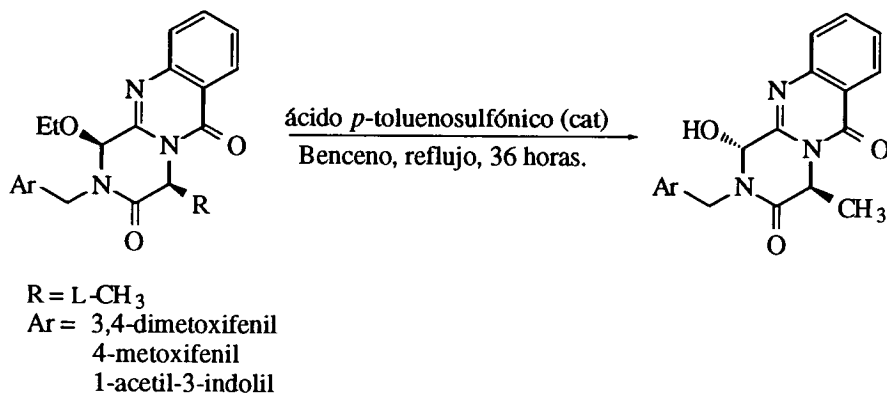
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, C₁₂-H); 8,00 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz, C₁₄-H); 7,66 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, C₁₃-H y C₁₅-H); 7,50-7,00 (m, 9H, Ar); 5,20 (c, 1H, $J = 7,0$ Hz, C₉-H); 4,96 (dd, 1H, $J = 13,5$ Hz y $J = 6,5$ Hz, C₆-H); 4,32 y 4,21 (sistema AB, 2H, $J = 15,2$ Hz, Ph-CH₂); 3,75 (td, 1H, $J = 12,4$ Hz y $J = 5,2$ Hz, C₆-H); 3,30 (m, 1H, C₅-H); 2,90 (td, 1H, $J = 11,8$ Hz y $J = 4,8$ Hz, C₅-H); 1,12 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, C₉-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62.9 MHz, CDCl₃) δ: 169,13 (C₈); 160,44 (C₁₁); 151,37 (C_{11a}); 149,55 (C_{15a}); 146,41, 138,34, 135,77, 134,92, 133,19, 130,52, 129,80, 128,83, 128,42, 127,78, 127,57, 127,11, 126,89, 126,74, 125,81, 120,33 (C₁, C₂, C₃, C₄, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C_{16a}, Ph); 67,26 (C_{16b}); 50,82 (C₉); 47,55 (Ph-CH₂); 37,92 (C₆); 27,24 (C₅); 19,83 (C₉-CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3008, 2981, 2935, 1680, 1600, 1514 cm⁻¹

7.9.4. Reacciones con ácido *p*-toluenosulfónico.

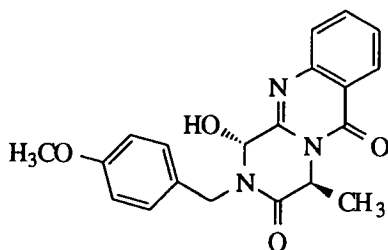
Método general:



El correspondiente *N*-(arilmetil)-1-etoxi derivado, se disolvió en benceno y se le adicionó ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador. La reacción se mantuvo a reflujo durante 36 horas. Pasado ese tiempo se eliminó el disolvente, se trató con una solución de K₂CO₃ y posteriormente se extrajo con diclorometano, se evaporó a vacío y el residuo se cromatografió en gel de sílice, con una mezcla de eluyentes eter de petróleo/acetato de etilo 1/1. Se obtuvieron por orden de elución, el 1-etoxi derivado, y posteriormente el *trans* 1-hidroxiderivado.

Obtención de (1*R*,4*S*) 1-hidroxi-4-metil-2-(4-metoxibencil)-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (136).

Siguiendo el método descrito anteriormente, a partir del compuesto **113** (0,20 g, 0,50 mmol) y *p*-toluenosulfónico como catalizador en benceno a reflujo, se obtienen 0,10 g (54 %) de **136** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_D = 45,9^\circ$ (c = 0,31, CH₂Cl₂).

P.f., 164-166 °C.

Calculado para $C_{20}H_{19}N_3O_4$ (M = 365):	C - 65,74	H - 5,24	N - 11,50
Encontrado:	C - 65,52	H - 5,20	N - 11,60

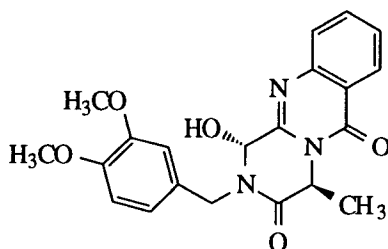
1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, C_7 -H); 7,73 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, C_9 -H); 7,58-7,47 (m, 2H, C_8 -H y C_{10} -H); 7,23 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $C_{2'}$ -H y $C_{6'}$ -H); 6,83 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz, $C_{3'}$ -H y $C_{5'}$ -H); 5,70 (s, 1H, C_1 -H); 5,41 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, C_4 -H); 4,92, 4,54 (sistema AB, 2H, $J = 14,6$ Hz, Ar- \underline{CH}_2 -N); 4,26 (s ancho, 1H, C_1 -OH); 3,74 (s, 3H, OCH $\underline{3}$); 1,81 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, C_4 - \underline{CH}_3) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, $CDCl_3$) δ : 169,08 (C_3); 159,69 (C_6); 159,45 ($C_{4'}$); 148,99 (C_{11a}); 146,59 (C_{10a}); 134,74, 127,73, 127,39, 126,83, 120,61, 114,36 ($C_{1'}$, $C_{2'}$, $C_{3'}$, $C_{4'}$, $C_{5'}$, $C_{6'}$, C_{6a} , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 79,64 (C_1); 55,78 (OCH $\underline{3}$); 52,59 (C_4); 47,31 (Ar- \underline{CH}_2 -N); 19,29 (C_4 - \underline{CH}_3) ppm.

IR(KBr) v: 3351, 2979, 2938, 1740, 1684, 1610, 1513 cm^{-1} .

Obtención de (1R,4S) 1-hidroxi-4-metil-2-(3,4-dimetoxibencil)-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (137).

Siguiendo el método descrito anteriormente, a partir del compuesto **114** (0,20 g, 0,47 mmol) y *p*-toluenosulfónico como catalizador en benceno a reflujo, se obtienen 0,11 g (61 %) de **137** como sólido blanco.



$[\alpha]^{25}_D = 35.2^\circ$ (c = 0,31, CH₂Cl₂).

P.f., 95-97°C.

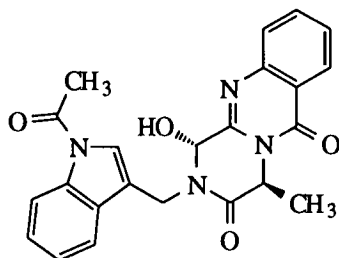
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,27 (d, 1H, J = 6,3 Hz, C₇-H); 7,73 (t, 1H, J = 6,9 Hz, C₉-H); 7,50 (m, 2H, C₈-H, C₁₀-H); 6,90-6,80 (m, 3H, Ar); 5,71 (d, 1H, J = 3,5 Hz, C₁-H); 5,42 (c, 1H, J = 7,0 Hz, C₄-H); 4,96, 4,54 (sistema AB, 2H, J = 14,6 Hz, Ar-CH₂-N); 4,85 (s ancho, 1H, C₁-OH); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 1,82 (d, 3H, J = 7,0 Hz, C₄-CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,43 (C₃); 159,92 (C₆); 149,57 (C_{3'}); 149,25 (C_{4'}); 149,16 (C_{11a}); 146,79 (C_{10a}); 134,97 (C_{1'}); 128,13, 127,95, 127,03, 126,97, 121,16, 120,77, 111,70, 111,21 (C_{2'}, C_{5'}, C_{6'}, C_{6a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 79,86 (C₁); 56,03 (OCH₃); 55,97 (OCH₃); 52,82 (C₄); 47,92 (Ar-CH₂-N); 19,49 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3348, 2937, 2835, 1745, 1683, 1609, 1515, 1470, 1414, 1260, 1160 cm⁻¹.

Obtención de (1R,4S) 2-(1-acetil-3-indolilmetil)-1-hidroxi-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (138).

Siguiendo el método descrito anteriormente, a partir del compuesto **116** (0,06 g, 0,14 mmol) y *p*-toluenosulfónico como catalizador en benceno a reflujo, se obtienen 0,01 g (20 %) de **138** como sólido blanco.



P.f., 165-167 °C.

Calculado para C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ (M = 414):	C - 63,79	H - 5,24	N - 11,50
Encontrado:	C - 64,11	H - 5,36	N - 11,29

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,39 (d, 1H, J = 7,9 Hz, C₇-H); 8,26 (d, 1H, J = 6,5 Hz, C₇-H); 7,73 (t, 1H, J = 6,8 Hz, C₉-H); 7,60-7,24 (m, 6H aromáticos); 5,79 (s, 1H, C₁-H); 5,42 (q, 1H, J = 7,1 Hz, C₄-H); 5,17, 4,72 (sistema AB, 2H, J = 14,9 Hz, Ar-CH₂N); 2,62 (s, 3H, CH₃-CO); 1,81 (d, 3H, J = 7,1 Hz, C₄-CH₃) ppm.

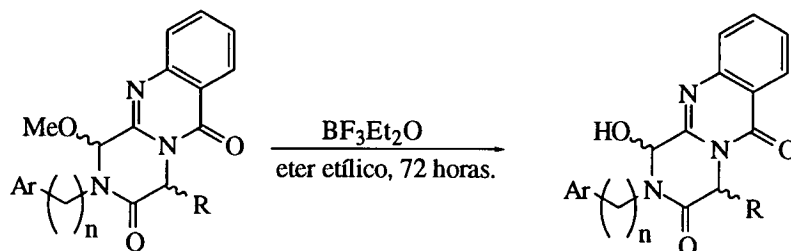
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 169,00 (CH₃CO); 168,00 (C₃); 159,00 (C₆); 149,52 (C_{11a}); 146,20 (C_{10a}); 134,89, 127,84, 126,89, 126,33, 125,83, 125,28, 124,00, 118,96, 116,36 (C₂, C₃, C_{3a}, C₄, C₅, C₆, C_{6a}, C₇, C_{7a}, C₇, C₈, C₉, C₁₀); 79,67 (C₁); 52,58 (C₄); 38,31 (Ar-CH₂-N); 19,49 (C₄-CH₃) ppm.

IR(KBr) ν: 3348, 2987, 1749, 1683, 1610, 1585, 1472, 1165, 1014, 858, 668 cm⁻¹.

MS m/e 416 (M⁺), 372, 359, 335, 302, 244, 187, 145, 130 (100%), 102, 84.

7.9.5. Reacciones con ácidos de Lewis.

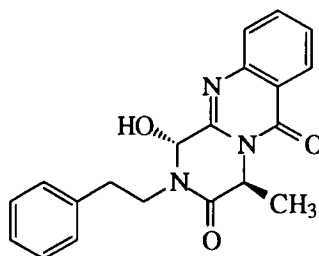
Método general:



Una disolución del derivado metoxilado en éter etílico seco a temperatura ambiente, se le adiciona un equivalente de $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ con agitación durante 72 horas. Transcurrido este tiempo, la reacción se trata con una solución saturada de K_2CO_3 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan con Na_2SO_4 anhidro, se elimina el disolvente por evaporación obteniéndose un crudo que se cromatografía en gel de sílice usando como eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 1/1 obteniéndose por orden de elución primero el derivado metoxilado y posteriormente el alcohol en disposición *trans*.

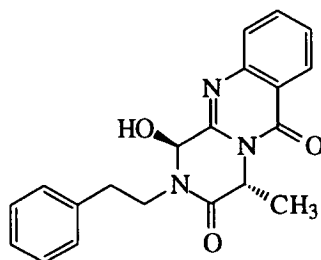
Obtención de (1*R*,4*S*) 2-fenetil-1-hidroxi-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (118).

Empleando el método general, a partir de **126** (0,10 g, 0,26 mmol) y trifluoroborato de dietilo (0,2 ml) en éter etílico seco, se obtienen 0,04 g (41%) de **118** como sólido blanco, recuperándose 0,02 (17%) de **126**.



Obtención de (1*S*,4*R*) 2-fenetil-1-hidroxi-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino [2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona (139).

Empleando el método general, a partir de **127** (0,05 g, 0,13 mmol) y trifluoroborato de dietilo (0,1 ml) en éter etílico seco, se obtienen 0,04 g (41%) de **139** como sólido blanco, recuperándose 0,01 (20 %) de **127**.



$[\alpha]_D^{25} = -72.0^\circ$ ($c = 0,45$, CHCl_3).

P. f., 170-172 °C.

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 - 68,87	H - 5,30	N - 11,83

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,74 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz, $\text{C}_9\text{-H}$); 7,57 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, $\text{C}_{10}\text{-H}$); 7,49 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$,); 7,23-7,10 (m, 5H, Ph); 5,48 (s, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$); 5,34 (c, 1H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$); 3,93 (m, 1H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,66 (m, 1H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,97 (m, 2H, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 1,76 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, $\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

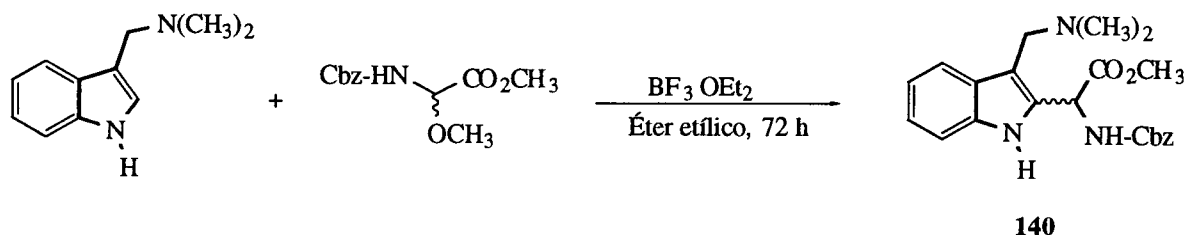
$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 169,29 (C_3); 160,00 (C_6); 151,12 (C_{11a}); 148,00 (C_{10a}); 134,94, 128,95, 128,86, 127,89, 127,05, 127,01, 120,00 (Ph, C_{6a} , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10}); 82,17 (C_1); 52,92 (C_4); 48,38 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 34,60 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 19,36 ($\text{C}_4\text{-CH}_3$) ppm.

IR(KBr) ν : 3448, 2928, 1683, 1610, 1471, 1412 cm^{-1} .

$\text{MS } m/e$ 349 (M^+ , 100%), 285, 258 229, 147, 130, 104, 77, 56, 55.

7.10. OTRAS ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS DEL ANILLO PIRROLO[3,4-*b*]INDOL

Obtención del (±) 2[(3-dimetilaminometil)-1*H*-2-indolil]-*N*-benciloxi carbonil glicinato de etilo (**140**).

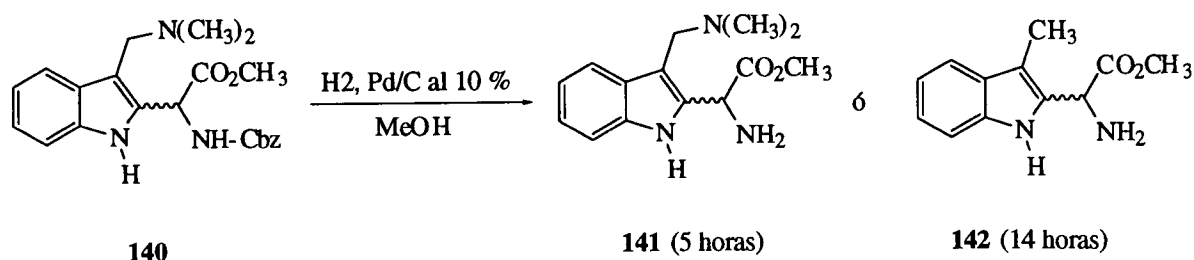


A una solución de α -metoxi-*N*-benciloxicarbonil glicinato de metilo (0,63 g, 2,5 mmol) en éter etílico seco se le adiciona 0,5 ml de trifluoruro de boro en éter etílico ($\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$). Posteriormente se adiciona 3-(*N,N*-dimetilaminometil)indol (1,30 g, 7,5 mmol). La agitación se mantiene durante 72 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la reacción se trata con una solución saturada de K_2CO_3 y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan con Na_2SO_4 anhidro, se elimina el disolvente por evaporación obteniéndose un crudo que se cromatografía en gel de sílice, obteniéndose el compuesto **140** (28 %).

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7,52 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_4\text{'-H}$); 7,29-7,26 (m, 6 H, $\text{C}_7\text{'-H}$ y Ph-H); 7,16 (m, 2H, $\text{C}_5\text{'-H}$, $\text{C}_6\text{'-H}$); 5,54 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H-CO}_2\text{CH}_3$); 5,12 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 3,75 y 3,45 (sistema AB, 2H, $J = 13,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$); 3,62 (m, 3H, O-CH_3); 2,26 (s, 6 H, $\text{N(CH}_3)_2$) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 170,36 (CO_2Et); 157,29 (CO carbamato); 136,80; 134,83, 130,77, 128,80, 128,01, 127,61, 122,62, 120,14, 118,21, 111,54 (Ph, $\text{C}_2\text{'}$, $\text{C}_3\text{'}$, $\text{C}_{3\text{a}'}$, $\text{C}_4\text{'}$, $\text{C}_5\text{'}$, $\text{C}_6\text{'}$, $\text{C}_7\text{'}$, $\text{C}_{7\text{a}'}$); 66,85 ($\text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 53,25 ($\underline{\text{C}}\text{H}$); 52,94 (OCH_3); 52,02 ($\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$); 44,23 ($\text{N(CH}_3)_2$) ppm.

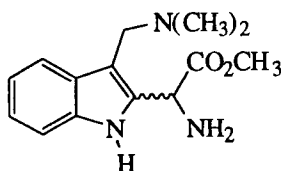
Reacción de desprotección de (\pm) 2[(3-dimetilaminometil)-1H-2-indolil]-N-benciloxicarbonil glicinato de etilo (141**).**



Sobre una disolución de producto **140** en metanol se adiciona paladio sobre carbón al 10% y se agita mecánicamente en atmósfera de hidrógeno a una presión de 20 psi. Finalizada la reacción se elimina el catalizador filtrando con celite, y por concentración del filtrado a presión reducida se obtiene un crudo que se cromatografía en gel de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo/metanol 1:1. El producto obtenido depende del tiempo de reacción.

Obtención de (\pm) 2[(3-dimetilaminometil)-1H-2-indolil]glicinato de etilo **141.**

Siguiendo el método anteriormente descrito, a partir de **140** (0,10 g, 0,25 mmol), con 0,05 g de Pd-C (10%) en 20 ml de metanol durante 5 horas, se obtiene 0,02 g (37 %) de **141** como aceite.

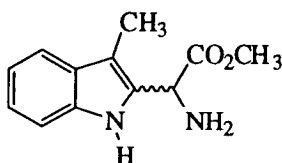


$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 10,16 (s, 1H, NH-indol); 7,43 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,19-7,10 (m, 2 H, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$); 5,53 (s, 1H, $\text{CH-CO}_2\text{CH}_3$); 4,31 y 4,19 (sistema AB, 2H, $J = 13,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-N(CH}_3)_2$); 3,65 (m, 3H, O-CH_3); 2,75 (s, 6 H, $\text{N(CH}_3)_2$); 2,45 (s ancho, 2H, NH_2) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 171,50 (CO_2Me); 137,10 (C_7); 129,07 (C_{3a}); 124,27, 121,89, 119,16, 112,97, 104,83 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{7a}); 66,85 ($\text{O-CH}_2\text{-Ph}$); 52,37 (CH); 52,94 (OCH_3); 52,04 ($\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$); 42,28 ($\text{N(CH}_3)_2$) ppm.

Obtención de (\pm) 2[(3-metil)-1H-2-indolil] glicinato de etilo (**142**).

Siguiendo el método anteriormente descrito, a partir de **140** (0,05 g, 0,12 mmol), con 0,05 g de Pd-C (10%) en 20 ml de metanol durante 14 horas, se obtiene 0,01 g (45 %) de **142** como aceite.

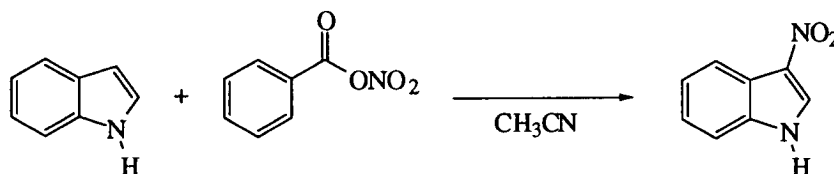


$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 8,59 (s, 1H, NH -indol); 7,53 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, C_4 -H); 7,30 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, C_7 -H); 7,17-7,06 (m, 2H, C_5 -H, C_6 -H); 4,99 (s, 1H, $\text{CH-CO}_2\text{CH}_3$); 3,70 (s, 3H, O-CH_3); 2,34 (s ancho, 2H, NH_2); 2,31 (s, 3 H, indol- CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 173,22 (CO_2Me); 135,33 (C_7); 131,07 (C_{3a}); 122,37, 119,36, 118,85, 111,10 (C_2 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{7a}); 109,10 (C_3); 52,81 (OCH_3); 50,81 (CH); 52,04 ($\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 8,61(indol- CH_3) ppm.

