

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA  
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica



## TESIS DOCTORAL

**3-arilmetilen-2,5piperazinadiona, estructura versátil para la síntesis de heterociclos de interés biológico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Lena Huck**

Directores

Elena de la Cuesta Elósegui  
Juan, Francisco González Matilla

**Madrid, 2014**

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



**3-ARILMETILEN-2,5-PIPERAZINADIONA, ESTRUCTURA  
VERSÁTIL PARA LA SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DE  
INTERÉS BIOLÓGICO**

**TESIS DOCTORAL**

**Directores: ELENA DE LA CUESTA ELÓSEGUI  
Y  
JUAN FRANCISCO GONZÁLEZ MATILLA**

**LENA HUCK  
MADRID, 2014**



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA**  
Facultad de Farmacia  
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid  
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22  
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

MARÍA TERESA RAMOS GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE QUÍMICA ORGÁNICA Y DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA, EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICA:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

**"3-Arilmtilen-2,5-piperazinadiona, estructura versátil para la síntesis de heterociclos de interés biológico"**

que presenta Dña. **Lena Huck** como tesis doctoral, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo la dirección de los Dres. Dña. Elena de la Cuesta Elósegui, Catedrática y. D Juan Francisco González Profesor Contratado Doctor, de este Departamento.

Y para que conste donde proceda, expido y firmo el presente certificado en Madrid, a 21 de Febrero de dos mil catorce.

Fdo. María Teresa Ramos García



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA**  
Facultad de Farmacia  
Ciudad Universitaria s/n. 28040 Madrid  
Teléfono 91 394 18 23 Fax: 91 394 18 22  
Correo electrónico: orgyfar@farm.ucm.es

ELENA DE LA CUESTA ELÓSEGUI, CATEDRÁTICA Y JUAN FRANCISCO GONZÁLEZ MATILLA, PROFESOR CONTRATADO DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA EN LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

CERTIFICAN:

Que el trabajo contenido en la memoria adjunta, titulada:

**"3-Arilmétlen-2,5-piperazinadiona, estructura versátil para la síntesis de heterociclos de interés biológico"**

que presenta Dña. Lena Huck como tesis doctoral, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección, y que autorizan su presentación.

En Madrid, a 21 de Febrero de 2014

Fdo. Elena de la Cuesta Elósegui

Fdo. J. Francisco González Matilla



En primer lugar quiero agradecerles a mis directores de tesis, Dra. Elena de la Cuesta y Dr. Juan Francisco González, todo el apoyo que me han dado y el esfuerzo que han invertido en mí. A JuanFran por transmitirme la pasión por la química y enseñarme casi todo lo que se en el laboratorio y a Elena quiero agradecerle su apoyo y por escucharme siempre que lo necesitaba. Y también quiero agradecerle a José Carlos Menéndez toda su ayuda, que sin él esta tesis no hubiera sido posible. No me puedo olvidar de Carmen Avendaño, que me acompañó en mis inicios y no olvidaré todos los consejos que me dio.

También quiero agradecerles a todos los profesores del departamento, Merceditas, Mercedes G., Maite, María, Nieves, Carmen, Mónica, Emilio, Moti, Andrés, Maria Jose, Monica y Loreto, las aportaciones que cada uno de ellos me ha dado tanto en lo profesional y en lo personal. A los técnicos Jesús y Marisa, por ir siempre con ganas a pedir un poco de cloroformo deuterado. A Ana, por estar siempre dispuesta a ayudar. Al servicio de resonancia magnética nuclear, Elena, Lola, Ángel y David y a Microanálisis, Pilar, María Jose y Sonia.

A Irene, que fue “mi compi” y siempre lo será del lab 5, gracias por todo lo que me enseñaste, pero sobre todo gracias a esa bonita amistad que nos une. A Vero, por todos los momentos tan divertidos que hemos pasado juntas y todas las locuras que nos quedan por vivir. A mi Pascu, su ternura; a Fran, sus consejos, pero también sus cachondeos; a Soni, porque empezamos juntas; a Giulia, esa risa y el positivismo que transmite, por su gran apoyo. A Giammarco, Matteo, Ricky, Padmakar, Damiano y Marco por todos esos buenos momentos vividos fuera y dentro del lab, por hacer sentirme como en una pequeña familia. Y también a los que han pasado por el departamento más fugaces, pero han dejado su huella Paolo, Alex, Miri, Gemmita, Erika, Giulia, Luca, Lucia, Alice, Laurita, Pedro. Y a los chicos del 6. Sin todos ustedes esta experiencia no hubiera sido lo mismo.

Gracias al profesor Ian Baxendale y Steven Ley por darme la oportunidad de trabajar unos meses en el departamento de Química de Cambridge. Al Dr. Duncan Browne por guiarme en estos meses. Y a todos los “ITC guys” y al “Wiffen” por hacer esta experiencia inolvidable. Pero sobre todo gracias a Elena, siempre dispuesta a ayudarme y por tu gran amistad.

A mis farmacéuticas, a Rubi, a Ann, que hemos sido compañeras de facultad, de piso, pero sobre todo amigas y aunque estemos lejos nos queremos igual y

cuando nos juntamos no ha pasado el tiempo. Y sobre todo a Rocío, sin ti todos estos años en Madrid no serían lo mismo, gracias por tu amistad incondicional.

A mis niñas del colegio mayor, que aunque ya estamos un poco esparcidas por España seguimos tan unidas, porque llevamos mas de diez años de amistad y esta experiencia sin ustedes no hubiera sido lo que es. A Amanda, Eme, Machuchi, Blanqueta y Angela, por todos esos viajes y tantas anécdotas vividas (que algunas mejor ni contarlas). ¡Que monería!

A Ju y a Rebe, porque cada vez que vuelvo a Tenerife siento que nunca me he ido. A Nayra, que aunque hablemos poco, sé que estás ahí.

Por último quiero agradecer a mi familia todo ese apoyo incondicional, porque siempre han creído en mí. También a mis tios y primos, que aunque estén lejos, siempre es una alegría volver a verlos. A Silvio (que ya te cuento como familia), por aguantar todas nuestras tonterías. A mis padres, por darme los abrazos cuando más los necesito, unas bonitas palabras o simplemente un gesto. Einfach danke fuer die ganze Unterstuetzung. Y a Hannah, caracola gracias por todo, por aguantarme, que a veces no te lo he puesto fácil. Te cantaré una canción para agradecerte, pero creo que lo dejo para otro momento. Gracias por todos los "Du schaffst das schon". Te adoro!!

## ÍNDICE

<b>Graphical Abstract</b>	<b>15</b>
<b>English summary</b>	<b>17</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>41</b>
1.1 Metodologías sintéticas	43
1.1.1. Síntesis orientada a una molécula objetivo	45
1.1.2. Síntesis combinatoria	46
1.1.3. Síntesis orientada a la diversidad	47
1.2. 3-Arilmtilen-2,5-piperazinadionas	49
1.2.1 3-Arilmtilen-2,5-piperazinadiona como producto de partida versátil.	51
<b>2. Objetivos</b>	<b>55</b>
<b>3. Síntesis de 3-arilmtilen-2,5-piperazinadionas</b>	<b>63</b>
3.1 Introducción	65
3.2 Antecedentes de la síntesis de 3-arilmtilen-2,5-piperazinadionas	65
3.3 Resultados	68
<b>4. Síntesis de ciclofanos</b>	<b>73</b>
4.1 Introducción	75
4.1.1 Ciclofanos: estructura e interés.	75
4.1.2 Antecedentes sintéticos de los diazaciclofanos	78
4.1.3 Derivados de la alcoholisis de 2,5-piperazinadionas	81
4.2 Objetivos	84
4.3 Resultados	84
4.3.1 Síntesis de los N-arilmtilpiruvilaminoésteres	84
4.3.2 Síntesis de diaza-paraciclofanos	89
4.4.3 Estudio de la formación de complejos	91
<b>5. Síntesis de aziridinas</b>	<b>97</b>

5.1	Introducción	99
5.1.2	Propiedades biológicas de compuestos que contienen aziridinas	100
5.2	Objetivos	102
5.3	Antecedentes en la síntesis de aziridinas	103
5.3.1	Métodos generales de obtención de aziridinas	103
5.3.2	Métodos de obtención de 2-alkoxi aziridinas	111
5.4	Resultados	112
4.4.2	Reacción tándem, apertura del anillo de DKP-cierre del anillo de aziridina.	114
5.4.3	Reacción one-pot de obtención de las aziridinas a partir de las ArDKPs.	116
5.4.4	Determinación estructural de las aziridinas	120
4.4.5	Propuesta de mecanismo de la reacción	121
4.4.6	Estudio de la actividad antitumoral de las aziridinas	122
<b>6.</b>	<b>Estudio de reactividad de las aziridinas obtenidas</b>	<b>125</b>
6.1.	Introducción	127
6.2	Objetivos	131
6.3	Antecedentes de la apertura de aziridinas con NH libre	133
6.4.	Resultados	138
6.4.1.	Síntesis de 3-amino-2-oxoamidas	138
6.4.2	Síntesis de compuestos de naturaleza 1-hidroxi-2-oxoamida y 1,2,3 tricarbonílicos	143
6.4.3.	Estudio de la reactividad de las aziridinas frente a heteronucleófilos de azufre y nitrógeno.	148
<b>7.</b>	<b>Síntesis y estudio de la actividad biológica como agentes antituberculosos de derivados de pirazinas, quinoxalinas y 1,4-di-N-óxido de quinoxalinas.</b>	<b>151</b>
7.1	Introducción	153
7.2	Objetivos	155
7.3.1	Antecedentes sintéticos	157
7.3.2	Pirazinamida	157

7.3.3 Resultados	159
7.4 Síntesis de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina	160
7.4.1 Antecedentes de la síntesis de 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina	160
7.4.2 Resultados	162
7.5 Resultados de actividad	165
7.5.1 Pirazinamida: importancia y mecanismo de acción	166
7.5.2 1,4-di- <i>N</i> -óxidos de quinoxalina	167
<b>8. Síntesis de análogos de Quinocarcina</b>	<b>170</b>
8.1 Introducción	173
8.1.1 Quinocarcina	173
8.1.2 Cicloadiciones 1,3-dipolares	178
8. 2 Resultados	181
8.2.1 Síntesis de diazabiciclos	181
8.2.2 Síntesis de análogos de quinocarcina	185
8.3 Estudio de la actividad biológica	192
8.3.1 Mecanismo de acción de la quinocarcina	193
8.3.2 Citotoxicidad in vitro	196
<b>9. Síntesis de ésteres y ácidos borónicos en un reactor de flujo a baja temperatura.</b>	<b>201</b>
9. 1. Introducción	203
9.1.1 La Química de flujo	203
9.1.2 Ésteres y ácidos borónicos	205
9.3 Resultados	207
9.3.2 Escalado de la reacción	213
<b>10. Experimental section</b>	<b>215</b>
<b>11. Conclusiones</b>	<b>332</b>
<b>Apéndice: Espectros representativos</b>	<b>339</b>



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

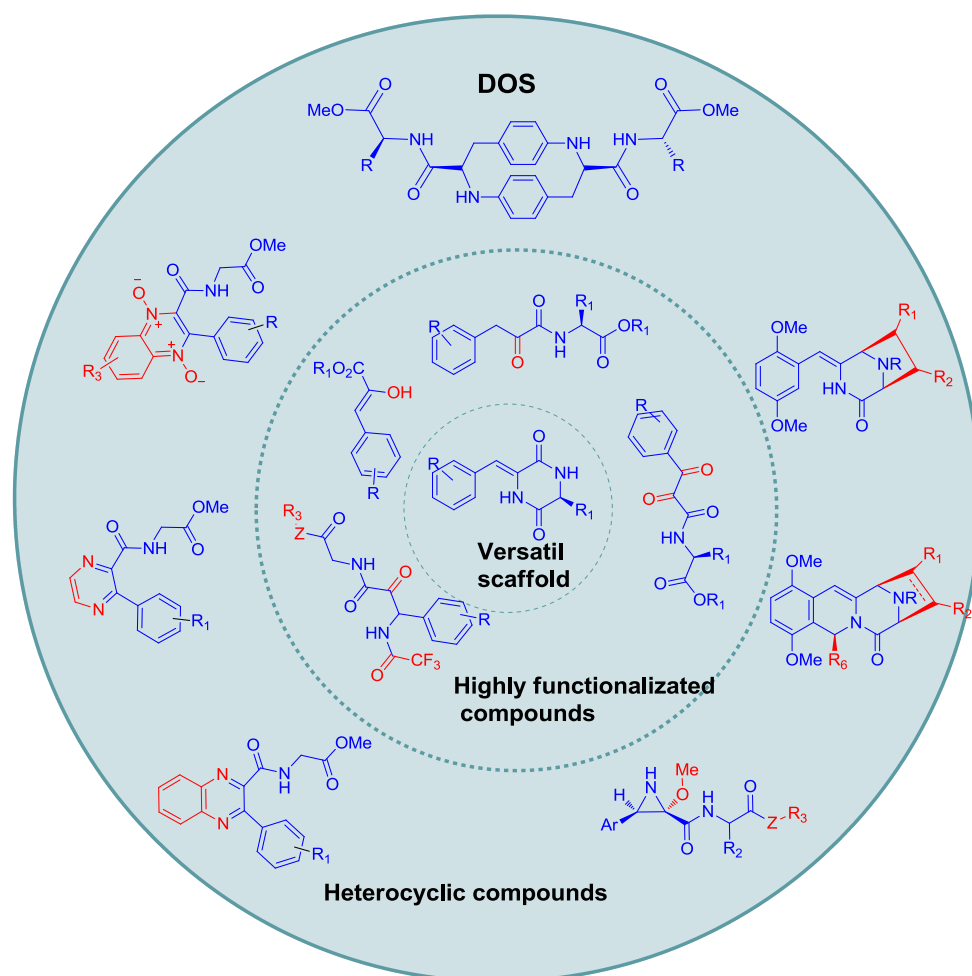
Ac	Acetilo
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético.
AIBN	2,2'-Azabisisobutironitrilo
aq.	Acuoso
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
C	Carbono
°C	Grados centígrados
cat	Catalítico
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
col	Colaborador(es)
cm	Centímetros
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble doblete de dobletes
DEPT	"Distorsionless Enhancement by polarization transfer"
DCM	Diclorometano
DKP	Dicetopiperazina
DMAP	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d <sub>6</sub>	Dimetilsulfóxido deuterado
ee	Exceso enantiomérico

EM	Espectrometría de masas
eq.	Equivalentes
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	<i>N,N,N</i> -triethylamina
EtOH	Etanol
g	Gramo
h	Horas
H	Hidrógeno
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
Hz	Herzios
Ft	Ftalimido
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molar
M <sup>+</sup>	Ión molecular
m	Multiplete
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahertzios
min	Minuto(s)
ml	Mililitro(s)
mmol	Milimol(es)
M.p.	Melting point
m/z	Masa/carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOE	Efecto nuclear Overhauser

NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
Pd	Paladio
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
q	Cuadruplete
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rdto.	Rendimiento
s	Singlete
sa	Singlete ancho
sat	Saturado
sep	Septuplete
T	Temperatura
t	Tiempo/triplete
ta	Temperatura ambiente
<sup>t</sup> Bu	<i>terc</i> -Butilo
<sup>t</sup> BuOK	<i>terc</i> -Butóxido potásico
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TMSCI	Cloruro de trimetilsililo



## GRAPHICAL ABSTRACT





**Resumen en inglés**

***English summary***



## 1. INTRODUCTION

The Discovery of new drugs is a very complex process, very expensive in terms of money and time, but really necessary to find new cures.<sup>1</sup> Because of this, there is an urgent need to improve the libraries used for drug discovery, to find better leads for medicinal chemistry programmes. It is important that the compounds of the chemical libraries include different regions of the chemical space.

A wide range of descriptors, such as their molecular mass, lipophilicity and topological features, can characterize chemicals. Chemical space is a term often used in place of multi-dimensional descriptor space, it is a region defined by a particular choice of descriptors and the limits placed on them. Chemical space is defined as the total descriptor space that encompasses all the small carbon-based molecules that could in principle be created. It has been estimated that the possible number of real organic compounds that are possible with a molecular weight less than 500 daltons is over  $10^{60}$ .<sup>2</sup>

Synthetic organic chemists aim to gain access to interest molecules using three general approaches. The first approach, target-oriented synthesis (TOS) relies

---

<sup>1</sup> a) J. P. Garnier, *Harv. Bus. Rev.* **2008**, *86*, 68; b) I. Kola, J. Landis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 711.

<sup>2</sup> J-L. Reymond, R. van Deursen, L. C. Blum, L. Ruddigkeit, *Med. Chem. Commun* **2010**, *1*, 30.

primarily on nature to discover small-molecules. Natural compounds can be identified in screens of extract mixtures, isolated, and then structurally characterized by using a variety of spectroscopic techniques. Once such a structure has been identified, it can become a target for chemical synthesis. The aim of the synthesis effort in TOS is to access a precise region of chemical space, which is often defined by a complex natural product known to have a useful function. Synthesis pathways in TOS are linear and convergent, and they are planned in the reverse-synthetic direction by using retrosynthetic planning,<sup>3</sup> which aims to move in the direction of complex to simple (Figure 1).

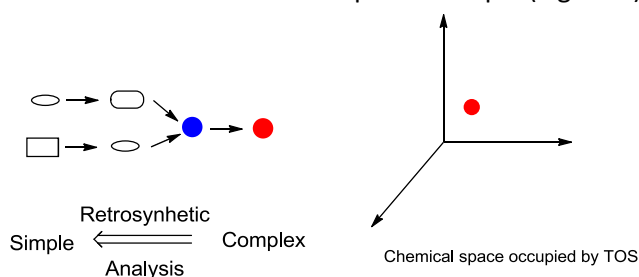


Figure 1

The second approach, combinatorial chemistry, aims to explore a dense region of chemistry space in proximity to a precise region known to have useful properties (Figure 2).<sup>4</sup> The source of the starting or lead compounds can vary and may include a natural product, a known drug, or a rationally designed structure. In this approach the synthetic pathways are planned in the reverse synthetic direction.

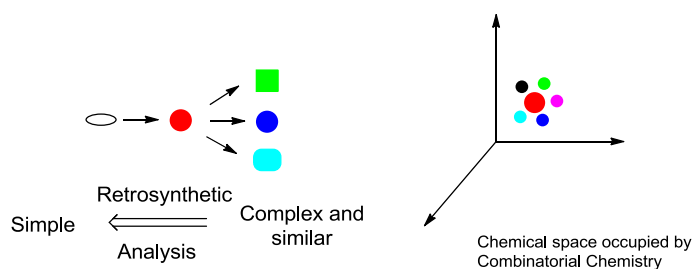


Figure 2

<sup>3</sup> E. J. Corey, X-M Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, **1989**.

<sup>4</sup> Combinatorial compounds and drug discovery, *Development of Therapeutic Agents Handbook*, **2012**, 399-412.

Diversity oriented synthesis (DOS) aims to synthesize a collection of compounds that differ substantially in their molecular structure.<sup>5</sup> The synthesis pathways are branched and divergent, and they are planned in the forward-synthetic direction by using forward-synthetic analysis. Forward-synthetic planning aims to move in the direction of simple and similar to complex and diverse (Figure 3).

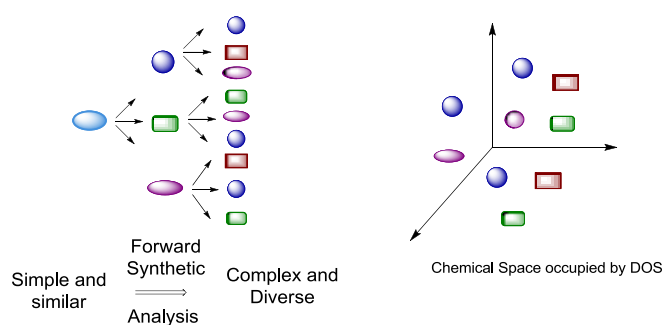


Figure 3

In chemistry exist four components to create structural diversity:<sup>6</sup>

1. Appendage or building blocks diversity, variation in structural moieties around a common skeleton.
2. Functional group diversity, variation in the functional groups present.
3. Stereochemical diversity, variation in the orientation of potential macromolecule-interacting elements.
4. Skeletal (scaffold) diversity, presence of many distinct molecular skeletons.

In general, the different strategies used to generate scaffold diversity can be categorized into two principal approaches, the reagent-based approach and the substrate-based approach. The reagent-based approach comprises methods based on pluripotent functional groups and methods that use densely functionalized molecules. The substrate-based approach applies common reaction conditions to a collection of substrates and a folding process transforms the substrates into different molecular skeletons.

<sup>5</sup> S.L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964.

<sup>6</sup> a) R. J. Spandl, M. Díaz-Gavilán, K. M. G. O'Connell, G. L. Thomas, D. R. Spring, The Japan Chemical Journal Forum and Wiley Periodical, Inc. *Chem. Rec.* **2008**, 8, 129; b) C. J. O'Connor, H. S. G. Beckmann, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4444.

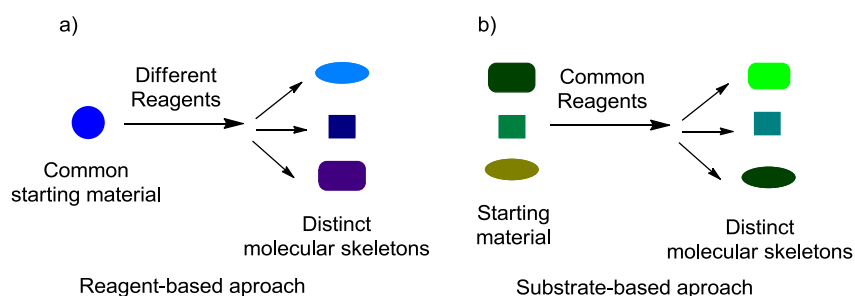


Figure 4

3-Arylmethylene-2,5-piperazinediones are cyclic dipeptides composed of an aryl dihydro  $\alpha$ -amino acid and an  $\alpha$ -amino acid. These compounds have importance in biochemistry, organic synthesis and materials chemistry. 3-arylmethylene-2,5-piperazinediones were found as natural products often produced by fungi such as *Actinomyces* strains and *Penicillium* species. Some of these compounds exhibit antibacterial activity and inhibit tumour growth in mice.<sup>7</sup>

Privileged structures, which can be defined as single molecular framework able to provide ligands for diverse receptors, are a powerful and effective tool used in Medicinal Chemistry for the discovery of novel biologically active molecules.<sup>8</sup> We propose that this concept can be extended to the field of Organic Synthesis, where certain types of molecules can be considered as ideally poised to provide access to structurally varied frameworks. These molecules are, therefore, ideal starting materials for synthesis.

From the synthetic point of view ArDKP has gained wide interest because of their various reactive functional groups allowing reactions at different positions of the ring and at the exocyclic carbon atom of the C–C double bond.<sup>9</sup> Nucleophilic attack at the carbonyl carbon atoms could be used for hydrolytic cleavage of the

<sup>7</sup> a) P. Wang, L. Xi, P. Liu, Y. Wang, W. Wang, Y. Huang, W. Zhu, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1035; b) R. Brown, C. Kelley, S. E. Wiberley, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 277; c) K. Fukushima, K. Yawka, T. Arai, *J. Antibiot.*, **1973**, *26*, 175; d) H. Kamei, M. Oka, Y. Hamagishi, H. Tomita, H. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.*, **199**, *43*, 1018; e) K. Kakinuma, K. L. Rinchart, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 733; f) D. Komagata, T. Sawa, Y. Muroka, C. Imada, Y. Okami, T. Tackuchi, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1117; g) M. G. Barbetta, G. Casnati, A. Pochini, A. Silva, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4457; h) N. Shinichi, M. Hideki, G. Toshio, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2817.

<sup>8</sup> M. E. Welsch, S. A Snyder, B. R Stockwell, *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14*, 347.

<sup>9</sup> a) J. Liebscher, S. Jin, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, *28*, 251; b) J. F. González, I. Ortín, E. de la Cuesta, J. Carlos Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6902.

piperazine ring. If the ring nitrogen atoms are unsubstituted or are substituted by alkyl groups they can be attacked by electrophiles allowing the introduction of substituents at these positions. The carbon atom  $\alpha$  (C-6) to the carbonyl group at C-5 can be acidic; at this position can be created chirality. The exocyclic position of the C-C double bond can be attacked by nucleophiles, by electrophiles and radicals (Figure 5).

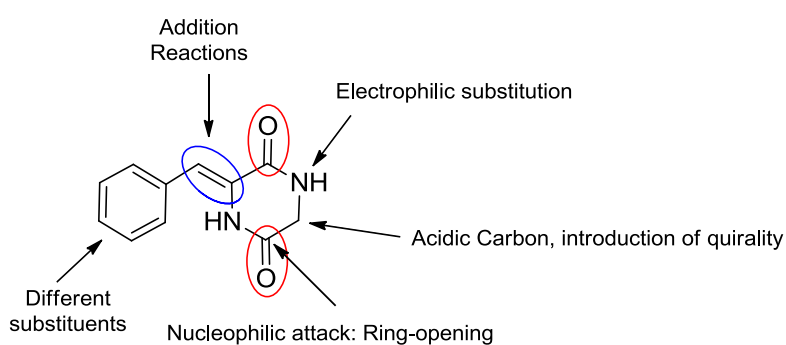
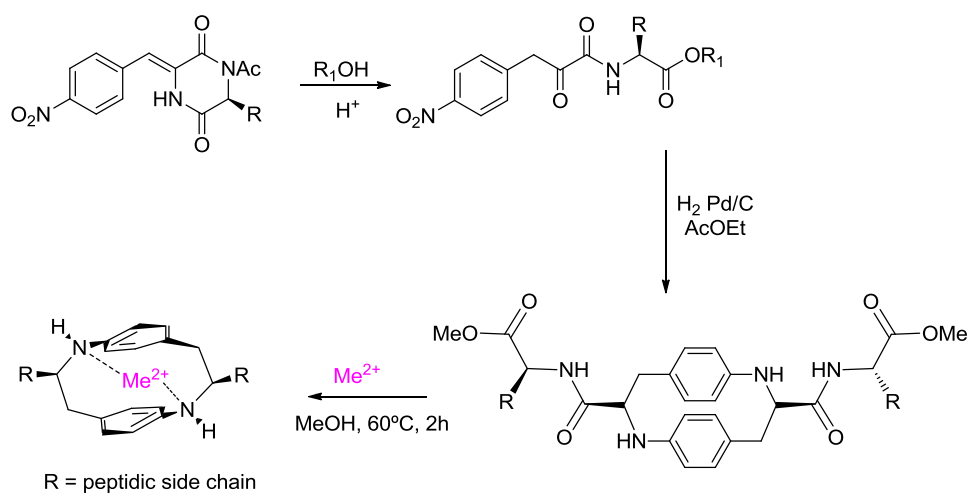


Figure 5

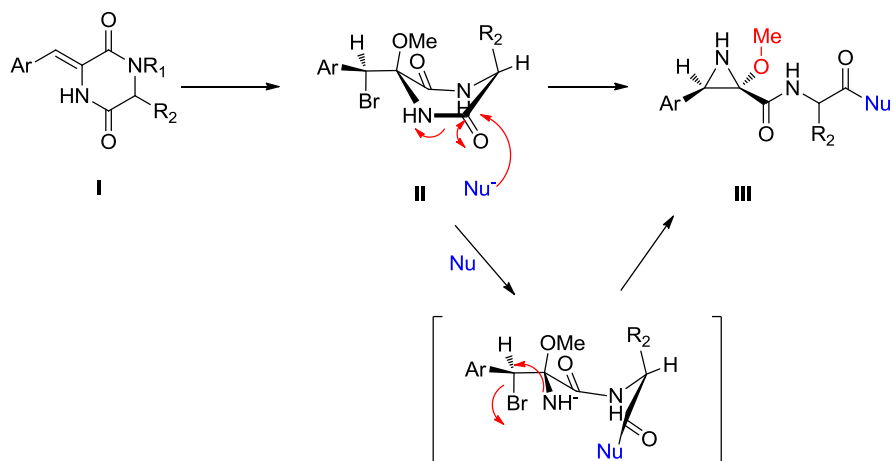
## 2. OBJECTIVES

The central objective of this work consists in the development of a small library of compounds through a diverted oriented synthesis strategy starting from the readily available ArDKPs. One of the approaches to create skeletal diversity is using a common skeleton and different reaction conditions. It is important that the obtained compounds contain new functional groups or reactive points to develop next generations of compounds. In this context, the following concrete objectives were proposed:

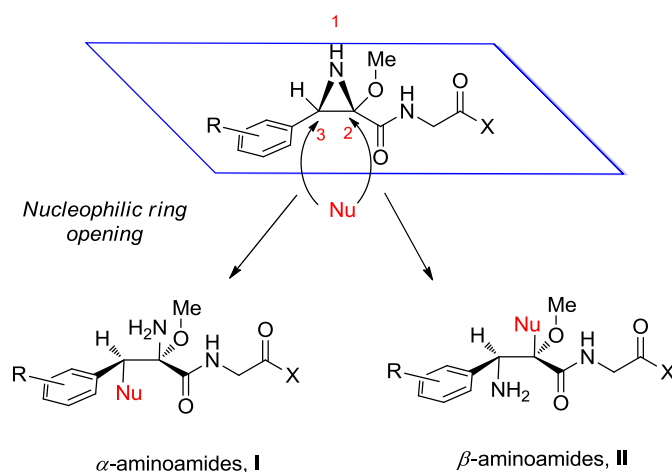
1.- Ring opening reaction of ArDKP under acidic conditions. Development of a versatile strategy to obtain arylmethylpyruvoyl aminoesters starting from ArDKP in good yield, short reaction times and using the less amount of solvent. Then, the subsequent domino reaction promoted by catalytic hydrogenation of the nitro group of the arylmethylpyruvoyl aminoesters gave diaza-*paracyclophanes*. We planned to study the complexation of diaza-*paracyclophanes* with  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  and  $Co^{2+}$  ions by UV-vis and  $^1H$  NMR spectroscopic methods.



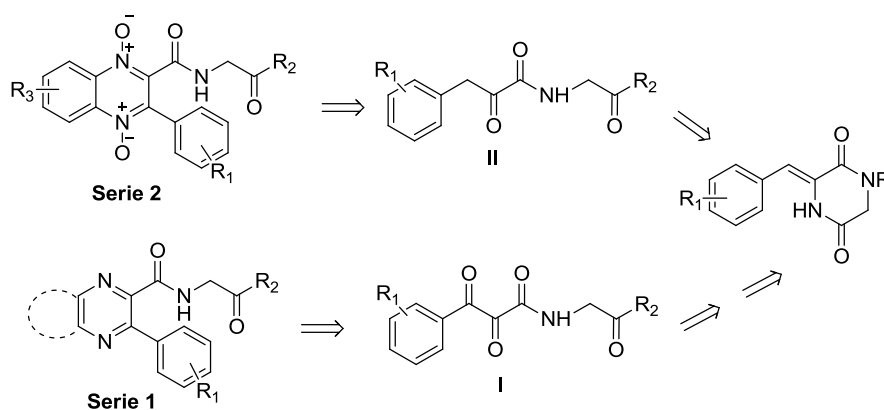
2.- Ring opening reaction of ArDKP under basic conditions. For this purpose we planned the synthetic sequence shown in the scheme below. The main step consists in the regioselective ring opening of the DKP in compounds **II**, to generate the aziridine ring through an intramolecular substitution of the C-Br by the free amine group.



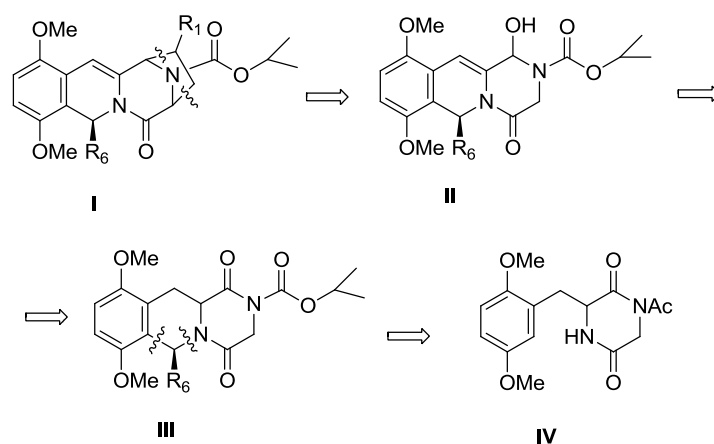
3.- Study of the nucleophilic ring-opening of the obtained aziridines. In the case of non-activated aziridines two regioisomeric ring-opened amines can be obtained. Ring-opening can occur at position 3 leading to  $\alpha$ -aminoamides **I** or at position 2 leading to  $\beta$ -aminoamides **II**.



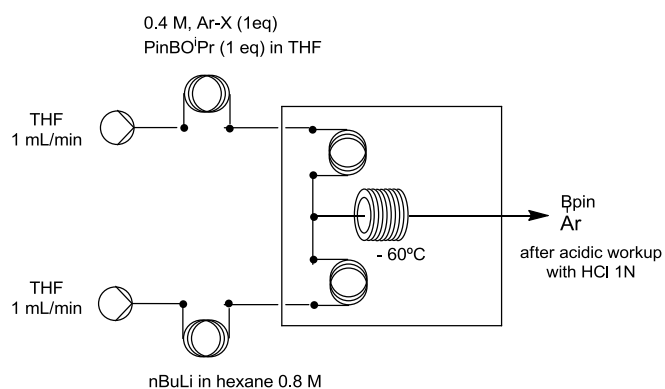
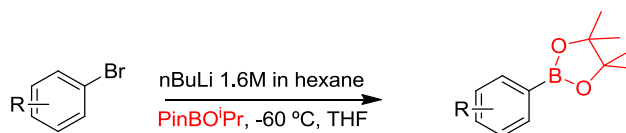
4.- Development of two different strategies to obtain potential anti-tubercular molecules starting from ArDKPs. Quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives (**Serie 1**) can be synthesized in two steps from the corresponding ArDKPs in good yields, namely a regioselective hydrolytic DKP ring opening followed by a modified Beirut reaction. Pyrazinamide and quinoxalinamide derivatives (**Serie 2**) can be obtained in moderate yields through a four-step sequence. Compounds belonging to both series will be tested against *Mycobacterium tuberculosis* strains.



5.- Development of a new strategy to obtain the ACD fragment of the quinocarcin fragment through a 1,3 dipolar cycloaddition. Application of the 1,3 dipolar cycloaddition conditions and the developed strategy in our laboratory to obtain the tetrahydroisoquinoline core for the synthesis of quinocarcin analogs.



6.- During the predoctoral exchange program the synthesis of boronic acids and esters in a cryoflow reactor was studied. We focused our attention in the optimization of the conditions to maximise the throughput and to obtain the boronic esters or acids without need of further purifications.



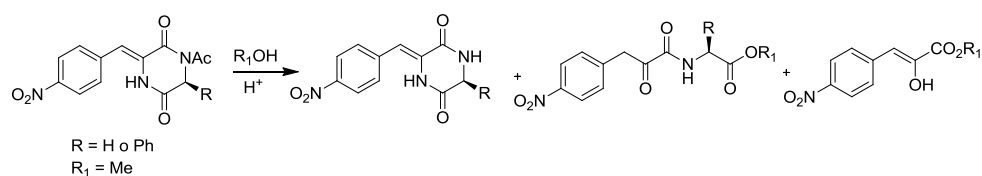
### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. Synthesis of cyclophanes

Cyclophanes are important in macrocyclic and supramolecular chemistry mainly because their large cavities primarily defined by the aromatic units are ready to accommodate charged or neutral guest molecules.<sup>10</sup> This property is mainly linked to “face-to-face” transannular interactions of the aromatic rings and to hydrogen bonding with functional groups of the aliphatic chains. Azacyclophanes, in which one or more methylene units are substituted by nitrogen atoms, have a particular behaviour since the nitrogen bridges play an important role in their excited states, and they may offer additional lone pairs from nitrogen atoms for complexation with metal ions.<sup>11</sup>

In our group was developed a synthesis of *p*-diazacyclophane started with the acid-promoted methanolysis of 3-arylmethylene-2,5-piperazinediones, followed by catalytic reduction. The final hydrogenation of the two imine functions, that could give mixtures of diastereoisomers with a *syn* or *anti* stereochemistry, was diastereoselective.<sup>12</sup>

The arylpyruvoylaminoesters contain a  $\alpha$ -oxoamide fragment, which is an interest moiety in biological compounds. Because of this reason we wanted to design a versatile and scalable method to obtain these compounds. So we studied diferents solvents, acids and temperatures without success. After study different conditions for the obtention of the arylpyruvoylaminoester by methanolysis of ArDKP we noticed that it was not a scalable process and there was always the obtention of side products (Scheme 1).



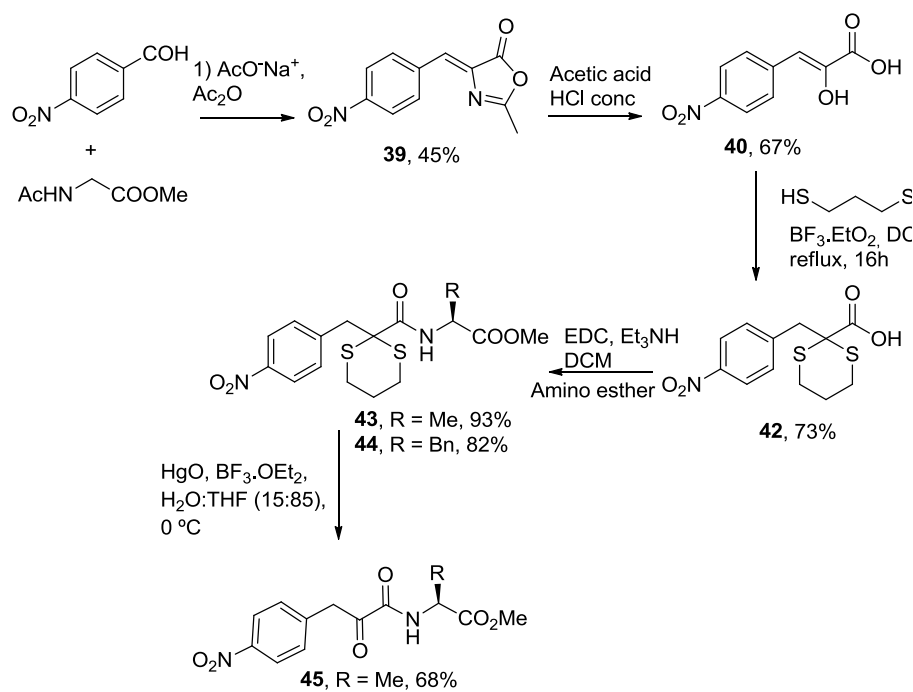
Scheme 1

<sup>10</sup> a) M. Jackson, H. H. Mamanstsch, *Biopolymers* **1991**, *31*, 1205; b) J. C. Tiller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3072; c) I. Sato, K. Kadowaki, H. Urabe, J. H. Jung, Y. Ono, S. Shinkai, K. Soai, *Tetrahedron lett.* **2003**, *44*, 72;

<sup>11</sup> a) R. Gleiter, B. J. Rausch, R. J. Schaller, *In modern Cyclophane Chemistry*; R. Gleiter, H. Hopf, Eds., Wiley-VCH: Weinheim **2004**, 159; b) A. Kunze, R. Gleiter, S. Bethke, F. Rominger, *Organometallics* **2006**, *25*, 4787.

<sup>12</sup> J. F. González, E. De la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2762.

So we decided to study a different way to obtain arylpyruvoylaminoesters shown in the scheme below. We first obtained compound **40** by acid hydrolysis of azalactone **39** following well known procedures<sup>13</sup>. The subsequent coupling of **40** with methyl L-alanine in the presence of EDC and Et<sub>3</sub>N gave the desired compound in very low yield, suggesting that protection of the ketone functional group was necessary. Treatment of **40** with propyl-1,3-dithiol under BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> catalysis gave 1,3-dithiane **42**. This compound was condensed under standard conditions with methyl L-alanine or L-phenylalaninate to afford compounds **43** or **44** with excellent yields. Deprotection of the  $\alpha$ -oxoamide function in compounds **43** and **44** was performed by oxidation with HgO and BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> to give **45** and **37**, respectively (Scheme 2).



Scheme 2

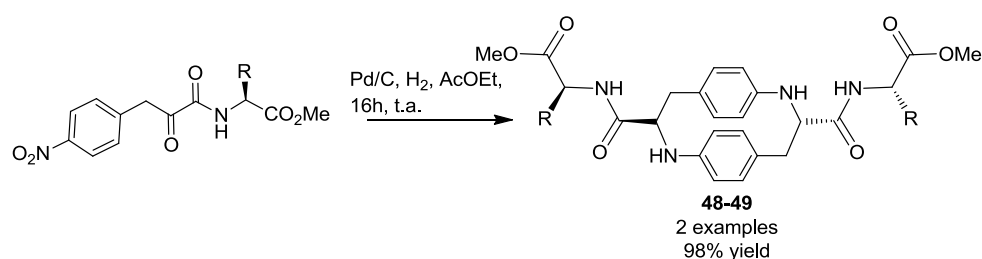
After a very careful purification to eliminate traces of any sulfur-containing derivative to avoid the poison of the catalyst, these compounds were submitted to catalyzed hydrogenation, that promoted a domino process<sup>14</sup> implying reduction of the nitro group, intermolecular condensation, and diastereoselective

<sup>13</sup> a) V. Dalla, Ph. Cotelle, J. P. Catteau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1577; b) B. Baskar, N. G. Pandian, K. Priya, A. Chadha, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12296.

<sup>14</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

reduction of the two imine functions, to give the paradiazacyclophanes **48-49** (Scheme 3).

Cyclophanes were tested for their complexation behaviour with  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Co}^{2+}$  through UV-vis and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic methods.



Scheme 3

### 3.2. Synthesis of aziridines

Aziridine moieties are present in many natural products and also in unnatural biologically active compounds including drugs in clinical use, especially in the anticancer field. The preparation of aziridine mostly involves a cyclization reaction or an addition. One approach is the direct aziridination of olefins by a variety of methods (Figure 6). Another common approach to aziridines employs imines as starting materials and proceeds by reaction with diazoalkanes or *via* an initial reaction with nucleophiles, including aza-Darzens mechanisms.<sup>15</sup> However, few known methods allow the synthesis of C-trisubstituted aziridines, particularly for the case of N-unprotected systems.

<sup>15</sup> a) G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080; b) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 247; c) A. Padwa, 1.01 Aziridines and Azirines: Monocyclic. in: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Oxford, Elsevier, **2008**, p. 1-104; d) S. C. Bergmeier, D. J. Lapinsky, Chapter 2 - Three-Membered Ring Systems. in: W. G. Gordon and A. J. John, *Progress in Heterocyclic Chemistry Elsevier*. **2013**, Volume 25, p. 47-69; e) A. K. Yudin, *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 117-144.

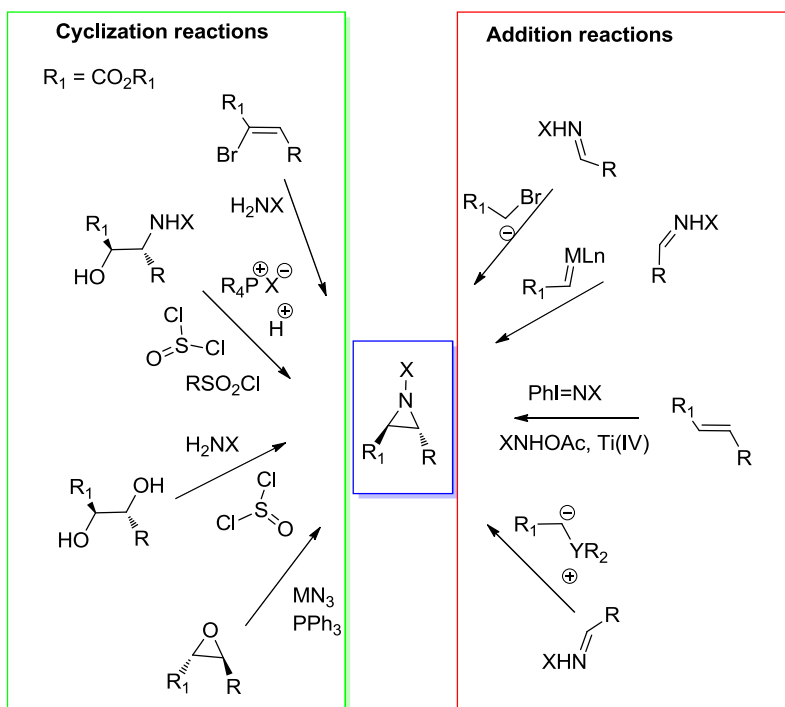


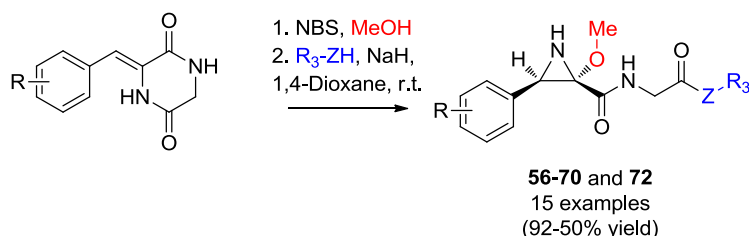
Figure 6

We describe an efficient regio- and diastereoselective three component method that allows one-pot access to trisubstituted aziridines with a free NH group and containing a peptidic or peptide-like side chain. Thus, treatment of the readily available 3-arylmethylene-2,5-piperazinediones with N-bromosuccinimide and methanol in dioxane<sup>16</sup> followed by the addition of 1.2 equivalents of a primary or secondary amine, or alcohol in the presence of 2 equivalents of sodium hydride, afforded the highly substituted and functionalized aziridine derivatives **56-70** and **72**.

Good yields were obtained independently of the electron-withdrawing or electron-releasing nature of the substituents at the aromatic ring. Both primary and secondary amines could be employed as nucleophiles, and the use of oxygen nucleophiles (methanol) was also possible (Scheme 4).

Most of the aziridines synthesized were tested against cancer in four different cellular lines.

<sup>16</sup> a) Y. Sato, Y. Nakajima and C. Shin, *Heterocycles* **1992**, 33, 589; b) S. M. Marcuccio, J. A. Elix, *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 1785.



Scheme 4

### 3.3 Ring-opening reactions of aziridines

The aziridine moiety represents one of the most valuable three membered ring systems in organic chemistry and the regiocontrolled ring opening of C-substituted aziridines constitutes a powerful approach toward the preparation of a large variety of functionalized nitrogen-containing target compounds.<sup>17</sup> Aziridines with nitrogen-bearing, electron-withdrawing substituents, such as sulfonyl, sulfinyl, phosphoryl, phosphinyl and carbonyl, are more reactive towards ring opening than their nitrogen-unsubstituted counterparts. Non-activated aziridines, have to be activated prior to ring opening by N-functionalization that involve the formation of highly electrophilic intermediates through N-alkylation, N-acylation, N-protonation or N-complexation with Lewis acids, which then can easily be opened by different types of nucleophiles. Moreover, if non-activated, 2-substituted aziridines are used, the issue of regioselectivity in the ring opening of the corresponding intermediate aziridinium salts becomes important, since two regioisomeric ring-opened amines can be obtained.<sup>18</sup>

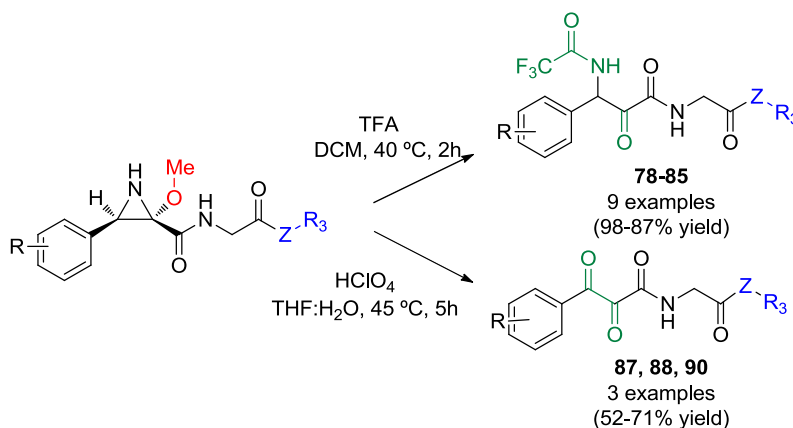
We studied the regioselectivity of the ring-opening of the trisubstituted aziridines, achieved in the previous section, under different acidic conditions. When the aziridine was treated with TFA under refluxing conditions, 3-trifluoroacetylamino-2-oxoamides (**78-85**) were obtained in excellent yield.<sup>19</sup> But

<sup>17</sup> a) I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 194; b) P. Lu, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2549; c) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 247; d) S. Stankovic, M. D'hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, N. De Kimpe, H. Ha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 643; e) G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2080; f) S. Florio, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5128; g) A. Padwaa, S. Shaun Murphree, *Arkivoc 2006* (iii) 6; h) S. H. Krake, S. C. Bergmeier, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7337.

<sup>18</sup> Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701.

<sup>19</sup> a) S. Sato, H. Kato, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2938; b) D. St. C. Black, J. E. Doyle, *Aust. J. Chem.*, **1978**, 31, 2313; c) L. Ghosez, F. Sainte, M. Rivera, C. Bernard-Henriet, V. Gouverneur, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1986**, 105, 456.

when the aziridine was treated with  $\text{HClO}_4$  the vicinal tricarbonyl compounds (**87**, **88**, **90**) were obtained (Scheme 5).<sup>20</sup>



Scheme 5

### 3.4 Synthesis of pyrazines, quinoxalines and quinoxalines-1,4-di-N-oxides as potential antitubercular agents.

Tuberculosis (TB) is an infectious bacterial disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In 2011, there were an estimated 8.7 million new cases of TB (13% co-infected with HIV) and 1.4 million people died from TB.<sup>21</sup> The co-infection with human immunodeficiency virus (HIV) turns TB into a serious problem increasing the probability of death.<sup>22</sup> The continuing emergence of multidrug-resistant strains of *M. tuberculosis* will inevitably make it more difficult in the future to control TB, making the development of new anti-TB agents an essential endeavour.<sup>23</sup> We developed two different strategies to obtain potential anti-tubercular molecules starting from arylmethylene-2,5-diketopiperazines. We focused our attention on quinoxaline-2-carboxamide derivatives because of their analogy with pyrazinamide, a well-established anti-TB drug that has been widely studied as a lead in this area<sup>24</sup>, and also to the promising activity against *M.*

<sup>20</sup> a) B. Olofsson, U. Khamrai, P. Somfai, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4087; b) B. Olofsson, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574.

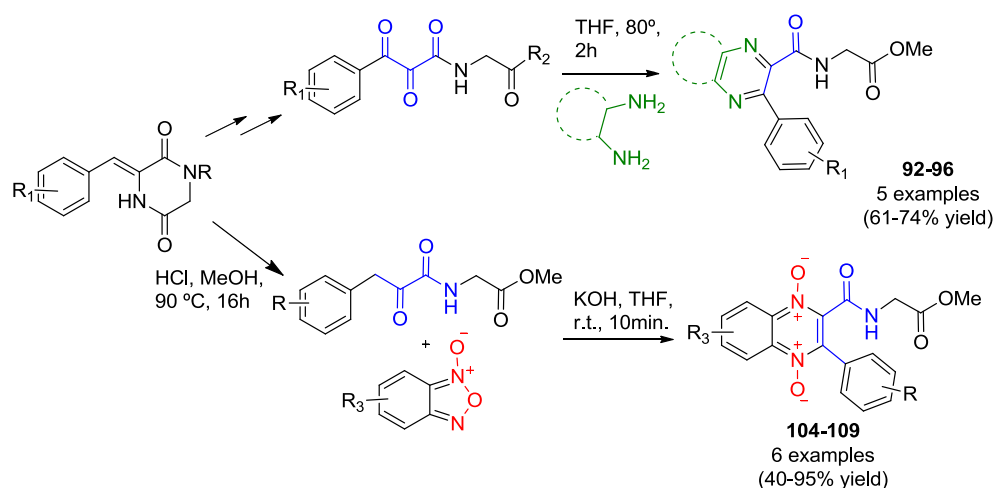
<sup>21</sup> WHO, Global Tuberculosis Report, **2012**.

<sup>22</sup> P. Nunn, B. Williams, K. Floyd, C. Dye, G. Elzinga, M. Raviglione, *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 819.

<sup>23</sup> R. C. Goldman, K. V. Plumley, B. E. Laughon, *Infect. Disord. Drug Targets* **2007**, *7*, 73.

<sup>24</sup> a) P. Sheen, K. Lozano, R. H. Gilman, H. J. Valencia, S. Loli, P. Fuentes, L. Grandjean, M. Zimic, *Tuberculosis*, **2013**; b) Y. Zhang, M. M. Wade, A. Scorpio, H. Zhang, Z. Sun, J.

*tuberculosis* found for some quinoxaline-di-N-oxide derivatives.<sup>25</sup> The use of ArDKPs as starting materials allows the presence of a peptide side chain in all our final compounds and an aryl substituent at position 3. Quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives (**104-109**) were synthesized from the corresponding ArDKPs in good yields and in only two steps, namely a regioselective hydrolytic DKP ring opening followed by a modified Beirut reaction<sup>26</sup>. Pyrazinamide and quinazolinamide derivatives (**92-96**) were obtained in moderate yields through a four-step sequence starting with the synthesis of aziridines from ArDKP. The VTC (vicinal tricarbonyl compounds) were obtained by the ring opening reaction under acidic conditions, followed by a nucleophilic addition to finally give the pyrazinamide derivatives (Scheme 6). Compounds belonging to both series were tested against several *Mycobacterium tuberculosis* strains.



Scheme 6

### 3.5 Synthesis of analogs of Quinocarcin

Tetrahydroisoquinoline antitumour antibiotics exhibit a piperazine moiety and a bicyclic isoquinoline framework where the benzene ring may be a phenol, a hydroquinone, or a quinone. This skeleton, which is common to the whole group,

*Antimicrob. Chemother.* **2003**, 52, 790; c) Y. Zhang, S. Permar, Z. Sun, *J. Med. Microbiol.* **2002**, 51, 42.

<sup>25</sup> a) B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 2149; b) A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 791.

<sup>26</sup> Y. Xu, F. Wu, Z. Yao, M. Zhang, S. Jiang, *Molecules* **2011**, 16, 6894.

is fused to a pyrrolidine at positions 1–3 in the quinocarcin subfamily. Archetypal members of this subfamily are quinocarcin and its synthetic aminonitrile analogue DX-52-1, lemomycin, and cyanocycline A. Quinocarcin is also known as quinocarmycin and its more stable citrate salt as KW2152.<sup>27</sup> Most of these compounds have shown an interesting antineoplastic activity, and several synthetic approaches to them have been reported.<sup>28</sup>

1,3-Dipolar cycloaddition (1,3-DPC) reactions using azomethine ylides as 1,3-dipolar reactive intermediates are powerful tools for the synthesis of substituted pyrrolidine rings.<sup>29</sup> Common methods for the *in situ* generation of these unstable species are: a) proton abstraction or decarboxylation in imino derivatives of  $\alpha$ -amino acids promoted by Lewis acids, bases, organocatalysts, or dehydrating agents; b) thermolysis or photolysis of aziridines; and c) dehydrohalogenation or desilylation of iminium salts.

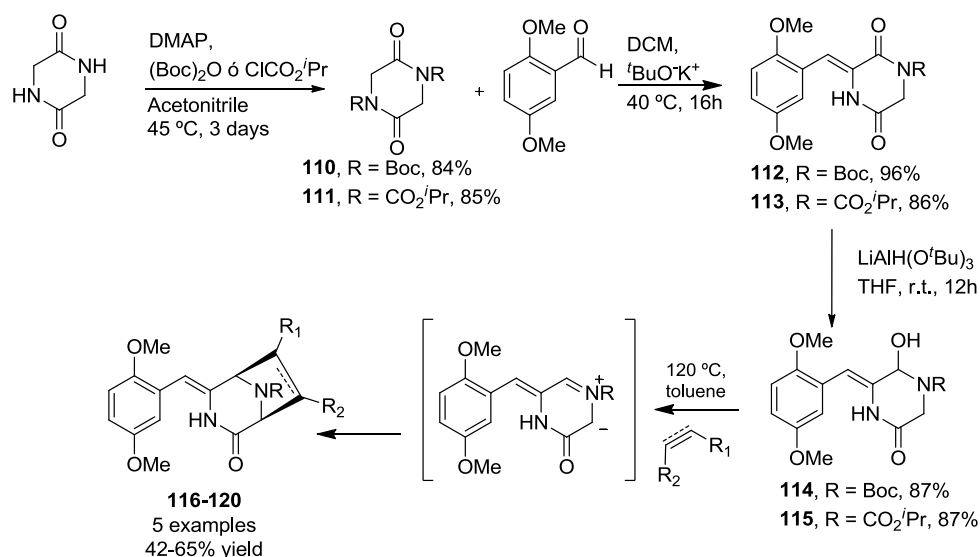
The compounds **112** and **113** were obtained by aldolic condensation between the corresponding aldehyde and the 2,5-DKPs, *N,N'*substituted by pivaloyl or *tert*butoxycarbonyl group. Then the regioselective reduction of C-2 were accomplished with  $\text{LiAlH}(\text{O}^t\text{Bu})_3$  to obtain **114** y **115** with good yields. The diazabicycles (**116-120**) were obtained through a catalyst-free cycloaddition with the *in situ* generation of the azomethine ylide intermediates in the presence of different alkenes or alkynes (Scheme 7).

---

<sup>27</sup> J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

<sup>28</sup> a) T. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196; b) W. B. Ho, S. Hunwoo, P. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767; c) a) T. Katoh, M. Kiriara, Y. Nagata, Y. Kobayashi, K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6239; d) M. Flanagan, R.M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791; e) S. Kwo, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796; f) K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270.

<sup>29</sup> H. Ohno, K. Ando, H. Hamaguchi, Y. Takeoka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15255.

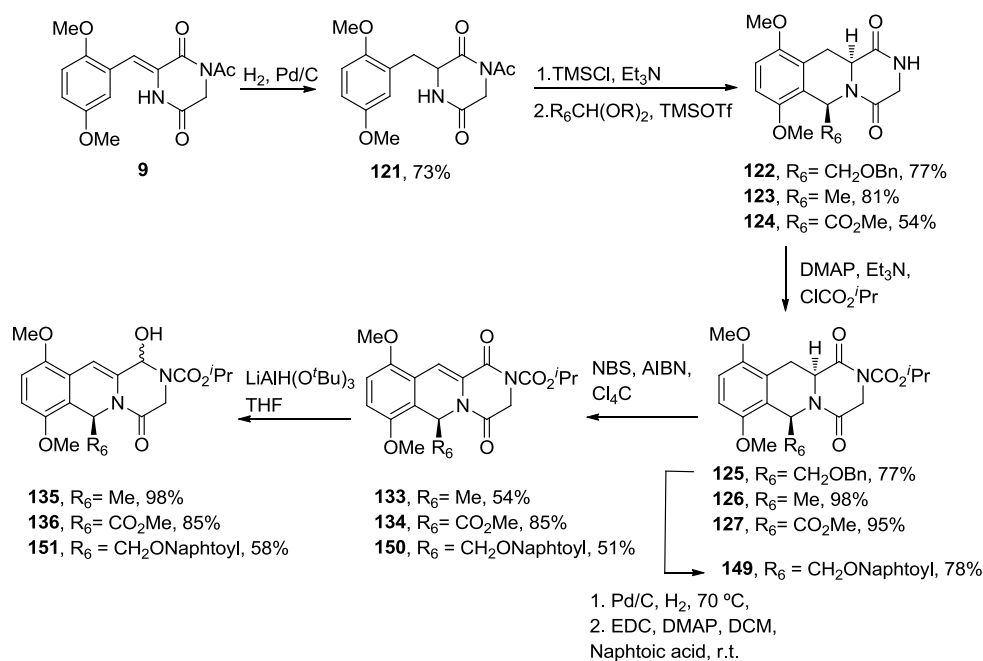


Scheme 7

In the last years we have developed a simple and efficient method to achieve the preparation of tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4-diones, which were used as building blocks in the synthesis of compounds with the saframycin subfamily skeleton.<sup>30</sup> The key step to afford the pentacyclic system was the partial reduction of the C(1)-carbonyl group to give hemiaminal intermediates, which were precursors of the iminium species involved in Pictet–Spengler type cyclizations.

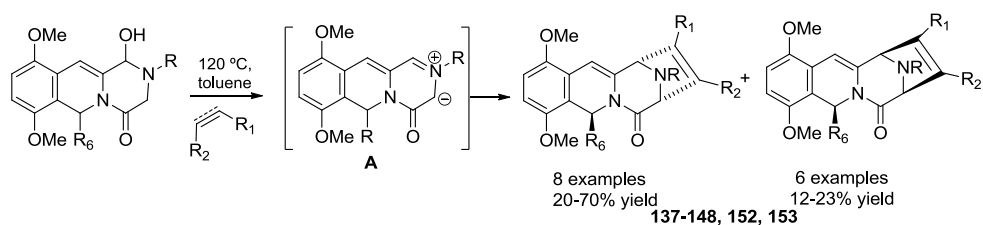
We decided to take advantage of the method to prepare tetrahydropyrazino [1,2-*b*]isoquinoline-1,4-diones and the cycloaddition described before to synthesize analogs of quinocarín. First we synthesized the hemiaminals **135**, **136** and **151** shown in the scheme 8.

<sup>30</sup> a) J. F. González, L. Salazar, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7447; b) I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta and C. Avendaño, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2201; c) I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta and C. Avendaño, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9944.



Scheme 8

The reactions of the hemiaminals with activated alkenes or alkynes gave the *exo* adducts or their dehydro analogues, respectively. The *anti*-isomers, which resulted from the approach of the dipolarophile from the least hindered face of the azomethine ylide, were the major products in most cases (Scheme 9). We obtained the best results when reactions were carried out at 120 °C in a sealed tube, although for dipolarophiles with a high boiling point such as acrylonitrile or DEAD the reactions can be performed under standard reflux conditions.



Scheme 9

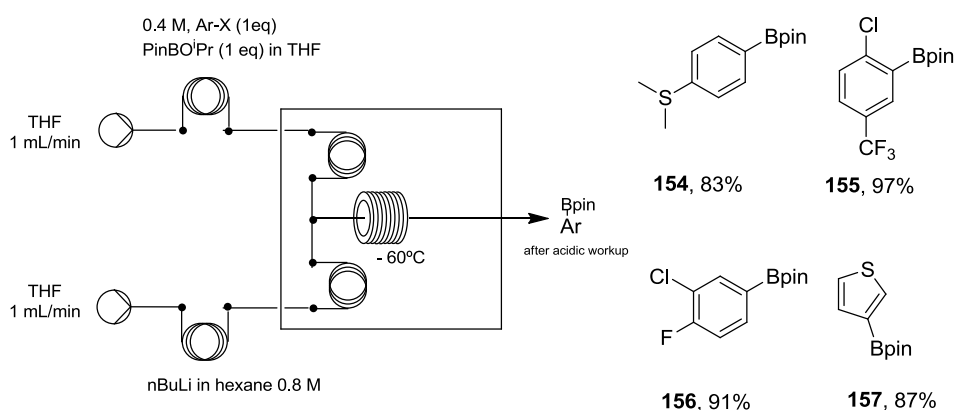
Most of the compounds obtained in this paragraph were tested against four different cancer cellular lines.

### 3.6 Synthesis of boronic esters in a cryo-flow reactor

The application and development of flow chemistry and continuous processing has impacted the synthesis community owing to its ability, amongst other things, to provide continuity between the research environment and the potential for full-scale development.<sup>31</sup>

The device used, generated aromatic and heteroaromatic boronic acids in a safe and reliable manner, operating under either segmented (using reagent loading loops) or continuous modes (processing reagents directly through the pumps from the respective reagent bottles).<sup>32</sup>

However, during the course of the preliminary experiments we noted that certain aromatic halides were not amenable to processing for long periods of time in the reactor. After several minutes of reaction time, we noticed a slow increase in back pressure and the cooled portion of the reactor became blocked (presumably by the organo lithium species or the boronate complex of the product). Since blockages can be prevented by increasing the aspect ratio of the tube diameter to particle size, a new reactor coil was fabricated with wider bore tubing. The new 52 mL reactor coil simply replaces the small bore coil on the cooling cylinder of the Polar Bear device. The introduction of this new coil overcomes the issues of the previously problematic substrates and permitted access to the boronic esters **154-157** in good yields without clogging of the flow tubes. Moreover, these useful building blocks were obtained in excellent yields and purities (Scheme 10).

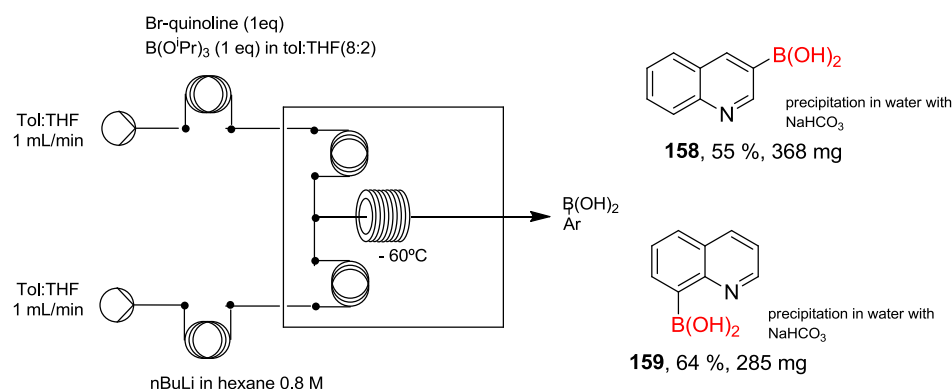


<sup>31</sup> a) E. C. Peters, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Adv. Mater* **1999**, *11*, 1169; b) S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 573; c) H. Lange, M. J. Capener, A. X. Jones, C. J. Smith, N. Nikbin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett*, **2011**, 869.

<sup>32</sup> D. L. Browne, M. Baumann, B. H. Harji, I. R. Baxendale, and S. V. Ley *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3312.

## Scheme 10

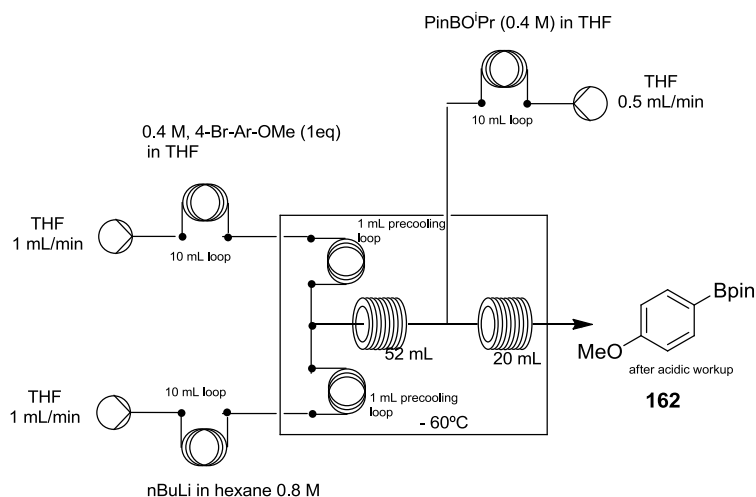
However, to secure a clean and simple protocol for the preparation of the 3- and 8-quinolyl boronates it was found that further optimisation of the conditions and workup procedure were required. In these cases the boron quenching agent was changed to that which would provide the boronic acid (**158-159**) upon workup of the boronate product ( $B(O^iPr)_3$ ), and the solvent stream containing the aryl-halides was switched to a mixture of toluene and THF (4:1) (Scheme 11). The workup for these products employs the addition of aqueous sodium bicarbonate, which promotes precipitation of the quinolyl boronic acid products.



## Scheme 11

The literature suggested that the reaction profile of more problematic substrates would benefit from a sequential addition of the electrophile rather than the use of an in situ quench, and required further modification of the reactor setup.<sup>33</sup> This process was tested firstly without reconfiguration of the equipment by running the output of the cryo-flow reactor into a quench pot containing isopropoxy-pinacolboronate. Clearly this result implied that the addition of a third stream would also require an additional cooled reactor coil to be introduced in to the reactor setup. This was achieved straightforwardly, owing to the modularity of the design, by sliding an additional coiled reactor over the top of the cooling mandrel ready reconfiguration was achieved (Scheme 12).

<sup>33</sup> W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394.



Scheme 12

#### 4. SUMMARY AND CONCLUSIONS

We have synthesized a small library of compounds starting from the readily available 3-arylmethylene-2,5-piperazindiones using the diversity oriented synthesis strategy. Some of the compounds were tested against cancer cellular lines or *Mycobacterium tuberculosis* strains.

1. The study of different conditions for the obtention of the arylpyruvoylaminoester by methanolysis of ArDKP showed that it was not a scalable process and there always was the obtention of side products. So, a multi-step synthetic strategy to obtain *N*-4-nitrophenyl-pyruvoyl-amino esters at a multi-gram scale has been developed starting from the correspondent azalactone. The subsequent domino reaction promoted by catalytic hydrogenation of the nitro group gave diaza-paracyclophane. Complexation with  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  and  $Co^{2+}$  ions has been studied by UV-vis and  $^1H$  NMR spectroscopic methods.
2. We have developed an efficient, mechanistically novel entry into polysubstituted, functionalized aziridines. Our method is based on a sequential three-component reaction initiated by bromomethoxylation of the exocyclic double bond in readily available 3-arylmethylene-2,5-piperazinediones, followed by a domino process involving three consecutive nucleophilic attacks that achieve regioselective opening of the DKP ring and diastereoselective generation of the aziridine ring. The protocol described here proceeds under

mild and functional group-tolerant conditions, allowing the synthesis of N-unprotected, trisubstituted aziridines bearing a peptide side chain.

3. The study of the regioselectivity in the ring-opening reaction of the aziridine ring was carried out under different acidic conditions. Vicinal tricarbonyl compounds (VTC) and 3-trifluoroacetylamino-2-oxoamides were obtained in moderate to excellent yield.
4. The compounds obtained from the DKP ring-opening allowed us to obtain a serie of potential antitubercular agents. From the vicinal tricarbonyl compounds pyrazinamide analogs and quinoxaline derivatives were obtained. Quinoxaline-1,2-di-N-oxides were obtained from arylpyruvylaminoesters by a modified Beirut reaction.
5. A new synthetic strategy was developed to obtain diazabicycles from ArDKP in only two steps through a 1,3-dipolar cycloadditions without need of catalyst. This strategy permits us to obtain quinocarcin analogs in an easy way because we took advantage of the method to prepare tetrahydropyrazino[1,2-b]isoquinoline-1,4-diones developed before in our group and the cycloaddition described before. The biological activity was tested against different cancer cellular lines.
6. During the predoctoral exchange program the synthesis of boronic acids and esters was carried out in a cryoflow reactor. Further substrate examples have been demonstrated including heteroaromatic systems, the success of which was achieved by increasing the aspect ratio and preventing blockage within the reactor. Specific emphasis has been placed on exploring downstream methods that provide materials of good purity with minimal manual intervention. In some instances the apparatus has to be set-up in an alternative configuration to provide a sequential addition of the electrophile. We have also optimized the conditions to maximise the throughput in the research laboratory, which has culminated in the preparation of 26.4 g of boronic ester within a 30 min time period.

## **1. Introducción**



## 1.1 METODOLOGÍAS SINTÉTICAS

El descubrimiento de nuevos fármacos es un proceso muy complejo, muy costoso tanto en términos de tiempo, como de dinero, pero a la vez muy necesario para encontrar nuevos tratamientos curativos o paliativos de las enfermedades que afectan a la humanidad.<sup>34</sup> Una de las estrategias usadas para la búsqueda de un nuevo fármaco es el cribado enfrentando dianas terapéuticas a una librería de compuestos. Es importante que la librería química esté formada por una variedad de moléculas en cuanto a su esqueleto y sus funciones, más que al número de moléculas que contiene. Por ello es interesante crear una librería de pequeñas moléculas que abarquen el mayor número de regiones del espacio químico posible.

Los avances en la informática, la biología y la química han permitido el descubrimiento de nuevas dianas y el mayor entendimiento de las interacciones de éstas con los fármacos. Por ello, aparte de ser de gran interés en la química médica las moléculas orgánicas pequeñas son una herramienta esencial en el estudio de sistemas o procesos biológicos mediante la genética química. Se puede definir como el estudio de una proteína, en una célula u organismo enfrentándolo a ligandos externos (moléculas pequeñas obtenidas por síntesis química) en lugar de hacerlo mediante una alteración de los genes que codifican

la proteína. Esto presenta una serie de ventajas, como la posibilidad de inducir transformaciones reversibles en la célula en cualquier paso de su evolución o alterar una única función de la proteína, dejando el resto de actividades inalteradas.<sup>35</sup> Pero hoy en día tiene una serie de limitaciones ya que se conoce un número reducido de moléculas-ligando específicas para una proteína.<sup>36</sup> El desarrollo de la genética química está condicionado a la creación de moléculas pequeñas de manera rápida, económica y selectiva. Por ello, la necesidad de tener un amplio número de moléculas que abarcan diferentes regiones del espacio químico ha ido en aumento.

El espacio químico se define como la región en la que están comprendidas todas las posibles moléculas. Este espacio tridimensional puede ser generado por distintos vectores o descriptores de las moléculas, tales como masa molecular o lipofilia. Así se genera un espacio infinito que puede ser acotado en función del campo de la ciencia objeto de estudio. En química médica, este espacio suele estar determinado para moléculas de tamaño menor a 500 kDa. El cual contendría del orden de  $10^{60}$  moléculas que pueden ser interesantes en el descubrimiento de nuevos fármacos.<sup>37</sup> Uno de los objetivos del químico sintético debe ser la construcción de librerías de compuestos conteniendo una gran variedad molecular. Es decir, moléculas alejadas entre sí dentro del espacio químico.

Un ejemplo de espacio químico y las diferentes regiones ocupadas por la química antitumoral se muestra en la figura 1.1. El espacio químico tridimensional viene definido por descriptores como el tamaño molecular, naturaleza atómica, lipofilia, polaridad y flexibilidad. El espacio azul es el ocupado por las moléculas-fármaco (engloba todas las moléculas que cumplen  $PM \leq 500$  kDa,  $\log p \leq 5$ ), la nube roja representa todo el espacio que ocupa la química antitumoral (incluye todas las moléculas activas contra el cáncer) y las esferas verdes representan los compuestos que se utilizan en la clínica para el tratamiento de cáncer.<sup>38</sup>

---

<sup>34</sup> a) J. P. Garnier, *Harv. Bus. Rev.* **2008**, *86*, 68; b) I. Kola, J. Landis, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, *3*, 711.

<sup>35</sup> a) C. J. O' Connor, L. Laraia, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4332; b) F. Cong, A. K. Cheung, S.-M. A. Huang, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2012**, *52*, 57; c) R. K. Das, A. Samanta, K. Ghosh, D. Zhai, W. Xu, D. Su, C. Leong, Y. T. Chang, *IBC* **2011**, *3*, 1.

<sup>36</sup> D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 472.

<sup>37</sup> J.-L. Reymond, R. van Deursen, L. C. Blum, L. Ruddigkeit, *Med. Chem. Commun* **2010**, *1*, 30.

<sup>38</sup> D. G. Lloyd, G. Golfis, A. J. Knox, D. Fayne, M. J. Meegan, T. I. Oprea, *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 149.

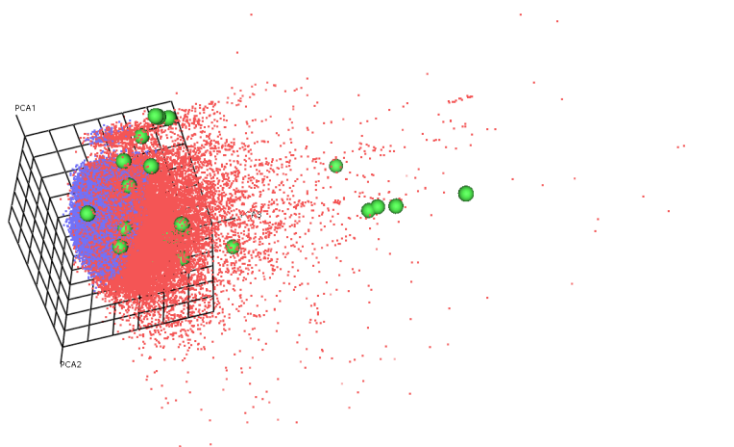


Figura 1.1

En las últimas décadas se han desarrollado distintas metodologías sintéticas para afrontar la creación de moléculas interesantes desde el punto de vista farmacológico. Las metodologías sintéticas las vamos a clasificar en función del espacio químico que ocupa el resultado que se obtiene en cada una de ellas.