7.11. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DEL TRICICLO PIRROLO[3,4-*b*]INDOL.

Obtención de 3-nitroindol.



A una suspensión de AgNO₃ (20 mmol, 3,4 g) en acetonitrilo a 0 °C, se adiciona cloruro de benzoilo (20 mmol, 2,5 ml). Al cabo de 30 minutos se observa la formación de una suspensión de color blanco. Dicha suspensión se vierte sobre una disolución de indol (20 mmol, 2,0 g) previamente enfriado a -5 °C. Se deja a esa temperatura durante 1 hora, y transcurrido ese tiempo, se deja atemperar durante 30 minutos. Se adicionan 600 ml de agua y 200 ml de benceno (3 veces). La fase orgánica se trata con una disolución de bicarbonato sódico 2N. Se extrae la fase orgánica, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta que queda un residuo de 15-20 ml. Se deja enfriar, obteniéndose un precipitado, que se filtra y que corresponde al compuesto 3-nitroindol.

Calculado para C ₈ H ₆ N ₂ O ₂ (M = 162)	C - 60,46	H - 3,87	N - 10,87
Encontrado:	C - 60,80	H - 3,83	N - 10,54

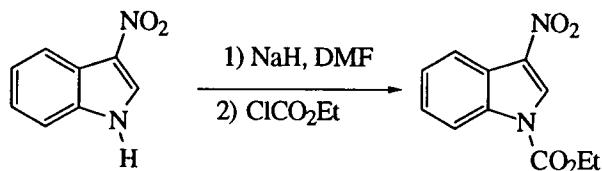
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,67 (s, 1H, NH); 8,66 (d, 1H, C₂-H, *J* = 3,5 Hz); 8,09 (m, 1H, C₄-H); 7,56 (m, 1H, C₇-H); 7,37 (m, 2H, C₅-H, C₆-H) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 136,00 (C_{7a}); 132,36 (C₃), 125,97 (C₂); 125,52 (C_{3a}); 121,91 (C₅); 122,00 (C₄); 119,80 (C₆); 115,18 (C₇) ppm.

IR(KBr) *v*: 3247, 1667, 1590, 1442, 1332, 748 cm⁻¹.

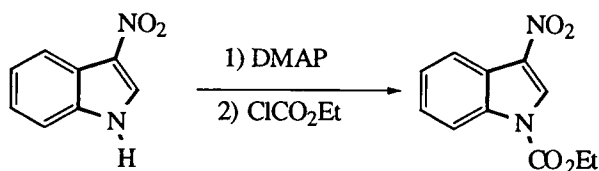
Obtención de 3-nitro-1-(etoxicarbonil)-indol.

Método A:



A una disolución de 3-nitroindol (0,6 g, 3,70 mmol) en DMF seca con NaH (0,09 g, 3,70 mmol), se le adiciona una disolución de cloroformiato de etilo (0,35 ml, 3,70 mmol) en DMF seca. La reacción se calienta a reflujo durante 20 horas. Transcurrido ese tiempo, se extrae con benceno (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se juntan, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo. Se obtiene 0,44 g (51 %) de 3-nitro-1-(etoxicarbonil)-indol como aceite.

Método B.



A una disolución de 3-nitroindol (0,6 g, 3,70 mmol) en THF, se le adiciona dimetilaminopiridina (DMAP, 0,90 g, 0,4 mmol). Se agita vigorosamente la reacción durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se adiciona cloroformiato de etilo (0,35 ml, 3,70 mmol), con agitación vigorosa durante 10 minutos. Se extrae con H₂O/CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo. Se obtiene 0,54 g (62 %) de 3-nitro-1-(etoxicarbonil)-indol como aceite.

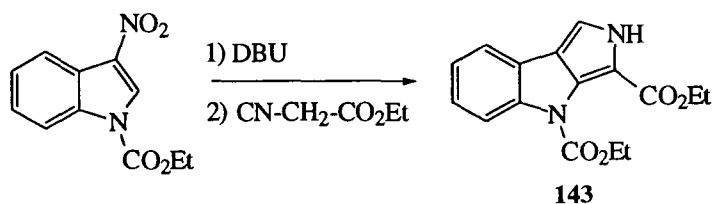
Datos de 3-nitro-1-(etoxicarbonil)-indol.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,58 (s, 1H, C₂-H); 8,29-8,21 (m, 2H, C₄-H, C₇-H); 7,49-7,43 (m, 2H, C₅-H, C₆-H); 4,56 (c, 2H, *J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₃); 1,50 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₃) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 136,00 ($\text{C}_{7\text{a}}$); 132,36 (C_3), 125,97 (C_2); 125,52 ($\text{C}_{3\text{a}}$); 121,91 (C_5); 122,00 (C_4); 119,80 (C_6); 115,18 (C_7) ppm.

Obtención de 4-etoxicarbonil-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de etilo (143).

Método general:



A una disolución de 3-nitro-1-(etoxicarbonil)-indol (1mmol, 0,23 g) en tetrahidrofurano seco, se adiciona 1,1 equivalente de DBU y isocianoacetato de etilo (1 mmol, 0,1 g). La reacción se deja a temperatura ambiente durante 18 horas. Transcurrido ese tiempo se concentra la reacción, se lava el residuo con agua y diclorometano y la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo. El rendimiento de la reacción es de 91 % de **143**.

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ ($M = 300$):	C - 64,21	H - 5,35	N - 9,36
Encontrado:	C - 63,87	H - 5,49	N - 8,90

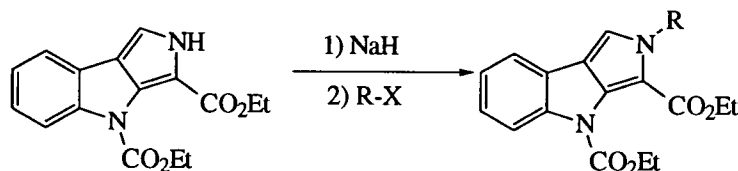
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 9,16 (s, 1H, NH); 8,17 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, $\text{C}_5\text{-H}$); 7,64 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, $\text{C}_8\text{-H}$); 7,40-7,20 (m, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$); 7,16 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz, $\text{C}_1\text{-H}$); 4,46 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 4,35 (c, 2H, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3); 1,43-1,33 (m, 6H, 2 (OCH_2CH_3)) ppm.

^{13}C -RMN (62,9 MHz, CDCl_3) δ : 159,77 (CO_2Et); 151,84 (CO-N); 143,61, 125,49, 123,42, 122,88, 120,10, 119,60, 116,23, 110,63 (C_1 , C_3 , $\text{C}_{3\text{a}}$, $\text{C}_{4\text{a}}$, C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , $\text{C}_{8\text{a}}$, $\text{C}_{8\text{b}}$); 64,97 (OCH_2CH_3); 60,40 ($\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$); 14,46 (OCH_2CH_3); 14,25 ($\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$) ppm.

$\text{IR}(\text{KBr})$ ν : 3393, 3060, 2975, 1709, 1629, 1594, 754 cm^{-1} .

Acilaciones sobre la posición N(2) del anillo 4-(etoxicarbonil)-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de etilo.

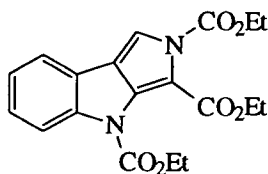
Método general:



Sobre una suspensión de NaH (0,1 g, 4 mmol) en THF, se adiciona el producto **143** (1 mmol) disuelto en THF seco. Pasados 10 minutos, se adiciona el derivado halogenado (1,05 mmol) y la reacción se sigue por cromatografía de capa fina, comprobando cuando finaliza (el tiempo de reacción depende del derivado halogenado). La reacción se lava con agua y diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra, se evapora el disolvente y obteniéndose el producto alquilado.

Obtención de 2,4-di(etoxicarbonil)-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de etilo (**144**).

Siguiendo el método general, a partir de **143** (0,3 g, 1 mmol), NaH (0,1 g, 4 mmol), y cloroformiato de etilo (0,1 g 1,1 mmol), se obtiene 0,28 g (76 %) de **144**.



Calculado para C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₆ (M = 372):	C - 61,29	H - 5,37	N - 7,52
Encontrado:	C - 61,37	H - 5,49	N - 7,26

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, C₅-H); 7,61 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, C₈-H); 7,45 (s, 1H, C₁-H); 7,33 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, C₆-H); 7,20 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, C₇-H); 4,45-4,40 (m, 6H, 3 OCH₂CH₃); 1,45-1,35 (m, 9H, 3 OCH₂CH₃) ppm.

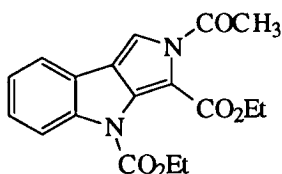
¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 163,31 (CO₂Et); 151,02 (CO-N); 150,00 (CO-N); 143,48, 127,18, 123,56, 121,68, 121,45, 120,00, 116,21, 108,17 (C₁, C₃, C_{3a}, C_{4a}, C₅,

C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{8b}); 64,27 (OCH₂CH₃); 63,01 (NCOCH₂CH₃); 61,91 (NCOCH₂CH₃); 14,57 (OCH₂CH₃); 14,15 (NCOCH₂CH₃); 13,99 (NCOCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 2989, 2927, 1733, 1456, 1374, 1234, 756 cm⁻¹.

Obtención de 2-acetil-4-etoxicarbonil-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de etilo (145).

Siguiendo el método general, a partir de **143** (0,15 g, 0,5 mmol), NaH (0,05 g, 2 mmol), y cloroformiato de etilo (0,05 g, 0,55 mmol), se obtiene 0,16 g (95 %) de **145**.



Calculado para C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ (M = 342):	C - 63,15	H - 5,26	N - 8,18
Encontrado:	C - 62,98	H - 4,93	N - 8,36

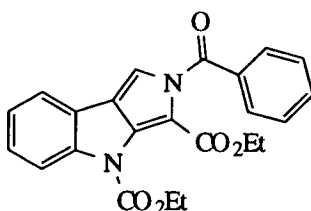
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,06 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, C₅-H); 7,58 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, C₈-H); 7,38-7,12 (m, 3H, C₁-H, C₆-H, C₇-H); 4,46-4,38 (m, 4H, 2 OCH₂CH₃); 2,60 (s, 3H, COCH₃); 1,45-1,40 (m, 6H, 2 OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,93 (CO₂Et); 163,44 (CO-N amida); 150,75 (CO-N carbamato); 143,50, 130,14, 127,32, 123,04, 121,24, 121,14, 121,04, 116,07, 107,14, 106,90 (C₁, C₃, C_{3a}, C_{4a}, C₅, C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{8b}); 62,84 (OCH₂CH₃); 61,75 (NCOCH₂CH₃); 22,58 (COCH₃); 14,37 (OCH₂CH₃); 13,72 (NCOCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) v: 2982, 1734, 1602, 1508, 1234, 789 cm⁻¹.

Obtención de 4-etoxicarbonil-2-fenilcarbonil-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de etilo (146).

Siguiendo el método general, a partir de **143** (0,30 g, 1 mmol), NaH (0,1 g, 4 mmol), y cloruro de benzoilo (0,17 g, 1,25 mmol), se obtiene 0,26 g (65 %) de **146**.



Calculado para C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₅ (M = 384):	C - 68,31	H - 4,95	N - 6,93
Encontrado:	C - 68,56	H - 4,62	N - 6,59

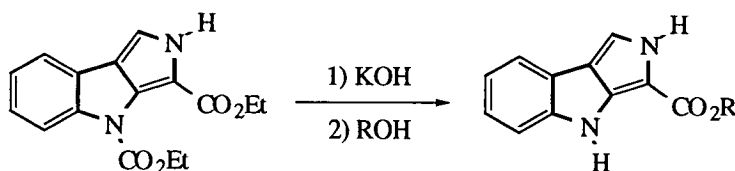
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz, C₅-H); 7,90-7,07 (m, 1H, C₁-H, C₆-H, C₇-H, C₈-H, Ph); 4,47 (c, 2H, *J* = 7,1Hz, OCH₂CH₃); 4,34 (c, 2H, *J* = 7,2Hz, OCH₂CH₃); 1,45-1,40 (m, 6H, 2 OCH₂CH₃) ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, CDCl₃) δ: 167,82 (CO₂Et); 162,63 (CO-N amida); 150,86 (CO-N carbamato); 143,70, 132.,78, 132,26, 129,80, 128,44, 127,18, 123,46, 121,18, 120,33, 116,15, 110,99, 108,30 (C₁, C₃, C_{3a}, C_{4a}, C₅, C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{8b}, Ph); 62,92 (OCH₂CH₃); 61,66 (NCOCH₂Ph); 14,30 (OCH₂CH₃); 13,75 (NCOCH₂CH₃) ppm.

IR(KBr) *v*: 2913, 2862, 1737, 1669, 1607, 1475, 1452, 751 cm⁻¹.

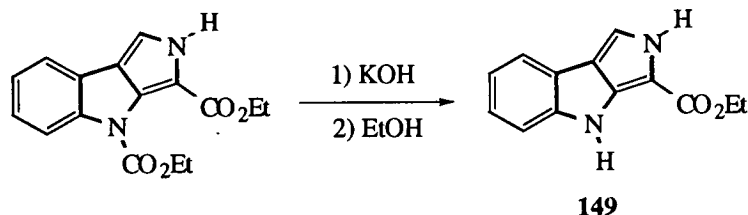
Reacción de hidrólisis del 4-etoxicarbonil-2,4-dihidropirrolo[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de etilo (147).

Método general:



Un equivalente de **143** (0,30 g, 1mmol) disuelta en una mezcla de KOH (0,11 g, 4 mmol) en 5 ml de EtOH, se calentó a reflujo durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, se neutraliza la reacción con ácido clorhídrico 1N. Se extrae con diclorometano y la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora, obteniéndose 0,2 g (91 %) de **147** como un sólido morado. Cuando la reacción se realizó empleando metanol como disolvente se obtuvo 0,22 g (95 %) del compuesto **148**.

Datos de 147.



Calculado para C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂ (M = 228):	C - 67,81	H - 6,13	N - 12,17
Encontrado:	C - 67,67	H - 6,33	N - 11,88

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,71 (s, 1H, NH pirrol); 10,47 (s, 1H, NH indol); 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, C₅-H); 7,35-7,32 (m, 2H, C₁-H, C₈-H); 7,16 (t, 1H, J = 6,8 Hz, C₆-H); 6,98 (t, 1H, J = 7,4 Hz, C₇-H); 4,27 (c, 2H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); 1,34 (t, 3H, J = 7,1 Hz, OCH₂CH₃); ppm.

¹³C-RMN (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ: 161,00 (CO₂Et); 146,83, 125,10, 121,70, 120,16, 117,89, 113,05, 110,60 (C₁, C₃, C_{3a}, C_{4a}, C₅, C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{8b}); 52,33 (OCH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3456, 3232, 2985, 1656, 1603, 1478, 1431, 764 cm⁻¹.

Datos de 148.

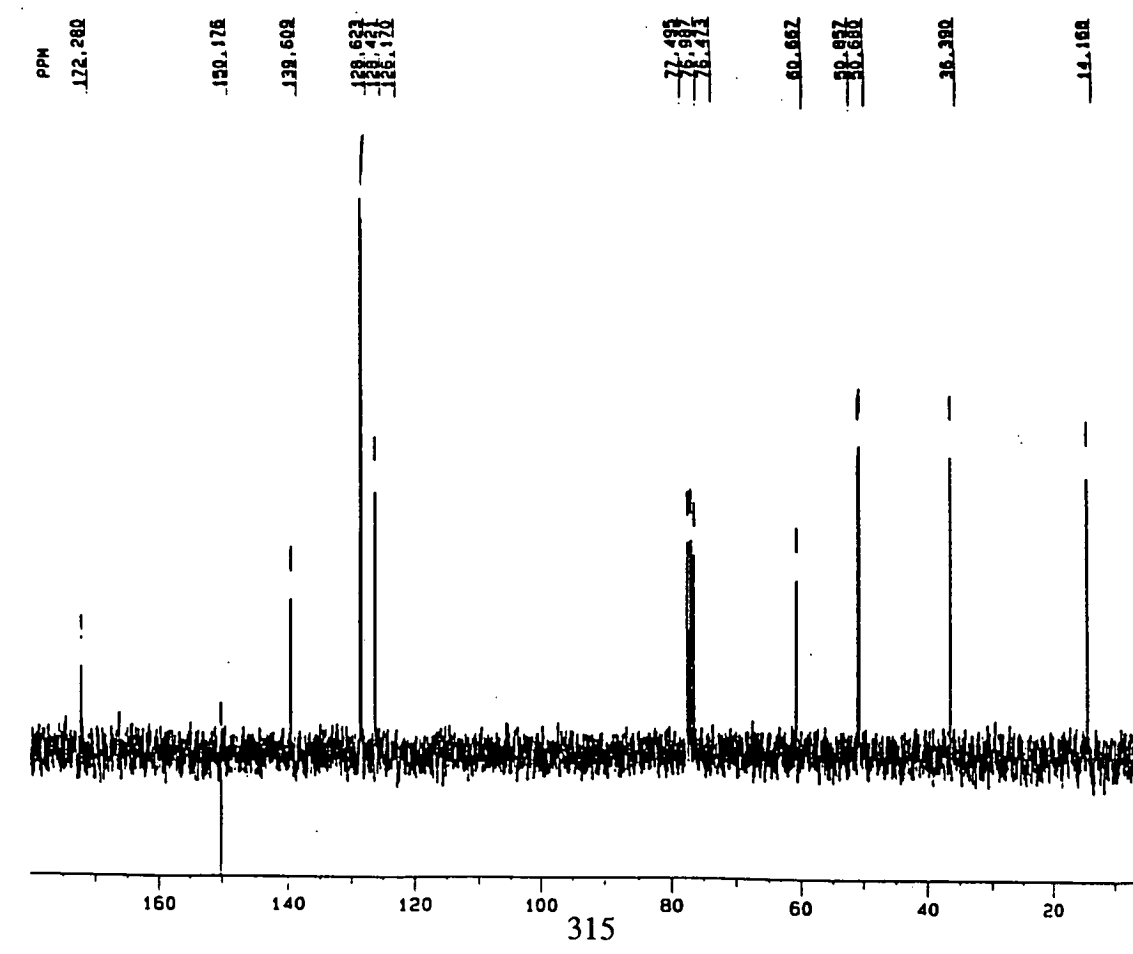
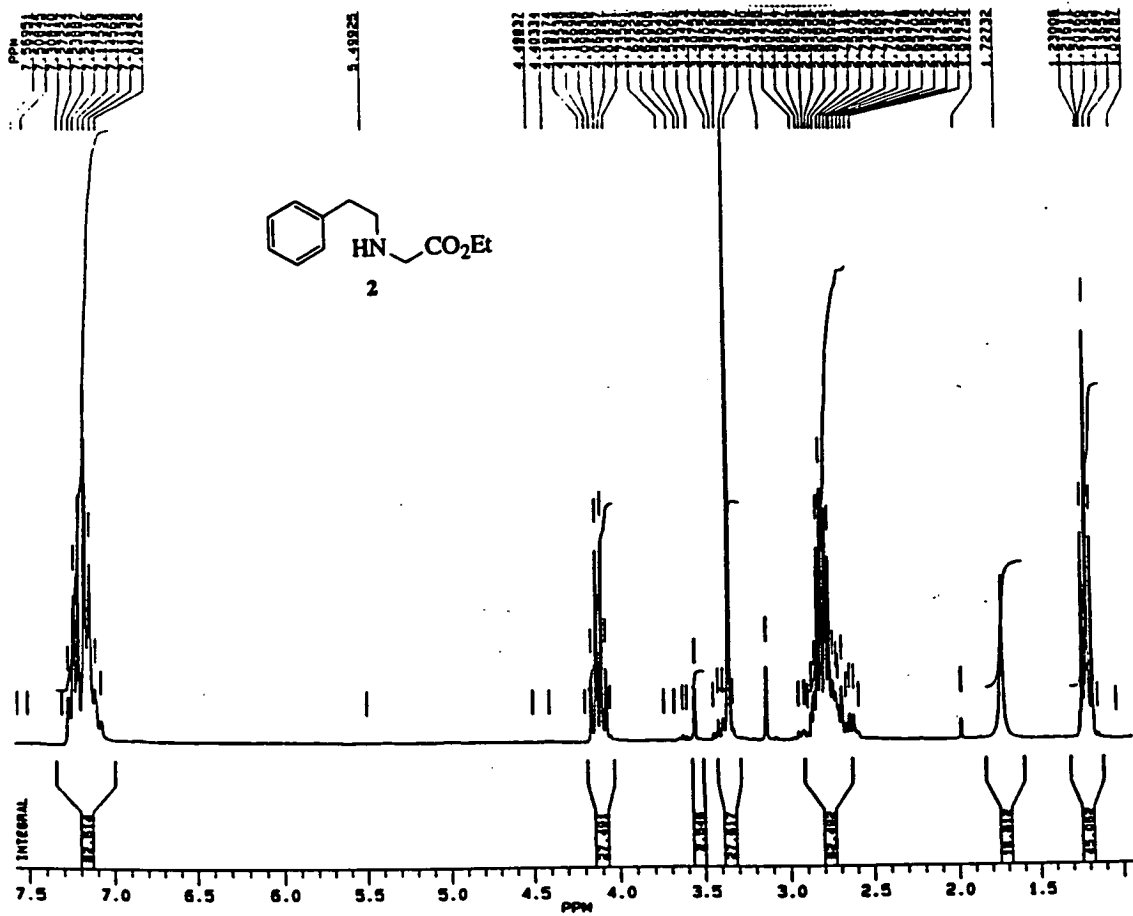
Calculado para C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (M = 216):	C - 66,65	H - 5,59	N - 12,95
Encontrado:	C - 67,17	H - 5,33	N - 12,88

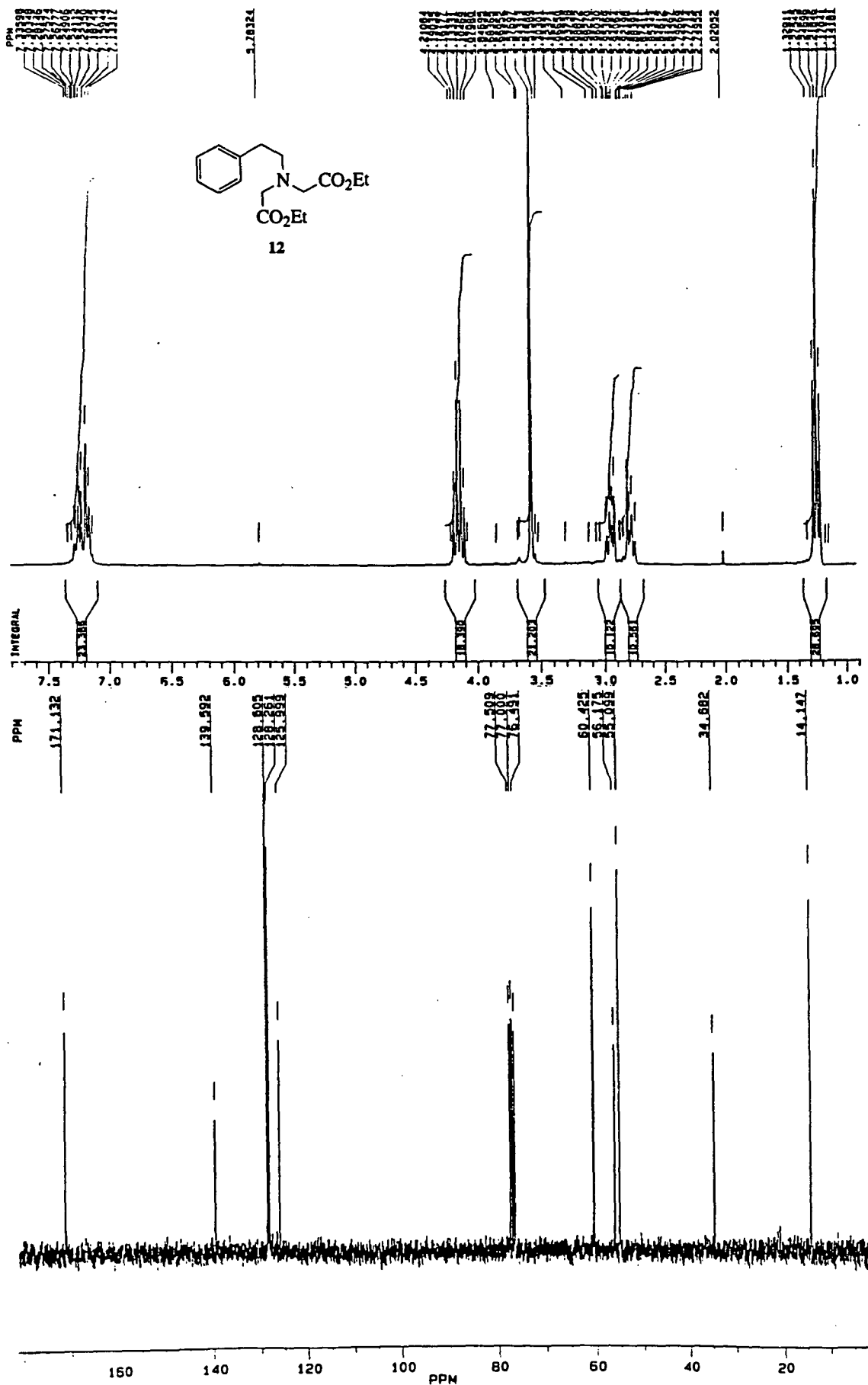
¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (s, 1H, NH pirrol); 10,58 (s, 1H, NH indol); 7,67 (d, 1H, J = 7,6 Hz, C₅-H); 7,40-7,32 (m, 2H, C₁-H, C₈-H); 7,16 (t, 1H, J = 7,4 Hz, C₆-H); 6,98 (t, 1H, J = 7,4 Hz, C₇-H); 3,80 (s, 3H, OCH₃) ppm.

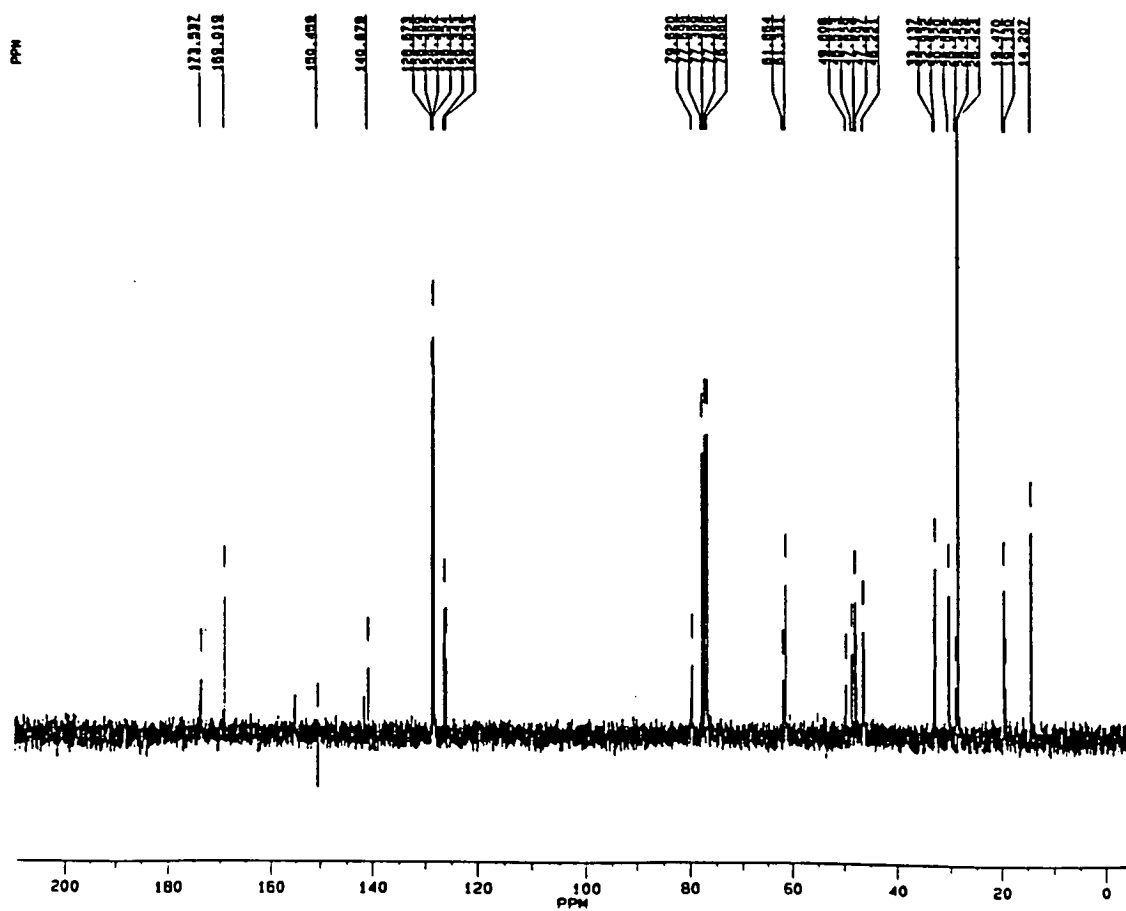
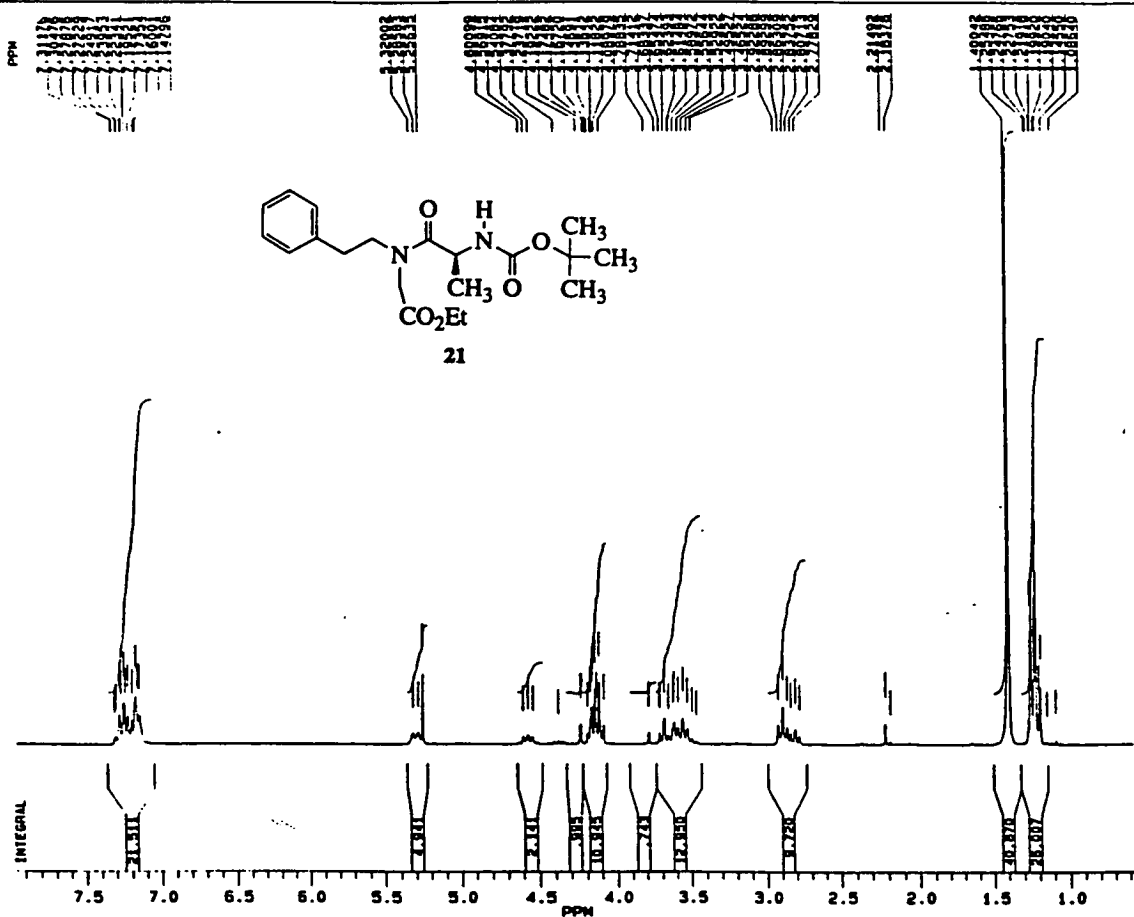
¹³C-RMN (62,9 MHz, DMSO-d₆) δ: 161,00 (CO₂Et); 146,83, 125,10, 121,70, 120,16, 117,89, 113,05, 110,60 (C₁, C₃, C_{3a}, C_{4a}, C₅, C₆, C₇, C₈, C_{8a}, C_{8b}); 52,33 (OCH₃) ppm.

IR(KBr) v: 3456, 3230, 2941, 1656, 1603, 1478, 1431, 763 cm⁻¹.

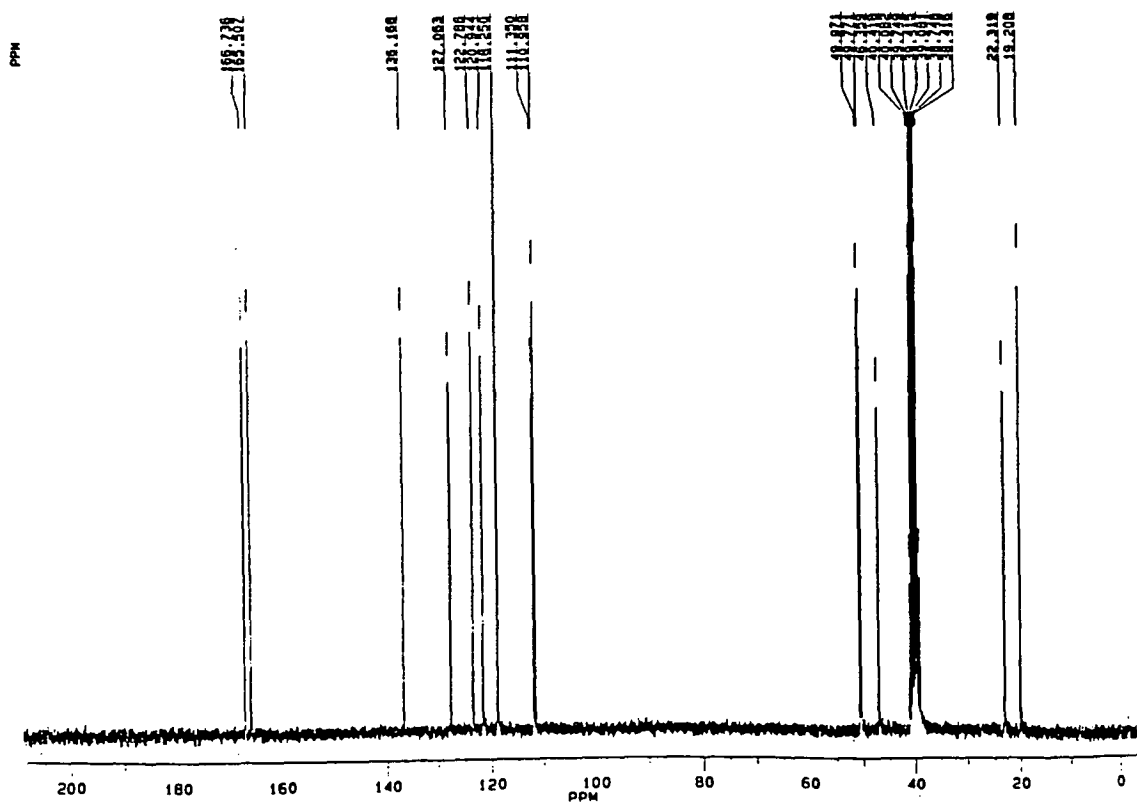
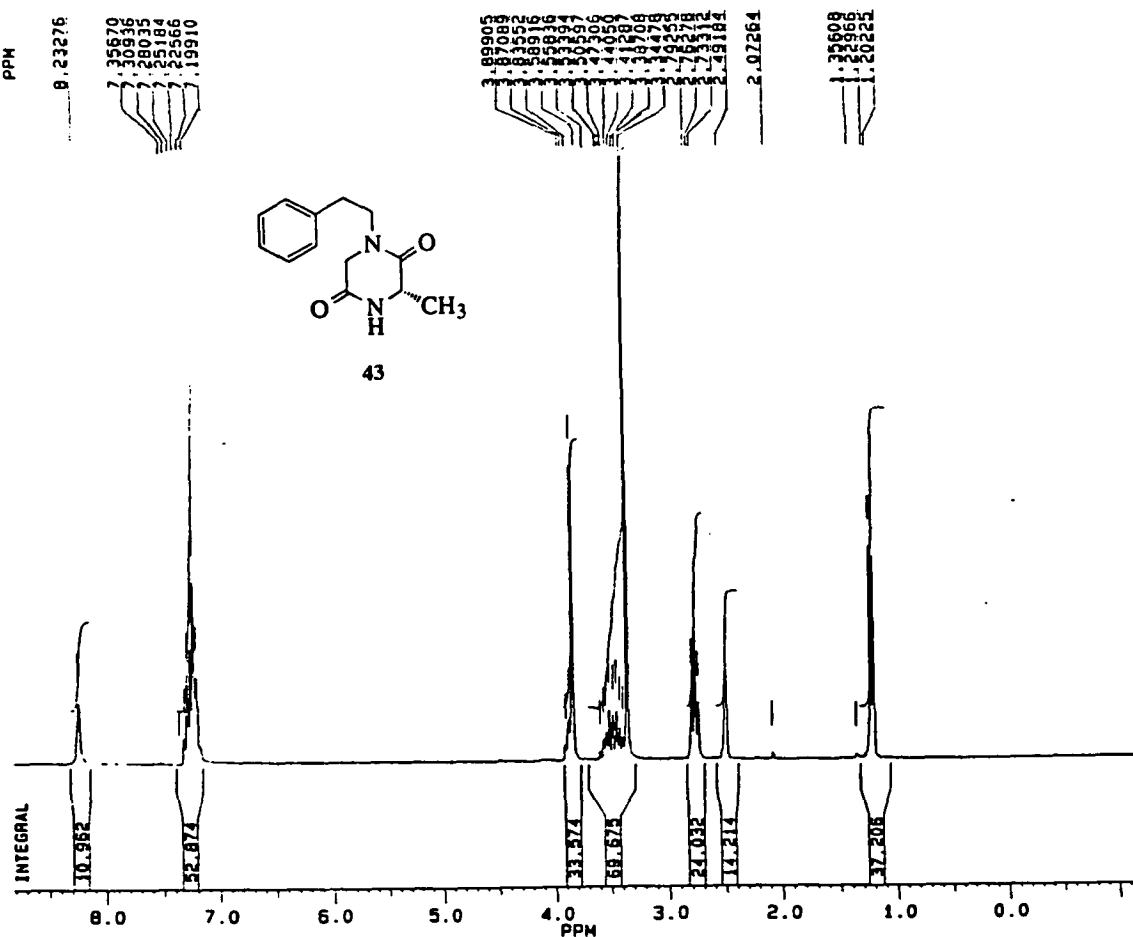
8. ESPECTROS.