#### 1.1.1. Síntesis orientada a una molécula objetivo

La síntesis orientada a una molécula objetivo (Target Oriented Synthesis, TOS) es la aproximación más empleada en el diseño de moléculas orgánicas en el campo de la química médica. Esta teoría sintética define un único punto en el espacio químico. Las rutas sintéticas empleadas para la obtención de la molécula objetivo pueden ser lineales o convergentes, pero siempre se van a planificar siguiendo un planteamiento retrosintético (definido por el profesor E. Corey por primera vez en 1957)<sup>39</sup> que parte de la molécula objetivo. Se va de lo complejo a lo sencillo. Se parte de la estructura de la molécula final y se simplifica a objetivos intermedios más asequibles y desde estos a materiales de partida sencillos (Figura 1.2).

Esta es la estrategia que se emplea en la síntesis de productos naturales. La naturaleza es la principal fuente de moléculas de interés biológico, de donde por cribado se identifican extractos naturales que pueden ser interesantes. Una vez identificada la actividad biológica se aísla la molécula responsable y se describe mediante técnicas espectroscópicas y, una vez definida la molécula, se convierte en objetivo de la síntesis orgánica.

---

<sup>39</sup> E. J. Corey, X-M Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, **1989**.

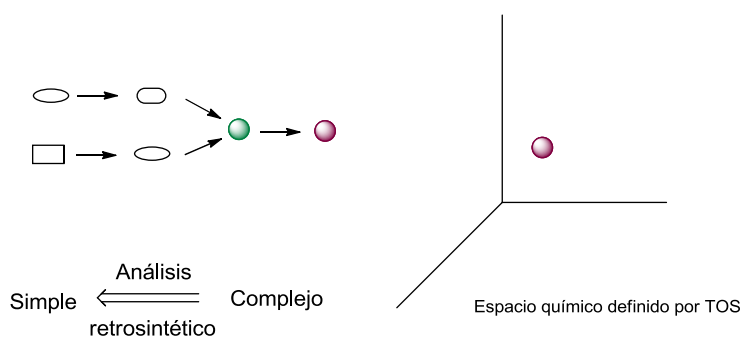


Figura 1.2

TOS no sólo permite el acceso a productos naturales, sino también a análogos estructurales de moléculas bioactivas (Diverted Total Synthesis, DTS)<sup>40</sup> (Figura 1.3). Es una importante herramienta para la modificación de compuestos naturales con el objetivo de estudiar su actividad biológica e identificar el farmacóforo.<sup>41</sup> Además permite la modulación y la mejora de las propiedades fisicoquímicas de dichos compuestos.

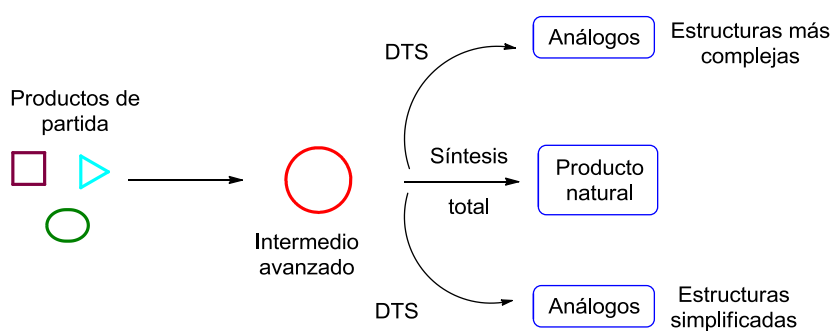


Figura 1.3

### 1.1.2 Síntesis combinatoria

La estrategia de síntesis combinatoria ha sido empleada para la preparación de quimiotecas. Este método permite generar de forma rápida un gran número de compuestos a partir de un único esqueleto. Se consigue la diversidad estructural

<sup>40</sup> a) R. M. Wilson, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329, b) S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183, c) K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, H. A. Ioannidou, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185.

<sup>41</sup> A. M. Szpilman, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9592.

modificando los sustituyentes y grupos funcionales presentes en dicha estructura (Figura 1.4). La región ocupada en el espacio químico es más amplia que la ocupada en TOS, pero sigue siendo escasa, ya que sólo se cubre el espacio cercano a dicho esqueleto sin sustituir.<sup>42</sup> Las rutas sintéticas también se plantean de forma retrosintética, yendo de complicado a simple.

Esta estrategia suele ir asociada a la búsqueda de un nuevo cabeza de serie en HTS (High throughput screening).<sup>43</sup>

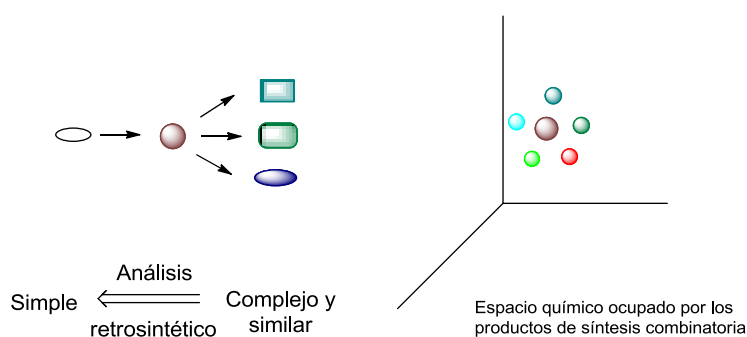


Figura 1.4

### 1.1.3. Síntesis orientada a la diversidad

La síntesis orientada a la diversidad es una nueva aproximación para encontrar compuestos con actividad biológica que consiste en poblar el espacio químico con moléculas para ser ensayadas frente a distintas dianas biológicas. Se ha demostrado que los planteamientos sintéticos convencionales no tienden a generar moléculas cuyas estructuras tridimensionales presenten una elevada diversidad, existiendo una tendencia a preparar esqueletos previamente conocidos.<sup>44</sup>

Una de las principales estrategias para generar diversidad molecular es la identificación de compuestos con la capacidad de transformarse de manera eficaz (3-5 pasos de síntesis) en colecciones de moléculas complejas y diversas. Esta idea fue propuesta por primera vez por Schreiber<sup>45</sup> y su grupo y desarrollada por el mismo y otros investigadores. Los compuestos sintetizados deben tener grupos funcionales adecuados para llevar a cabo su derivatización generando una

<sup>42</sup> Combinatorial compounds and drug discovery, *Development of Therapeutic Agents Handbook*, **2012**, 399-412.

<sup>43</sup> A. Mohd, D. A. Joyti, *IRPJ*, **2012**, 3, 23.

<sup>44</sup> A. H. Lipkus, Q. Yuan, K. A. Lucas, S. A. Funk, W. F. Bartelt, R. J. Schenk, A. J. Trippe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4443.

segunda, tercera y sucesivas series de productos con esqueletos diferentes, poblando ampliamente distintas regiones del espacio químico (Figura 1.5).

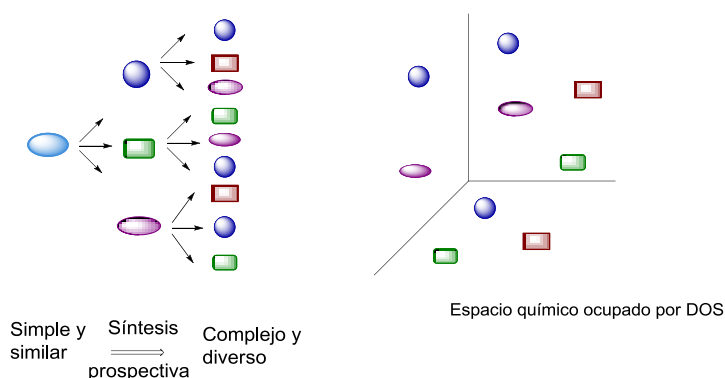


Figura 1.5

El diseño de compuestos a través de las teorías desarrolladas en DOS se hace de una manera prospectiva y la estrategia se desarrolla de manera que materiales de partida sencillos sean transformados en productos diversos y complejos. Así se genera una mayor diversidad estructural comparada con el análisis retrosintético tradicional. Se abarca un amplio rango de regiones del espacio químico.<sup>46</sup>

Para crear una síntesis orientada a la diversidad se debe de tener en cuenta los cuatro componentes básicos que dan lugar a diversidad:<sup>47</sup>

- “Appendage or building block diversity”, da lugar a una librería de compuestos basada en el mismo esqueleto unido a diferentes fragmentos, por lo que no se obtiene una diversidad muy alta.
- Diversidad estereoquímica, se consigue mediante reacciones asimétricas controladas por alguno de los reactivos.
- Diversidad en los grupos funcionales por manipulaciones químicas.
- Diversidad en el esqueleto.

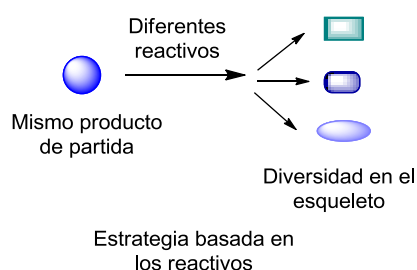
<sup>45</sup> S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964.

<sup>46</sup> M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.

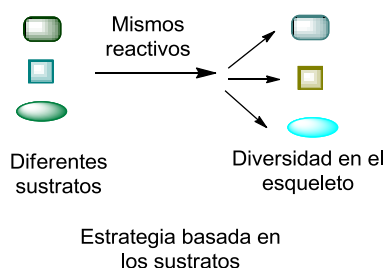
<sup>47</sup> a) R. J. Spandl, M. Díaz-Gavilán, K. M. G. O’Connell, G. L. Thomas, D. R. Spring, *The Japan Chemical Journal Forum and Wiley Periodical, Inc. Chem. Rec.* **2008**, 8, 129; b) C. J. O’Connor, H. S. G. Beckmann, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 4444.

Por último, en la síntesis orientada a la diversidad se usan dos estrategias para obtener diversidad estructural en el esqueleto:

1. Un producto de partida se convierte en diferentes estructuras por el uso de diferentes reactivos. En este caso es importante tener un producto de partida que posea diferentes grupos funcionales que puedan sufrir acoplamientos o transformaciones. Pero también se puede partir de una estructura con un grupo funcional que en presencia de diferentes reactivos se convierta en diferentes productos. Es interesante que cada uno de los productos obtenidos pueda sufrir nuevas transformaciones para obtener una mayor diversidad y así obtener generaciones de compuestos.



2. Diferentes sustratos se convierten en diversos productos usando las mismas condiciones.



### 1.2. 3-ARILMETILEN-2,5-PIPERAZINADIONAS

3-Arilmétilen-2,5-piperazinadionas (a partir de ahora usaremos la abreviatura, ArDKP cuando nos refiramos a este tipo de estructuras) son dipéptidos cíclicos. Están formados por un aril didehidro  $\alpha$ -aminoácido y un  $\alpha$ -aminoácido, que forma el anillo de 2,5-piperazinadiona<sup>48</sup> y una cadena lateral de tipo arilo en la

<sup>48</sup> a) A. D. Borthwick, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641; b) M. B. Martins, I. Carvalho, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9923; c) S. Rajappa, M.V. Natekar, *Adv. Heterocycl. Chem* **1993**, *57*, 187.

posición 3 (Figura 1.6). Estos compuestos tienen una gran importancia en bioquímica, síntesis orgánica y química de materiales.

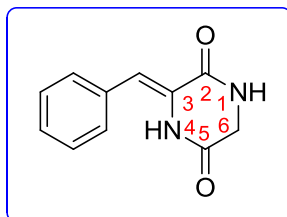


Figura 1.6. 3-arilmetilen-2,5-piperazinadiona con su numeración.

ArDKPs existen como productos naturales producidos por hongos como *Actinomices*<sup>49</sup> o *Penicillium*. Algunos de estos compuestos presentan actividad antibacteriana y/o citotóxica, siendo ejemplos representativos la albonursina (con actividad antitumoral *in vivo*),<sup>50</sup> las piperafizinas (que potencian la citotoxicidad de vincristina),<sup>51</sup> la TDD (triptófano-dehidrobutirina-dicetopiperazina)<sup>52</sup> y las neoquinulinas<sup>53</sup> (Figura 1.7).

<sup>49</sup> P. Wang, L. Xi, P. Liu, Y. Wang, W. Wang, Y. Huang, W. Zhu, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1035.

<sup>50</sup> a) R. Brown, C. Kelley, S.E. Wiberley, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 277; b) K. Fukushima, K. Yawka, T. Arai, *J. Antibiot.*, **1973**, *26*, 175.

<sup>51</sup> H. Kamei, M. Oka, Y. Hamagishi, H. Tomita, H. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.*, **1990**, *43*, 1018.

<sup>52</sup> a) K. Kakinuma, K.L. Rinchart, *J. Antibiot.* **1974**, *27*, 733; b) D. Komagata, T. Sawa, Y. Muroka, C. Imada, Y. Okami, T. Tackuchi, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1117.

<sup>53</sup> M. G. Barbetta, G. Casnati, A. Pochini, A. Silva, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 4457; b) N. Shinichi, M. Hideki, G. Toshio, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2817.

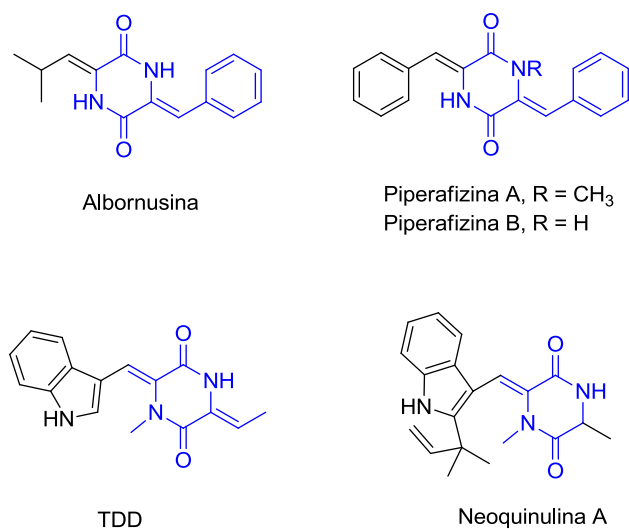


Figura 1.7

### 1.2.1 3-Arilmétalen-2,5-piperazinadiona como producto de partida versátil.

La búsqueda de esqueletos adecuados para el desarrollo de nuevas estructuras ha sido una constante en el desarrollo sintético. De esta forma el empleo reiterado de algunos compuestos ha conducido a la consideración de algunos compuestos como estructuras privilegiadas en el campo de la síntesis orgánica. Tradicionalmente se define como estructura privilegiada un único esqueleto molecular que puede actuar como ligando para diferentes receptores.<sup>54</sup> Este tipo de estructuras son una herramienta efectiva que se emplea en química médica para el descubrimiento de nuevas moléculas con actividad biológica. Actualmente este concepto se puede extender al campo de la química orgánica, donde, como hemos comentado anteriormente, existen ciertas estructuras que pueden dar lugar a un amplio abanico de moléculas diferentes. De esta forma podemos considerar estructuras versátiles o privilegiadas a aquellas que permiten obtener compuestos estructuralmente diferentes en pocos pasos de reacción mediante el empleo de distintos reactivos. A modo de ejemplo, 3,5-dihalo-2(1H)pirazinas<sup>55</sup>, ácido quínico<sup>56</sup>, ácido antranílico<sup>57</sup> o dicetopiperazinas han sido referidos en la

<sup>54</sup> M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell, *Current Opinion in Chemical Biology* **2010**, *14*, 347.

<sup>55</sup> P. G. Vijaykumar, W. M. De Borggraeve, *Synthesis*, **2006**, *17*, 2799.

<sup>56</sup> J. Mulzer, M. Drescher, V. S. Enev, *Current Organic Chemistry*, **2008**, *12*, 1613.

<sup>57</sup> P. Wiklund, J. Bergman, *Current Organic Chemistry*, **2006**, *3*, 379.

literatura como productos de partida versátiles en la síntesis orgánica (Figura 1.8).

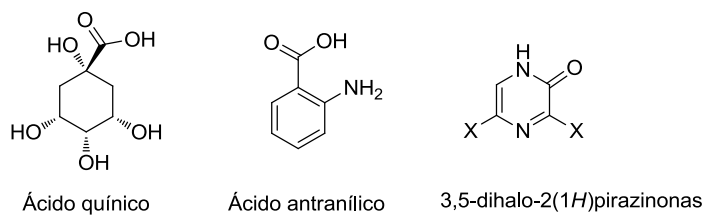


Figura 1.8

ArDKPs son de gran interés, desde el punto de vista sintético, debido a los diferentes grupos funcionales presentes en su estructura (Figura 1.9)<sup>58</sup> lo que permite reacciones en varias posiciones del anillo de piperazina<sup>59</sup> y también en el doble enlace exocíclico. Además se puede tener una gran variedad estructural variando los sustituyentes en el anillo aromático o de la posición 6. Por lo tanto, las ArDKPs pueden ser consideradas estructuras privilegiadas para la síntesis de heterociclos.

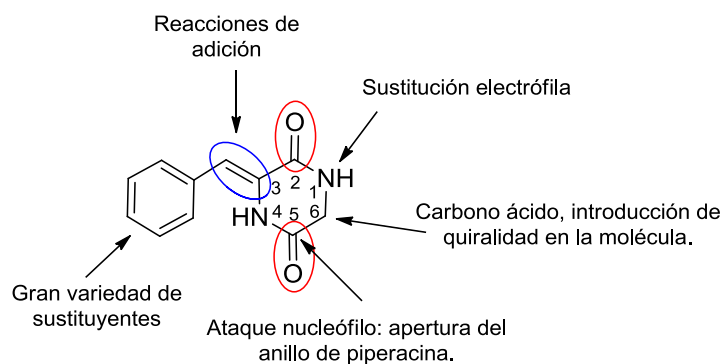


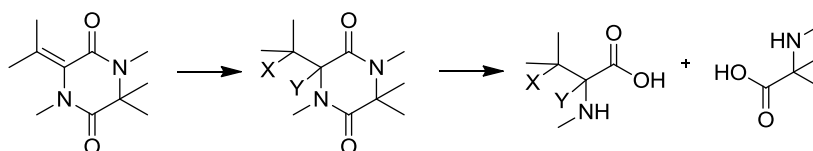
Figura 1.9

- Reacciones en el grupo carbonilo. En la manipulación del grupo carbonilo, la dificultad viene dada por diferenciar los dos carbonilos y así obtener una transformación regioselectiva. El ataque nucleófilo al carbonilo puede dar

<sup>58</sup> J. Liebscher, S. Jin, *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 251.

<sup>59</sup> J. F. González, I. Ortín, E. de la Cuesta, J. Carlos Menéndez, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 6902.

lugar a apertura del anillo de piperazina para obtener  $\alpha$ -aminoácidos (Esquema 1.5) o  $\alpha$ -cetoácidos.<sup>60</sup>

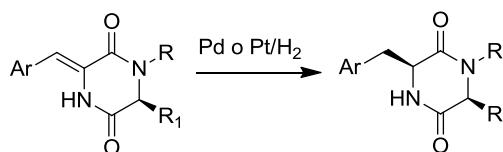


Esquema 1.5

Otra modificación sintética que se puede llevar a cabo en el carbonilo es la reducción parcial o completa de éste, pudiendo realizarse también de manera regioselectiva, diferenciando los dos carbonilos al transformar uno de ellos en un carbamato.

- Reacciones en el  $-NH$ . Pueden darse sustituciones electrófilas en el nitrógeno si éste se encuentra libre.
- Reacciones en posición 6. La posición  $\alpha$  al grupo carbonilo tiene carácter ácido, permitiendo por ejemplo alquilaciones en presencia de bases de Li.<sup>61</sup>

En la posición 6 además se puede introducir quiralidad lo que permite llevar a cabo reacciones estereoselectivas, como por ejemplo la reducción del doble enlace exocíclico para obtener compuestos enantioméricamente enriquecidos.<sup>62</sup>



- Reacciones en el doble enlace exocíclico. Permite reacciones de adición obteniendo así los productos saturados. Se puede dar una adición nucleofílica, y en este caso actúa como un aceptor de Michael, teniendo como intermediarios de reacción enolatos. O bien el doble enlace puede actuar como una enamina, dándose la adición de un electrófilo, entonces

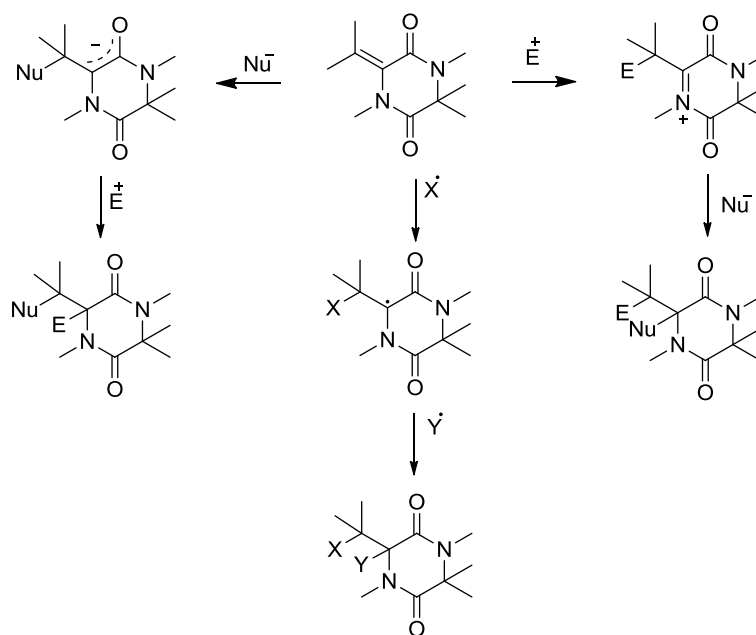
<sup>60</sup> D. Balducci, P. A. Conway, G. Sapuppo, H. Müller-Bunz, F. Paradisi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7374.

<sup>61</sup> M. Pichowicz, N. S. Simpkins, A. J. Blake, C. Wilson, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3713.

<sup>62</sup> M. Oba, S. Nakajima, K. Nishiyama, *Chem. Commun.* **1996**, *16*, 1875.

los intermedios de reacción serían de tipo catión aciliminio.<sup>63</sup> Según cálculos semi-empíricos, los desplazamientos en <sup>13</sup>C-RMN revelan que el doble enlace tiene carácter de enamina. Sin embargo en la práctica se ha visto que depende de las condiciones de reacción y también de los sustituyentes presentes en el anillo de piperazina.<sup>64</sup>

- También se puede dar la adición radicalaria, tras la formación del radical en el carbono estabilizado por efectos captodativos (Esquema 1.6).<sup>65</sup>



Esquema 1.6

<sup>63</sup> S. Jin, J. Liebscher, *Synlett*, **1999**, 459.

<sup>64</sup> a) P. J. Machin, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1974**, 698; b) J. Liebscher, S. Jin, A. Otto, K. Woydowski, *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 509.

<sup>65</sup> C. L. L. Chai, A. R. King, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 26, 4295.

## **2. Objetivos**

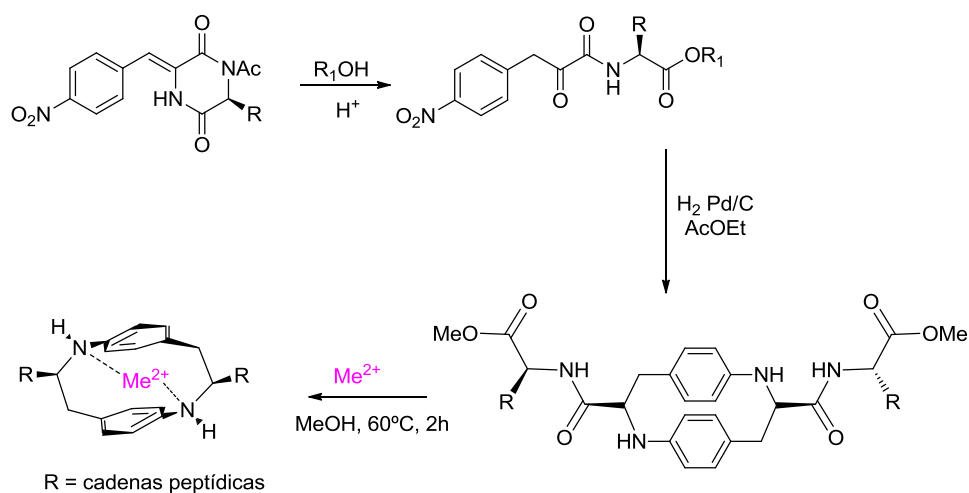


En esta tesis se plantea como objetivo principal la síntesis de una pequeña librería de compuestos mediante la estrategia de síntesis orientada a la diversidad a partir de las ArDKPs (3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas). Como ya hemos explicado, en la introducción, una de las formas para generar diversidad es utilizar un mismo esqueleto y someterlo a diferentes condiciones de reacción. Proyectamos obtener estructuras de primera generación a partir de las ArDKPs teniendo en cuenta que los compuestos obtenidos sigan presentando grupos funcionales o puntos reactivos para crear siguientes generaciones.

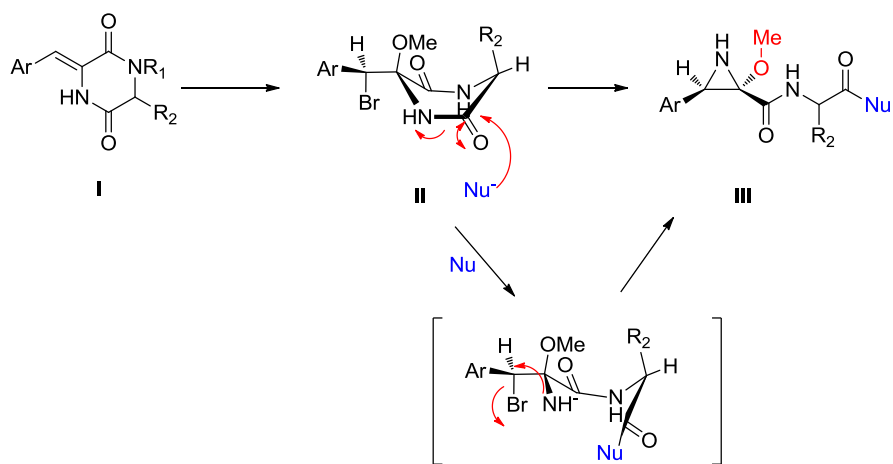
Analizaremos la actividad biológica de algunos de los compuestos obtenidos.

Para ello, planteamos los siguientes objetivos concretos:

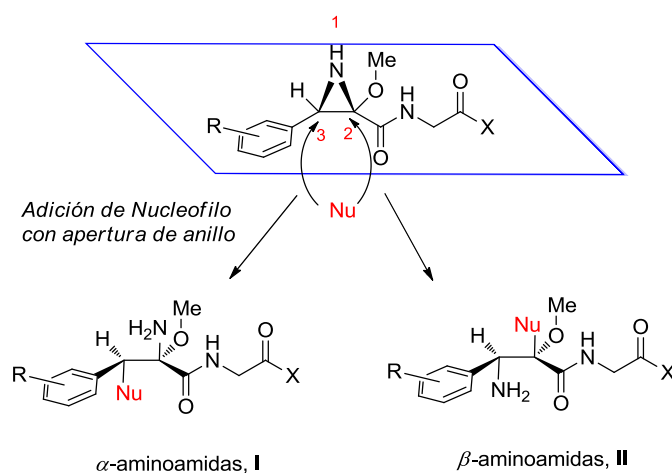
- 1.-Estudiar las diferentes condiciones de alcoholisis ácida en ArDKPs con el fin de obtener arilmetilpiruvilaminoésteres en buenos rendimientos, en bajos tiempos de reacción y con la menor cantidad de disolvente posible. Dichos compuestos se emplearán en la síntesis de *para*-diazaciclofanos y estudiaremos el comportamiento de éstos como ligandos en presencia de distintas sales metálicas por diferentes técnicas espectroscópicas.



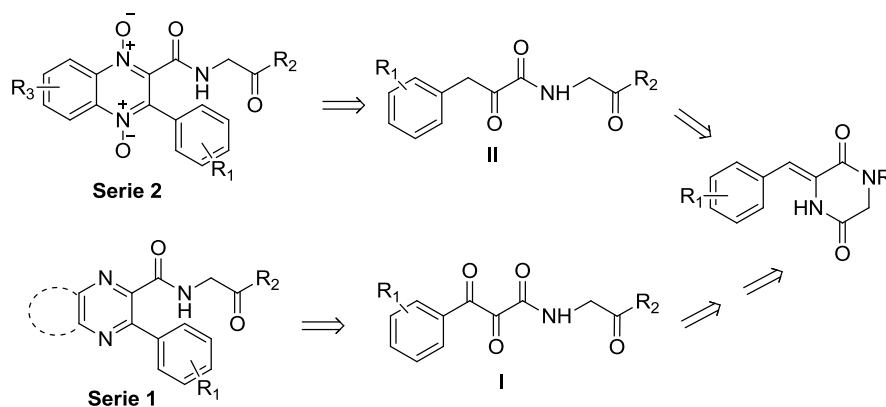
- 2.- Estudiar la apertura de las ArDKPs en medio básico mediante la secuencia sintética mostrada en el esquema. El paso clave consiste en una apertura regioselectiva del anillo de DKP en los compuestos II y un cierre para generar el anillo de aziridina por sustitución intramolecular, como consecuencia del desplazamiento del Br de la posición bencílica por el grupo amino.



- 3.- Estudiar la apertura del anillo de aziridina, tanto por hidrólisis como por diferentes nucleófilos, catalizada por ácidos. Decidimos explorar la regioselección en esta reacción, que puede conducir a los compuestos de tipo  $\alpha$ -aminoamidas I, por el ataque del nucleófilo en la posición 3 del anillo o bien a  $\beta$ -aminoamidas II, por ataque regioselectivo en la posición 2.



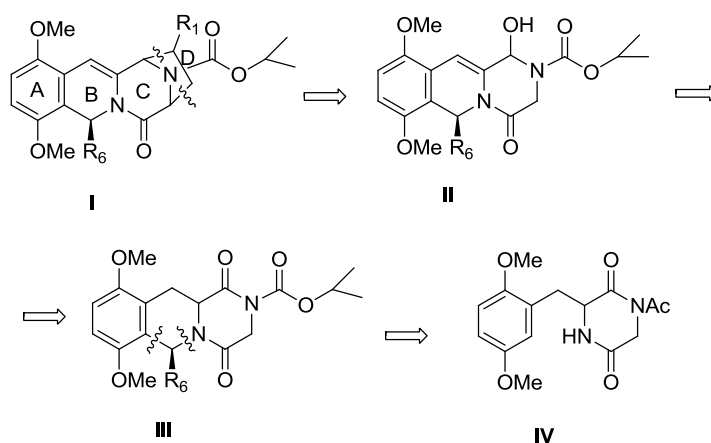
4.-Sintetizar dos series de análogos de compuestos con actividad antituberculosa; la serie 1, análogos de pirazinamida y la serie 2, derivados de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina. Para ello utilizaremos tanto los compuestos obtenidos en la alcoholisis ácida de las ArDKPs, como en la apertura de las aziridinas.



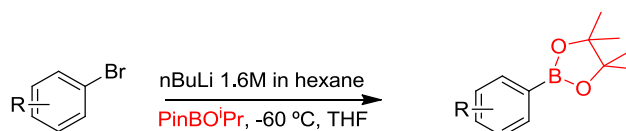
5.-Aprovechando la experiencia del grupo de investigación en la síntesis de análogos de la familia de antibióticos antitumorales derivados de las tetrahydroisoquinolinas, decidimos estudiar la obtención de análogos de quinocarcina, cuya estructura define a una de las subfamilias.

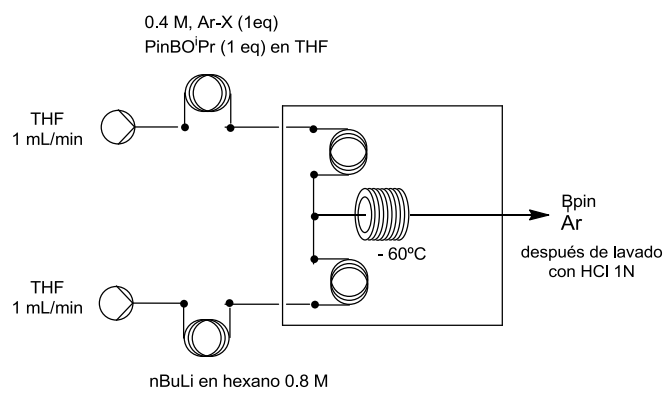
Para ello, en primer lugar se estudiará la obtención del fragmento ACD de la quinocarcina, para posteriormente, aprovechando la estrategia sintética desarrollada en nuestro grupo para la obtención de las tetrahidropirazino [1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas obtener el esqueleto tetracíclico ABCD de la quinocarcina. En el esquema retrosintético planteamos la obtención de dicho esqueleto (I), a partir del hemiaminal II mediante reacciones de cicloadición

1,3 dipolar, lo que dará lugar a la formación del anillo de pirrolidina con una gran diversidad de grupos funcionales.



7.- En la estancia predoctoral realizada en el departamento de química de la Universidad de Cambridge se planteó como objetivo principal la continuación del estudio de la síntesis de ácidos y ésteres borónicos en un reactor de flujo a baja temperatura. Nos propusimos conocer el alcance de la reacción mediante la síntesis de diferentes ésteres y ácidos borónicos aromáticos y heteroaromáticos, la optimización de las condiciones de reacción para obtener los compuestos que no requieran una posterior purificación y por último su escalado.







### **3. Síntesis de 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas**

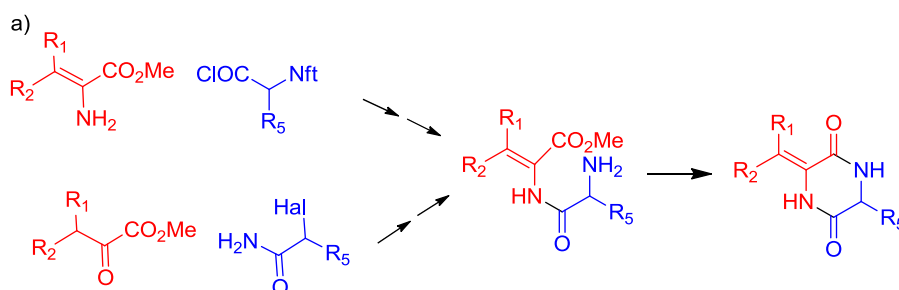


### 3.1 INTRODUCCIÓN

3-Arilmétilen-2,5-piperazinadionas (ArDKP) son dipéptidos cíclicos, de los que ya hemos comentado su importancia biológica y su utilidad como estructura versátil.

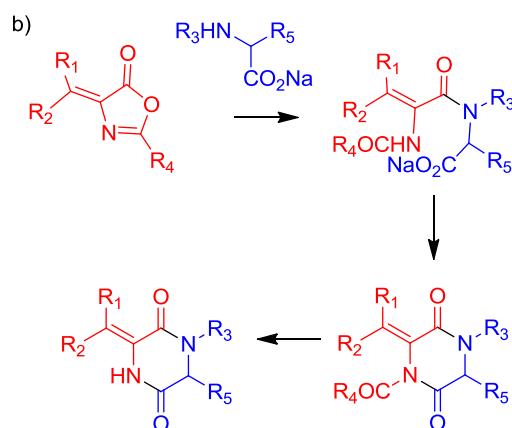
### 3.2 ANTECEDENTES DE LA SÍNTESIS DE 3-ARILMETILEN-2,5-PIPERAZINADIONAS

Los compuestos con estructura de 3-arilmétilen-2,5-piperazinadiona pueden obtenerse a partir de compuestos acíclicos, como son los *N*-aminoacetilhidroamino ésteres, por ciclación en una solución etanólica saturada de amoníaco (Esquema 3.1a).<sup>66</sup> También se pueden obtener por la apertura de 4-ilidenoazolonas con  $\alpha$ -aminocarboxilatos, seguida de la ciclación del dipéptido formado (Esquema 3.1b).<sup>67</sup>



<sup>66</sup> a) C. Shin, M. Masaki, M. Ohta, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 1860; b) C. Shin, Y. Chigara, M. Masaki, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 191. k

<sup>67</sup> H. Poisel, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 3468.

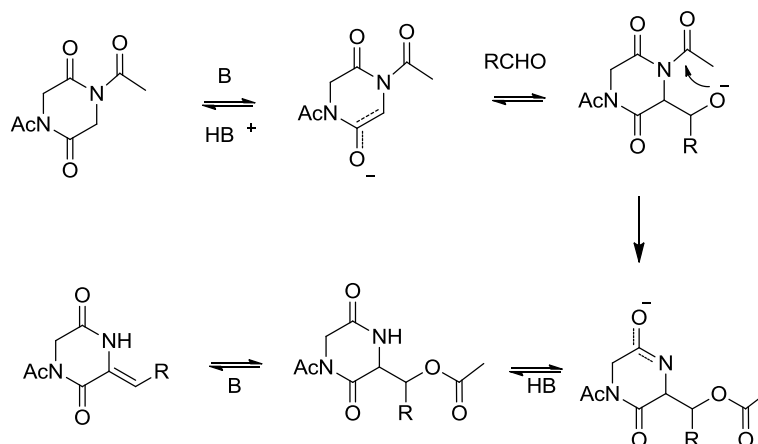


Esquema 3.1

Pero el método más general de obtención de ArDKPs es por reacciones de condensación tipo aldólica entre un aldehído aromático y una *N*-acetil o *N,N'*-diacetil-2,5-piperazinadiona. En el protocolo original, la *N*-acetilación del heterociclo se realizaba *in situ*, usando acetato sódico anhidro y anhídrido acético a 140 °C (método de Sasaki).<sup>68</sup> Sin embargo, la reacción tiene mayor alcance si se preparan primero los derivados *N*-acetilados y después se practica la condensación. La *N*-acilación del heterociclo aumenta la acidez de los protones metilénicos vecinos, y el grupo *N*-acetilo vecino al carbono reactivo favorece además la condensación por la asistencia anquimérica. Dicha asistencia se ejerce a través de un desplazamiento intramolecular que implica su pérdida en forma de anión acetato. La *N*-acilación también permite diferentes combinaciones base/disolvente para realizar la condensación, ya que hace al sustrato mucho más soluble. Aunque este mecanismo es hipotético algunas experiencias, especialmente el aislamiento de algunos acetoxiderivados **I**, lo refuerzan. Cuando se utiliza una base débil, como Et<sub>3</sub>N, los dos primeros equilibrios son muy desfavorables, pero la transferencia intramolecular del grupo *N*-acetilo al oxígeno aniónico está cinéticamente favorecida. El éxito del *terc*-butóxido potásico se debe a la baja nucleofilia que impone su gran volumen, teniendo en cuenta que el grupo *N*-acetilo, además de aumentar la acidez del metileno contiguo, puede actuar también como grupo acilante de otras bases con mayor carácter nucleófilo. Por ello, esta combinación de base y disolventes ha sido el método más comúnmente aplicado desde su publicación por Gallina y colaboradores en

<sup>68</sup> T. Sasaki, *Chem. Ber.* **1921**, 54, 123.

1974 (Esquema 3.2).<sup>69</sup> En vez de  $K^tBuO$  es de destacar el uso de KF soportado sobre alúmina en ausencia de disolvente bajo irradiación con microondas,<sup>70</sup> o el carbonato de cesio.<sup>71</sup> Los rendimientos de la condensación con aldehídos aromáticos son muy dependientes del carácter electrónico de los sustituyentes, siendo los mejores los aceptores de electrones. El uso de  $K^tBuO/tBuOH-DMF$  también permite la condensación con aldehídos alifáticos, aunque la diastereoselección es menor en estos casos.



Esquema 3.2

En la condensación aldólica se obtiene como producto único el isómero *Z*. Los isómeros *Z*, en comparación con sus isómeros *E*, se caracterizan muy fácilmente por el desplazamiento a campo bajo del protón vinílico en los espectros de  $^1H$ -RMN. La diastereoselección a favor de los isómeros *Z* es consecuencia de la interacción estérica desfavorable arilo-carbonilo (Figura 3.1).<sup>72</sup>

<sup>69</sup> a) C. Gallina, A. Liberatori, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1135. b) C. Gallina, A. Liberatori, *Tetrahedron*, **1974**, 667. J. H. Clark, *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 429. d) F. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196.

<sup>70</sup> a) T. Ando, J. Yamawaki, *Chem. Lett.* **1979**, 45; b) J. Yamawaki, T. Ando, *Chem. Lett.* **1979**, 755; c) A. Ben Alloum, B. Labiad, D. Villemin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 386.

<sup>71</sup> T. T. Shawe, L. S. Liebeskind, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 5643.

<sup>72</sup> a) M. Pichowicz, N. S. Simpkins, A.J. Blake, C. Wilson, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3713; b) D. Balducci, P. A. Conway, G. Sapuppo, H. Müller-Bunz, F. Paradisi, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7374.

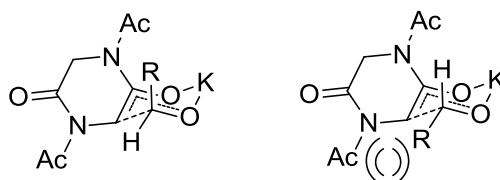
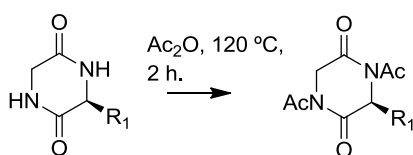


Figura 3.1

En nuestro grupo de trabajo se desarrolló una síntesis modificada de 3-arilmtilen-2,5-piperazinadionas usando  $K^t\text{BuO}$  como base y como disolvente una mezcla de  $t\text{BuOH-DCM}$  en vez de DMF. En estas condiciones, se obtuvieron exclusivamente los compuestos de monocondensación como Z-isómeros con rendimientos excelentes, independientemente del carácter electrónico del aldehído aromático.<sup>73</sup> Ésta es la síntesis que se va a llevar a cabo para la obtención del producto de partida que se utiliza en esta tesis.

### 3.3 RESULTADOS

Para poder llevar a cabo la condensación aldólica primero sintetizamos las *N,N*-diacetil-2,5-piperazinadionas **1**, **6** y **7** con rendimientos muy buenos por tratamiento con anhídrido acético de las correspondientes 2,5-piperazinadionas (Tabla 3.1).

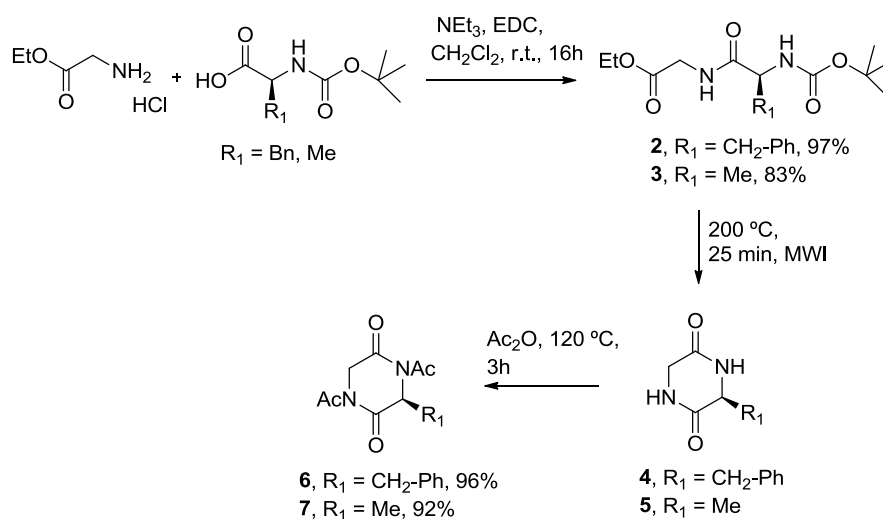


Compuesto	R <sub>1</sub>	Rto., %
<b>1</b>	H	98
<b>6</b>	Bn	96
<b>7</b>	Me	92

Tabla 3.1

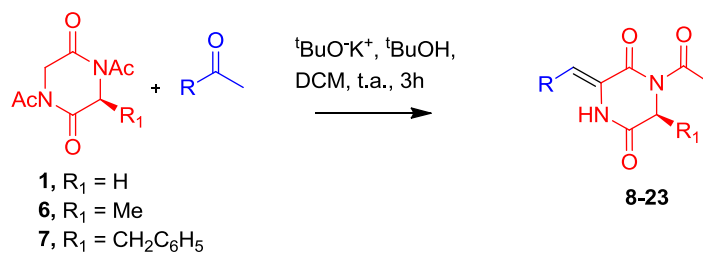
<sup>73</sup> J. F. Gonzalez, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Synth. Comm.*, **2004**, 34, 1589.

El precursor del compuesto **1** es comercial, mientras que los precursores de **6** y **7** se sintetizaron a partir de los correspondientes dipéptidos acíclicos **2** y **3**. Los dipéptidos *N*-Boc-(*L*)-fenilalanil-glicinato de etilo (**2**) y *N*-Boc-glicilalaninato de etilo (**3**) se obtuvieron por condensación de los aminoácidos en diclorometano, trietilamina y EDC. La ciclación posterior se realizó mediante calentamiento por irradiación con microondas, siendo las condiciones óptimas en vaso cerrado, a 200 °C (para **4**) o 140 °C (para **5**), durante 15 min (Esquema 3.3). Los intermediarios **4** y **5** se usaron sin aislar y sin purificar para la acetilación obteniendo directamente los compuestos **6** y **7**.



Esquema 3.3

A continuación se realizó la condensación aldólica con el correspondiente aldehído, utilizando  $tBuOH-DCM$  o  $tBuOH-DMF$  como disolvente y *tert*-butóxido potásico como base obteniéndose los productos que se reflejan en la tabla 3.2.

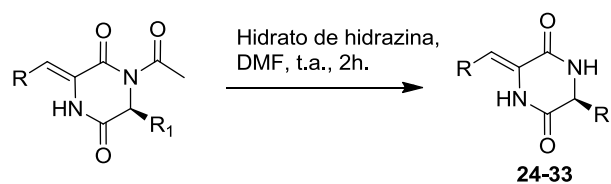


Compuesto	R	R <sub>1</sub>	Rto., %
<b>8</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	82 %
<b>9</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	89 %
<b>10</b>	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	75 %
<b>11</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	74 %
<b>12</b>	3-OMe C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	57 %
<b>13</b>	3-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	97 %
<b>14</b>	3,4-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	54 %
<b>15</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	73 %
<b>16</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	92 %
<b>17</b>	etil	H	53 %
<b>18</b>	2-NO <sub>2</sub> naftil	H	73 %
<b>19</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	67 %
<b>20</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	54 %
<b>21</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	70 %
<b>22</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	86 %
<b>23</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	37 %

Tabla 3.2

Como en algunas reacciones que se describen en la tesis tiene lugar la desacetilación de la DKP decidimos emplear las ArDKPs desacetiladas como producto de partida en algunos casos. Éstas se obtienen, con buenos

rendimientos, al tratar las ArDKPs acetiladas en DMF con hidrato de hidrazina como se detalla en la tabla 3.3.<sup>74</sup>



Producto de partida	R	R <sub>1</sub>	Producto	Rto., %
<b>8</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>24</b>	92
<b>9</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>25</b>	94
<b>10</b>	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>26</b>	77
<b>11</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>27</b>	82
<b>18</b>	2-NO <sub>2</sub> Naftil	H	<b>28</b>	78
<b>17</b>	etil	H	<b>29</b>	53
<b>19</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me	<b>30</b>	64
<b>20</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>31</b>	71
<b>21</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me	<b>32</b>	77
<b>22</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>33</b>	71

Tabla 3.3

<sup>74</sup> P. Cledera, C. Avendaño, J. C. Menéndez, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12349.



## **4. Síntesis de ciclofanos**



## 4.1 INTRODUCCIÓN

### 4.1.1 Ciclofanos: estructura e interés.

Los ciclofanos son compuestos constituidos por uno o varios anillos aromáticos y una o varias cadenas alifáticas que forman un puente entre dos posiciones no adyacentes de dicho(s) anillo(s), por lo que se clasifican en metaciclofanos y paraciclofanos (Figura 4.1). Estos compuestos, que incluyen una amplia variedad de estructuras y grupos funcionales,<sup>75</sup> constituyen un importante grupo dentro de las moléculas macrocíclicas, aunque se encuentran hasta el momento poco explorados.

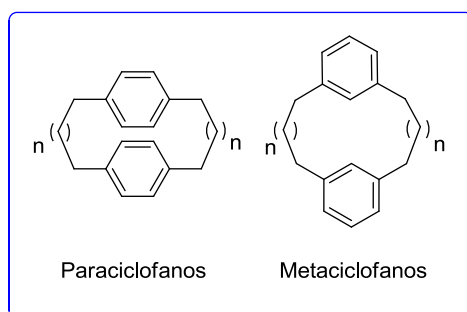
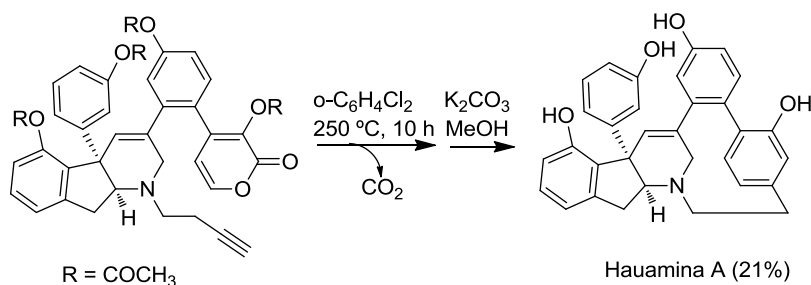


Figura 4.1

<sup>75</sup> F. Arico, T. Chang, S. J. Cantrill, S. I. Khan, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4655.

La principal característica de este tipo de estructuras es que adoptan conformaciones muy poco corrientes para superar la tensión, y pueden romperse o polimerizarse con relativa facilidad generalmente por reacciones fotoquímicas para liberarla.<sup>76</sup> Sin embargo, existen algunos ejemplos de productos naturales que contienen dicha estructura. Uno de ellos es el paraciclofano denominado Hauamina A, aislado de ciertas especies de tunicados que posee una citotoxicidad *in vitro* frente a la línea celular de carcinoma de colon humano HT-29 del orden de 200 nM ( $IC_{50} = 0,1 \mu\text{g/ml}$ ). Una de las síntesis totales de este compuesto se realizó a través de una cicloadición Diels-Alder intramolecular de un intermedio que posee una cadena de alquino y un anillo de pirona (Esquema 4.1).<sup>77</sup>



Esquema 4.1

Los ciclofanos son estructuras de interés en diversas áreas de la química, ya que pueden funcionar como transportadores de iones en procesos biológicos<sup>78</sup>, en la formación de geles<sup>79</sup>, como catalizadores<sup>80</sup> y como ligandos en síntesis asimétrica.<sup>81</sup>

Entre las diferentes metodologías para dotar de quiralidad a una molécula, la síntesis asimétrica catalizada por metales es una de las más atractivas, y en ella la presencia de un ligando que actúa como una base de Lewis donando un par

<sup>76</sup> a) H. Okamoto, M. Yamaji, K. Satake, S. Tobita, M. Kimura, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7860; b) H. Okamoto, K. Satake, H. Ishida, M. Kimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16508.

<sup>77</sup> a) P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908; b) P. Wipf, M. Furegati, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1901; M. A. Grundl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1901; c) E. Gravel, E. Poupon, R. Hocquemiller, *Chem. Comm.* **2007**, 719; d) N. Z. Burns, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 205.

<sup>78</sup> M. Jackson, H. H. Mamanstsch, *Biopolymers* **1991**, *31*, 1205.

<sup>79</sup> a) J. C. Tiller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3072; b) I. Sato, K. Kadowaki, H. Urabe, J. H. Jung, Y. Ono, S. Shinkai, K. Soai, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 72.

<sup>80</sup> J. H. Hartley, T. D. James, C. J. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2000**, 3155.

<sup>81</sup> P. Jouin, C. B. Troostwijk, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2091.

solitario de electrones y estabilizando el metal, suele ser esencial. La fortaleza de la unión entre el ligando y el ión metálico es vital, ya que dota al complejo de una mayor rigidez estructural y disminuye el número de conformaciones posibles, lo que permite obtener mayores excesos enantioméricos. Este mayor incremento en la rigidez del complejo se consigue mediante el uso de ligandos polidentados. Además, los iones de los metales de transición tienen mayor afinidad por un ligando bidentado que por dos ligandos monodentados según el llamado “efecto quelante” ya que, en general, la estabilidad del complejo está relacionada con un incremento en la entropía. Por ello, la síntesis de ligandos macrocíclicos derivados de aminoácidos es un objetivo de interés en la catálisis asimétrica.

La especial topología de los grandes anillos que contienen los ciclofanos los dota de una cavidad que puede alojar átomos, iones metálicos o moléculas neutras como huéspedes. Esta propiedad suele estar íntimamente relacionada con las interacciones transanulares “*face to face*” de los anillos aromáticos, que actúan como un sistema electrón donador con la molécula huésped, y con los enlaces de hidrógeno de los grupos funcionales que existen en las cadenas alifáticas de unión.<sup>82</sup> Cuando la estructura de un ciclofano posee grupos capaces de coordinarse con metales, los anillos aromáticos del sistema ciclofano-metal dotan al ión metálico de una estructura cerrada tipo “*sandwich*” y lo convierten en candidato para ser utilizado como un ligando quiral.<sup>83</sup>

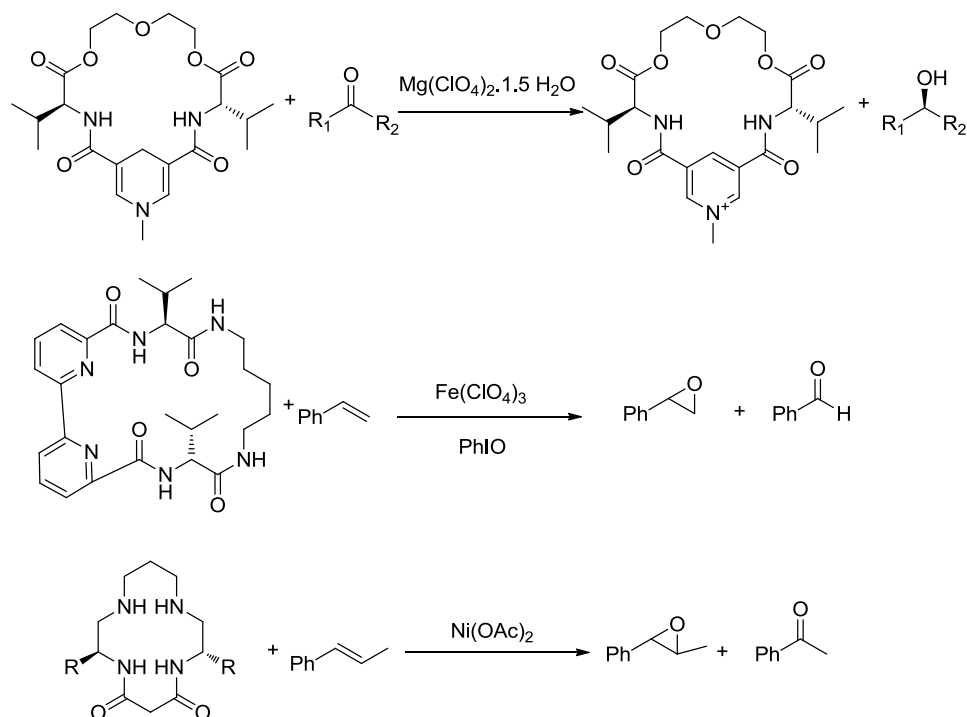
En la literatura, podemos encontrar algunos ejemplos de la síntesis y aplicación de macrociclos derivados de aminoácidos como ligandos en reacciones catalíticas que conducen a la reducción de cetonas o a la formación de epóxidos (Esquema 4.2),<sup>84</sup> pero son muy pocos los precedentes acerca del uso de ciclofanos quirales para estos propósitos.

---

<sup>82</sup> a) R. Gleiter, B. J. Rausch, R. J. Schaller, *In modern Cyclophane Chemistry*; R. Gleiter, H. Hopf, Eds., Wiley-VCH: Weinheim. **2004**, 159; b) A. Kunze, R. Gleiter, S. Bethke, F. Rominger. *Organometallics* **2006**, *25*, 4787.

<sup>83</sup> R. Baldes, H. J. Schneider. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 321.

<sup>84</sup> a) J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2759; b) R. B. Hopkins, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 171; c) T. R. Wagler, Y. Fang, C. J. Burrows, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1584.



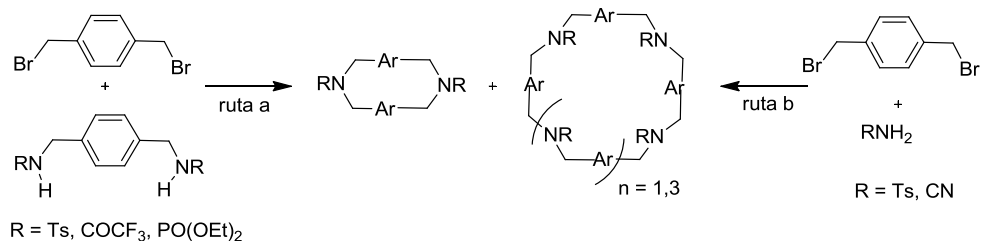
Esquema 4.2

#### 4.1.2 Antecedentes sintéticos de los diazacyclofanos

Hay muy pocas síntesis de diazacyclofanos descritas en la literatura. Existen dos metodologías convencionales para su preparación. La primera consiste en la ciclación de una amida activada con un dihaluro de xileno<sup>85</sup> (Esquema 4.3, ruta a) y la segunda estrategia consiste en el acoplamiento entre 4-toluensulfonamida o cianamida y un dihaluro de xilileno<sup>86</sup> (Esquema 4.3, ruta b).

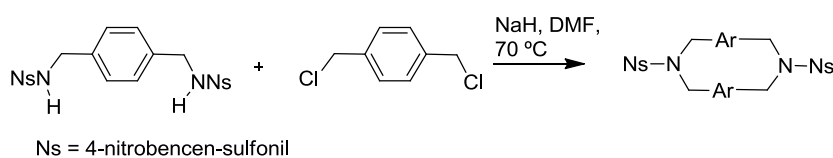
<sup>85</sup> a) T. Shinmyozu, N. Shibakawa, K. Sugimoto, H. Sakane, H. Takemura, K. Sako, T. Inazu, *Synthesis* **1993**, 1257; b) H. Takemura, G. Wen, T. Shinmyozu, *Synthesis* **2005**, 2845

<sup>86</sup> a) H. Takemura, T. Shinmyozu, T. Inazu, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 156, 183; b) H. Takemura, M. Suenaga, K. Sakai, H. Kawachi, T. Shinmyozu, Y. Miyahara, T. Inazu, *J. Inclusion Phenom.* **1984**, 2, 207.



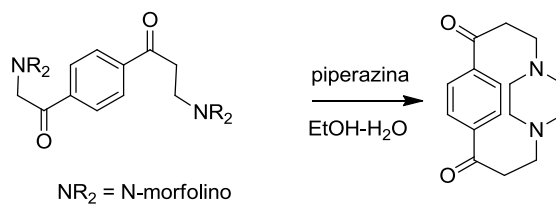
Esquema 4.3

Un ejemplo de este método es el mostrado en el esquema 4.4 llevado a cabo por el grupo de Okamoto, donde tiene lugar la formación del diazaciclofano en DMF y en presencia de NaH.<sup>87</sup>



Esquema 4.4

Además de estas metodologías, más recientemente, se ha desarrollado una síntesis del sistema del anillo de diazaciclofano por tratamiento de una Base de Mannich con piperazina (Esquema 4.5).<sup>88</sup>



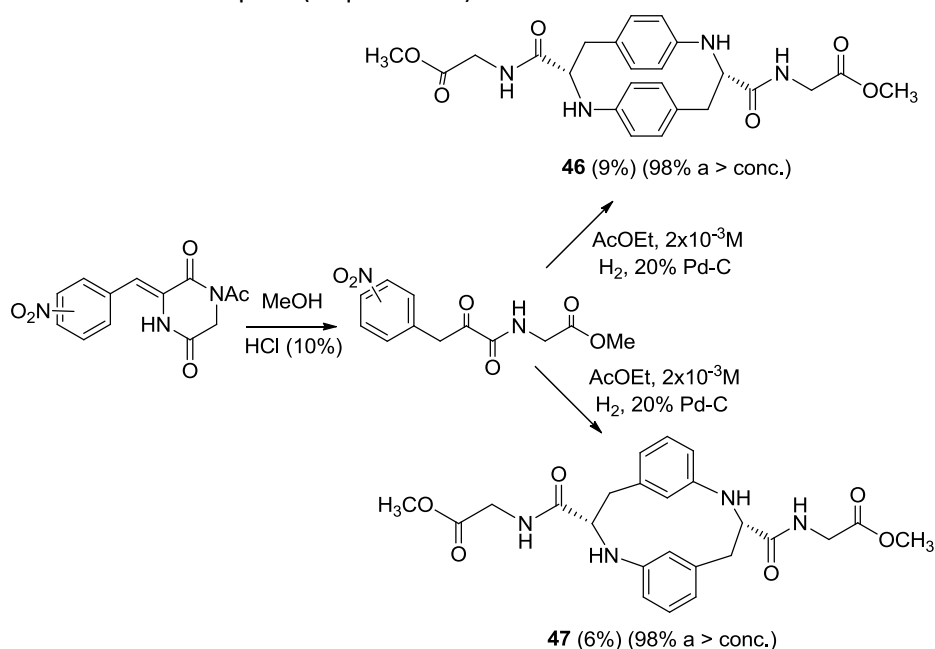
Esquema 4.5

Nuestro grupo de trabajo también desarrolló una síntesis de diazaciclofanos utilizando la estructural versátil de ArDKP como producto de partida. En esta estrategia los 2,6-diazaciclofanos **46** y **47** se obtuvieron por metanólisis de las 3- y 4-nitroarilmtilen-2,5-piperazinadionas, una posterior reducción del grupo nitro,

<sup>87</sup> H. Okamoto, H. Takemura, K. Satake, *Synthesis* **2008**, 39.

<sup>88</sup> E. M. Afsah, M. Hammouda, M. M. Khalifa, E. H. Al-shahaby, *Z. Naturforsch.* **2008**, 63b, 577.

condensación intramolecular y reducción diastereoselectiva de las iminas obtenidas en un solo paso (esquema 4.6).<sup>89</sup>



Esquema 4.6

Según la estereoquímica relativa de los ciclofanos **46** y **47** que se propuso por cálculos *ab initio* utilizando el programa 3-21G(d) con un nivel de densidad funcional Hartree-Fock (HF) en fase gaseosa,<sup>90</sup> los dos anillos bencénicos se disponen casi paralelos pero no se superponen en el metaciclophano **47**, mientras que en el paraciclophano **46** los dos bencenos son paralelos y casi se superponen. Las dos cadenas de unión adoptan una conformación de tipo bote en el isómero *cis* de **47** y en ambos isómeros de **46**, y una conformación de silla distorsionada en el isómero *trans* de **47**. Por otra parte, las cadenas laterales con estructura de CONHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me son ecuatoriales, salvo en el isómero *trans* de **46**, en el que una es ecuatorial y la otra axial (Figura 4.1).

El cálculo de los calores de formación permitió asignar la estereoquímica *cis*- a ambos ciclofanos.

<sup>89</sup> J. F González, E. De la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2762.

<sup>90</sup> D. Young, "Computational Chemistry", Wiley Interscience **2001**, Appendix A.A.1.6, pg 330.

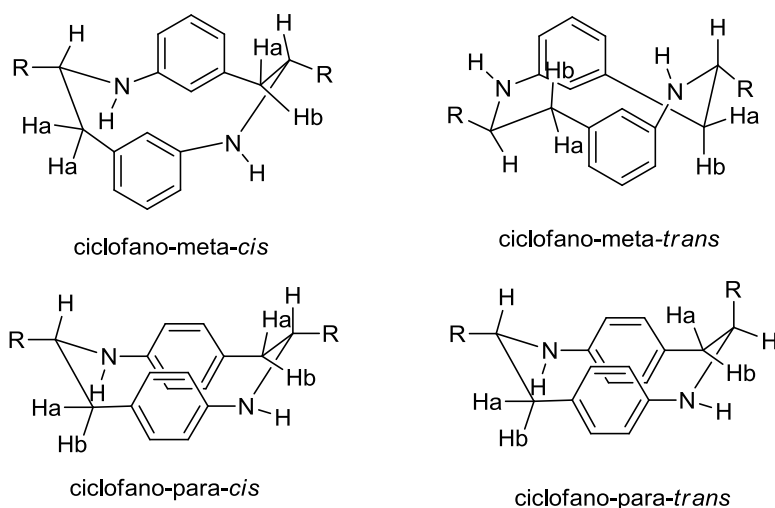


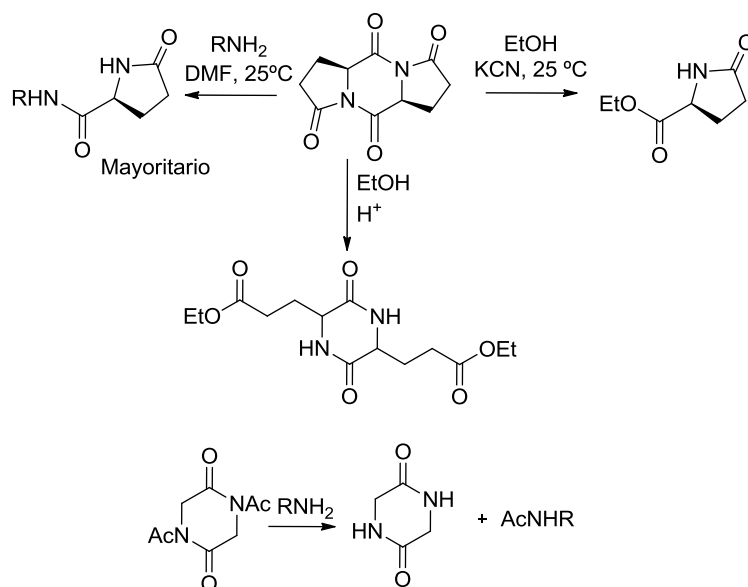
Figura 4.2

#### 4.1.3 Derivados de la alcoholisis de 2,5-piperazinadionas

La apertura por nucleófilos del anillo de 6 eslabones de las DKPs ha sido escasamente estudiada y es difícil de predecir. Así, se ha comprobado que en medio básico los nucleófilos atacan a los grupos carbonilo del anillo de piperazina en la DKP derivada del ácido piroglutámico en vez de a los del anillo de pirrolidina, menos impedidos y aparentemente con más tensión, mientras que los alcoholes en presencia de una amina terciaria no reaccionan y sí lo hacen bajo catálisis con KCN. La hidrólisis ácida se produce por ataque al carbonilo del anillo de 5 eslabones.<sup>91</sup> Sin embargo, compuestos análogos como la *N,N'*-diacetil-ciclo(Gly-Gly) reaccionan con aminas para dar compuestos *N,N'*-desacetilados<sup>92</sup> (Esquema 4.7). Estos resultados, entre otros, indican que las reacciones con nucleófilos son muy dependientes de pequeñas variaciones estructurales y de las condiciones de reacción.

<sup>91</sup> D. A. Parrish, L. J. Mathias, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1820.

<sup>92</sup> A. Sera, M. Okada, A. Ohhata, H. Yamada, K. Itoh, Y. Kubo, *Heterocycles*, **1993**, *5*, 1039.

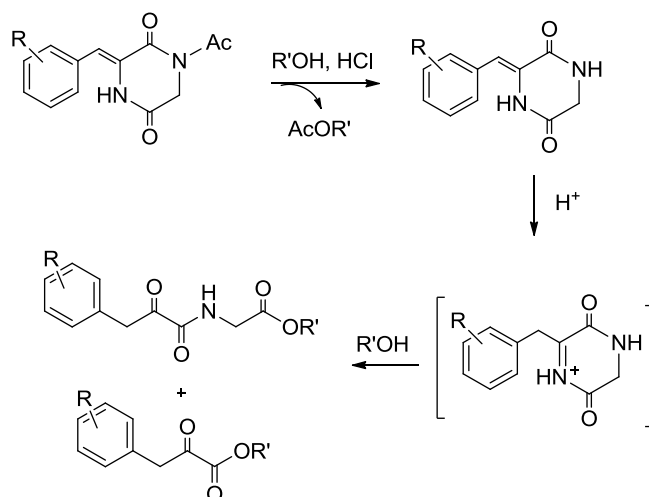


Esquema 4.7

En trabajos previos, pudimos transformar en nuestro laboratorio varios dehidrociclodipéptidos en *N*-arilmetilpiruvil-aminoésteres por alcoholísis catalizada por ácidos. Sin embargo, estas reacciones se desarrollaron con un éxito variable dependiendo del tipo de alcohol utilizado (se estudiaron MeOH, BnOH y  $i$ PrOH), debido a la baja solubilidad de los intermedios producidos en la alcoholísis previa que tiene lugar en el grupo *N*-acetilo (Esquema 4.8).<sup>93,94</sup>

<sup>93</sup> Ver algunos precedentes en: a) J. Häusler, U. Schmidt, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 145; b) H. C. J. Ottenheijm, J. H. M. De Man, *Synthesis*, **1975**, 163.; c) Y. Chigira, M. Masaki, O. Masaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1969**, *42*, 224.

<sup>94</sup> J. F. González, E. De la Cuesta, C. Avendaño, *C. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6711.



Esquema 4.8

Los *N*-arilmetilpiruvil-aminoésteres obtenidos poseen una porción de  $\alpha$ -oxoamida que está presente en muchos compuestos de interés biológico entre los que destacan los inhibidores de proteasas para el tratamiento de la hepatitis C (Figura 4.3),<sup>95</sup> cuya actividad se basa en la no planaridad de ambos grupos carbonilo.<sup>96</sup> Aunque se conocen otros métodos para la obtención de  $\alpha$ -oxoamidas como la oxidación de  $\alpha$ -hidroxiamidas, y de  $\alpha$ -cianocetonas,<sup>97</sup> así como la amidación de  $\alpha$ -coxoácidos,<sup>98</sup> la apertura del anillo de las piperazinadionas por alcoholólisis es novedosa y sencilla, aunque hasta ahora los rendimientos obtenidos son bajos y por otro lado se requieren altas diluciones del orden de 0.003 M.

<sup>95</sup> a) W. Han, Z. Hu, X. Jiang, C. P. Decicco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 711; b) D. X. Sun, L. Liu, B. Heinz, A. Kolykhalov, J. Lamar, R. B. Johnson, Q. M. Wang, Y. Yip, S. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4333; c) K. X. Chen, F. G. Njoroge, A. Arasappan, S. Venkatraman, B. Vibulbhan, W. Yang, T. N. Parekh, J. Pichardo, A. Prongay, K. Cheng, N. Butkiewicz, N. Yao, V. Madison, V. Girijavallabhan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 995.

<sup>96</sup> a) R. D. Bach, I. Mintcheva, W. J. Kronenberg, H. B. Schlegel, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6135; b) K. Kahn, T. C. Bruice, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1881.

<sup>97</sup> Z. Yang, Z. Zhang, Z.; N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *T. Org. Lett.* **2002**, *4*, 1103.

<sup>98</sup> M. Nakamura, J. Inoue, T. Yamada, *T. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2807.

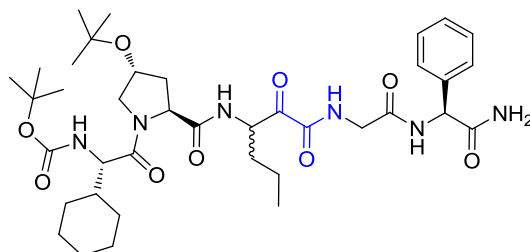


Figura 4.3

## 4.2 OBJETIVOS

Nos planteamos estudiar diferentes condiciones de alcoholisis ácida para desarrollar un método versátil para la obtención de los arilmetilpiruvilaminoésteres con buenos rendimientos, en bajos tiempos de reacción y con la menor cantidad de disolvente posible usando ArDKP como producto de partida.

Una vez obtenidos dichos compuestos los emplearemos para la síntesis de para-diazaciclofanos y estudiaremos el comportamiento de éstos como ligandos en presencia de distintas sales metálicas por diferentes técnicas espectroscópicas.

Además, el fragmento de  $\alpha$ -oxoamida tiene, como ya hemos dicho, un gran importancia tanto desde el punto de vista biológico como para su empleo como material de partida en la síntesis de heterociclos debido a la alta funcionalización de la molécula, una razón adicional para estudiar la optimización de las condiciones de reacción con el fin de desarrollar un método versátil.

## 4.3 RESULTADOS

### 4.3.1 Síntesis de los N-arilmetilpiruvilaminoésteres

En primer lugar estudiamos el cambio en el calentamiento de la reacción por irradiación con microondas frente a las condiciones tradicionales de calentamiento en baño de aceite. Cuando una disolución 0.1M de **16** se calentó a reflujo durante 16 h en una mezcla de MeOH/HCl (1N) condujo al compuesto deseado **36** con muy bajo rendimiento (13%), obteniendo como producto mayoritario el compuesto desacetilado **34** (entrada 1, tabla 4.1). El empleo de irradiación por microondas de la misma mezcla permitió sobrecalentar la reacción a 140 °C, lo que condujo en cortos tiempos de reacción a un incremento de la conversión obteniéndose **36** con un 23%, pero desafortunadamente el producto desacetilado **34** seguía siendo el compuesto mayoritario, junto con **38**

en un 13% de rendimiento, que es un producto de degradación de **36** (entrada 2, tabla 4.1).

Se investigó el efecto de la presión en la reacción, conseguido por reacción en tubo cerrado, utilizamos las mismas condiciones descritas pero en un reactor, lo que nos permitió alcanzar temperaturas de 140 °C y a su vez alargamos el tiempo de reacción (3 días) para disminuir la cantidad del compuesto desacetilado **34**. En la mezcla final de reacción se logró disminuir la cantidad de este compuesto al 30%, pero desafortunadamente obtuvimos como producto mayoritario el compuesto **38**, con un rendimiento del 63% (entrada 3, tabla 4.1).

El empleo de otros catalizadores como ácido sulfúrico o cianuro potásico tampoco permitieron mejorar los resultados anteriores (entradas 4 y 5, tabla 4.1).

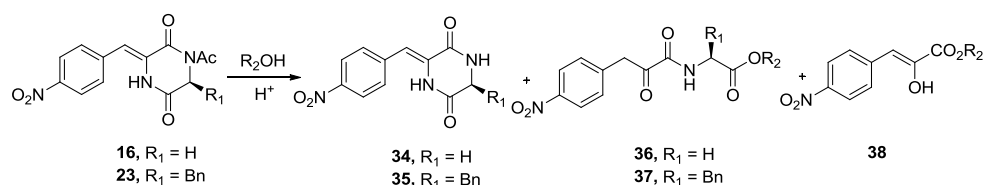
De forma análoga, tampoco el empleo de alcohol bencílico en distintos disolventes como DCM, acetonitrilo o tolueno condujeron al compuesto **36** con rendimientos aceptables (entradas 6, 7, 8 y 9, tabla 4.1).

Cuando la reacción de apertura se ensayó sobre el análogo sustituido en C-6 por bencilo (**23**) se obtuvieron resultados semejantes a los anteriores (entradas 11 y 12, tabla 4.1). Tampoco el empleo de otros ácidos próticos o ácidos de Lewis rindió resultados significativos (entradas 13, 14, 15, 16 y 17, tabla 4.1).

El compuesto deseado sólo se obtuvo con buen rendimiento cuando la reacción se realizó a alta dilución (0.003 M), tras 5 min. de calentamiento a 140 °C por irradiación por microondas (entrada 10, tabla 4.1).

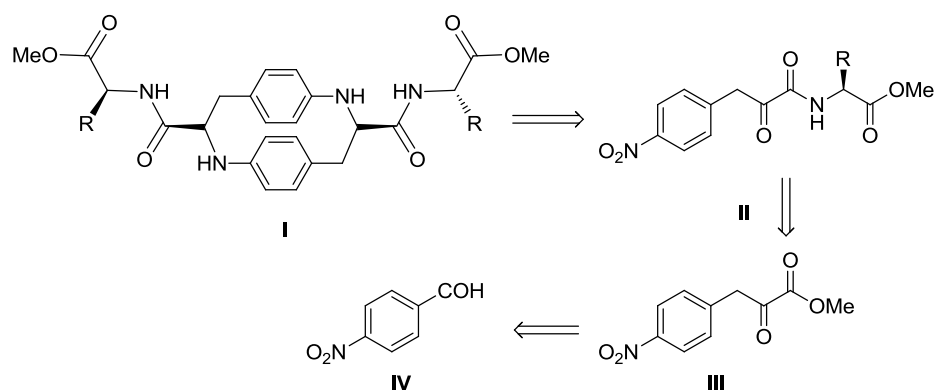
La alta dilución necesaria para llegar al producto deseado, los bajos rendimientos y los productos secundarios obtenidos en la alcoholisis, nos llevaron a desarrollar un nuevo planteamiento para la síntesis de los N-arilmetilpiruvil aminoésteres.

La ruta de síntesis alternativa (Esquema 4.9), que partiría de 4-nitrobenzalhído, que tras su transformación en los intermedios **III**, seguido de la condensación con el aminoácido correspondiente daría lugar a los arilmetilpiruvilaminoésteres **II**, que finalmente nos llevaría a los ciclofanos por las condiciones de reducción ya descritas.



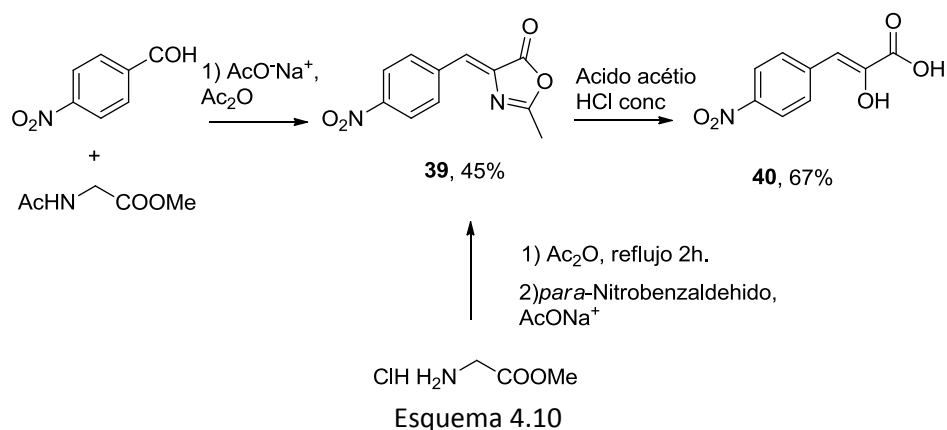
Entrada	R	R'OH	Ácido	Condiciones	<b>34</b>	<b>36</b>	<b>38</b>
1	H	MeOH 0.1M	HCl (10%)	90 °C, 16 h	64%	13%	7%
2	H	MeOH 0.1M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	55%	23%	13%
3	H	MeOH 0.1M	HCl (10%)	140 °C, 3 días	30%	7%	63%
4	H	MeOH/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 1/10	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> conc.	80 °C	71%	23%	4%
5	H	MeOH	KCN (10%)	t. a. 16 h	97%	trazas	
6	H	BnOH/DCM (1/1), 0.1M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	72%	10%	8%
7	H	BnOH/CH <sub>3</sub> CN (1/1), 0.1M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	69%	11%	4%
8	H	BnOH/DMF (1/1), 0.1M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	45%	33%	15%
9	H	BnOH/Tolueno (1/1), 0.1M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	63%	17%	12%
10	H	MeOH 0.003M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	22%	63%	10%
11	Bn	MeOH 0.1M	HCl (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	55%	23%	13%
12	Bn	MeOH 0.1M	HCl (10%)	90 °C, 24 h	76%	13%	6%
13	Bn	MeOH 0.1M	CH <sub>3</sub> COOH (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	47%	21%	12%
14	Bn	MeOH 0.1M	CF <sub>3</sub> COOH (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	48%	23%	12%
15	Bn	MeOH 0.1M	BF <sub>3</sub> ·EtO <sub>2</sub> (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	50%	19%	15%
16	Bn	MeOH 0.1M	TiCl <sub>4</sub> (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	49%	13%	14%
17	Bn	MeOH 0.1M	<i>p</i> -TsOH (10%)	MWI, 140 °C, 5 min	54%	16%	13%

Tabla 4.1. Estudio de la apertura del anillo de DKP por alcoholisis catalizada por ácidos



Esquema 4.9

Siguiendo procedimientos descritos en la literatura<sup>99100</sup> el 4-nitrobenzaldehído se trató con *N*-acetilglicina en presencia de acetato sódico y anhídrido acético dando lugar a la azalactona **39** cuya hidrólisis ácida condujo al 3-(*p*-nitrofenil)-2-hidroxi-2-propenoico **40** (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

La reacción de acoplamiento del compuesto **40** con el L-alaninato de metilo en presencia de EDC y Et<sub>3</sub>N dio muy bajos rendimientos. Esto nos hizo pensar que se requería la protección del grupo carbonilo. El tratamiento de **40** con etilenglicol en presencia de BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub><sup>101</sup> o *p*TsOH<sup>102</sup> condujo como único producto al éster del

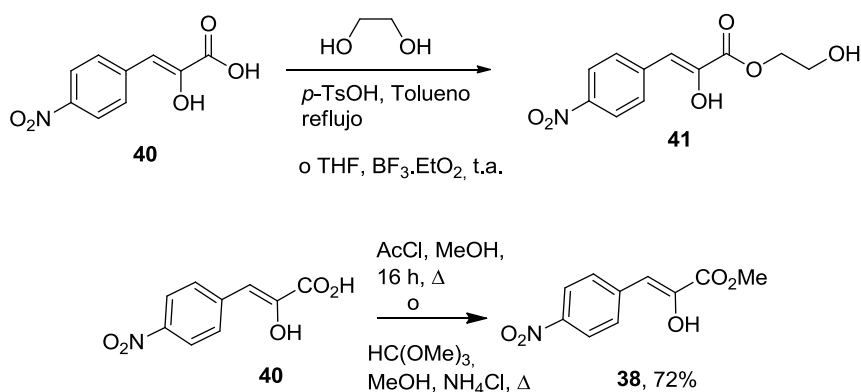
<sup>99</sup> H. N. C. Wong, Z. Xu, H. M. Chang, Ch. M. Lee, *Synthesis*, **1992**, 793.

<sup>100</sup> a) V. Dalla, Ph. Cotellet, J.P. Catteau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1577; b) B. Baskar, N.G. Pandian, K. Priya, A. Chadha, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12296.

<sup>101</sup> J. Almog, N. Stepanov, F. Dubnikova, *Tetrahedron* **2008**, *49*, 1870.

<sup>102</sup> C. Kobler, M. Hateley, P. Roth, B. Jaeger, P. Rainer, C. Weckbecker, K. Huthmacher, DE102006055470A-1 20080529.

2-hidroxietilo **41**. La misma quimioselección se obtuvo cuando se trató el compuesto **40** con ortoformiato de trimetilo<sup>103</sup> rindiendo el compuesto **38** (Esquema 4.11).

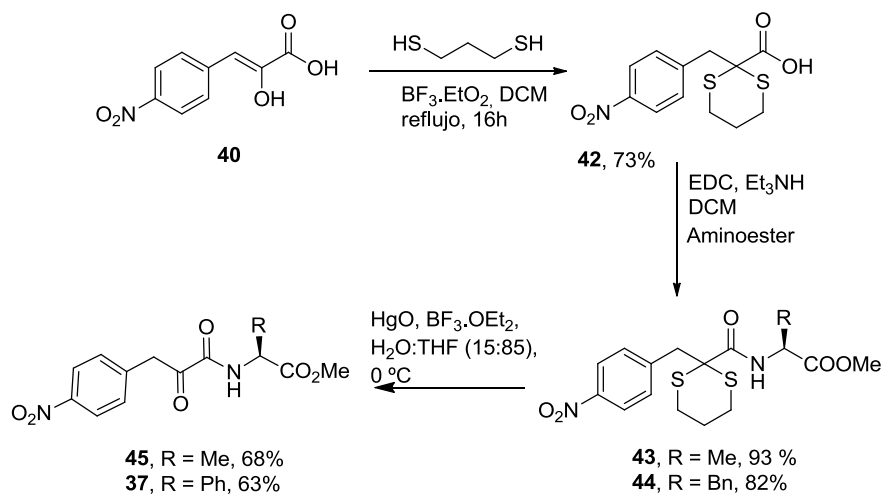


Esquema 4.11

Estos resultados se pueden explicar por la estabilidad del enol debida a su conjugación con el anillo aromático. Afortunadamente, cuando se trató el compuesto **40** con 1,3-propanoditiol en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  se obtuvo el compuesto **42** con buenos rendimientos. Éste se condensó con L-alaninato de metilo o L-fenilalaninato de metilo bajo las condiciones estándar, anteriormente ensayadas, para obtener los compuestos **43** y **44** (Esquema 4.12).

La desprotección del grupo carbonilo, presente en los compuestos **43** y **44** se realizó mediante oxidación con  $\text{HgO}$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para dar los compuestos **37** y **45**. Fue necesaria una cuidadosa purificación, ya que habíamos visto en anteriores ocasiones que la contaminación de paladio con restos de azufre provoca su inactivación.

<sup>103</sup> J. Azzena, T. Denurra, G. Melloni, A.M. Piroddi, *Synthesis* **1990**, 313.



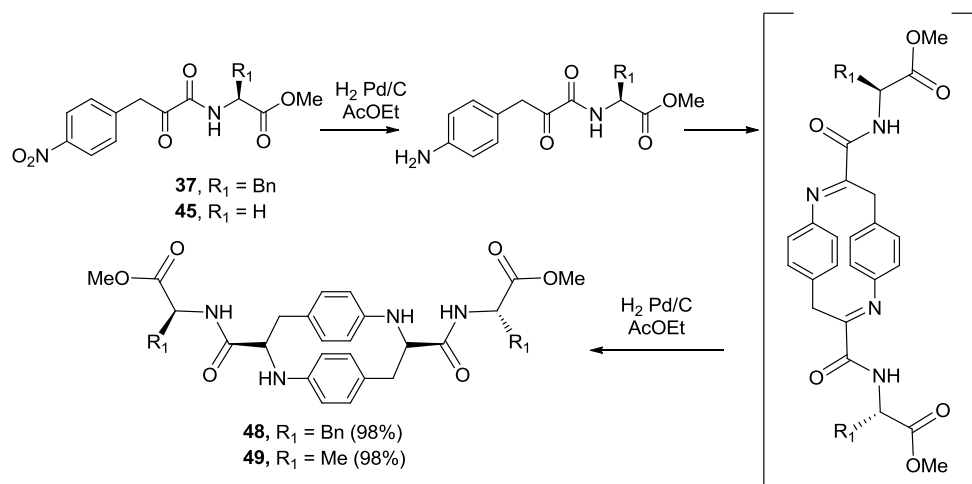
Esquema 4.12

### 4.3.2 Síntesis de diaza-paracyclofanos

En último lugar afrontamos la reducción del grupo nitro de los *p*-nitroderivados **37** y **45** por hidrogenación catalítica usando Pd/C como catalizador. Esto promueve todo el proceso dominó hasta la formación de los ciclofanos (Esquema 4.13).<sup>104</sup> Este proceso implica la reducción del grupo nitro, condensación intramolecular y reducción diastereoselectiva de las iminas.

Para la obtención de los aminoderivados con buenos rendimientos, se hizo esencial utilizar concentraciones menores de 0.01M con el fin de evitar reacciones de polimerización. Así, después de dos horas de reacción, se pudieron aislar mediante cromatografía en columna el amino derivado intermedio con moderado rendimiento, mientras que cuando se aumentaron los tiempos de reacción y la cantidad de catalizador la reacción evolucionó hasta obtener los paracyclofanos **48** y **49** con rendimientos excelentes.

<sup>104</sup> L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.



Esquema 4.13

La configuración *sin* de los compuestos se determinó por espectros de RMN ya que la simetría mostrada en las señales de protón de RMN únicamente es compatible con dicha conformación.

El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del compuesto **46** (Figura 4.4) a temperatura ambiente es muy sencillo, mientras que los espectros de **48** y **49** muestran señales mucho menos resueltas. Pensamos que la aparición de alguna señal doble es debido a la presencia de rotámeros, debido a las barreras de energía más elevadas en el equilibrio dinámico entre las diferentes conformaciones por la presencia del grupo metilo o bencilo en las cadenas laterales. Descartamos la posible contaminación con el diastereoisómero (*S,2S,6S,S*) ya que las diferencias entre los desplazamientos químicos son mínimas y ha sido imposible la separación de los diastereoisómeros por columna. Achacamos esta diastereoselección en la hidrogenación a la presencia de las cadenas laterales, que inducen la reducción de la imina para dar únicamente el diastereoisómero (*S,2R,6R,S*).

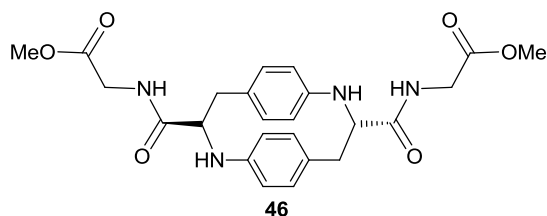


Figura 4.4

#### 4.4.3 Estudio de la formación de complejos

Por último decidimos estudiar la capacidad como ligandos de los ciclofanos **46** y **48** con distintas sales como  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  y  $\text{Co}^{2+}$  para formar complejos. Para ello empleamos las técnicas espectroscópicas de UV-vis y  $^1\text{H}$  NMR, ya que no fuimos capaces de obtener estructuras cristalinas de dichos complejos.

##### 4.2.3.1 Estudio mediante espectrometría de UV-vis

Los compuestos **46** y **48** disueltos en metanol mostraron espectros de absorción de UV/vis con  $\lambda_{\text{max}}$  a 257, 247, 205 y 334 nm para **48** y 293, 240 y 209 nm para **46**. Estos datos nos indican que en ambos ligandos los anillos de benceno no adoptan una conformación en paralelo, ya que la absorción máxima es similar a la del *p*-xileno ( $\lambda_{\text{max}}$  268 nm).<sup>105</sup> Al añadir  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$  or  $\text{ZnCl}_2$ , la intensidad de las señales aumentó, pero no se vieron desplazamientos significativos en los valores de  $\lambda_{\text{max}}$ . En el caso del complejo de **46** con  $\text{Co}^{2+}$  la banda de absorción a 240 nm desapareció.

Para investigar la estequiometría de los complejos formados por los ciclofanos con metales divalentes, se seleccionó el ligando **46** como modelo para el estudio de los experimentos de jobplot mediante análisis de los espectros de absorción de UV-visible.

El análisis estructural mediante técnicas de jobplot es una de las técnicas más empleadas para la determinación de la estequiometría de complejos. De forma general, esta técnica consiste en la preparación de dos concentraciones conocidas e iguales de la molécula ligando y de la correspondiente sal metálica. Entonces, dada una longitud de onda donde el complejo o el ligando presentan un máximo de absorción, se preparan distintas disoluciones por mezcla de las disoluciones del ligando y de las sales metálicas. La variación en las proporciones de dichas soluciones permite la preparación de distintas muestras conteniendo distintos valores de fracciones molares de dichos compuestos. De esta forma la medida de la absorbancia a la longitud de onda seleccionada permite representar los valores de la variación de la absorbancia frente a la variación de la fracción molar del metal empleado para la formación del complejo. El máximo observado en la representación de dichos parámetros permite identificar la estequiometría del complejo.

Cuando los experimentos de jobplot se realizaron con el ligando **46** y  $\text{ZnCl}_2$  como especie donadora de  $\text{Zn}^{2+}$ , los resultados obtenidos muestran una gráfica con forma de campana con su máximo a un valor de fracción molar de 0.5. Esto indica

---

<sup>105</sup> N. L. Allinger, J. T. Sprague, T. Liljefors, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 5100.

que la estequiometría del complejo es 1/1 y probablemente corresponde a un complejo de tipo sándwich, donde el catión  $Zn^{2+}$  se encuentra en el interior de la cavidad formada por el ciclofano (Figura 4.5a).

El análisis del experimento de jobplot realizado con el ligando **46** y  $CoCl_2$  mostró de nuevo un máximo a valores de 0.5 de fracción molar, correspondiendo a una estequiometría 1/1 para el complejo formado entre el ligando **46** y el ion  $Co^{2+}$ . Sin embargo en este caso no se observó una disminución posterior de la absorbancia, lo que hace pensar en la formación posterior de ligandos bidentados de tipo 2/1 con los nitrógenos de tipo amida. (Figura 4.5b).

Finalmente en el estudio de la curva generada en el experimento de jobplot para la formación de complejos con cobre se observó una curva de tipo logarítmica que se corresponde con distintas estequiometrías en relación relativa 1/1, 1/2 y 1/3.

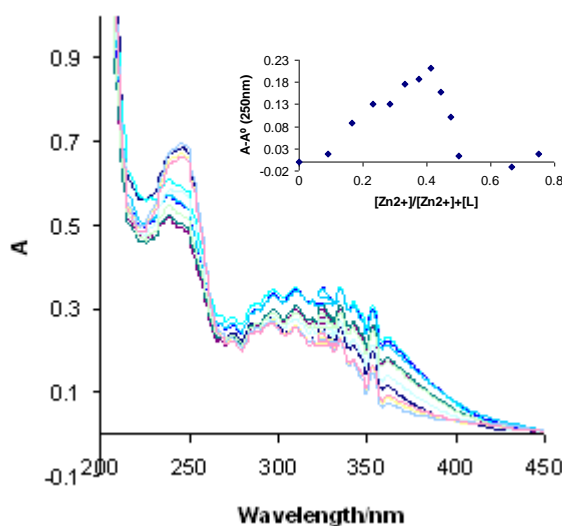


Figura 4.5a. Cambios observados en el espectro de absorción en UV-vis para el ligando **46** ( $3.33 \times 10^{-5}$  en metanol) en respuesta a la adición de  $Zn^{2+}$  a 298 K. Las curvas de absorción fueron medidas para las siguientes concentraciones de  $Zn^{2+}$ : 0, 0.33, 0.66, 1.00, 1.35, 1.66, 2.00, 2.33, 2.66, 3.00, 6.66 y  $9.99 \times 10^{-5}$  M en metanol.

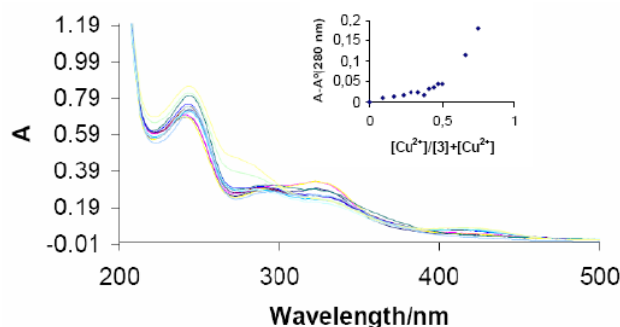


Figura 4.5b. Cambios observados en el espectro de absorción en UV-vis para el ligando **46** ( $3.33 \times 10^{-5}$  en metanol) en respuesta a la adición de  $\text{Cu}^{2+}$  a 298 K. Las curvas de absorción fueron medidas para las siguientes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$ : 0, 0.33, 0.66, 1.00, 1.33, 1.66, 2.00, 2.33, 2.66, 3.00, 3.33, 6.66 y  $9.99 \times 10^{-5}$  M en metanol.

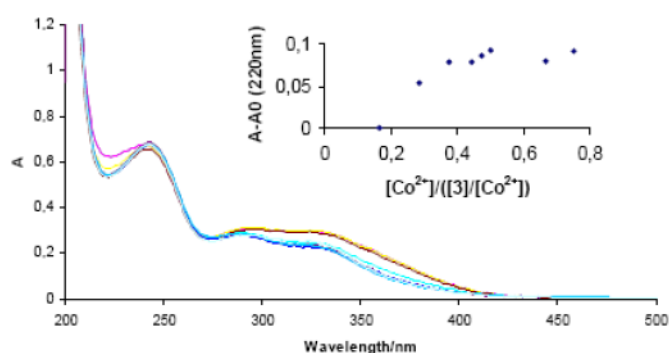
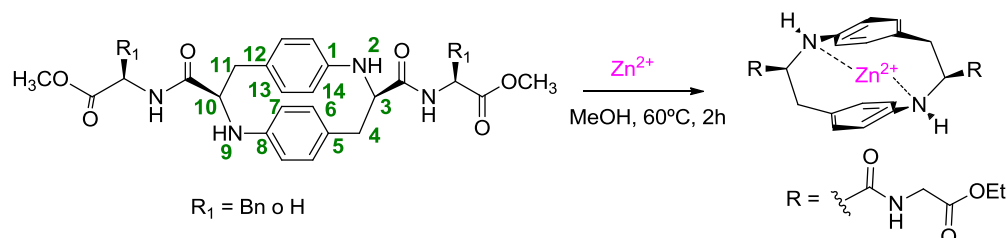


Figura 4.5c. Cambios observados en el espectro de absorción en UV-vis para el ligando **46** ( $3.33 \times 10^{-5}$  en metanol) en respuesta a la adición de  $\text{Cu}^{2+}$  a 298 K. Las curvas de absorción fueron medidas para las siguientes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$ : 0, 0.66, 1.33, 2.00, 2.66, 3.00, 3.33, 6.66 y  $9.99 \times 10^{-5}$  M en metanol.

### 3.2.2.2 Estudios de RMN

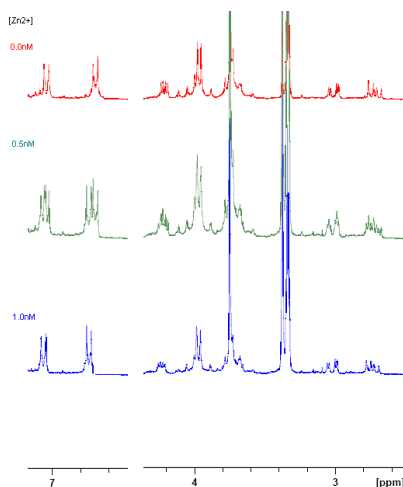
Para este tipo de estudios escogimos el  $\text{Zn}^{2+}$  para arrojar más luz en los modos de formación de complejos en solución ya que forma complejos diamagnéticos. Al añadir este ion a los diazaciclofanos **46** y **48** las principales diferencias que encontramos fue en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos en posición orto respecto al grupo amino. Estas señales eran más altas en los complejos que en los ligandos libres. Además se observaron señales a campo más bajo en los protones del sistema CH-CH<sub>2</sub> del sistema cíclico, mientras que los protones de las cadenas laterales no se vieron afectados (Tabla 4.2).



	H-7 y H-14	H-3 y H-10	H-4 y H-11
<b>Ciclofano 46</b>	6,69 ppm	4,22 ppm	3.01 y 2.72 ppm
<b>[Zn<sup>2+</sup>46]</b>	6,83 ppm	4,33 ppm	3.07 y 2.81 ppm
<b>Ciclofano 48</b>	6,67 ppm	4,15 ppm	2.65 y 2.86 ppm
<b>[Zn<sup>2+</sup>48]</b>	7,32 ppm	4,35 ppm	3.20 y 3.40 ppm

Tabla 4.2. Variaciones de desplazamientos del espectro en RMN <sup>1</sup>H en metanol del ligando **46** y **48** en ausencia de metal y su complejo con Zn<sup>2+</sup> en proporción 1/0.5 para y 1/1.

En la figura 4.6 mostramos el espectro de <sup>1</sup>H NMR de **46** en CD<sub>3</sub>OD (en rojo), el espectro de una solución 0.5 nM de Zn<sup>2+</sup> en CD<sub>3</sub>OD tras añadirla sobre una solución 1 nM de **46** en el mismo disolvente y al dejarla a reflujo durante 2 horas (en verde). En este caso las señales de resonancia observadas son todas de la misma intensidad, lo que indica una presencia equimolecular del ligando libre y del complejo. La figura 4.6 además muestra el espectro de otra solución donde la ratio ligando/metal es 1:1 (en azul). En este caso, todos los protones correspondientes al ligando libre han desaparecido y únicamente se observan los protones del complejo estable en solución.



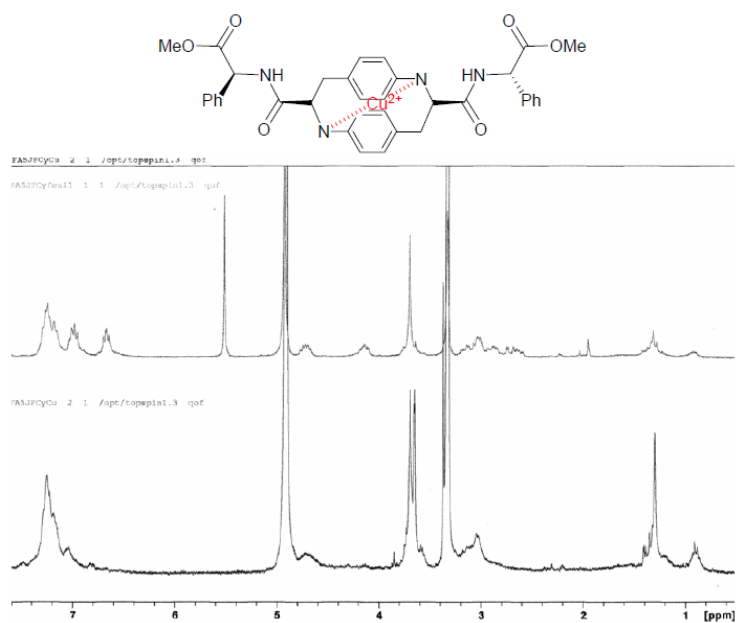


Figura 4.6

En base a los resultados obtenidos mediante el análisis de UV-vis y RMN de protón podemos concluir que los ligandos con estructura de paraciclofanos ensayados forman complejos con  $Zn^{2+}$  con una estequiometría 1/1, donde el metal se encuentra en el interior de la cavidad del anillo. Estos resultados preliminares muestran el alto potencial de este tipo de estructuras para el análisis de distintos tipos de metal.



## **5. Síntesis de aziridinas**



## 5.1 INTRODUCCIÓN

Aziridina (Figura 5.1), también nombrada como azaetileno o etilenimina, es el más pequeño de los sistemas heterocíclicos que contienen nitrógeno y estructuralmente análogo a los oxiranos. Su descubrimiento y síntesis se otorgan al químico alemán Siegmund Gabriel, cuyos primeros trabajos sobre la síntesis de aziridinas fueron publicados en 1888.<sup>106</sup>

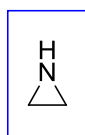


Figura 5.1

Desde entonces, sus propiedades físicas, la actividad biológica mostrada por ciertos compuestos de origen natural y sintético que contienen este anillo,<sup>107</sup> y su versatilidad como bloque de construcción en síntesis orgánica<sup>108</sup> ha permitido a

<sup>106</sup> a) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **1888**, *21*, 1049, b) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **1888**, *21*, 2664.

<sup>107</sup> a) D. Tanner, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599; b) T. Kametani, T. Honda, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1986**, *39*, 181; c) J.U. Jeong, B. Tao, T. Sagasser, H. Hennings, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6844.

<sup>108</sup> a) S. S. Murphree, A. Padwa, *Prog. Heterocycl. Chem.* **2001**, *13*, 52; b) F. A. Davies, H. Liu, P. Zhou, T. Fang, G. V. Reddy, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7559; c) B. Zwanenburg, P. T. Holte, *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 93.

las aziridinas ocupar un lugar destacado tanto en el campo de la química orgánica, como en el de la biología.<sup>109</sup>

### 5.1.2 Propiedades biológicas de compuestos que contienen aziridinas

El esqueleto de aziridina está presente en productos naturales y en productos sintéticos con interesante actividad biológica. Su actividad biológica está generalmente asociada a su gran toxicidad debida a su capacidad para actuar como agente alquilante. Sin embargo, se han encontrado ejemplos de compuestos que han mostrado un buen grado de selectividad, de los cuales podemos destacar las siguientes familias:

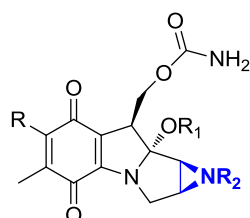
Los mitosanos, son probablemente, la clase de compuestos naturales que contienen un anillo aziridínico más conocida.<sup>110</sup> Fueron aislados de *Streptomyces veticillatus* y presentan actividad antitumoral y antimicrobiana, siendo una de las primeras estructuras bioactivas en presentar un mecanismo de acción como agente alquilante del ADN. Estudios de relación estructura actividad han demostrado que el anillo de aziridina es esencial para su actividad biológica. Otro tipo de productos naturales, que han mostrado actividad citotóxica en diversas líneas celulares es la familia de las Azinomycinas. Fueron aisladas por el grupo de Nagoka de *Streptomyces grieseofuscus*,<sup>111</sup> y presentan un amplio rango de actividad sobre diferentes cánceres, incluso sobre algunos tumores sólidos. Otra familia de productos naturales que merece mención por su actividad antitumoral como agente alquilante es la familia PBI, que se caracteriza estructuralmente por poseer un anillo de aziridina directamente unido por el átomo de nitrógeno a un esqueleto de quinona.<sup>112</sup> (Figura 5.2)

<sup>109</sup> G. S. Singhe, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2080.

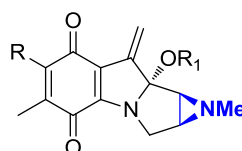
<sup>110</sup> P. D. Bass, D. A. Gubler, T. C. Judd, R. M. Williams, *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 6816.

<sup>111</sup> a) J. F. Abel, H. Agbo, H. Zang, S. Mon, C. M. H. Watanabe, *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, *28*, 693 b) T. J. Hodgkinson, M. Shipman, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4467.

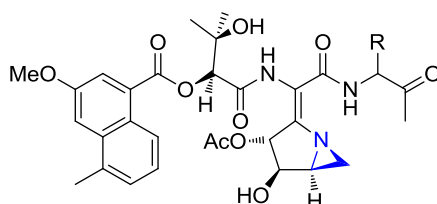
<sup>112</sup> a) I. Han, H. Kohn, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4073, b) E. B. Skibo, I. Islam, M. J. Heileman, W. G. Schulz, *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 78.



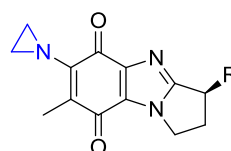
**Mitomicina A**, R = OMe, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = H  
**Mitomicina B**, R = OMe, R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Me  
**Mitomicina C**, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = H  
**Porfiromicina**, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = Me



**Mitomicina G**, R = NH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = Me  
**Mitomicina H**, R = OMe, R<sub>1</sub> = H  
**Mitomicina K**, R = OMe, R<sub>1</sub> = Me



**Acinomicina A**, R = H  
**Acinomicina B**, R = CHO



**PBI-A**, R = OAc  
**PBI-B**, R = OCONH<sub>2</sub>  
**PBI-C**, R = H

Figura 5.2

Otros compuestos portadores de un anillo de aziridina que han destacado por su actividad antitumoral o antibiótica son el FR-900482<sup>113</sup>, ficellomicina<sup>114</sup>, miraziridina<sup>115</sup> y azicemicina<sup>116</sup>, cuyas estructuras se muestran en la Figura 5.3.<sup>117</sup>

<sup>113</sup> R. M. Williams, S. R. Rajski, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 127.

<sup>114</sup> J. Foulke-Abel, H. Agbo, H. Zhang, S. Moria, C. M. H. Watanabe. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 693.

<sup>115</sup> M. Pitscheider, N. Mäusbacher, S. A. Sieber, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2035.

<sup>116</sup> T. Tsuchida, H. Inuma, N. Klnoshita, T. Ikeda, T. Sawa, M. H. Tomio Takeuchi, *J. of Antibiot.* **1994**, *48*, 217.

<sup>117</sup> M. Yoshimoto, H. Miyazawa, H. Nakao, K. Shinhai, M. Arakawa, *J. Med. Chem.*, **1979**, *22*, 491.

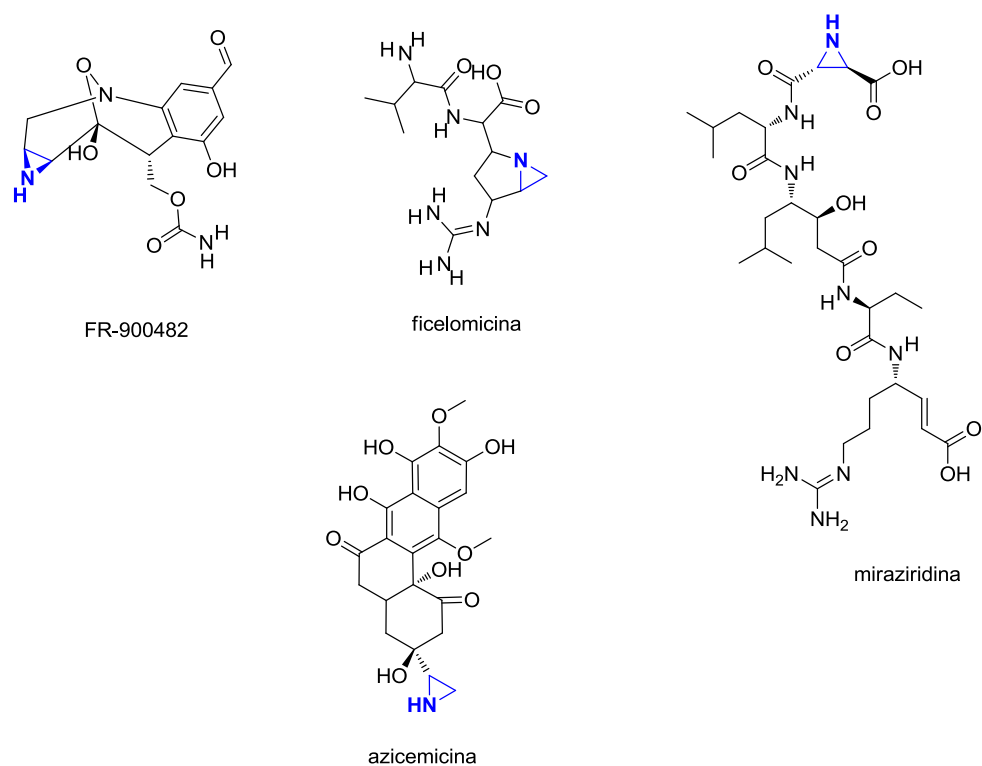


Figura 5.3

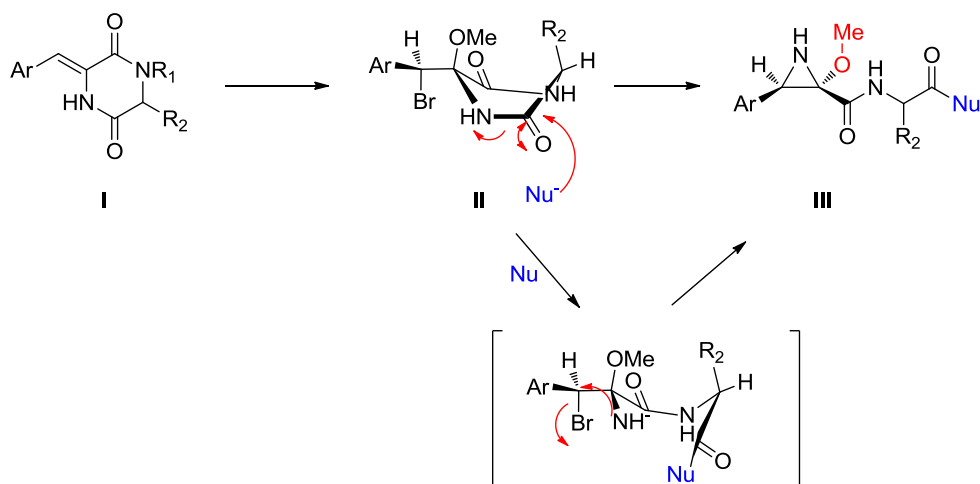
## 5.2 OBJETIVOS

Desde nuestro objetivo inicial de obtener diversidad estructural a partir de ArDKPs, decidimos explorar la síntesis de aziridinas sustituidas con un grupo carboxamida. Para ello planteamos la secuencia sintética mostrada en el esquema 5.1. El paso clave consistía en la apertura regioselectiva del anillo de DKP en los compuestos **II**, para generar mediante una reacción de sustitución intramolecular por reacción del grupo amino al C-Br de la posición bencílica, el anillo de aziridina. La obtención de los compuestos **II** ya había sido descrita en la literatura mediante una reacción de bromometoxilación con NBS.<sup>118</sup> En lo que respecta a la reacción de apertura de las ArDKPs<sup>119</sup> ya hemos señalado que la alcoholisis catalizada por ácidos nos conduce a los compuestos con estructura de

<sup>118</sup> Y. Sato, Y. Nakajima and C. Shin, *Heterocycles*, **1992**, 33, 589.

<sup>119</sup> J. F. González, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Synthetic Commun*, **2004**, 34, 1589.

arilmetil piruvil derivados, mediante la adición regioselectiva al carbonilo C-5 del anillo de DKP<sup>120</sup>.



Esquema 5.1

### 5.3 ANTECEDENTES EN LA SÍNTESIS DE AZIRIDINAS

#### 5.3.1 Métodos generales de obtención de aziridinas

La importancia biológica mostrada por este heterociclo y su gran versatilidad para su posterior empleo en síntesis orgánica, ha despertado un gran interés en distintos grupos de investigación para el desarrollo de estrategias sintéticas que permitan obtener aziridinas sustituidas, enantioméricamente enriquecidas, activadas sobre el átomo de nitrógeno, con heteroátomos sobre los átomos de carbono, etc. De esta forma se han desarrollado múltiples métodos de preparación, que se pueden clasificar de forma general en: los que contemplan una reacción de ciclación inter o intramolecular y en los que está involucrada una reacción de adición, realizándose estos últimos en general a partir de olefinas. Los métodos generales están resumidos en la figura 5.4.<sup>121</sup>

<sup>120</sup> J. F. González, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6711.

<sup>121</sup> a) G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2080; b) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 247; c) A. Padwa, 1.01 - Aziridines and Azirines: Monocyclic. En: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Oxford, Elsevier, **2008**, p. 1-104; d) S. C. Bergmeier, D. J. Lapinsky, Chapter 2 - Three-Membered Ring Systems. En: W. G.

En esta sección haremos una breve exposición de estos métodos generales de obtención desarrollando más ampliamente, aquellos que permiten obtener aziridinas que contienen un átomo de oxígeno sobre uno de los átomos de carbono del anillo.

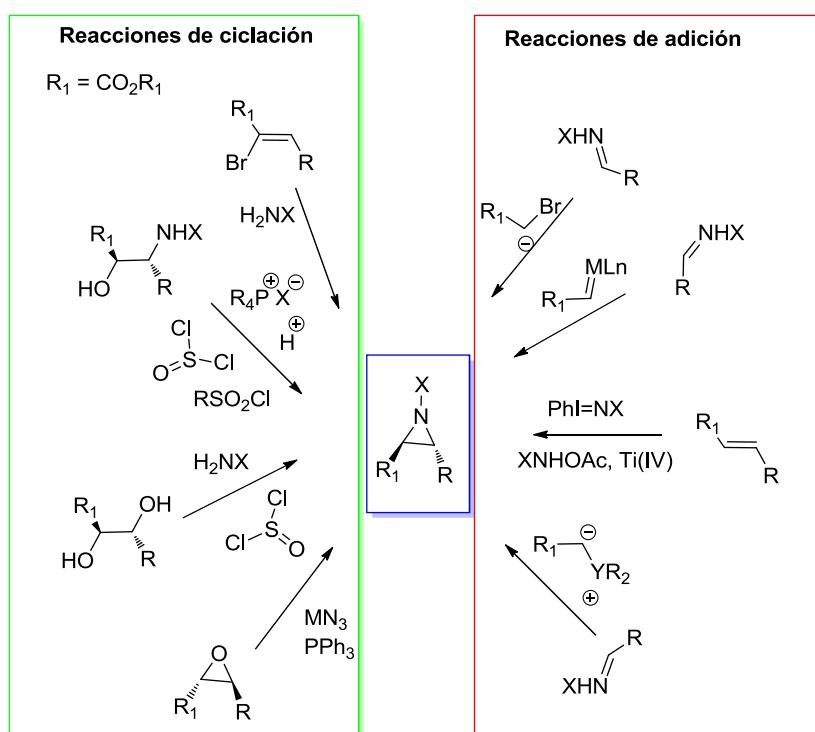


Figura 5.4

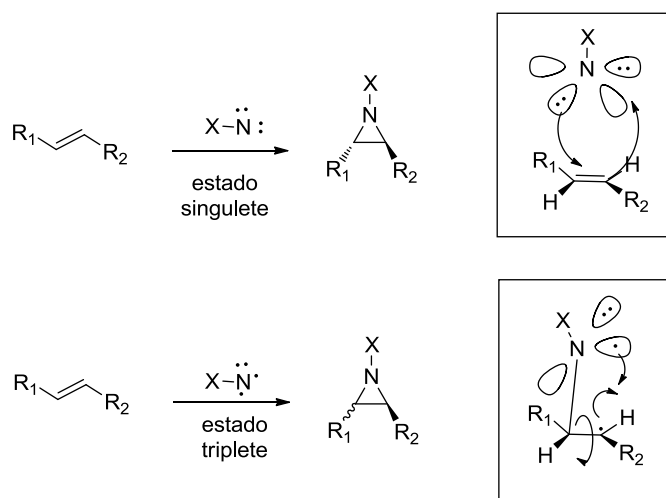
a) Reacciones de adición

La síntesis de aziridinas a través de reacciones de adición son procesos intermoleculares donde se da una adición directa de un nitreno o de un carbeno a un alqueno o una imina, respectivamente. El empleo de nitrenos constituye uno de los métodos clásicos de aziridinación más estudiados desde que fue descrita por Kwart y Khan en 1967.<sup>122</sup> En estas reacciones existe un bajo control estereoquímico debido a las condiciones en las que se generan los nitrenos y las

Gordon and A. J. John, *Progress in Heterocyclic Chemistry Elsevier*, **2013**, Volume 25, p. 47-69; e) A. K. Yudin, *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 117-144.

<sup>122</sup> H. Kwart and A. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1951.

posibilidades de dos estados de transición distintos, dando lugar a las aziridinas como mezclas de isómeros *cis* y *trans* (Esquema 5.2).<sup>123</sup>

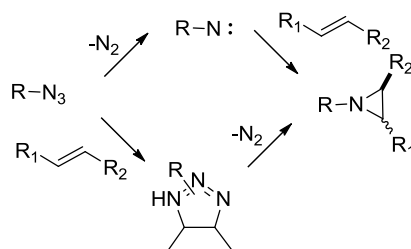


Esquema 5.2

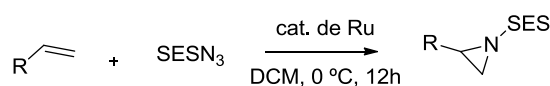
El uso de azidas, como especie precursora de nitrenos, ha sido empleado de forma recurrente en la síntesis de heterociclos con nitrógeno, para la creación de enlaces carbono-nitrógeno. Sin embargo, su empleo en la síntesis de esqueletos de aziridina ha estado limitado, dado que en la generación *in situ* del nitreno a partir de la azida sustituida, compite la reacción de cicloadición 1,3-dipolar al alqueno, cuando éstas no se encuentran aciladas, dando lugar a compuestos con estructura de triazol. Los triazoles pueden ser transformados en las correspondientes aziridinas, mediante descomposición térmica o fotoquímica (Esquema 5.3). Pero, la baja diastereoselección y la baja compatibilidad de diversos grupos funcionales con las condiciones de reacción, así como las dificultades para la obtención de la amina libre derivada del empleo de grupos protectores compatibles con la función azida, ha provocado que esta metodología sintética haya sido poco empleada en el pasado. Sólo recientemente las azidas han recuperado un mayor interés, ya que se han desarrollado nuevos grupos protectores fáciles de eliminar y la descomposición de las azidas se puede realizar en condiciones suaves mediante el empleo de catalizadores metálicos. Un ejemplo es el mostrado en el esquema 5.4, donde olefinas asimétricas son

<sup>123</sup> J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 247.

transformadas en aziridinas sustituidas en un proceso catalizado por una especie de Ru en condiciones muy suaves de temperatura.<sup>124</sup>



Esquema 5.3



Esquema 5.4

Otra estrategia empleada para la generación *in situ* de nitrenos es por oxidación de hidrazinas, mediante el empleo de distintas especies oxidantes, tales como  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ <sup>125</sup> y  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ <sup>126</sup> que permite un mayor control de la estereoquímica en los procesos anteriormente descritos (esquema 5.5 a). La versión asimétrica de la síntesis de aziridinas se ha desarrollado mediante el empleo de auxiliares quirales, los cuales pueden estar contenidos en el alqueno<sup>127</sup> o según la metodología desarrollada por el grupo de Atkinson, mediante el empleo de N-aminoquinazolinas quirales como agentes aziridinantes (esquema 5.5 b).<sup>128</sup> Se ha visto que en este tipo de reacciones el agente aziridinante no es un nitreno, sino el aminoquinazolina o aminoftalamida N-acetiloxi derivado (esquema 5.5 c).<sup>129</sup>

<sup>124</sup> C. Kim, T. Uchida, T. Katsuki, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7188.

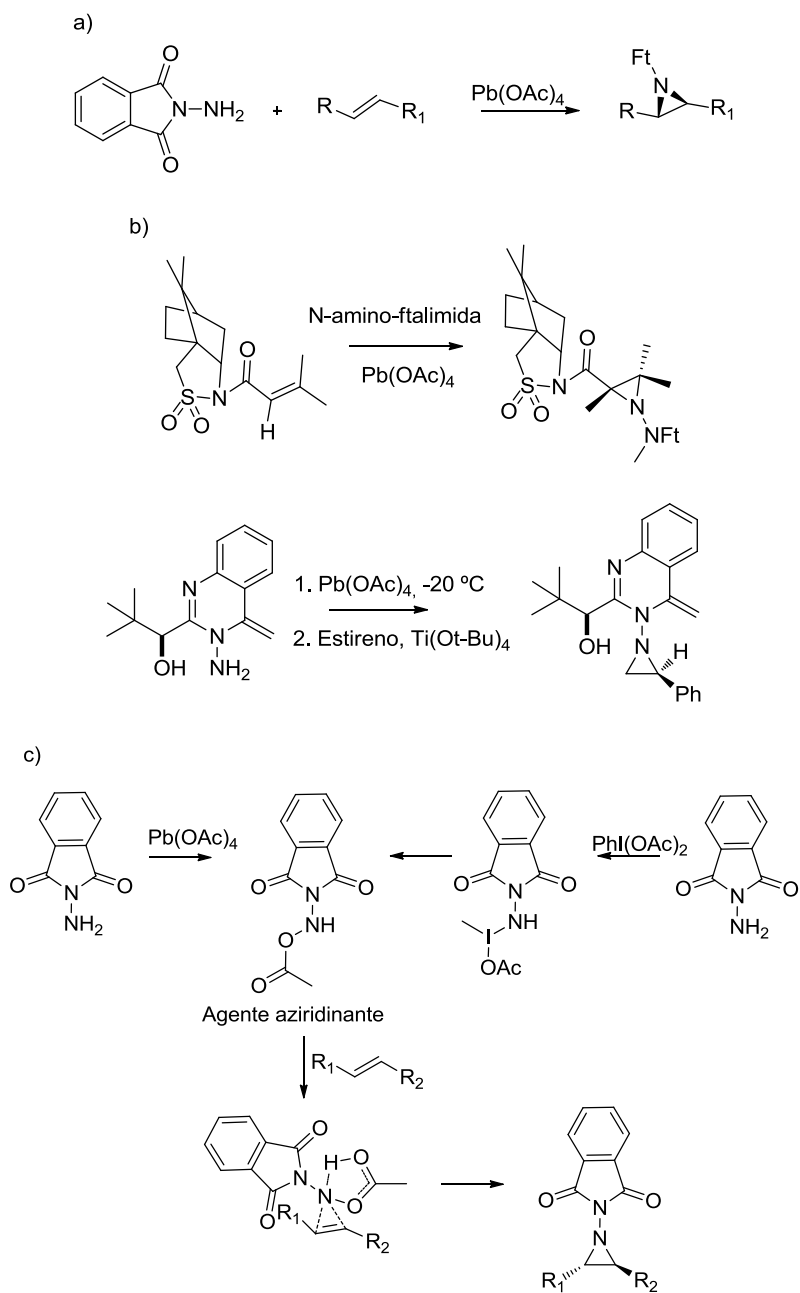
<sup>125</sup> a) R. S. Atkinson, C. W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1969**, 772; b) D. J. Anderson, T. L. Gilchrist, D. C. Horwell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc.* **1970**, 576.

<sup>126</sup> a) T. Siu, A.K. Yudin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 530; b) L. B. Krasnova, R. M. Hili, O.V. Chernoloz, A. K. Yudin, *Arkivoc* **2005**, 4, 26.

<sup>127</sup> J. T. Kapron, B. D. Santarsiero, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 13, 1074.

<sup>128</sup> R. Atkinson, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1519.

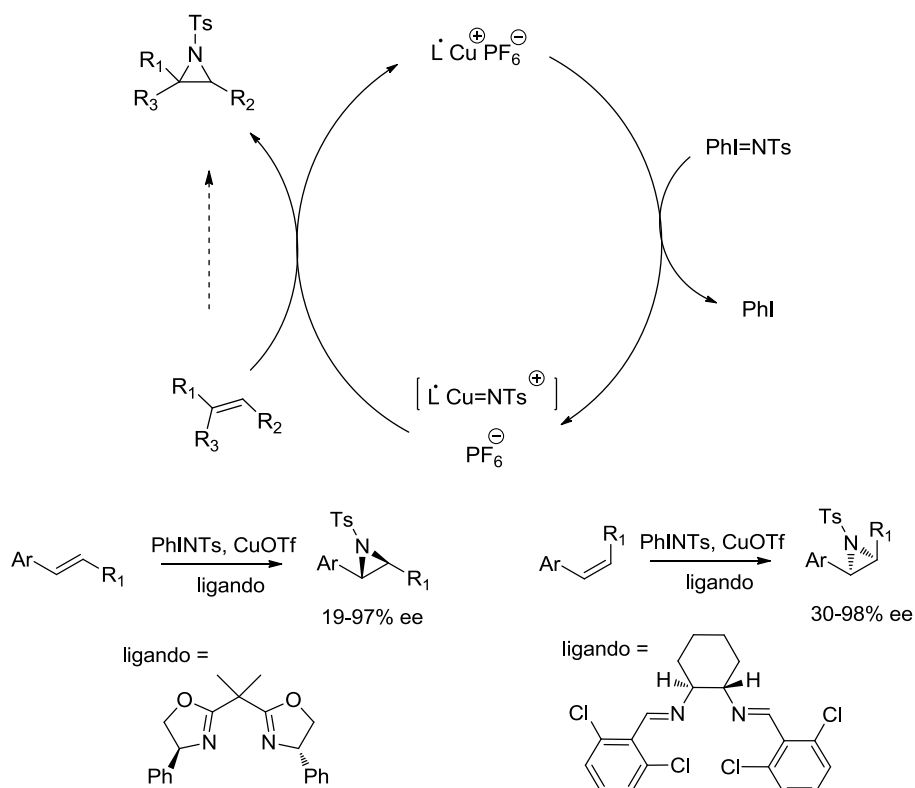
<sup>129</sup> R. S. Atkinson, M. J. Grimshire, B. J. Kelly, *Tetrahedron* **1989**, 45, 2875.



Esquema 5.5

En los últimos años, el empleo de *N*-(tosil)iminofeniliodinanos (PhI=NTs), como especie generadora de nitrenos en presencia de cantidades catalíticas de metales

de transición, ha permitido el uso de ligandos quirales para inducir enantioselectividad, en procesos catalíticos.<sup>130</sup> (Esquema 5.6)

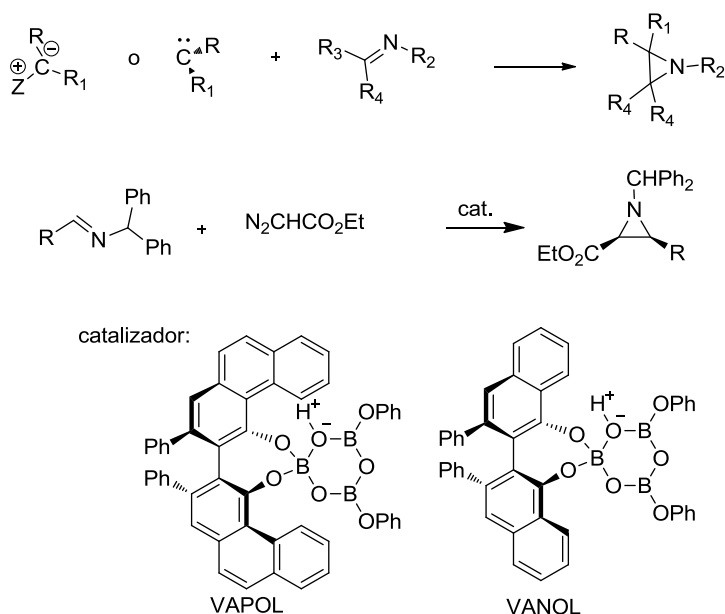


Esquema 5.6

Otra estrategia de síntesis es la adición de carbenoides o diversos iluros a iminas, donde tiene lugar la formación de dos enlaces, uno carbono-carbono y otro carbono-nitrógeno. Generalmente el fragmento carbonado proviene de reactivos como diazoacetato de etilo. Pero también se han usado para la aziridinación iluros de iminas. En este tipo de adición el mecanismo frecuentemente es mediante un proceso de adición-eliminación, en vez de la formación simultánea de los enlaces. Esta nueva metodología ha permitido un mayor control de la enantioselección mediante el desarrollo de nuevos ligandos y catalizadores quirales. Un ejemplo representativo es el mostrado en el esquema 5.7, donde el empleo de ligandos quirales como VANOL y VAPOL, en un proceso catalizado por

<sup>130</sup> F. Mohr, S. A. Binfield, J. C. Fettingner, A. N. Vedernikov, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4833.

boratos ha permitido la obtención de aziridinas con excesos enantioméricos del 93%.<sup>131</sup>



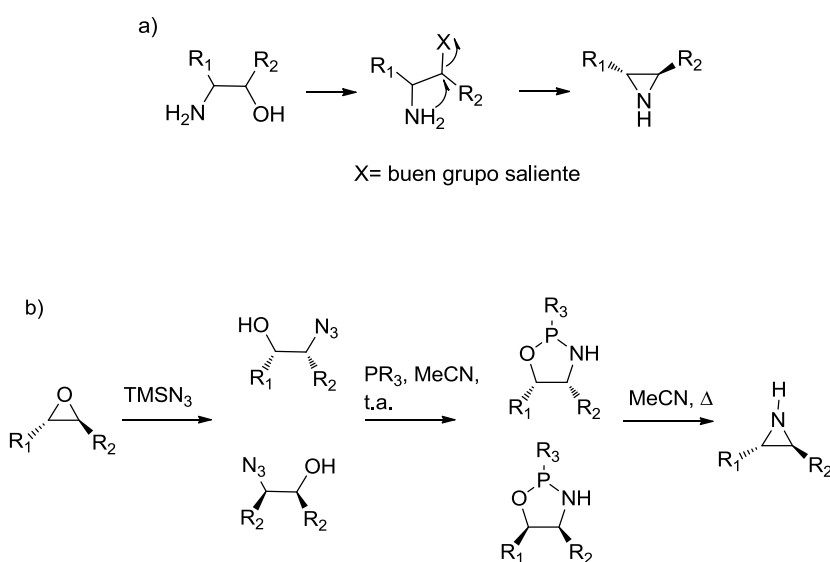
Esquema 5.7

#### b) Reacciones de ciclación

Por otro lado, como ya comentamos al principio de esta sección las aziridinas también se pueden obtener por reacciones de ciclación a partir de 1,2-hidroaminas o 1,2-haloaminas. La preparación de aziridinas a partir de etanolaminas es uno de los métodos clásicos, donde el grupo hidroxilo, puede ser transformado en un buen grupo saliente, o por las condiciones de Mitsunobu a partir de la especie oxi-fosfina como agente activante o mediante la catálisis ácida. En este caso, la reacción es generalmente estereoespecífica ya que el grupo amino y el grupo hidroxilo activado deben adoptar una conformación *trans* coplanar en el estado de transición. El empleo de compuestos de partida enantioméricamente puros, permite la obtención de aziridinas quirales. (Esquema 5.8a) Cabe destacar el empleo de epóxidos como especie precursora

<sup>131</sup> a) J. Egloff, M. Ranocchiari, A. Schira, C. Schotes, A. Mezzetti, *Organometallics*, **2013**, 32, 4690; b) M. Mukherjee, A. K. Gupta, Z. Lu, Y. Zhang, W. D. Wulff, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5643

de etanol aminoras.<sup>132</sup> Esta metodología conlleva, en primer lugar la apertura del anillo de oxirano por adición nucleofílica de una azida para obtener el azido alcohol, el cual se transforma en la aziridina mediante la reacción de Staudinger, por el tratamiento con trialquil o triaril fosfinas, en condiciones térmicas.<sup>133</sup> El empleo de epóxidos enantioméricamente enriquecidos permite desarrollar la versión asimétrica de esta estrategia sintética.<sup>134</sup> (Esquema 5.8b)



Esquema 5.8

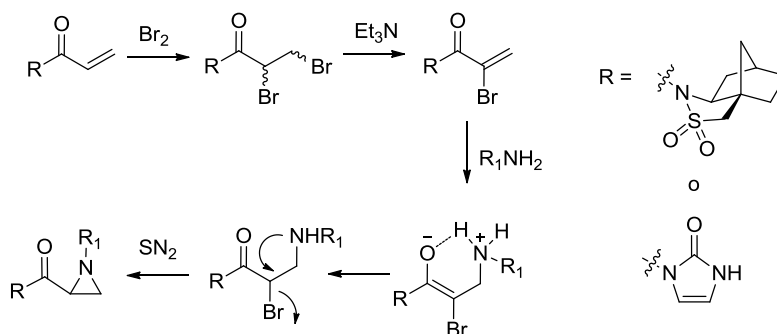
Finalmente la metodología desarrollada por Gabriel y Cromwell<sup>135</sup> permite la obtención de aziridinas 2-carboxilatos a partir de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Así la halogenación del doble enlace conduce a las  $\alpha$ -haloenonas, que por adición tipo Michael de aminas primarias, seguido de la reacción de cierre de anillo a través de un proceso  $S_N2$  rinde aziridinas sustituidas. La asimetrización de este proceso ha sido descrita mediante el empleo de auxiliares quirales derivados de

<sup>132</sup> a) K. Maruoka, H. Sano, H. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1985**, 599; b) C. Blandy, R. Choukroun, D. Gervais, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4189; c) D. Sinou, M. Emziane, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4423.

<sup>133</sup> a) R. Zamboni, J. Rokach, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 331; b) A. Duréault, C. Greck, J. C. Depezay, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4157; c) D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1211; d) D. Tanner, P. Somfai, *Tetrahedron* **1988**, 44, 619.

<sup>134</sup> a) J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4881; b) D. Tanner, C. Birgesson, H. K. Dhaliwal, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1903; d) J. Legters, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron* **1991**, 47, 5287.

la canforsultama de Oppolzor o mediante el empleo de (4*S*, 5*R*)-1,5-dimetil-4-fenilimidazolidin-2-ona (Esquema 5.9).<sup>136</sup>



Esquema 5.9

### 5.3.2 Métodos de obtención de 2-alkoxi aziridinas

Los compuestos que contienen el fragmento de 2-alkoxi aziridina han sido ampliamente estudiados como intermedios sintéticos, en la obtención de diversos heterociclos, mediante reacciones de expansión de anillo o en la obtención de aziridinas sustituidas, teniendo su mayor aplicación en la síntesis de amino cetonas a través del reordenamientos de Neber.<sup>137</sup> En la mayoría de los casos son compuestos inestables y se proponen como intermedios de reacción. Pero existen casos en los que han podido ser aislados. La primera vez que estos compuestos fueron aislados fue en 1963 por Parcell.<sup>138</sup>

Su síntesis ha sido descrita a través de las estrategias anteriormente comentadas, mediante el empleo de alcoxí aminas y sus derivados, a partir de iminas<sup>139</sup> o  $\alpha$ -haloiminas<sup>140</sup>, por adición de especies O-nucleófilas a 2*H*-azirinas<sup>141</sup> o por desplazamiento en haloaziridinas<sup>142</sup> como se resume en el esquema 4.10.

<sup>135</sup> G. V. Shustov, O. N. Krutius, V. N. Voznesensky, I. I. Chervin, A. V. Eremeev, R. G. Krostyanovsky, F.D. Polyak, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6741.

<sup>136</sup> a) P. Garner, O. Dogan, S. Pillai, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1653; b) G. Cardillo, L. Gentilucci, C. Tomasini, M. P. Visa Castejon-Bordas, *Tetrahedron Asymm.* **1996**, *7*, 755.

<sup>137</sup> W. F. Berkowitz, *From Organic Reactions* (Hoboken, NJ, United States) **2012**, *78*, 321.

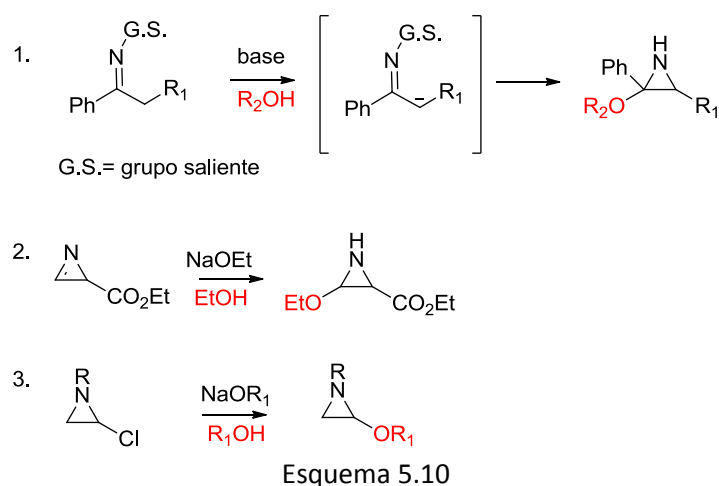
<sup>138</sup> R. F. Parcell, *Chem. Ind.*, **1963**, 1396.

<sup>139</sup> W. H. Graham, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *10*, 2223.

<sup>140</sup> N. De Kimpe, W. De Cock, C. Stevens, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2739.

<sup>141</sup> P. L. Coe, M. I. Cook, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **2000**, 1537.

<sup>142</sup> J. A. Deyrup, R. B. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4538.



## 5.4 RESULTADOS

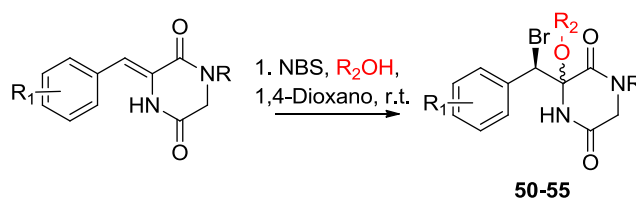
### 5.4.1 Reacción de bromo-metoxilación

En primer lugar afrontamos la síntesis de los bromohidroxiderivados, a partir de las ArDKPs mediante las condiciones previamente descritas por Jacques Mortier<sup>143</sup> para ArDKPs N-metiladas. Los primeros ensayos de estas condiciones sobre el compuesto **9** (1-acetil-3(2,5-dimetoxifenilmetileno)-2,5-piperazinadiona) con NBS en una mezcla de 1,4-dioxano/agua fallaron, y tampoco mejoraron variando condiciones de tiempo y temperatura ya que siempre condujeron a mezclas complejas de compuestos. Pudimos obtener el bromo-metoxiderivado **51** cuando la reacción se realizó en una mezcla de 1,4-dioxano/metanol.<sup>144</sup>

Estas condiciones se aplicaron a los productos de partida que se reflejan en la tabla 5.1 y en todos los casos se obtuvieron los bromo-metoxiderivados con buenos rendimientos (entradas 1-5), como una mezcla equimolecular de diastereoisómeros y con total regioselección. Cuando la reacción se realizó en etanol (entrada 6) provocó una disminución del rendimiento.

<sup>143</sup> J. Moyroud, J. Gelin, A. Chene, J. Mortier, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8525.

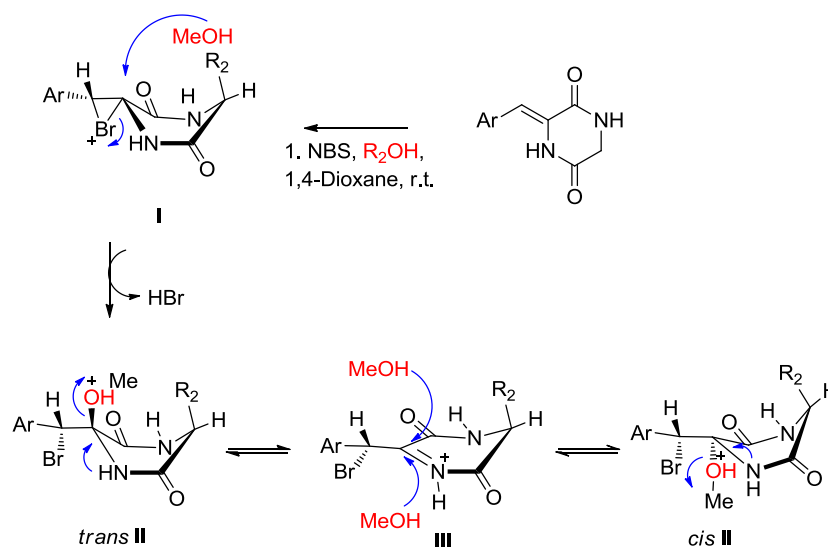
<sup>144</sup> S. M. Marcuccio, J. A. Elix, *Aust. J. Chem.*, **1985**, *38*, 1785.



Entrada	Producto de partida	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Compuesto	Rto., %
1	<b>24</b>	H	H	-Me	<b>50</b>	77
2	<b>9</b>	Ac	2,5-OMe	-Me	<b>51</b>	82
3	<b>25</b>	H	2,5-OMe	-Me	<b>52</b>	75
4	<b>26</b>	H	2-Cl	-Me	<b>53</b>	72
5	<b>27</b>	H	2-NO <sub>2</sub>	-Me	<b>54</b>	78
6	<b>9</b>	Ac	2,5-OMe	-Et	<b>55</b>	53

Tabla 5.1. Estudio del alcance de la reacción de bromo-metoxiderivados

Una posible explicación de la falta de diastereoselección en la reacción, es que tras la formación inicial del intermedio cíclico de tres miembros que contiene el catión bromonio **I**, y posterior ataque nucleofílico de una molécula de metanol, de forma regio y diastereoselectiva conduce al compuesto **II** con estereoquímica relativa *trans*, el cual en las condiciones de reacción puede sufrir un proceso de eliminación favorecido por la presencia de ácido bromhídrico generado en el seno de la reacción, para generar el catión aciliminio **III**. De esta forma la posterior adición nucleofílica de metanol puede realizarse tanto por la cara  $\alpha$  como por la  $\beta$ , conduciendo a los compuestos **50** a **55** como una mezcla de diastereoisómeros (esquema 5.11).



Esquema 5.11. Posible mecanismo para la reacción de bromo-metoxilación de las ArDKP

#### 4.4.2 Reacción tándem, apertura del anillo de DKP-cierre del anillo de aziridina.

Como ya se comentó en los objetivos de este capítulo, el paso clave de la reacción consiste en el ataque químico y regioselectivo de la especie nucleófila sobre el carbono carbonílico de la posición 5. Un análisis de la molécula nos da una idea de la complejidad de esta estructura desde el punto de vista de su reactividad. Así, la presencia de tres grupos carbonilo nos plantea la posibilidad de tres procesos de adición-eliminación los cuales conducirían al producto desacetilado **52**, al producto **I** resultado de la apertura del anillo de DKP en el carbono carbonílico en C-2 o al intermedio deseado **II**, así como a posibles compuestos generados por adiciones en más de una posición. Por otro lado, la presencia del átomo de bromo en la posición benzylica le convierte en un buen candidato para sufrir una reacción de sustitución y dar lugar al intermedio **IV**, finalmente la presencia de un grupo metoxi en C-3 del anillo de DKP, puede permitir la sustitución de dicha posición mediante un mecanismo de tipo  $S_N1$  a través de cationes aciliminio. Nuestra experiencia previa nos había permitido la apertura selectiva del anillo de la DKP en C-5, mediante la alcoholisis en medio ácido. Sin embargo, la ausencia de diastereoselección observada en el proceso de bromometoxilación de las ArDKPs desaconsejaba esta vía. Así, decidimos explorar tanto la química como la regioselección del proceso sobre el compuesto **51** como modelo (Figura 5.6).

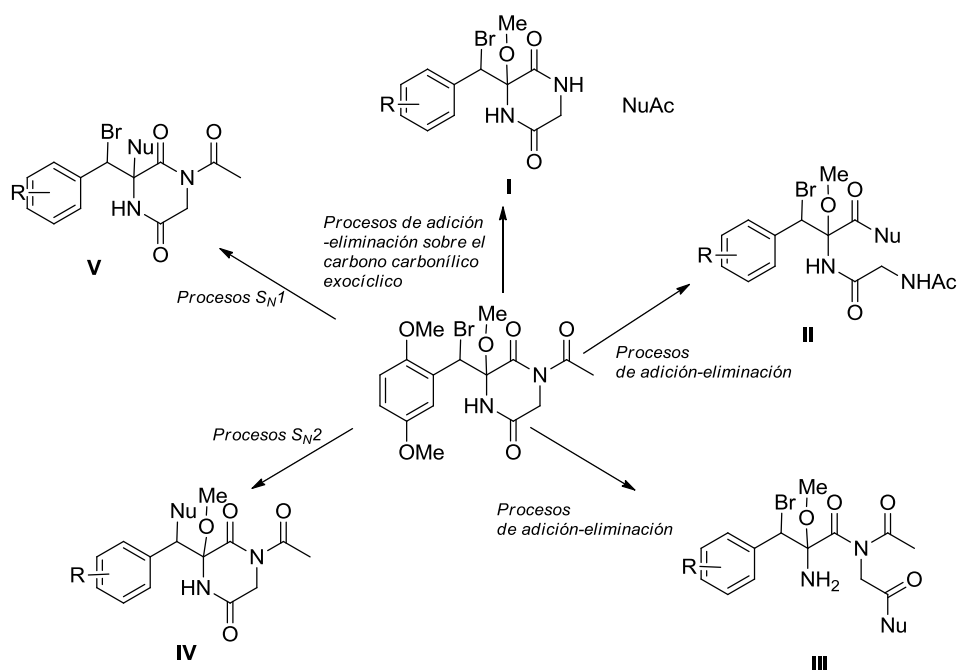
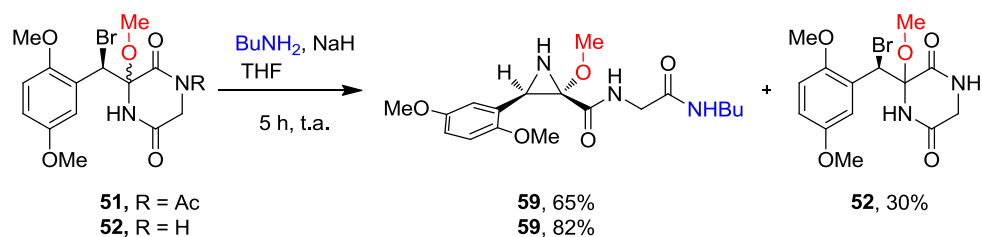


Figura 5.6

En primer lugar seleccionamos butilamina como agente nucleófilo e hidruro sódico como base. En trabajos previos en nuestro grupo habíamos observado que las DKPs sustituidas en presencia de base, podían conducir a la desprotonación de la posición seis del anillo, seguido de un proceso de contracción de dicho anillo.<sup>145</sup> Por lo que con el fin de evitar esta posibilidad, la amina y el hidruro sódico fueron previamente disueltos en THF, y tras un corto periodo de agitación fueron trasvasados vía canula sobre una disolución del compuesto **51** en THF. De esta forma se obtuvo una mezcla de la aziridina **59**, y el producto de desacetilación **52**. Este resultado implica que en primer lugar se produce la reacción de adición-eliminación en el carbono carbonílico del grupo acilo, siendo el compuesto **52**, el que posteriormente sufre la apertura de anillo. Aunque el empleo de un mayor número de equivalentes de butilamina permitía obtener el compuesto **59** como único producto y de forma totalmente diastereoselectiva, la presencia de la *N*-butilacetamida, consecuencia de la desacetilación del anillo de DKP, dificultaba la purificación del mismo, por lo que para evitar estos inconvenientes decidimos trabajar ArDKP desacetiladas, de esta forma cuando el compuesto **52** fue sometido a las condiciones de reacción previamente descritas condujo con un

<sup>145</sup> I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta, C. Avendaño. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8707.

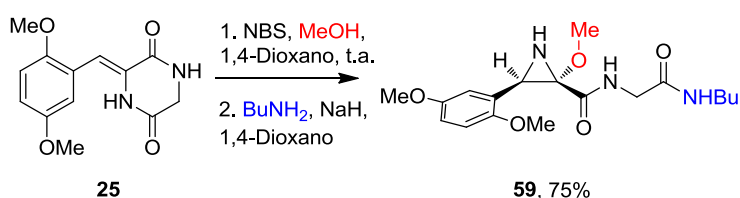
82% de rendimiento a la aziridina **59** como único producto de reacción. (Esquema 5.12)



Esquema 5.12

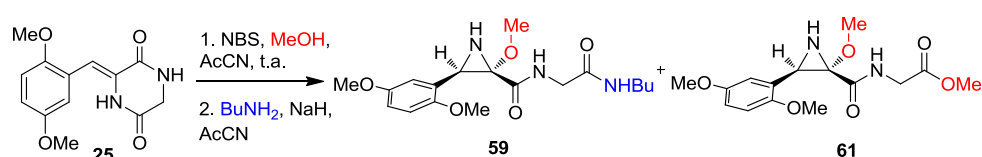
#### 5.4.3 Reacción one-pot de obtención de las aziridinas a partir de las ArDKPs.

Viendo que los crudos de reacción, obtenidos en la bromo-metoxilación, eran muy limpios, decidimos estudiar si esta reacción se podía llevar a cabo en un solo paso, sin la necesidad de aislar dichos intermedios. Ya que la reacción de bromometoxilación se realiza en 1,4-dioxano como disolvente, decidimos estudiar en primer lugar la compatibilidad de éste con el proceso de apertura y cierre de anillo. De esta forma, el compuesto **25** se puso a reaccionar en una mezcla dioxano/metanol (10:1) en presencia de NBS a temperatura ambiente durante 2h, transcurrido este tiempo se adicionó una mezcla de butilamina e hidruro sódico en dioxano. La reacción se mantuvo a la misma temperatura durante 10 horas más, lo que condujo a una mezcla de los compuestos **52** y **59** en una relación 2:1 respectivamente, es decir, no se llegó a completar la reacción. Dado que la presencia del compuesto **52** probablemente se debía a la ausencia de especie nucleófila, ya que ésta podía ser neutralizada por el ácido bromhídrico liberado en la primera etapa de reacción, decidimos añadir una nueva carga de la mezcla de butilamina e hidruro sódico al cabo de 12 horas. Esto permitió al cabo de dos horas más de reacción obtener la aziridina **59** con un 75% de rendimiento (Esquema 5.13).



Esquema 5.13

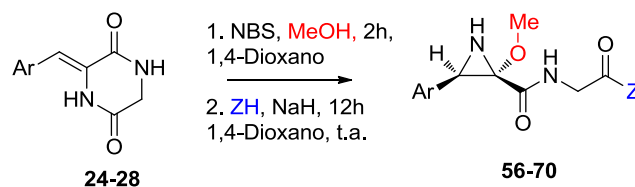
Con el fin de mejorar la sostenibilidad del proceso decidimos ensayarlo en acetonitrilo como ejemplo de disolvente de los contemplados como verdes. Su empleo no resultó adecuado ya que en la segunda etapa de reacción se obtenían mezcla de la *N*-butilamida **59** y del éster metílico **61**, resultado de una reacción competitiva de la butilamina y el metanol sobre el carbonilo en C-5 como nucleófilos en el seno de este disolvente (Esquema 5.14).



Esquema 5.14

Determinamos la concentración de 0.2 M como la óptima de la reacción, ya que vimos que a mayores concentraciones, la menor solubilidad de alguno de los intermedios de reacción, producía un precipitado y disminuía drásticamente el rendimiento del proceso.