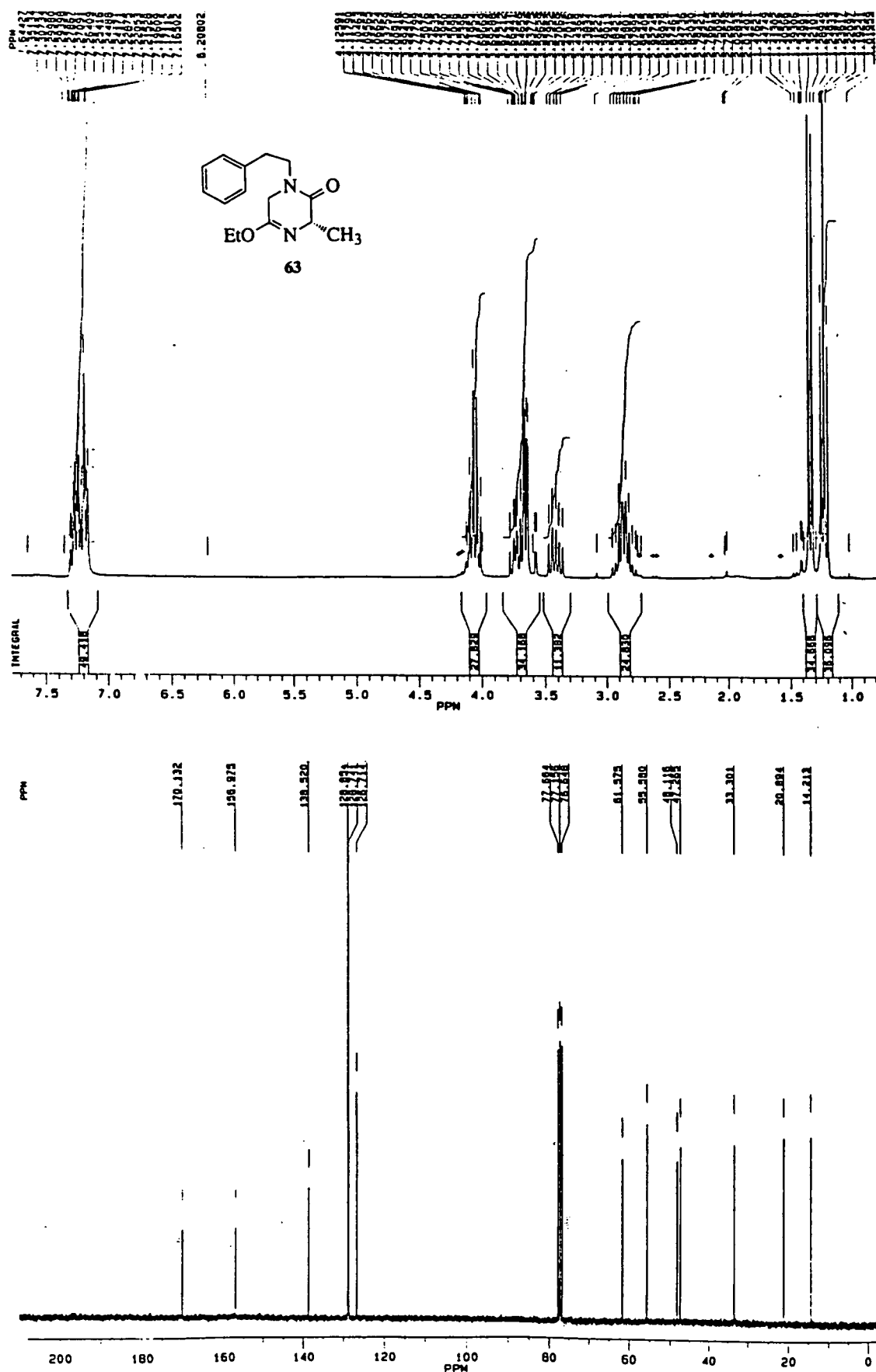




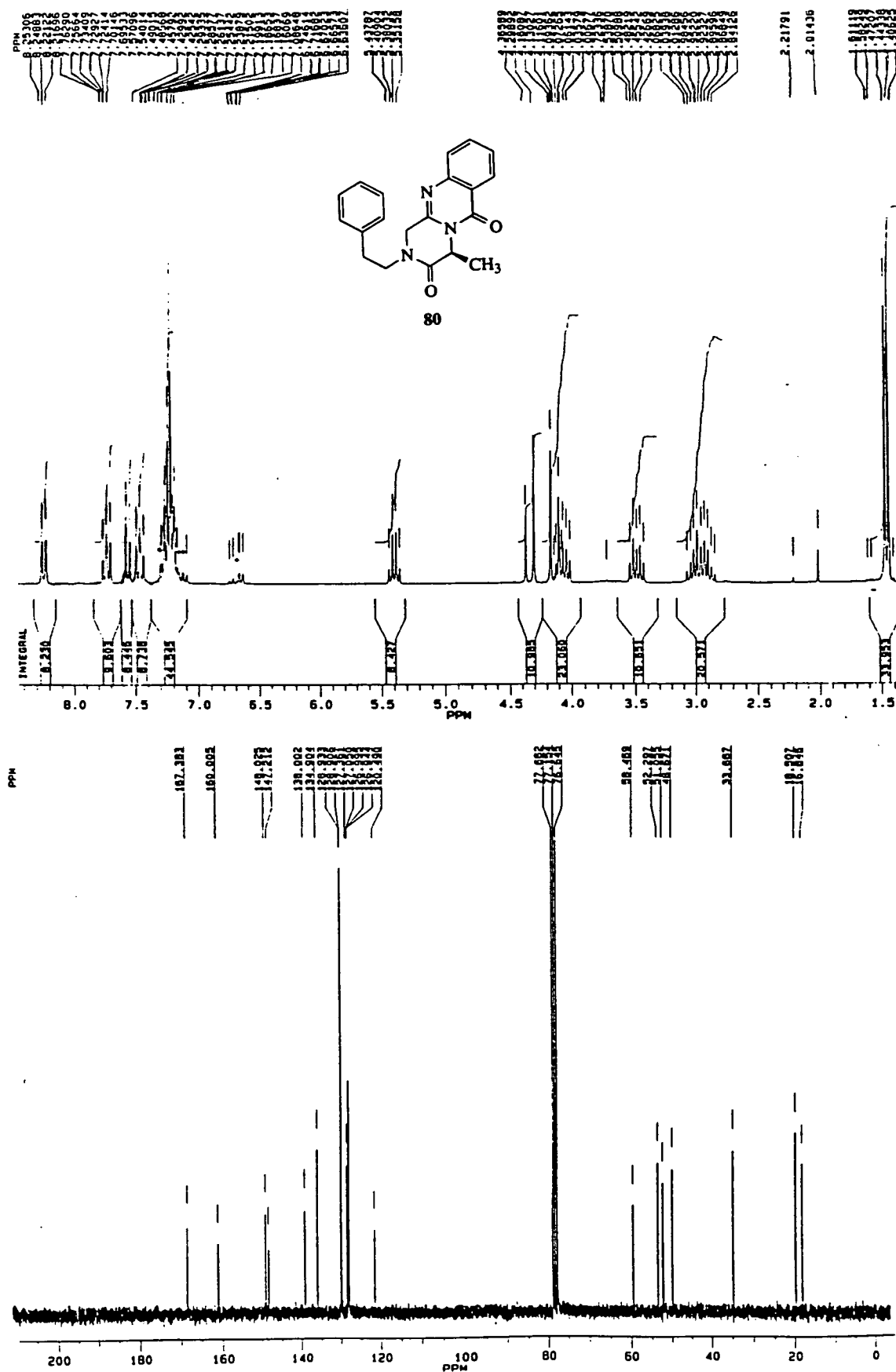


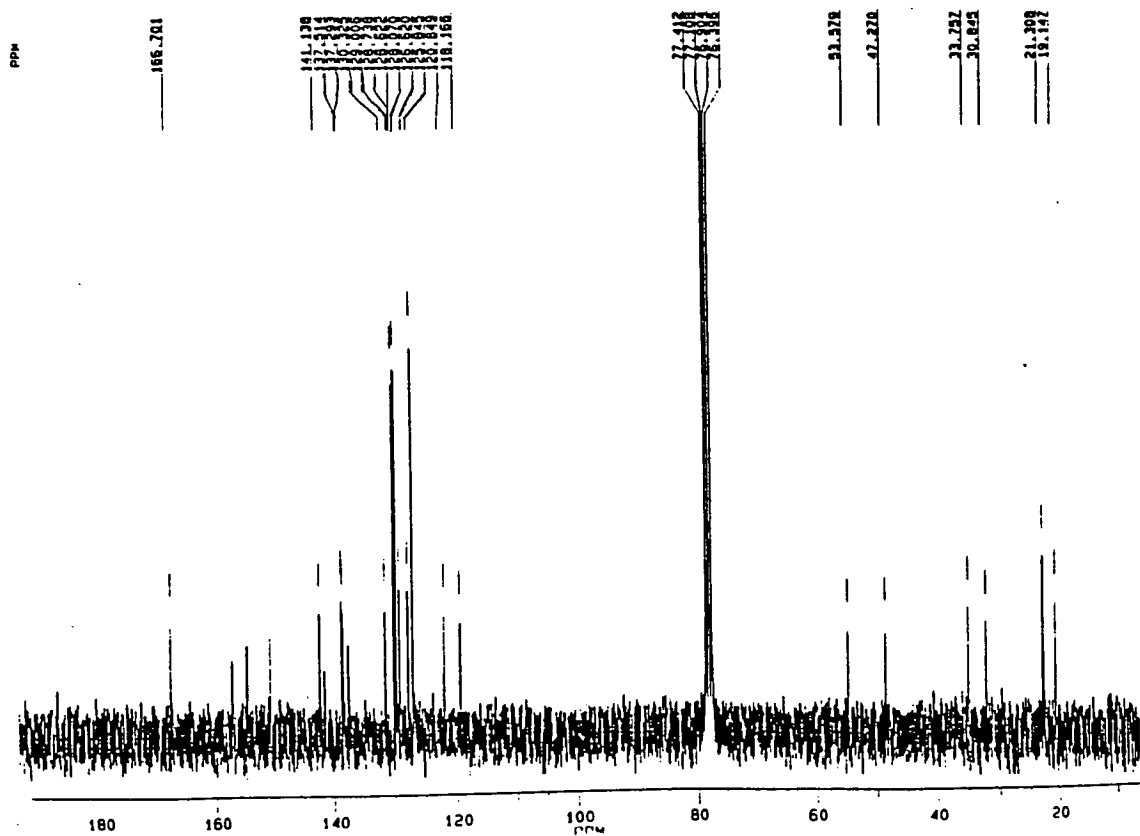
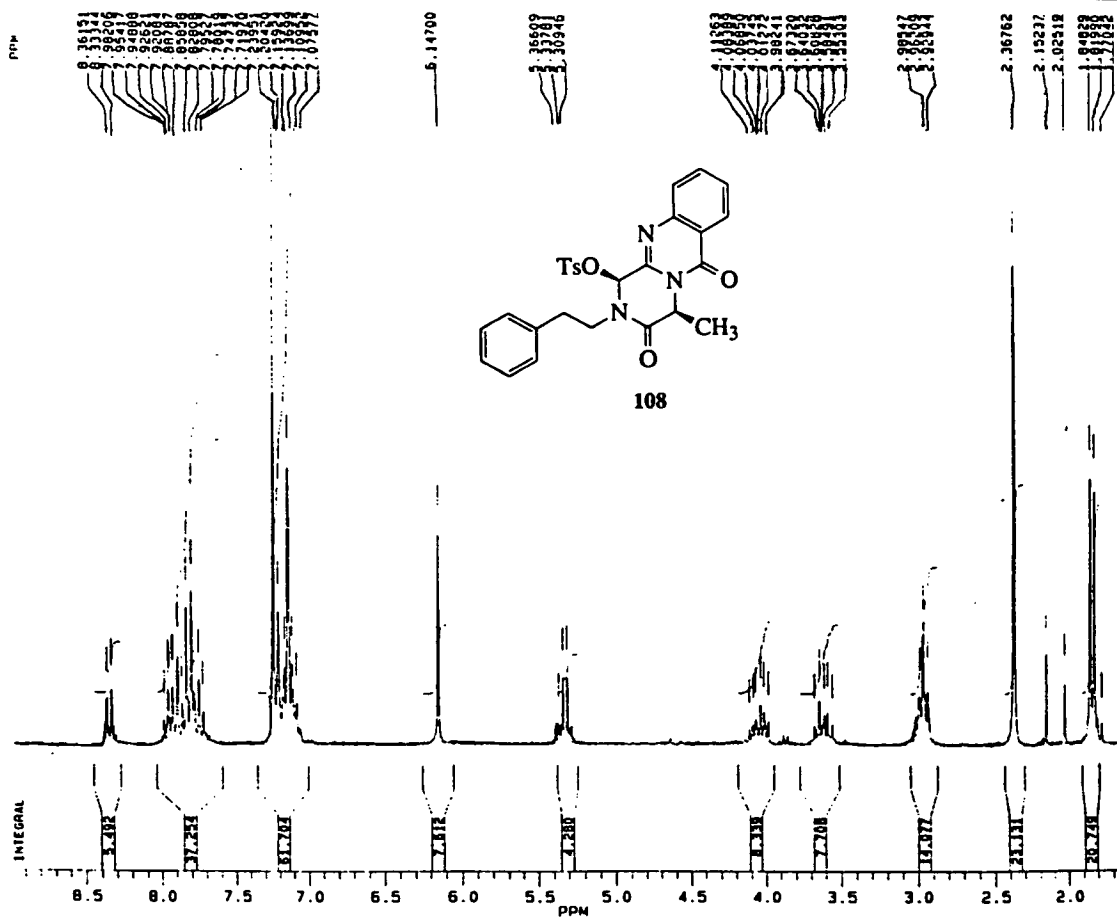
8. Espectros

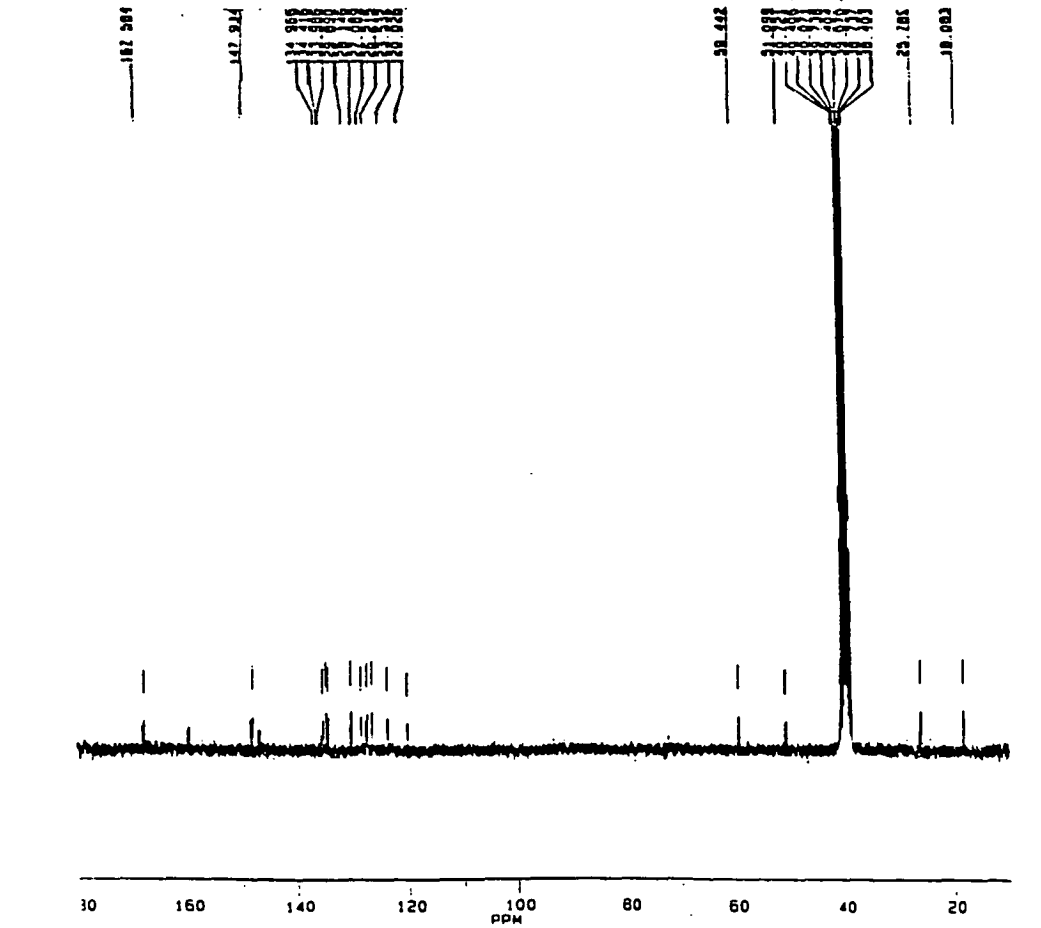
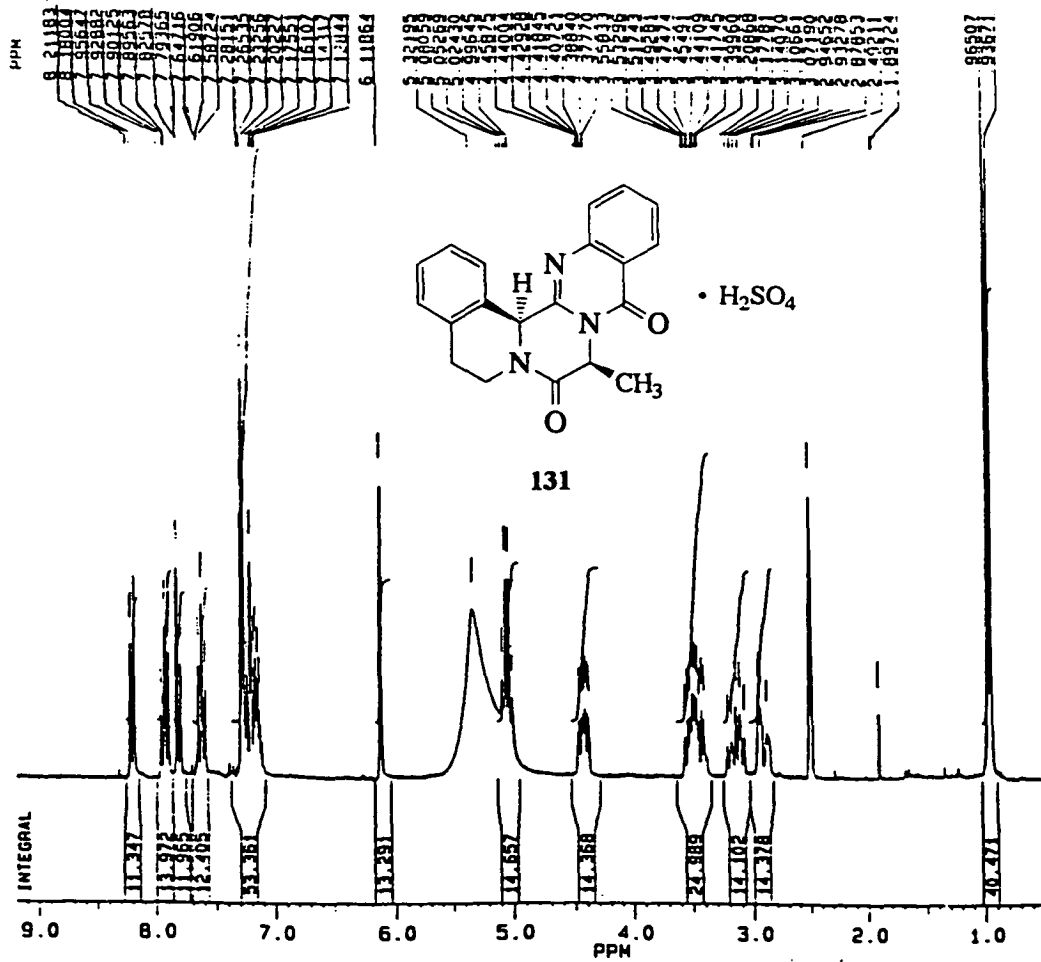




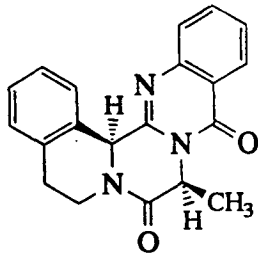
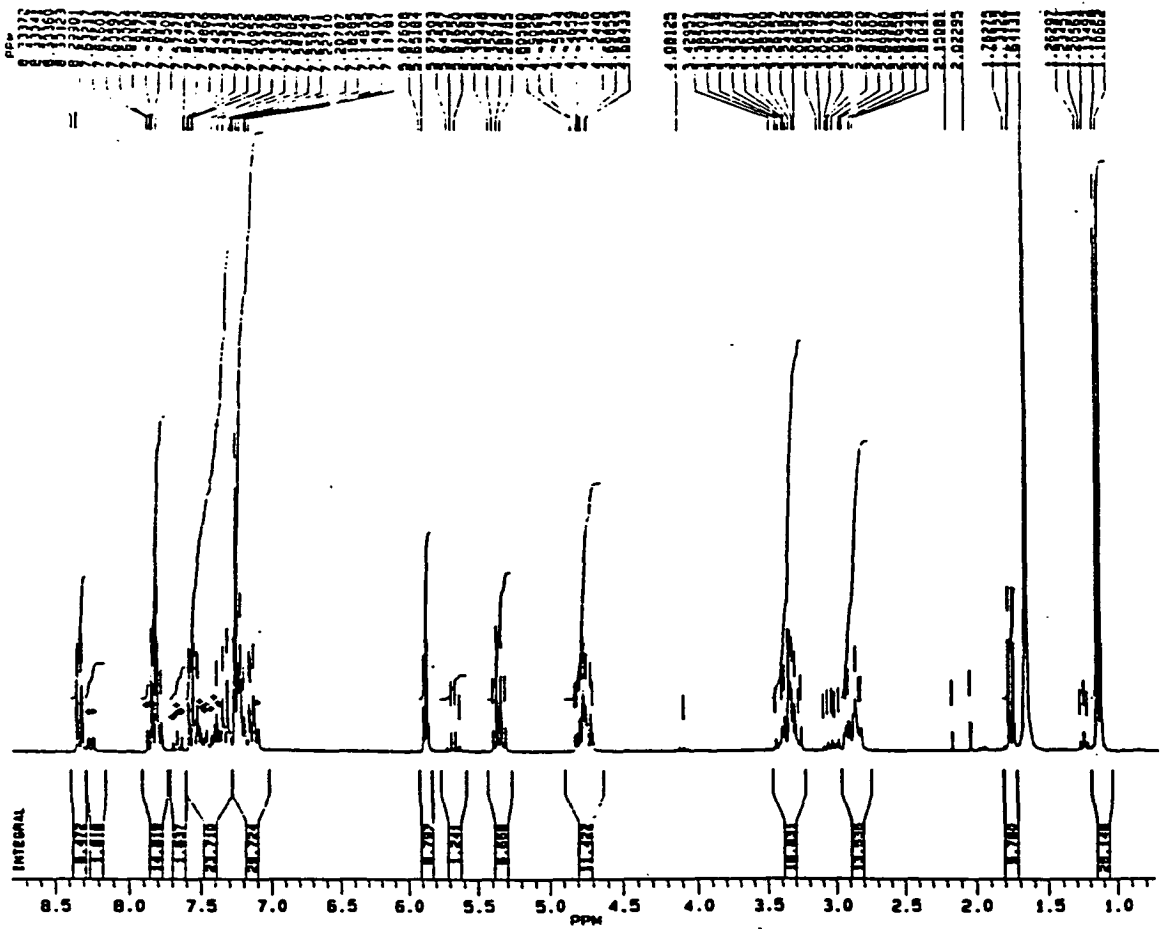
8. Espectros