Optimizadas las condiciones de reacción, decidimos estudiar el alcance de la misma. Por lo que se seleccionaron metanol como O-nucleófilo y butilamina, hexilamina y piperidina como ejemplos de N-nucleófilos, así como distintas ArDKPs con anillos aromáticos sustituidos tanto por grupos activantes como desactivantes. A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que la reacción conduce a los mejores rendimientos cuando se emplean N-nucleófilos que con O-nucleófilos (tabla 5.3, entradas 6, 10 y 14). El rendimiento de la reacción disminuye cuando se emplean aminas más impedidas estéricamente (tabla 5.3, entradas 3 y 7 y 11). La presencia de un grupo desactivante como Cl en la posición dos del anillo aromático favorece la reacción, mientras que la presencia de un grupo donador como el metoxilo, disminuye el rendimiento de la misma (tabla 5.3, entradas 4 a 11), sin embargo la presencia del grupo nitro en la posición 2 en todos los casos condujo a menores rendimientos en la reacción (tabla 5.3, entradas 12, 13 y 14), lo cual puede deberse a razones estéricas y no electrónicas.






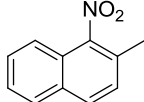
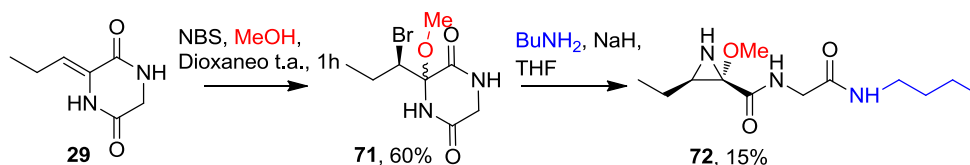
Entrada	Producto de partida	Ar	Z	Compuesto	Rto., %
1	24	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> BuNH	56	79
2	24	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> HexNH	57	60
3	24	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		58	58
4	25	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>n</i> BuNH	59	75
5	25	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>n</i> HexNH	60	69
6	25	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OMe	61	53
7	25	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		62	55
8	26	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> BuNH	63	92
9	26	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> HexNH	64	73
10	26	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	65	61
11	26	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		66	70
12	27	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> BuNH	67	71
13	27	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> HexNH	68	55
14	27	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	69	57
15	28		<i>n</i> BuNH	70	50

Tabla 5.3

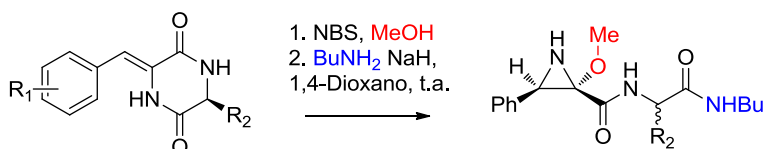
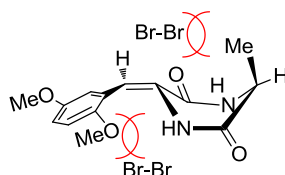
Adicionalmente, decidimos estudiar si la reacción se puede llevar a cabo sobre alquilmetilen-2,5-piperazinadiona. Para ello se sintetizó la 3-propiliden-2,5-piperazinadiona (**29**, ver capítulo 3) como modelo. Cuando se aplicaron las mismas condiciones *one-pot* (en un solo paso) sobre el sustrato **29**, condujo de forma exclusiva al derivado bromo-metoxilado **71** sin que se produjera el tándem de reacciones de apertura y cierre de anillo, incluso cuando la segunda parte de la reacción se realizaba a reflujo. Por ello, decidimos realizar la síntesis de forma secuencial. El compuesto **29** se hizo reaccionar con NBS en una mezcla de dioxano/metanol y condujo al compuesto **71** con buenos rendimientos, sin embargo todos nuestros intentos de realizar la apertura del anillo empleando butilamina e hidruro sódico, solo permitieron obtener el compuesto **72** con un 15% de rendimiento, cuando la reacción se realizó en THF seco como disolvente, a 60 °C y durante de 20 horas (Esquema 5.15).



Esquema 5.15

Finalmente, la alta selectividad observada en el proceso nos animó a estudiar el efecto inductivo generado por un nuevo centro estereogénico en la posición 6 del anillo de DKP. Esto podría permitir la asimetrización del proceso, mediante el empleo de ArDKPs quirales. Para ello se sintetizaron los compuestos **30** a **33** (ver capítulo 3) y fueron sometidos a las mismas condiciones de reacción en un solo paso para obtener los compuestos **73** a **76** con rendimientos moderados. En los casos estudiados, cuando se realizó la reacción sobre **30** y **31** cuyo anillo aromático no está sustituido, se obtuvieron los compuestos **73** y **74** con un alto exceso diastereoisomérico del 90% (tabla 5.5, entrada 1 y 2). Sin embargo con los productos de partida sustituidos en 2 y 5 del anillo aromático por grupos metoxilos (compuestos **32** y **33**) la diastereoselección del proceso se vio disminuida a un 69% (**75** y **76**) (tabla 4.5, entrada 3 y 4). A falta de más datos que avalen una hipótesis podemos atribuir este descenso en la diastereoselección a un efecto estérico competitivo entre el sustituyente en la posición *orto* del anillo aromático y el de la posición 6 del anillo de DKP en el inicio del proceso de formación del intermedio cíclico de tres miembros (catión bromonio) (Figura 4.7). Aunque el diastereoisómero mayoritario de los compuestos **73** y **74** pudo ser aislado, todos nuestros intentos por cristalizar estos compuestos y así poder

obtener la estereoquímica relativa entre los tres centros estereogénicos de la molécula, mediante técnicas de difracción de rayos X, fueron infructuosos.



Entrada	Producto de partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Compuesto	(Rto., %/ed%) <sup>a</sup>
1	30	H	Me	73	41 / 90
2	31	H	CH <sub>2</sub> Ph	74	43 / 90
3	32	2,5-OMe	Me	75	53 / 69
4	33	2,5-OMe	CH <sub>2</sub> Ph	76	44 / 69

<sup>a</sup> Los excesos diastereoisoméricos fueron calculados mediante HPLC

Tabla 5.5

#### 5.4.4 Determinación estructural de las aziridinas

La determinación de su estructura se realizó sobre el compuesto **64** con la ayuda de distintos experimentos de RMN. En la figura 5.8 se representan los efectos NOE encontrados para **64** y en la tabla 5.6 se muestran las correlaciones protón-carbono encontradas, así como las asignaciones (la numeración otorgada a cada átomo no se corresponde con las normas de numeración IUPAC y se ha empleado con el fin de favorecer la identificación de cada señal). La asignación de la estereoquímica relativa entre los sustituyentes del anillo de aziridina, se realizó en base al efecto NOE observado entre el metilo del grupo metoxilo y el hidrógeno de la posición 1, así como la ausencia de efecto NOE entre los hidrógenos aromáticos y dicho metilo.

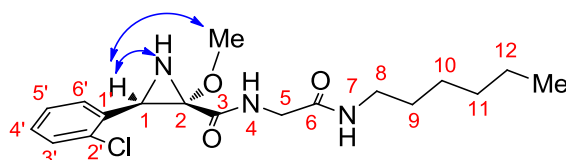


Figura 5.8

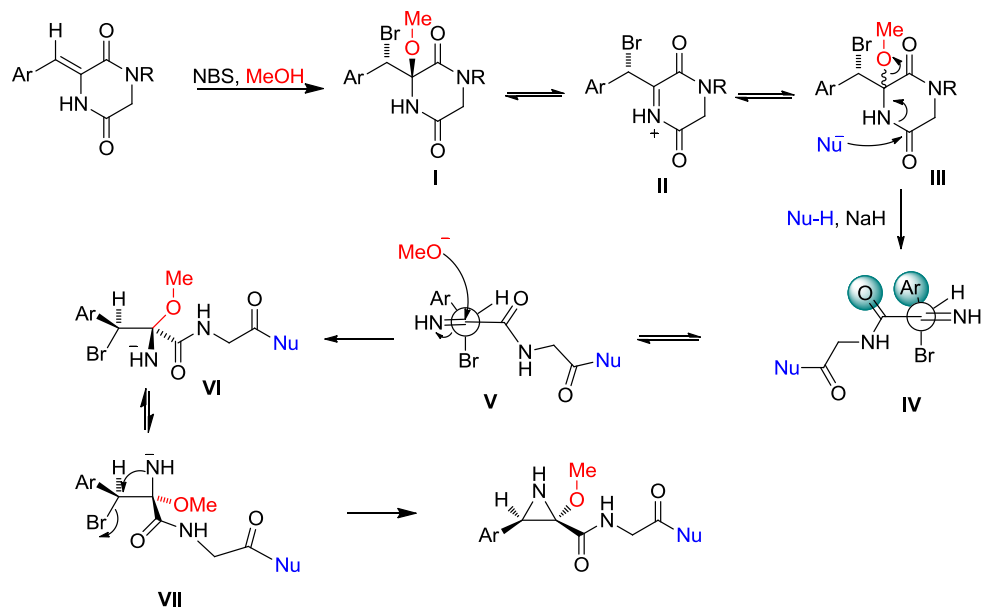
Desplazamiento de $^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	Asignación
170.1		NH-aziridina	C-3
168.3		H-5 y H-8	C-6
134.3			C-2'
133.0		NH-aziridina y H-6'	C-1'
129.5	H-6'	H-1 y H-5'	C-6'
128.9	H-5'	H-6'	C-5'
128.9	H-4'	H-5'	C-4'
126.6	H-3'	H-4'	C-3'
73.8		-OMe	C-2
55.5			OMe
45.0	H-1		C-1
43.7	H-5		C-5
39.9	H-8	H-9	C-8
31.5	H-11	H-12 y H-13	C-11
29.6	H-9	H-8 y H-10	C-9
26.7	H-10	H-9	C-10
22.7	H-12	H-13	C-12
14.1	H-13		C-13

Tabla 5.6

#### 4.4.5 Propuesta de mecanismo de la reacción

El mecanismo para la reacción de apertura y cierre de anillo podría ser explicado por una apertura del anillo de piperacina por ataque nucleófilo al carbonilo C-5 y posterior cierre por ataque del anión amiduro **VI** al C-Br de la posición bencílica, pero, dada la falta de diastereoselección observada en el primer paso de reacción, nos sorprendió que únicamente se obtuviera un diastereoisómero de la aziridina. Lo que nos llevó a proponer la formación de un compuesto intermedio **IV**.

Así el mecanismo de reacción que proponemos se encuentra ilustrado en el esquema 5.16. La reacción de bromometoxilación conduce al intermedio **I**, el cual sufre una reacción de eliminación para generar el catión aciliminio **II**, el cual genera el derivado bromometoxilado **III**, como mezcla de diastereoisómeros. El intermedio **III** es atacado por el nucleófilo generado por desprotonación de la amina o alcohol en el carbonilo lactámico menos impedido, dando la apertura de anillo de DKP para formar **IV**. Es importante destacar que en este paso se genera un centro  $sp^2$  en el C-3, que se produce independientemente del diastereoisómero de partida. El anión metóxido se adiciona al grupo imino en **V**, dando lugar al producto Felkin **VI**, que genera la aziridina final por un desplazamiento  $S_N2$  intramolecular del bromo por el anión amiduro.



Esquema 4.19

#### 4.4.6 Estudio de la actividad antitumoral de las aziridinas

En la tabla 5.5 se van a resumir los valores obtenidos en los ensayos *in vitro* en la empresa PharmaMar S.A. frente a cuatro líneas celulares representativas de distintos tipos de tumores humanos: A-549, carcinoma de pulmón; HT-29,<sup>146</sup> adenocarcinoma colorrectal, MDA-MB 231, adenocarcinoma de mama y adenocarcinoma de páncreas PSN1. Las curvas dosis-respuesta se realizaron

<sup>146</sup> La línea celular HT-29 se estableció en 1975, derivada de células de carcinoma de colon humano. A nivel genético, estas células presentan alteraciones típicas de tumores colorrectales.

utilizando los algoritmos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos<sup>147</sup> siguientes:  $T_z$  = número de células control a tiempo  $t_0$ ;  $C$  = número de células control a tiempo  $t$ ;  $T$  = número de células tratadas a tiempo  $t$ .<sup>148</sup> Después de generar las curvas, se calcularon por interpolación los valores  $GI_{50}$  ("Growth Inhibition": concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento) TGI ("Total Growth Inhibition": concentración que produce la inhibición total del crecimiento) y  $LC_{50}$  ("Lethal Concentration" o "net cell killing": concentración que produce el 50% de la mortalidad celular).

Las aziridinas no han mostrado una interesante actividad antitumoral en las cuatro líneas celulares ensayadas como se muestra en la tabla 4.5. Todos los compuestos han mostrado actividad a concentraciones superiores a  $10^{-5}$  M.

Lo que se muestra en la tabla 5.5 es que ninguna de las aziridinas (**57, 58, 61, 63-65, 67 y 72**) estudiadas ha mostrado actividad antitumoral destacable en las cuatro líneas celulares ensayadas. Todas ellas manifestaron actividad a concentraciones a  $10^{-5}$  M.

---

<sup>147</sup> Boyd. M. R.; Paull. K. D. "Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen", *Drug Dev. Res.* **1995**, 34. 91.

<sup>148</sup> Si  $T_z \leq T \leq C$  tenemos el valor de inhibición de crecimiento (GI, "Growth inhibition")  $GI: 100 * ([T - T_z] / [C - T_z])$ . mientras que si  $T < T_z$  tenemos la muerte celular neta ("Net cell killing") "Net cell killing":  $100 * ([T - T_z] / T_z)$ .

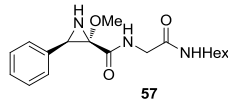
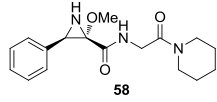
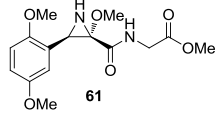
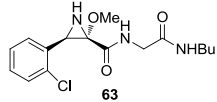
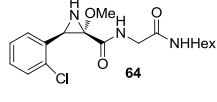
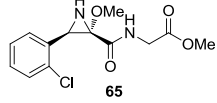
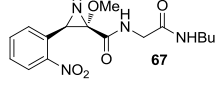
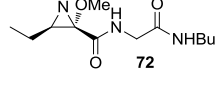
Compuesto	Valores	Mama MDA-MB 231a	Pulmón A-549a	Colon HT-29a	Páncreas PSN1
 57	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup>	>3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup>	>3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup>	>3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup> >3.00x10 <sup>-5</sup>
 58	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup>	>3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup>	>3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup>	>3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup> >3.15x10 <sup>-5</sup>
 61	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup>	>3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup>	>3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup>	>3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup> >3.08x10 <sup>-5</sup>
 63	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup>	>2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup>	>2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup>	>2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup> >2.94x10 <sup>-5</sup>
 64	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>
 65	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup>	>3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup>	>3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup>	>3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup> >3.35x10 <sup>-5</sup>
 67	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup>	>2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup>	>2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup>	>2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup> >2.85x10 <sup>-5</sup>
 72	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup>	>3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup>	>3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup>	>3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup> >3.89x10 <sup>-5</sup>

Tabla 5.5

## **6. Estudio de reactividad de las aziridinas obtenidas**



## 6.1. INTRODUCCIÓN

La presencia del fragmento de aziridina en compuestos naturales y sintéticos con actividad biológica y su síntesis ya ha sido presentada en el capítulo anterior. En este capítulo vamos a presentar la importancia del fragmento de aziridina como intermedio sintético. Es una estructura con un alto valor en síntesis orgánica debido a su versatilidad como bloque de construcción. Permite la preparación de una gran cantidad de compuestos *N*-funcionalizados, lo que ha despertado el interés de los químicos sintéticos por el estudio de su reactividad y muy especialmente la regio y la enantioselectividad<sup>149</sup> en las reacciones de apertura de anillo. Prueba de ello, son las numerosas revisiones publicadas en los últimos años, sobre la síntesis y reactividad de las aziridinas.<sup>150</sup>

La principal reacción de las aziridinas esta basada en su carácter electrófilo, conduciendo a la apertura del anillo por ataque de especies nucleófilas sobre uno

---

<sup>149</sup> C. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2082.

<sup>150</sup> a) I. D. G. Watson, L. Yu, A. K. Yudin. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 194; b) P. Lu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2549; c) J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247; d) S. Stankovic, M. D'hooghe, S. Catak, H. Eum, M. Waroquier, V. Van Speybroeck, N. De Kimpe, H. Ha, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 643; e) G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2080; f) S. Florio, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5128; g) A. Padwaa, S. Shaun Murphree, *Arkivoc* **2006** (iii) 6; h) S. H. Krake, S. C. Bergmeier, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7337.

de los átomos de carbono del anillo.<sup>151</sup> Aunque el anillo de aziridina también ha sido descrito como agente nucleófilo, por desprotonación del átomo de nitrógeno,<sup>152</sup> en este trabajo no será objeto de estudio. La reacción de apertura del anillo de aziridina es consecuencia directa de la tensión anular que presentan los ciclos de tres eslabones. En este caso está favorecida por la facilidad del átomo de nitrógeno para actuar como grupo saliente y de este modo liberar la tensión del anillo por la ruptura de un enlace C-N. Pese a que la reacción de apertura de anillo transcurre de forma menos eficiente, en comparación con sus homólogos oxigenados, son numerosos los ejemplos de compuestos que contienen grupos amina obtenidos mediante el empleo de distintos agentes nucleófilos (Figura 6.1).<sup>153</sup> Adicionalmente, los compuestos abiertos polifuncionalizados obtenidos a través de apertura del anillo de aziridina, han sido ampliamente estudiados como precursores de heterociclos nitrogenados.<sup>154</sup>

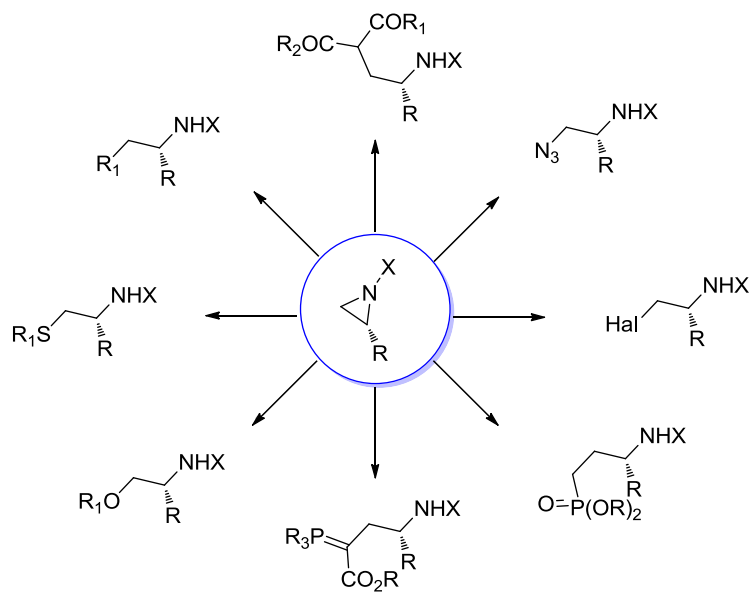


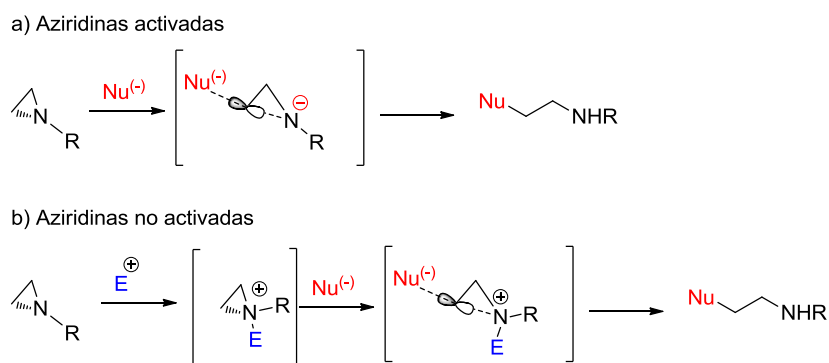
Figura 6.1

<sup>151</sup> a) G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2080; b) W. McCoull, F. A. Davis, *Synthesis* **2000**, 1347; c) X. E. Hu, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701; d) Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis; A. K. Yudin, Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2006**.

<sup>152</sup> S. Florio, R. Luisi, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5128.

<sup>153</sup> J. B. Sweeney, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 247.

De forma general, la reactividad de la aziridina se ha diferenciado por la sustitución del átomo de nitrógeno, dando lugar a dos tipos de aziridinas. Se considera como aziridinas activadas aquellas que poseen grupos electron-atrayentes tales como: acilo, carbamoilo, fosfonilo o sulfonilo. Como aziridinas no activadas o desactivadas se pueden considerar aquellas que poseen radicales alquílicos, arílicos o un átomo de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno. La apertura del anillo de aziridina por ataque de una especie nucleófila en el caso de las aziridinas activadas puede transcurrir sin necesidad de catálisis, ni el empleo de agentes activantes, siendo su comportamiento similar al de los oxiranos. Su alta reactividad se debe a la presencia de grupos aceptores de electrones que permiten la deslocalización de la carga negativa, transportada desde la especie nucleófila al átomo de nitrógeno en el estado de transición (esquema 6.1 a). Aunque han sido descritos algunos ejemplos de apertura de anillo por adición directa de especies nucleófilas sobre aziridinas no activadas,<sup>155</sup> de forma general este tipo de reacciones necesita el empleo de agentes activantes. En la mayoría de los casos la especie reactiva, se genera *in situ* mediante protonación, acilación, alquilación o catálisis con un ácido de Lewis.<sup>156</sup> De esta forma, la especie activa generada es un cation aziridinio (esquema 6.1 b).



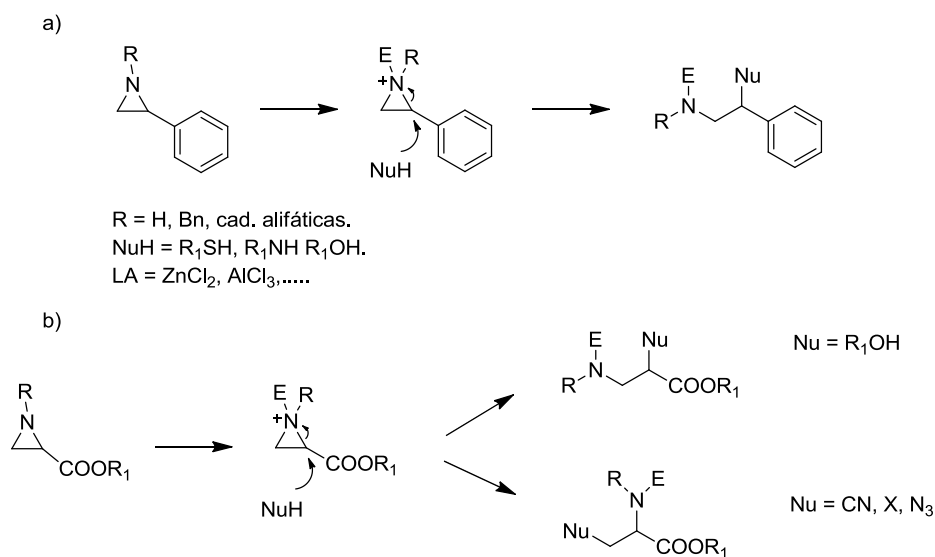
Esquema 6.1

Otro aspecto de gran importancia en la reacción de apertura de anillo es la regio y la diastereoselectividad del proceso. De forma general el ataque de la especie nucleófila se produce en la posición menos impedida, aunque puede verse influida por distintos factores: el tipo de nucleófilo, la naturaleza del sustituyente

<sup>155</sup> D. G. I. Petra, P. C. J. Kamer, A. L. Spek, H. E. Schoemaker, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3010.

<sup>156</sup> Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701.

sobre el nitrógeno, el tipo de disolvente, las condiciones de temperatura, el empleo de ácidos de Lewis, etc. Es de destacar algunos casos en los que la regioselección del proceso se invierte, realizándose el ataque de la especie nucleófila en la posición más impedida, como son los casos de aziridinas que contienen un sustituyente aromático o heteroaromático o la presencia de un grupo acilo sobre uno de los átomos de carbono del anillo. Así, de forma particular la presencia de un grupo arilo sobre uno de los átomos de carbono del anillo de aziridina es un poderoso agente director en el ataque de la especie nucleófila sobre dicho carbono, conduciendo a la obtención de forma mayoritaria de uno de los regioisómeros (esquema 6.2 a).<sup>157</sup> Por otro lado la presencia de un grupo carbonilo en uno de los átomos de carbono del anillo de aziridina, permite una buena regioselección en el proceso, siendo el ataque sobre la posición más impedida cuando la especie nucleófila empleada es un haluro, una azida o grupo ciano y la contraria cuando se emplean O nucleófilos (esquema 6.2 b).<sup>158</sup>



Esquema 6.2

<sup>157</sup> a) Y. Furuta, T. Kumamoto, T. Ishikawa, *Synlett* **2004**, 362; b) I. D. G. Watson, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5160; c) G. Sekar, V. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2537.

<sup>158</sup> R. Moran-Ramallal, R. Liz, V. Gotor, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 521.

## 6.2 OBJETIVOS

Dado que somos capaces de obtener las aziridinas (**56-70**) a partir de ArDKPs mediante un proceso sencillo, flexible, regio y diastereoselectivo decidimos estudiar las posibilidades que nos brindaba este fragmento. Movidos por el amplio abanico de posibilidades, desde el punto de vista de la reactividad que presenta el anillo de aziridina, así como por la alta funcionalización que presentan las aziridinas obtenidas, decidimos explorar en primer lugar, la regioselección en la hidrólisis catalizada por ácidos.

La reacción comienza por la activación del anillo de aziridina generando el catión aziridinio **IV**, la regioselectividad en el ataque por la especie nucleófila en la apertura del anillo nos podrá permitir obtener dos tipos de compuestos. Si el nucleófilo ataca regioselectivamente a la posición 2 se obtendrían compuestos de naturaleza 3-amino-2-oxoamida y si el nucleófilo se incorpora a la posición 3 nos llevaría a la obtención de 3-hidroxi-2-oxoamida que por oxidación darían las 2,3-dioxoamidas.

El fragmento de 3-amino-2-oxoamida puede constituir un intermedio sintético para la obtención de peptidomiméticos análogos de telaprevir<sup>159</sup> y Boceprevir<sup>160</sup>, los cuales han mostrado importante actividad antiviral. (Figura 6.2). Las especies electrófilas di y trifuncionalizadas, están presentes en diversos productos naturales biológicamente activos tales como ascomicina<sup>161</sup> o los antibióticos YM-47141 y TM-47142.<sup>162</sup> (Figura 6.2)

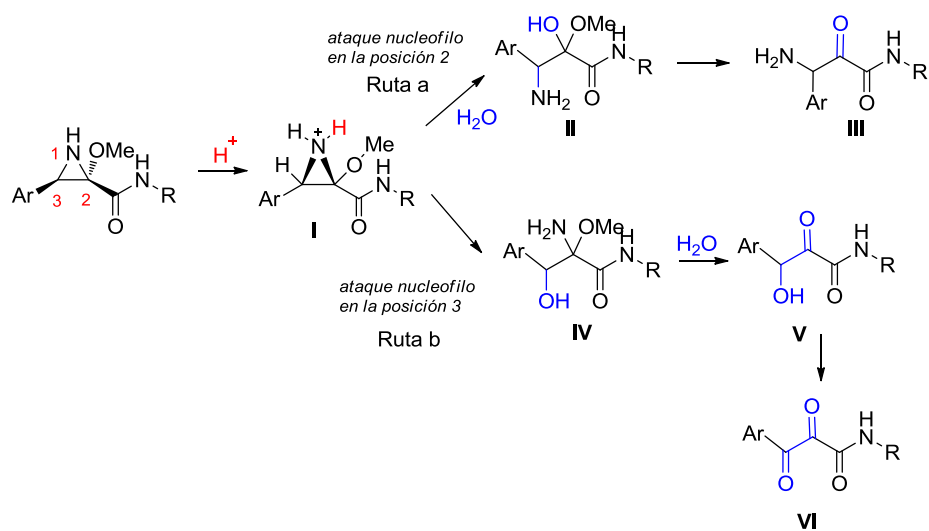
---

<sup>159</sup> Y. Yip, F. Victor, J. Lamar, R. Johnson, Q. M. Wang, J. I. Glass, N. Yumibe, M. Wakulchik, J. Munroe, S.H. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Letters* **2004**, *14*, 5007.

<sup>160</sup> S. Venkatraman y col., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074.

<sup>161</sup> M. Morisaki, T. Arai, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 126–128.

<sup>162</sup> M. Orita. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1425.



Esquema 6.3

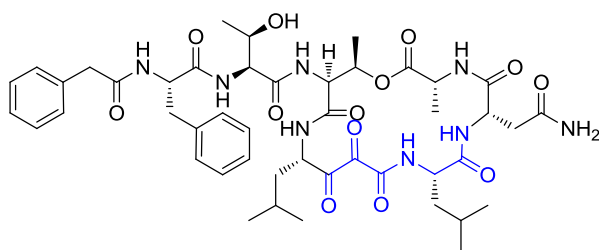
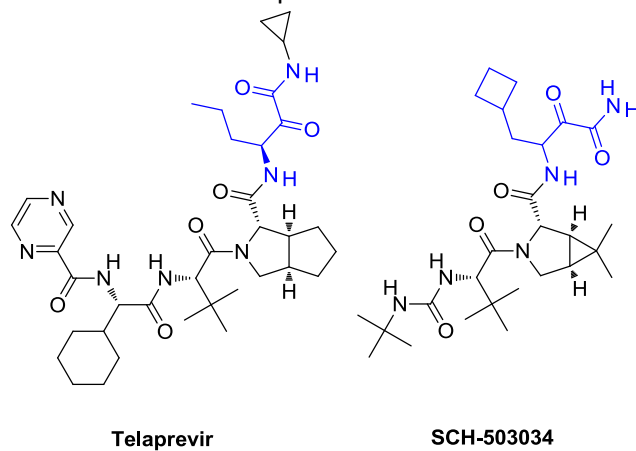


Figura 6.2

### 6.3 ANTECEDENTES DE LA APERTURA DE AZIRIDINAS CON NH LIBRE

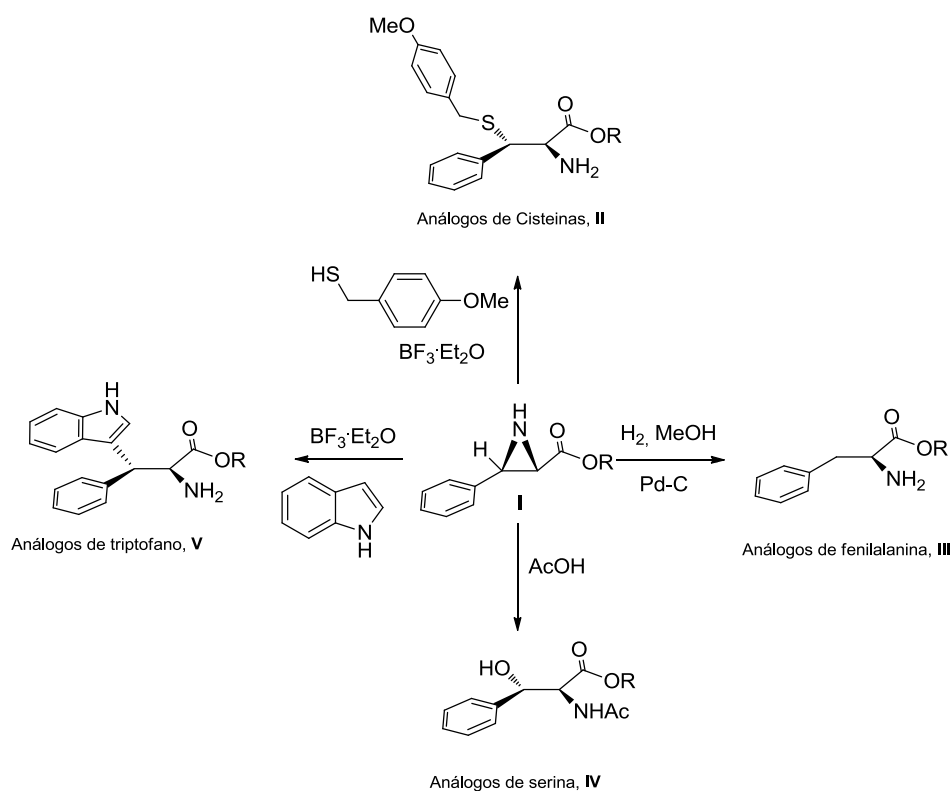
Como ya se ha indicado anteriormente las aziridinas no activadas tienen mayor dificultad en reacciones de apertura de anillo por especies nucleófilas que las activadas y ésta ha sido la razón de un menor desarrollo en su estudio y probablemente debido a su inestabilidad existen muy pocas publicaciones de las reacciones de apertura de aziridinas que contienen el grupo amino libre. Algunos ejemplos de la reactividad de este tipo de compuestos, están referidos en los trabajos publicados por L. Thijs<sup>163</sup>, J. Hruby<sup>164</sup> y más recientemente por V. Gotor<sup>165</sup>. En estos trabajos la 3-fenilaziridina-2-carboxilato **I** se transforma mediante la apertura regio y diastereoselectiva, con tioles como especie nucleófila, en derivados de la cisteína (**II**), en un proceso catalizado por trifluoroboroeterato como agente activante. En idénticas condiciones, empleando el indol como especie  $\pi$  nucleófila se describe la síntesis de derivados del triptófano sustituidos en la posición  $\beta$  (**V**). Cuando la aziridina **I** es sometida a condiciones de hidrogenación, en un proceso catalizado por paladio carbono, permite obtener los ésteres del aminoácido fenilalanina (**III**). Finalmente el empleo de O nucleófilos, conduce a los  $\alpha$ -aminoácidos derivados de serina (**IV**), a través de la hidrólisis de la aziridina en ácido acético (esquema 6.4).

---

<sup>163</sup> B. Zwanenburg, L. Thijs, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 735.

<sup>164</sup> C. Xiong, W. Wang, C. Cai, V. J. Hruby. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1399.

<sup>165</sup> R. M. Ramallal, R. Liz, V. Gotor, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6614.



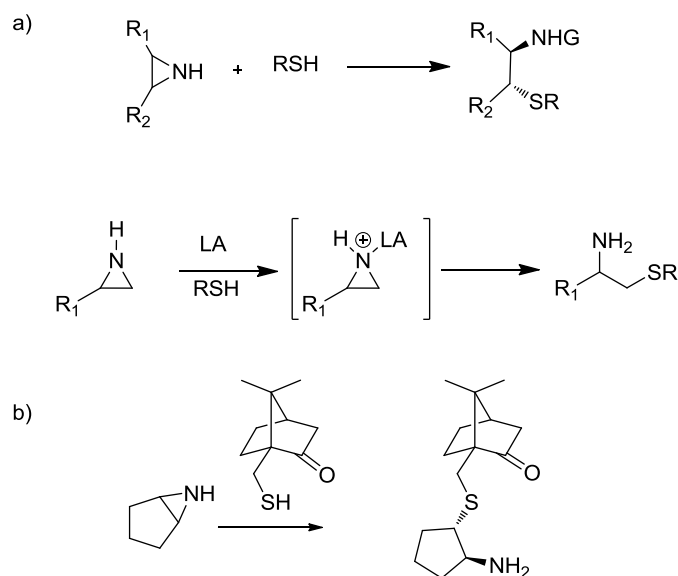
Esquema 6.4

La apertura de las NH-aziridinas con heteronucleófilos, como por ejemplo tioles, puede ser catalizada por distintos ácidos de Lewis, tales como trifluoroboroeterato o cloruro de zinc.<sup>166</sup> Cuando se da en ausencia de ácidos de Lewis, el propio tiol es el encargado de transferir un protón al átomo de nitrógeno de la aziridina formando así el catión aziridinio, que susceptible al ataque del átomo de azufre, conduciendo el proceso al estereoisómero *anti* de forma mayoritaria.<sup>167</sup> (Esquema 6.5 a). El uso de tioles enantioméricamente puros derivados del alcanfor, permite la obtención de amino sulfuros de forma enantioselectiva.<sup>168</sup> (Esquema 6.5 b)

<sup>166</sup> a) J. K. Ekegren, P. Roth, K. Källström, T. Tarnai, P. G. Andersson, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 358; b) M. Namutebi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2010**, 185, 1250; c) J. Wu, X. Ho, L. Dai, *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **2001**, 1, 1314; d) C. Xiong, W. Wang, C. Cai, V. J. Hruby, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1399.

<sup>167</sup> J. H. Bae, S. Shin, C. S. Park, W. K. Lee, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10041.

<sup>168</sup> M. Namutebi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **2010**, 185, 1250.



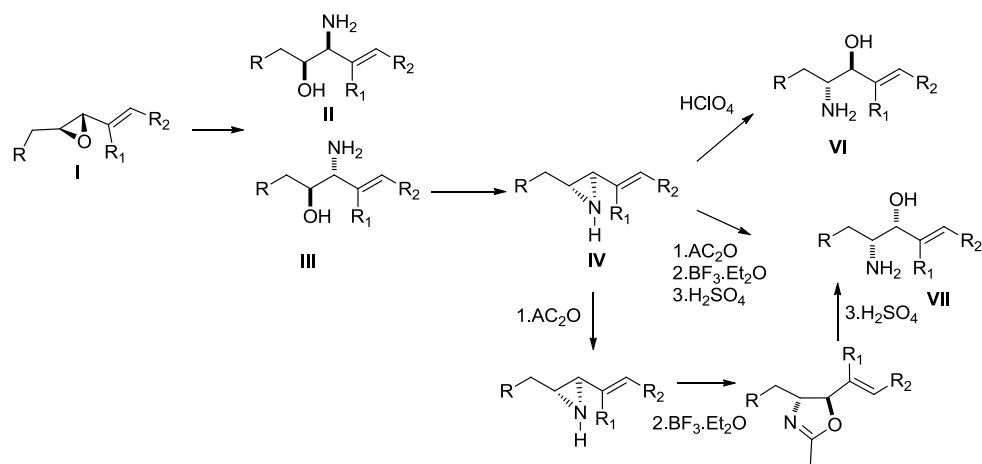
Esquema 6.5

El empleo de O nucleófilos en la reacción de apertura de anillo da lugar a las  $\beta$ -hidroxi-aminas, cuyo fragmento se encuentra presente en gran variedad de auxiliares quirales.<sup>169</sup> Esto ha generado el desarrollo de más estrategias sintéticas para la obtención de estos fragmentos con control de la regio y la diastereoselección.<sup>170</sup> Especialmente elegante resulta la ruta sintética diseñada por el grupo de P. Somfai. En esta, la combinación de la apertura del anillo de oxirano **I** con especies de nitrógeno, permite la obtención de los regioisómeros **II** y **III**. La posterior ciclación de la hidroxiamina **III** permite obtener la NH-aziridina **IV**. Así cuando la aziridina **IV** se trata con hipoclorito en una mezcla de THF-agua, conduce al producto de apertura con estereoquímica relativa *anti* (**V**). Mientras que el isómero *sin*, se obtiene por acilación de la aziridina, que por tratamiento con trifluoroboroeterato conduce a un intermedio de tipo oxazolina, cuya hidrólisis permite la obtención de los compuestos **VI**, con retención de la configuración.<sup>171</sup> (Esquema 6.6)

<sup>169</sup> D. J. Ager, I. Prakash, D.R. Schaad, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835.

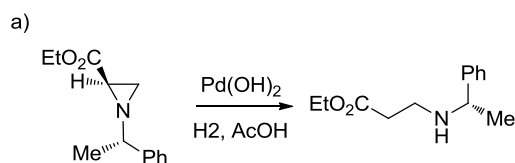
<sup>170</sup> a) H. Takeuchi, K.J. Koyama, *Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 121; b) T. Ibuka, K. Nakai, M. Akaji, H. Tamamura, N. Fujii, Y. Yamamoto, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11739; c) A. A. Cantrill, H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Tetrahedron* **1998**, 54, 2181; d) G. I. Hwang, J. H. Chung, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6183.

<sup>171</sup> B. Olofsson, P. Somfai, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8574; b) B. Olofsson, U. Khamrai, P. Somfai, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4087.



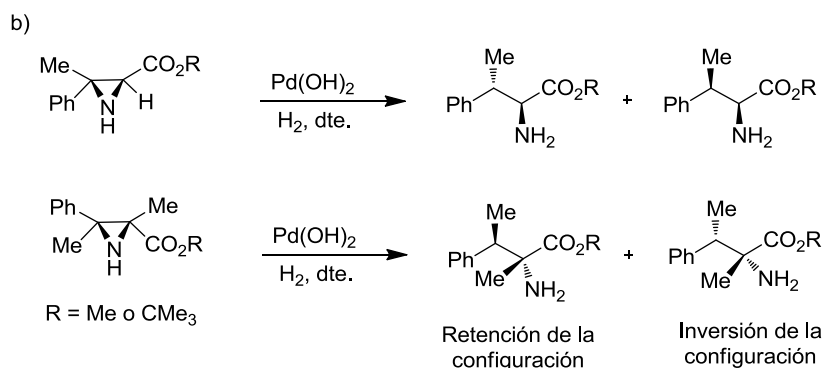
Esquema 6.6

La apertura del anillo de N-alquil aziridinas por hidrogenación catalítica está fundamentalmente controlada por los factores estéricos del sustituyente en la posición 2. Así, la presencia de un sustituyente electrón atrayente en dicha posición conduce a la apertura regioselectiva del anillo para obtener los correspondientes β-amino ester derivados (Esquema 6.7 a).<sup>172</sup> Sin embargo la regioselección de estos procesos en las NH-aziridinas está aún por determinar. Un buen ejemplo de ello es el trabajo desarrollado por A. Davis, donde la hidrogenación catalizada con hidróxido de paladio conduce a los α-aminoesteres.<sup>173</sup> En este caso, aunque la reacción transcurre con total regioselección a los α-amino ester, en función de las condiciones de reacción (disolvente usado) en algunos casos se produce la inversión de la configuración (Esquema 6.7 b).



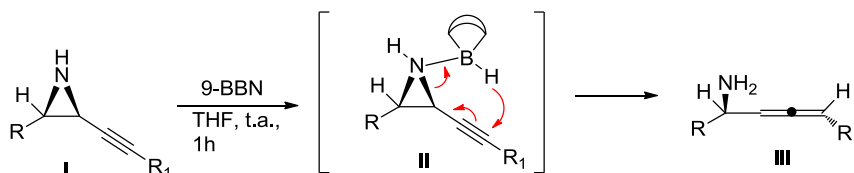
<sup>172</sup> Y. Lim, W.K. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8431.

<sup>173</sup> F. A. Davis, C. Liang, H. Liu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3796.



Esquema 6.7

Recientemente el grupo de K. Yudin ha descrito un novedoso método de apertura de NH-etinil aziridinas **I** para obtener  $\alpha$ -amino alenos **III** mediante un proceso totalmente regioselectivo por transferencia *sin* de un hidruro desde el 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (esquema 6.8).<sup>174</sup>



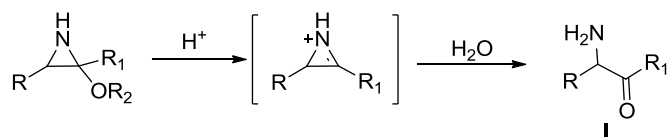
Esquema 6.8

Como ya hemos comentado en este capítulo una de las características más destacadas de las aziridinas obtenidas es la presencia de un carbono N,O acetálico. Existen muy pocos antecedentes en la literatura de aziridinas que contienen un carbono N,O acetal.<sup>175</sup> La obtención de las  $\alpha$ -cetoamidas **I**, a través de una transposición tipo Neber, es la reactividad más conocida de dichos compuestos (esquema 6.9).<sup>176</sup>

<sup>174</sup> Z. He, A. K. Yudin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1607.

<sup>175</sup> a) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. M. Alonso. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6141; b) I. Lantos, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4223.

<sup>176</sup> a) M. J. Hatch, D. J. Cram. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 38; b) R. F. Parcell, S. P. Sanchez, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5229.

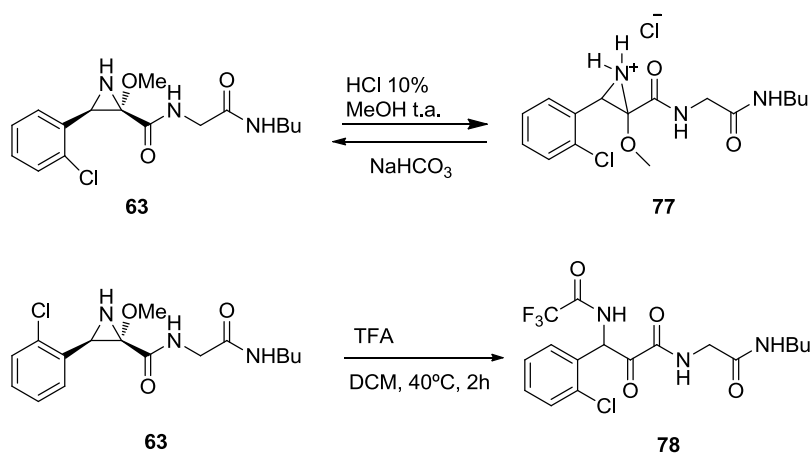


Esquema 6.9

## 6.4. RESULTADOS

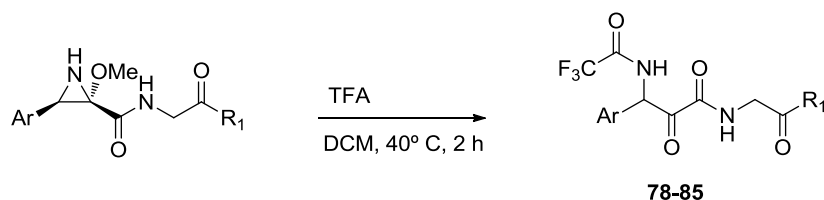
### 6.4.1. Síntesis de 3-amino-2-oxoamidas

Iniciamos el estudio de la regioselectividad de la apertura de aziridinas con la reacción de hidrólisis catalizada por ácidos sobre el compuesto **63**. En primer lugar decidimos probar el ácido clorhídrico como agente activante. De esta forma, el compuesto **63** se disolvió en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico acuoso 1N (10/1), la reacción se dejó durante dos horas a temperatura ambiente, transcurrido este tiempo la mezcla se concentró a sequedad dando lugar a la formación de la sal aziridinio **77**. Cuando la mezcla se neutralizó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico, se recuperó el compuesto de partida inalterado. La sorprendente estabilidad mostrada por este compuesto, nos llevó a explorar condiciones más energéticas de reacción (esquema 6.11 a). Así, la mezcla se calentó por métodos tradicionales de reflujo o por irradiación con microondas y en todos los casos condujo a mezclas complejas de productos, de las que no se pudo identificar ningún compuesto. Decidimos estudiar el empleo de otros ácidos, realizando la reacción en una mezcla THF/agua en presencia del ácido *para*-toluensulfónico y en una mezcla de ácido acético en metanol, a temperatura ambiente recuperando en ambos casos el producto de partida. De nuevo, cuando se realizaba la reacción en caliente se obtenían mezclas complejas. Afortunadamente, cuando la reacción se realizó en DCM, como disolvente, en presencia de ácido trifluoroacético y se calentó durante dos horas, se obtuvo con excelente rendimiento el compuesto **78** (esquema 6.11 b).



Esquema 6.11

Optimizadas las condiciones de hidrolisis, decidimos estudiar la compatibilidad del proceso con distintos sustituyentes sobre el anillo aromático. En todos los casos se obtuvieron las 3-amino-2-oxoamidas con buenos rendimientos, sin observar diferencias significativas cuando el anillo aromático estaba sustituido por grupos electron atrayentes o electron donantes. De igual forma estas condiciones fueron compatibles tanto con la presencia de una amida terminal, como la de un ester metílico (tabla 6.1).



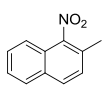

Entrada	Producto de partida	R	R <sub>1</sub>	Compuesto	Rto., %
1	<b>63</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHBu	<b>78</b>	93
2	<b>56</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHBu	<b>79</b>	97
3	<b>65</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	<b>80</b>	98
4	<b>69</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	<b>81</b>	90
5	<b>59</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NHBu	<b>82</b>	87
6	<b>60</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NHHex	<b>83</b>	92
7	<b>70</b>		NHBu	<b>84</b>	87
8	<b>66</b>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		<b>85</b>	93

Tabla 6.3

#### 6.4.1.1 Determinación estructural de las 3-amino-2-oxoamidas

La determinación de la estructura se realizó sobre el compuesto **82** con la ayuda de distintos experimentos de RMN. En la figura 6.2 se representan las correlaciones C-H a tres enlaces que fueron clave en la determinación estructural de dicho compuesto y en la tabla 6.2 se recogen las correlaciones protón-carbono encontradas, así como las asignaciones (la numeración otorgada a cada átomo no corresponde con las normas de numeración IUPAC y se ha empleado con el fin de favorecer la identificación de cada señal).

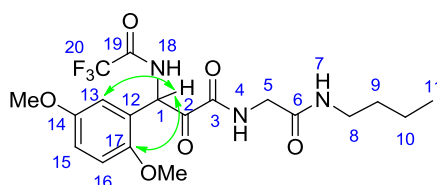


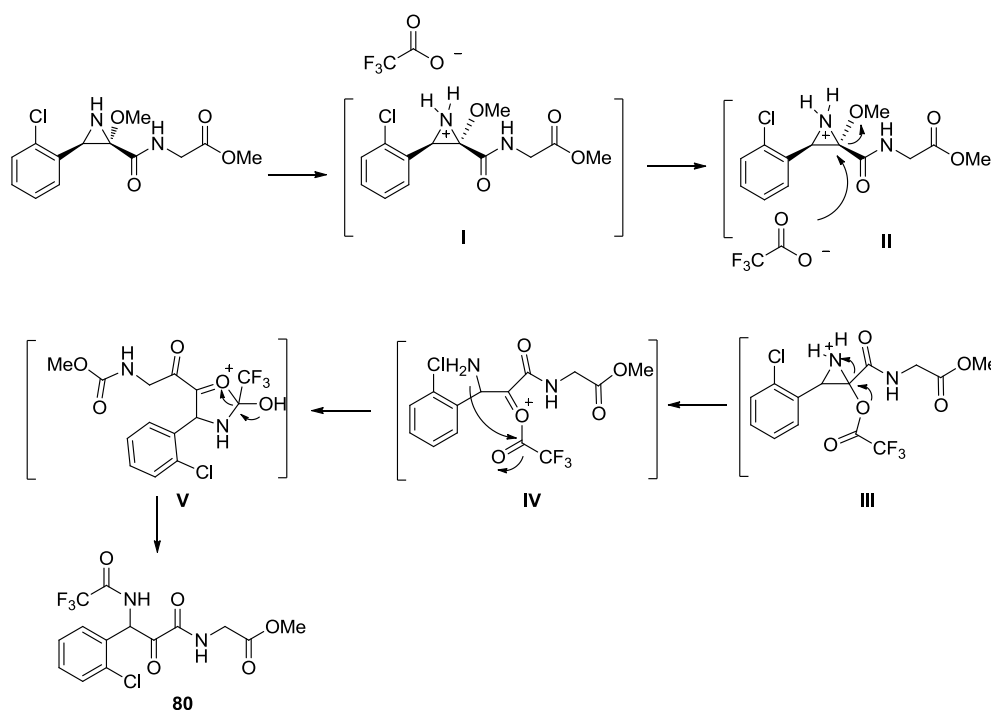
Figura 6.2

Desplazamiento de $^{13}\text{C}$	HMQC	HMBC	Asignación
190.4		H-1	C-2
170.5		H-8	C-6
167.5		H-5	C-3
159.4			C-20
154.4		OMe y H-15	C-14
151.6		OMe, H-1 y H-13	C-17
122.2		H-1	C-12
117.7	H-13	H-1	C-13
116.3	H-16		C-16
113.0	H-15		C-15
57.0	H-1		C-1
56.5			OMe
56.2			OMe
43.1	H-5		C-5
39.8	H-8	H-9 y H10	C-8
32.0	H-9	H-8, H-10 y H-11	C-9
20.5	H-10	H-8, H-9 y H-11	C-10
14.2	H-11	H-9 y H-10	C-11

Tabla 6.2

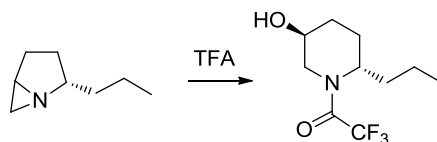
#### 6.4.1.2 Propuesta de mecanismo de la reacción

El mecanismo de reacción que proponemos empieza por la formación del catión aziridinio, que por posterior adición del trifluoroacetato I conduce al trifluorooxiacetilderivado. Éste por apertura del anillo y posterior ataque del grupo amino al carbono carbonílico del agrupamiento trifluoroacetiloxi conduce al intermedio cíclico V, que finalmente sufre un nuevo proceso de apertura de anillo para obtener la 3-trifluoroacetilamino-2-oxoamida **80** (esquema 6.12).



Esquema 6.12

Un mecanismo similar de transacilación intramolecular está descrito en la literatura por algunos autores, en la adición de ácidos carboxílicos a 2*H*-azirinas, para obtener amidas *N*-sustituidas.<sup>177</sup> Más recientemente este mismo mecanismo se propuso para la obtención de anillos de piperidina sustituida, a partir de aziridinas fusionadas a través de un proceso en el que se describe, de forma análoga, una transacilación intramolecular con apertura y expansión de anillo (esquema 6.13).<sup>178</sup>



Esquema 6.13

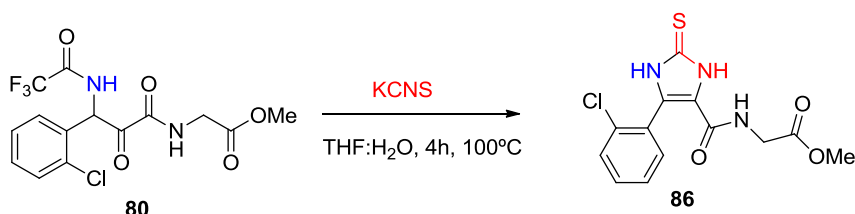
<sup>177</sup> a) S. Sato, H. Kato, M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2938; b) D. St. C. Black, J. E. Doyle, *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 2313; c) L. Ghosez, F. Sainte, M. Rivera, C. Bernard-Henriet, V. Gouverneur, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1986**, *105*, 456.

<sup>178</sup> K.E. Harding, S.R. Burks, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 40.

#### 6.4.1.4. Aplicación sintética de los 3-amino-2-oxoamidas, para la construcción del esqueleto de imidazol-2-tiona

Un ejemplo del interés de estas 3-amino-2-oxoamidas como compuestos polifuncionalizados para la preparación de una siguiente generación de compuestos es la síntesis de imidazotioles que describimos a continuación. Este tipo de compuestos tiene interés biológico, sobre todo, por sus propiedades citotóxicas, pero también han mostrado actividad antiartrítica,<sup>179</sup> antituberculosa<sup>180</sup> y antiviral.<sup>181</sup>

En el esquema 6.14 se muestra la síntesis del imidazotiol **86** por tratamiento de **80** con isotiocianato potásico en una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O.



Esquema 6.14

#### 6.4.2 Síntesis de compuestos de naturaleza 1-hidroxi-2-oxoamida y 1,2,3-tricarbonílicos

El poder como agentes electrófilos de los compuestos 1,2,3-tricarbonílicos (denominados como compuestos tricarbonílicos vecinales, *vicinal tricarbonyl VTC*) ha sido ampliamente empleado en la síntesis de una gran variedad de sistemas heterocíclicos,<sup>182</sup> así como en la síntesis de productos naturales, tales como el antibiótico PS-5 y análogos,<sup>183</sup> la biciclomicina<sup>184</sup> y de papaveraldina<sup>185</sup>

<sup>179</sup> P. E. Bender, D. T. Hill, P. H. Offen, K. Razgaitis, P. Lavanchy, O. D. Stringer, B. M. Sutton, D. E. Griswold, M. J. DiMartino, D. T. Walz, I. Lantos, C. B. Ladd, *C. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1169.

<sup>180</sup> P. Gupta, S. Hameed, R. Jain, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 805.

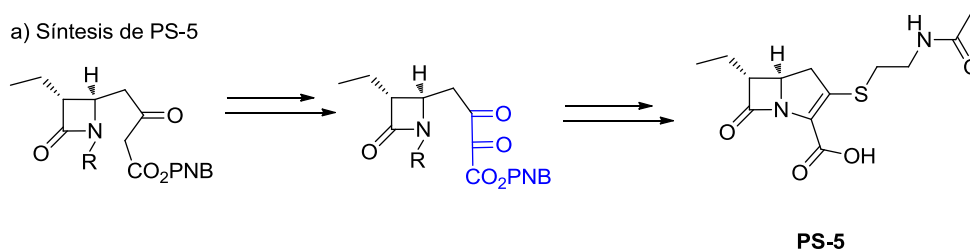
<sup>181</sup> T. W. Moore, K. Sana, D. Yan, S. A. Krumm, P. Thepchatrri, J. P. Snyder, J. Marengo, R. F. Arrendale, A. J. Prussia, M. G. Natchus, D. C. Liotta, R. K. Plemper, A. Sun, *Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 762.

<sup>182</sup> a) V. Nair, A. Deepthi, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2037; b) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, D. Catterick, G. J. Pritchard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 668; c) H. H. Wasserman, *J. Parr, Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 687.

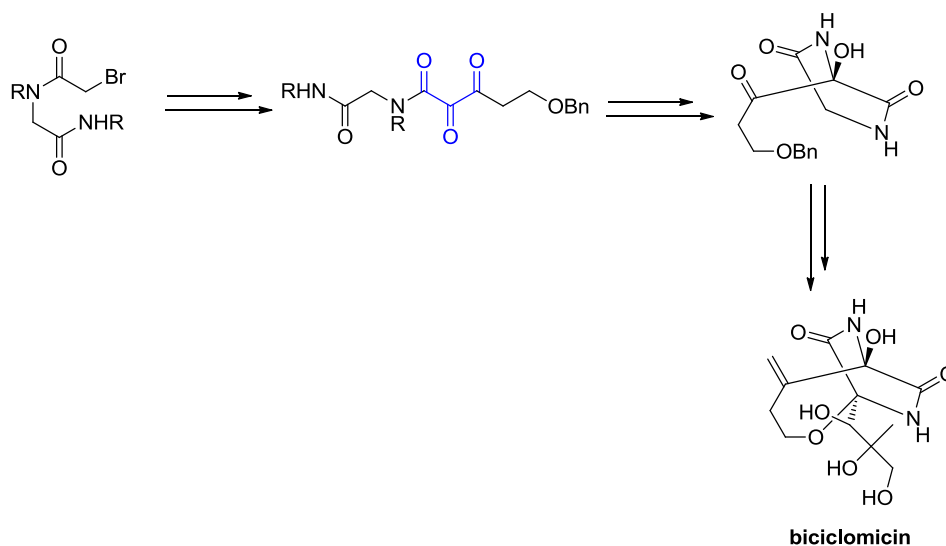
<sup>183</sup> a) N. R. Williamson, P. C. Fineran, T. Gristwood, S. R. Chawrai, F. J. Leeper, G. P. Salmond, *Future Microbiol.* **2007**, *6*, 605; b) J. W. Bennett, R. Bentley, *Adv. Appl. Microbiol.* **2000**, *47*, 1; c) H. H. Wasserman, G. -H. Huo, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 7131; d) H. H. J. Parr, C. M. Baldino, *Curr. Opinion Drugs Discovery Dev.* **2006**, *6*, 670;

(figura 6.3). Esta versatilidad como especie trielectrófila, ha convertido el fragmento 1,2,3 tricarbónico en un magnífico compuesto para la construcción de librerías de compuestos, dentro del campo de la química combinatoria.<sup>186</sup> Desde la primera síntesis de la difenil-tricetona descrita por Neufville y V. Pechmann en 1890, se han descrito numerosos métodos para la obtención de este fragmento, sin embargo, la mayoría de las metodologías sintéticas empleadas parten de compuestos  $\beta$ -dicarbonilos.<sup>187</sup>

a) Síntesis de PS-5



b) Síntesis de biclomicin



e) H. Wasserman, W.T. Han, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3747; f) T. Kametani, T. Honda, A. Nakayama, Y. Sasaki, T. Mochizuki, K. A. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2228.

<sup>184</sup> a) M. Yamaura, T. Suzuki, H. Hashimoto, J. Yoshimura, C. Shin, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 2812; b) H. Wasserman, H. Rotello, G. B. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5419.

<sup>185</sup> H. Wasserman, H. Amici, R. Frechette, J. H. Van Duzer, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 869.

<sup>186</sup> H. H Wasserman, J. Parr, J. Baldino, *Curr. Op. in Drug Discov. & Dev.* **2006**, 9, 670.

<sup>187</sup> M. B. Rubin, R. Gleiter, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1121.

## c) Síntesis de Papaveraldina

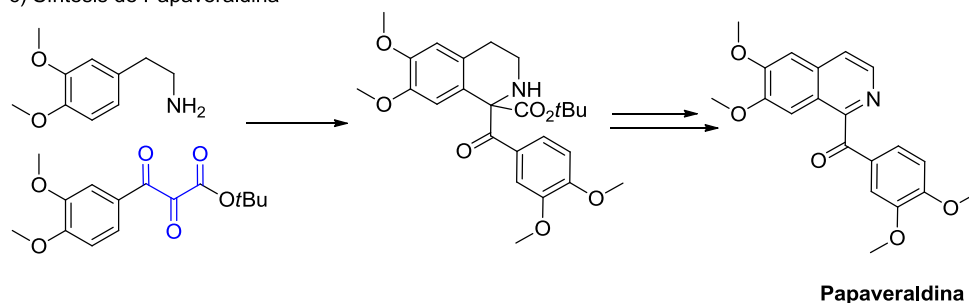
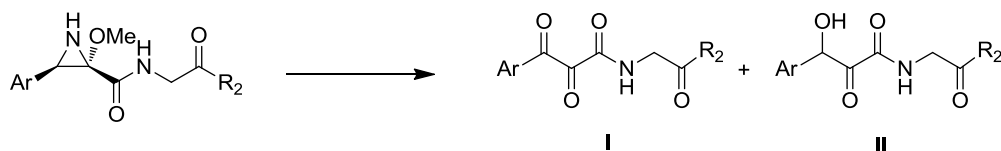


Figura 6.3

Ante estos antecedentes, movidos por los resultados anteriormente descritos y en busca de las condiciones que nos permitieran invertir la regioselección en la apertura del anillo, decidimos explorar la hidrólisis de las aziridinas con ácido perclórico. Su empleo en la hidrólisis de aziridinas no activadas ya había sido descrito por el grupo de P. Somfai, para la obtención de hidroxiaminas.<sup>188</sup>

Cuando la mezcla de la aziridina **63** y con un equivalente de ácido perclórico THF/H<sub>2</sub>O al 70% se calentó durante cuatro horas a 50 °C se obtuvo el compuesto **87** con un 67% de rendimiento (Tabla 6.3, entrada 1). El análisis estructural del compuesto obtenido, nos permitió constatar que no solo se había producido la hidrólisis del anillo de aziridina, sino que además el hidroxido derivado esperado se había oxidado en las condiciones de reacción, obteniendo el compuesto **87** en un solo paso. Movidos por el resultado de esta reacción decidimos explorar la compatibilidad de los distintos sustituyentes en el anillo, así como la presencia del éster metílico en el compuesto **65** bajo las mismas condiciones de reacción. Cuando el compuesto **65** se hizo reaccionar en estas condiciones se obtuvo el tricarbonilo **88** con un 71% de rendimiento. (Tabla 6.3, entrada 2). Cuando el 2,5-dimetoxiderivado **59**, fue sometido a las mismas condiciones dio lugar a una mezcla del hidroxiderivado **89** y su producto de oxidación **90** en una proporción 5/1. Sin embargo el empleo de dos equivalentes de ácido perclórico en la reacción rindió el compuesto **90** como único producto de reacción con un buen rendimiento (tabla 6.3, entradas 3 y 4).

<sup>188</sup> a) B. Olofsson, U. Khamrai, P. Somfai, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4087; b) B. Olofsson, P. Somfai. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8574.



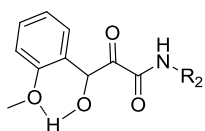
Entrada	Compuesto de partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Compuesto	%Rto.I/II
1	63	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHBu	87	67 <sup>a</sup>
2	65	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	88	71 <sup>a</sup>
3	59	2,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NHBu	89	13/52 <sup>a</sup>
4	59	2,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NHBu	90	64 <sup>b</sup>
5	56	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHBu	91	-

a) La reacción fue realizada con un equivalente de ácido perclórico. b) La reacción fue realizada con dos equivalentes de ácido perclórico

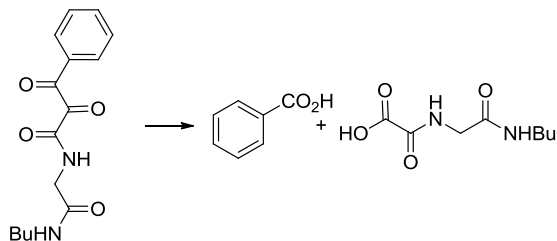
Tabla 6.3

La obtención del compuesto **89** se puede explicar por la mayor estabilidad del grupo hidroxilo frente a la oxidación, por formación de un enlace de tipo puente de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo y el metoxilo de la posición dos del anillo aromático (Esquema 6.15 a). Sorprendentemente cuando la reacción se realizó sobre el compuesto **56** que no contiene ningún sustituyente sobre el anillo aromático, se obtuvo una mezcla compleja, en la que sólo se pudo identificar la presencia de ácido benzoico. Un resultado similar está descrito en la literatura por C. J. Schofield, en el que la ruptura del enlace CO-CO conduce a un ácido benzoico y al N-oxalilderivado. (Esquema 6.15 b).

a) Estabilización por puente de hidrógeno del compuesto 77.



b) Ruptura del enlace CO-CO



Esquema 6.15

### 6.4.3.1 Determinación estructural de los compuestos tricarbonílicos

La determinación de la estructura de los compuestos tricarbonílicos se realizó sobre el compuesto **87** con la ayuda de distintos experimentos de RMN. En la tabla 5.4, se recogen las correlaciones protón-carbono encontradas, así como las asignaciones (la numeración otorgada a cada átomo no corresponde con las normas de numeración IUPAC y se ha empleado con el fin de favorecer la identificación de cada señal). Es de destacar que, pese a la facilidad que poseen este tipo de compuestos para encontrarse en equilibrio con su forma hidratada, en nuestro caso en ningún momento se han encontrado indicios de la presencia de esta especie.<sup>189</sup>

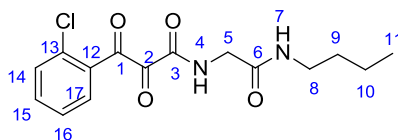


Figura 6.4

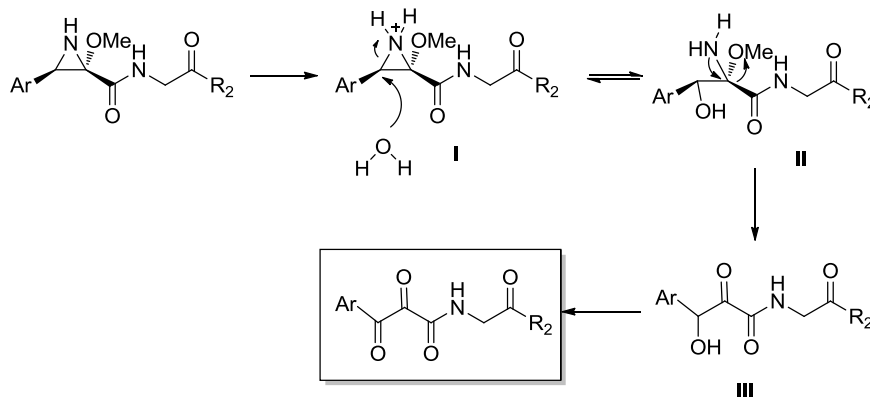
Desplazamiento de <sup>13</sup> C	HMQC	HMBC	Asignacion
193.1			C-2
185.9			C-1
167.3		H-5	C-6
159.3			C-3
155.8			C-13
154.7			C-16
125.3	H-15		C-15
123.1			C-12
114.5	H-14		C-14
111.0	H-17		C-17
56.9	OMe		OMe
56.0	OMe		OMe
42.6	H-5		C-5
39.6	H-8		C-8
31.5	H-9	H-11 y H-10	C-9
20.1	H-10	H-11	C-10
13.8	H-11		C-11

Tabla 6.4

<sup>189</sup> M. Yonekawa, Y. Furushi, Y. Sei, T. Takata, T. Endo, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4076.

### 6.4.3.2 Propuesta del mecanismo de reacción

En el mecanismo que proponemos, en primer lugar se da la coordinación del ácido perclórico con el N de la aziridina, formándose el catión aziridinio. Por posterior ataque nucleófilo regioselectivo de una molécula de agua en la posición bencílica, se produce la apertura del anillo formando el intermedio II. La hidrólisis de II conduciría a III, que por oxidación del alcohol bencílico daría lugar al compuesto tricarbónico. Como ya hemos comentado, la formación del hidroxiderivado III, ha sido confirmada ya que el hidroxiderivado **89** ha podido ser aislado y caracterizado. Aunque resultó inestable ya que su exposición al aire, al cabo de unos días condujo al compuesto tricarbónico.



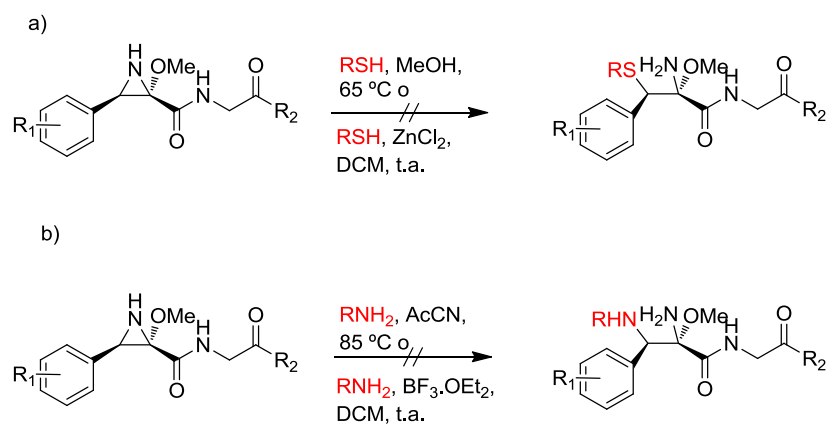
Esquema 6.16

### 6.4.3. Estudio de la reactividad de las aziridinas frente a heteronucleófilos de azufre y nitrógeno.

Se hicieron distintos intentos de apertura de la aziridina con diferentes nucleófilos (tioles, alcoholes y aminas), activando la aziridina con distintos ácidos de Lewis ( $\text{ZnCl}_2$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), por protonación con ácidos próticos ( $p\text{TsOH}$  y  $\text{HCl}$ ) o en condiciones térmicas. En la mayoría de los casos obtuvimos producto de partida o una mezcla compleja en la que no pudimos identificar ningún producto de reacción.

En el estudio con tioles como especie nucleófila, en primer lugar se ensayaron condiciones, en las que el anillo de aziridina no era activado, conduciendo en todos los casos al producto de partida. El empleo de cloruro de zinc como ácido de Lewis, para activar la electrofilia del anillo de aziridina condujo de igual modo al producto de partida (Esquema 6.17a). De igual manera cuando se empleó etilamina como ejemplo de N-nucleófilo no se observó reacción. Se probaron diferentes condiciones sin activantes o empleando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como ácido de Lewis

a temperatura ambiente y calentando a reflujo, en la que se obtuvo una mezcla compleja de compuestos (Esquema 6.17b).



Esquema 6.17



**7. Síntesis y estudio de la actividad biológica como agentes antituberculosos de derivados de pirazinas, quinoxalinas y 1,4-di-*N*-óxido de quinoxalinas.**



## 7.1 INTRODUCCIÓN

La pirazina es uno de los compuestos heterocíclicos de 6 eslabones de mayor importancia desde el punto de vista de la química médica en asociación con otros tales como imidazol, pirrol, piridinas, etc. Se encuentra presente en numerosos compuestos de origen natural o sintético que han mostrado diversas actividades biológicas, como: antibiótica, antitumoral, anticonvulsivante, diurética y antituberculosa.<sup>190</sup> Buen ejemplo de ello, es el amplio número de patentes presentadas sobre derivados de pirazinas con distintas actividades biológicas en los últimos años.<sup>191</sup> Por otro lado, las quinoxalinas han recibido una especial atención debido a la gran variedad de actividades biológicas que muestran muchos de sus derivados, tales como: antiviral,<sup>192</sup> antibacteriana,<sup>193</sup> antifúngica<sup>194</sup> y antidepresiva.<sup>195</sup> Además, los 1,4 di-N-óxidos de quinoxalinas, también han mostrado un amplio espectro de propiedades biológicas:

---

<sup>190</sup> a) P. B. Miniyar, P. R. Murumkar, P. S. Patil; M. A. Barmade, K. G. Bothara, *Mini Rev Med Chem.* **2013**, *13*, 1607; b) A. Bruce, Ellsworth, Y. Wang, Y. Zhu, A. Pendri, S. W. Gerritz, C. Sun, K. E. Carlson, L. Kang, R. A. Baska, Y. Yang, Q. Huang, N. T. Burford, M. J. Cullen, S. Johnghar, K. Behnia, M. A. Pelleymounter, W. N. Washburn, W. R. Ewing. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3978 c) Y. L. Janin, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2479.

<sup>191</sup> S. B. Ferreira, C. R. Kaiser, *Expet. Opin. Ther. Pat.* **2012**, *22*, 1033.

<sup>192</sup> M. Loriga, S. Piras, P. Sanna, G. Paglietti, *G. Farmaco.* **1997**, *52*, 157

<sup>193</sup> L. E. Seitz, W. J. Suling, R. C. J. Reynolds, *Med. Chem.* **2002**, *45*, 5604.

<sup>194</sup> X. Hui, J. Desrivot, C. Bories, P. M. Loiseau, X. Franck, X.; R. Hocquemiller, B. Figadere, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 815.

<sup>195</sup> R. Sarges, H. R. Howard, R. G. Browne, L. A. Lebel, P. A. Seymour, B. K. Koe, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2240

antitumoral,<sup>196</sup> anti-Tripanosoma,<sup>197</sup> antibacteriana,<sup>198</sup> antifúngica y antiviral, seguramente asociadas a su capacidad para generar radicales libres.<sup>199</sup>

El amplio abanico de posibilidades ofrecido por estas estructuras, desde el punto de vista terapéutico, ha despertado el interés de numerosos grupos de investigación en el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas para la obtención de forma sencilla y versátil de dichos esqueletos, con el fin de identificar nuevas cabezas de serie que permitan el desarrollo de nuevos fármacos en las distintas áreas terapéuticas.

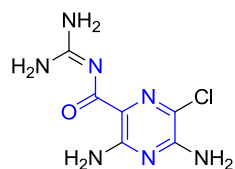
---

<sup>196</sup> M. K. Amin, M. M. F. Ismail, E. Noaman, D. H. Solimanb, Y. A. Ammar, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6917; b) B. Ganley, G. Chowdhury, J. Bhansali, J. S. Daniels, K. S. Gates, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2395.

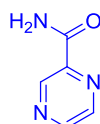
<sup>197</sup> a) A. Gerpe, L. Boiani, P. Hernández, M. Sortino, S. Zacchino. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2154. b) C. Urquiola, M. Vieites, G. Aguirre, A. Marin, B. Solano, G. Arrambide, P. Noblia, M. L. Lavaggi, M. H. Torre, M. Gonzalez, A. Monge, D. Gambino, H. Cerecetto, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5503.

<sup>198</sup> E. Moreno, S. Ancizu, S. Pérez-Silanes, E. Torres, I. Aldana, A. Monge, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4418.

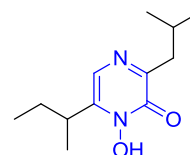
<sup>199</sup> L. M Lima, E. J. Barreiro, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*; 23.