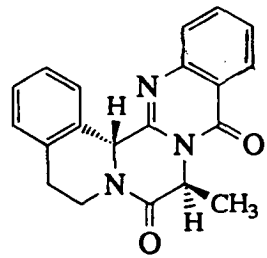




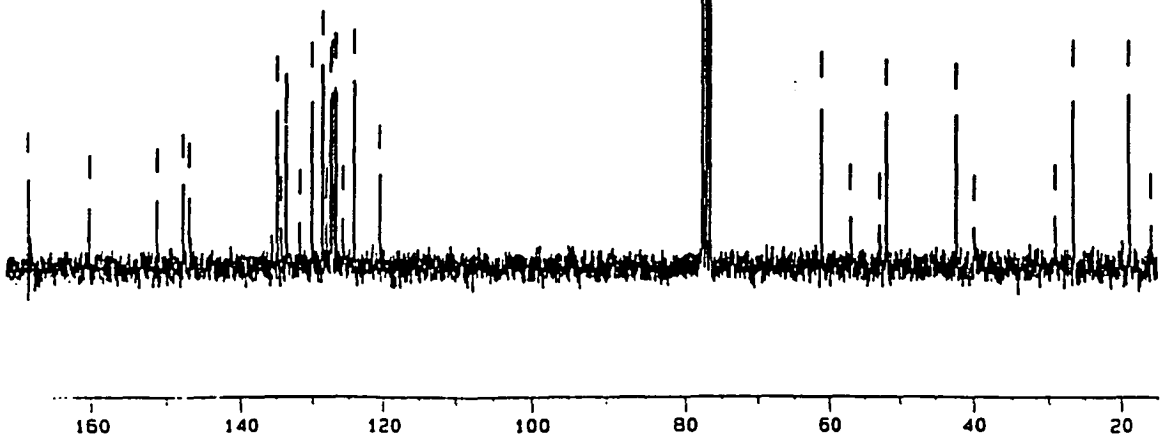
8. Espectros



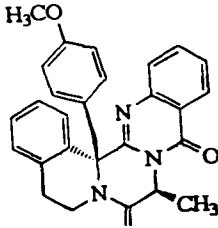
cis-131



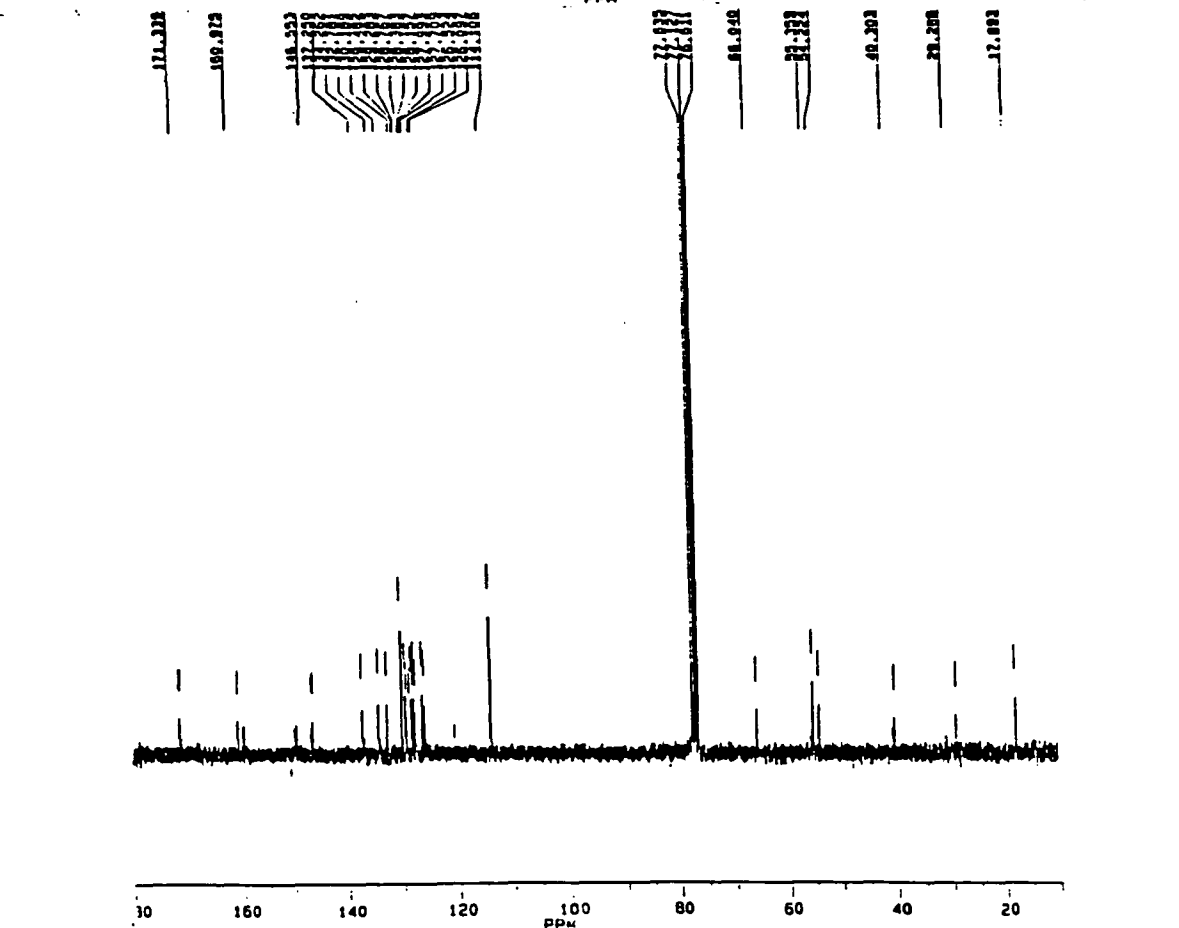
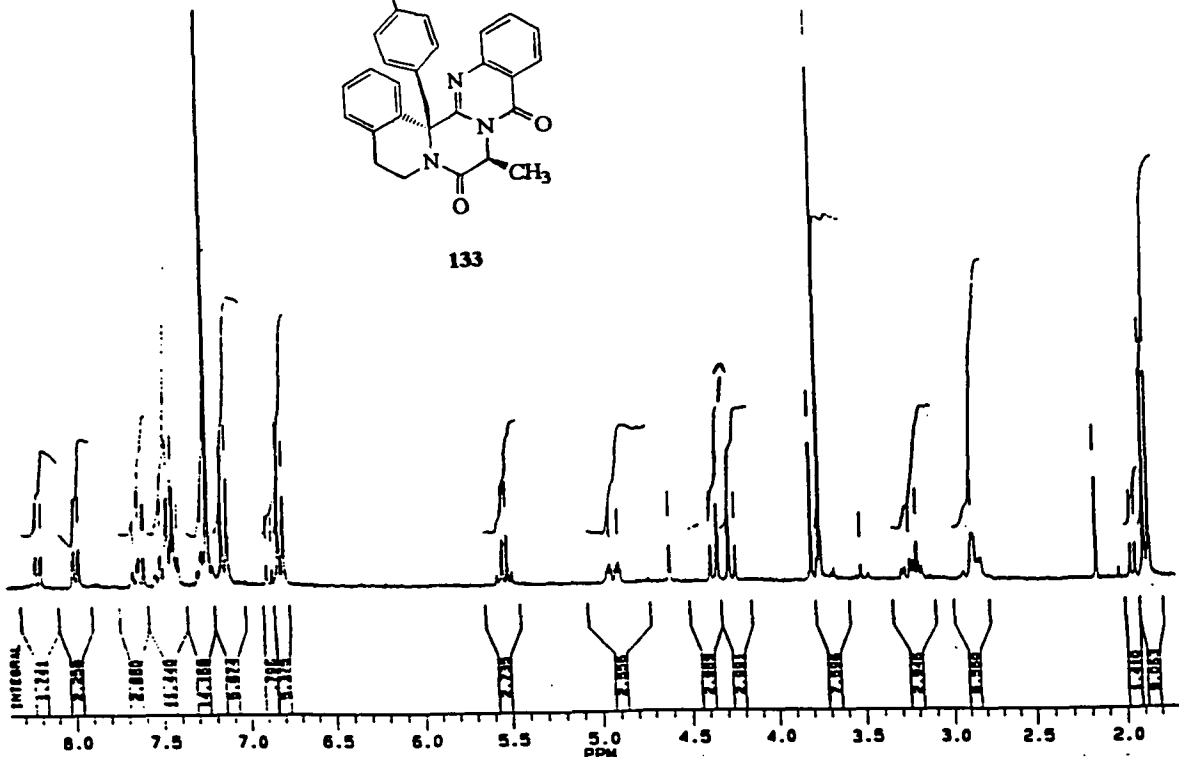
trans-131

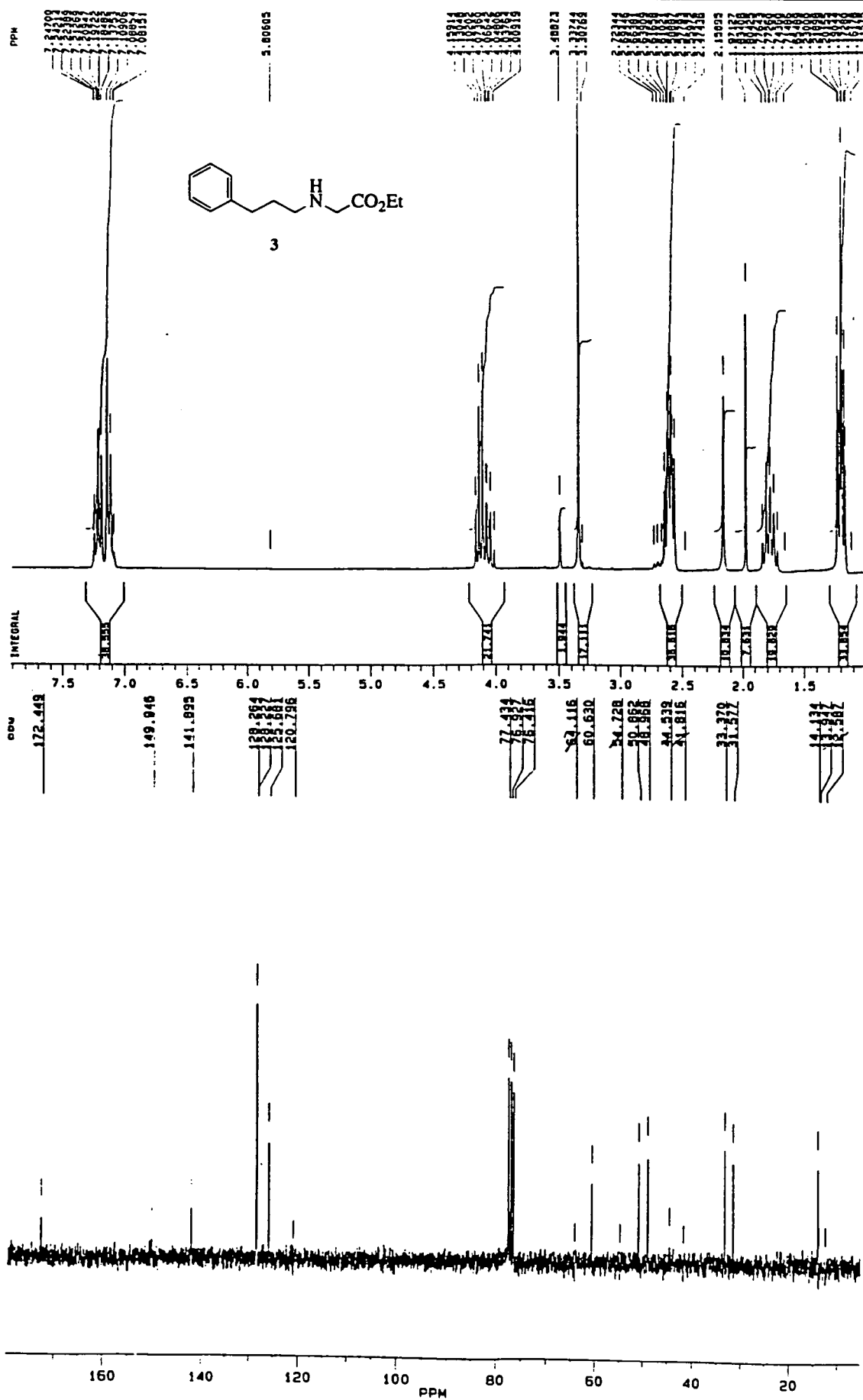


ppm
 8.2209
 8.18946
 7.99971
 7.96217
 7.92974
 7.89730
 7.86486
 7.83242
 7.80000
 7.76756
 7.73512
 7.70268
 7.67024
 7.63780
 7.60536
 7.57292
 7.54048
 7.50804
 7.47560
 7.44316
 7.41072
 7.37828
 7.34584
 7.31340
 7.28096
 7.24852
 7.21608
 7.18364
 7.15120
 7.11876
 7.08632
 7.05388
 7.02144
 6.98900
 6.95656
 6.92412
 6.89168
 6.85924
 6.82680
 6.79436
 6.76192
 6.72948
 6.69704
 6.66460
 6.63216
 6.59972
 6.56728
 6.53484
 6.50240
 6.46996
 6.43752
 6.40508
 6.37264
 6.34020
 6.30776
 6.27532
 6.24288
 6.21044
 6.17800
 6.14556
 6.11312
 6.08068
 6.04824
 6.01580
 5.98336
 5.95092
 5.91848
 5.88604
 5.85360
 5.82116
 5.78872
 5.75628
 5.72384
 5.69140
 5.65896
 5.62652
 5.59408
 5.56164
 5.52920
 5.49676
 5.46432
 5.43188
 5.39944
 5.36700
 5.33456
 5.30212
 5.26968
 5.23724
 5.20480
 5.17236
 5.13992
 5.10748
 5.07504
 5.04260
 5.01016
 4.97772
 4.94528
 4.91284
 4.88040
 4.84796
 4.81552
 4.78308
 4.75064
 4.71820
 4.68576
 4.65332
 4.62088
 4.58844
 4.55600
 4.52356
 4.49112
 4.45868
 4.42624
 4.39380
 4.36136
 4.32892
 4.29648
 4.26404
 4.23160
 4.19916
 4.16672
 4.13428
 4.10184
 4.06940
 4.03696
 4.00452
 3.97208
 3.93964
 3.90720
 3.87476
 3.84232
 3.80988
 3.77744
 3.74500
 3.71256
 3.68012
 3.64768
 3.61524
 3.58280
 3.55036
 3.51792
 3.48548
 3.45304
 3.42060
 3.38816
 3.35572
 3.32328
 3.29084
 3.25840
 3.22596
 3.19352
 3.16108
 3.12864
 3.09620
 3.06376
 3.03132
 3.00000
 2.96756
 2.93512
 2.90268
 2.87024
 2.83780
 2.80536
 2.77292
 2.74048
 2.70804
 2.67560
 2.64316
 2.61072
 2.57828
 2.54584
 2.51340
 2.48096
 2.44852
 2.41608
 2.38364
 2.35120
 2.31876
 2.28632
 2.25388
 2.22144
 2.18900
 2.15656
 2.12412
 2.09168
 2.05924
 2.02680
 2.00000
 1.96756
 1.93512
 1.90268
 1.87024
 1.83780
 1.80536
 1.77292
 1.74048
 1.70804
 1.67560
 1.64316
 1.61072
 1.57828
 1.54584
 1.51340
 1.48096
 1.44852
 1.41608
 1.38364
 1.35120
 1.31876
 1.28632
 1.25388
 1.22144
 1.18900
 1.15656
 1.12412
 1.09168
 1.05924
 1.02680
 1.00000
 0.96756
 0.93512
 0.90268
 0.87024
 0.83780
 0.80536
 0.77292
 0.74048
 0.70804
 0.67560
 0.64316
 0.61072
 0.57828
 0.54584
 0.51340
 0.48096
 0.44852
 0.41608
 0.38364
 0.35120
 0.31876
 0.28632
 0.25388
 0.22144
 0.18900
 0.15656
 0.12412
 0.09168
 0.05924
 0.02680
 0.00000