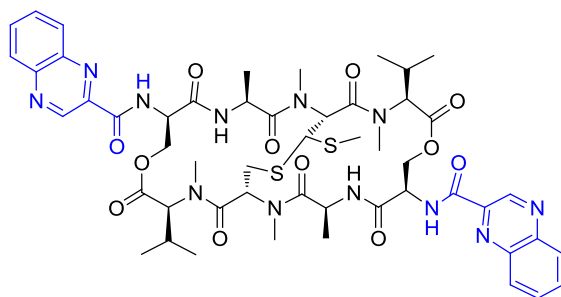
**Amilorida**  
Farmaco diurético



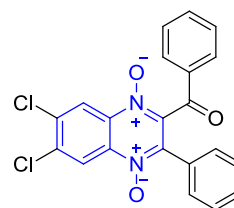
**Pirazinamida**  
Antibiótico antituberculoso



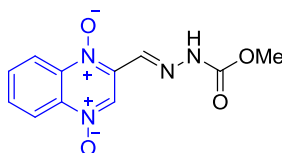
**Ácido Aspergílico**  
Antibiótico, antifúngico



**Echinomicina A**  
Pose actividad biológica como antibacteriano,  
antitumoral y antiviral



Potente agente citotóxico



**Carbadox**  
Antibiótico de uso veterinario

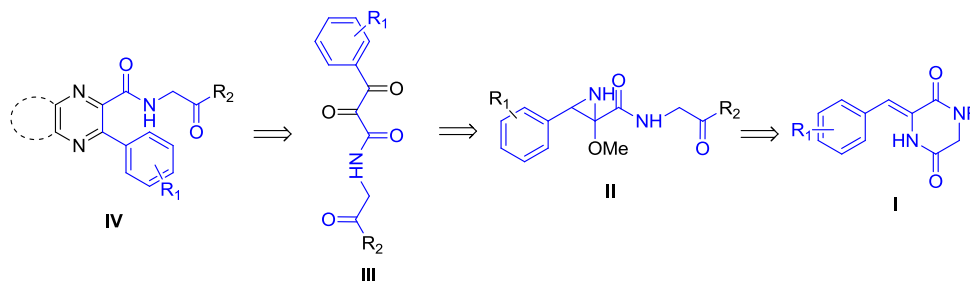
Figura 7.1

## 7.2 OBJETIVOS

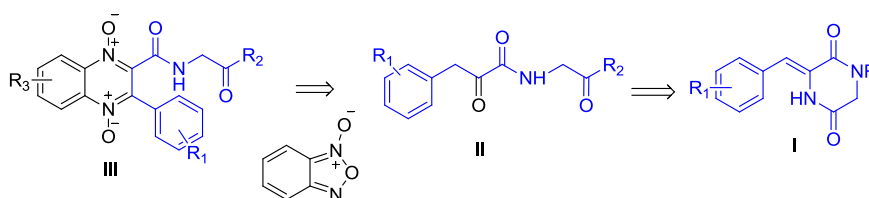
Dentro de nuestro objetivo inicial de obtener diversidad estructural a partir de las 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas, mediante procesos sencillos y secuencias sintéticas cortas, decidimos afrontar la síntesis de derivados de pirazinas, quinoxalinas y de los 1,4-di-N-óxidos de quinoxalinas. Para ello diseñamos la secuencia retrosintética propuesta en el esquema 7.1 a, donde los esqueletos de pirazina y quinoxalina (IV), con un resto peptídico en la posición 2 y un anillo aromático en la posición 3 podrían sintetizarse por condensación de etileno diaminas o 1,2-fenileno diaminas, respectivamente, con los compuestos III. La síntesis de las 2,3-dioxoamidas (III) ha sido descrita en el capítulo 6 a partir de las de aziridinas II, cuya obtención se realiza por apertura selectiva de las ArDKPs.

Por otro lado, los 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalinas, se obtienen mediante el empleo de *N*-óxidos de benzofurazanos y los compuestos **II**, mediante la reacción de Beirut modificada. Los compuestos **II** se obtienen por alcoholisis de las ArDKPs **I**, como hemos descrito anteriormente (esquema 7.1 b). La reacción de Beirut, se emplea en la síntesis de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalinas,<sup>200</sup> por reacción de los *N*-óxidos de benzofurazanos y compuestos 1,3-dicarbonílicos, sin embargo hasta donde nosotros sabemos no existen antecedentes del empleo de 3-arilmetilpiruvilamino ésteres.

a) Síntesis de Pirazinas y quinoxalinas.



b) Síntesis de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalinas.

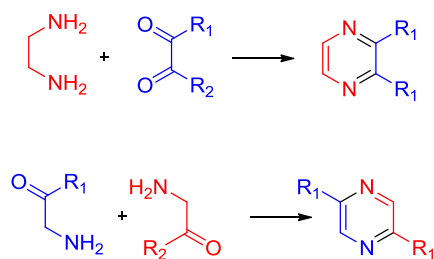


Esquema 7.1

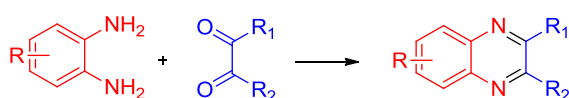
## 7.3 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE PIRAZINA Y QUINOXALINA

### 7.3.1 Antecedentes sintéticos

Las dos maneras más comunes de síntesis de pirazinas son por la autocondensación de  $\alpha$ -aminocetonas<sup>201</sup> o por la condensación de 1,2-dicarbonilos con 1,2-diaminas<sup>202</sup> seguida de la correspondiente oxidación de las dihidropirazinas obtenidas (Esquema 7.2).



El principal método de síntesis<sup>203</sup> de quinoxalinas consiste en la condensación de un 1,2-fenilendiamina con una unidad estructural que contenga dos carbonos electrófilos, generalmente un dicarbonilo, como se muestra en el esquema 7.3. Esta síntesis también se puede llevar a cabo en microondas focalizado.<sup>204</sup>



### 7.3.2 Pirazinamida

Es uno de los fármacos más utilizados contra la tuberculosis, pero a lo largo de los años se han desarrollado múltiples resistencias, por ello se han llevado a cabo numerosas variaciones estructurales en su esqueleto para la valoración de su actividad biológica. Las variaciones se han realizado en la cadena lateral de la

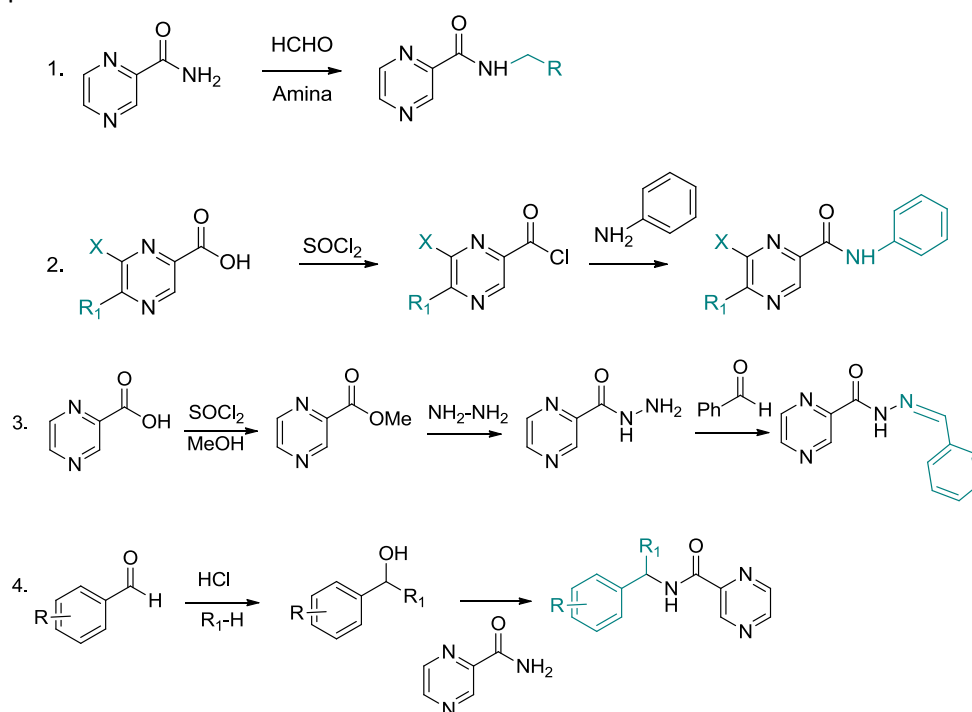
<sup>201</sup> H. Iida, K. Hayashida, M. Yameda, K. Takahashi, K. Yamada, *Synth. Commun.* **1973**, *3*, 225.

<sup>202</sup> N. Sato, *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, *15*, 665.

<sup>203</sup> D.F. Saifina, V.A. Mamedov, *Russian Chemical Reviews*, **2010**, *79*, 351.

<sup>204</sup> D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, R. R. Rodriguez, B. K. Banik, *Molecules* **2010**, *15*, 4207.

amida, pero también se han introducido diferentes sustituyentes en el anillo aromático de la pirazinamida (esquema 7.4). En la mayoría de los casos los compuestos resultaron activos incluso en cepas de *M. tuberculosis* resistentes a pirazinamida.<sup>205</sup>



Esquema 7.4

Nosotros aportamos como novedad estructural una cadena peptídica que incluye la amida y un nuevo anillo aromático en la posición en  $\alpha$  que puede llevar diferentes sustituyentes (Figura 7.2).

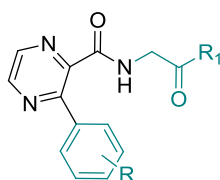
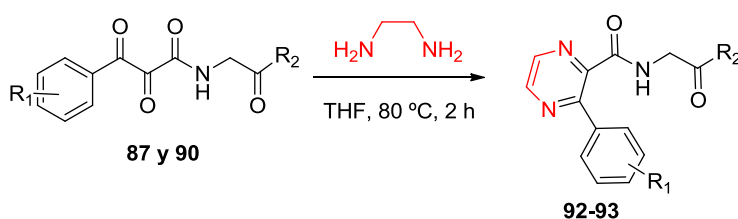


Figura 7.2

<sup>205</sup> V. Judge, B. Narasimhan, M. Ahuja, *Hygeia.J.D.Med.*, **2012**, 4, 1.

### 7.3.3 Resultados

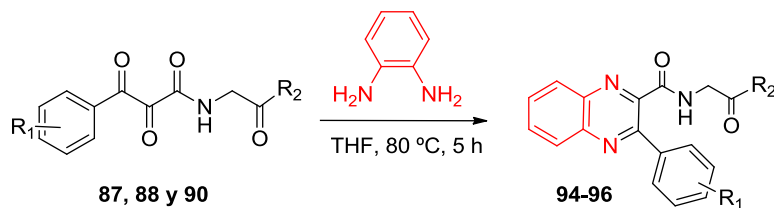
Hemos obtenido análogos de pirazinamida por un método de doble adición nucleófila con etilendiaminas y los compuestos tricarbonílicos, calentando a 80 °C durante dos horas en THF. Los resultados se reflejan en la tabla 7.1



Producto de partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Compuesto	Rto., %
<b>87</b>	2-Cl	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	<b>92</b>	64
<b>90</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	<b>93</b>	67

Tabla 7.1

Las mismas condiciones se han utilizado para la síntesis de análogos de quinoxalina. En este caso el dinucleófilo empleado es la 1,2-fenilenediamina. Los resultados se reflejan en la tabla 7.2.



Producto de partida	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Compuesto	Rto., %
<b>88</b>	2-Cl	-OMe	<b>94</b>	61 %
<b>87</b>	2-Cl	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	<b>95</b>	74 %
<b>90</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	HN-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	<b>96</b>	74 %

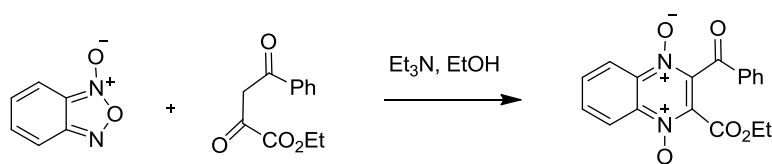
Tabla 7.2

## 7.4 SÍNTESIS DE 1,4-DI-*N*-ÓXIDOS DE QUINOXALINA

Ya en 1948 Iland sugirió que algunos derivados de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina podían tener actividad antituberculosa por su parecido con la vitamina K.<sup>206</sup> Basándose en este hecho el grupo de A. Monge ha demostrado que algunos derivados de las 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina tienen una actividad prometedora contra la tuberculosis tanto in vitro como in vivo.<sup>207</sup> Debido a esto estudiamos su síntesis a partir de los arilmetilpiruvilamino ésteres.

### 7.4.1 Antecedentes de la síntesis de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina

1. La reacción de Beirut. Se describió por primera vez en 1966 por Issidorides y Haddadin en Beirut.<sup>208</sup> Consiste en la reacción entre el *N*-óxido de benzofurazano y  $\alpha,\gamma$ -dioxoésteres en presencia de una amina terciaria como base (generalmente Et<sub>3</sub>N) y etanol como disolvente (Esquema 7.5).



Esquema 7.5

Desde que se describió por primera vez esta reacción han aparecido en la literatura muchas publicaciones con variaciones en la síntesis, sobre todo en la base empleada.<sup>209</sup>

El mecanismo de reacción comienza con la desprotonación del  $\alpha,\gamma$ -dioxoéster. El enolato producido ataca al nitrógeno del *N*-óxido del benzofurazano, formando así un heterociclo. La adición nucleófila del anión nitrógeno al carbonilo en  $\alpha$  grupo ester forma el derivado 11-oxa-1,8-diazatriciclo[6.2.1.0]undeca-2,4,6-trieno. El aducto evoluciona al derivado de la dihidroquinoxalina, que recupera la aromaticidad por deshidratación como se muestra en el esquema 7.6.<sup>210</sup>

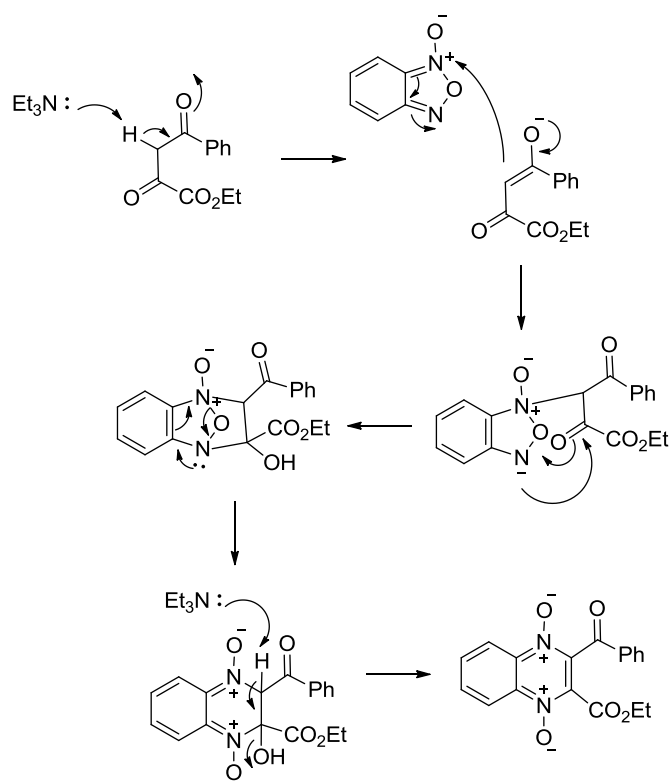
<sup>206</sup> C.N. Iland, *Nature*, **1948**, *161*, 1010.

<sup>207</sup> a) B. Zarranz, A. Jaso, I. Aldana, A. Monge, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 2149, b) A. Jaso, B. Zarranz, I. Aldana, A. Monge, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 791.

<sup>208</sup> C. H. Issidorides, M. J. Haddadin, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4067.

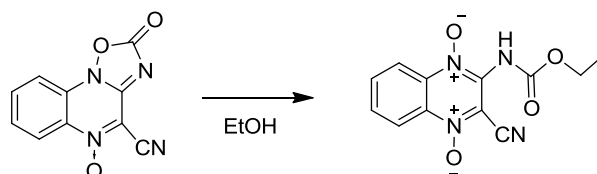
<sup>209</sup> Y. Xu, F. Wu, Z. Yao, M. Zhang, S. Jiang, *Molecules* **2011**, *16*, 6894.

<sup>210</sup> J.L. Lee, *Name Reactions*, Springer, Heidelberg, **2006**, pg. 43.



Esquema 7.6. Mecanismo de la reacción de Beirut

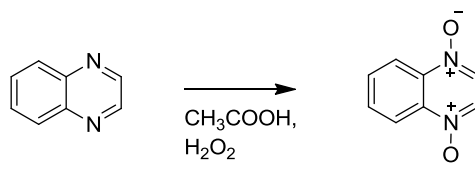
2. Conversión de [1,2,4]Oxadiazolo[2,3-a]quinoxalinas en 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina. La limitación de este método es que los productos de partida no se obtienen fácilmente (Esquema 7.7).<sup>211</sup>



Esquema 7.7

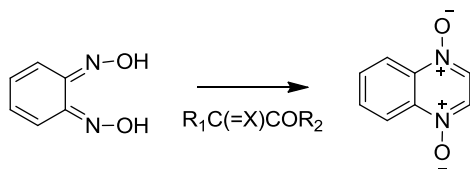
<sup>211</sup> F.J. Martínez-Crespo, J.A. Palop, Y. Sinz, S. Narro, V. Senador, M. González, A. López de Ceráin, A. Monge, E. Hamilton, A.J. Barker, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, *33*, 1671.

3. Oxidación del anillo de quinoxalina con diferentes perácidos (Esquema 7.8). El más usado es peróxido de hidrógeno acuoso en ácido acético.<sup>212</sup>



Esquema 7.8

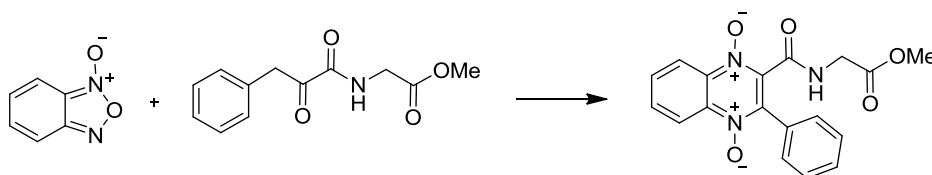
4. Obtención a partir de *o*-Benzoquinon-dioximas (Esquema 7.9).<sup>213</sup>



Esquema 7.9

#### 7.4.2 Resultados

La ruta sintética que proponemos para la obtención de derivados de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina consiste en la reacción de Beirut modificada, utilizando como productos de partida los arilmetilpiruvilamino ésteres en vez de  $\alpha,\gamma$ -dioxoésteres. (Esquema 7.10).



Esquema 7.10

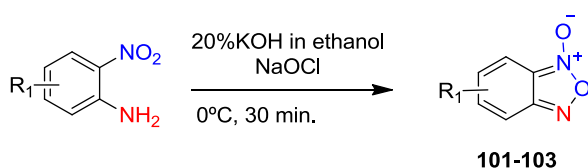
Para poder llevar a cabo la reacción sintetizamos todos los productos de partida. Los *N*-óxidos de benzofurazano (**101-103**) se obtuvieron siguiendo el procedimiento ya descrito en la bibliografía<sup>214</sup> y los arilmetilpiruvilamino ésteres

<sup>212</sup> W.E. Hahn, Z. Kedzierska, B. Muszkiet, *Lodz. Tow. Nauk. Pr Wydz. 3 Acta Chim.*, **1970**, 15, 77.

<sup>213</sup> E. Abushanab, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 4279.

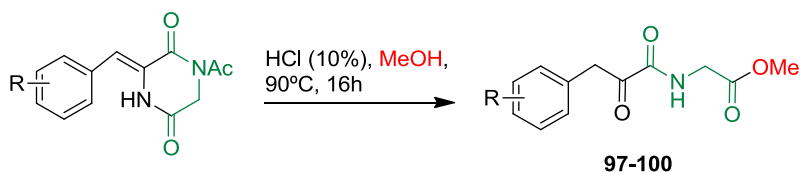
<sup>214</sup> T. A. Shoker, K. I. Ghattass, J. C. Fettinger, M. J. Kurth, M. J. Haddadin, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3704.

(97-100) según nuestro procedimiento de apertura de anillo de DKP en medio ácido.<sup>215</sup>



Compuesto	R <sub>1</sub>	Rto., %
<b>101</b>	H	68%
<b>102</b>	4-OMe	76%
<b>103</b>	4-CF <sub>3</sub>	65%

Tabla 7.3



Producto de partida	R	Compuesto	Rendimiento
<b>8</b>	H	<b>97</b>	71%
<b>12</b>	3-OMe	<b>98</b>	40%
<b>13</b>	3-Cl	<b>99</b>	50%
<b>15</b>	4-CF <sub>3</sub>	<b>100</b>	68%

Tabla 7.4

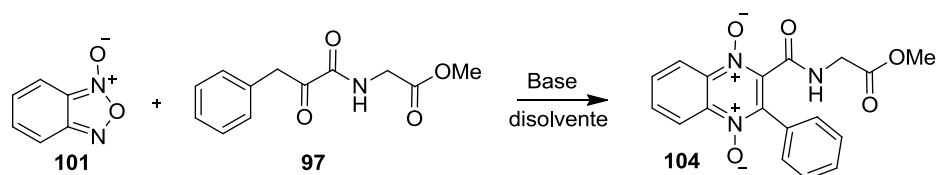
Una vez sintetizados los productos de partida se llevó a cabo el estudio de las condiciones de reacción, probando diferentes bases, disolventes y tiempos de reacción (Tabla 7.5). Como primera base se probó Et<sub>3</sub>N, base más empleada de la reacción de Beirut y se obtuvo un rendimiento moderado después de 24 h (entrada 1, Tabla 7.5). Cuando se empleó carbonato potásico como base,<sup>216</sup> la reacción dio peor rendimiento (entrada 2, Tabla 7.5).

Las mejores condiciones de reacción fueron el empleo de 1.2 eq de KOH en THF a temperatura ambiente y durante 10 min (entrada 4, Tabla 7.5). Cuando se

<sup>215</sup> González, J. F.; De la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6711.

<sup>216</sup> E. Vicente, L. M. Lima, E. Bongard, S. Charnaud, R. Villar, B. Solano, A. Burguete, S. Perez-Silanes, I. Aldana, L. Vivas, A. Monge, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1903.

prolongó el tiempo de reacción en estas mismas condiciones, observamos una disminución del rendimiento debido a la aparición de productos de degradación (entrada 3, Tabla 7.5).

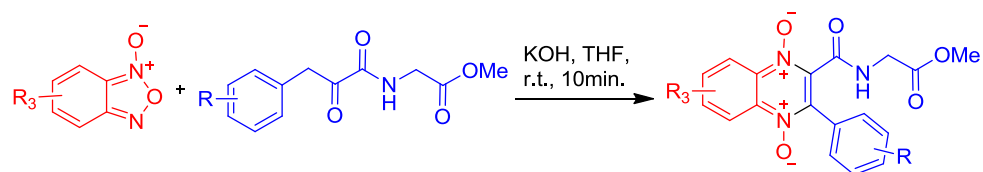


	Base (eq)	Tiempo	Disolvente	Rto., %
1	Et <sub>3</sub> N	24 h	DCM	58%
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2 h	THF	36%
3	KOH	30 min	THF	67%
4	KOH	10 min	THF	95%

Tabla 7.5

Optimizadas las condiciones de reacción estudiamos el alcance de la misma, utilizando diferentes *N*-óxidos de benzofurazano (**101-103**) y los arilmetilpiruvilamino ésteres **97-100**.

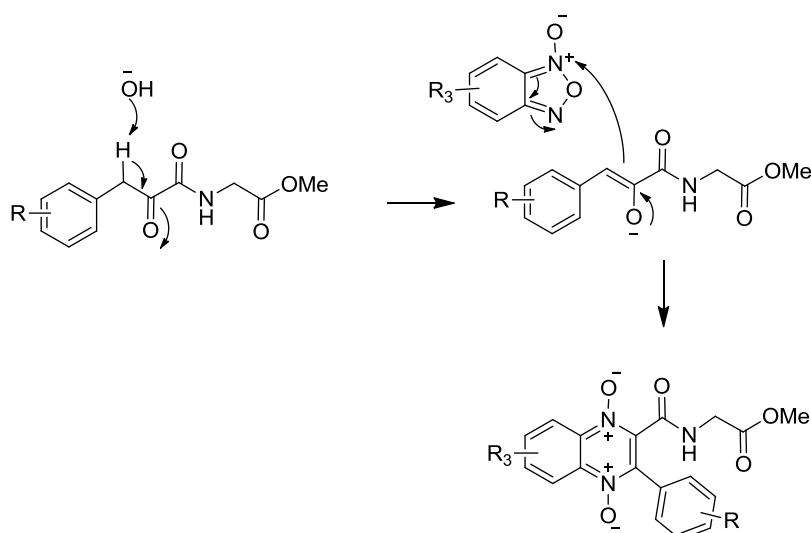
Hemos obtenido una serie de derivados de 1,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina (**104-109**) con diferentes sustituyentes en el anillo aromático de la quinoxalina (-OMe y -CF<sub>3</sub>) y en el arilo de la posición 3 (-Cl, -CF<sub>3</sub> y -OMe). Los resultados se reflejan en la tabla 7.6.



Compuesto de partida	<i>N</i> -óxido de Benzofurazano	R	R <sub>3</sub>	Compuesto	Rto., %
97	101	H	H	104	82%
98	101	3-OMe	H	105	95%
100	101	4-CF <sub>3</sub>	H	106	78%
99	102	3-Cl	4-OMe	107	79%
100	102	4-CF <sub>3</sub>	4-OMe	108	72%
97	103	H	4-CF <sub>3</sub>	109	40%

Tabla 7.6

El mecanismo propuesto contiene pequeñas modificaciones respecto al mecanismo original de la reacción de Beirut ya que comienza con la desprotonación de la posición bencílica en los arilmetilpiruvilamino ésteres de partida en vez de la desprotonación en el 1,3 dicarbonilo habitual. El enolato formado ataca al nitrógeno del N-óxido del benzofurazano (Esquema 7.11) y continúa como el mecanismo indicado en el esquema 7.6.



Esquema 7.11

## 7.5 RESULTADOS DE ACTIVIDAD

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Según la OMS en 2011 hubo 8,7 millones de nuevos casos y causó 1,4 millones de muertes.<sup>217</sup> Estos porcentajes se elevan cuando se trata de tuberculosis coinfectada por HIV.<sup>218</sup>

El tratamiento que existe en la actualidad consiste en la administración de una combinación de fármacos de elección, para así evitar la aparición de resistencias. Los cuatro fármacos de primera línea son la rifampicina, isoniazida, etambutol o pirazinamida (Figura 7.3).<sup>219</sup> Cuando aparecen resistencias a estos fármacos (tuberculosis multiresistente) existe un tratamiento de segunda elección:

<sup>217</sup> WHO, Global Tuberculosis Report, **2012**.

<sup>218</sup> P. Nunn, B. Williams, K. Floyd, C. Dye, G. Elzinga, M. Ravigliione, *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 819.

<sup>219</sup> Janin, Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2479.

capramicina, kanamicina o levofloxacin. Es un tratamiento más largo, más tóxico y más caro.<sup>220</sup>

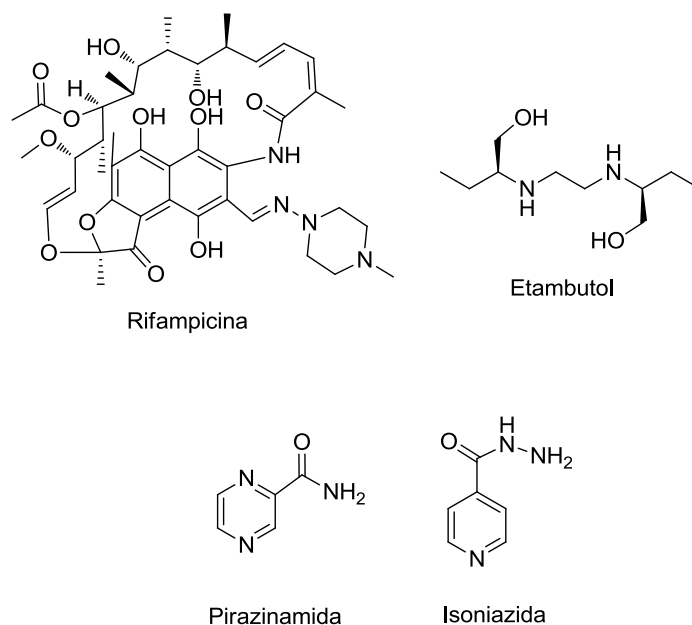


Figura 7.3

Todos los fármacos empleados en el tratamiento de la tuberculosis presentan una serie de limitaciones como son su hepatotoxicidad y otros efectos adversos;<sup>221</sup> la interacción con otros fármacos y el largo período de administración. Por éstas y otras razones, es muy importante seguir investigando y descubrir nuevos agentes antituberculosos. Éstos pueden buscarse en productos naturales, análogos de los ya existentes o estructuras completamente nuevas.<sup>222</sup>

### 7.5.1 Pirazinamida: importancia y mecanismo de acción

Como ya hemos comentado, la pirazinamida es uno de los fármacos más utilizados contra la tuberculosis, pero a lo largo de los años se han desarrollado múltiples resistencias. En el caso concreto de la pirazinamida, la resistencia se debe a mutaciones en la enzima pirazinamidasa/nicotinamidasa. Esta enzima es

<sup>220</sup> T. R. Frieden, T. R. Sterling, S. S. Munsiff, C. J. Watt, C. Dye, *Lancet* **2003**, 362, 887.

<sup>221</sup> W.W. Yew, C.C. Leung, *Respirology* **2006**, 11, 699.

<sup>222</sup> Goldman, R. C.; Plumley, K. V.; Laughon, B. E. *Infect. Disord. Drug Targets* **2007**, 7, 73.

la encargada de convertir la pirazinamida en su forma activa, el ácido pirazinoico.<sup>223</sup>

### 7.5.2 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina

Como ya hemos comentado el grupo de Monge ha publicado numerosos trabajos relativos a la síntesis y actividad de los 1,4-di-N-óxidos de quinoxalina concluyendo que la ausencia de los grupos N-óxidos provoca la pérdida completa de la actividad. Mientras que la actividad aumenta con grupos aceptores de electrones como -Cl o -CF<sub>3</sub> y con la ausencia de sustituyentes en el anillo de quinoxalina, disminuye con grupos electrondonadores (Figura 7.6). Estos compuestos son buenos candidatos como nuevos cabeza de serie debido a su actividad, selectividad y baja toxicidad Además algunos ejemplos han resultado activos cuando se han ensayado frente a diferentes líneas resistentes de tuberculosis, lo que indica que su mecanismo de acción, aún desconocido, es diferente a los fármacos que existen en el mercado, por lo que aumenta su potencial como un futuro fármaco en el tratamiento de la tuberculosis.

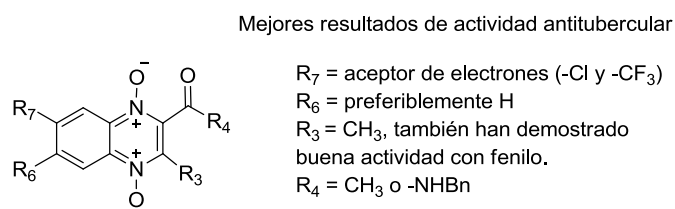


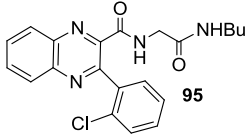
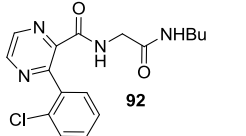
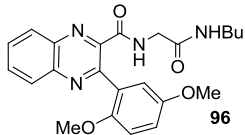
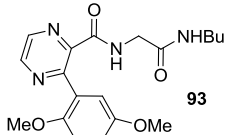
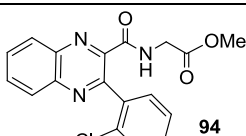
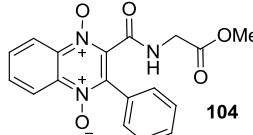
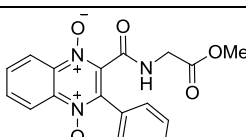
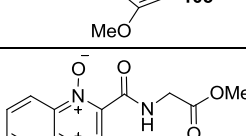
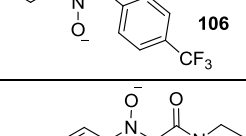
Figura 7.6

### 7.5.3 Resultados de actividad obtenidos

Algunos de los compuestos obtenidos en este capítulo han sido analizados *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (*Mtb* H<sub>37</sub>Rv) en un "high throughput screening" usando un ensayo adaptado del descrito por Collins y Franzblau, un ensayo de caldo de microdilución de alamarBlue.<sup>224</sup> Las determinaciones se llevaron a cabo en el laboratorio del profesor Asraf Ali Mohamed, University of Science Malaysia, Centre for Drug Research que utilizó como control la amicacina y se muestran en la tabla 7.7.

<sup>223</sup> Y. Zhang, D. Mitchison, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2003**, 7, 6.

<sup>224</sup> L. Collins, S.G. Franzblau, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1997**, 41 1004.

Compuesto	IC50 (µM)	IC90 (µM)	MIC (µM)	Citotoxicidad (µg/mL)
 95	18.46	36.42	50.00	>6.25
 92	17.20	35.50	50.00	>6.25
 96	47.20	66.50	100.00	>6.25
 93	28.57	47.72	100.00	>6.25
 94	28.28	66.50	100.00	>6.25
 104	26.30	55.50	100.00	>6.25
 105	40.64	69.83	100.00	>6.25
 106	13.19	25.90	50.00	>6.25
 107	49.95	71.87	100.00	>6.25

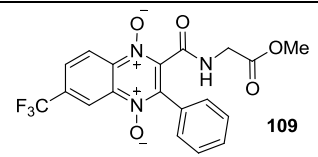
 109	11.91	27.93	50.00	>6.25
Amicacina	0.07	0.08	0.16	>6.25

Tabla 7.7

Como se observa en los datos reflejados no se ha obtenido ningún compuesto con una actividad destacable.

## **8. Síntesis de análogos de quinocarcina**





## 8.1 INTRODUCCIÓN

### 8.1.1 Quinocarcina

La familia de los antibióticos antitumorales derivados de la tetrahydroisoquinolina está dividida en 3 subfamilias en función de su estructura: saframicina, naftiridinomicina/bioxalamicina y quinocarcina/tetrazomina. Son productos naturales, en su mayoría de origen marino producidos por microorganismos o por invertebrados y son agentes citotóxicos con potente actividad antitumoral y antimicrobiana.<sup>225</sup>

La subfamilia de la quinocarcina está compuesta por la quinocarcina y el quinocarcinol, representados en la figura 8.1. Estas tetrahydroisoquinolinas se caracterizan por tener fusionado a la pirazino[1,2-*b*]isoquinolina, esqueleto en común de las tres subfamilias, un anillo de pirrolidina.

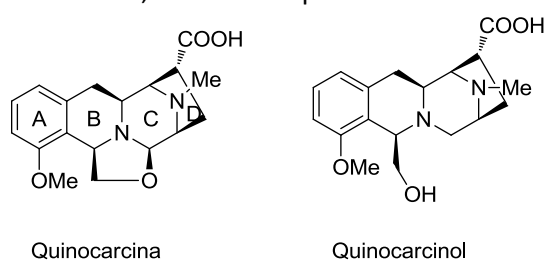


Figura 8.1

Los antibióticos antitumorales quinocarcina y quinocarcinol fueron aislados en 1983, del *Streptomyces melanovinaceus* por el grupo de Tomita.<sup>226</sup> La quinocarcina tiene una actividad moderada frente a bacterias Gram-positivas como *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*.<sup>227</sup>

<sup>225</sup> J. D. Scott, R. M. Williams, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1669.

<sup>226</sup> a) F. Tomita, K. Takahashi, K. Shimizu, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 463, b) F. Tomita, K. Takahashi, T. Tamaoki, *J. Antibiot.*, **1984**, 37, 1268.

<sup>227</sup> a) F. Tomita, K. Takahashi, K. Shimizu, *J. Antibiot.* **1983**, 36, 463; b) S. Inaba and M.

El citrato de quinocarcina (KW2152), mucho más estable que la quinocarcina, muestra una potente actividad antitumoral frente a numerosas líneas de carcinomas de mamíferos, entre los que se incluyen el carcinoma gástrico, el carcinoma colorectal, el carcinoma de mama, sarcoma M5075 y melanoma B1. Esta sal también es activa frente a las líneas celulares tumorales de pulmón resistentes a la mitomicina o al cisplatino.<sup>228</sup> Al principio de los 90 en Japón, la compañía Kyowa Hakko Kogyo llevó a cabo ensayos clínicos del citrato de quinocarcina en humanos, pero se suspendieron debido a su elevada toxicidad hepática.

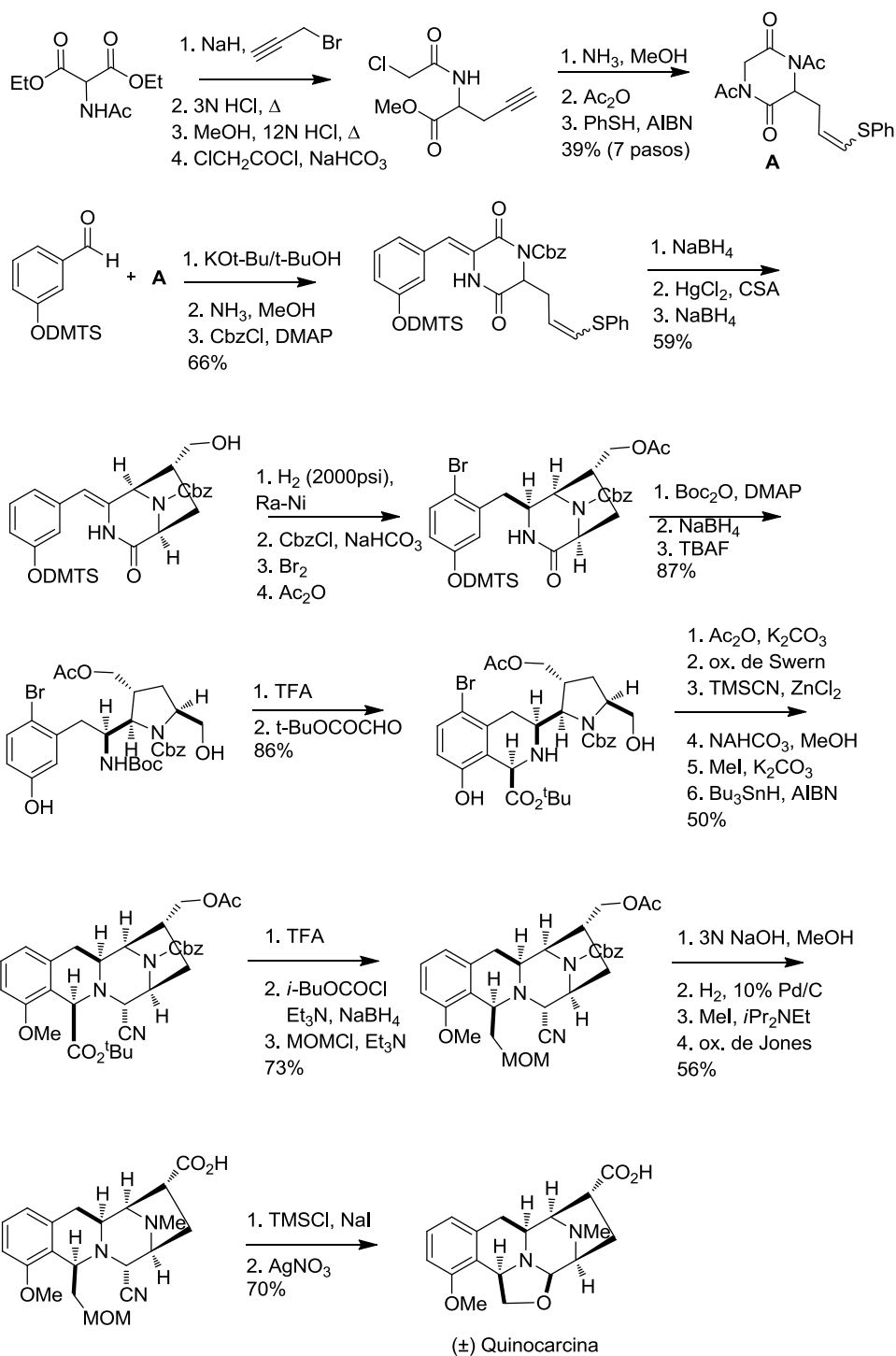
La primera síntesis total fue llevada a cabo por Fukuyama y Nunes en 1988. En su estrategia sintética la pirrolidina se forma en las primeras etapas de la síntesis siendo el paso determinante la formación de la isoquinolina a través de una reacción tipo Pictet-Spengler (Esquema 8.1).<sup>229</sup>

---

Shimoyama, *Cancer Res*, **1988**, *48*, 6029.

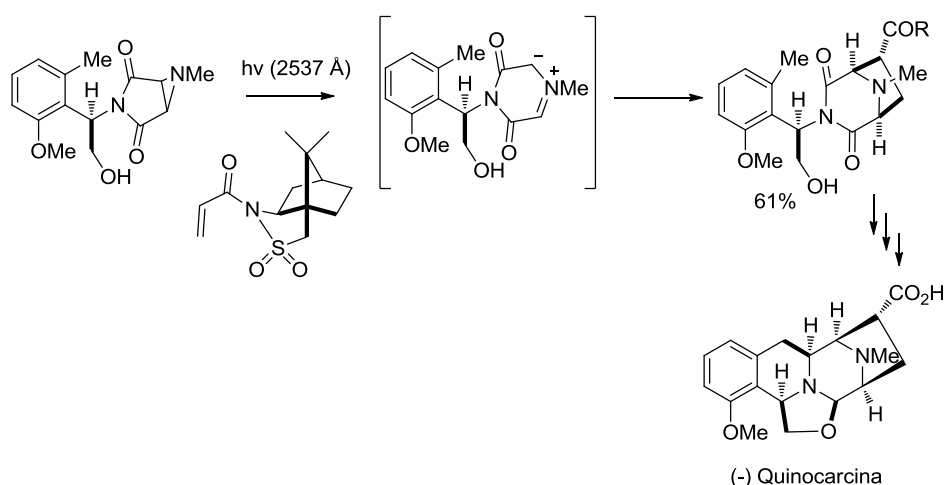
<sup>228</sup> a) K. Fujimoto, T. Oka, M. Morimoto, *Cancer Res*. **1987**, *47*, 1516; b) J. Plowman, D. J. Dykes, V. L. Narayanan, B. J. Abbott, H. Saito, T. Hirata and M. R. Grever, *Cancer Res*, **1995**, *55*, 862.

<sup>229</sup> T. Fukuyama, J. J. Nunes, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196.



Esquema 8.1. Síntesis total de Quinocarcina de Fukuyama.

La primera síntesis asimétrica de la quinocarcina se describió en 1992 por el grupo de Garner,<sup>230</sup> permitiendo la asignación de la estereoquímica absoluta del producto natural. En esta síntesis el paso clave es la formación del anillo de pirrolidina a través de una cicloadición 1,3-dipolar intermolecular controlada por un auxiliar quiral. El iluro se genera por irradiación y es atrapado por la acrilamida del canforsultam de Oppolzer<sup>231</sup> para dar lugar al correspondiente cicloaducto como se muestra en el esquema 8.2.



Esquema 8.2. Síntesis asimétrica de Garner.

Después se fueron desarrollando otras síntesis totales asimétricas, por Terashima, Williams, Myers y Stoltz,<sup>232</sup> y se han descrito una serie de aproximaciones sintéticas y síntesis de análogos durante los últimos años.<sup>233</sup>

La reacción de condensación tipo Pictet-Spengler es la estrategia más comúnmente empleada para la construcción del anillo de isoquinolina en la síntesis de estos alcaloides. Allan y Stolz<sup>8d</sup> describen una elegante alternativa para la síntesis total de (-) quinocarcina, basada en la formación del esqueleto de

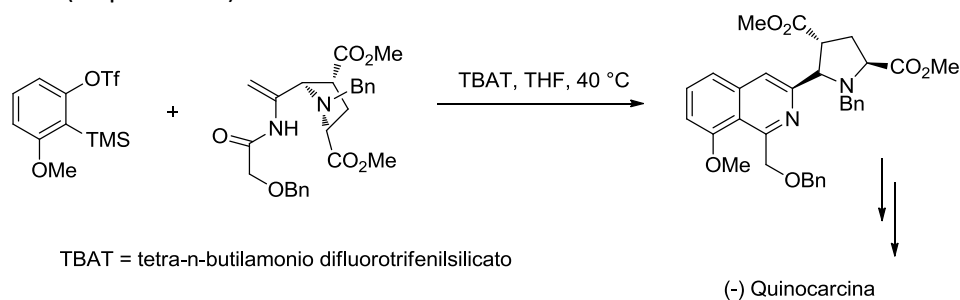
<sup>230</sup> W. B. Ho, S. Hunwoo, P. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767.

<sup>231</sup> W. Oppolzer, *Pure and Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241.

<sup>232</sup> a) T. Katoh, M. Kirihara, Y. Nagata, Y. Kobayashi, K. Arai, J. Minami, S. Terashima, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 6239; b) M. Flanagan, R.M. Williams, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791; c) S. Kwo, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16796; d) K. M. Allan, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270.

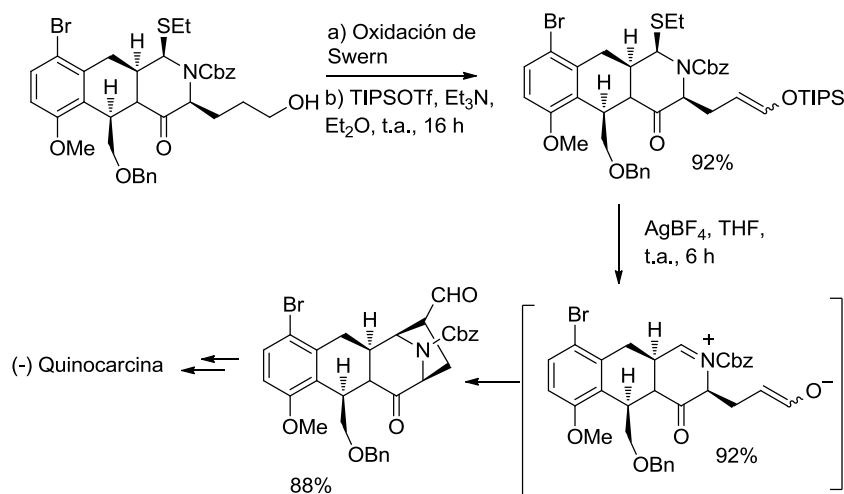
<sup>233</sup> a) U. Schneider, X. Pannecoucke, J.-Ch. Quirion, *Synlett*, **2005**, 1853; b) O. Koepler, S. Laschat, A. Baro, P. Fisher, B. Miehl, M. Hotfilder, Ch. Le Viseur, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3611.

isoquinolina a través de una reacción de anelación entre una *N*-acil enamina y un arino (Esquema 8.3).



Esquema 8.3. Aproximación sintética de Allan y Stolz.

Una de las publicaciones más recientes es la síntesis total de Zhu, en 2008,<sup>234</sup> en la que la pirrolidina se forma por un ataque nucleófilo intramolecular de un silil enol éter a un catión aciliminio como se muestra en el esquema 8.4.



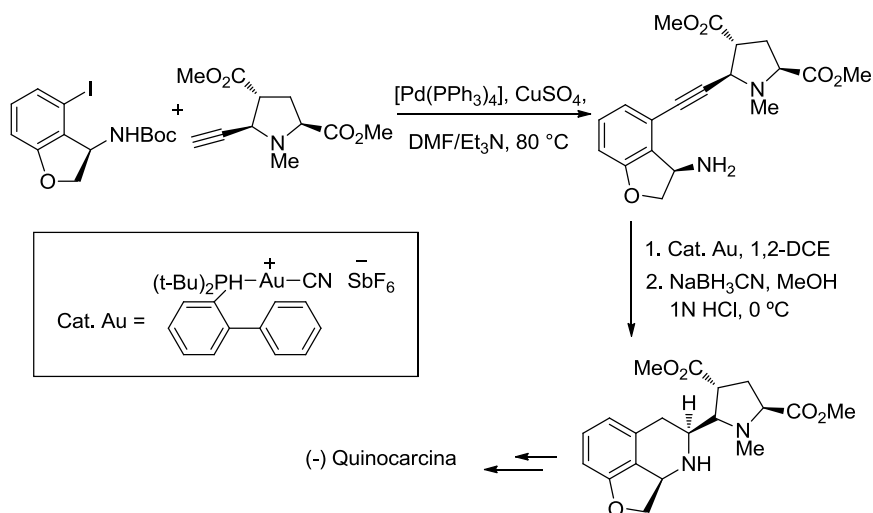
Esquema 8.4. Formación de la pirrolidina en la síntesis de Zhu.

Recientemente el grupo de Ohno<sup>235</sup> ha publicado una nueva estrategia de síntesis basada en una combinación de un acoplamiento de Sonogashira seguida de una reacción de hidroaminación catalizada por oro (I). En esta aproximación sintética,

<sup>234</sup> Y. Wu, M. Liron, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 7148.

<sup>235</sup> a) H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 9169; b) H. Chiba, Y. Sakai, A. Ohara, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8875.

el anillo de 2,5-*cis*-pirrolidina empleada se obtiene en una etapa temprana de la síntesis en 13 pasos de forma altamente estereoselectiva.<sup>236</sup> (Esquema 8.5).



Esquema 8.5. Hidroaminación selectiva en la síntesis de Ohno.

### 8.1.2 Cicloadiciones 1,3-dipolares

Las cicloadiciones 1,3-dipolares (DC, cicloadiciones de Huisgen) son las reacciones más empleadas en química orgánica para la formación de heterociclos de 5 eslabones.<sup>237</sup> Esta reacción tiene lugar entre un dipolarófilo (un alqueno o un alquino) y un dipolo. Es una reacción muy versátil ya que permite la presencia de numerosos grupos funcionales tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. Los rendimientos de los heterociclos son altos, con pocas impurezas y además fácilmente eliminables. Los iluros de azometino son uno de los dipolos más utilizados en este tipo de reacciones, aunque también existen otros como nitronas,<sup>238</sup> diazoalcanos,<sup>239</sup> azidas,<sup>240</sup> óxidos de nitrilo<sup>241</sup> y azometin iminas.<sup>242</sup>

<sup>236</sup> H. Ohno, K. Ando, H. Hamaguchi, Y. Takeoka, T. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15255.

<sup>237</sup> La cicloadición de Huisgen original se llevó a cabo con azidas como 1,3-dipolos: R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, *10*, 565.

<sup>238</sup> a) K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2000**, 1449; b) M. P. Sibi, Z. Ma, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 718; c) D. Carmona, M. P. Lamata, F. Viguri, R. Rodríguez, F. J. Lahoz, M. J. Fabra and L. A. Oro, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1197.

Estos dipolos pueden dividirse en dos grupos: Tipo I, alil anión (nitronas, iluros de azometino, azometin iminas etc) y Tipo II, aniones de propargilo/alinilo (óxidos de nitrilo, iluros de nitrilo, diazoalcanos, azidas) (Figura 8.2).

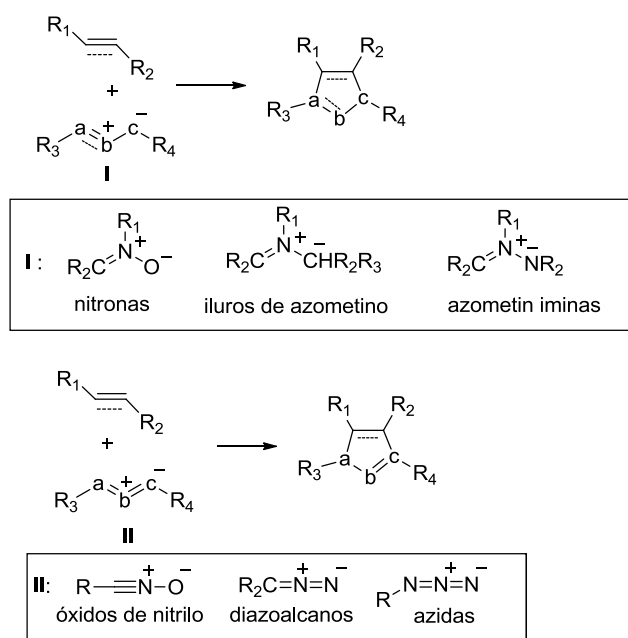


Figura 8.2

Esta adición [2s + 4s] es estereoconservativa (suprafacial) y estereoespecífica, y los 6 electrones  $\pi$  participan en una ruta de reacción concertada o no (a y b en la Figura 8.3) pero controlada por las reglas de interacción HOMO-LUMO.<sup>243</sup> Este estereocontrol es el responsable de la alta regio y diastereoselectividad así como de la enantioselectividad en los ejemplos de síntesis asimétrica, que ha dado lugar a un gran número de heterociclos.<sup>244</sup>

<sup>239</sup> a) S. Kanemasa, T. Tanai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10710; b) T. Kano, T. Hashimoto, K. Marouka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2174.

<sup>240</sup> J.-C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4543.

<sup>241</sup> a) M. P. Sibi, K. Itoh, C. P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5366; b) M. P. Sibi, Z. Ma, K. Itoh, N. Prabakaran, C. P. Jasperse, *Org. Lett.*, 2005, *7*, 2349; c) F. Ono, Y. Ohta, M. Hasegawa, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 2111.

<sup>242</sup> a) H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 97; b) M. Sibi, D. Rane, L. M. Stanley, T. Soeta, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 2971.

<sup>243</sup> a) S. Sankararaman, in *Pericyclic Reactions-A Textbook*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**;  
b) I. Fleming, in *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, Chichester, **2002**.

<sup>244</sup> a) A. Padwa, S. K. Bur, *Tetrahedron*, 2007, *63*, 5341; b) F. Casu, M. A. Chiacchio, R.

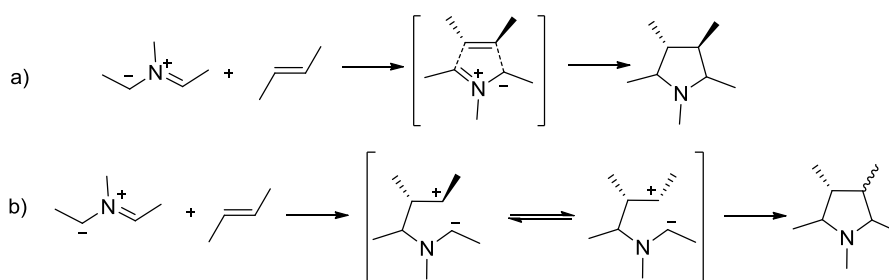


Figura 8.3

Otro aspecto relevante de esta transformación es que en dicho proceso se pueden formar hasta 4 centros estereogénicos de forma inequívoca en una sola etapa de reacción si se realiza una estrategia diastereo o enantioselectiva,<sup>245</sup> esta última se controla escogiendo los reactivos adecuados (dipolo o dipolarófilo quiral) o usando un complejo de metal que actúa como ácido de Lewis.<sup>246</sup>

Las azidas, las nitronas y los iluros de azometino son los 1,3 dipolos más indicados para la síntesis de estructuras privilegiadas con alto interés biológico. Las 1,3-DC con iluros de azometino requieren alquenos o alquinos electrón deficientes. Esta reacción es una estrategia simple y eficaz para la construcción de estructuras complejas heterocíclicas que contienen un nitrógeno en una unidad de 5 eslabones, que a menudo constituyen el esqueleto de numerosos alcaloides y compuestos farmacológicamente interesantes<sup>247</sup> así como ligandos quirales.<sup>248</sup>

Romeo, G. Gumina, *Curr. Org. Chem.*, **2007**, *11*, 1017; c) S. G. Pyne, M. Tang, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1393.

<sup>245</sup> a) A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Chem. Med. Chem.*, **2008**, *3*, 715. b) D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1369. c) B. le Droumaguet, K. Velonia, *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, *29*, 1073; d) J. E. Moses, A. D. Moorhouse, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1249.

<sup>246</sup> a) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 3235; b) J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784.

<sup>247</sup> a) Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; John Wiley and Sons, Inc.: New York, **2002**; b) S. R. Angle, D. Bensa, D. S. Belanger, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5592; c) S. Purushothaman, R. Prasanna, R. Raghunathan, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6450; d) V. Y. Korotaev, A. Y. Barkov, V. S. Moshkin, E. G. Matochkina, M. I. Kodess, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8602; e) J. N. S. Rao, R. Raghunathan, *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 6568.

<sup>248</sup> a) D. Enders, C. Thiebes, *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573, b) S. G. Pyne, A.S. Davis, N.J. Gates, K.B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670, c) Y. Cheng, Z.T. Huang, M.X. Wang, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 325, d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.

Los haluros de azometino son especies muy inestables que se generan *in situ* en el seno de la reacción por diferentes métodos: a) por abstracción de un protón en imino derivados de  $\alpha$ -aminoácidos promovida por un ácido de Lewis, bases, organocatalisis o agentes deshidratantes;<sup>249</sup> b) termólisis o fotólisis de aziridinas;<sup>250</sup> y c) desililación de cianoaminosilanos promovida por fluor, oxidativa de bis-sililiminas o promovida por calor de  $\alpha$ -sililiminas.<sup>251</sup> Otros compuestos, como *N*-metoximetil-*N*-bencilaminometil trimetilsilanos son también precursores de iluros de azometino.<sup>252</sup>

## 8. 2 RESULTADOS

### 8.2.1 Síntesis de diazabicyclos

La estructura general de diazabicyclo que se puede obtener a partir de las ArDKPs implicando sus posiciones C1 y C6 es la (*Z*)-4-arilmetilen-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-ona (Figura 8.4).

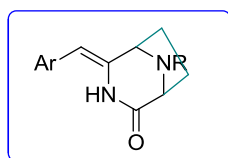


Figura 8.4. (*Z*)-4-benciliden-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-ona

- <sup>249</sup> a) A. G. P. R. Figueiredo, A. C. Tomé, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron* **2007**, 63, 910; b) B. Alcaide, P. Almendros, M. C. Redondo, M. P. Ruiz *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8890; c) V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3568; d) V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Letters* **2013**, 54; e) V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron* **2013**, 69, 5884.
- <sup>250</sup> a) A. S. Konev, A. F. Khlebnikov, T. G. Nikiforova, A. A. Virtsev, H. Frauendorf, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2542; b) X. Wu, J. Zhang, *Synthesis* **2012**, 44, 2147; c) J. Danielsson, L. Toom, P. Somfai, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 607; d) H. D. Banks, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2510.
- <sup>251</sup> a) A. Padwa, Y. Chen, W. Dent, N. Hildegard, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4006; b) A. Padwa, J. R. Gasdaska, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1104; c) G. Pandey, R. Kumar, P. Banerjee, V. G. Puranik, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4571; d) H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotshi, S. Minakata, M. Komatsu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 197.
- <sup>252</sup> P. Srihari, S. R. Yaragorla, D. Basu and S. Chandrasekhar, *Synthesis*, **2006**, 2646.

Esta estructura es el fragmento ACD de la quinocarcina (Figura 8.5), pero a su vez moléculas más sencillas que contienen dicho diazabicyclo han mostrado actividad como analgésicos.<sup>253</sup>

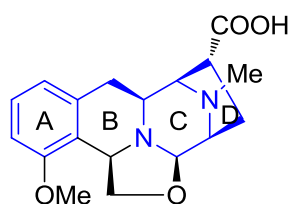
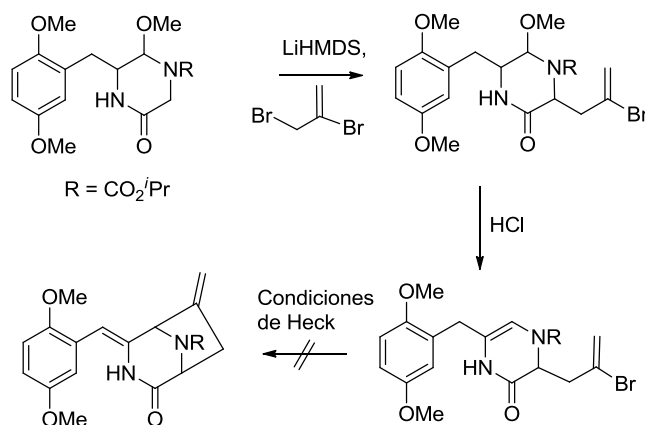


Figura 8.5

Debido al interés que presenta la familia de la quinocarcina, por su actividad antitumoral, decidimos estudiar diferentes estrategias para la obtención de estos diazabicyclo. Se ensayó el tandem de reacciones alquilación/ciclación tipo Heck,<sup>254</sup> pero no nos permitió la obtención del esqueleto deseado (Esquema 8.6).



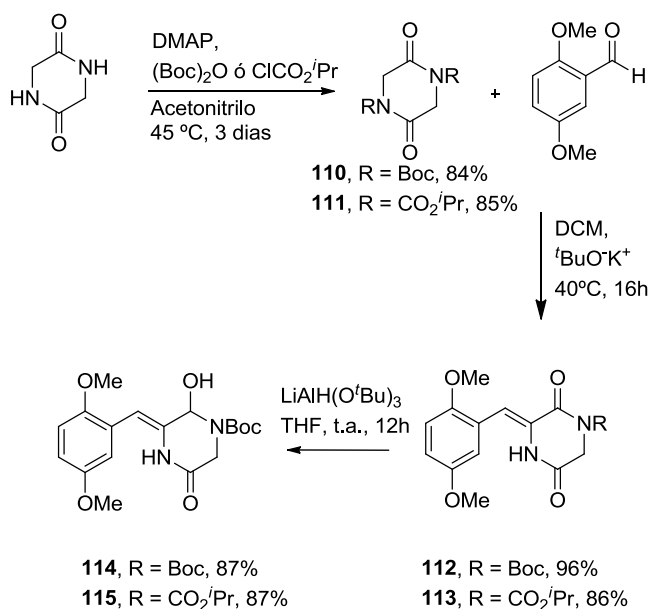
Esquema 8.6

Por el contrario, las cicloadiciones 1,3 dipolares nos dieron acceso a la estructura buscada. Las mejores condiciones para la obtención de los diazabicyclo resultaron de la generación *in situ* de los iluros de azometino por deshidratación, en el calentamiento de los hemiaminales, en ausencia de catalizador, y en presencia de un dipolarófilo.

<sup>253</sup> E. Occelli, L. Fontanella, A. Diena, *Farmaco, Edizione Scientifica* **1978**, 36, 40.

<sup>254</sup> K. Mori, K. Rikimaru, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3095.

La síntesis de arilmetilpiperazino-2,5-dionas se llevó a cabo a partir de 2,5-DKPs, *N,N'*-sustituídas por grupos pivaloilo o *tert*-butoxicarbonilo, con el correspondiente aldehído utilizando como base  $K^tBuO$  y diclorometano como disolvente.<sup>255</sup> La reducción regioselectiva de uno de los grupos carbonilo de la piperazindiona requiere que pueda diferenciarse la reactividad de los mismos. Esto se consigue convirtiendo la función lactama en C(2) en el correspondiente *N*-alcoxicarbonil derivado, aumentando así el carácter electrófilo del carbonilo en dicha posición.<sup>256</sup> Esta condición se cumplía en el carbonilo en C(2) de los compuestos obtenidos por condensación **112** y **113**, lo que nos permitió llevar a cabo una reducción iónica regioselectiva con  $LiAlH(O^tBu)_3$  y obtener los hemiaminales **114** y **115** con buenos rendimientos (Esquema 8.7).

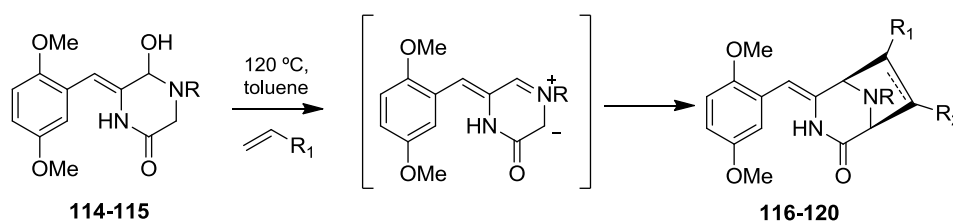


Esquema 8.7

Las cicloadiciones 1,3-dipolares se llevaron a cabo por calentamiento de los reactivos en tolueno a 120 °C en un tubo cerrado. De este modo se generó el iluro de azometino in situ, por deshidratación, reaccionando con los dipolarófilos empleados (alquenos activados) (Esquema 8.8). Los diazabicclos **116-120** que se obtuvieron con rendimientos moderados se presentan en la tabla 8.1.

<sup>255</sup> González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1589.

<sup>256</sup> a) I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8707, b) M. F. Flanagan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6791.

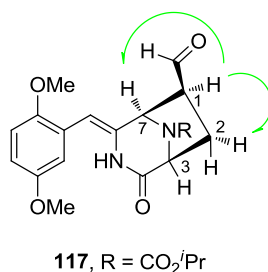


Esquema 8.8

Compuesto	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rdto., %
<b>116</b>	Boc	CHO	H	42
<b>117</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CHO	H	56
<b>118</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CN	H	62
<b>119</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	69
<b>120</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CO <sub>2</sub> Me	H	51

Tabla 8.1

La estereoquímica de los diazabicyclicos se determinó mediante experimentos NOE. Entre los efectos NOE analizados en el compuesto **117**, resultaron definitivos los observados en los protones H-2a ( $\delta = 2.28$  ppm) y en el H-7 ( $\delta = 5.10$  ppm) tras la irradiación del protón H-1 ( $\delta = 3.11$  ppm) (Figura 8.5).

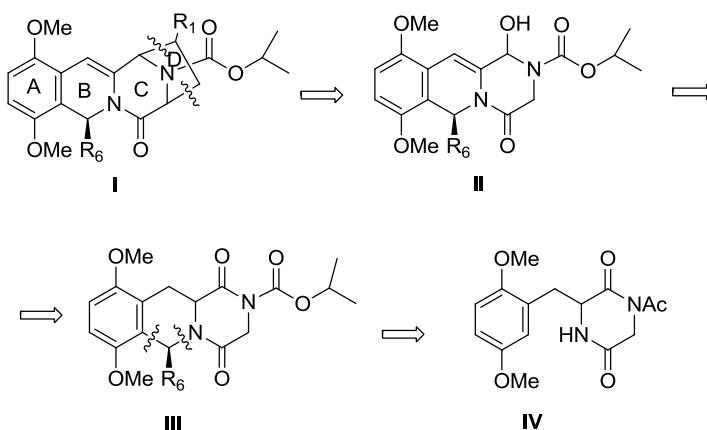
Figura 8.5. Correlaciones NOE del compuesto **117**.

### 8.2.2 Síntesis de análogos de quinocarcina

Nuestro grupo de trabajo ha estado implicado en diversos proyectos de investigación dirigidos a la búsqueda de compuestos activos en la quimioterapia del cáncer mediante la síntesis de análogos de compuestos naturales. En los últimos años nuestra línea de investigación estuvo dirigida a la síntesis de análogos de los alcaloides antitumorales derivados de las tetrahydroisoquinolinas.<sup>257</sup>

Teniendo en cuenta el método desarrollado para la obtención de los diazabicyclos, que constituyen, como hemos dicho, el fragmento ACD de la quinocarcina y la estrategia descrita por nuestro grupo de investigación para la síntesis del triciclo, que contiene los anillos ABC de la misma,<sup>258</sup> decidimos llevar a cabo la síntesis del esqueleto tetracíclico ABCD a través del esquema retrosintético que se representa en el esquema 8.9.

El compuesto **I** podría ser sintetizado por cicloadición 1,3-dipolar a partir de los hemiaminales **II**, que se obtendrían por reducción regioselectiva del carbonilo C(1) del triciclo **III**. Este a su vez se puede obtener a partir de ArDKPs por ciclación intramolecular tipo Pictet-Spengler.

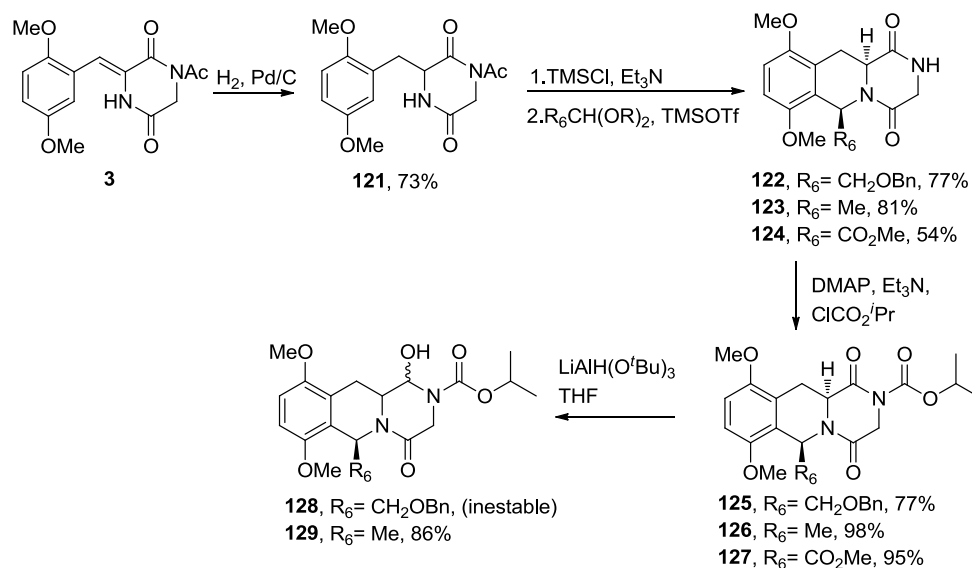


Esquema 8.9. Esquema retrosintético del compuesto tetracíclico.

<sup>257</sup> E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9722.

<sup>258</sup> a) J. F. González, L. Salazar, E. de la Cuesta, C. Avendaño, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7447;  
 b) I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta and C. Avendaño, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2201, b) I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta and C. Avendaño, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9944.

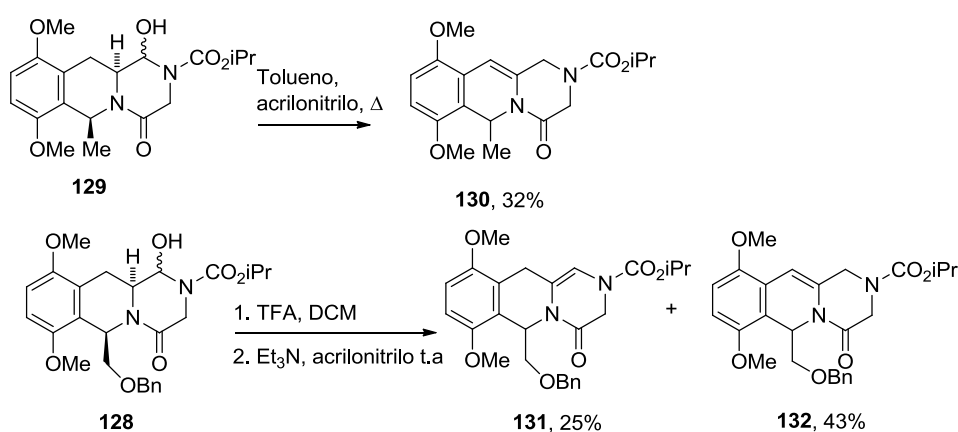
La síntesis de los triciclos **III** se llevó a cabo en 3 pasos siguiendo la metodología desarrollada en nuestro laboratorio.<sup>33a</sup> El primer paso consistió en la reducción del doble enlace exocíclico a través de una hidrogenación catalítica con carbono/paladio en AcOEt a temperatura ambiente, que rindió el compuesto **121** con un 73% de rendimiento. La formación de los compuestos de estructura tricíclica, se realizó mediante un proceso, en un solo paso, de *N*-alquilación-ciclación que implica la activación del grupo lactama como *N*-nucleófilo mediante su transformación a *O*-trimetilsilillactima por tratamiento *in situ* con clorotrimetilsilano o triflato de trimetilsililo, y la utilización de acetales en vez de aldehidos como electrófilos.<sup>259</sup> Los compuestos tricíclicos **122-124** se obtuvieron diastereoselectivamente, con buenos rendimientos a través de cationes aciliminio intermedios, mediante una ciclación tipo Pictet Spengler. Los protones H-6 y H-11a poseen una configuración *anti*. La activación del grupo carbonilo se llevó a cabo con cloroformiato de isopropilo en presencia de base obteniéndose los compuestos **125-127**. Finalmente se redujo regioselectivamente el carbonilo en C(1) con LiAlH(O<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> para dar los hemiaminales **128** y **129** (Esquema 8.10).



Esquema 8.10

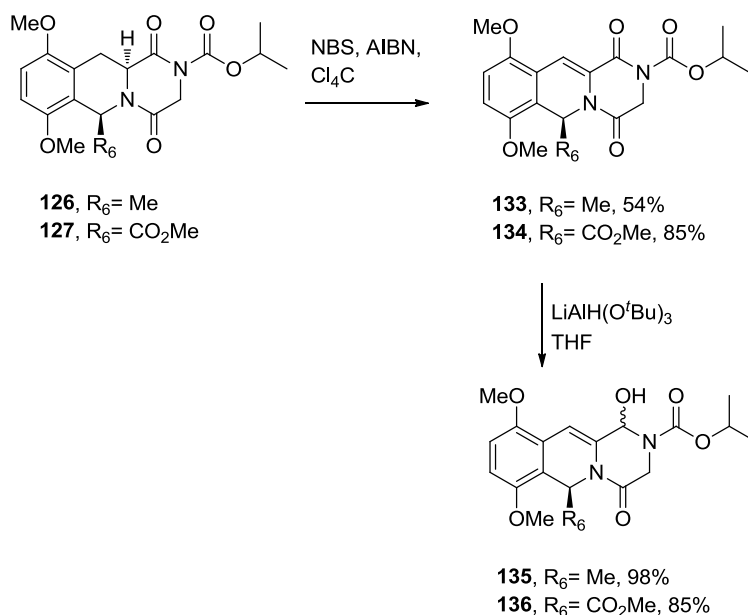
<sup>259</sup> Ver ejemplos relacionados en: a) Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4259-4275 (reacciones de alquilación de enolatos con acetales). b) Hernández, F.; Lumetzberger, A.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. *Synlett*, **2001**, 1387-1390 (*N*-acilación de piperazinadionas).

Los primeros intentos para condensar el compuesto **129** con acrilonitrilo a través de la formación del iluro de azometino, obtenido en la deshidratación térmica, no dieron lugar al cicloadducto deseado, formándose la enamida **130**. Se obtuvieron unos resultados similares cuando se trató de formar el iluro con el compuesto **128** dando las enamidas **131** y **132** en un proceso de deshidratación e isomerización del doble enlace obtenido (Esquema 8.11).



Esquema 8.11

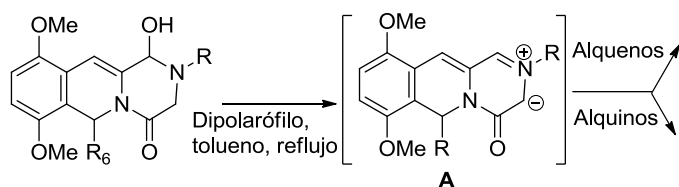
Para evitar estas deshidrataciones, ensayamos las cicloadiciones 1,3-dipolares sobre los tricyclicos 11,11a insaturados **133** y **134**, que se obtuvieron fácilmente y con buenos rendimientos en dos pasos, una reacción tandem bromación-deshidrohalogenación, por tratamiento de los compuestos **126** y **127** con NBS y AIBN en CCl<sub>4</sub> a 120 °C durante 12 horas, y la reducción regioselectiva con LiAlH(O<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> de las enamidas obtenidas (Esquema 8.12).



Esquema 8.12

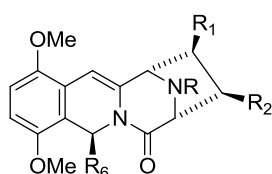
La reacción de los hemiaminales **135** y **136** con alquenos y alquinos activados dieron lugar, a través de los iluros de azometino, a los *anti* y *syn*-cicloadductos **137-148** mediante un nuevo y sencillo proceso de deshidratación, sin necesidad de catalizador, en tubo cerrado. Si los dipolarófilos empleados tienen un alto punto de ebullición los rendimientos de la reacción no se ven afectados si se realiza la reacción a reflujo. El uso de microondas focalizado acortó los tiempos de reacción, pero no aumentó los rendimientos ni la relación entre los isómeros. Además esta metodología nos permitió obtener tanto los compuestos totalmente saturados en el anillo D como sus didehidro análogos, mediante el uso de alquenos o alquinos como dipolarófilos respectivamente, lo cual condujo a una mayor variedad estructural (Esquema 8.13).

Se obtiene una mezcla de *anti* y *syn*-cicloadductos, siendo los isómeros *anti*, que resultan de la aproximación del dipolarófilo por la cara menos impedida de los iluros de azometino, los productos mayoritarios (Tabla 8.2).