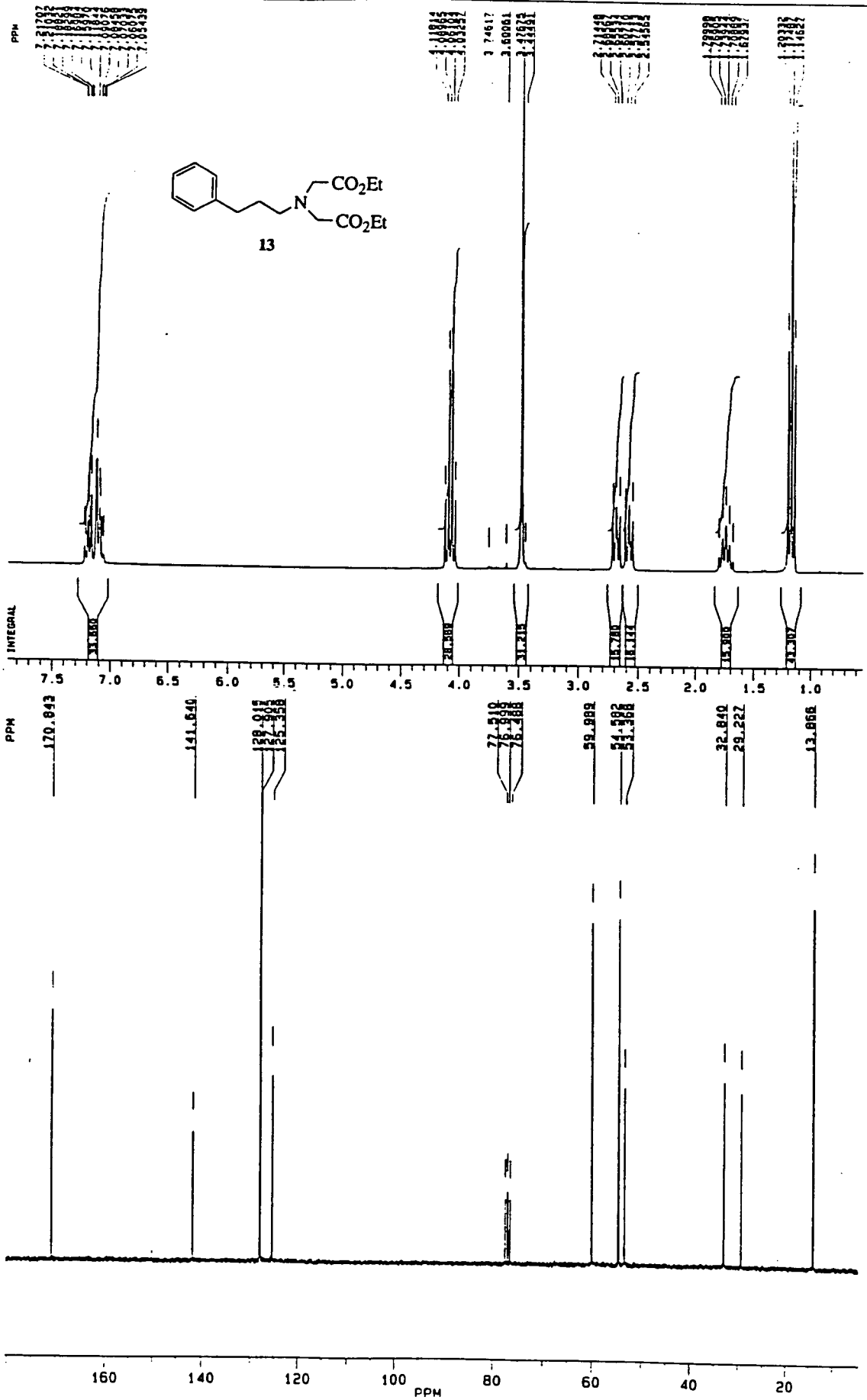


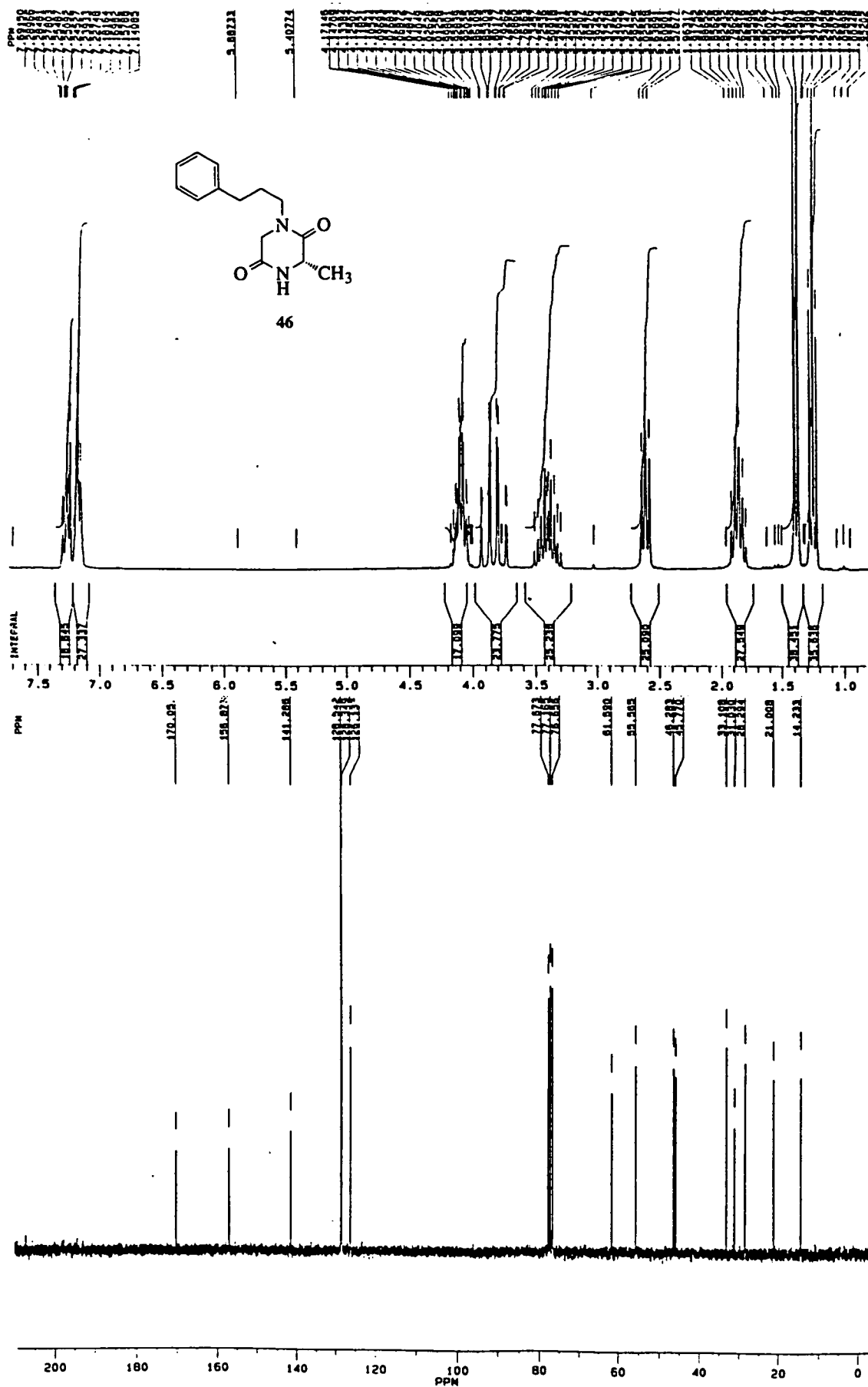
133



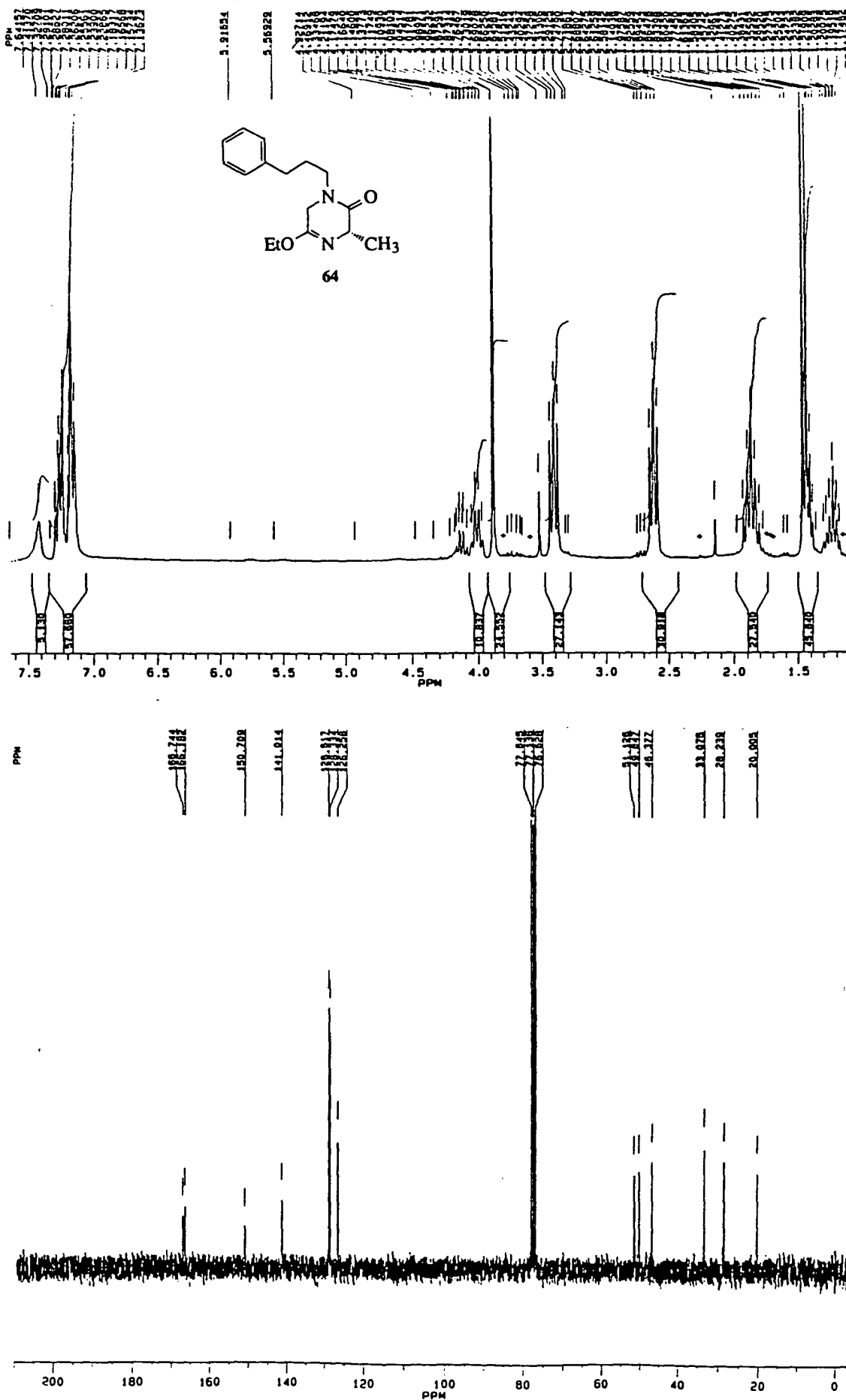


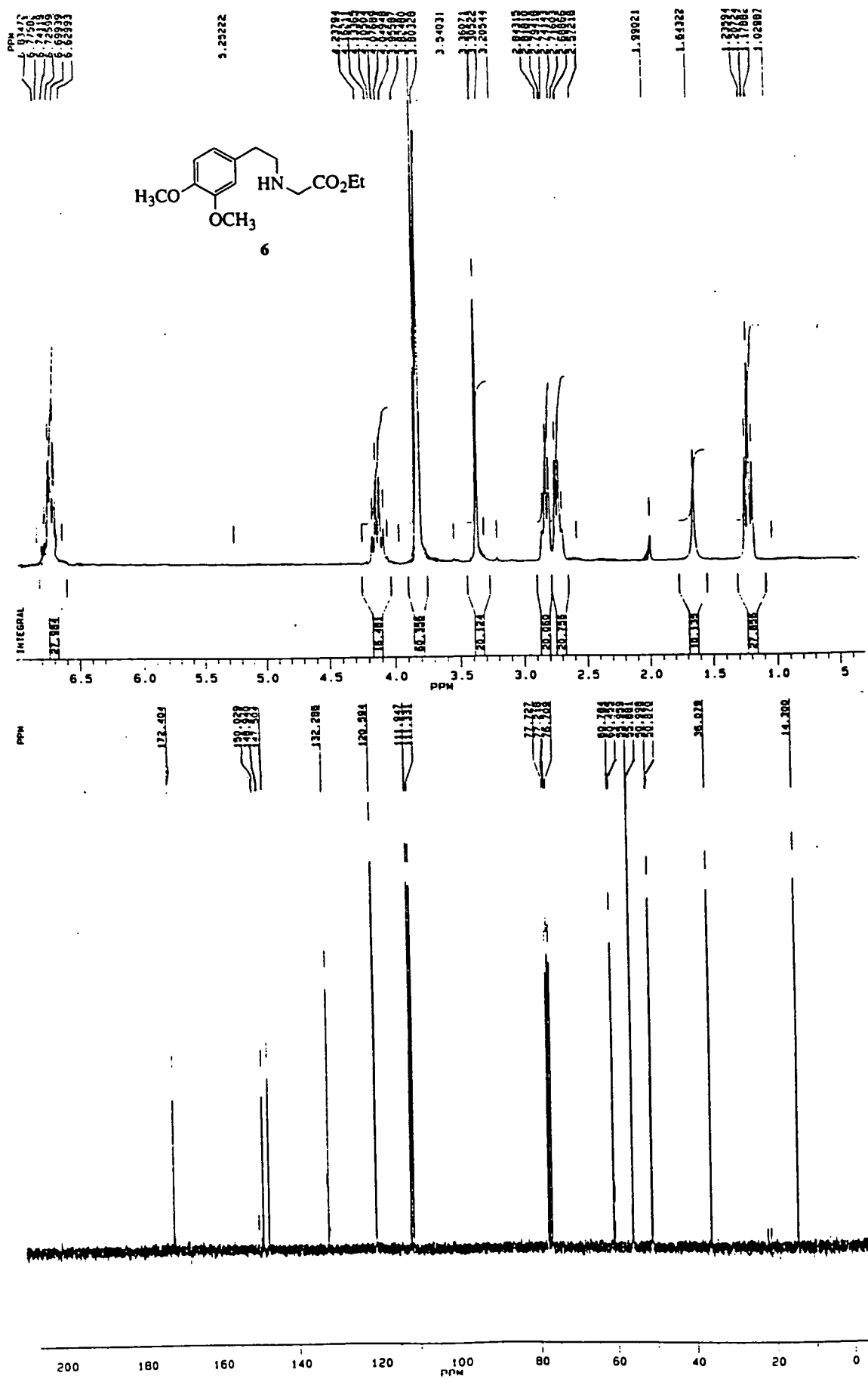
8. Espectros

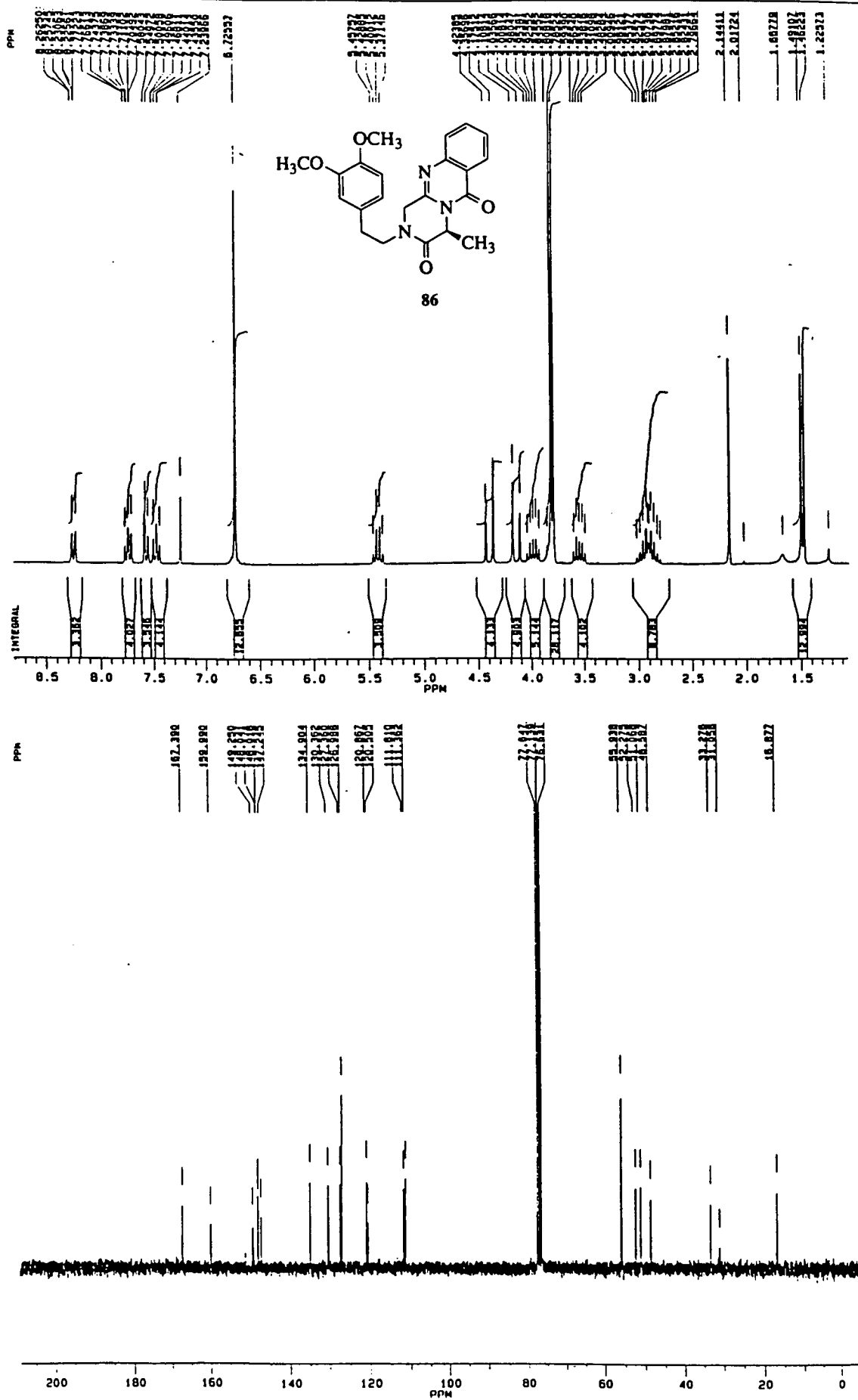


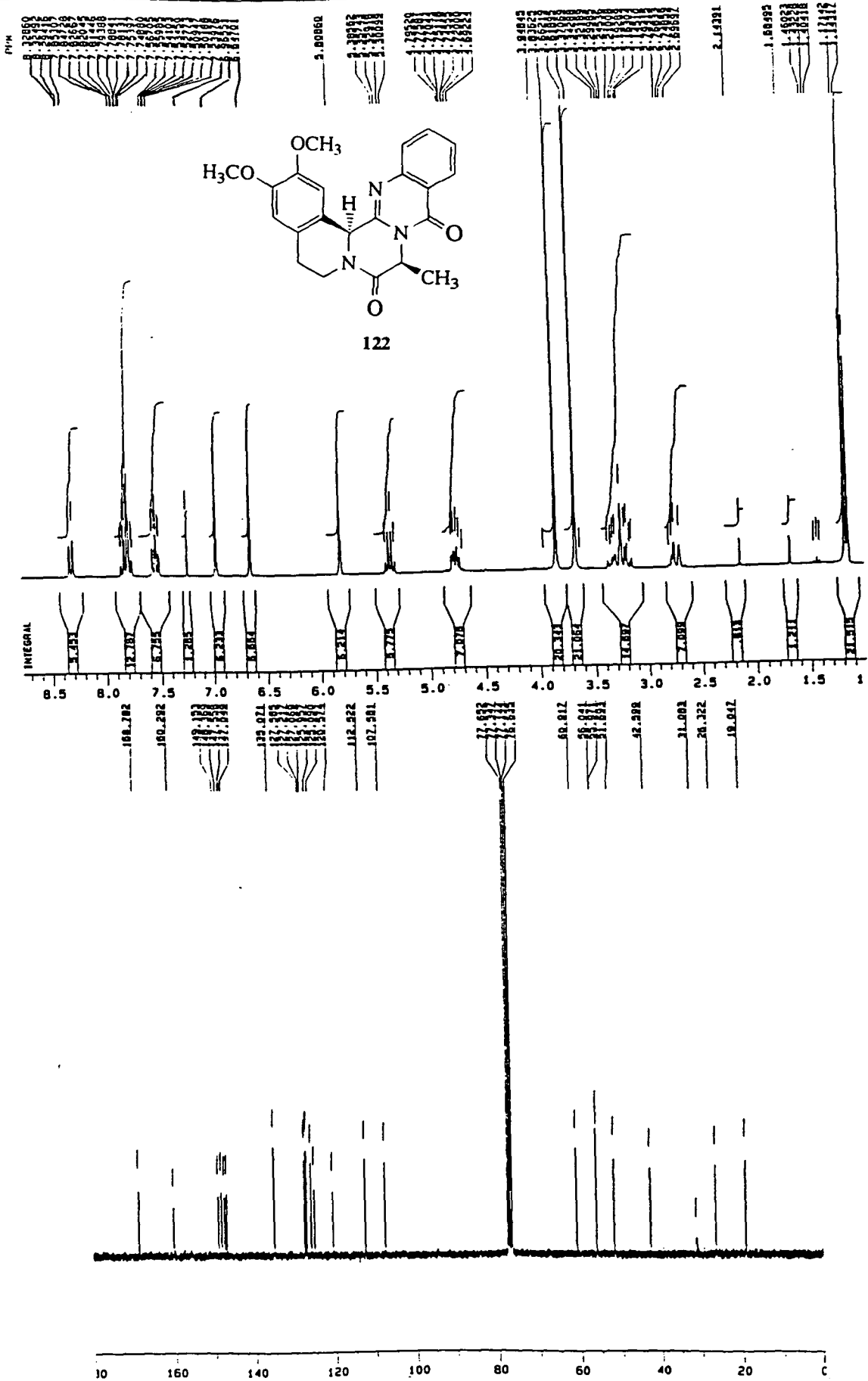


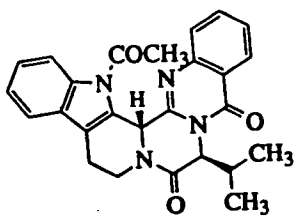
8. Espectros