**135**, R<sub>6</sub> = Me, R = CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Pr

**136**, R<sub>6</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R = CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Pr



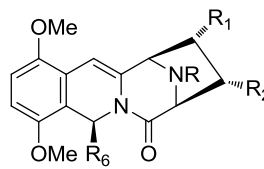
isómero-*anti*

**137**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CN, R<sub>2</sub> = H, 42%

**139**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CHO, R<sub>2</sub> = H, 32%

**141**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Et, R<sub>2</sub> = Me, 70%

**142**, R<sub>6</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub> = H, 20%

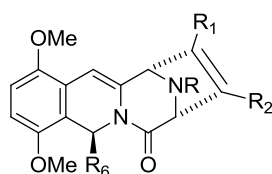


isómero-*sin*

**138**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CN, R<sub>3</sub> = H, 18%

**140**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CHO, R<sub>3</sub> = H, 22%

**143**, R<sub>6</sub> = CO<sub>2</sub>Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, R<sub>2</sub> = H, 23%

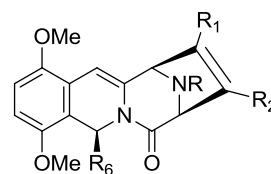


isómero-*anti*

**144**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Et, R<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>Et, 56%

**146**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Et, R<sub>2</sub> = H, 31%

**148**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Et, R<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>Et, 32%



isómero-*sin*

**145**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Et, R<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>Et, 14%

**147**, R<sub>6</sub> = Me, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>Et, R<sub>2</sub> = H, 21%

Esquema 8.13

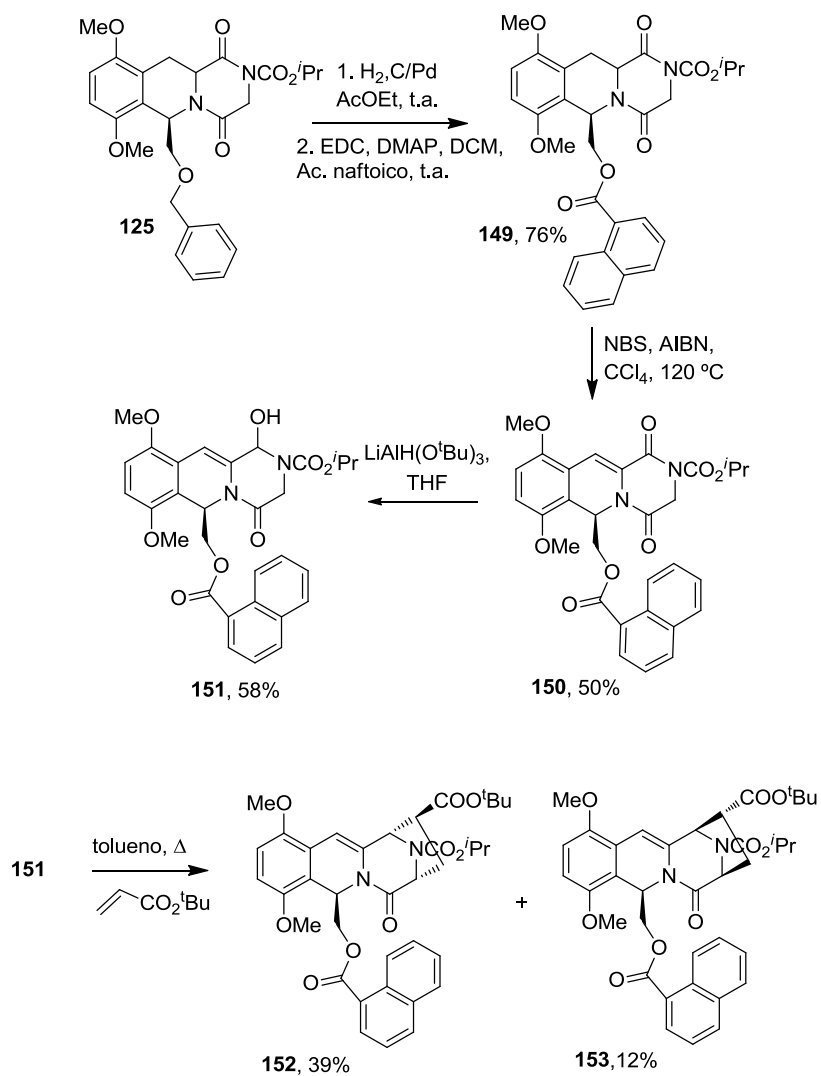
Compuestos	Relación <i>anti</i> / <i>sin</i>	Rto., % %
<b>137 y 138</b>	7/3	60 <sup>a</sup> 62 <sup>b</sup> 54 <sup>c</sup>
<b>139 y 140</b>	6/4	11 <sup>a</sup> 54 <sup>b</sup>
<b>141</b>	1/0	70 <sup>b</sup>
<b>142 y 143</b>	8/2	70 <sup>b</sup>
<b>144 y 145</b>	6/4	52 <sup>b</sup>
<b>146 y 147</b>	1/1	58 <sup>b</sup>
<b>148</b>	1/0	23

<sup>a</sup>a reflujo, <sup>b</sup>tubo cerrado, <sup>c</sup>microondas Cem

Tabla 8.2

Decidimos incorporar en la posición 6 del triciclo un sustituyente más voluminoso, con el fin de comprobar si los efectos estéricos pueden modificar la proporción entre los isómeros *anti* y *sin*. Para ello sintetizamos el compuesto **151**, que presenta un sustituyente naftoiloximetil en C(6). Su obtención se realizó en dos pasos a partir del C(6)-benciloximetil derivado **125**, que se desbenciló por hidrogenación catalítica con carbono/paladio y el alcohol resultante se esterificó con ácido naftoico dando **149**. Esta *O*-acilación se realizó a temperatura ambiente utilizando hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) como activante, y DCM anhidro como disolvente. Un tratamiento similar de bromación-deshidrohalogenación nos llevó al triciclo 11,11a deshidrogenado **150** y su reducción regioselectiva con LiAlH(O<sup>t</sup>Bu)<sub>3</sub> dio lugar al hemiaminal **151**. Éste se sometió a las condiciones de cicloadición 1,3-dipolar empleadas y formó los tetraciclos **152** y **153**, en una proporción *anti/sin* 10/3 (Esquema 8.14).

Los isómeros *anti*, son el resultado de la aproximación del dipolarófilo por la cara menos impedida del iluro de azometino y son los productos mayoritarios en la mayoría de los casos, pero inesperadamente un sustituyente en C(6) de mayor volumen no aumentó esta selectividad.



Esquema 8.14

La asignación de la estereoquímica de los isómeros *sin* y *anti* fue llevada a cabo mediante experimentos NOE. Existe una correlación entre el protón H-6 y el protón CH del grupo isopropilo para el isómero *sin* (Figura 8.6). La configuración *exo* para el grupo  $\text{R}_1$ , también se estableció por efectos NOE al observar una correlación entre los protones H-1 y H-12 y entre los protones H-11 y H-12 (Figura 8.7). Esta diastereoselección, que da los compuestos con la configuración

de la quinocarcina como productos minoritarios, está en concordancia con antecedentes bibliográficos.<sup>260</sup>

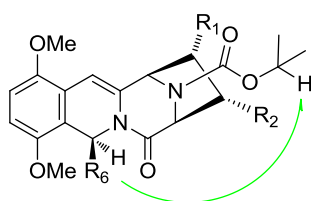


Figura 8.6. Determinación de los isómeros *sin*.

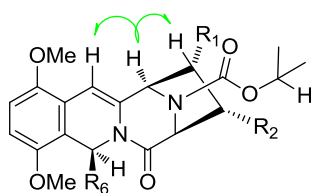


Figura 8.7. Determinación exo para el grupo R<sub>1</sub>.

El estudio estructural de estos compuestos y de algunos de sus precursores ha sido complicado por la presencia del grupo carbamato. Los carbamatos, generalmente, contienen rotámeros, lo que lleva a la presencia de más de un pico para una misma señal en los espectros de resonancia de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C en compuestos puros a temperatura ambiente.<sup>261</sup> Para demostrar la presencia de rotámeros en nuestras muestras estudiamos el efecto de la temperatura en el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **143** en CDCl<sub>3</sub>, observando que a 40 °C sólo se ven una de la serie de señales, aunque algunas de ellas son bastante anchas. Al disminuir la temperatura a 15 °C vimos como se duplican claramente todas las señales, y este efecto se intensifica a 5 °C. Estos experimentos nos confirmaron la existencia de rotámeros y descartaron la existencia de diastereoisómeros.

### 8.3 ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

En este apartado se resume la actividad citotóxica de varios de los compuestos seleccionados entre los descritos en este capítulo, la mayoría de ellos se sometieron a ensayos *in vitro* en la empresa PharmaMar S.A. frente a cuatro

<sup>260</sup> a) J. D. Scott, R.M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1463, b) J. D. Scott, R.M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 295.

<sup>261</sup> T. R. Hoye, M. K. Renner, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8489.

líneas celulares representativas de distintos tipos de tumores humanos: A-549, carcinoma de pulmón; HT-29, adenocarcinoma colorectal; MDA-MB, adenocarcinoma de mama y PSN1, adenocarcinoma de páncreas.<sup>262</sup>

### 8.3.1 Mecanismo de acción de la quinocarcina

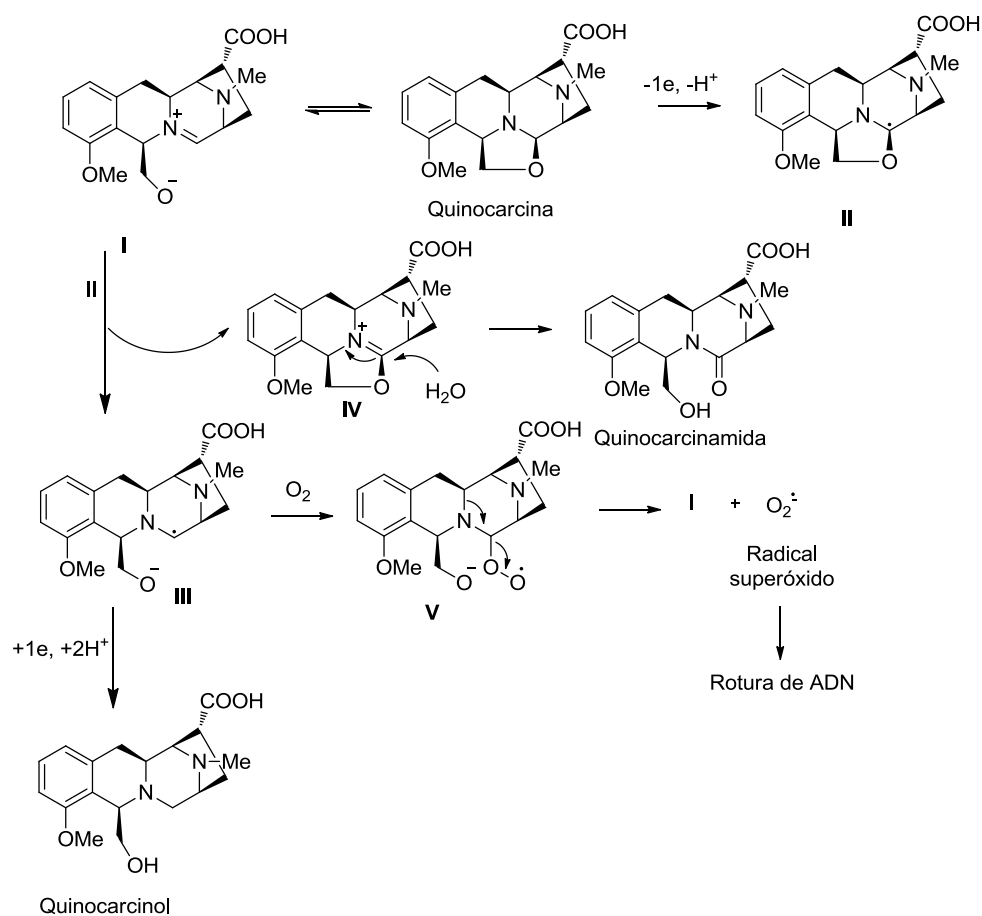
Como ya hemos comentado, el citrato de quinocarcina, es más estable que la quinocarcina, y ha mostrado una potente actividad antitumoral frente a diferentes líneas celulares de carcinoma gástrico, carcinoma de colon, carcinoma de mama, sarcoma, melanoma y leucemia.

La quinocarcina, además de alquilar el ADN, es capaz de romperlo a través de la generación de un ión superóxido producido a través de la autodesproporción redox del anillo de oxazolidina.<sup>263</sup> El mecanismo por el cual la quinocarcina genera superóxidos y daña el ADN no es evidente y ha sido objeto de estudio de diferentes grupos. El grupo de Williams propuso la formación de superóxido según el esquema 8.15.<sup>264</sup> La quinocarcina se desprotona en ausencia de oxígeno dando el producto reducido quinocarcinol y el producto oxidado quinocarcinamida. El proceso empieza con la apertura heterolítica del anillo de oxazolidina para dar el ión híbrido **I** y con la oxidación a través de la pérdida de un electrón y un protón para dar el radical **II**. La interacción de estas dos entidades produciría, por una parte, el anión radical **III** que por adición de un electrón y dos protones daría el quinocarcinol. Por otra parte, el catión iminio **IV** se hidrataría originando quinocarcinamida. En condiciones aerobias el anión radical **III** puede adicionar oxígeno para dar el anión radical **V**, que expulsaría al radical superóxido con la participación del par de electrones no compartido sobre el átomo de nitrógeno para regenerar el ión híbrido **I**. Éste, a través del ciclo redox Fenton/Haberweiss, produciría finalmente el radical hidroxilo que es el responsable de la ruptura de las hebras de ADN.

<sup>262</sup> H. Yoshida T. Yoshida, H. Sakamoto, M. Terada, T. Sugimura, *Biochem Biophys Res Commun.* **1986**, *140*, 167.

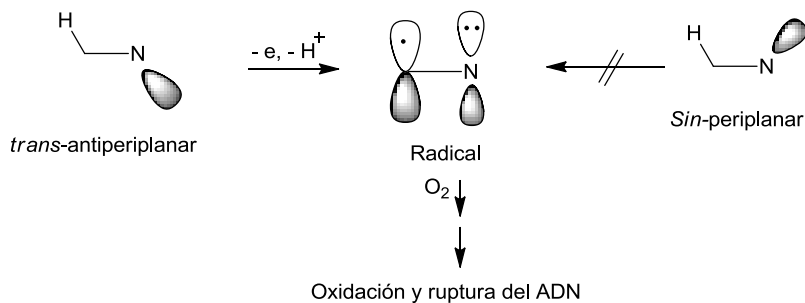
<sup>263</sup> F. Tomita, K. Takahashi, T. Tamaoki, *J. Antibiot.*, **1984**, *37*, 1268.

<sup>264</sup> R.M. Williams, T. Glinka, M.E. Flanagan, R. Gallegos, H. Coffman, D. Pei, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 733.



Esquema 8.15

Además han sugerido que la formación de radicales libres está controlada estereoquímicamente, requiriendo una relación antiperiplanar entre el par de electrones no compartido del nitrógeno puente y el hidrógeno H-4 (Esquema 8.16).



## Esquema 8.16

Esta propuesta se basa en el estudio de análogos de quinocarcina más sencillos representados en la Figura 8.8. El compuesto todo *cis* es capaz de generar radicales superóxido, mientras que su estereoisómero (H-4/H-6 *sin*, H-4/H-11a *anti*) no puede hacerlo.<sup>265</sup>

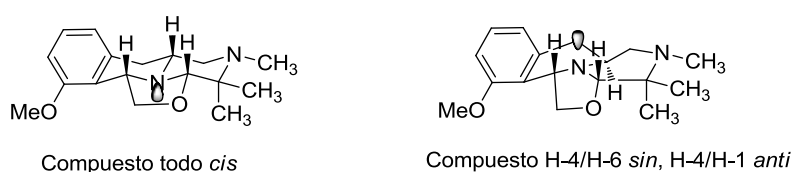
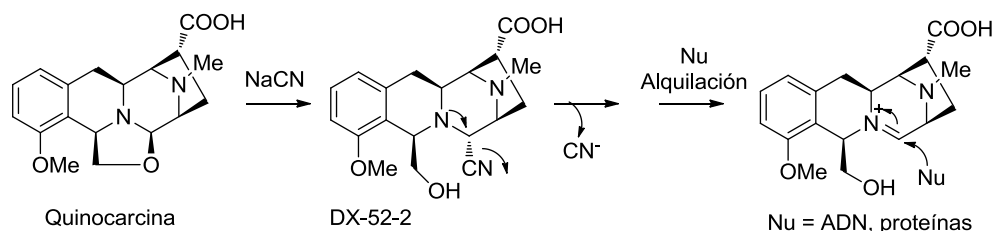


Figura 8.8

Cuando la quinocarcina se convirtió por tratamiento con cianuro alcalino en DX-52-2, este producto mostró citotoxicidad en células de melanoma y se seleccionó para su estudio clínico.<sup>266</sup> Por su estructura de  $\alpha$ -aminonitrilo es más estable, aunque puede revertir a la estructura de oxazolidina por tratamiento con  $\text{AgNO}_3$  o un ácido fuerte. Como puede observarse, la configuración relativa de los estereocentros en el compuesto DX-52-2 es análoga a la de otros  $\alpha$ -aminonitrilos naturales o semisintéticos con actividad antitumoral. Es interesante señalar que la citotoxicidad de DX-52-2 no se debe sólo a su capacidad para actuar como agente alquilante de ADN, sino que su principal diana farmacológica es la radixina, una proteína que cataliza la migración de células epiteliales y que se inhibe al alquilarse por el catión iminio originado por la salida del anión cianuro (Esquema 8.17).



Esquema 8.17

<sup>265</sup> Flanagan, M. E.; Rollins, S. B.; Williams, R. M., *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 147.

<sup>266</sup> J. Plowman, D.J. Dykes, V.L. Narayanan, B.J. Abbott, H. Saito, T. Hirata, M.R. Grever, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862.

### 8.3.2 Citotoxicidad *in vitro*

En la tabla 7.3 se van a resumir los valores obtenidos en los ensayos *in vitro* en la empresa PharmaMar S.A. frente a cuatro líneas celulares representativas de distintos tipos de tumores humanos: A-549, carcinoma de pulmón; HT-29,<sup>267</sup> adenocarcinoma colorrectal, MDA-MB 231, adenocarcinoma de mama y adenocarcinoma de páncreas PSN1. Las curvas dosis-respuesta se realizaron utilizando los algoritmos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos<sup>268</sup> siguientes:  $T_z$  = número de células control a tiempo  $t_0$ ;  $C$  = número de células control a tiempo  $t$ ;  $T$  = número de células tratadas a tiempo  $t$ .<sup>269</sup> Después de generar las curvas, se calcularon por interpolación los valores  $GI_{50}$  ("Growth Inhibition": concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento) TGI ("Total Growth Inhibition": concentración que produce la inhibición total del crecimiento) y  $LC_{50}$  ("Lethal Concentration" o "net cell killing": concentración que produce el 50% de la mortalidad celular).

Los datos obtenidos nos han permitido hacer las siguientes observaciones. En los compuestos tetracíclicos ensayados destacó la actividad micromolar de los derivados **144** y **146**. Estos valores son considerables ya que es posible su optimización, especialmente en lo que respecta a la sustitución del anillo bencénico, así como la transformación del grupo carbonilo en el anillo de piperazina, en un grupo ciano.

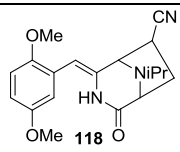
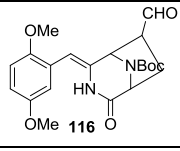
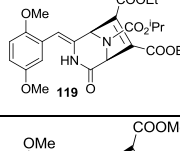
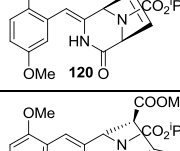
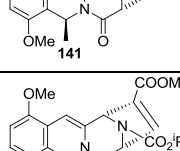
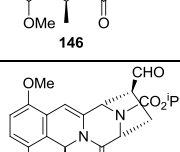
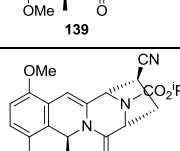
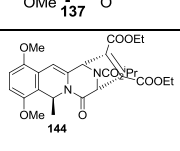
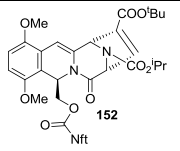

Además hemos observado que los compuestos más activos presentan un doble enlace en el anillo de pirrolidina y están sustituidos con un grupo ester metílico o etílico. En los compuestos simplificados no se ha observado una disminución de la actividad respecto a los tetracíclicos.

---

<sup>267</sup> La línea celular HT-29 se estableció en 1975, derivada de células de carcinoma de colon humano. A nivel genético, estas células presentan alteraciones típicas de tumores colorrectales.

<sup>268</sup> Boyd. M. R.; Paull. K. D. "Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen", *Drug Dev. Res.* **1995**, 34. 91.

<sup>269</sup> Si  $T_z \leq T \leq C$  tenemos el valor de inhibición de crecimiento (GI, "Growth inhibition")  $GI: 100 * ([T - T_z] / [C - T_z])$ . mientras que si  $T < T_z$  tenemos la muerte celular neta ("Net cell killing") "Net cell killing" :  $100 * ([T - T_z] / T_z)$ .

Compuesto	Valores	Mama MDA-MB 231a	Pulmón A-549a	Colon HT-29a	Páncreas PSN1
 118	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup>	>2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup>	>2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup>	>2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup> >2.93x10 <sup>-5</sup>
 116	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.48x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup>	1.42x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup>	1.64x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup>	>2.48x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup> >2.48x10 <sup>-5</sup>
 119	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	1.47x10 <sup>-5</sup> 1.99x10 <sup>-5</sup> 1.99x10 <sup>-5</sup>	7.96x10 <sup>-6</sup> 8.36x10 <sup>-6</sup> 8.95x10 <sup>-6</sup>	7.76x10 <sup>-6</sup> 1.25x10 <sup>-5</sup> 1.67x10 <sup>-6</sup>	3.98x10 <sup>-6</sup> 5.17x10 <sup>-6</sup> 6.77x10 <sup>-6</sup>
 120	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.40x10 <sup>-5</sup> >2.40x10 <sup>-5</sup> >2.40x10 <sup>-5</sup>	1.99x10 <sup>-5</sup> >2.40x10 <sup>-5</sup> >2.40x10 <sup>-5</sup>	1.15x10 <sup>-5</sup> 1.95x10 <sup>-5</sup> >2.40x10 <sup>-5</sup>	7.68x10 <sup>-6</sup> 1.18x10 <sup>-5</sup> 1.70x10 <sup>-5</sup>
 141	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup>	>2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup>	>2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup>	1.83x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup> >2.41x10 <sup>-5</sup>
 146	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	3.51x10 <sup>-6</sup> 7.78x10 <sup>-6</sup> 2.08x10 <sup>-5</sup>	2.13x10 <sup>-6</sup> 3.76x10 <sup>-6</sup> 7.53x10 <sup>-6</sup>	2.76x10 <sup>-6</sup> 4.77x10 <sup>-6</sup> 8.78x10 <sup>-6</sup>	2.76x10 <sup>-6</sup> 4.02x10 <sup>-6</sup> 6.27x10 <sup>-6</sup>
 139	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup>	>2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup>	>2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup>	>2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup> >2.70x10 <sup>-5</sup>
 137	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>	>2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup> >2.72x10 <sup>-5</sup>
 144	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	3.30x10 <sup>-6</sup> 3.51x10 <sup>-6</sup> 3.71x10 <sup>-5</sup>	1.55x10 <sup>-6</sup> 2.68x10 <sup>-6</sup> 5.78x10 <sup>-6</sup>	2.27x10 <sup>-6</sup> 3.30x10 <sup>-6</sup> 4.95x10 <sup>-6</sup>	1.65x10 <sup>-6</sup> 2.27x10 <sup>-6</sup> 3.10x10 <sup>-6</sup>
 152	GI <sub>50</sub> TGI LC <sub>50</sub>	>1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup>	>1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup>	>1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup>	>1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup> >1.64x10 <sup>-5</sup>

## Tabla 8.3





**9. Síntesis de ésteres y ácidos borónicos en un reactor de flujo a baja temperatura.**



## 9. 1. INTRODUCCIÓN

### 9.1.1 La Química de flujo

La Química de flujo se puede definir como una corriente continua de flujo, donde unas bombas mueven los reactivos por tubos y desembocan en un mismo canal, el reactor, en donde tiene lugar la reacción.

Un ejemplo de equipo de química de flujo es como el que se muestra en la figura 9.1, que consiste en lo básico que debe llevar un equipo, la entrada, los tubos de carga de los reactivos y el reactor. Hoy en día existen equipos más sofisticados y se pueden añadir columnas cromatográficas para purificar los productos formados y así evitar la manipulación fuera del reactor.<sup>270</sup> También existen métodos de diagnóstico de la reacción en tiempo real, determinados por IR<sup>271</sup> o se han diseñado series para realizar reacciones secuenciales,<sup>272</sup> necesarias en la síntesis de productos naturales<sup>273</sup> y cuando se trabaja con intermedios inestables.<sup>274</sup>

---

<sup>270</sup> a) E. C. Peters, F. Svec, J.M.J, Fréchet, *Adv. Mater* **1999**, *11*, 1169; b) S. V. Ley, I.R. Baxendale, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 573; c) H. Lange, M. J. Capener, A. X. Jones, C. J. Smith, N. Nikbin, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Synlett*, **2011**, 869.

<sup>271</sup> C. F. Carter, I. R. Baxendale, M. O'Brien, J. B. J Pavey, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4594.

<sup>272</sup> D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384.

<sup>273</sup> J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 8849.

<sup>274</sup> J. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 9896.

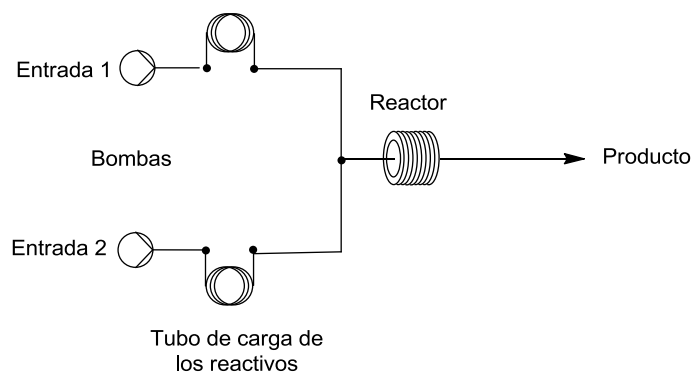


Figura 9.1

El uso de métodos de química de flujo en la síntesis orgánica sigue en aumento, debido a las ventajas que aporta: fácil automatización, reproducibilidad y seguridad.<sup>275</sup>

Se pueden definir dos tipos de reactores en función del diámetro del canal o tubo donde va a tener lugar la reacción: reactor "microfluidic" (10-500  $\mu\text{m}$ ) o reactor "minifluidic" ( $\geq 500 \mu\text{m}$ ) (Tabla 9.1). Hoy en día en un laboratorio académico o analítico se pueden encontrar tanto equipos microfluídicos como minifluídicos, siendo estos últimos los que se utilizan en la industria. La diferencia entre estos dos tipos de reactores está por una parte, en la capacidad de transferencia de calor, que viene determinada por el diámetro del tubo del reactor y siendo más constante cuanto más pequeño sea el diámetro del tubo. Pero estos reactores "microfluidic" presentan desventajas, ya que permiten trabajar únicamente a bajas presiones y en estas condiciones hay mayor tendencia a su bloqueo. Además, suelen estar diseñados de forma que su limpieza y desmontaje son complicadas, y por último no permiten trabajar a gran escala.

<sup>275</sup> J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4583.

	Ventajas	Desventajas
<b>Reactor “microfluidic”</b>	Alta superficie de transferencia de calor. Alta capacidad de transferencia de calor. Equipo adecuado para la optimización de condiciones de reacción. Buen mezclado	de Control de la presión. de Bloqueos. de Dificultad en la limpieza
<b>Reactor “minifluidic”</b>	Permite altas presiones. Poca probabilidad de bloqueos. Permite trabajar a gran escala.	Menos superficie de transferencia de calor. Menor capacidad de transferencia de calor.

Tabla 9.1

La química de flujo y la química común en matraz se van a diferenciar por los parámetros que se tienen que controlar en la reacción:

- Estequiometría: en una reacción en un matraz, se controla por la concentración de los reactivos y su dilución, sin embargo en la química de flujo se controla por la concentración de los reactivos y por la velocidad de flujo.
- Tiempo de reacción: en un matraz el tiempo de reacción se define por el tiempo que tarda en completarse la reacción, en la química de flujo viene dado por la velocidad de flujo que se ha programado. Lo ideal es alcanzar la conversión total dentro del reactor a la mayor velocidad.

### 9.1.2 Ésteres y ácidos borónicos

La primera preparación y aislamiento de un ácido borónico se dio en 1860, por Frankland.<sup>276</sup> Desde entonces han ido cobrando mucha importancia en la química orgánica como intermedios sintéticos. Esto es debido a su comportamiento como ácidos de Lewis suaves, su perfil de reactividad, su estabilidad y fácil manejo, su baja toxicidad y además pueden considerarse compuestos “verdes” ya que se degradan a ácido bórico que es un compuesto bioamigable.<sup>277</sup>

<sup>276</sup> a) E. Frankland, B. F. Duppa, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 319; b) E. Frankland, *J. Chem. Soc.*, **1862**, *15*, 363.

<sup>277</sup> *Boronic acids*, D. G. Hall, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

Además están cobrando cada vez más importancia en el campo terapéutico. Como ejemplo, el Velcade, es un ácido borónico que se emplea en el tratamiento contra el cáncer (Figura 9.1).<sup>278</sup>

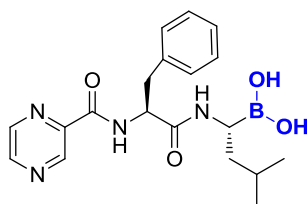


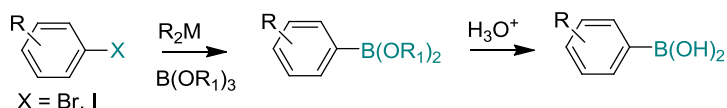
Figura 9.1

La creciente importancia de los ácidos borónicos como intermedios sintéticos ha hecho que se desarrollen nuevos métodos, suaves y eficientes para escalar este tipo de reacciones. Esta es la razón más importante por la que se ha desarrollado su síntesis bajo condiciones de flujo.

#### 9.1.2.1 Antecedentes sintéticos de la síntesis de ácidos y ésteres arilborónicos

Los ácidos y ésteres arilborónicos son intermedios importantes en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. A lo largo de los años se han ido desarrollando diferentes métodos de síntesis:

1. Una de las maneras más sencillas es hacer reaccionar un organometálico, generalmente litio o magnesio, con un borato de alquilo a baja temperatura. Estos organometálicos de partida pueden obtenerse por metalación directa, por intercambio halógeno-metal (Esquema 9.1)<sup>279</sup> o por una *orto*-metalación dirigida (Esquema 9.2).<sup>280</sup>

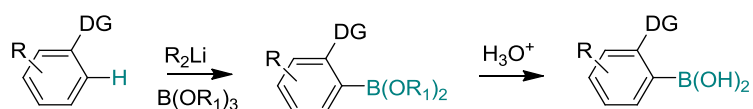


Esquema 9.1

<sup>278</sup> a) J. A. Adams, M. Behnke, S. Chen, A.A. Cruickshank, L. R. Dick, L. Grenier, J. M. Klunder, Y. T. Ma, L. Plamondon, R. L. Stein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, *8*, 333; b) A. Paramore, S. Frantz, *Nat. Rev.* **2003** (Drug Discovery), *2*, 611.

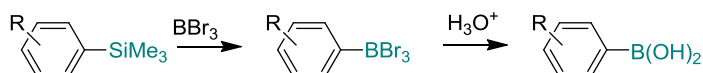
<sup>279</sup> a) N. K. Garg, R. Sarpong, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13179; b) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7508.

<sup>280</sup> M. J. Sharp, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *49*, 5997.



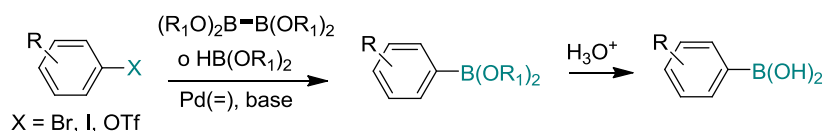
Esquema 9.2

2. Transmetalación de arilsilanos o arilstananos (Esquema 9.3).<sup>281</sup>



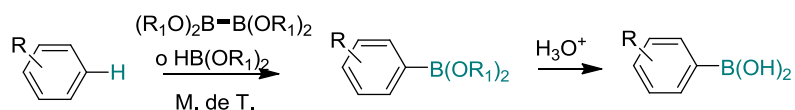
Esquema 9.3

3. Acoplamiento de haluros de arilo con reactivos de diborano (Esquema 9.4).



Esquema 9.4

4. Boronación directa sobre un anillo aromático catalizado por metales de transición (Esquema 9.5).<sup>282</sup>



Esquema 9.5

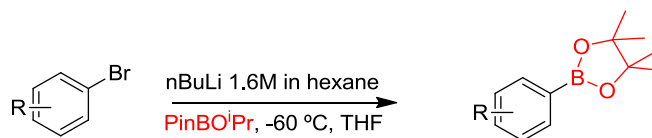
### 9.3 RESULTADOS

El grupo de investigación de S. Ley ya había descrito el reactor de flujo a baja temperatura “Polar bear” para su empleo en la síntesis de ácidos y ésteres borónicos.<sup>283</sup>

<sup>281</sup> M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5093.

<sup>282</sup> a) O. Baudoin, A. Décor, M. Cesario, F. Guéritte, *Synlett*, **2003**, 2009; b) H. Tamura, H. Yamazaki, H. Sato, S. Sakaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 16114.

<sup>283</sup> D. L. Browne, M. Baumann, B. H. Harji, I. R. Baxendale, and S. V. Ley *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3312.



Esquema 9.6

El reactor consiste en un tubo o canal, donde se lleva a cabo la reacción, que está rodeando a un cilindro metálico, que enfría el sistema. En la introducción de los reactivos se utiliza un sistema de pre-enfriamiento, que consiste en un tubo de 1 mL de capacidad por donde van pasando los reactivos antes de entrar en el reactor (Esquema 9.7). Todo el sistema está cubierto por una campana de doble vidrio para prevenir la condensación y la congelación. La temperatura se establece digitalmente y está monitorizada por unos termosensores localizados entre el cilindro metálico y el tubo de reacción (Figura 9.3).

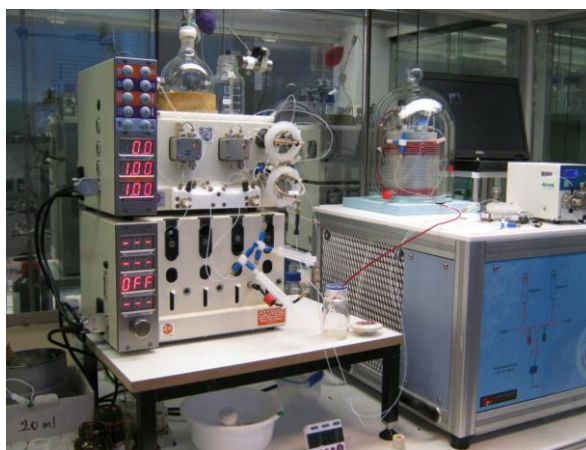
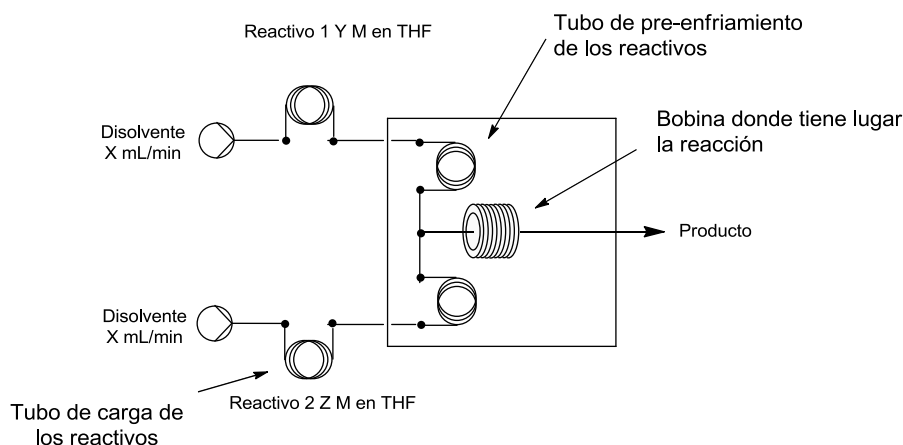
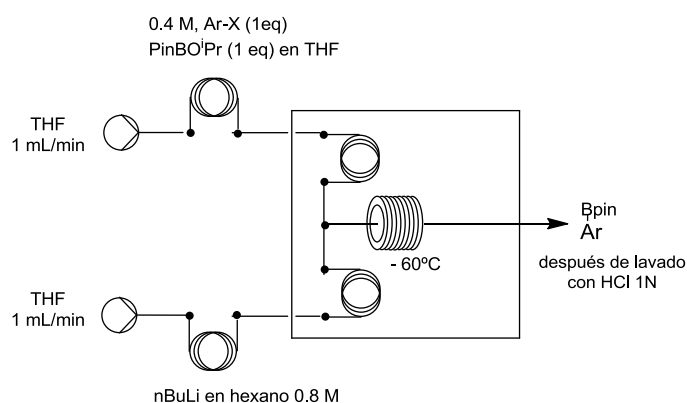


Figura 9.3

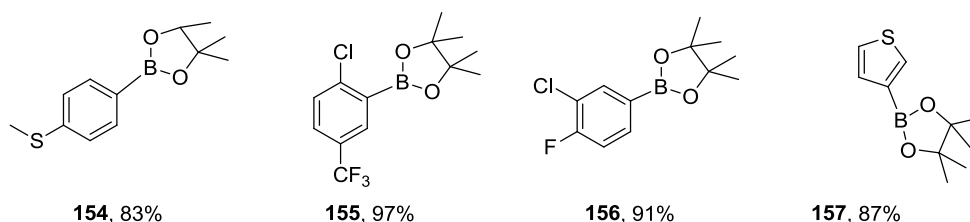


Esquema 9.7

En el trabajo previo se observó que algunos haluros aromáticos no podían permanecer largo tiempo en el reactor, ya que la formación de precipitados<sup>284</sup> a baja temperatura, producía un aumento de la presión del interior del tubo, llevando en algunos casos, a su completo bloqueo. Ésto se puede prevenir aumentando el diámetro del tubo del reactor, por lo que se fabricó uno nuevo con un diámetro más ancho. Reemplazando al antiguo, se pasó de una capacidad de 20 mL a una de 52 mL y en este sistema se pudieron obtener los derivados **154-157** con buenos rendimientos (Esquema 9.8).

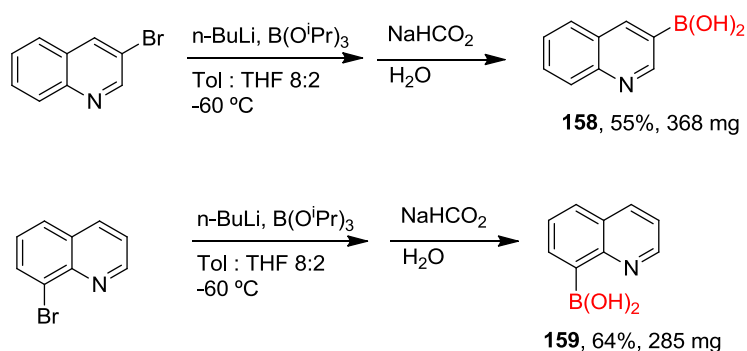


<sup>284</sup> Manejo de sólidos en química de flujo: R.L. Hartman, *Org. Process, Res. Dev.* **2012**, *16*, 870.



Esquema 9.8

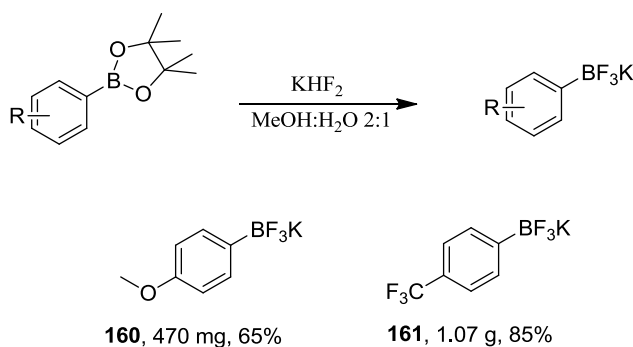
Sin embargo cuando nos propusimos preparar algún derivado con heterociclos en la estructura, como los 3 y 8-quinolil boronatos, hubo que modificar las condiciones para obtener rendimientos adecuados. Utilizamos como reactivo el  $B(OiPr)_3$ , como disolvente una mezcla de tolueno:THF (4:1) y obtuvimos después del tratamiento de los productos de reacción con una solución acuosa de bicarbonato sódico los ácidos heteroarilborónicos **158** y **159**. (Esquema 9.9).



Esquema 9.9

Estas condiciones nos llevaban a los productos deseados con rendimientos moderados, pero requerían una purificación posterior. Ensayamos la preparación de sales potásicas, siguiendo las condiciones que se reflejan en el esquema, que rindieron los productos con buenos rendimientos y sin necesidad de purificación.<sup>285</sup>

<sup>285</sup> a) E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3020; b) G.A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275; c) V. Bagutski, A. Ros, V. K. Aggarwal, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9956.

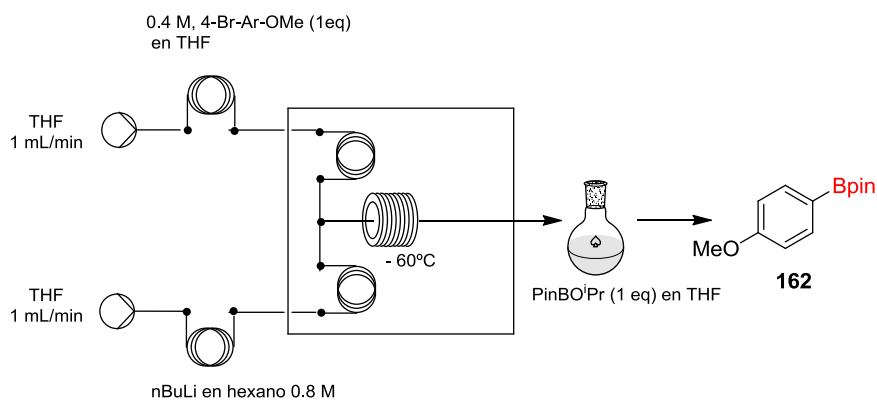
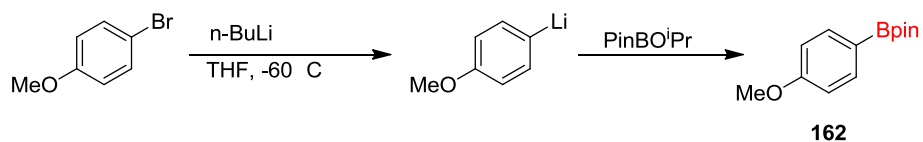


Esquema 9.10

### 9.3.1 Síntesis mediante adición secuencial de los reactivos

Antecedentes descritos en la literatura indican que determinados sustratos forman mejor los derivados borónicos al hacer una adición secuencial del electrófilo, en vez de todo en un mismo paso,<sup>286</sup> por esto modificamos el procedimiento. Decidimos primero hacer un estudio combinado de la química de flujo con la química convencional en matraz. Así, dentro del reactor se producía el intercambio halógeno-metal y la solución obtenida se goteaba directamente en un matraz que contenía el reactivo de boro (Esquema 9.11). Cuando la adición se realizaba a temperatura ambiente, se mejoraban los rendimientos, hasta el 60%, pero la pureza del producto obtenido, analizado por <sup>1</sup>H-RMN, era inferior al 80%. Sin embargo, cuando esta adición se realizaba a bajas temperaturas se conseguía los productos de reacción con rendimientos del 85 % y una pureza superior al 95% (Tabla 9.2).

<sup>286</sup> W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, D. Cai, R. D. Larsen, P. . Reider, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5394.

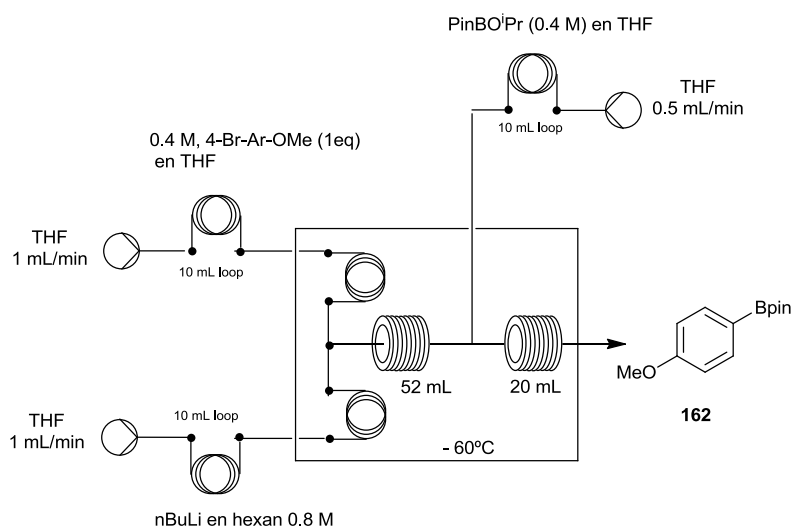


Esquema 9.11

	Temperatura, °C	Pureza, %	Rto., %
1	22	80	66
2	-78	95	85

Tabla 9.2

Con estos resultados, decidimos modificar el equipo del “Polar Bear” para poder trabajar en un proceso secuencial. Para ello se incorporó una línea adicional en el reactor que aportase el reactivo de boro y un segundo canal de reacción (Esquema 9.12).



Esquema 9.12

### 9.3.2 Escalado de la reacción

Como siguiente paso, decidimos estudiar el escalado de esta reacción. Para ello, primero quisimos optimizar las condiciones de la misma, principalmente conocer los equivalentes de *n*-butillitio, para no gastar este reactivo en exceso, y en segundo lugar, las mayores concentraciones de los reactivos que permitan obtener una mayor cantidad de producto en el mismo tiempo.

Estudiamos el número de equivalentes de *n*-butillitio, de manera que determináramos el menor número, sin que se vea modificado el rendimiento de reacción. Manteniendo constantes las concentraciones del haluro de arilo y del reactivo de boro, a 0.4 M, hicimos 4 experimentos, usando 2, 1.75, 1.5 y 1.2 eq. Cuando se emplearon 1.2 eq. el rendimiento se vio disminuido hasta un 83%. El mejor resultado se obtuvo utilizando 1.75 eq de *n*-butil-litio, lo que nos permitía, respecto a las condiciones de partida, el empleo de un 13% menos del reactivo litiado (Tabla 9.3).

Entrada	[ <i>p</i> -F3C-Ph-Br]	Eq. BuLi	Rto., %
1	0.4 M	2	99
2	0.4 M	1.75	98
3	0.4 M	1.5	93
4	0.4 M	1.2	83

El siguiente objetivo fue estudiar la mayor concentración en la que se obtuviera el producto sin que la formación de precipitados debido a la menor cantidad de disolvente llegara a bloquear el reactor. Para ello se hicieron tres experimentos, cada uno por duplicado, variando las concentraciones del haluro de arilo, 0.8, 1 y 1.2 M. Se vio que el mejor resultado se obtenía con una concentración de 0.8 M, ya que a concentraciones superiores aparecían productos insolubles que producían el bloqueo del reactor (Tabla 9.4). Lo que significaba, respecto a las condiciones de partida, poder trabajar al doble de concentración de los reactivos.

Entrada	[p-F <sub>3</sub> C-Ph-Br]	Eq. BuLi	Rto., %	Intento 1	Intento 2
1	0.8 M	1.5	94%	+	+
2	1.0 M	1.5	95%	+	-
3	1.1 M	1.45	94%	-	+

Tabla 9.4

Para verificar este proceso se prepararon diferentes derivados, todos con buenos rendimientos (Figura 9.4).

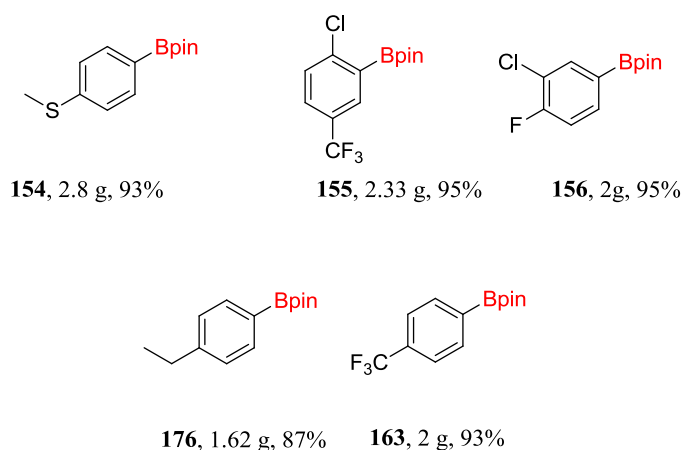


Figura 9.4

Con las condiciones optimizadas decidimos estudiar un proceso continuo para obtener el boroderivado en grandes cantidades. Para ello establecimos la concentración de *n*-butilio como 1.6 M, ya que así se podía usar directamente desde el envase comercial, y 0.8 M del haluro de arilo. Se tuvieron que calcular

entonces las velocidades de flujo para trabajar con estas concentraciones y mantener la estequiometría adecuada. Hasta el momento esta estequiometría se había controlado por las concentraciones iniciales de los reactivos y nuestro estudio pretendía controlar la estequiometría de la reacción por las velocidades de flujo de cada reactivo. Para ello calculamos la velocidad de flujo de la bomba B, en función de la velocidad para el haluro de arilo, que se estableció en una velocidad de flujo de 4.25 mL/min. Así se calculó el flujo de la bomba B mediante la siguiente ecuación:

$$nC_A F_A = C_B F_B$$

$n$  = número de equivalentes de B (siendo A 1eq)

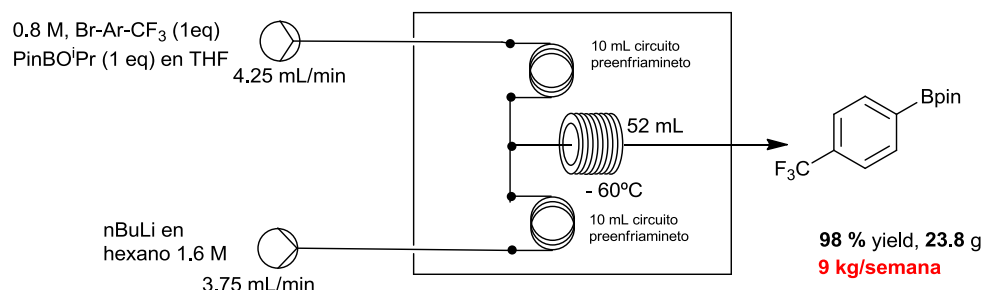
$C_A$  = concentración de A,  $C_B$  = concentración de B

$F_A$  = velocidad de flujo de A,  $F_B$  = velocidad de flujo de B

Introduciendo los valores conocidos en la fórmula,  $n = 1.75$ ,  $C_A = 0.8$ ,  $C_B = 1.6$ , resulta  $F_B = 0.875F_A$ . Conocida la velocidad de flujo de A a 4.25 mL/min, se determina como velocidad de flujo para B, 3.72 mL/min.

Una vez establecidos todos los parámetros, al llevar a cabo el experimento se produjo un sobrecalentamiento dentro del reactor produciendo la evaporación de los disolventes. Esto se debió a que los reactivos no llegaban suficientemente fríos al reactor por la alta velocidad de flujo establecida y al producirse la reacción exotérmica hay un sobrecalentamiento. Se solucionó modificando el tamaño de los tubos de enfriamiento, aumentándose de 1 mL a 10 mL.

Entonces, con el equipo puesto a punto para estas condiciones de reacción se pudo trabajar en continuo y al cabo de 30 min pudimos llegar a recoger hasta 23.8 g de **163**.





## **10. Experimental section**



### 10.1 GENERAL INFORMATION

All air and/or moisture-sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere in oven-dried glassware. Solvents and reagents were transferred by syringe or via cannula through rubber septa.

#### Solvents

Solvents were dried and purified by standard procedures. "Petroleum ether" refers to the fraction of light petroleum ether boiling in the range 40-60 °C.

#### Reagents

All reagents employed which are commercially available (Panreac, Probus, Scharlau, Merck, Fluka, Aldrich, Alfa-Aesar) were used without further purification.

#### Chromatography

Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using commercially available aluminium-backed plates coated with silica gel Scharlau Cf 530 or Macherey-Nagel Alugram Sil G/UV254 or neutral aluminium oxide 60 F254

(UV254), with fluorescent indicator and visualized under ultra-violet light lamp Camag UV-II (at 254 and 366 nm), staining with ethanolic phosphomolybdic acid followed by heating or with molecular iodine.

Flash column chromatography was carried out using silica gel SDS 60 ACC or Scharlau Ge 048 or neutral aluminium oxide Merck 90 standardized (0.063-0.200 mM, 70-230 mesh ASTM) and the eluent indicated in each case.

### **Melting Point**

Melting points were determined either using heating platine microscope Kofler type from Reicher, 723 Model, or in a Stuart Scientific apparatus, SMP3 Model, and are uncorrected.

### **IR (NaCl): Spectroscopy**

Infrared spectra were recorded using a Perkin-Elmer FTIR Paragon1000 spectrometer or a Nicolet IR-2000 FT-IR. Samples were prepared as disks (potassium bromide), or in a film form, prepared by evaporation of a few drops of sample solution over a sodium chloride window.

### **NMR Spectroscopy**

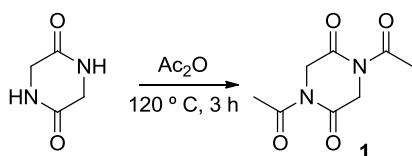
$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectra were recorded at 250, 300 and 500 MHz in the following spectrometer: Bruker AV-250 ( $^1\text{H}$ , 250 MHz;  $^{13}\text{C}$ , 63 MHz); Bruker AV-300 ( $^1\text{H}$ , 300 MHz;  $^{13}\text{C}$ , 75.5 MHz); Bruker AV-500 ( $^1\text{H}$ , 500 MHz;  $^{13}\text{C}$ , 125 MHz).  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{D}_6\text{MSO}$  were used as deuterated solvents and all chemical shifts are quoted in parts per million and reported as follows: chemical shift  $\delta$  (ppm) (multiplicity, coupling constant  $J$  (Hz), number of protons, assignment). Coupling constants are given in Hertz and multiplicity of  $^1\text{H}$  signals indicated as s (singlet), bs (broad-singlet), d (doblet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), dd (doblet of doblet), dt (doblet of triplet) and td (triplet of doblet). Assignment of spectra was carried out using DEPT, COSY, NOESY, HMQC, and HMBC experiments.

**Mass Spectrometry**

Gas chromatography mass spectra (GC-MS) were taken with different ionization methods, as Electronic Impact (EI) or Chemical Ionization (CI), and carried out by Unidad de Espectometría de Masas from Universidad Complutense Madrid (Spain).

**Elemental Analysis**

Cuantitative elemental analysis by combustion of carbon, hydrogen, nitrogen and sulfur were carried out in Servicio de Microanálisis Elemental from Universidad Complutense Madrid (Spain), using a Leco CHNS 932 Elemental Analyzer.

**10.2 Synthesis of 1,4-diacetyl-2,5-piperazinedione (1).**

A solution of 2,5-piperazinedione (25 g, 219 mmol) was refluxed for 3 hours in acetic anhydride (100 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione precipitate. The solid was collected by filtration to give 43.1 g (99 %) of compound **1** as a pale brown solid.

**Mp:** 100-102 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.60 (s, 2H), 2.58 (s, 3H).

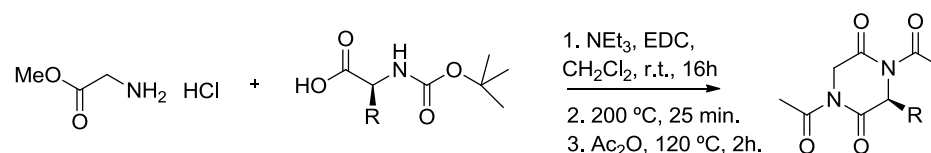
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 166.3, 47.6, 27.2.

**IR** (NaCl) ν: 1700 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

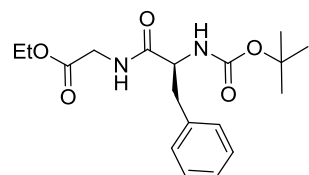
Calc. for C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 198.18):	%C 48.48	%H 5.09	%N 14.14
Found:	%C 48.21	%H 5.09	%N 14.31

### 10.3 Synthesis of DKP with substituents at position 6: compounds 6 and 7.



1. To a solution of Glycine ethyl ester hydrochloride (14.4 mmol), *N*-Boc-alanine or *N*-Boc-phenylalanine (14.4 mmol) and EDC (28.8 mmol) in dry DCM (200 mL), Et<sub>3</sub>N (28.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), washed with 1 M aqueous HCl (2 x 20 mL) and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to obtain the dipeptides **2** and **3**.

#### (*S*)-ethyl-2-(2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-phenylpropanamido) acetate (**2**)



Prepared from Glycine ethyl ester hydrochloride (2 g, 14.4 mmol) and *N*-Boc phenylalanine (4 g, 14.4 mmol). Yield 4.9 g, 97%. Pale yellow oil.

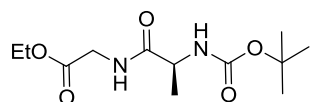
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29-7.22 (5H, m), 6.45 (1H, sa), 5.04 (1H, sa), 4.52-4.37 (1H, m), 4.22 (1H, c, *J* = 7.1Hz), 4.06 (1H, dd, *J* = 18.5 y 5.4 Hz), 3.94 (1H, dd, *J* = 18.5 y 5.4 Hz), 3.20-3.00 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.30 (1H, t, *J* = 7.1Hz),

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.9, 169.9, 155.1, 136.9, 129.7, 129.1, 127.4, 80.1, 61.9, 55.8, 41.7, 38.8, 28.6, 14.5

IR (NaCl) v: 3314, 1748, 1702, 1666, 1170 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 350.41):	%C 61.70	%H 7.48	%N 7.99
Found:	%C 61.92	%H 7.73	%N 8.35

**(S)-ethyl 2-(2-tert-butoxycarbonylamino)propanamido)acetate (3)**

Prepared from Glycine ethyl ester hydrochloride (2 g, 14.4 mmol) and *N*-Boc-alanine (2.5 g, 14.4 mmol). Yield 3.3 g, 83%. Pale yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (s, 1H), 5.37 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.01 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.8, 170.2, 156.0, 80.5, 61.9, 50.3, 41.7, 28.9, 18.8, 14.5.

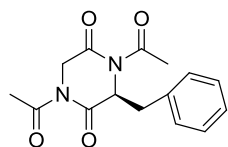
IR (NaCl)  $\nu$ : 3316, 2980, 2935, 1747, 1714 and 1530  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (M = 274.31):	%C 52.54	%H 8.08	%N 10.21
Found:	%C 52.95	%H 8.46	%N 10.58

**10.3.1 Synthesis of compounds 6 and 7.**

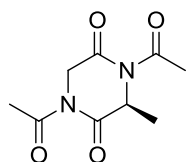
The dipeptide **2** or **3** was heated in MVW for 25 min at 200 °C, then diluted in acetic anhydride and refluxed for 2 hours to give compounds **6** and **7**. The solvent was concentrated in vacuo and the crude was directly used for the next reaction.

**(S)-1,4-diacetyl-3-benzyl-2,5-piperazinedione(7)**

Yield 87%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.27 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 5.47 (dd,  $J = 5.5$  and 4.4 Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 14.0$  and 4.4 Hz, 1H), 3.23 (dd,  $J = 14.0$  and 5.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H).<sup>287</sup>

<sup>287</sup> K. Kanoh, S. Kohno, J. Katada, J. Takahashi, I. Uno and Y. Hayashi, *Biorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1451.

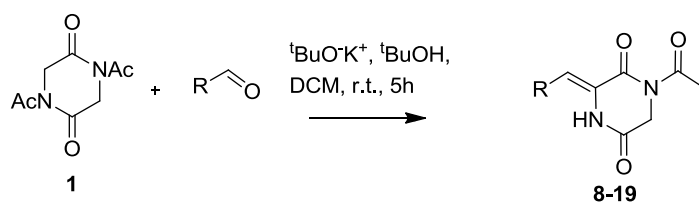
**(S)-1,4-diacetyl-3-methyl-2,5-piperazinedione (6).**

Yield 95%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.25 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.53 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H).<sup>288</sup>

<sup>288</sup> P. Cledera, C. Avendaño, J.C. Menéndez *Tetrahedron*, **1998**, 54, 12349.

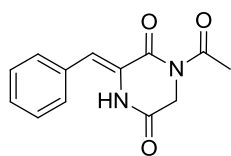
#### 10.4 Synthesis of (Z)-1-acetyl-3-arylmethylene-2,5-piperazinediones. General procedure.



Compound	R	Compound	R
<b>8</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>14</b>	3,4-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b>9</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>15</b>	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>10</b>	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>16</b>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>11</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>17</b>	ethyl
<b>12</b>	3-OMe C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>18</b>	2-NO <sub>2</sub> naphtil
<b>13</b>	3-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		

A solution of 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione (25.2 mmol) and the corresponding aldehyde (25.2 mmol) in DCM or DMF (12 mL) was treated dropwise with a 1M solution of potassium *tert*-butoxide in *tert*-butyl alcohol (25.2 mL). The solution was stirred at room temperature for 5 h. Then, 10 mL of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to the reacting mixture and the formed solid was collected by filtration to give compounds **8-18**.

##### (Z)-1-acetyl-3-phenylmethylene-2,5-piperazinedione (**8**)



Prepared from Benzaldehyde (5.5 mL, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 5.2 g, 82%. White solid.

**Mp:** 200-201 °C.

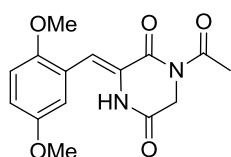
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.61 – 7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.6, 162.9, 160.1, 132.6, 129.7, 129.5, 128.7, 125.8, 120.1, 46.2, 27.4.

IR (NaCl) ν: 1695, 1625 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 244,25):	%C 63.93	%H 4.95	%N 11.47
Found:	%C 63.88	%H 4.52	%N 11.04

**(Z)-1-acetyl-3-(2,5-dimethoxy)phenylmethylene -2,5-piperazinedione (9)**

Prepared from 2,5-Dimethoxybenzaldehyde (4.1 g, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 6.95 g, 89%. Yellow solid.

**Mp:** 215-217 °C.

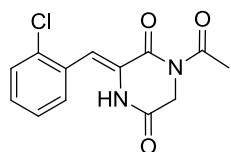
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 - 6.66 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.8, 162.6, 160.4, 154.2, 150.4, 126.1, 122.7, 117.3, 116.5, 116.3, 113.7, 56.9, 55.9, 46.3, 27.4.

IR (NaCl) ν: 3234, 1725, 1705, 1643 and 1612 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 304.30):	%C 59.21	%H 5.30	%N 9.21
Found:	%C 59.46	%H 5.12	%N 8.86

**(Z)-1-Acetyl-3-(2-Chlorophenylmethylene)-2,5-piperazinedione (10)**

Prepared from 2-Chlorobenzaldehyde (2.8 mL, 25 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25 mmol).

Yield: 5.8 g, 75%. White solid.

**Mp:** 165-168 °C.

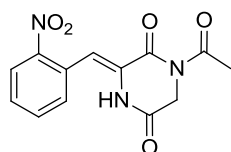
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.71 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 162.8, 159.4, 134.6, 131.1, 130.8, 130.7, 129.1, 127.7, 127.1, 116.9, 46.3, 27.5.

IR (NaCl) ν: 3221, 1714, 1697, 1675 and 1636 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 278.69):	%C 56.03	%H 3.98	%N 12.72
Found:	%C 56.14	%H 3.91	%N 12.49

**(Z)-1-Acetyl-3-(2-Nitrophenylmethylene)-2,5-piperazinedione (11)**

Prepared from 2-Nitrobenzaldehyde (4 g, 25.1 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.1 mmol).

Yield: 5.15 g, 74%. Brown solid.

**Mp:** 180-182 °C.

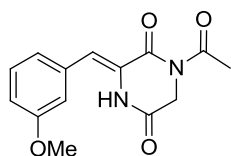
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.47 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.01 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.4, 158.9, 147.9, 134.0, 131.6, 129.4, 128.9, 128.8, 124.8, 110.0, 44.9.

**IR** (NaCl) *v*: 3189, 1716 1697, 1686 and 1636 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 289.24):	%C 53.98	%H 3.83	%N 14.53
Found:	%C 53.66	%H 3.87	%N 14.77

**(Z)-1-Acetyl-3-(3-Methoxyphenylmethylene)-2,5-piperazinedione (12)**

Prepared from 3-Methoxybenzaldehyde (3 mL, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 3.85 g, 57%. Yellow solid.

**Mp:** 189-192 °C.

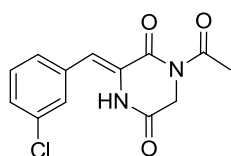
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.97 – 6.77 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 162.8, 160.4, 160.0, 134.0, 130.8, 126.0, 120.6, 119.9, 114.0, 114.5, 55.5, 46.3, 27.4.

**IR** (NaCl) *v*: 3214, 1699, 1684, 1629 and 1429 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 274.27):	%C 61.31	%H 5.14	%N 10.21
Found:	%C 60.91	%H 5.12	%N 10.13

**(Z)-1-Acetyl-3-(3-Chlorophenylmethylene)-2,5-piperazinedione (13)**

Prepared from 3-Chlorobenzaldehyde (2.85 mL, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 6.5 g, 97%. White solid.

**Mp:** 202-204 °C.

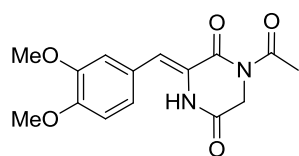
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 163.3, 160.0, 136.0, 134.6, 131.2, 129.8, 129.0, 127.0, 126.9, 118.7, 46.5, 27.7.

**IR** (NaCl) ν: 3224, 1696, 1679 and 1635 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 278.69):	%C 56.03	%H 3.98	%N 10.05
Found:	%C 56.55	%H 3.89	%N 10.13

**(Z)-1-Acetyl-3-(3,4-Dimethoxyphenylmethylene)-2,5-piperazinedione (14)**

Prepared from 3,4-Dimethoxybenzaldehyde (4.2 g, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 4.1 g, 54%. Yellow solid.

**Mp:** 182-184 °C.

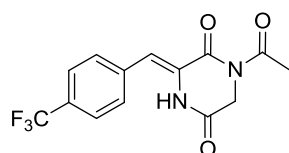
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.6, 163.1, 160.4, 150.2, 149.7, 125.2, 124.5, 121.5, 120.6, 112.0, 111.7, 56.1, 46.2, 27.3.

**IR** (NaCl) ν: 3216, 1687, 1626, 1598 and 1437 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 304.30):	%C 59.21	%H 5.30	%N 9.21
Found:	%C 59.20	%H 5.29	%N 9.39

**(Z)-1-Acetyl-3-(4-Trifluoromethylphenylmethylene)-2,5-piperazinedione (15)**

Prepared from 4-Trifluoromethyl-benzaldehyde (23.4 mL, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 5.8 g, 73%. Yellow solid.

**Mp:** 121-123 °C.

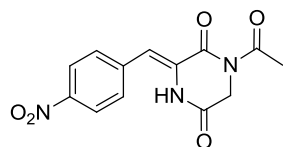
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.83, 163.63, 160.02, 136.51, 131.2 (q, *J* = 32.8 Hz), 129.44, 127.49, 126.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 118.54, 46.45, 27.66.

**IR** (NaCl) *v*: 3252, 1699, 1635 and 1440 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 312.24):	%C 53.85	%H 3.55	%N 8.97
Found:	%C 53.90	%H 3.81	%N 8.55

**(Z)-1-Acetyl-3-(4-Nitrophenylmethylene)-2,5-piperazinedione (16)**

Prepared from 4-Nitrobenzaldehyde (4 g, 25.2 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25.2 mmol).

Yield: 6.4 g, 92%. Yellow solid.

**Mp:** 210-211 °C.

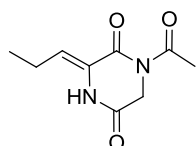
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.3, 162.3, 159.1, 147.6, 139.0, 129.4, 127.9, 124.7, 116.4, 46.1, 27.3.

**IR** (NaCl) *v*: 1693 and 1633 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 289.24):	%C 53.98	%H 3.83	%N 14.53
Found:	%C 53.72	%H 3.64	%N 14.48

**(Z)-1-Acetyl-3-(propylidene)-2,5-piperazinedione (17)**

Prepared from Propanaldehyde (1.8 mL, 25 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25 mmol).

Yield: 2.54 g, 53%. Yellow oil.

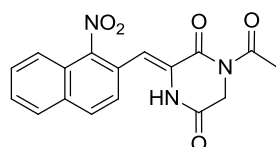
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 6.33 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (q,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.0, 164.0, 160.2, 126.3, 126.2, 46.4, 27.6, 20.0, 13.3.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3211, 2967, 2941, 2877, 1695 and 1647  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (M = 196.20):	%C 55.09	%H 6.16	%N 14.28
Found:	%C 55.47	%H 6.79	%N 14.87

**(Z)-1-Acetyl-3-(1-Nitro-2-naphthylmethylene)-2,5-piperazinedione (18)**

Prepared from 2-Nitronaphthaldehyde (3.1 g, 25 mmol) and 1,4-Diacetyl-2,5-piperazinedione **1** (5 g, 25 mmol).

Yield: 6.2 g, 73 %. Brown solid.

Mp: 201-203  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.59 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.8, 163.3, 159.1, 134.1, 132.5, 130.1, 129.7, 129.0, 128.7, 125.2, 124.6, 123.0, 122.4, 113.4, 46.5, 27.7.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3287, 1698, 1651 and 1557  $\text{cm}^{-1}$ .

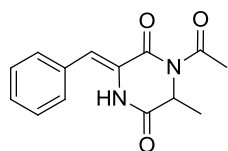
**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$ (M = 339.30):	%C 60.18	%H 3.86	%N 12.38
Found:	%C 59.70	%H 4.05	%N 11.96

#### 10.4.1 Synthesis of (Z)-1-acetyl-3-arylmethylene-2,5-piperazinediones with substituents at C-6

A solution of compound **6** or **7** (4.41 mmol) and the corresponding aldehyde (4.41 mmol) in DMF (12 mL) was treated dropwise with a 1M solution of potassium *tert*-butoxide in *tert*-butyl alcohol (4.41 mL). The solution was stirred at room temperature for 24 h. Then, 10 mL of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to reacting mixture, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo to obtain **19-23**.

##### (Z)-1-Acetyl-3-phenylmethylene-6-methyl-2,5-piperazinedione (**19**)



Prepared from Benzaldehyde (0.44 mL, 4.4 mmol) and Compound **7** (0.9 g, 4.4 mmol).

Yield: 800 mg, 70%. Yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 5.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

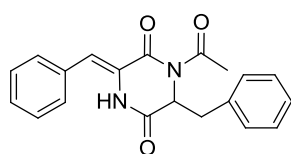
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.4, 167.4, 161.2, 132.9, 130.0, 129.9, 129.1, 126.0, 120.6, 53.2, 27.4, 20.3.

IR (NaCl) ν: 3255, 1723, 1697 cm<sup>-1</sup>.

##### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 258.27):	%C 65.11	%H 5.46	%N 10.85
Found:	%C 65.54	%H 5.78	%N 11.12

##### (Z)-1-Acetyl-6-benzyl-3-phenylmethylene-2,5-piperazinedione (**20**)



Prepared from Benzaldehyde (0.5 mL, 4.41 mmol) and compound **6** (1.3 g, 4.41 mmol).

Yield: 1.4 g, 86%. Yellow oil.

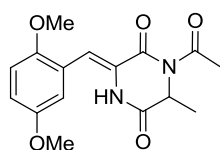
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.63 (3H, m), 6.60 (1H, s), 5.43 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 3.25 (2H, t, *J* = 8.3 Hz).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.3, 166.2, 160.0, 147.3, 139.2, 134.5, 131.0, 129.1, 128.4, 128.0, 127.8, 125.6, 125.0, 57.1, 38.5.

IR (NaCl) ν: 3225, 1728, 1694 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 334.36):	%C 71.84	%H 5.43	%N 8.38
Found:	%C 72.14	%H 5.78	%N 8.76

**(Z)-1-Acetyl-3-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)-6-methyl-2,5-piperazinedione (21)**

Prepared from 2,5-Dimethoxybenzaldehyde (1.2 g, 4.41 mmol) and compound **7** (1.5 g, 4.41 mmol).  
Yield: 950 mg, 67%. Yellow oil.

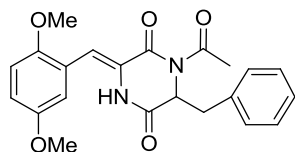
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.48 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 – 6.85 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 5.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.5, 167.1, 161.6, 154.5, 150.7, 126.5, 123.1, 117.7, 116.9, 116.7, 114.1, 57.3, 56.2, 53.2, 27.4, 20.1.

IR (NaCl) ν: 3260, 2940, 2830, 1702 and 1632 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 318.32):	%C 60.37	%H 5.70	%N 8.80
Found:	%C 61.02	%H 5.83	%N 9.12

**(Z)-1-Acetyl-6-benzyl-3-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)-2,5-piperazinedione (22)**

Prepared from 2,5-Dimethoxybenzaldehyde (740 mg, 4.4 mmol) and compound **6** (1.27 g, 4.4 mmol).  
Yield: 950 mg, 54%. Yellow oil.

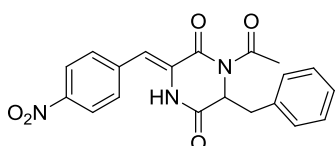
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 5.50 – 5.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.35 – 3.19 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.8, 165.7, 161.3, 154.2, 150.7, 134.6, 130.9, 129.1, 128.1, 126.0, 122.9, 116.9, 116.7, 116.2, 113.8, 58.3, 57.1, 56.2, 39.3, 27.5.

IR (NaCl) ν: 3260, 2934, 1697 and 1634 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 394.42):	%C 66.99	%H 5.62	%N 7.10
Found:	%C 67.34	%H 5.34	%N 7.54

**(Z)-1-Acetyl-6-benzyl-3-(4-nitro-phenylmethylene)-2,5-piperazinedione (23)**

Prepared from 4-Nitrobenzaldehyde (670 mg, 4.4 mmol) and compound **6** (1.27 g, 4.4 mmol).

Yield: 560 mg, 37%. Yellow oil.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.63 (3H, m), 6.60 (1H, s), 5.43 (1H, t, *J* = 8.6 Hz), 3.25 (2H, t, *J* = 8.3 Hz).

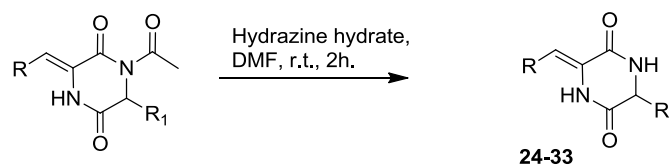
**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.3, 166.2, 160.0, 147.3, 139.2, 134.5, 131.0, 129.1, 128.4, 128.0, 127.8, 125.6, 125.0, 57.1, 38.5.

**IR** (NaCl): 3225, 3032, 1694 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

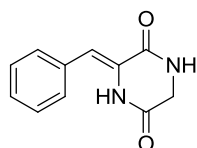
Calc. for C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 379.36):	%C 63.32	%H 4.52	%N 11.08
Found:	%C 63.54	%H 4.34	%N 10.74

### 10.5 Synthesis of (Z)-3-arylmethylene-2,5-piperazinediones **24-33**. General procedure.



Compound	R	R <sub>1</sub>
<b>24</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
<b>25</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H
<b>26</b>	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>27</b>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
<b>28</b>	2-NO <sub>2</sub> Naphthyl	H
<b>29</b>	ethyl	H
<b>30</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Me
<b>31</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn
<b>32</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Me
<b>33</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Bn

The corresponding acetylated ArDKP (5 mmol) was dissolved in DMF (10 mL) and hydrazine hydrate (0.25 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Then, ice-water was added to the solution and the solid was recovered by filtration and dried to obtain compounds **24-33**.

**(Z)-3-Phenylmethylene-2,5-piperazinedione (24)**<sup>289</sup>

Prepared from compound **8** (1.5 g, 5 mmol).

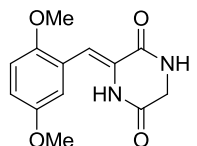
Yield: 1.15 g, 92%. White solid.

**Mp:** 267-268 °C (lit.<sup>1</sup> 266-268 °C).

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.68 – 7.12 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.6, 160.0, 133.4, 129.2, 128.6, 127.8, 126.9, 114.0, 44.8.

**IR** (NaCl) *v*: 3204, 1680, 1628 cm<sup>-1</sup>.

**(Z)-3-(2,5-Dimethoxyphenylmethylene)-2,5-piperazinedione (25)**

Prepared from compound **9** (1.5 g, 5 mmol).

Yield: 1.05 g, 82%. Pale yellow solid.

**Mp:** 251-253 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 9.0 and 2.9 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

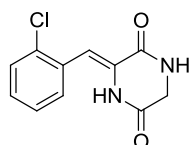
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.2, 159.6, 152.9, 151.0, 126.9, 122.7, 115.3, 114.4, 112.4, 109.6, 56.0, 55.4, 44.8.

**IR** (NaCl) *v*: 3416, 3214, 1660, 1632 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 262.26):	%C 59.54	%H 5.38	%N 10.68
Found:	%C 59.34	%H 5.28	%N 10.76

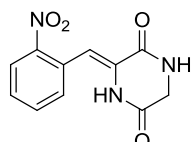
<sup>289</sup> Yang, A.; Wut, R.-Y.; McPhail, A. T.; Yokoi T.; Lee, K.-H. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 488.

**(Z)-3-(2-Chlorophenylmethylene)-2,5-piperazinedione (26)**Prepared from compound **10** (1.45 g, 5 mmol).

Yield: 1.1 g, 94%. White solid.

**Mp:** 258-260 °C.**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.07 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.3 and 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.3 and 1.7 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.03 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H).**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.4, 159.2, 133.0, 132.0, 130.5, 129.5, 129.4, 128.7, 127.1, 109.9, 44.8.**IR** (NaCl) *v*: 3198, 1702, 1640, 1449 cm<sup>-1</sup>**Elemental analysis:**

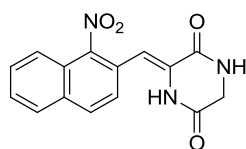
Calc. for C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (M = 236.65):	%C 55.83	%H 3.83	%N 11.86
Found:	%C 55.61	%H 3.83	%N 11.56

**(Z)-3-(2-Nitrophenylmethylene)-2,5-piperazinedione (27)**Prepared from compound **11** (1.4 g, 5 mmol).

Yield: 950 mg, 77%. Pale brown solid.

**Mp:** 275-277 °C.**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.47 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.01 (s, 2H).**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.4, 158.9, 147.9, 134.0, 131.6, 129.4, 128.9, 128.8, 124.8, 110.0, 44.9.**IR** (NaCl) *v*: 3424, 1698, 1637, 1526, 1341 cm<sup>-1</sup>.**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M = 247,20):	%C 53.44	%H 3.67	%N 17.00
Found:	%C 53.36	%H 3.79	%N 16.83

**(Z)-3-(1-Nitro-2-naphthylmethylene)-2,5-piperazinedione (28)**

Prepared from compound **18** (1.7 g, 5 mmol).

Yield: 1.35 g, 78%. Brown solid.

**Mp:** 280-282 °C.

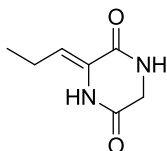
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.74 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 4.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 164.5, 158.6, 146.7, 132.7, 131.4, 131.1, 129.2, 128.3, 127.7, 126.3, 124.6, 123.8, 121.0, 105.5, 44.9.

**IR** (NaCl) *v*: 3396, 2921, 1643, 1524 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M = 297.26):	%C 60.61	%H 3.73	%N 14.14
Found:	%C 60.41	%H 3.87	%N 14.21

**(Z)-3-(Propylidene)-2,5-piperazinedione (29)**

Obtained from compound **17**.

Yield 740 mg, 53%. Brown solid.

**Mp:** 253-255 °C.

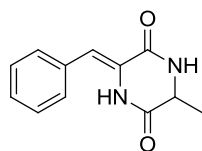
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.95 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 5.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.17 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO) δ 164.5, 159.6, 126.9, 119.1, 44.9, 18.3, 13.7.

**IR** (NaCl) *v*: 3195, 1768, 1674, 1434 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

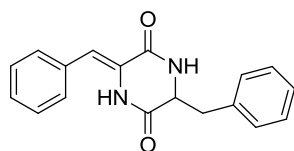
Calc. for C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M = 154.17):	%C 54.54	%H 6.54	%N 18.17
Found:	%C 54.71	%H 6.63	%N 18.26

**(S,Z)-3-Benzylidene-6-methyl-2,5-piperazinedione (30)**<sup>4</sup>

Prepared from compound **19** (1.4 g, 5 mmol).  
Yield: 64%. Pale brown solid.

**Mp:** 293-295 °C.

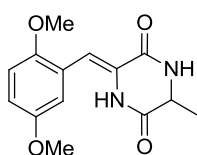
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H).

**(S,Z)-3-Benzyl-6-benzylidene-2,5-piperazinedione (31)**<sup>290</sup>

Prepared from compound **20** (1.6 g, 5 mmol).  
Yield: 970 mg, 71%. Pale brown solid.

**Mp:** 321-326 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.79 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.57 – 6.99 (m, 10H), 6.33 (s, 1H), 4.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, *J* = 13.5, 4.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 2H).

**(S,Z)-3-(2,5-Dimethoxybenzylidene)-6-methyl-2,5-piperazinedione (32)**

Prepared from compound **21** (1.5 mg, 5 mmol).  
Yield: 1.1 g, 77%. Pale brown solid.

**Mp:** 302-304 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.15 (qd, *J* = 6.9 and 1.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

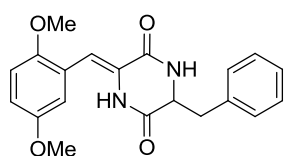
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 167.6, 160.2, 153.3, 151.4, 127.4, 123.1, 115.8, 114.7, 112.8, 109.9, 56.4, 55.8, 50.7, 19.8.

**IR** (NaCl) *v*: 3187, 1786, 1686, 1446 cm<sup>-1</sup>.

<sup>290</sup> Y. Yamazaki, Y. Mori, A. Oda, Y. Okuno, Y. Kiso, Y. Hayashi, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3688-3694

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 276.28):	%C 60.86	%H 5.84	%N 10.14
Found:	%C 61.12	%H 6.04	%N 10.34

**(S,Z)-3-Benzyl-6-(2,5-dimethoxybenzylidene)-2,5-piperazinedione (33)**

Prepared from compound **22** (1.9 g, 5 mmol)

Yield: 1.25 mg, 71%. Pale brown solid.

**Mp:** 318-320 °C.

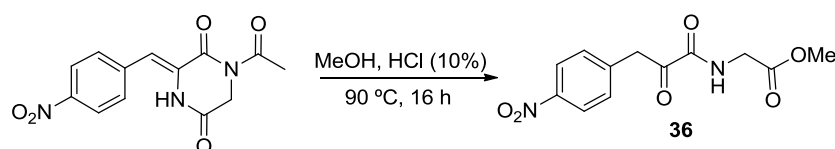
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.66 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.31 – 7.10 (m, 6H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.0 and 2.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.16 (dd, *J* = 13.5 and 3.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 13.5 and 5.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 165.7, 159.80, 152.7, 151.0, 135.6, 130.1, 128.1, 126.9, 126.2, 122.5, 115.0, 114.3, 112.2, 109.1, 56.15, 55.9, 55.4, 39.8.

**IR** (NaCl) ν: 3098, 1745, 1698, 1467 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 352,38):	%C 68.17	%H 5.72	%N 7.95
Found:	%C 68.56	%H 5.94	%N 8.45

**10.6 Synthesis of Methyl *N*-(3-(4-nitrophenyl)pyruvoyl-glycinate (36)**

To a stirred solution of compound **16** (6 mmol) in MeOH (250 mL) was added a commercial solution of HCl (10 % v/v). The reaction was stirred at 90 °C for 16 h. When no starting material was evident by TLC, the solvent was evaporated. Then the residue was dissolved in chloroform and filtered. The solvent was evaporated to give the correspondent aryl-pyruvoylaminoester **36** with 13% yield.

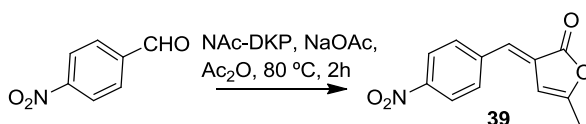
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.02 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.67 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 4.12 (2H, s), 4.09 (2H, s), 3.80 (3H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193.7, 167.0, 159.5, 147.2, 139.9, 130.8, 123.8, 52.6, 42.9, 41.0.

IR (NaCl) ν: 3686, 1738 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 280.23):	%C 51.43	%H 4.32	%N 10.0
Found:	%C 51.39	%H 3.88	%N 10.54

**10.7 Synthesis of 5-Methyl-3(4-nitrophenylmethylene)-2H-oxazol-2-one (39).**

A stirred mixture of *o*-nitrobenzaldehyde (30.0 g; 200 mmol), *N*-acetylglycine (13.4 g; 200 mmol), anhydrous sodium acetate (32.8 g; 400 mmol) and acetic anhydride (200 mL) was heated at 80-85 °C. After 2 h., the dark brown mixture was poured into a mixture (200 mL) of equal volumes of water and ethanol, stirred for 30 min and cooled in ice. The crystals that formed were filtered off, washed with a water/ethanol mixture and dried in oven. Recrystallization with acetone afforded 21 g (45%) of compound **39** as yellow microcrystals.

**Mp:** 183-185 °C; (lit m.p. 182-183 °C).

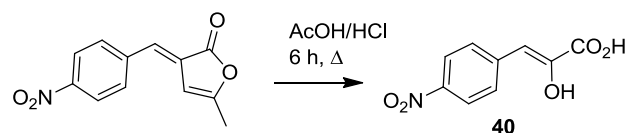
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 2.44 (3H, s).

**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 167.7, 148.6, 140.1, 136.5, 133.5, 127.1, 124.7, 16.4.

**IR** (NaCl) ν: 1788, 1660, 1587cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 231.20):	%C 56.90	%H 3.47	%N 12.06
Found:	%C 56.57	%H 3.12	%N 11.95

**10.8 Synthesis of 2-Hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-2-propenoic acid (40).**

The azalactone **39** (9 g, 39 mmol) was boiled under reflux with stirring in glacial acetic acid (27 mL) and concentrated hydrochloric acid (63 mL). After 6 h, the mixture was poured into water (150 mL), stirred and cooled on ice. The crystals, were filtered off, washed with water and dried in an oven at 80 °C. Recrystallization with toluene afforded 5.5 g (67%) of compound **40** as brown microcrystals.

**Mp:** 186-188 °C, (lit mp 188 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.50 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.03(d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H).

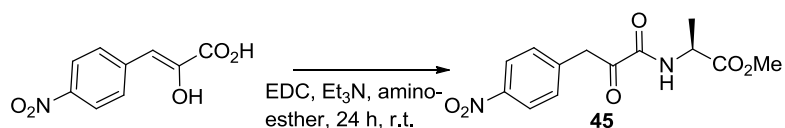
**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.0, 145.7, 145.6, 142.5, 130.1, 123.9, 107.2.

**IR** (NaCl) ν: 3686, 1738 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>5</sub> (M = 209.15):	%C 51.68	%H 3.37	%N 6.70
Found:	%C 51.39	%H 3.08	%N 6.44

### 10.9 Synthesis of Methyl *N*-[3-(4-nitrophenyl)pyruvoyl]-L-alaninate (**45**).



To a solution of **40** (1 g, 4.8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), methyl alaninate hydrochloride (0.66 g, 4.8 mmol), EDC (0.9 g, 4.8 mmol), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.4 mL, 9.6 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h, diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), washed with 1 M aq HCl (2 x 20 mL) and with brine, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to give **45** (120 mg, 9%) as a yellow oil.

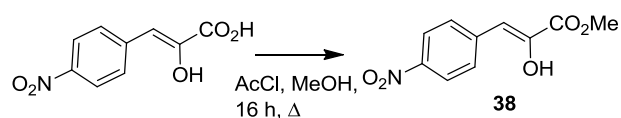
$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.79 (3H, s), 1.49 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.9, 172.1, 158.8, 147.2, 140.1, 130.8, 123.7, 52.7, 48.2, 42.8, 17.9.

IR (NaCl)  $\nu$ : 1738, 1604, 1518  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ (M = 294.26):	%C 53.06	%H 4.80	%N 9.52
Found:	%C 52.87	%H 4.62	%N 9.37

**10.10 Synthesis of Methyl 2-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-2-propenoate (38).**

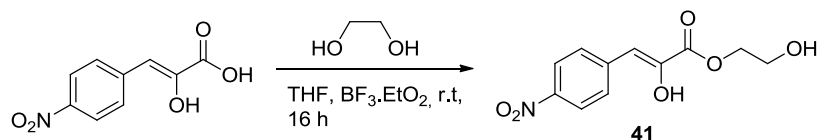
A stirred solution of compound **40** (5 g, 24 mmol) and AcCl (0.6 g, 7.2 mmol) in MeOH (100 mL) was refluxed for 16 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue was crystallized to obtain compound **38** (72%) as white microcrystals.

**Mp:** 148-150 °C.

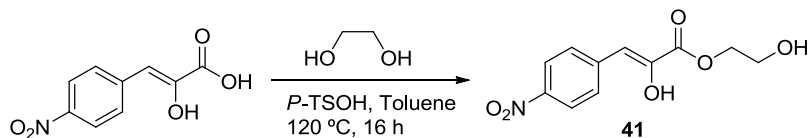
**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 146.4, 141.7, 140.6, 130.2, 123.7, 108.3, 53.7.

### 10.11 Synthesis of 2-Hydroxyethyl-2-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-2-propenoate (41)



**Method A.** BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1.2 mL, 9.6 mmol) was added dropwise over a solution of **40** (1.0 g, 4.8 mmol) and ethylene glycol (0.3 mL, 4.8 mmol) in dry THF (50 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 M, 30 mL) and AcOEt (100 mL) were added and the mixture was shaken. The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent was evaporated to give a crude product which was purified by flash column chromatography (silica gel), eluting with EtOAc, to get compound **41**, yield 54%.



**Method B.** A solution of **40** (1.0 g, 4.8 mmol) and ethylene glycol (0.3 mL, 4.8 mmol) in dry toluene (50 mL) was stirred in a round bottom flask equipped with a Dean–Stark distillation system. PTSA (20 mg) was added in one portion. The temperature was raised to 120 °C and kept at this temperature, under stirring, for 16 h. The solution was allowed to cool to room temperature. After washing with aqueous NaHCO<sub>3</sub> (1 M, 30 mL), EtOAc (100 mL) was added and the mixture was shaken. The organic layer was washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent was evaporated to give a crude product, which was purified by flash column chromatography (silica gel) eluting with EtOAc to get compound **41** as a white oil, yield 65%.

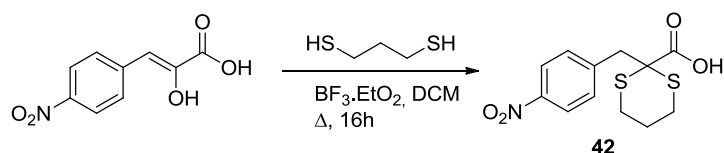
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.32 (s, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.3, 146.8, 141.9, 131.6, 122.9, 105.8, 67.0, 66.0, 60.4, 40.6.

IR (NaCl) ν: 3468, 2961, 2905, 1738 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>6</sub> (M = 253.21):	%C 52.18	%H 4.38	%N 5.53
Found:	%C 52.22	%H 4.53	%N 5.48

**10.12 Synthesis of 3-(4-Nitrophenyl)-2,2-trimethylenedithio-propionic acid (42).**

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (18 mL, 145 mmol) was added dropwise to a refluxing solution of **40** (20.2 g, 96 mmol) and 1,3-propanedithiol (10.6 mL, 100 mmol) in dry DCM (300 mL). The reaction mixture was stirred for 16 h, and then the solution was allowed to cool to room temperature, quenched with water and filtered to afford 15.5 g (54%) of compound **42** as brown microcrystals.

**Mp:** 154–155 °C.

**$^1\text{H-NMR}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.83 (m, 1H).

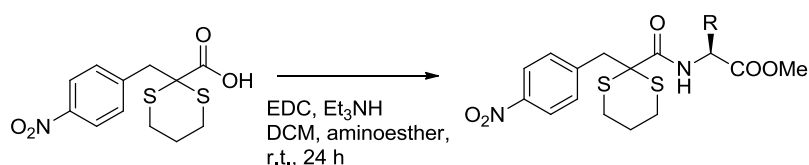
**$^{13}\text{C-NMR}$**  (63 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 171.5, 146.8, 143.7, 132.1, 122.9, 53.2, 43.2, 27.2, 24.1.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3408, 2312, 1691  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$ (M = 299.36):	%C 48.14	%H 4.38	%N 4.68
Found:	%C 47.87	%H 4.02	%N 4.33

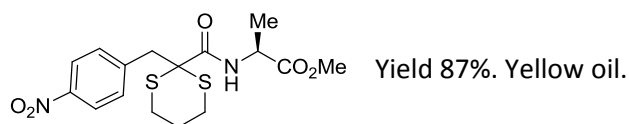
### 10.13 General procedure to obtain **43** and **44**.



To a solution of compound **42** (14.4 mmol), L-methyl alaninate or methyl L-phenylalaninate (14.4 mmol) and EDC (28.8 mmol) in dry DCM (200 mL), Et<sub>3</sub>N (28.8 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), washed with 1 M aqueous HCl (2 x 20 mL) and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography.

#### Methyl *N*-[3-(4-nitrophenyl)-2,2-trimethylenedithio-propionyl]-L-alaninate (**43**).

The crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 8:2) to obtain compound **43**.



<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.54 (sept, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.12 (ddd, *J* = 17.3, 12.2 and 2.9 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.0, 168.3, 147.4, 141.6, 131.5, 123.0, 59.5, 52.6, 49.0, 45.9, 42.8, 28.3, 24.1, 18.1.

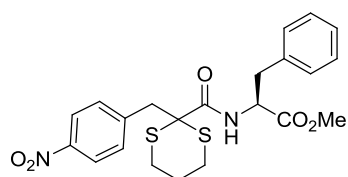
IR (NaCl) ν: 3359, 2603, 1743, 1667 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M = 384.47):	%C 49.98	%H 5.24	%N 7.29
Found:	%C 49.79	%H 4.93	%N 7.02

**Methyl N-[3-(4-nitrophenyl)-2,2-trimethylenedithio-propionyl]-L-phenylalaninate (44).**

The crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 9:1) to obtain compound **44**.



Yield 82%. Yellow oil.

**<sup>1</sup>H-NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 14.0 and 4.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 14.0 and 8.3 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.61 (m, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 1H).

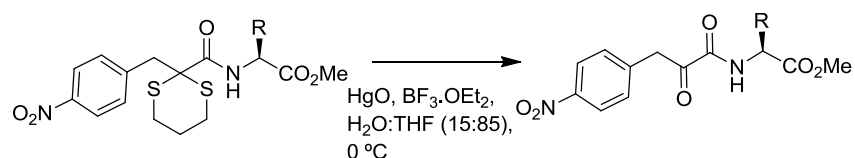
**<sup>13</sup>C-NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.7, 168.8, 147.3, 141.4, 135.5, 131.4, 128.9, 128.8, 127.4, 123.0, 59.5, 54.0, 52.5, 45.8, 37.6, 30.9, 29.7, 28.1, 27.9, 24.0.

**IR** (NaCl) ν: 3380, 1738, 1605 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (M = 460.56):	%C 57.37	%H 5.25	%N 6.08
Found:	%C 57.13	%H 4.96	%N 5.84

### 10.14 General procedure for the deprotection reaction of (43) and (44).

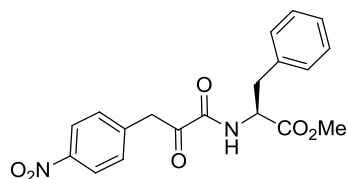


A solution of **43** or **44** (5 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (85:15, 100 mL) was added to a suspension of HgO (15.5 mmol) and BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (15.5 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (85:15) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 h at 60 °C, then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) was added and the precipitate filtered. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and the solvent evaporated in vacuo. The crude product was purified by flash column chromatography.

**Methyl N-[3-(4-nitrophenyl)pyruvoyl]-L-alaninate (45).** The crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 1:1) to obtain compound **45** yield 68% as pale yellow oil.

#### Methyl N-[3-(4-nitrophenyl)-pyruvoyl]-L-phenylalaninate (37).

The crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc 6:4) to obtain compound **37**.



Yield 63%. Yellow oil.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 4.85 (dd, *J* = 14.6 and 6.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H) 3.77 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 19.6 and 6.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 19.6 and 14.6 Hz, 1H).

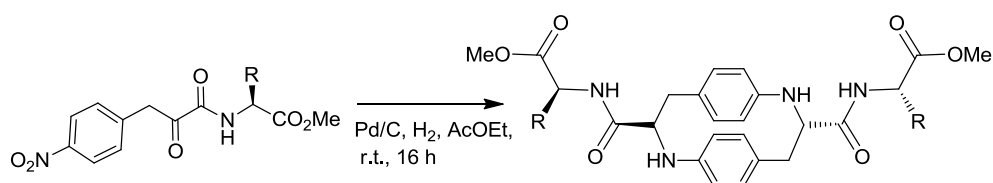
<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.7, 170.7, 158.9, 147.3, 139.9, 135.0, 130.8, 129.0, 128.0, 127.4, 123.8, 53.3, 52.7, 42.9, 37.8.

IR (NaCl) ν: 3380, 1744, 1690, 1520 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 370.35):	%C 61.62	%H 4.90	%N 7.56
Found:	%C 61.45	%H 4.54	%N 7.37

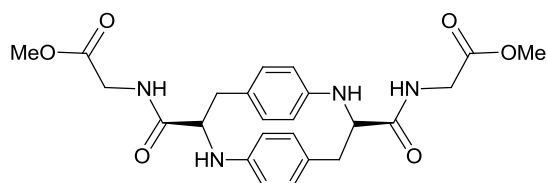
### 10.15 Synthesis of diazacyclophanes 46, 48-49.



A solution of compound **36**, **37** or **45** (2.4 mmol) in EtOAc (240 mL) with a 20% of Pd/C was hydrogenated at room temperature for 16 h. After filtration over Celite and evaporation of the solvent under reduced pressure, the crude product was purified by flash column chromatography.

#### Methyl *N*-[4,8-(1,4)dibenzena-1,5-diazacyclooctaphan]-2,6-bisilylenecarbonyl]glycinate (**46**).

The residue was purified by flash column chromatography (silica gel) eluting with EtOAc/Hexane (7/3) to get compound **46**.



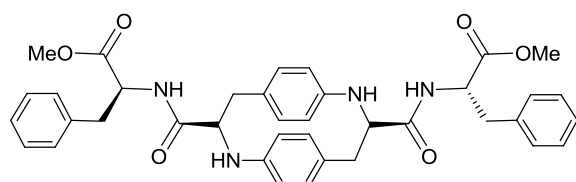
Prepared from compound **36**.  
Yield 78 %. Pale yellow oil.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.05 (m, 2H), 4.30 (dd, *J* = 8.6 y 4.1 Hz, 2H), 4.08 (dd, *J* = 5.5 y 1.8 Hz, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.17 (dd, *J* = 14.1 y 4.1 Hz, 2H), 2.81 (dd, *J* = 14.1 y 8.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.0, 170.1, 145.4, 130.4, 126.0, 115.5, 72.9, 52.3, 40.7, 39.8.

#### Methyl *N*-[4,8-(1,4)dibenzena-1,5-diazacyclooctaphan]-2,6-bisilylenecarbonyl]-L-phenylalaninate (**48**).

The residue was purified by flash column chromatography (silica gel) eluting with EtOAc to get compound **48**.



Prepared from compound **37**.  
Yield 82%. Orange oil.

$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.65 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.6, 172.5, 171.7, 171.6, 145.2, 135.8, 135.6, 130.5, 130.3, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.1, 127.0, 126.3, 115.5, 115.4, 73.3, 73.2, 53.3, 53.0, 52.8, 39.8, 39.7, 38.0, 37.9.

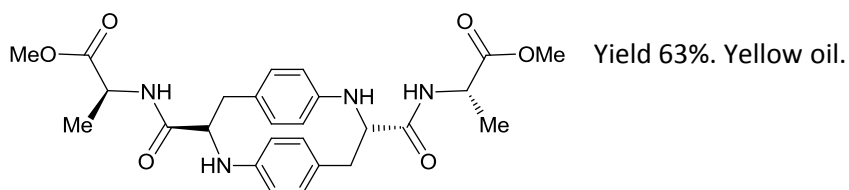
IR (NaCl)  $\nu$ : 3374, 2349, 1738, 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_6$ (M = 648.74):	%C 70.35	%H 6.21	%N 8.64
Found:	%C 70.09	%H 5.93	%N 8.27

**Methyl *N*-[4,8-(1,4)dibenzene-1,5-diazacyclooctaphan]-2,6-bisilylenecarbonyl]-L-alaninate (49).**

The residue was purified by flash column chromatography (silica gel) eluting with hexane/EtOAc (6:4) to provide compound **49**.



$^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.68 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.41 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 172.4, 145.4, 136.4, 126.1, 115.5, 72.9, 52.4, 47.6, 39.9, 18.3.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3369, 2953, 1738, 1651  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ (M = 496.55):	%C 62.89	%H 6.50	%N 11.28
Found:	%C 62.54	%H 6.23	%N 11.03

### 10.16 Synthesis and characterization of the metal complexes

A solution of compound **46** or **48** (0.5 mmol) in MeOH (5 mL) was added 5 mL of a 0.1 M solution of corresponding metal salt [ZnCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, and CuCl<sub>2</sub> (0.5 mmol)]. The reaction mixture was stirred for 2 h at 60 °C. After evaporation of the solvent under reduced pressure the solid residue was washed with petroleum ether.

#### [46.Zn<sup>2+</sup>] complex.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, MeOH) δ 7.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 4.33 (dd, *J* = 8.1 and 4.0 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* = 13.9 and 4.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 13.9 and 8.1 Hz, 1H).

#### [46.Zn<sup>2+</sup>] complex.

UV-vis ( $\lambda_{\max}$ ): 218, 239, 288.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, MeOH) δ 7.3 – 7.1 (m, 14H), 7.97 (m, 4H), 4.77 (dd, *J* = 8.1 and 5.9 Hz, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.4 - 2.6 (m, 8H).

#### [46.Cu<sup>2+</sup>] complex.

UV-vis ( $\lambda_{\max}$ ): 204, 242.

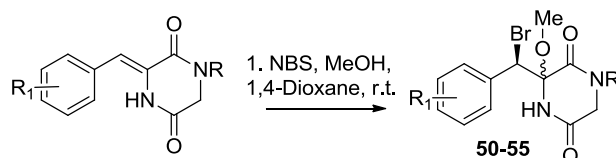
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, MeOH) δ 7.4 – 7.0 (m, 9H), 4.66 (bs, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.08 (bs, 4H).

IR (NaCl)  $\nu$ : 2927, 1731, 1600 cm<sup>-1</sup>.

### 10.17 UV/Vis titration of (46).Cu<sup>2+</sup> and 46.Co<sup>2+</sup> complexes

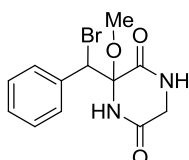
The electronic absorption spectral titration was performed at room temperature on a UV-2401PC UV-vis spectrometer. The stoichiometry of the complexes was determined by means of the Job plot experiments.

### 10.17 Synthesis of 3-(Arylbromomethyl)-3-methoxypiperazine-2,5-dione. General procedure.



Compuesto	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>50</b>	H	H	-Me
<b>51</b>	Ac	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	-Me
<b>52</b>	H	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	-Me
<b>53</b>	H	2-Cl	-Me
<b>54</b>	H	2-NO <sub>2</sub>	-Me
<b>55</b>	Ac	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	-Et

To a solution of the corresponding ArDKP (1.9 mmol) in 10:1 dioxane/methanol mixture (20 mL), was added dropwise a solution of *N*-bromosuccinimide (407 mg, 2.3 mmol) in dioxane (2 mL), and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Afterwards, the solvent was evaporated under reduced pressure, water was added and the reaction mixture was extracted with AcOEt (3 x10 mL). The organic layer was washed with NaCl, dried over NaSO<sub>4</sub> and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (dichloromethane/methanol, 9/1) to afford compounds **50-55** as a diastereomeric mixture.

**3-(Phenylbromomethyl)-3-methoxy-2,5-piperazinedione(50)**

Obtained from Compound **24** (385 mg, 1.9 mmol). Yield 470 mg, 78%. Yellow oil.

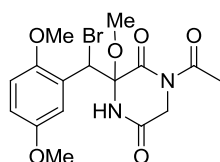
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 – 7.31 (m, 10H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.99 – 5.71 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.39 (dd, *J* = 18.0, 1.6 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 18.0, 2.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 17.9, 2.4 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 17.9, 1.3 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 166.28, 162.80, 135.79, 130.13, 129.48, 128.53, 87.67, 60.17, 51.69, 44.36.

**IR** (NaCl) *v*: 3204, 2922, 1694, 1428 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (M = 313.14):	%C 46.03	%H 4.18	%N 8.95
Found:	%C 46.17	%H 4.58	%N 8.13

**1-Acetyl-3-(2,5-dimethoxyphenylbromomethyl)-3-methoxy-2,5-piperazinedione (51)**

Obtained from Compound **9** (580 mg, 1.9 mmol). Yield 570 mg, 75%. Yellow oil.

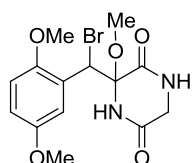
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.7, 162.9, 153.4, 150.8, 124.1, 116.8, 115.4, 112.8, 87.1, 56.5, 55.7, 52.0, 51.5, 45.1.

**IR** (NaCl) *v*: 3168, 1757, 1684, 1486 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>1</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 415.23):	%C 46.28	%H 4.61	%N 6.75
Found:	%C 46.56	%H 4.78	%N 6.16

**3-(2,5-Dimethoxyphenylbromo methyl)-3-methoxy-2,5-piperazinedione(52)**

Obtained from Compound **25** (500 mg, 1.9 mmol).  
Yield 538 mg, 75%. Yellow oil.

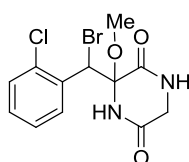
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.23 – 4.01 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.26 (m, 4H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.3, 166.2, 165.6, 163.8, 153.6, 153.5, 151.6, 150.9, 124.3, 124.0, 117.3, 116.8, 115.9, 115.7, 113.3, 112.9, 88.3, 87.3, 56.9, 56.6, 55.8, 55.8, 53.6, 52.8, 52.1, 51.6, 45.3, 45.2.

**IR** (NaCl) *v*: 3225, 1776, 1693, 1499 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 373.20):	%C 45.06	%H 4.59	%N 7.51
Found:	%C 45.17	%H 4.78	%N 7.76

**3-(2-chlorophenylbromomethyl)-3-methoxy-2,5-piperazinedione (53)**

Obtained from Compound **26** (430 mg, 1.9 mmol).  
Yield 540 mg, 78 %. Yellow oil.

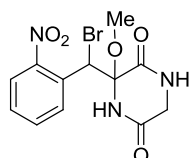
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.2, 2.0$  Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.26 (dd,  $J = 18.1, 1.4$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 18.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 165.0, 135.5, 132.5, 131.9, 130.8, 130.5, 127.7, 88.9, 53.3, 52.6, 45.7.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3221, 1767, 1684, 1433  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_3$ (M = 347.59):	%C 41.46	%H 3.48	%N 8.06
Found:	%C 42.07	%H 3.98	%N 7.83

**3-(2-Nitrophenylbromomethyl)-3-methoxy-2,5-piperazinedione(54)**

Obtained from Compound **27** (500 mg, 1.9 mmol).  
Yield 490 mg, 73 %. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.25 (dd,  $J = 18.4, 1.4$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 10.7, 2.1$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 12.6, 1.9$  Hz, 1H), 3.55 – 3.39 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

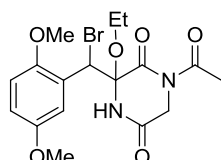
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 166.0, 164.3, 163.5, 150.7, 149.7, 133.1, 133.0, 132.6, 130.6, 130.5, 129.5, 127.5, 125.1, 125.0, 87.9, 87.5, 53.2, 52.6, 51.0, 50.6, 45.6, 45.2, 32.3.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3443, 2840, 1681, 1532  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_5$ (M = 358.14):	%C 40.24	%H 3.38	%N 11.73
Found:	%C 40.17	%H 3.78	%N 11.95

### 1-Acetyl-3-(2,5-dimethoxyphenylbromomethyl)-3-ethoxy-2,5-piperazinedione (55)



Obtained from Compound **9** (580 mg, 1.9 mmol).

Yield 430 mg, 53 %. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.93 – 6.82 (m, 4H), 6.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.52 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 18.6$  Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.81 (d,  $J = 0.7$  Hz, 2H), 3.77 (s, 12H), 3.69 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.58 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.2, 171.9, 171.5, 168.1, 167.8, 164.8, 164.6, 154.4, 154.0, 150.7, 123.2, 122.9, 118.1, 117.8, 116.8, 116.2, 112.5, 112.0, 84.7, 83.1, 56.9, 56.5, 56.2, 51.2, 50.1, 47.6, 47.2, 30.1, 29.9, 27.4, 27.1.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3238, 1778, 1698 1457  $\text{cm}^{-1}$ .

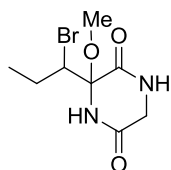
#### Elemental analysis:

Calc. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_6$  ( $M = 429.26$ ): %C 47.57 %H 4.93 %N 6.53

Found: %C 47.14 %H 5.14 %N 6.93

### 3-(1-Bromopropyl)-3-methoxy-2,5-piperazinedione (71)

The residue was purified by flash column chromatography (dichloromethane/methanol) to afford compound **71**.



Prepared from compound **29** (300 mg, 1.9 mmol)

Yield 310 mg, 60 %. Pale yellow solid.

**Mp**: 159-161  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.40 (dd,  $J = 4.7, 2.1$  Hz, 1H), 4.35 (dd,  $J = 4.1, 2.2$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.84 – 1.54 (m, 2H), 1.20 – 1.08 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.0, 166.0, 165.7, 164.2, 88.1, 86.9, 63.1, 61.9, 53.0, 52.1, 45.3, 27.0, 23.2, 12.6, 12.2.

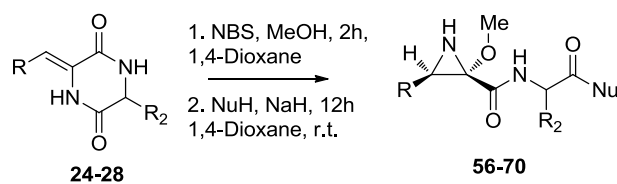
IR (NaCl)  $\nu$ : 2359, 1684, 1435 and 1319  $\text{cm}^{-1}$ .




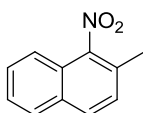
#### Elemental analysis:

Calc. for  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3$  ( $M = 265.10$ ): %C 36.24 %H 4.94 %N 10.57

Found: %C 36.37 %H 5.20 %N 10.73

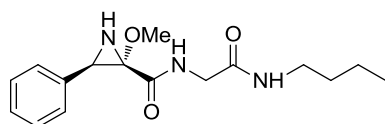
### 10.17 General procedure for the one-pot, multicomponent synthesis of aziridines (56-70 and 72-76)



Compuesto	R	Nu	R <sub>1</sub>
56	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> Bu	H
57	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> Hex	H
58	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		H
59	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>n</i> Bu	H
60	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>n</i> Hex	H
61	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	OMe	H
62	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>		H
63	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> Bu	H
64	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> Hex	H
65	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	H
66	2-Cl C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		H
67	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> Bu	H
68	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> Hex	H
69	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	H
70		<i>n</i> Bu	H
73	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> Bu	Me
74	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>n</i> Bu	CH <sub>2</sub> Ph
75	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>n</i> Bu	Me
76	(2,5-MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<i>n</i> Bu	CH <sub>2</sub> Ph

To a mixture of compound **24-33** (0.9 mmol) in 10:1 dioxane:methanol (6 mL) was added *N*-bromosuccinimide (190 mg, 1.1 mmol). After being stirred at room temperature for 2 h, the suspension of the appropriate nucleophile (1.1 mmol) and NaH (43 mg, 1.8 mmol) in dioxane (2 mL) were added dropwise. After 12h a same suspension than before was added again. After being stirred for additional 2h the reaction was quenched with H<sub>2</sub>O (10 mL). The reaction mixture was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The organic layer was washed with NaCl and dried over NaSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (dichloromethane/methanol, 9/1) to afford compounds **56-70** and **72-76**.

**(2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(*N*'-Butylcarbamoyl)methyl)-2-methoxy-3-phenylaziridine-2-carboxamide (**56**)**



Prepared from compound **24** (182 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 220 mg, 79%. White solid.

**Mp:** 73-75 °C.

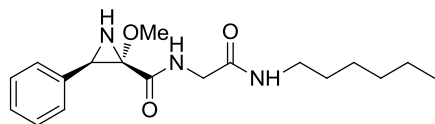
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 5H), 6.11 (s, 1H), 4.01 (dd, *J* = 16.3 and 5.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 16.3 and 5.1 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.21 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.16 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.1, 168.0, 134.9, 128.1, 127.9, 127.8, 74.2, 55.4, 46.6, 43.6, 39.5, 31.60, 20.1, 13.8.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3297, 2957, 2360 and 1657 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 305.37):	%C 62.93	%H 7.59	%N 13.76
Found:	%C 63.30	%H 7.39	%N 13.59

**(2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(*N*'-Hexylcarbamoyl)methyl)-2-methoxy-3-phenylaziridine -2-carboxamide (57)**

Prepared from compound **24** (182 mg, 0.9 mmol) and hexylamine (0.16 mL, 1.2 mmol).

Yield: 185 mg, 60%. Yellow solid.

**Mp:** 86-87 °C.

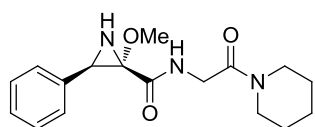
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 5H), 6.06 (s, 1H), 4.01 (dd, *J* = 16.3 and 5.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.22 (m, 6H), 0.87 – 0.77 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.5, 168.3, 135.2, 128.4, 128.2, 128.1, 74.5, 55.7, 47.0, 43.9, 40.2, 31.3, 30.1, 27.0, 23.0, 14.5.

**IR** (NaCl) *v*: 3414, 2926, 2856, 1666 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 333.43):	%C 64.84	%H 8.16	%N 12.60
Found:	%C 64.66	%H 8.16	%N 12.40

**(2*S*\*,3*R*\*)-2-Methoxy-*N*-(1'-piperidinylcarbonylmethyl)-3-phenylaziridine -2-carboxamide (58)**

Prepared from compound **24** (182 mg, 0.9 mmol) and piperidine (0.11 mL, 1.08 mmol).

Yield 175 mg, 58%. Yellow solid.

**Mp:** 114-116 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (s, 1H), 7.35 – 7.15 (m, 5H), 4.15 (dd, *J* = 17.3 and 4.9 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 17.3 and 3.8 Hz, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.56 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.68 – 1.48 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.4, 165.4, 135.1, 128.0, 127.9, 127.6, 74.3, 55.4, 46.5, 45.5, 43.3, 41.7, 29.8, 26.3, 25.5, 24.4.

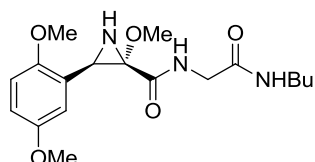
**IR** (NaCl) *v*: 3397, 2927, 2361, 1647 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 317.38):	%C 64.33	%H 7.30	%N 13.24
Found:	%C 64.15	%H 7.51	%N 13.00

**HRMS** (ESI) exact mass calcd for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Na (*m/z*) 340.16371, found 340.16220.

**(2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(*N*'-Butylcarbamoyl)methyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (59)**



Prepared from compound **25** (235 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 246 mg, 75%. Yellow solid.

**Mp:** 65-67 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.09 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 16.4 and 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 16.4 and 5.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.42 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H).

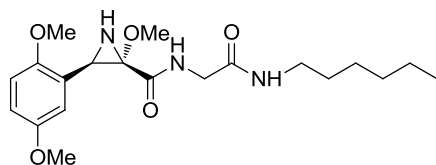
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4, 168.1, 153.4, 152.8, 124.5, 114.2, 113.5, 111.4, 74.1, 56.2, 55.8, 55.4, 43.7, 42.5, 39.5, 31.6, 20.1, 13.8.

**IR** (NaCl) *v*: 2942, 1658, 1499 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 365.42):	%C 59.16	%H 7.45	%N 11.50
Found:	%C 59.17	%H 7.29	%N 11.34

**(2*S*\*,3*R*\*)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-*N*-(*N*'-hexylcarbamoyl)methyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (60)**



Prepared from compound **25** (235 mg, 0.9 mmol) and hexylamine (0.14 mL, 1.08 mmol).

Yield: 246 mg, 69%. Yellow solid.

**Mp:** 68-70 °C.

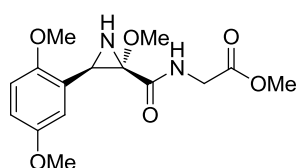
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.11 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 16.4 and 5.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 16.4 and 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.31 (m, 6H), 0.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4, 168.1, 153.5, 152.9, 124.5, 114.2, 113.5, 111.4, 74.1, 56.2, 55.9, 55.4, 43.7, 42.5, 39.9, 31.5, 29.6, 26.7, 22.7, 14.1.

**IR** (NaCl) *v*: 3555, 2918, 2850 and 1667 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 393.48):	%C 61.05	%H 7.94	%N 10.68
Found:	%C 61.30	%H 8.08	%N 10.82

**(2S\*,3R\*)-Methyl-2-(3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamido)acetate (61)**

Prepared from compound **25** (235 mg, 0.9 mmol) and methanol (0.11 mL, 1.08 mmol).

Yield: 162 mg, 55%. Yellow oil.

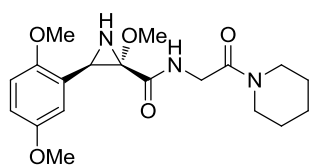
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.98 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 – 6.71 (m, 3H), 4.31 (dd, *J* = 18.3 and 6.3 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 18.3 and 4.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.54 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.4, 170.3, 153.8, 153.2, 124.9, 114.4, 113.8, 111.7, 74.4, 56.5, 56.1, 55.7, 52.9, 42.8, 42.0, 30.1.

IR (NaCl) ν: 3428, 1656, 1500 and 1219 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 324.33):	%C 55.55	%H 6.22	%N 8.64
Found:	%C 55.76	%H 6.34	%N 8.87

**(2S\*,3R\*)-3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-methoxy-N-(1'-piperidinylcarbonylmethyl)aziridine-2-carboxamide (62)**

Prepared from compound **25** (235 mg, 0.9 mmol) and piperidine (0.11, 1.08 mmol).

Yield: 175 mg, 51%. Yellow solid.

**Mp:** 65-67 °C.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.74 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 17.3 and 5.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 17.3 and 3.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 2.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.68 – 1.46 (m, 6H).

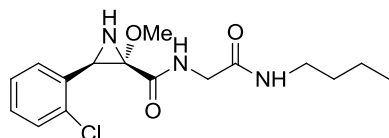
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.9, 165.9, 153.8, 153.2, 125.1, 114.4, 113.8, 111.8, 74.6, 56.6, 56.1, 55.7, 45.9, 43.6, 42.6, 42.1, 26.6, 25.8, 24.7.

IR (NaCl) ν: 3395, 2924, 2361 and 1646 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 377.43):	%C 60.46	%H 7.22	%N 11.13
Found:	%C 60.62	%H 7.51	%N 11.32

**(2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(*N*'-Butylcarbamoyl)methyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (63)**



Prepared from compound **26** (200 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 284 mg, 92%. Yellow solid.

**Mp:** 125-127 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

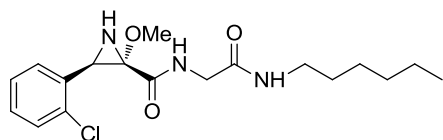
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.1, 168.1, 134.3, 133.0, 129.5, 128.9, 128.8, 126.6, 73.8, 55.5, 45.0, 43.7, 39.5, 31.6, 20.1, 13.8.

**IR** (NaCl) *v*: 3299, 3261, 2918, 2850, 1708 and 1651 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 339.82):	%C 56.55	%H 6.53	%N 12.37
Found:	%C 56.78	%H 6.86	%N 12.47

**(2*S*\*,3*R*\*)-3-(2-Chlorophenyl)-*N*-(*N*'-hexylcarbamoyl)methyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (64)**



Prepared from compound **26** (200 mg, 0.9 mmol) and hexylamine (0.14 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 240 mg, 73%. Pale yellow solid.

**Mp:** 123-125 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.54 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.23 (m, 6H), 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

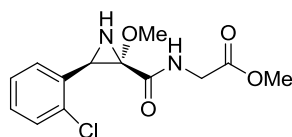
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.1, 168.0, 134.3, 133.0, 129.5, 128.9, 128.9, 126.6, 73.8, 55.5, 45.0, 43.7, 39.9, 31.6, 29.6, 26.7, 22.7, 14.1.

**IR** (NaCl) *v*: 3280, 2924, 2854 and 1649 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) exact mass calcd for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 390.15604; (M+2)<sup>+</sup> 392.15309, found 390.15397; (M+2)<sup>+</sup> 392.15283.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 367.87):	%C 58.77	%H 7.12	%N 11.42
Found:	%C 58.93	%H 7.29	%N 11.39

**(2S\*,3R\*)-Methyl-2-(3-(2-chlorophenyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamido)acetate (65)**

Prepared from compound **26** (200 g, 0.9 mmol) and methanol (0.11 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 204 mg, 76%. White solid.

**Mp:** 94-96 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (m, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 4H), 4.07 (dd, *J* = 18.5 and 4.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 18.5 and 6.0 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H).

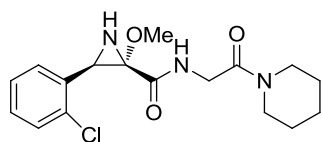
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.9, 169.8, 134.4, 133.1, 129.5, 128.9, 128.8, 126.5, 73.9, 55.4, 52.6, 44.9, 41.7.

**IR** (NaCl) *v*: 3424, 2924, 1759 and 1674 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (ESI) exact mass calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na (*m/z*) 321.06180; (*M*+2)<sup>+</sup> 323.05885, found 321.06051; (*M*+2)<sup>+</sup> 323.05788.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 298.72):	%C 52.27	%H 5.06	%N 9.38
Found:	%C 52.53	%H 5.15	%N 9.57

**(2S\*,3R\*)-3-(2-Chlorophenyl)-2-methoxy-N-(1'-piperidinylcarbonylmethyl)aziridine -2-carboxamide (68)**

Prepared from compound **26** (200 g, 0.9 mmol) and piperidine (0.11 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 196 mg, 61%. Yellow solid.

**Mp:** 142-144 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.76 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.3 and 1.9 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 17.3 and 5 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 17.3 and 2.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.55 (m, 6H).

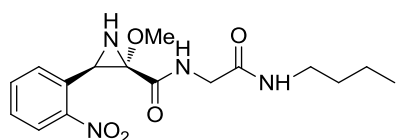
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169.2, 165.5, 134.4, 133.2, 129.5, 128.9, 128.7, 126.5, 74.0, 55.5, 45.6, 44.7, 43.3, 41.9, 26.3, 25.5, 24.5.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3392, 3294, 2924, 2851 and 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (M = 351.83):	%C 58.03	%H 6.30	%N 11.94
Found:	%C 58.25	%H 6.43	%N 12.23

**(2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(*N*'-Butylcarbamoyl)methyl)-2-methoxy-3-(2-nitrophenyl)aziridine - 2-carboxamide (67)**



Prepared from compound **27** (225 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).  
Yield: 195 mg, 71%. Brown solid.

**Mp:** 102-104 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (dd,  $J$  = 8.2 and 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.60 (td,  $J$  = 7.5 and 1.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.32 (m, 2H), 4.20 (dd,  $J$  = 17.3 and 7.5 Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J$  = 17.3 and 7.5 Hz, 1H), 3.77 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.26 (q,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.73 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 2H), 1.39 – 1.20 (m, 2H), 0.85 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 4H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.9, 168.5, 148.9, 134.2, 132.0, 131.8, 128.9, 124.8, 74.0, 55.8, 45.9, 43.9, 39.9, 31.8, 20.4, 14.1.

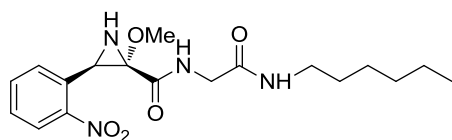
IR (NaCl)  $\nu$ : 3424, 2918, 2850 and 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (ESI) exact mass calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  ( $m/z$ ) 373.14879, found 373.14733.

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$ (M = 350.37):	%C 54.85	%H 6.33	%N 15.99
Found:	%C 54.95	%H 6.37	%N 15.75

**(2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(*N*'-Hexylcarbamoyl)methyl)-2-methoxy-3-(2-nitrophenyl)aziridine - 2-carboxamide (68)**



Prepared from compound **27** (225 mg, 0.9 mmol) and hexylamine (0.14, 1.08 mmol).

Yield: 190 mg, 55%. Brown solid.

**Mp:** 120-122 °C.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02 (dd,  $J$  = 8.2 and 1.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.5 and 1.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.22 (dd,  $J$  = 14.8 and 8.0

Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 14.8$  and  $4.8$ , 1H), 3.76 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.73 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.21 (m, 6H), 0.80 (m, 3H).

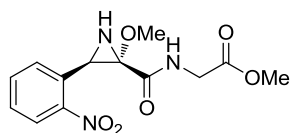
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.0, 168.5, 148.9, 139.7, 134.2, 132.0, 131.8, 128.9, 74.1, 55.7, 46.0, 44.0, 40.2, 34.2, 32.3, 26.9, 23.1, 14.5.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3419, 2922, 2853 and  $1652\text{ cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ (M = 378.42):	%C 57.13	%H 6.93	%N 14.81
Found:	%C 57.23	%H 7.23	%N 14.95

**(2R\*,3S\*)-Methyl-2-(2-methoxy-3-(2-nitrophenyl)aziridine-2-carboxamido)acetate (69)**



Prepared from compound **27** (225 mg, 0.9 mmol) and methanol (0.11 mL, 1.08 mmol).

Yield: 160 mg, 55%. Brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (dd,  $J = 8.2$ , 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 7.8$ , 1.2 Hz, 1H), 7.52 (td,  $J = 7.4$ , 1.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 1H), 4.23 (dd,  $J = 18.2$ , 6.7 Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 18.2$ , 4.7 Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.64 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H).

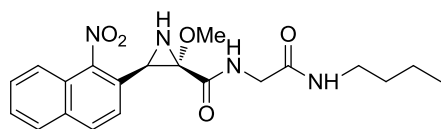
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 169.4, 148.6, 133.6, 131.6, 131.4, 128.5, 124.5, 74.0, 55.3, 52.7, 45.2, 41.8.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3293, 1748, 1679 and  $1524\text{ cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ (M = 309.27):	%C 50.49	%H 4.89	%N 13.59
Found:	%C 50.76	%H 5.06	%N 14.17

**(2S\*,3R\*)-N-(N'-Butylcarbamoyl)methyl-2-methoxy-3-(1-nitro-2-naphthyl)aziridine-2-carboxamide (70)**



Prepared from compound **28** (180 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).

Yield: 50%. Brown solid.

**Mp:** 106-108 °C.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 7.50 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.33 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J = 16.8$  and  $7.0$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 16.7$  and  $5.2$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 10.2$

Hz, 1H), 3.37 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.87 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

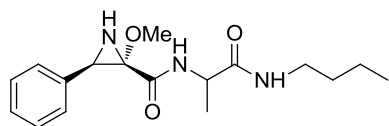
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.2, 168.1, 147.7, 133.5, 131.4, 128.9, 128.3, 127.5, 126.8, 125.6, 124.5, 121.9, 73.9, 55.5, 43.9, 43.7, 39.6, 31.6, 20.2, 13.9.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3387, 2917, 2356 and  $1667\text{ cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5$ (M = 400.43):	%C 59.99	%H 6.04	%N 13.99
Found:	%C 60.14	%H 6.20	%N 13.75

**(2S\*,3R\*)-N-(1-(Butylcarbamoyl)-1'ethyl)-2-methoxy-3-phenylaziridine-2-carboxamide (73)**



Prepared from compound **30** (195 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).

Yield: 125 mg, 43%. Yellow oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 – 6.96 (m, 6H), 6.01 (s, 1H), 4.28 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.19 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 3.05 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.40 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 1.35 – 1.03 (m, 7H), 0.80 – 0.68 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ . 171.3, 169.4, 134.9, 128.1, 127.9, 127.8, 77.3, 74.2, 55.3, 49.6, 46.6, 39.4, 31.6, 20.1, 13.9.

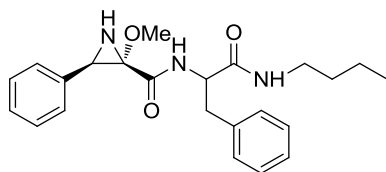
IR (NaCl)  $\nu$ : 3295, 2958, 1651 and  $1519\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (ESI) exact mass calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$  ( $m/z$ ) 342.17936, found 342.17779.

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ (M = 319.40):	%C 63.93	%H 7.89	%N 13.16
Found:	%C 63.85	%H 7.93	%N 13.21

**(2S\*,3R\*)-N-(1-(Butylcarbamoyl)-2'phenyl-1'methyl)-2-methoxy-3-phenylaziridine -2-carboxamide (74)**



Prepared from compound **31** (269 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).

Yield: 144 mg, 41%. Pale brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 – 6.95 (m, 11H), 5.75 (s, 1H), 4.54 (dd,  $J = 15.2$  and  $7.5$  Hz, 1H), 3.33 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.50

(d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 1.40 – 1.24 (m, 2H), 1.24 – 1.09 (m, 2H), 0.82 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

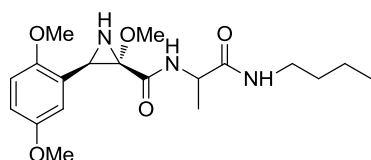
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 169.7, 136.5, 134.8, 129.3, 129.1, 129, 128.6, 128.1, 127.9, 127.4, 74.1, 55.4, 55.1, 46.7, 39.4, 38.3, 31.4, 20, 13.8.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3313, 2958, 1680 and  $1497\text{ cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ (M = 395.49):	%C 69.85	%H 7.39	%N 10.62
Found:	%C 69.94	%H 7.63	%N 10.99

**(2S\*,3R\*)-N-(Butylcarbamoyl)-1'ethyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (75)**



Prepared from compound **32** (250 g, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).

Yield: 53%. Pale brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.03 – 6.90 (m, 1H), 6.77 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.63 – 4.35 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (q, 6.5 Hz, 2H), 2.49 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 1.74 – 1.32 (m, 7H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

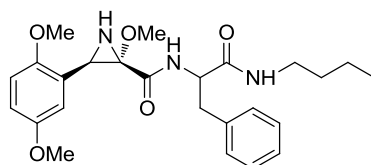
$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6, 170.0, 153.8, 153.1, 124.8, 114.5, 113.8, 111.6, 74.4, 56.5, 56.1, 55.6, 49.9, 42.8, 39.7, 31.9, 30.1, 20.4, 18.7, 14.1.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3311, 3204, 3054, 2960, 2928, 2854, and  $1680\text{ cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (M = 379.45):	%C 60.14	%H 7.70	%N 11.07
Found:	%C 60.54	%H 7.33	%N 11.79

**(2S\*,3R\*)-N-(1-(Butylcarbamoyl)-2'phenyl-1'methyl)-3-(2,5dimethoxyphenyl)-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (76)**



Prepared from compound **33** (315 mg, 0.9 mmol) and butylamine (0.1 mL, 1.08 mmol).

Yield: 44%. Pale brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.17 (m, 6H), 6.93 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.67 (q,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.64

(d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 3.30 – 3.11 (m, 7H), 2.48 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.3, 153.8, 153.0, 136.9, 129.6, 129.3, 127.6, 124.7, 114.4, 113.8, 111.6, 74.3, 56.5, 56.1, 55.5, 42.9, 39.7, 38.2, 31.8, 20.3, 14.1.

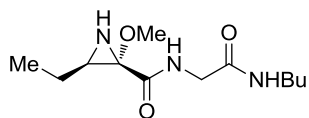
IR (NaCl)  $\nu$ : 3311, 3204, 3054, 2960, 2928, 2854, and 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ (M = 455.55):	%C 65.91	%H 7.30	%N 9.22
Found:	%C 65.94	%H 7.63	%N 9.59

**10.18 Synthesis of (2*S*\*,3*R*\*)-*N*-(2-(butylcarbamoylmethyl)-3-ethyl-2-methoxyaziridine-2-carboxamide (72)**

To a mixture of NaH (40mg, 1.5 mmol) and butylamine (0.09mL, 0.9 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added a solution of **71** (200mg, 0.75 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The mixture was stirred 20 h at 60 °C. The reaction was quenched with water. The reaction mixture was extracted with AcOEt (2x). The organic layer was washed with NaCl and dried over NaSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (dichloromethane/methanol) to afford compound **72**.



Yield 46 mg, 15 %. Transparent oil.

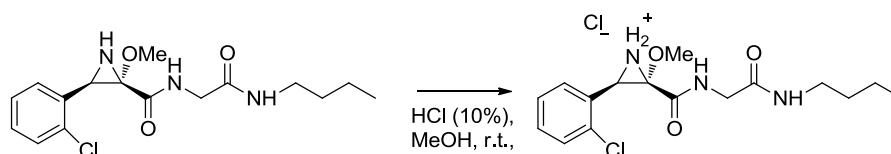
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.07 (dd, *J* = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 16.2, 5.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 2H), 2.27 (dt, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 5H), 1.43 – 1.26 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.2, 168.3, 73.5, 55.0, 46.4, 43.6, 39.5, 31.6, 21.6, 20.1, 13.8, 11.5.

**IR** (NaCl) *v*: 3437, 2386, 1646 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>12</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 257.65):	%C 56.01	%H 9.01	%N 16.33
Found:	%C 56.12	%H 9.23	%N 16.79

**10.19 Synthesis of compound 77.**

To a solution of aziridine **63** (100 mg, 0.3 mmol) in MeOH (1 mL) was added a commercial solution of HCl (10 % v/v). The reaction was stirred until no starting material was evident by TLC. Then the solvent was eliminated by reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using a mixture MeOH:DCM (1:9) as eluent to give compound **77** (70 mg, 62 %) as a white oil.

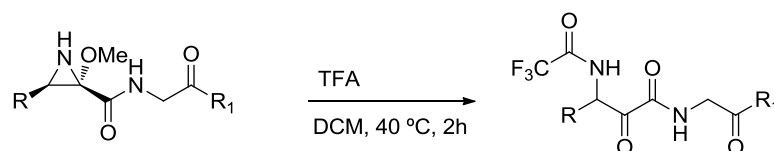
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.07 (dd, *J* = 16.2, 5.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 16.2, 5.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.30 (dd, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 2H), 2.27 (dt, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 5H), 1.43 – 1.26 (m, 4H), 1.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 5H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.2, 168.3, 73.5, 55.0, 46.4, 43.6, 39.5, 31.6, 21.6, 20.1, 13.8, 11.5.

**IR** (NaCl) *v*: 3435, 2392, 1647 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

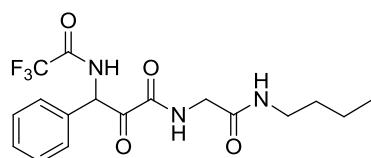
Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 376.27):	%C 57.07	%H 6.16	%N 11.17
Found:	%C 57.56	%H 6.53	%N 11.66

**10.20 Synthesis of compounds 78-85. General procedure.**

Compuesto	R	R <sub>1</sub>
78	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	NHBu
79	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NHBu
80	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe
81	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe
82	2,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NHBu
83	2,5-(MeO) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	NHHex
84		NHBu
85	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	

To a stirred solution of the corresponding aziridine (0.3 mmol) in DCM (5 mL) was added TFA (4.5 mmol, 0.35 mL). The reaction was stirred at 45 °C for 2 h. When no starting material was evident by TLC, the reaction was quenched with HCO<sub>2</sub>Na (5 mL) and extracted with DCM (2 x 20 mL), dried (anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with a dichloromethane:methanol (98:2, v/v) mixture.

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-2-oxo-3-phenyl-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamide (78)**



Prepared from aziridine **56** (93 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 105 mg, 90%. Brown oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 7.1, 4.3 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

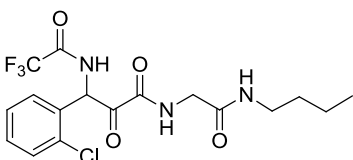
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.71 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 5H), 6.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.76 (qd, *J* = 16.7, 5.5 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.48 – 1.28 (m, 2H), 1.26 – 1.11 (m, 2H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

IR (NaCl) ν: 3334, 2961, 2934, 2873, 1713, 1692 and 1538 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M = 387.35):	%C 52.71	%H 5.20	%N 10.85
Found:	%C 52.48	%H 5.32	%N 10.75

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2-chlorophenyl)-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamide (79)**



Prepared from aziridine **63** (100 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 124 mg, 97%. Brown oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 16.3, 6.1 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 16.3, 5.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 13.5, 6.4 Hz, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H).

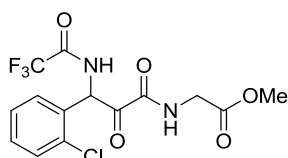
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.2, 168.9, 159.2, 157.1 (q, *J* = 39.7 Hz), 134.5, 131.4, 131.2, 130.8, 128.2, 57.6, 43.1, 40.3, 31.4, 20.3, 14.0.

IR (NaCl) ν: 3318, 2961, 2934, 2873, 1672 and 1537 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M = 421.79):	%C 48.41	%H 4.54	%N 9.96
Found:	%C 48.57	%H 4.68	%N 9.51

**Methyl 2-(3-(2-chlorophenyl)-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamido)acetate (80)**



Prepared from aziridine **65** (90 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 112 mg, 98%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 6.58 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.03 – 3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 3H).

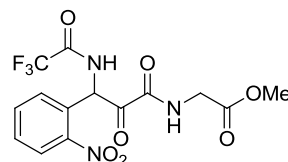
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 190.1, 169.0, 158.2, 156.5 ( $J = 38.4$  Hz), 134.2, 131.2, 131.0, 130.9, 130.8, 127.8, 115.6 ( $J = 288$  Hz), 57.6, 52.8, 41.0.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3288, 1708, 1539 and 1474  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5$ (M = 380.70):	%C 44.17	%H 3.18	%N 7.36
Found:	%C 44.45	%H 3.33	%N 7.75

**Methyl-2-(3-(2-nitrophenyl)-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamido)acetate (81)**



Prepared from aziridine **69** (93 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 118 mg, 90%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (dd,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 7.98 – 7.81 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.1, 4.3$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

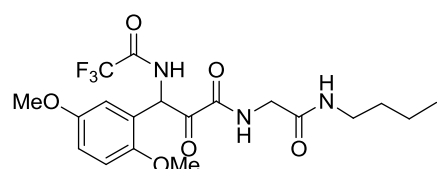
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 188.6, 169.0, 158.8, 157.1 ( $J = 38.4$  Hz), 146.6, 135.0, 133.7, 130.6, 129.5, 126.0, 115.2 ( $J = 287.9$  Hz), 58.4, 52.9, 41.0.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3332, 1745, 1695 and 1531  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (M = 391.25):	%C 42.98	%H 3.09	%N 10.74
Found:	%C 42.57	%H 3.26	%N 10.50

**N-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamide (82)**



Prepared from aziridine **59** (110 mg, 0.3 mmol).

Yield: 116 mg, 87%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 9.0$ , 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (dd,  $J = 13.0$ , 6.8 Hz, 2H), 1.59 – 1.43 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (m, 3H).

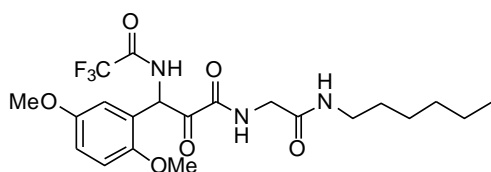
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.4, 170.5, 167.5, 159.4, 154.4, 151.6, 122.2, 117.7, 116.3, 113.0, 57.0, 56.5, 56.2, 39.8, 32.0, 23.8, 20.5, 14.2.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3333, 2959, 2920, 2850, 1720 and 1539  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ (M = 447.41):	%C 51.01	%H 5.41	%N 9.39
Found:	%C 51.24	%H 5.68	%N 9.67

**3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-N-(2-(hexylamino)-2-oxoethyl)-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamide (83)**



Prepared from aziridine **60** (120 mg, 0.3 mmol).

Yield: 123 mg, 92%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 9.0$ , 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.29 (m, 8H), 0.90 (t,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

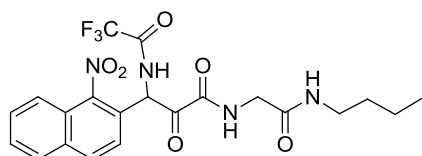
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.9, 166.1, 158.0, 155.8, 153.0, 150.2, 120.8, 116.3, 114.8, 111.5, 55.5, 55.1, 54.7, 41.6, 38.8, 30.3, 28.7, 28.3, 25.4, 21.5, 12.9.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3062, 29, 2926, 2850, 1701 and 1688  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ (M = 475.46):	%C 53.05	%H 5.94	%N 8.84
Found:	%C 52.93	%H 5.57	%N 8.54

**N-(2-(butylamino)-2-oxoethyl)-3-(1-nitron-2-naphthyl)-2-oxo-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamide (84)**



Prepared from aziridine **70** (120 mg, 0.3 mmol).

Yield: 126 mg, 87%. Brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.57 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.76 (m, 2H), 3.29 – 2.99 (m, 2H), 1.54 – 1.04 (m, 2H), 1.02 – 0.66 (m, 3H).

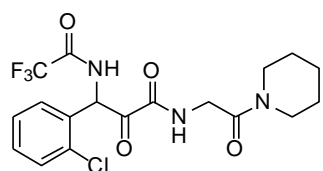
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.3, 167.6, 158.8, 147.5, 134.4, 132.6, 129.8, 129.0, 128.6, 127.1, 125.1, 123.6, 122.5, 57.1, 43.0, 39.9, 31.6, 30.1, 20.3, 14.0.

**IR** (NaCl) ν: 3338, 3059, 2955, 2926, 2850, 1701 and 1688 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub> (M = 482.41):	%C 52.28	%H 4.39	%N 11.61
Found:	%C 52.46	%H 4.58	%N 11.34

**3-(2-Chlorophenyl)-2-oxo-*N*-(2-oxo-2-(1-piperidinyl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propanamide (85)**



Prepared from aziridine **66** (105 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 122 mg, 93%. Brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 6.64 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.30 – 3.08 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 4H).

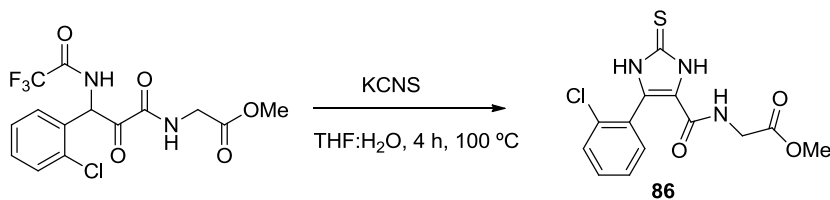
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.3, 164.9, 158.3, 157.1, 156.5, 134.7, 131.5, 131.3, 131.2, 131.2, 128.0, 118.2, 113.7, 57.8, 45.9, 43.7, 41.3, 26.5, 25.7, 24.6

**IR** (NaCl) ν: 3373, 3274, 3050, 2926, 2857, 1716 and 1643 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (M = 433.81):	%C 49.84	%H 4.41	%N 9.69
Found:	%C 49.43	%H 4.73	%N 9.78

### 10.21 Synthesis of 5-(2-chlorophenyl)-2,3-dihydro-2-thioxo-1H-imidazole-4-(N-methoxycarbonylmethyl)carboxamide (**86**)



A solution of compound **80** (110 mg, 0.26 mmol) and KCNS (30.5 mg, 0.3 mmol) in *t*BuOH/water (1:3) was stirred for 12 h under refluxed conditions. Then AcOEt was added. The organic layer was washed with water, saturated brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvents were removed under pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel with dichloromethane/methanol (98:2) as solvents to give compound **86** (52 mg, 54%) as yellow oil.

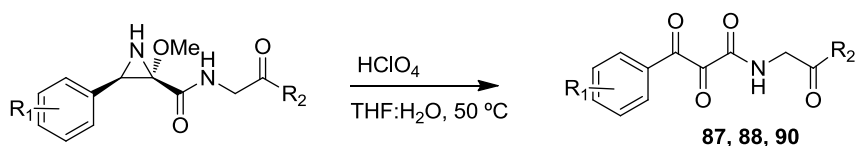
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.3, 185.6, 167.4, 159.2, 136.1, 135.5, 132.4, 132.1, 130.9, 128.1, 43.1, 40.0, 31.8, 20.4, 14.1.

IR (NaCl) ν: 3385, 3184, 2948, 2920, 2850, 1747 and 1654 cm<sup>-1</sup>.

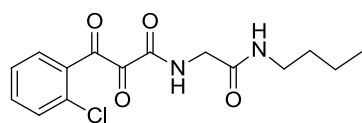
#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S (M = 366.86):	%C 52.38	%H 5.22	%N 9.66
Found:	%C 52.89	%H 5.76	%N 10.09

**10.22 Synthesis of compounds 87-90. General procedure.**

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>87</b>	2-Cl	NHBu
<b>88</b>	2-Cl	OMe
<b>90</b>	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	NHBu

To a stirred solution of the corresponding aziridine (0.3 mmol) in THF:water (15 mL, 8:3) was added a commercial available solution of 70% HClO<sub>4</sub> in water. The reaction was stirred at 50 °C for 2 h to 5 h. When no starting material was evident by TLC, the reaction was quenched with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL), dried (anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with a dichloromethane:methanol (96:4, v/v) mixture.

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2-chlorophenyl)-2,3-dioxopropanamide (87)**

Prepared from aziridine **63** (100 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 65 mg, 67%. Yellow oil.

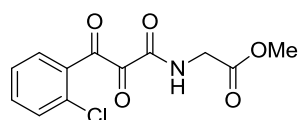
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (m, 2H), 7.72 – 7.54 (m, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 6.43 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.28 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.44 – 1.25 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 193.0, 185.1, 167.5, 159.0, 135.9, 135.2, 132.0, 131.8, 130.7, 127.8, 42.8, 39.8, 31.4, 20.1, 13.8.

IR (NaCl) ν: 3395, 2955, 2923, 2850, 1748 and 1696 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (M = 324.75):	%C 55.48	%H 5.28	%N 8.63
Found:	%C 55.23	%H 5.67	%N 8.01

**Methyl 2-(3-(2-chlorophenyl)-2,3-dioxopropanamido)acetate (88)**

Prepared from aziridine **65** (90 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 61 mg, 71%. Yellow oil.

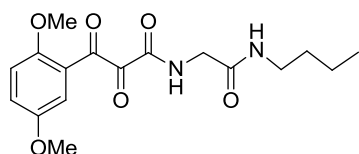
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (dd,  $J = 8.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 4.10 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 192.9, 185.5, 169.1, 158.7, 135.8, 135.2, 132.0, 131.7, 130.6, 127.7, 52.9, 41.0.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3355, 2985, 1697 and 1467  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_5$ (M = 283.66):	%C 50.81	%H 3.55	%N 4.94
Found:	%C 50.43	%H 3.68	%N 5.13

**N-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-2,3-dioxopropanamide (90)**

Prepared from aziridine **59** (110 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 68 mg, 64%. Yellow oil.

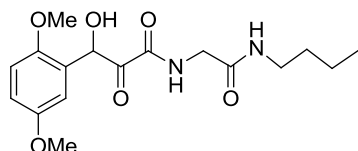
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 9.1, 3.2$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.31 – 3.17 (m, 2H), 1.54 – 1.36 (m, 2H), 1.36 – 1.25 (m, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 193.1, 185.9, 167.3, 159.5, 155.8, 154.7, 125.3, 123.1, 114.5, 111.0, 56.9, 56.0, 42.6, 39.6, 31.5, 20.1, 13.8

IR (NaCl)  $\nu$ : 3319, 2957, 2919, 2849, 1732, 1691, 1663 and 1539  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$ (M = 350.37):	%C 58.28	%H 6.33	%N 8.00
Found:	%C 58.65	%H 6.75	%N 7.56

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-hydroxy-2-oxopropanamide (89)**

Prepared from aziridine **59** (110 mg, 0.3 mmol).  
Yield: 53 mg, 52%. Yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.19 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.35 – 1.21 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

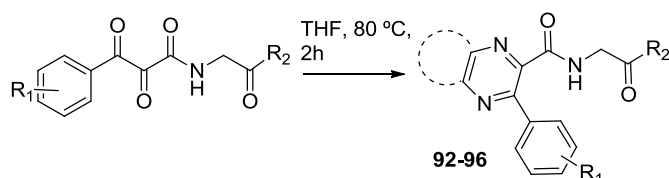
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 197.2, 168.3, 154.0, 153.7, 124.7, 122.1, 114.4, 113.6, 77.9, 56.5, 55.9, 43.2, 39.4, 31.5, 20.1, 13.8.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3332, 2956, 2918, 2849, 1730 and 1694 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 352.38):	%C 57.94	%H 6.86	%N 7.95
Found:	%C 57.58	%H 7.06	%N 7.82

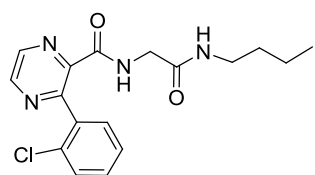
### 10.23 Synthesis of compounds 92-96. General procedure.



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
92	2-Cl	NHBu
93	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	NHBu
94	2-Cl	OMe
95	2-Cl	NHBu
96	2,5-(OMe) <sub>2</sub>	NHBu

To a stirred solution of the corresponding vicinal tricarbonyl compound (0.3 mmol) in THF (250 mL) was added phenylenediamine or ethylenediamine (0.3 mmol). The reaction was stirred at 80 °C for 5 h. When no starting material was evident by TLC, the solvent was evaporated. The residue was purified by silica gel column chromatography eluting with ethyl acetate: hexane (4:6, v/v) mixture to give the compounds **92-96**.

#### ***N***-2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2-chlorophenyl)pyrazine-2-carboxamide (**92**)



Prepared from compound **87** (95 mg, 0.3 mmol) and ethylenediamine (0.025 mL, 0.3 mmol).

Yield: 66 mg, 64%. Yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.59 – 1.31 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

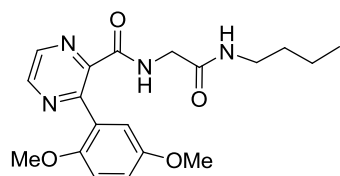
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 164.1, 152.9, 146.2, 143.5, 141.9, 137.9, 132.4, 130.2, 130.0, 129.1, 127.1, 43.6, 39.5, 31.57, 20.1, 13.8.

IR (NaCl) ν: 3330, 3053, 2955, 2925, 2851, 1667 and 1562 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (M = 346.81):	%C 58.87	%H 5.52	%N 16.15
Found:	%C 58.94	%H 5.14	%N 16.56

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)pyrazine-2-carboxamide (93)**



Prepared from compound **90** (105 mg, 0.3 mmol) and ethylenediamine (0.025, 0.3 mmol).

Yield: 75 mg, 67%. Yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.18 – 3.01 (m, 2H), 1.40 – 1.20 (m, 2H), 1.21 – 1.09 (m, 2H), 0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

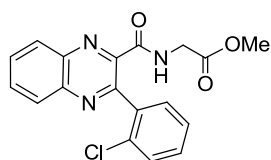
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.0, 165.7, 154.4, 151.8, 151.1, 146.1, 145.7, 141.0, 128.8, 116.5, 115.6, 112.7, 56.6, 56.7, 44.0, 39.8, 32.0, 20.4, 14.1.

**IR** (NaCl) *v*: 3327, 2956, 2920, 2850, 1660 and 1553 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> (M = 372.41):	%C 61.28	%H 6.50	%N 15.04
Found:	%C 61.51	%H 6.55	%N 15.39

**Methyl 2-(3-(2-chlorophenyl)2-quinoxalylcarboxamido)acetate (94)**



Prepared from compound **88** (85 mg, 0.3 mmol) and phenyldiamine (32 mg, 0.3 mmol).

Yield: 64 mg, 61%. Yellow oil.

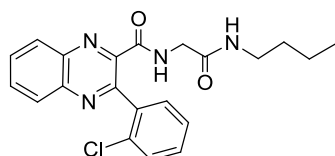
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 – 8.11 (m, 2H), 8.03 – 7.81 (m, 2H), 7.60 – 7.37 (m, 4H), 4.24 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170.3, 163.7, 152.3, 143.2, 142.9, 139.7, 138.7, 132.8, 132.2, 131.2, 130.1, 129.9, 129.6, 129.5, 129.1, 127.1, 52.6, 41.4.