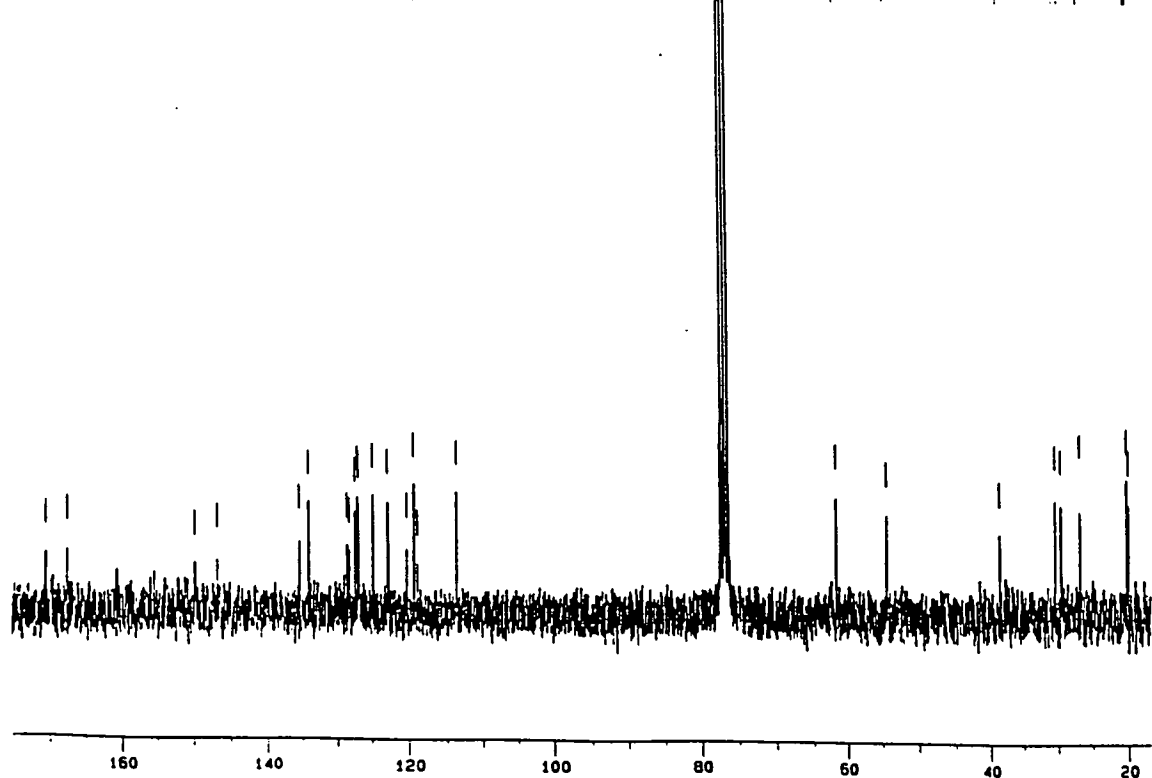
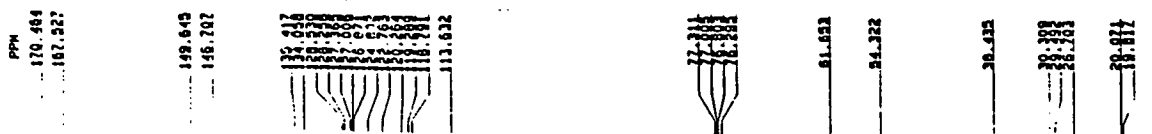
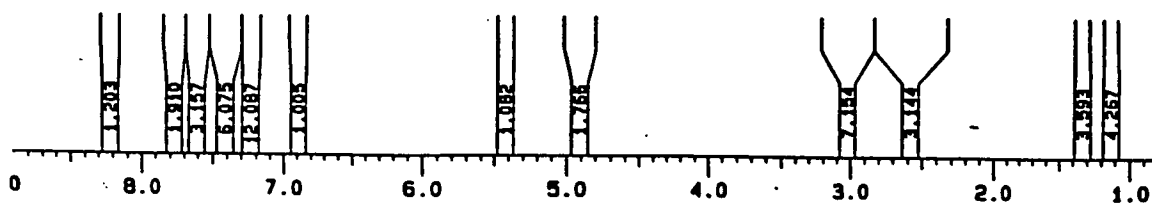
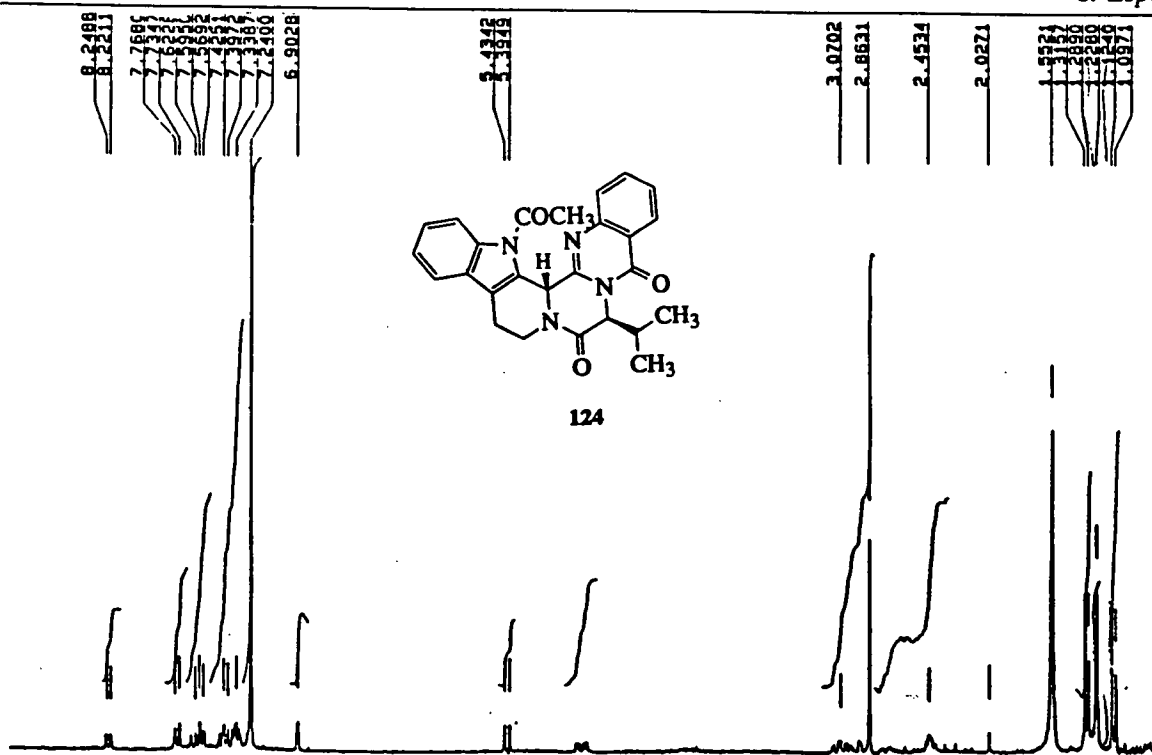




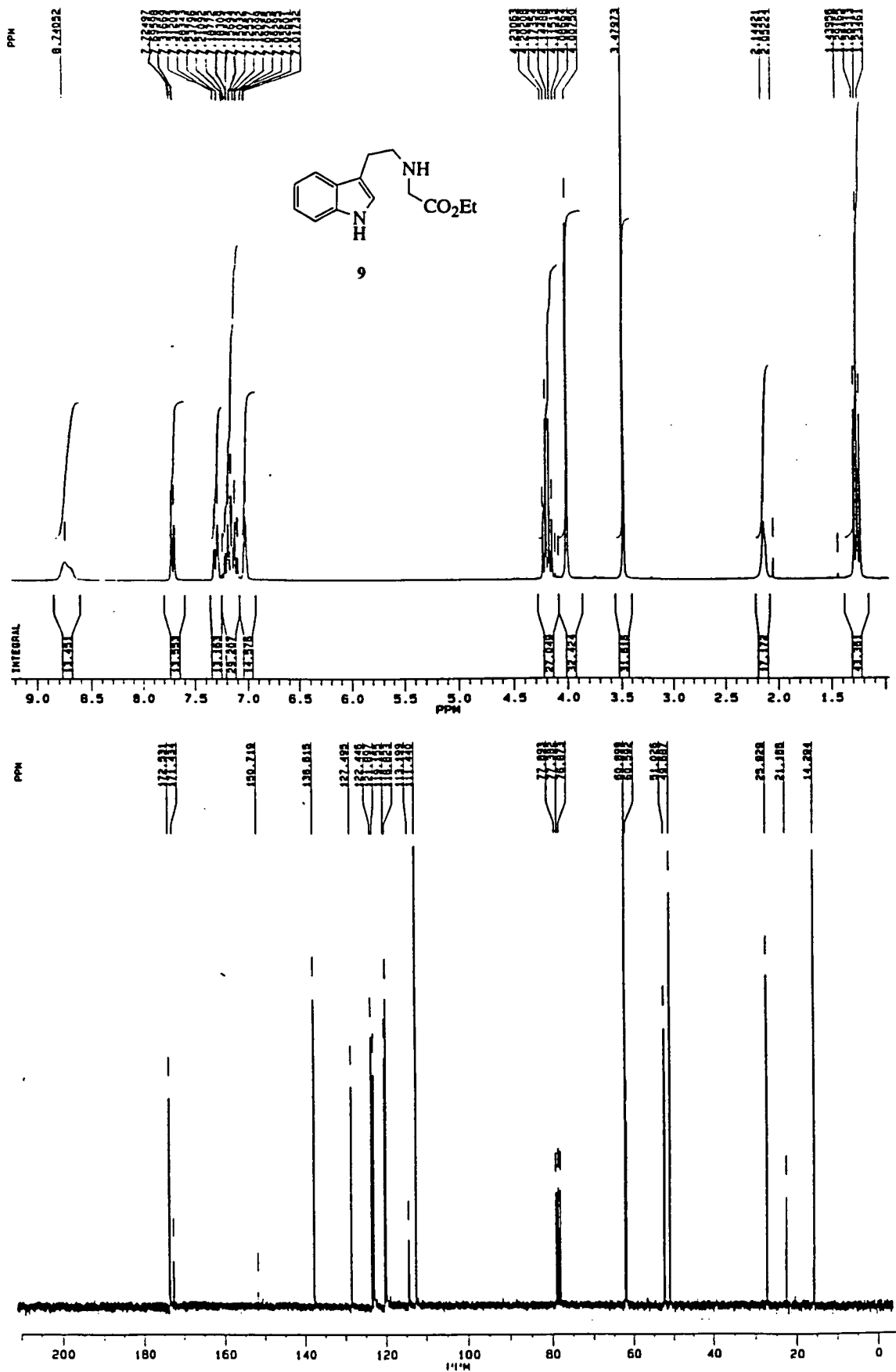


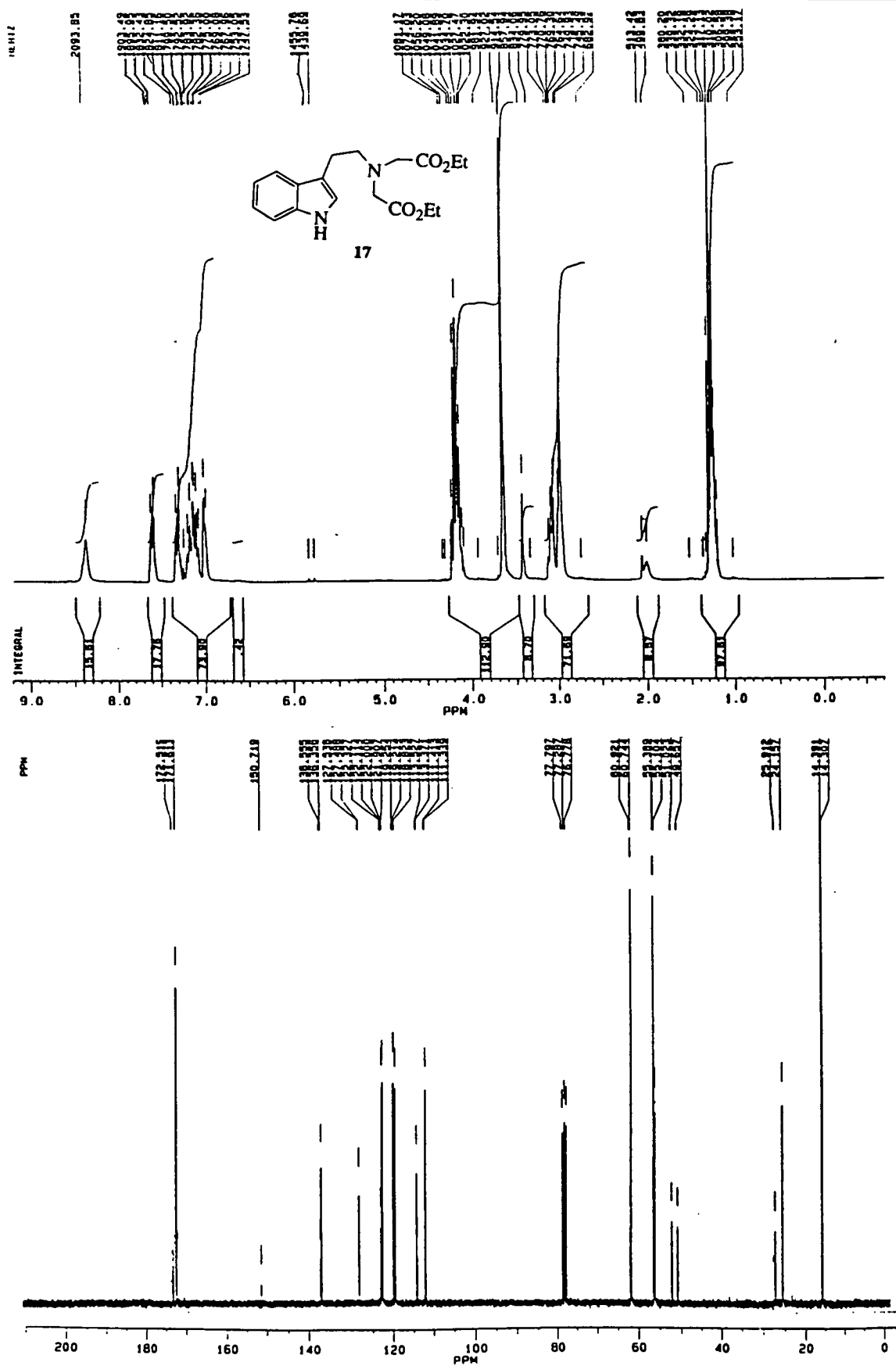


124

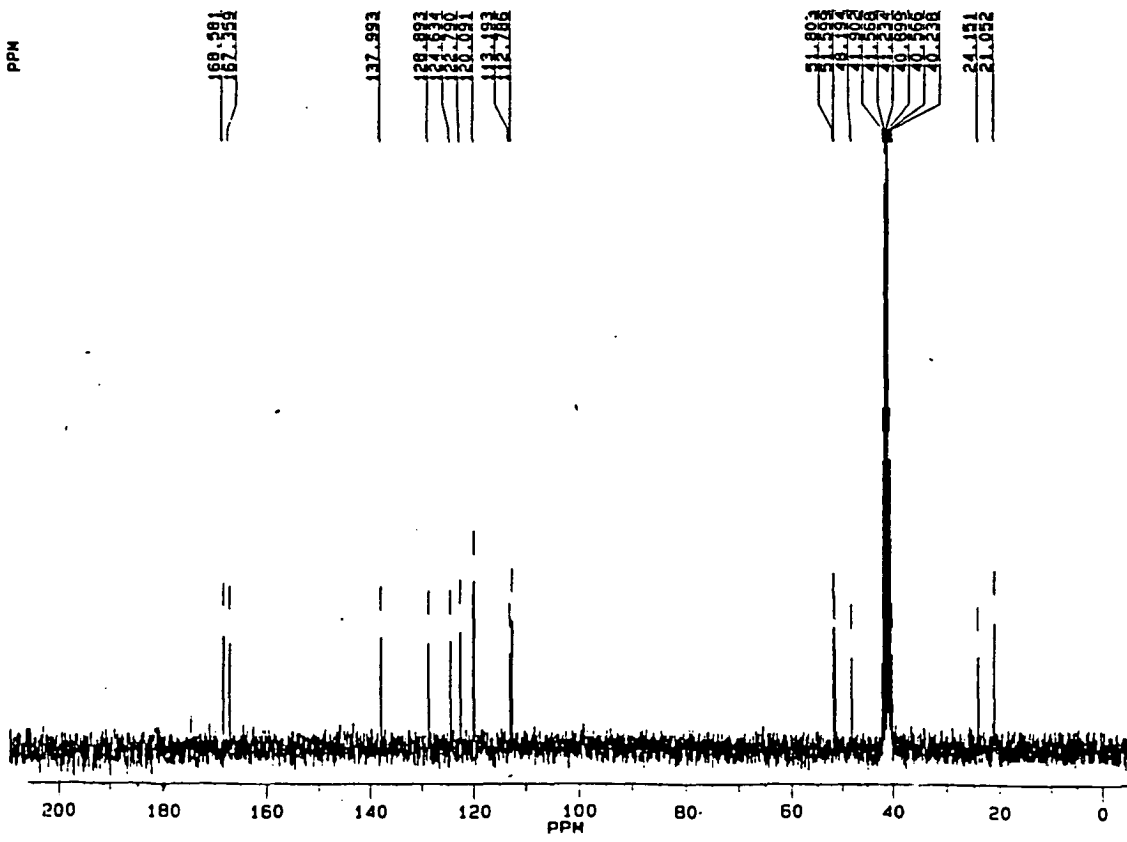
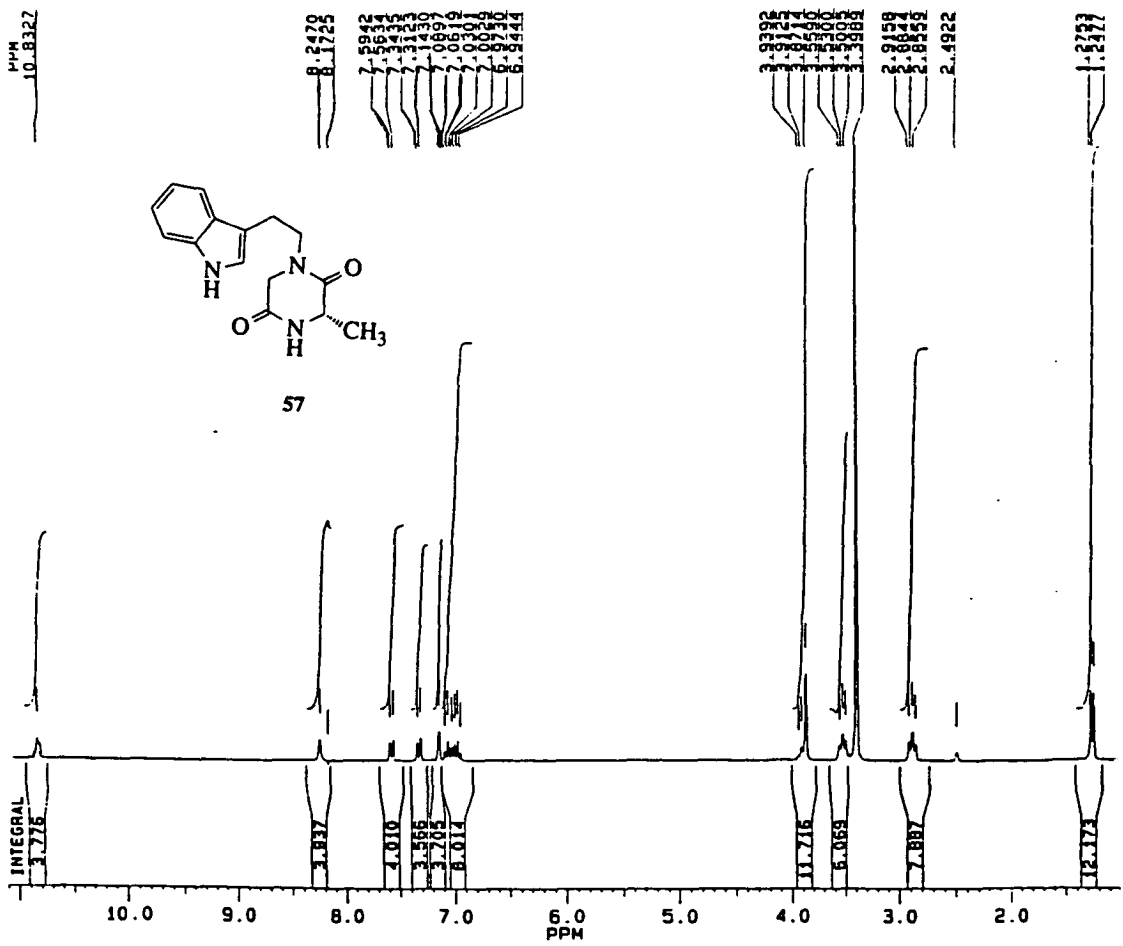


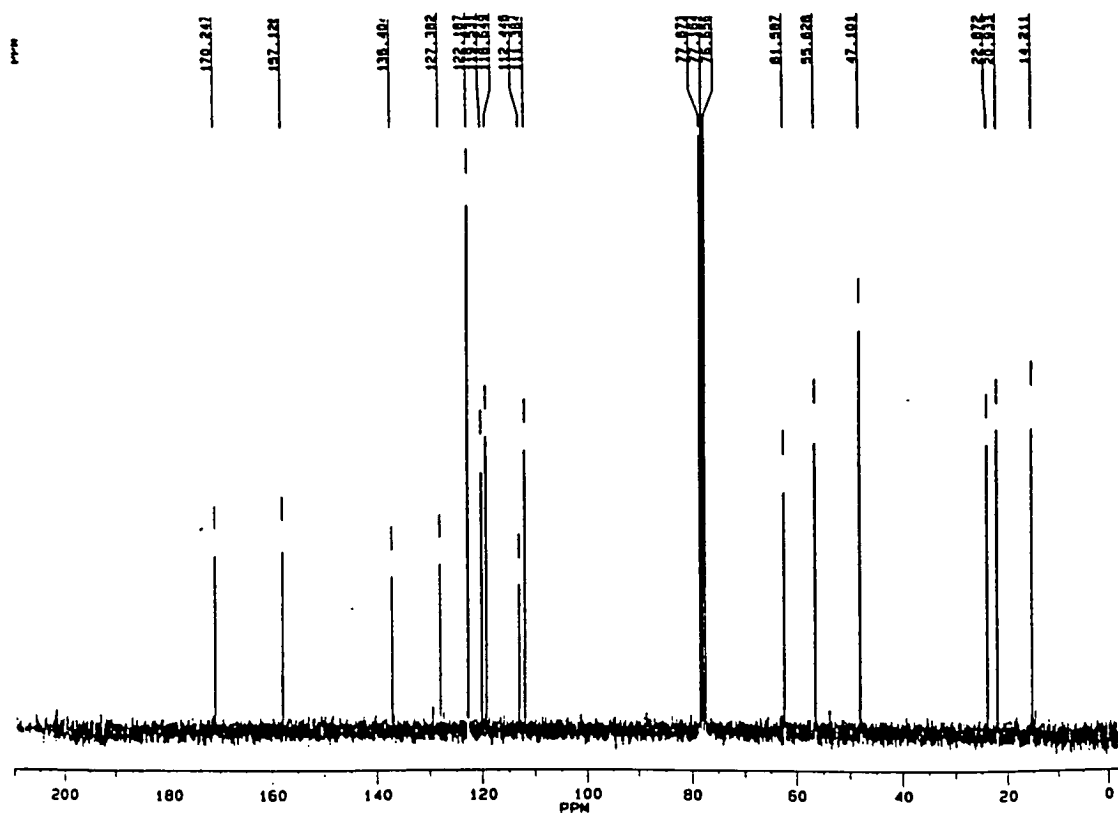
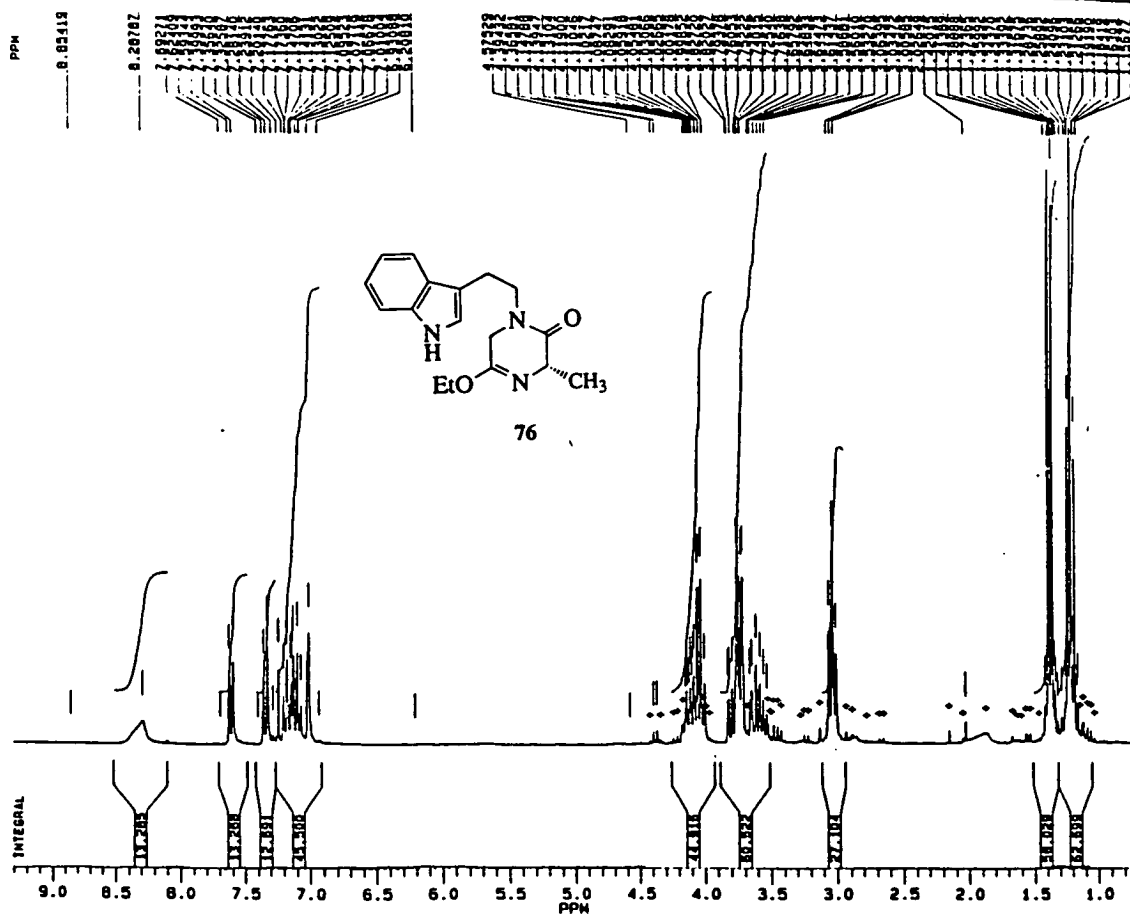
8. Espectros



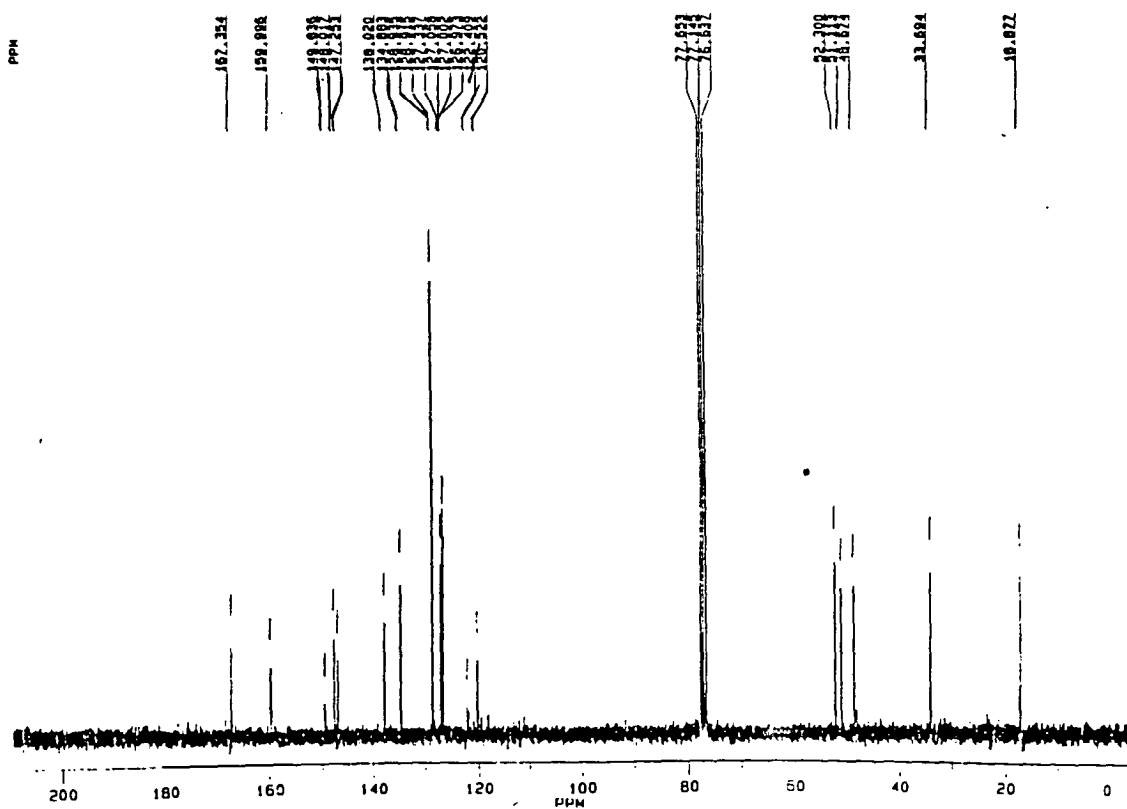
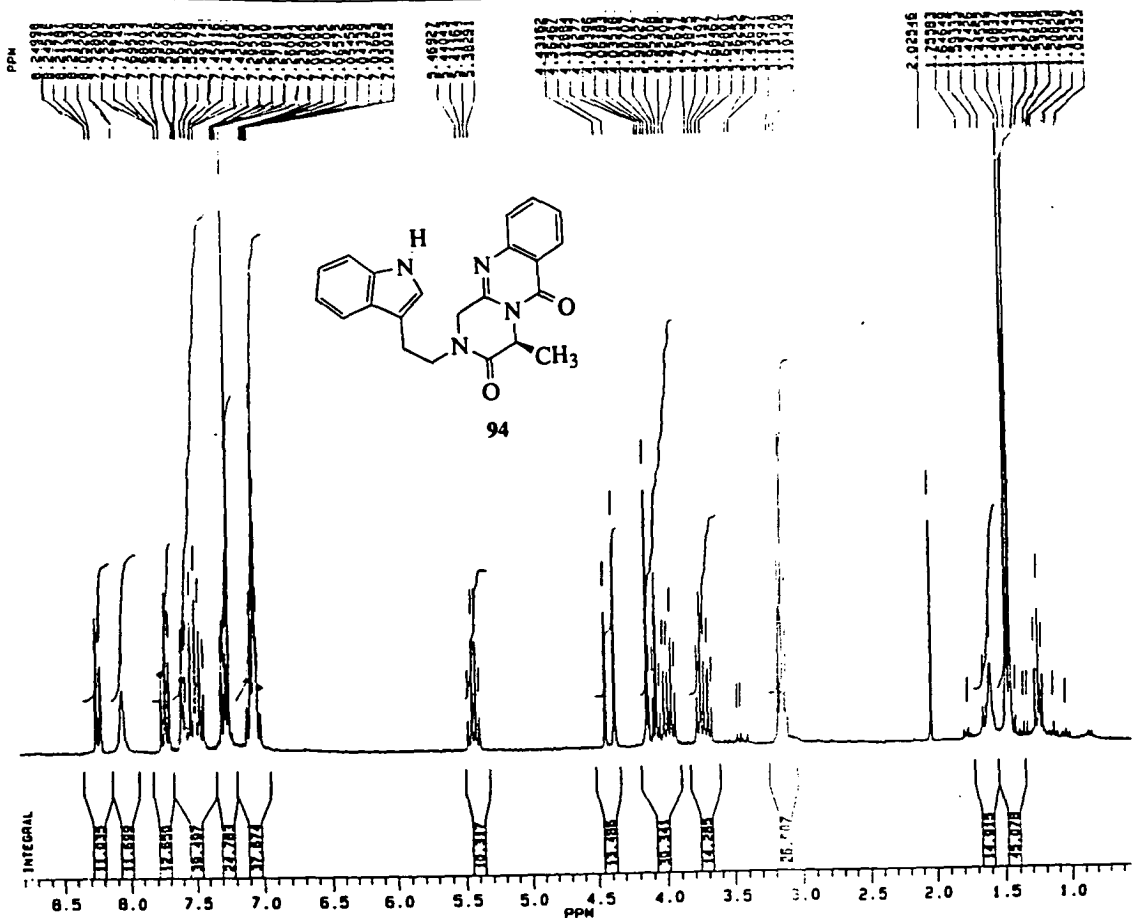


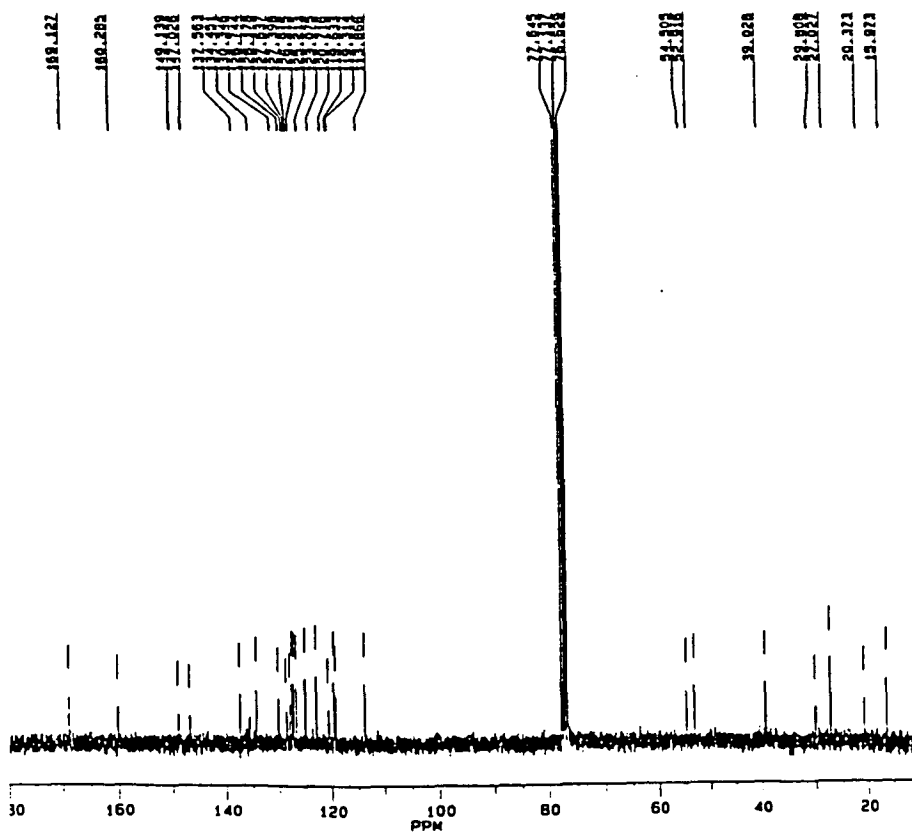
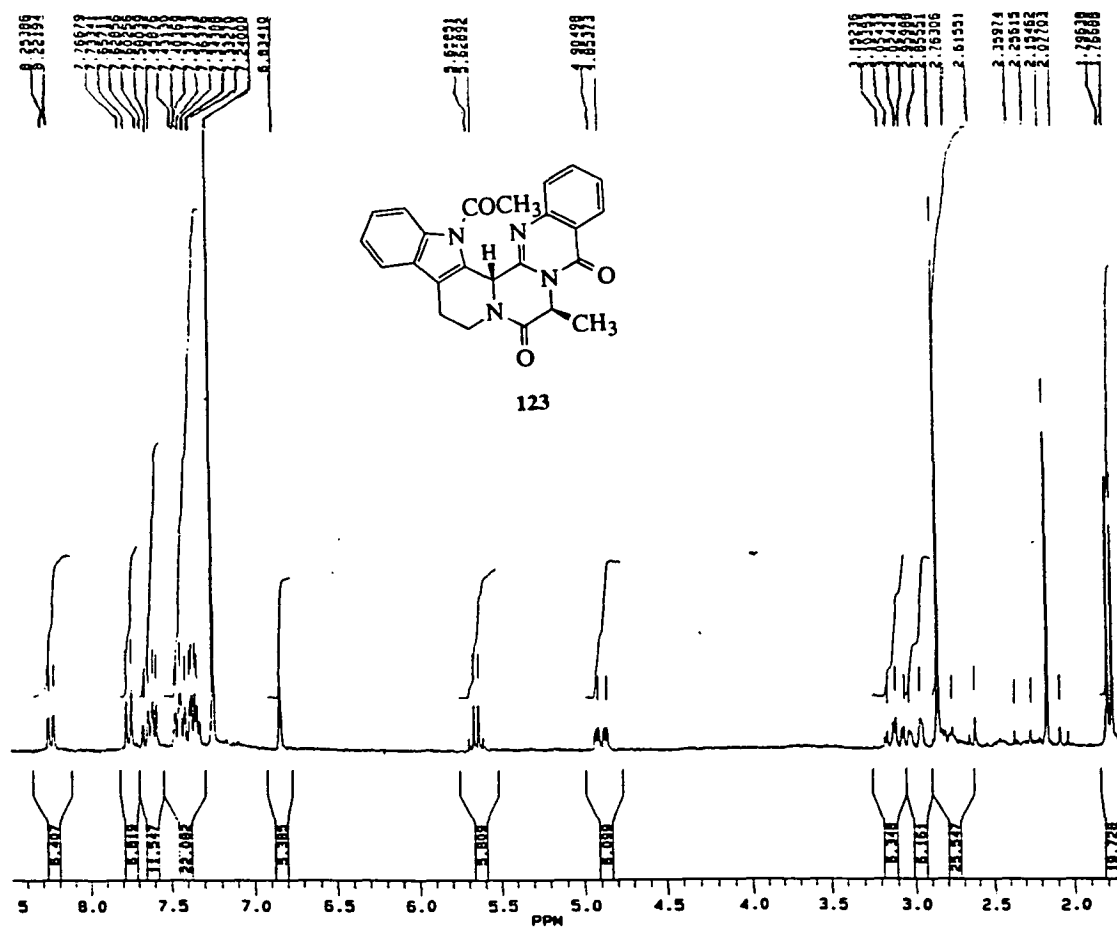
8. Espectros





8. Espectros





9. CONCLUSIONES.

1) El sistema tricíclico de pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona puede sintetizarse con rendimientos moderados por condensación del ácido antranílico con 2,5-piperazinadionas (derivadas de dos α -aminoácidos) previa su transformación en iminoéteres.

2) La oxidación de los sistemas tricíclicos estudiados con un reactivo de iodo hipervalente ocurre a través de especies de aciliminio que adicionan nucleófilos de forma diastereoselectiva para dar 1-tosiloxi y 1-alcoxiderivados con una disposición *cis* de los sustituyentes en C(1) y C(4) .

3) En los casos en que estas especies son intermedios de reacciones de alquilación aromática intramolecular catalizada por ácidos, ésta se produce solamente para originar ciclos de 6 ó 7 miembros, siendo improductiva para ciclos de 5 miembros. Otras estrategias ensayadas para conseguir este propósito han resultado fallidas.

4) Las reacciones de oxidación-ciclación se producen sin aislamiento previo de los productos oxidados en los casos más favorecidos: arenos ricos en electrones y dos grupos metilénicos.

5) Dichas ciclaciones se producen de forma diastereoselectiva para dar isómeros *cis*, salvo en el caso de los 2-(1-acetilindolil)etil derivados, que se ciclan con estereoquímica *trans* debido a las interacciones estéricas desfavorables entre el resto *N*-acetilo y el alquilo correspondiente.

6) Solo se observan reacciones intermoleculares con estereoquímica *trans* cuando no se adiciona ningún nucleófilo y se trata la reacción con agua originando 1-hidroxiderivados.

7) Algunos de los productos de ciclación han mostrado que se equilibran en solución para dar mezclas *cis-trans* a través de la enamina correspondiente.

8) Dichas enaminas se oxidan al aire y pueden alquilarse en medio básico.

9) La actividad reversora MDR de algunos compuestos ha sido moderada. Ciertos derivados han demostrado en estudios previos su capacidad para bloquear los canales de Ca^{2+} .

10. ÍNDICE ALFABÉTICO DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.

ABC: ATP-binding cassette.

[α] ²⁵ _D: Medida de la desviación de la luz polarizada.

Ar: Anillo aromático.

BCRP: Proteína responsable de la resistencia en tumor de mama.

^t**Boc:** *tert*-Butoxicarbonilo.

c: Cuadruplete.

Cbz: Benciloxicarbonilo.

CDCl₃: Cloroformo deuterado.

COSY: Correlated Spectroscopy.

d: Doblete.

Δ : Calor.

δ : Desplazamiento químico en partes por millón.

DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno

DCC: Diciclohexilcarbodiimida.

DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

DEAD: Diazadicarboxilato de dietilo.

DIB: Diacetoxiiodobenceno.

DMAP: Dimetilaminopiridina.

DMF: Dimetilformamida

DMSO-d₆: Dimetilsulfóxido deuterado.

EDC: 1-Etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida.

e. e.: Exceso enantiomérico.

Eu[hfc]₃: tris[(3-heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato] de europio.

Fmoc: Fluorenilmetiloxicarbonilo.

g: Unidad de masa, gramo.

gp-P: Glicoproteína P.

h: Unidad de tiempo, hora.

HMPA: Hexametilfosforamida.

HPLC: Cromatografía líquida de alta presión.

Hz: Unidad de frecuencia, herzio.

IR: Infrarrojo.

kD: Kilodalton.

λ : Longitud de onda.

LHMDS: Hexametildisilazida de litio.

LRP: Proteína responsable de la resistencia en tumor de pulmón.

m: Multiplete.

M: Masa molecular.

MDR: Resistencia a múltiples fármacos.

mg: Unidad de masa, miligramo.

MHz: Unidad de frecuencia, megahertzio.

ml: Unidad de volumen, mililitro.

MRP: Proteína asociada a multirresistencia.

MoOPH: Peróxido de molibdeno-piridina-HMPA.

NBS: *N*-bromosuccinimida.

nm: Unidad de longitud, nanómetro.

NOE: Nuclear Overhauser enhancement.

P. f.: Punto de fusión.

[PhI(OH)OTs]: Hidroxi(tosiloxi)iodobenceno.

pMB: *p*-Metoxibencilo.

Pm: Peso molecular.

Pmc: 2,2,5,7,8-pentametilcromano-6-sulfonilo.

PPE: Éster polifosfórico.

PPh₃: Trifenilfosfina.

ppm: Partes por millón.

QSAR: Relación cuantitativa estructura-actividad.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

Rto: Rendimiento.

s: Singlete.

t: Triplete.

t. a.: Temperatura ambiente.

THF: Tetrahidrofurano.

TMS: Tetrametilsilano.

TsOH: Ácido *p*-toluenosulfónico.