**IR** (NaCl) *v*: 3395, 3069, 2955, 2920, 2841, 1751 and 1683 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 355.77):	%C 60.77	%H 3.97	%N 11.81
Found:	%C 60.45	%H 3.79	%N 11.37

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2-chlorophenyl)2-quinoxalinecarboxamide****(95)**

Prepared from compound **87** (90 mg, 0.3 mmol) and phenylenediamine (32 mg, 0.3 mmol).

Yield: 87 mg, 74%. Yellow oil.

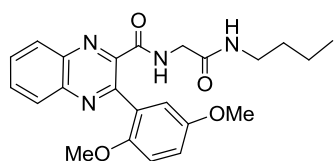
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.06 – 7.81 (m, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.28 (q, 6.9 Hz, 2H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.28 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.6, 164.5, 152, 143.5, 142.9, 139.7, 138.6, 132.6, 132.3, 131.3, 130.2, 130.1, 129.6, 129.5, 129.1, 127.3, 43.8, 39.5, 31.6, 20.14, 13.9.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3330, 3056, 2955, 2926 and 1660  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ ( $M = 396.87$ ):	%C 63.55	%H 5.33	%N 14.12
Found:	%C 63.62	%H 5.68	%N 14.53

***N*-(2-(Butylamino)-2-oxoethyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)2-quinoxalinecarboxamide (96)**

Prepared from compound **90** (105 mg, 0.3 mmol) and phenylenediamine (32 mg, 0.3 mmol).

Yield: 94 mg, 74%. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.03 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.10 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 1.32 – 1.16 (m, 2H), 1.07 (m, 2H), 0.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

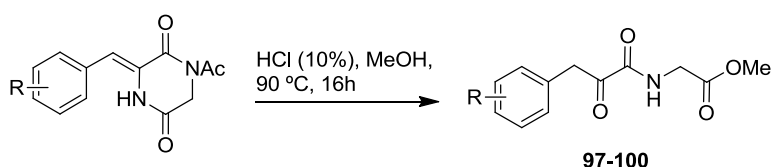
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1, 166.0, 154.6, 151.4, 146.1, 143.3, 139.6, 132.0, 130.9, 129.7, 129.7, 129.5, 116.4, 115.7, 112.6, 56.5, 56.2, 44.1, 39.8, 32.0, 30.1, 20.4, 14.1.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3328, 3057, 2953, 2928, 2875, 2845 and 1663  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ ( $M = 422.47$ ):	%C 65.39	%H 6.20	%N 13.26
Found:	%C 65.03	%H 5.98	%N 13.01

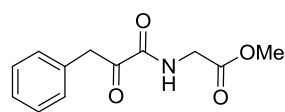
### 10.24 Synthesis of compounds 97-100. General procedure.



Compuesto	R
<b>97</b>	H
<b>98</b>	3-OMe
<b>99</b>	3-Cl
<b>100</b>	4-CF <sub>3</sub>

To a stirred solution of the correspondent arilmethylen-2,5-piperazinedione (6 mmol) in MeOH (250 mL) was added a commercial solution of HCl (10 % v/v). The reaction was stirred at 90 °C for 16 h. When no starting material was evident by TLC, the solvent was evaporated. Then the residue was dissolved in chloroform and filtered. The solvent was evaporated to give the correspondent compound **97-100**.

#### Methyl *N*-(3-(phenyl)pyruvoyl)glycinate(**97**)



Prepared from ArDKP **8** (1.2 g, 6 mmol).  
Yield: 1 g, 71%. Yellow oil.

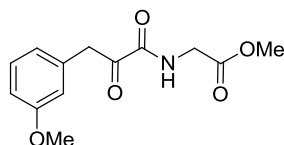
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195.3, 169.6, 160.4, 132.8, 130.2, 129.1, 127.7, 53.4, 43.5, 41.4.

IR (NaCl) ν: 3384, 1745, 1691 and 1540 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> (M = 235.23):	%C 61.27	%H 5.57	%N 5.95
Found:	%C 61.45	%H 5.72	%N 6.12

**Methyl *N*-3-(3-methoxyphenyl)pyruvoyl)glycinate (98)**

Prepared from ArDKP **12** (1.8 g, 6 mmol).  
Yield: 600 mg, 40%. Orange oil.

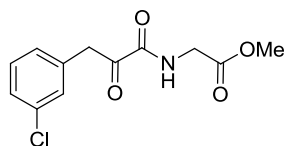
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (s, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.7, 0.8$  Hz, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.9, 169.3, 160.1, 159.9, 133.9, 129.8, 122.3, 115.5, 113.0, 55.3, 52.7, 43.2, 41.1.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3379, 2950, 1753, 1692 and 1601  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (M = 265.26):	%C 58.86	%H 5.70	%N 5.28
Found:	%C 58.55	%H 5.37	%N 4.77

**Methyl *N*-3-(3-chlorophenyl)pyruvoyl)glycinate (99)**

Prepared from ArDKP **13** (1.35 g, 6 mmol).  
Yield: 1.57 g, 98%. Brown oil.

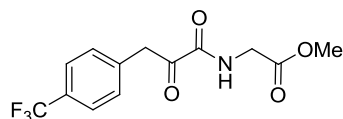
$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (s, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.62 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194.8, 169.6, 160.3, 134.8, 130.3, 130.3, 128.5, 127.9, 53.04, 43.1, 41.4.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3384, 2961, 1747, 1690 and 1572  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ (M = 269.68):	%C 53.44	%H 4.49	%N 5.19
Found:	%C 53.76	%H 4.78	%N 5.56

**Methyl *N*-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyruvoyl)glycinate (100)**

Prepared from ArDKP **15** (1.9 g, 6 mmol).  
Yield: 1.24 g, 68%. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 194.41, 169.33, 159.92, 138.72 (q, *J* = 258.2 Hz), 130.35, 125.69 (q, *J* = 7.6 Hz), 52.75, 43.04, 41.11.

IR (NaCl) ν: 3363, 1748, 1682 and 1591 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> (M = 303.23):	%C 51.94	%H 3.99	%N 4.62
Found:	%C 51.85	%H 3.87	%N 4.55

**10.25 Synthesis of benzofurazan *N*-oxides**

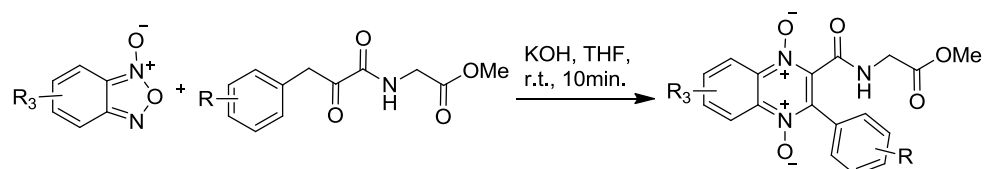
Benzofurazan *N*-oxide (**101**) and any of its derivatives were synthesized according to a modified literature procedure.<sup>291</sup>

Derivatives of *o*-nitroaniline (43.5 mmol) were dissolved in 20% ethanol/ KOH (250 mL). The deep red solution was cooled in an ice bath (0-5 °C). Commercial Clorox (NaOCl) (200 mL) was added with stirring until no *o*-nitroaniline was present in the solution, that is, when the solution no longer changed color from yellow to red upon the addition of Chlorox. The bright yellow precipitate was collected by suction filtration and was washed with cold water. The solid was dried under vacuum, to yield yellow solid benzofurazan *N*-oxide **101** or its derivatives **102-103** (65-76% yield).

---

<sup>291</sup> Mallory, F. *Org. Synth. Coll.* **1963**, IV, 74.

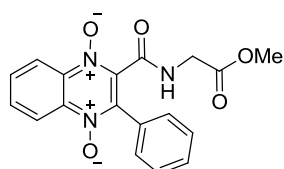
### 10.26 Synthesis of Quinoxaline-1,4-di-*N*-oxides 104-109. General procedure.



Compuesto	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>104</b>	H	H	OMe
<b>105</b>	3-OMe	H	OMe
<b>106</b>	4-CF <sub>3</sub>	H	OMe
<b>107</b>	3-Cl	4-OMe	OMe
<b>108</b>	4-CF <sub>3</sub>	4-OMe	OMe
<b>109</b>	H	4-CF <sub>3</sub>	OMe

To a stirred solution of the corresponding arylpyruvoyl amino ester (0.42 mmol) and the benzofurazane *N*-oxide (0.5 mmol) in THF (10 mL) was added KOH (0.5 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 10-15 minutes. When no starting material was evident by TLC, 2 mL of a HCl solution 1N was added. The reaction mixture was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The organic layer was washed with NaCl and dried over NaSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was redissolved in chloroform to be precipitated with hexane to give the correspondent quinoxaline-1,4-di-*N*-oxide (**104-109**).

### 3-Phenyl-2-*N*-methoxycarbonylmethyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-di-*N*-oxide (104)



Prepared from compound **97** (100 mg, 0.42 mmol) and benzofurazane **101** (30 mg, 0.5 mmol).

Yield: 122mg, 82%. Yellow solid.

**Mp:** 180-183 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 – 8.40 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 3H), 4.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H).

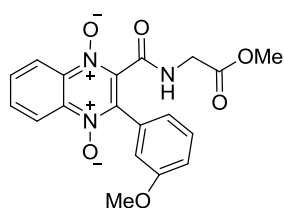
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.4, 159.0, 141.5, 138.0, 137.3, 136.9, 132.8, 132.5, 130.7, 129.7, 128.8, 128.3, 120.8, 120.0, 52.6, 41.7

**IR** (NaCl) ν: 3414, 2926, 2856 and 1666 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 353.32):	%C 61.19	%H 4.28	%N 11.89
Found:	%C 61.66	%H 4.16	%N 11.40

### 3-(3-Methoxyphenyl)-2-*N*-methoxycarbonylmethyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-di-*N*-oxide (105)



Prepared from compound **98** (110 mg, 0.42 mmol) and benzofurazane **101** (67 mg, 0.5 mmol).

Yield: 140 mg, 95%. Yellow solid.

**Mp:** 75-77 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 – 8.42 (m, 2H), 8.38 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, H).

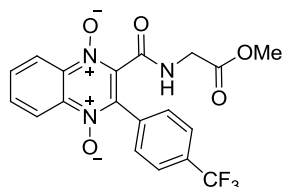
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.7, 159.9, 159.2, 141.5, 138.2, 138.1, 137.0, 133.0, 132.9, 130.2, 129.3, 122.3, 121.0, 120.2, 117.2, 115.2, 55.8, 52.9, 41.9.

**IR** (NaCl) ν: 3298, 2948, 2922, 1727, 1681 and 1342 cm<sup>-1</sup>.

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (M = 383.35):	%C 59.53	%H 4.47	%N 10.96
Found:	%C 60.06	%H 4.75	%N 10.40

**3-(3-Trifluoromethylphenyl-2-*N*-methoxycarbonylmethyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-di-*N*-oxide (106)**



Prepared from compound **100** (130 mg, 0.42 mmol) and benzofurazane **101** (67 mg, 0.58 mmol).

Yield: 139 mg, 78%. Yellow solid.

**Mp:** 175-177 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.67 – 8.56 (m, 2H), 7.94 (dq, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H).

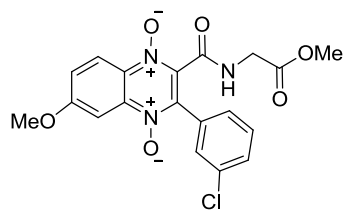
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.7, 158.9, 141.1, 138.5, 137.6, 136.7, 133.6, 133.3, 132.8, 130.5, 126.1, 126.0, 121.2, 120.9, 53.0, 41.9.

**IR** (NaCl) ν: 3290, 1749, 1679, 1530 and 1389 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 421.32):	%C 54.16	%H 3.35	%N 9.97
Found:	%C 53.89	%H 3.76	%N 10.23

**3-(3-Chlorophenyl)6-methoxy-2-*N*-methoxycarbonylmethyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-di-*N*-oxide (107)**



Prepared from compound **99** (115 mg, 0.42 mmol) and benzofurazane **102** (84 mg, 0.5 mmol).

Yield: 138 mg, 79%. Yellow solid.

**Mp:** 191-193 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 3.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H).

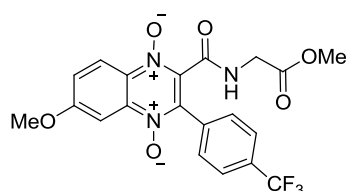
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.7, 164.0, 159.1, 141.3, 139.7, 135.2, 134.9, 132.4, 131.0, 130.8, 130.3, 130.0, 128.2, 125.2, 122.0, 99.6, 57.0, 52.9, 41.9.

**IR** (NaCl) ν: 3285, 1738, 1661 and 1614 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (M = 417.79):	%C 54.62	%H 3.86	%N 10.06
Found:	%C 54.78	%H 4.16	%N 10.39

**3-(4-Trifluoromethylphenyl)-6-methoxy-2-*N*-methoxycarbonylmethyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-di-*N*-oxide (108)**



Prepared from compound **100** (200 mg, 0.42 mmol) and benzofurazane **102** (67 mg, 0.5 mmol).  
Yield: 135 mg, 72%. Brown solid.

**Mp:** 177-179 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

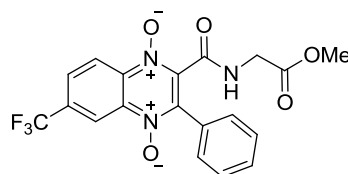
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 164.2, 159.1, 141.7, 140.0, 134.8, 133.1, 132.7, 130.4, 125.9, 125.6, 122.4, 99.5, 57.0, 53.0, 41.9.

**IR** (NaCl) ν: 3319, 1745, 1668 and 1325 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (M = 451.35):	%C 53.22	%H 3.57	%N 9.31
Found:	%C 53.39	%H 3.37	%N 9.52

**3-Phenyl-6-trifluoromethyl-2-*N*-methoxycarbonylmethyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-di-*N*-oxide (109)**



Prepared from compound **97** (200 mg, 0.42 mmol) and benzofurazane **103** (94 mg, 0.5 mmol).  
Yield: 69 mg, 40%. Pale brown solid.

**Mp:** 183-185 °C.

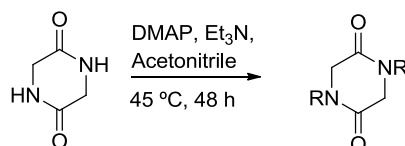
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.66 (ddd, *J* = 9.5, 6.5, 3.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 182.0, 169.7, 168.6, 158.9, 138.6, 137.7, 133.2, 130.4, 126.1, 121.2, 53.0, 41.9.

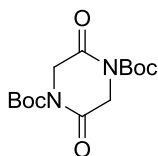
**IR** (NaCl) ν: 3314, 1738, 1672 and 1334 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 421.32):	%C 54.16	%H 3.35	%N 9.97
Found:	%C 54.34	%H 3.33	%N 9.57

**20.27 Synthesis of compounds 110 and 111.**

A solution of 2,5-piperazinedione (27 mmol), triethylamine (54 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (27 mmol) in Acetonitrile (140 mL) was cooled in ice water, and isopropyl chloroformate (18 mmol) or Boc-anhydride was added. The solution was stirred for 48 h at 45 °C and water (50 mL) was added. After extraction with DCM (20 mL x 3), the extracts were washed with HCl (25 mL x 3), H<sub>2</sub>O (30 mL) and with saturated aqueous solution of NaCl (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to give compounds **110** or **111**.

**Di-tert-butoxycarbonyl-2,5-piperazinedione (110)**

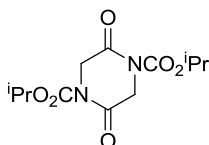
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.45 (s, 2H), 1.55 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.96, 149.90, 85.55, 49.93, 28.28.

IR (NaCl) v: 2981, 1782 and 1731 cm<sup>-1</sup>

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 314.33):	%C 53.49	%H 7.05	%N 8.91
Found:	%C 53.67	%H 7.67	%N 9.23

**Diisopropoxycarbonyl-2,5-piperazinedione (111)**

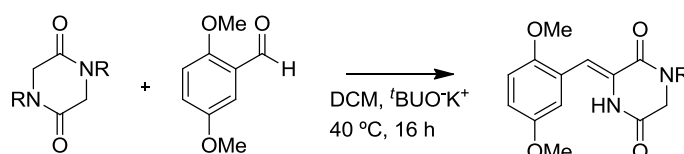
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.12 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6, 151.1, 73.2, 49.9, 22.1.

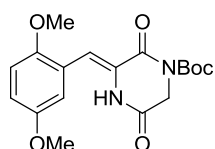
IR (NaCl) v: 3435, 2985, 1183 and 1730 cm<sup>-1</sup>

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 286.28):	%C 50.35	%H 6.34	%N 9.79
Found:	%C 50.47	%H 6.89	%N 9.83

**10.28 Synthesis of compounds 112 and 113.**

A solution of compound **110** or **111** (4.41 mmol) and 2,5-dimethoxybenzaldehyde (4.41 mmol) in DCM (12 mL) was treated dropwise with a 1M solution of potassium *tert*-butoxide in *tert*-butyl alcohol (4.41 mL). The solution was stirred at 40 °C for 24 h. Then, 10 mL of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added to reacting mixture. After extraction with DCM (20 mL x 3), the extracts were washed with H<sub>2</sub>O (30 mL) and with saturated aqueous solution of NaCl (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to give compounds **112** or **113**.

**(Z)-1-tert-butoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)-2,5-piperazinedione(112)**

Prepared from compound **110** (1.4 g, 4.4 mmol) and 2,5-dimethoxybenzaldehyde (730 mg, 4.41 mmol)  
Yield 1.5 g, 96 %. Brown oil.

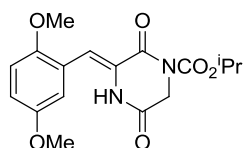
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 – 6.73 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163.1, 159.2, 154.4, 151.4, 150.7, 126.4, 123.2, 117.5, 116.8, 116.4, 114.1, 85.0, 57.2, 56.1, 48.4, 28.3.

IR (NaCl) ν: 3436, 2837, 1693 and 1641 cm<sup>-1</sup>

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 362.37):	%C 59.66	%H 6.12	%N 7.73
Found:	%C 59.87	%H 6.65	%N 7.98

**(Z)-Diisopropoxycarbonyl-3-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)-2,5-piperazinedione (113)**

Prepared from compound **111** (1.25 g, 4.4 mmol) and 2,5-dimethoxybenzaldehyde (730 mg, 4.41 mmol)

Yield 1.3 g, 82 %. Pale brown oil.

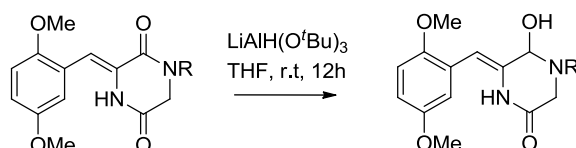
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92 (s, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.31 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.8, 159.1, 154.4, 152.5, 150.7, 126.3, 123.1, 117.7, 116.8, 116.5, 114.1, 72.9, 57.3, 56.2, 48.5, 22.2.

**IR** (NaCl) *v*: 3248, 2982, 1773 and 1633 cm<sup>-1</sup>

**Elemental analysis:**

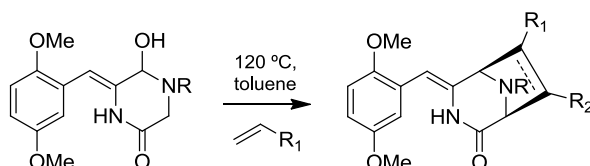
Calc. for C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 348.35):	%C 58.61	%H 5.79	%N 8.04
Found:	%C 59.19	%H 6.05	%N 8.43

**10.29 General procedure for the synthesis of hemiaminals **114** and **115**.**

To a stirred solution of lithium tri-*tert*-butoxide aluminum hydride (8.12 mmol) in dry THF (50 mL) cooled in ice water was added a solution of compounds **112** or **113** (2.7 mmol) in dry THF, and the mixture was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 16 h. The reaction mixture was quenched by addition of ice, filtered over celite, and extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated *in vacuo*.

Compounds **114** and **115** were unstable and could not be purified, being stored at  $-5\text{ }^\circ\text{C}$ . These crudes were used to obtain compounds **116-120**.

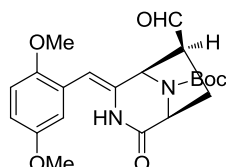
### 10.30 Synthesis of diazabicycles **116-120**. General procedure.



Compuesto	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>116</b>	Boc	CHO	H
<b>117</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CHO	H
<b>118</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CN	H
<b>119</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et
<b>120</b>	CO <sub>2</sub> <sup>i</sup> Pr	CO <sub>2</sub> Me	H

Compounds **114** or **115** (0.26 mmol) were dissolved in toluene (5 mL) and the corresponding dipolarophile (alkene or alkyne) (2eq) was added. The reaction was carried out in a closed tube for 48 h at 120 °C. Then the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel using a AcOEt/hexane (7/3) mixture as eluent to give compounds **116-120**.

**(1S\*,5R\*,6S\*,Z)-tert-Butyl 4-(2,5-dimethoxybenzylidene)-6-formyl-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-8-carboxylate (116)**



Prepared from compound **114** (90 mg, 0.26 mmol) and acrolein (0.01 mL, 0.52 mmol).  
Yield 56 mg, 55 %. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.00 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.9, 2.9$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.76 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 9.4, 5.5$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 18.9, 5.5$  Hz, 1H), 2.58 – 2.35 (m, 1H), 1.59 (s, 9H).

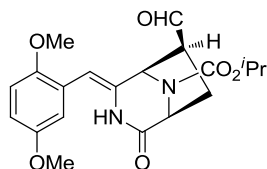
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.5, 169.7, 154.3, 150.5, 134.6, 123.8, 116.3, 116.2, 113.9, 113.4, 101.9, 82.2, 60.1, 58.7, 56.8, 56.1, 30.2, 28.5.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2980, 1698 and 1499  $\text{cm}^{-1}$

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (M = 402.44):	%C 62.67	%H 6.51	%N 6.96
Found:	%C 62.39	%H 6.74	%N 7.24

**(1S\*,5R\*,6S\*,Z)-Iso-propoxycarbonyl -4-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-6-carbaldehyde (117)**



Prepared from compound **115** (95 mg, 0.26 mmol) and acrolein (0.01 mL, 0.52 mmol).  
Yield 45 mg, 46 %. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.71 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.9, 2.8$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.94 – 4.78 (m, 2H), 4.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 9.4, 5.6$  Hz, 1H), 2.63 – 2.49 (m, 1H), 2.27 (dd,  $J = 13.4, 9.4$  Hz, 1H), 1.17 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H).

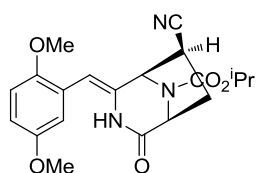
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3, 169.4, 154.3, 150.5, 134.4, 123.8, 116.4, 113.9, 113.4, 102.13, 70.5, 59.6, 58.7, 56.7, 56.1, 30.3, 22.4.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2975, 1704 and 1455  $\text{cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ (M = 388.41):	%C 61.84	%H 6.23	%N 7.21
Found:	%C 62.19	%H 5.93	%N 7.54

**(1S\*,5R\*,6S\*,Z)-Iso-propoxycarbonyl-4-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-6-carbonitrile (118)**



Prepared from compound **115** (95 mg, 0.26 mmol) and acrylonitrile (0.02 mL, 0.52 mmol).  
Yield 52 mg, 51%. Brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 0.5H), 7.96 (s, 1H), 6.93 – 6.79 (m, H), 6.79 (dd, *J* = 4.3, 2.0 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 0.5H), 5.66 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.07 – 4.88 (m, 2H), 4.77 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.84 (s, 1.5 H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 4H), 3.58 – 3.40 (m, 8H), 3.34 – 3.14 (m, 2H), 2.92 – 2.68 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.44 (dd, *J* = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 1.28 (m, 9H).

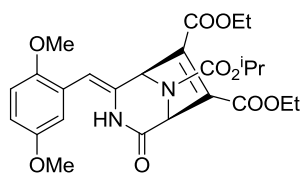
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.2, 168.2, 154.4, 154.3, 150.7, 150.3, 132.8, 130.4, 123.7, 123.2, 120.5, 118.2, 116.4, 116.3, 114.6, 114.3, 113.4, 106.3, 103.9, 71.0, 62.4, 60.2, 59.2, 58.8, 57.4, 56.7, 56.2, 34.4, 32.6, 22.4.

**IR** (NaCl) v: 2984, 1762 and 1446 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (M = 341.40):	%C 66.84	%H 6.79	%N 12.31
Found:	%C 67.09	%H 7.03	%N 12.76

**(1R\*,5S\*,Z)-Diethyl-8-isopropoxycarbonyl-4-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-6-octene-6,7-dicarboxylate (119)**



Prepared from compound **115** (95 mg, 0.26 mmol) and diethyl acetylenedicarboxylate (0.04 mL, 0.31 mmol).  
Yield 83 mg, 69%. Yellow oil.

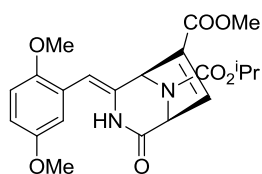
**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.72 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.10 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.92 (sept, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.34 – 4.17 (m, 4H), 3.72 (s, 5H), 3.69 (s, 5H), 1.27 (m, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.6, 161.8, 161.6, 154.3, 150.6, 140.1, 129.5, 123.7, 116.5, 114.2, 113.6, 105.5, 70.9, 70.2, 65.9, 64.6, 62.6, 62.4, 56.8, 56.2, 22.4, 22.3, 14.4.

**IR** (NaCl) v: 3394, 2981, 1717 and 1647 cm<sup>-1</sup>

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (M = 458,50):	%C 62.87	%H 6.59	%N 6.11
Found:	%C 63.26	%H 5.98	%N 6.56

**(1R\*,5S\*,Z) Methyl-8-isopropoxycarbonyl-4-(2,5-dimethoxyphenylmethylene)-2-oxo-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-6-octene-6-carboxylate (120)**

Prepared from compound **115** (95 mg, 0.26 mmol) and methyl-2-propinoate (0.01 mL, 0.31 mmol).  
Yield 56 mg, 51%. Pale yellow oil.

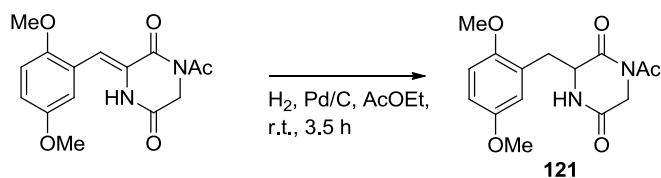
<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.06 – 4.96 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 162.5, 154.4, 146.3, 140.0, 132.8, 132.5, 131.3, 129.2, 116.6, 110.2, 109.20, 70.6, 65.3, 56.2, 52.7, 37.5, 22.4.

IR (NaCl) ν: 3283, 2980, 1715 and 1627 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (M = 416.42):	%C 60.57	%H 5.81	%N 6.73
Found:	%C 60.78	%H 5.34	%N 7.08

**10.31 Synthesis of 1-acetyl-3-(2,5-dimethoxybenzyl)-2,5-piperazinedione(121).**

A solution of **9** (2.5 g, 8.25 mmol) and Pd/C (0.25 g) in ethyl acetate (4 mL) was stirred under hydrogen atmosphere (3 atm.) at r.t. for 3.5 h. Then the solution was filtered through celite and the solvent was concentrated in vacuo to give compound **121** (1.85 g, 73%) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 8.0, 4.5, 1.8 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 13.8, 4.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

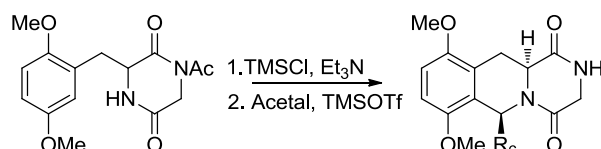
**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.2, 169.0, 166.7, 154.2, 152.0, 124.6, 118.0, 113.7, 112.1, 57.4, 56.3, 56.1, 46.1, 33.3, 27.6.

**IR** (NaCl) *v*: 3234, 1727, 1708, 1643 and 1612 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 306.31):	%C 58.82	%H 5.92	%N 9.15
Found:	%C 58.54	%H 6.14	%N 9.65

### 10.32 One-pot synthesis of compounds **122-124**.



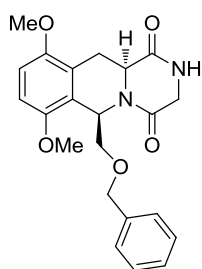
Compuesto	R <sub>6</sub>
<b>122</b>	CH <sub>2</sub> OBn
<b>123</b> <sup>292</sup>	Me
<b>124</b>	CO <sub>2</sub> Me

To a stirred solution of 1-acetyl-3-(2,5-dimethoxybenzyl)-2,5-piperazinedione **121** (1 g, 3.26 mmol) in dry DCM (50 mL) were added TMSCl (4.9 mmol) and triethylamine (4.9 mmol) and the mixture was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 1 h. Then, the corresponding dimethyl acetal (6.52 mmol) and TMSOTf (9.78 mmol) were added and this mixture was stirred for 12 h at room temperature or for additional 48 h at reflux conditions (for compound **124**). The reaction was quenched with a 10% aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) and extracted with DCM (30 mL x 3). The combined extracts were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL) and with a saturated aqueous solution of NaCl (20 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo, to give a residue that was purified by flash column chromatography on silica gel.

<sup>292</sup> I. Ortín, J. F. González, E. de la Cuesta and C. Avendaño, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8707.

**(6R\*,11aS\*)-6-Benzoyloxymethyl-7,10-dimethoxy-2,3,11,11a-tetrahydro-6H-pyrazino[1,2-b]isoquinoline-1,4-dione (122).**

Purification by flash chromatography on silica gel with methanol/ethyl acetate (1:9) as eluent give **122**.



Prepared from compound **121** (1 g, 3.26 mmol).  
Yield 1 g, 77%. Brown oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30-7.10 (m, 5H), 6.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.07 (dd, *J* = 7.2 and 3.6 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 12.5 and 4.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 17.4 and 4.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 17.4 and 12.5 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.7, 161.5, 151.0, 150.0, 138.0, 128.3, 127.8, 127.6, 123.0, 122.0, 108.6, 108.0, 72.6, 68.9, 55.6, 55.4, 51.5, 48.3, 44.8, 28.2.

IR (NaCl) ν: 3630, 2980, 1698 and 1491 cm<sup>-1</sup>

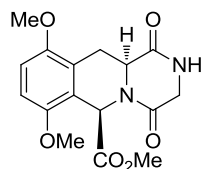
HRMS (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 396.16852 (M<sup>+</sup>). Found: 395.16125 (M<sup>+</sup> - 1).

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 396.17):	%C 66.65	%H 6.10	%N 7.07
Found:	%C 66.39	%H 5.88	%N 6.83

**(6S\*,11aS\*) Methyl 7,10-dimethoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-6H-pyrazino[1,2-b]isoquinoline-6-carboxylate (124).**

Purification by flash chromatography on silica gel with methanol/dichloromethane (1:9) as eluent give **124**.



Prepared from compound **121** (1 g, 3.26 mmol).  
Yield 600 mg, 54%. Yellow solid.

**Mp:** 160-161 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.08 (ws, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.7 and 4.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 17.5 and 4.6 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.5 and 11.7 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 169.5, 167.2, 161.9, 150.9, 150.4, 122.6, 120.1, 109.6, 108.4, 55.8, 55.7, 53.0, 52.9, 51.3, 44.8, 27.4.

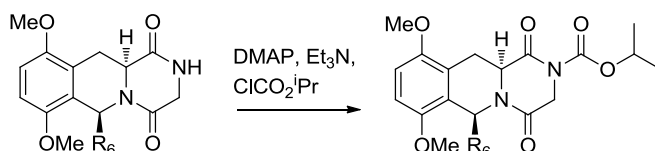
**IR** (NaCl) v: 1661, 1628 and 1563 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 334.11649 (M<sup>+</sup>). Found: 333.10921 (M<sup>+</sup> - 1).

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 334.11):	%C 57.48	%H 5.43	%N 8.38
Found:	%C 57.05	%H 5.12	%N 7.98

### 10.33 General procedure for the synthesis of compounds 125-127

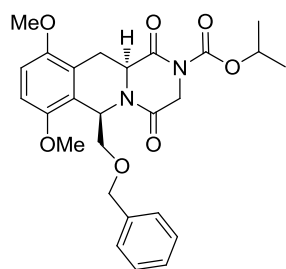


Compuesto	R <sub>6</sub>
125	CH <sub>2</sub> OBn
126 <sup>5</sup>	Me
127	CO <sub>2</sub> Me

A solution of compounds **122**, **123** or **124** (9.1 mmol), triethylamine (54 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (27 mmol) in dry DCM (140 mL) was cooled in ice water, and isopropyl chloroformate (18 mmol) was added dropwise. The solution was stirred under argon atmosphere for 16h at room temperature and then, water (50 mL) was added. After extraction with DCM (20 mL x 3), the extracts were washed with HCl (25 mL x 3), H<sub>2</sub>O (30 mL) and with saturated aqueous solution of NaCl (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to give a residue that was purified by flash column chromatography on silica gel.

**(6R\*,11aS\*)-6-Benzoyloxymethyl-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-2,3,11,11a-tetrahydro-6H-pyrazino[1,2-b]isoquinoline-1,4-dione (125)**

The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (8:2) as eluent to give **125**.



Prepared from compound **122** (3.6g, 9.1 mmol)  
Yield 3.35 g, 77%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.10 (m, 5H), 6.73 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 7.8$  and 3.4 Hz, 1H), 5.16 (sept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 11.5$  and 5.0 Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 11.0$  and 7.8 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 17.2$  and 5.1 Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 17.2$  and 11.5 Hz, 1H), 1.40 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.2, 162.0, 151.2, 150.8, 149.7, 137.9, 128.2, 127.7, 127.6, 122.8, 121.8, 108.7, 108.1, 72.5, 72.9, 68.9, 55.6, 55.3, 53.4, 48.4, 47.6, 27.4, 21.6.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3439, 2982, 1779, 1670 and 1494  $\text{cm}^{-1}$

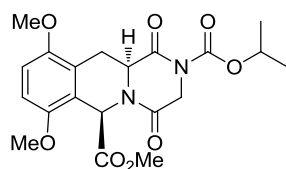
HRMS (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ : 482.21201 ( $\text{M}^+$ ). Found: 481.19802 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ ( $M = 482.52$ ):	%C 64.72	%H 6.27	%N 5.81
Found:	%C 64.41	%H 5.96	%N 5.61

**(6S\*,11aS\*) Methyl 2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4,11,11a-hexahydro-6H-pyrazino[1,2-b]isoquinoline-6-carboxylate (127)**

The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (7:3) as eluent to give **127**.



Prepared from compound **124** (3 g, 9.1 mmol)  
Yield 3.65 g, 95%. White solid.

**Mp:** 164-165  $^{\circ}\text{C}$ .

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.13 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 7.9 and 6.3 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (dd, *J* = 17.0 and 7.9 Hz, 1H), 3.20 (dd, *J* = 17.0 and 6.3 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.5, 165.7, 163.4, 150.7, 150.1, 122.4, 120.6, 110.2, 108.9, 72.5, 55.9, 54.8, 52.9, 50.6, 47.8, 24.5, 21.6.

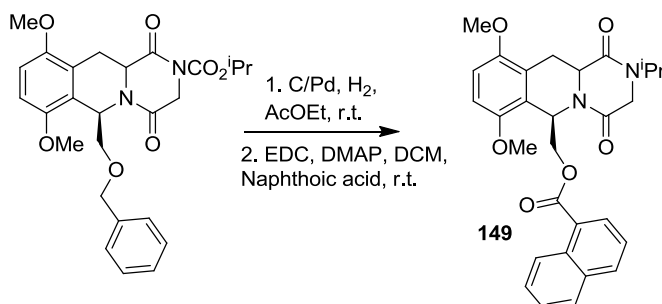
**IR** (NaCl) ν: 2981, 1921, 1628 and 1501 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 420.15327 (M<sup>+</sup>). Found: 419.14599 (M<sup>+</sup> - 1).

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (M = 420.41):	%C 57.14	%H 5.75	%N 6.66
Found:	%C 56.85	%H 5.48	%N 6.21

**10.34 Synthesis of (6*R*\*,11*aS*\*)-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-naphthylcarbonyloxymethyl-2,3,11,11*a*-tetrahydro-6*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4-dione (**149**).**



A solution of **125** (400 mg, 0.83 mmol) and Pd/C (66 mg) in ethanol (4 mL) was stirred under hydrogen atmosphere (3 atm.), at 70 °C, for 3.5 h. Then, was filtered through celite and the solvent was concentrated in vacuo to give an oil residue. The unpurified crude was used in the next step. A solution of this crude, EDC (2.3 mmol), 4-dimethylaminopyridine (1.21 mmol) and naphthoic acid (1.2 mmol) in dry DCM (20 mL) was stirred under argon atmosphere for 20 h at room temperature. Then the solvent was evaporated and the residue was dissolved in AcOEt (150 mL), the organic solution was washed with HCl 0.1 N (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in vacuo to give a residue that was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate mixture (8:2) as eluent to give **149** (265 mg, 44%) as a brown oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 7.3 and 1.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.3 and 1.7 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 6.79 (m, 2H), 6.34 (dd, *J* = 9.0 and 3.3 Hz, 1H), 5.07 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 11.6 and 9.0 Hz, 1H), 4.80 (dd, *J* = 11.4 and 5.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.6 and 3.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 17.3 and 5.0 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 17.3 and 11.4 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

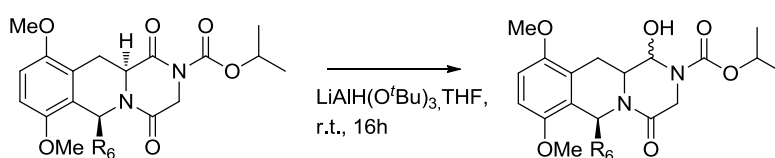
<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2, 166.2, 165.8, 151.1, 151.0, 149.9, 133.7, 133.6, 131.3, 130.6, 128.5, 127.8, 126.4, 126.2, 125.6, 124.6, 122.9, 120.6, 109.4, 108.4, 72.4, 63.1, 55.7, 55.6, 53.5, 48.4, 47.6, 27.2, 21.6.

IR (NaCl) ν: 2981, 1780, 1509 cm<sup>-1</sup>.

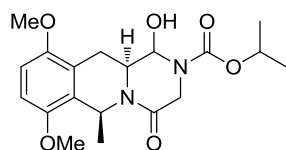
HRMS (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 546.20022 (M<sup>+</sup>). Found: 545.19305 (M<sup>+</sup> - 1).

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (M = 482.52):	%C 65.92	%H 5.53	%N 5.13
Found:	%C 65.50	%H 5.46	%N 5.22

**10.35 General procedure for the synthesis of hemiaminals **128** and **129**.**

To a stirred solution of lithium tri-*tert*-butoxide aluminum hydride (8.12 mmol) in dry THF (50 mL) cooled in ice water was added a solution of compounds **125** or **126** (2.7 mmol) in dry THF, and the mixture was stirred under an argon atmosphere at room temperature for 16 h. The reaction mixture was quenched by addition of ice, filtered over celite, and extracted with ethyl acetate. The organic phases were washed with H<sub>2</sub>O and with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated *in vacuo*.

**(1R\*,6R\*,11aS\* and 1S\*,6R\*,11aS\*)-1-Hydroxy-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,6,11,11a-hexahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (**129**).**

Prepared from compound **126** (1 g, 2.7 mmol).

Yield 86%

7/3 diastereoisomeric mixture.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.67 (s, 2H), 5.93 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.84 (ws, 1H), 4.93 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.3H), 4.02 (m, 2H), 3.78 (s, 4.2H), 3.76 (s, 1.8 H), 3.20 (dd, *J* = 17.2 and 8.0 Hz, 0.3H), 2.96 (dd, *J* = 17.2 and 7.5 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.2, 2.1H), 1.40 (d, *J* = 6.5, 1.3H), 1.31 (d, *J* = 6.5, 6H), 1.27 (m, 6H), 1.20 (d, *J* = 6.0, 1.3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.8, 165.2, 163.0, 150.8, 150.3, 149.8, 149.2, 127.7, 126.5, 122.3, 121.5, 107.8, 107.7, 107.6, 76.3, 76.2, 70.1, 70.0, 55.5, 55.4, 52.6, 50.8, 44.8, 44.1, 43.9, 43.4, 23.8, 21.8, 18.9, 18.3.

**IR** (NaCl) ν: 3325, 2979, 1704 and 1634 cm<sup>-1</sup>.

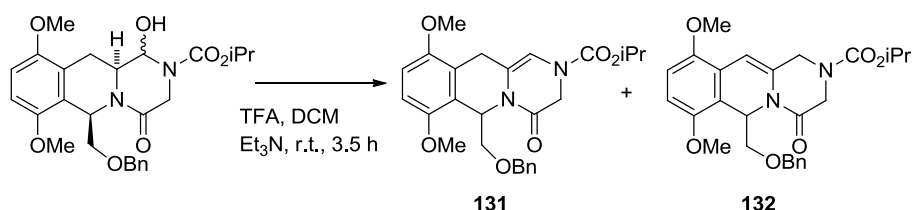
**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 378.17909 (M<sup>+</sup>). Found:

377.17181 ( $M^+ - 1$ ).

**(1R\*,6R\*,11aS\* and 1S\*,6R\*,11aS\*)-6-Benzoyloxymethyl-1-hydroxy-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-1,2,3,6,11,11a-hexahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (128).**

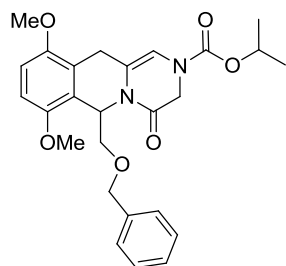
Compound **128** was unstable and could not be purified, being stored at - 5 °C. This crude product was used to obtain compounds **131** and **132** (see below).

### 10.36 Synthesis of **131** and **132**



To a solution of compound **128** (140 mg, 0.3 mmol) in anhydrous DCM (3 mL) was added TFA (1.16 mL, 15 mmol). The reaction was stirred for 3.5 h at room temperature and, then the reaction was concentrated to dryness *in vacuo*. The residue was dissolved in anhydrous DCM (3 mL) and cooled in ice water. After addition of acrolein (0.4 mL, 6 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.42 mL, 3 mmol) the mixture was stirred at room temperature for 3.5 h and extracted with AcOEt (20 mL x 2). The extracts were washed with NH<sub>4</sub>Cl (30 mL), H<sub>2</sub>O (30 mL) and a saturated aqueous solution of NaCl (30 mL), dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give a residue, that was purified by flash column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (7:3) as eluent to give **131** as an orange solid (25%) and **132** as a yellow solid (43%).

#### 6-Benzoyloxymethyl-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-2,3,6,11-tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-4-one (**131**).



Yield 35 mg, 25%. Orange solid  
**M.p.** 64-65 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (m, 5H), 6.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 7.0 and 3.0 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.84 (sept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 (dd, *J* = 10.8 and 3.3 Hz, 1H), 1.28 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (85 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.2, 154.1, 149.3, 148.4, 138.4, 128.3, 127.7, 127.5, 120.9, 120.8, 118.7, 110.3, 109.7, 72.6, 69.7, 69.1, 56.0, 55.6, 48.2, 47.0, 35.9, 22.2.

**IR** (NaCl) ν: 2980, 1649 and 1599 cm<sup>-1</sup>.

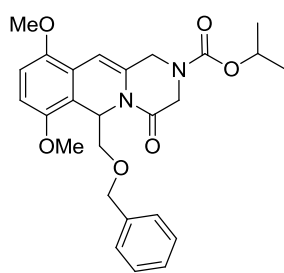
**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 466.21039 (M<sup>-</sup>). Found:

489.19961 ( $M^+ + Na$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $C_{26}H_{30}N_2O_6$ (M = 466.52):	%C 66.94	%H 6.48	%N 6.00
Found:	%C 66.71	%H 6.23	%N 5.85

**6-Benzoyloxymethyl-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-1,2,3,6-tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (132).**



Yield 64 mg, 43%. Yellow solid.

**Mp** 64-65 °C.

**$^1H$  NMR** (250 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.00–7.20 (m, 7H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (dd,  $J = 8.9$  and 3.8 Hz, 1H), 4.98 (sept,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (dd,  $J = 10.8$  and 8.9 Hz, 1H), 3.44 (dd,  $J = 10.8$  and 3.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 2H), 1.29 (m, 6H).

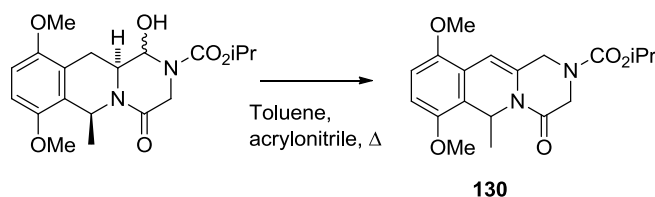
**$^{13}C$  NMR** (63 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 164.3, 154.1, 150.5, 148.4, 140.5, 138.2, 133.7, 128.8, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6, 126.2, 119.2, 112.5, 72.8, 69.7, 69.5, 62.1, 55.8, 48.2, 47.2, 35.9, 22.2.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 2934, 1649 and 1452  $cm^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $C_{26}H_{30}N_2O_6$ (M = 466.52):	%C 66.94	%H 6.48	%N 6.00
Found:	%C 66.71	%H 6.23	%N 5.85

**10.37 Synthesis of 2-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (130).**



Compound **129** (110 mg, 0.26 mmol) was dissolved in toluene (5 mL) and acrylonitrile (5 eq) was added. The reaction was carried out in a sealed tube for 48 h at 120 °C. Then the solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (7:3) as eluent to give the compound **130** (38 mg, 32%) as yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.71 (s, 2H), 6.23 (ws, 1H), 6.05 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.95 (sept, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 1.28 (m, 3H), 1.27 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 63.4, 154.0, 148.8, 148.2, 128.8, 123.1, 119.1, 109.7, 109.5, 101.3, 69.7, 55.9, 55.6, 48.3, 44.4, 22.1, 18.8.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2979, 1702 and 1648 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 360.16852 (M<sup>+</sup>). Found: 383.15774 (M<sup>+</sup> + Na).

**Elemental analysis:**

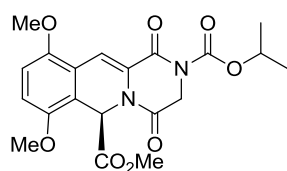
Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (M = 460.40):	%C 63.32	%H 6.71	%N 7.77
Found:	%C 63.03	%H 6.42	%N 7.35

**10.38 Synthesis of compounds 133, 134, 150. General procedure**

A solution of **126**, **127** or **149** (6.9 mmol), AIBN (0.69 mmol) and NBS (8.3 mmol) in  $\text{CCl}_4$  (70 mL) was refluxed under an argon atmosphere for 16 h. The unreacted NBS was filtered from the cooled reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel.

**Methyl 2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-6H-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxylate (134).**

The residue was purified by flash column chromatography on silica gel with ethyl acetate/hexane (7:3) as eluent.



Prepared from compound **127** (2.9 g, 6.9 mmol).

Yield 2.48 g, 85%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.18 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.33 (m, 6H).

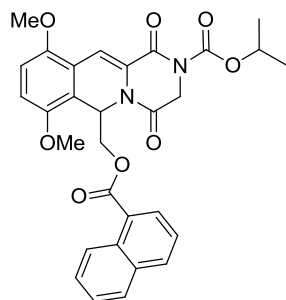
$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 162.3, 158.7, 152.3, 150.2, 150.0, 126.2, 119.2, 117.8, 114.7, 113.7, 111.3, 72.5, 56.3, 56.0, 53.2, 49.6, 47.4, 21.7.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 2983, 2358 and  $1698\text{ cm}^{-1}$ .

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_8$ (M = 418.39):	%C 57.41	%H 5.30	%N 6.70
Found:	%C 57.23	%H 5.11	%N 6.55

**2-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-naphthycarbonyloxymethyl-2,3-dihydro-6H-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4-dione (150).**



Prepared from compound **149** (3.75 g, 6.9 mmol)  
Yield 1.9 g, 51%. Brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.2, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.9, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.9, 1H), 6.65 (dd, *J* = 7.8 and 3.5 Hz, 1H), 5.10 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 11.4 and 7.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 11.4 and 3.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.33 (m, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 162.8, 158.9, 151.6, 150.2, 149.3, 133.7, 133.6, 133.5, 131.4, 130.8, 128.4, 127.7, 126.1, 125.8, 125.7, 124.6, 119.7, 119.0, 114.5, 112.9, 111.0, 72.3, 63.6, 56.0, 55.8, 47.6, 47.5, 21.6.

**IR** (NaCl) ν: 2360, 1717, 1489cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>: 544.18457 (M<sup>+</sup>). Found: 543.17958 (M<sup>+</sup> - 1).

**Elemental analysis:**

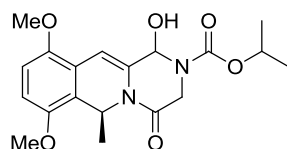
Calc. for C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (M = 544.55):	%C 66.17	%H 5.18	%N 5.14
Found:	%C 66.50	%H 5.46	%N 5.24

**10.39 Synthesis of compounds 135, 136 and 151.**

Compounds were synthesized following the general procedure 10.27.

**1-Hydroxy-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (135).**

Compound **135** was unstable by flash column chromatography on silica gel, and was purified by precipitation from a mixture of hexane/ethyl acetate (1:1).



Yield 1 g, 98%. Pale yellow solid.

**Mp:** 94-95 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.72 (s, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.22 (ws, 1H), 6.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.96 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 1.30 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.2, 162.7, 148.7, 128.4, 123.8, 118.9, 110.2, 109.5, 70.3, 55.8, 55.6, 44.9, 44.3, 22.0.

**IR** (NaCl) *v*: 3351, 2980, 1713 and 1682 cm<sup>-1</sup>.

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> (M = 376.40):	%C 60.63	%H 6.43	%N 7.44
Found:	%C 60.57	%H 6.36	%N 7.28

**Methyl 1-hydroxy-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-4-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-1*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-6-carboxylate (136).**

Compound **136** was unstable and could not be purified. It was stored at -5 °C and this crude product was used for the synthesis of compounds **142**, **143** and **148**. (see below).

**1-Hydroxy-2-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6naphthycarbonyloxymethyl-1,2,3,6-tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one (151).**

Compound **152** was unstable and could not be purified. It was stored at -5 °C and this crude product was used for the synthesis of compounds **152** and **153** (see below).

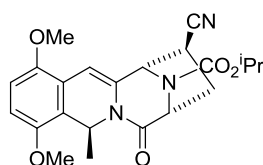
#### 10.40 General procedure for the 1,3-DPC reactions.

Compounds **135**, **136** or **151** (0.26 mmol) were dissolved in toluene (5 mL) and the corresponding dipolarophile (alkene or alkyne) (5eq) was added. The reaction was carried out in a closed tube or, alternatively, refluxed for 48 h at 120 °C or under microwave heating at 140 °C for 2 h. Then the solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

#### Synthesis of compounds **137** and **138**.

The reaction of compound **135** (100 mg, 0.26 mmol) and acrylonitrile (0.037 mL, 1.3 mmol) as described earlier, gave a mixture that was purified by column chromatography on silica gel with hexane/ethyl acetate (8:2) as eluent to give compounds **137** (42%) and **138** (18%) as brown oils.

#### (1*S*\*,3*R*\*,12*S*\*,6*S*\*)13-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carbonitrile (**137**).



Yield 46 mg, 42%. Brown oil.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.72 (s, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.98 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.00 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.09 (dd, *J* = 9.2 and 4.0, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.6, 154.2, 148.8, 148.1, 132.4, 122.6, 120.1, 119.0, 109.9, 109.6, 100.4, 70.6, 61.2, 59.4, 55.9, 55.6, 44.5, 35.3, 34.0, 21.9, 19.1.

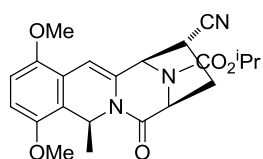
IR (NaCl) ν: 3369, 2981, 1713 and 1692 cm<sup>-1</sup>.

HRMS (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 411.17942 (M<sup>+</sup>). Found: 410.17214 (M<sup>+</sup> -1).

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (M = 411.18):	%C 64.22	%H 6.12	%N 10.21
Found:	%C 64.18	%H 6.06	%N 10.15

**(1S\*,3S\*,12R\*,6S\*)-13-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carbonitrile (138).**



Yield 20 mg, 18 %. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.72 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.88 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.95 (sept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 2.0$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.20 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.23 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.3, 148.8, 148.5, 130.8, 122.6, 119.9, 118.4, 110.2, 109.7, 100.8, 77.1, 70.5, 59.9, 55.9, 55.6, 44.2, 37.1, 32.5, 21.9, 18.5.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3279, 1713 and 1489  $\text{cm}^{-1}$ .

**HRMS** (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ : 411.17942 ( $\text{M}^+$ ). Found: 410.17214 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

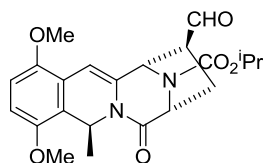
**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ ( $M = 411.18$ ):	%C 64.22	%H 6.12	%N 10.21
Found:	%C 64.02	%H 5.87	%N 9.96

**Synthesis of compounds 139 and 140.**

The reaction of compound **135** (100 mg, 0.26 mmol) and acrolein (1.3 mmol, 0.1 mL), as described earlier, gave a mixture which was purified by column chromatography on silica gel eluting with petroleum ether/ethyl acetate (7:3) to give compounds **139** (32%) as a yellow solid and **140** (22%) as a brown oil.

**(1S\*,3R\*,12S\*,6S\*)-13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carbaldehyde (139)**



Yield 35 mg, 32%. Yellow solid.

**Mp**: 100-101  $^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.04 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.93 (sept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (dd,  $J = 9.6$  and 4.3 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.27

(d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 1.20 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 168.7, 154.6, 149.0, 148.0, 127.8, 122.7, 119.6, 118.7, 109.6, 109.4, 70.2, 60.0, 57.7, 55.9, 55.6, 44.5, 28.4, 21.9, 19.2.

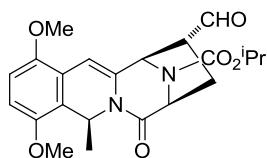
IR (NaCl)  $\nu$ : 2933, 1694 and  $1488\text{ cm}^{-1}$ .

HRMS (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : 414.17909 ( $\text{M}^+$ ). Found: 413.17181 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ ( $M = 414.18$ ):	%C 63.76	%H 6.32	%N 6.76
Found:	%C 63.54	%H 6.26	%N 6.45

**(1S\*,3S\*,12R\*,6S\*)-13-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carbaldehyde (140)**



Yield 24 mg, 22%. Brown oil.

$^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.78 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.92 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.89 (sept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 14.0$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.25 (m, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.8, 166.5, 148.8, 148.4, 132.5, 122.6, 118.9, 109.8, 109.6, 99.5, 69.9, 60.3, 57.7, 56.0, 55.6, 54.4, 44.1, 29.7, 21.9, 18.4.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3448, 2936, 1684 and  $1488\text{ cm}^{-1}$ .

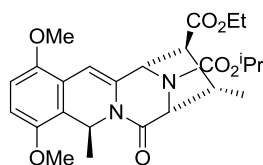
HRMS (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : 414.17909 ( $\text{M}^+$ ). Found: 413.17181 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ ( $M = 414.18$ ):	%C 63.76	%H 6.32	%N 6.76
Found:	%C 63.27	%H 6.05	%N 6.33

**(1*S*\*,2*S*\*,3*R*\*,6*S*\*,12*S*\*) Ethyl 13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-2,6-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carboxylate (**141**).**

The reaction of compound **135** (100 mg, 0.26 mmol) and ethyl crotonate (0.15 mL, 1.3 mmol), as described earlier, gave a crude product which was purified by column chromatography on silica gel with dichloromethane as eluent to give compound **141**.



Yield 85 mg, 70 %. Brown solid.

**Mp:** 60-61 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.92 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.1 and 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.35-1.36 (m, 15H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.1, 167.3, 154.5, 148.9, 147.9, 135.2, 122.7, 119.8, 109.4, 109.1, 69.8, 65.2, 61.4, 59.7, 56.0, 55.9, 44.5, 40.3, 21.9, 19.2, 15.9, 14.5.

**IR** (NaCl) ν: 3056, 1628 and 1591 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 472.22095 (M<sup>+</sup>). Found: 471.21367 (M<sup>+</sup> -1).

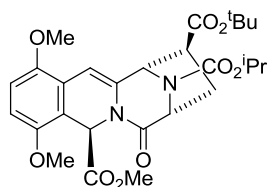
**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> (M = 472.22):	%C 63.54	%H 6.83	%N 5.93
Found:	%C 63.21	%H 6.55	%N 5.72

### Synthesis of compounds **142** and **143**

The reaction of compound **136** (100 mg, 0.26 mmol) and *tert*-butyl acrylate (0.1 mL, 1.3 mmol) as described earlier, gave a mixture which was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/dichloromethane (8/2) to give compounds **142** (52 mg, 20%) and **143** (54 mg, 23%) as yellow oils.

#### (1*S*\*,3*S*\*,6*R*\*,12*R*\*)-13-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-4-oxo-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 6-carboxylic acid methyl ester (**142**)



Yield 52 mg, 20 %. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.77 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.11 (s, 0.7H), 6.05 (s, 0.3H), 5.17 (s, 0.7H), 5.09 (s, 0.3H), 4.88 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7, 169.9, 167.8, 166.6, 150.4, 148.2, 135.0, 120.4, 115.2, 111.0, 110.4, 99.0, 81.6, 69.5, 60.5, 60.3, 56.2, 56.0, 52.8, 49.4, 47.9, 34.6, 28.0, 21.9.

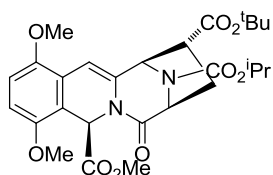
IR (NaCl)  $\nu$ : 3438, 2094, 1649 and 1491  $\text{cm}^{-1}$ .

HRMS (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$ : 530.22643 ( $\text{M}^+$ ). Found: 529.21601 ( $\text{M}^+ - 1$ ).

#### Elemental analysis:

Calc. for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$ ( $M = 429.33$ ):	%C 61.12	%H 6.46	%N 5.28
Found:	%C 60.86	%H 6.11	%N 5.03

**(1S\*,3R\*,6R\*,12S\*)-13-Isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-4-oxo-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-b]isoquinoline-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester 6-carboxylic acid methyl ester (143)**



Yield 54 mg, 23%. Yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.64 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.91 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.76 (dd, *J* = 9.4 and 5.0 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.14 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.0, 169.8, 168.9, 153.9, 150.5, 147.8, 136.4, 121.0, 115.7, 111.0, 110.1, 98.6, 81.9, 69.6, 60.0, 59.4, 56.2, 56.0, 51.0, 49.4, 47.2, 31.7, 27.9, 22.2.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3433, 2979, 1702 and 1490 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: 530.22643 (M<sup>+</sup>). Found: 529.21915 (M<sup>+</sup> -1).

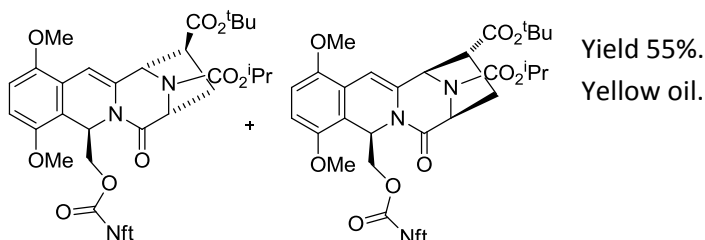
**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> (M = 429.33):	%C 61.12	%H 6.46	%N 5.28
Found:	%C 60.86	%H 6.21	%N 5.10

### Synthesis of compounds **152** and **153**

The reaction of compound **151** (100 mg, 0.26 mmol) and *tert*-butyl acrylate (0.1 mL, 1.3 mmol) as described earlier, gave a mixture which was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/dichloromethane (8/2) to give an inseparable mixture containing **152** and **153** (55%) as a yellow oil.

**(1S\*,3S\*,6R\*,12R\*)** and **(1R\*,3R\*,6R\*,12R\*)** *tert*-Butyl 13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-naphthycarbonyloxymethyl-4-oxo-1,2,3,4,6,12-hexahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carboxylate (**152** and **153**).



**<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.89 (m, 1.3H), 8.18 (m, 1.3H), 8.02 (m, 1.3H), 7.85 (m, 1.3H), 7.54 (m, 3.9H), 6.75 (m, 2.6H), 6.50 (m, 1H), 6.39 (m, 0.3H), 6.18 (m, 1.3H), 5.32 (s, 1.3H), 4.88 (m, 1.3H), 4.66 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1.3H), 4.35 (dd, *J* = 10.9 and 3.7 Hz, 1.3H), 4.55 (m, 1.3H), 3.82 (m, 8H), 3.03 (m, 0.3H), 2.94 (q, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.34 (m, 0.3H), 2.21 (m, 1.3H), 2.07 (m, 0.3H), 1.52-1.20 (m, 19 H).

**<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.3, 171.1, 167.5, 167.0, 166.9, 153.6, 149.6, 149.3, 148.5, 147.9, 135.9, 134.2, 133.7, 133.6, 133.3, 131.5, 131.3, 130.8, 128.4, 128.3, 127.8, 127.5, 126.0, 125.8, 124.7, 124.5, 121.3, 120.7, 117.0, 116.8, 110.7, 109.6, 109.2, 99.3, 97.7, 81.9, 81.5, 69.6, 69.5, 64.3, 60.7, 60.6, 59.9, 56.0, 55.6, 47.7, 47.1, 46.8, 31.9, 29.6, 27.9, 27.8, 21.9, 21.7.

**IR** (NaCl) ν: 2978, 1713, 1593 cm<sup>-1</sup>.

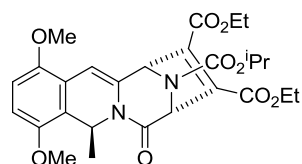
**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: 656.27338 (M<sup>+</sup>). Found: 701.27158 (M<sup>+</sup> -1 + 2 Na).

#### Elemental analysis:

Calc. for C <sub>37</sub> H <sub>40</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> (M = 656.27):	%C 67.67	%H 6.14	%N 4.27
Found:	%C 67.20	%H 6.30	%N 4.11

**Synthesis of compounds 144 and 145**

The reaction of compound **135** (100 mg, 0.26 mmol) and diethyl acetylenedicarboxylate (0.2 mL, 1.3 mmol), as described earlier, gave a mixture which was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/dichloromethane (8:2) to give compounds **144** (56%) and **145** (14%) as brown oils.

**(3*R*\*,6*S*\*,12*S*\*) Diethyl 13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-4-oxo-3,4,6,12-tetrahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (**144**)**

Yield 75 mg, 56%. Brown oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.70 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.95 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.92 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.34 (m, 6H), 1.24 (m, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.4, 161.2, 148.8, 148.7, 142.5, 140.7, 137.4, 127.5, 123.9, 110.2, 109.5, 102.8, 70.3, 66.3, 63.7, 62.1, 61.8, 55.9, 55.7, 44.5, 22.0, 21.9, 17.3, 14.0.

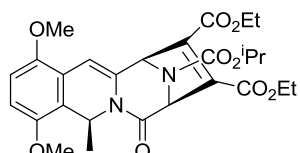
**IR** (NaCl) *v*: 2982, 1726, 1489 and 1370 cm<sup>-1</sup>.

**HRMS** (negative ESI), *m/z*: Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>: 528.21078 (M<sup>+</sup>). Found: 551.19843 (M<sup>+</sup> + Na).

**Elemental analysis:**

Calc. for C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub> (M = 528.21):	%C 61.35	%H 6.10	%N 5.30
Found:	%C 61.03	%H 5.86	%N 5.03

**(3S\*,6S\*,12R\*) Diethyl 13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-4-oxo-3,4,6,12-tetrahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (145)**



Yield 20 mg, 14%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.71 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.97 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.02 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 1.42-1.23 (m, 15H).

$^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.5, 160.8, 160.3, 148.9, 148.5, 139.4, 138.8, 128.5, 123.8, 119.3, 110.2, 109.9, 101.6, 70.5, 66.8, 62.1, 61.8, 55.9, 55.7, 44.6, 21.9, 19.4, 14.0.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 2922, 1721, 1488 and 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

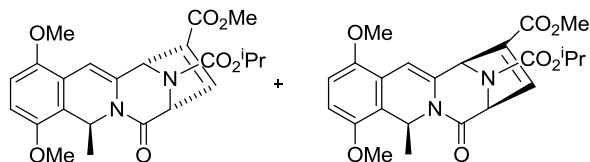
**HRMS** (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$ : 528.21078 ( $\text{M}^+$ ). Found: 551.19825 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$ ( $M = 528.21$ ):	%C 61.35	%H 6.10	%N 5.30
Found:	%C 60.92	%H 5.73	%N 4.97

**(3R\*,6S\*,12S\*) and (3S\*,6S\*,12R\*) Methyl 13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methyl-4-oxo-3,4,6,12-tetrahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1-carboxylate (146 and 147).**

The reaction of compound **135** (100 mg, 0.26 mmol) and methyl propiolate (0.1 mL, 1.3 mmol) as described earlier, gave a crude product which was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/dichloromethane (8:2) to give an inseparable mixture containing **146** and **147**.



Yield 52%. Yellow oil.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.67 (s, 4H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.00 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.88 (q,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.48 (m, 2H), 5.12 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.87 (sept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.92 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.35-1.15 (m, 18H), 1.04 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1, 161.5, 148.8, 148.7, 148.6, 148.4, 140.2, 138.9, 138.2, 128.4, 127.7, 123.7, 123.5, 119.4, 119.0, 109.9, 109.6, 109.4, 102.2, 70.2, 69.9, 66.0, 65.5, 60.9, 56.1, 55.9, 55.6, 55.5, 52.3, 52.1, 44.5, 44.3, 21.8, 20.7, 17.4, 17.2.

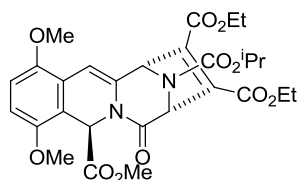
**HRMS** (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ : 442.17400 ( $\text{M}^+$ ). Found: 465.16322 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$ ( $M = 442.17$ ):	%C 62.43	%H 5.92	%N 6.33
Found:	%C 62.99	%H 6.22	%N 5.93

**(3R\*,6R\*,12S\*) Diethyl 13-isopropoxycarbonyl-7,10-dimethoxy-6-methoxycarbonyl-4-oxo-3,4,6,12-tetrahydro-3,12-iminoazepino[1,2-*b*]isoquinoline-1,2-dicarboxylate (148)**

The reaction of compound **136** (100 mg, 0.26 mmol) and diethyl acetylenedicarboxylate (0.2 mL, 1.3 mmol), as described earlier, gave a mixture which was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/dichloromethane (7:3) to give compound **148**.



Yield 23%. Brown oil.

**$^1\text{H}$  NMR** (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.62 (bs, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.11 (sept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 1.33 (m, 6H), 1.32 (m, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.9, 161.5, 160.8, 160.3, 153.1, 151.1, 148.5, 144.8, 139.4, 129.8, 117.1, 116.6, 111.1, 110.7, 101.7, 67.4, 62.5, 62.2, 61.8, 56.3, 56.0, 52.7, 49.4, 27.2, 21.9, 13.9, 13.7.

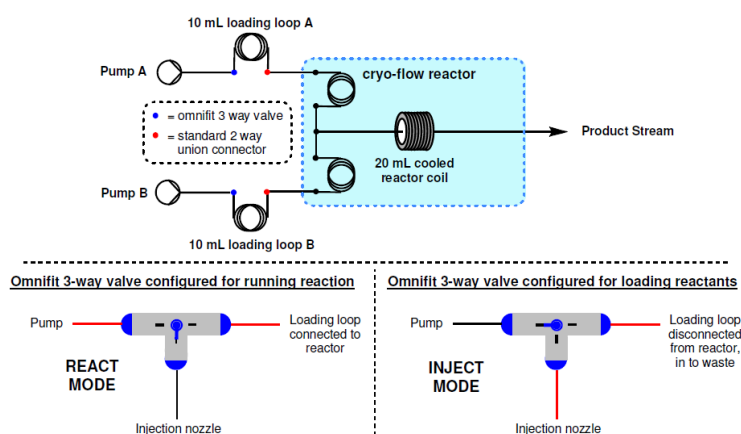
**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3424, 1698 and  $1490\text{ cm}^{-1}$ .

**HRMS** (negative ESI),  $m/z$ : Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : 572.20061 ( $\text{M}^+$ ). Found: 595.18983 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

**Elemental analysis:**

Calc. for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_{11}$ ( $M = 572.20$ ):	%C 58.74	%H 5.63	%N 4.89
Found:	%C 58.45	%H 5.34	%N 4.43

### 10.41 General reactor setup for segmented flow synthesis



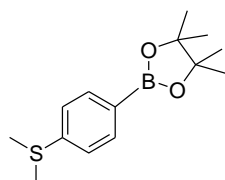
#### General operating procedure for segmented flow synthesis (GP1)

The cryo-flow reactor was set to  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  and takes approximately 45 minutes to reach this target from ambient temperature ( $\sim 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). This process is only required for the first use, the reactor can then be left on at the desired temperature for subsequent processes. Meanwhile the inputs for both pump A and pump B were positioned in a flask containing dried THF (loosely sealed with a suba seal, therefore no longer completely dry and de-oxygenated, suggesting that sure sealed solvent grade THF should be adequate). Pumping was initiated at 1 mL/min through both pumps for roughly 20 minutes. Once the cryo-reactor reached  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  the pumping was momentarily ceased. A stock solution of the boron electrophile in THF (0.4 M) was then taken up into a 12 mL syringe ( $\sim 9.5$  mL depending on the arylhalide used) and partially dispensed into a vial containing the desired aryl halide (4 mmol) before being removed back into the syringe, this process was repeated a further 2 times. The syringe was then swirled to ensure a homogenous solution was present before dispensing the material into the loading loop via the 3-way valve. 0.6 M *n*-butyllithium solutions were also made in a 12 mL disposable syringe, firstly 5.5 mL of dry hexane followed by 5.5 mL of 1.6 M *n*butyllithium and subsequent swirling. The whole 11 mL of this solution were then dispensed into and through the other 10 mL loading coil (stock solutions of *n*-butyllithium were also effective). Then pumping initiated at the same time as a stop watch. After  $\sim 1$  hour the collected material (usually pale yellow) was partially concentrated *in vacuo* (to  $\sim 5$  mL) before the addition of 1 M HCl ( $\sim 2$  mL) and partitioning between EtOAc and  $\text{H}_2\text{O}$ , the aqueous layer was extracted a total of 3 times and the combined organics dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and

concentrated *in vacuo* to provide the desired crude products (typically in very good purity, > 90% in all cases and usually ~ 95%, trace impurities were any of pinacol, starting arylhalides and/or dehalogenated starting materials). Meanwhile, the pumps were still processing THF through the reactor making it primed and ready for the introduction of the next substrate.

### Compound 154

The flow equipment was set-up and operated according to GP1. A mixture of 4-bromo-thioanisole (893 g) and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (818 mg) were made up to a 10 mL solution in THF and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B. Following the described reaction and workup procedure the product **154** was isolated.



Yield 916 mg, 83%. Pale yellow oil.

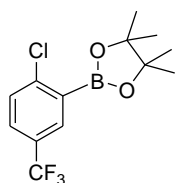
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (2H,  $J = 7.2\text{Hz}$ , d), 7.23 (2H,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , d), 2.48 (3H, s), 1.35 (s, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.7, 135.1, 125.1, 83.8, 24.9, 15.1 ppm.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2977, 2324, 1596 and  $1356\text{ cm}^{-1}$ .

### Compound 155

The flow equipment was set-up and operated according to GP1. A mixture of 3-bromo-4-chloro-benzotrifluoride (1.14 g) and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (818 mg) were made up to a 10 mL solution in THF and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B. Following the described reaction and workup procedure the product **155** was isolated.



Yield 1.22 g, 97 %. Pale brown oil.

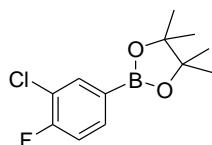
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (1H, s), 7.57 (1H,  $J = 8.4$  and 1.6 Hz, d), 7.45 (1H,  $J = 8.4$  Hz, d), 1.38 (s, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4, 133.3, 129.9, 128.4, 125.3, 122.6, 84.6, 24 ppm.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2982, 1604, 1473 and 1303  $\text{cm}^{-1}$ .

### Compound 156

The flow equipment was set-up and operated according to GP1. A mixture of 4-bromo-2-chloro-1-fluorobenzene (930 mg) and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (818 mg) were made up to a 10 mL solution in THF and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B. Following the described reaction and workup procedure the product **156** was isolated.



Yield 930 mg, 91%. Brown oil.

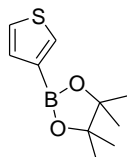
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 7.66 (1H, m), 7.11 (1H,  $J = 8$  and 0.8 Hz, d), 1.33 (s, 12H) ppm.

$^{13}\text{CNMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.9, 137.2, 120.9, 116.3, 84.3, 24.3 ppm.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2980, 1597, 1372 and 1373  $\text{cm}^{-1}$ .

### Compound 157

The flow equipment was set-up and operated according to GP1. A mixture of 3-bromo-thiophene (817 mg) and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (818 mg) were made up to a 10 mL solution in THF and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B. Following the described reaction and workup procedure the product **157** was isolated.



Yield 828 mg, 95 %. Brown oil.

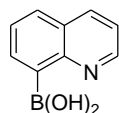
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.42 (1H,  $J = 4.8$  Hz, d), 7.33 (1H, m), 1.34 (s, 12H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.5, 132.1, 125.3, 83.7, 24.9 ppm.

IR (NaCl)  $\nu$ : 2978, 1734, 1520 and 1311  $\text{cm}^{-1}$ .

### Compound 158

The flow equipment was set-up and operated according to GP1, instead of use dry THF as solvent for this procedure was used a mixture 8:2 Toluene:THF. A mixture of 8-bromo-quinoline (563 g) and trisopropoxy borate (610 mg) were made up to a 10 mL solution in Toluene:THF 8:2 and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B. After collect all the material cold 1M HCl was then added, the organic layer separated, and the aqueous layer neutralized with sodium bicarbonate. 8-quinolineboronic acid precipitated. It was filtered off, washed and dried to obtain compound **158**.



Yield 285 mg, 64 %. Yellow solid.

**M.p.** 136.5 °C

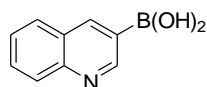
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.58 (2H, s), 8.72 (1H, s), 8.42 (1H,  $J = 4$  Hz d), 8.48 (1H,  $J = 8.4$  Hz, d), 8.28 (1H,  $J = 7.2$  Hz, d), 8.08 (1H,  $J = 8.4$  Hz, d), 7.65 (1H,  $J = 7.2$  Hz, t), 7.60 (1H,  $J = 4$  Hz, q) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO)  $\delta$  151.9, 149.8, 138.5, 138.1, 131.4, 128.1, 127.1, 121.7 ppm.

IR (NaCl)  $\nu$ : 3265, 1591, 1370 and 1126  $\text{cm}^{-1}$ .

### Compound 159

The flow equipment was set-up and operated according to GP1, instead of use dry THF as solvent for this procedure was used a mixture 8:2 Toluene:THF. A mixture of 3-bromo-quinoline (832 g) and trisopropoxy borate (902 mg) were made up to a 10 mL solution in Toluene:THF 8:2 and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B. After collect all the material cold 1M HCl was then added, the organic layer separated, and the aqueous layer neutralized with sodium bicarbonate. 3-quinolineboronic acid precipitated. It was filtered off, washed and dried to obtain compound **159**.



Yield 368 mg, 55% . Pale yellow solid.

**Mp** 181.7 °C.

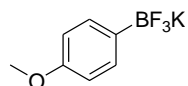
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9.17 (s,1H), 8.72 (s,1H), 8.47 (s,2H), 8.00 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, DMSO)  $\delta$  152.3, 148.7, 143.5, 130.7, 129.0, 127.8, 126.9 ppm.  
**IR** (NaCl)  $\nu$ : 2955, 1595, 1494 and 1239  $\text{cm}^{-1}$

#### 10.42 General procedure for potassium organotrifluoroborates synthesis

The boronic ester (1 eq) and  $\text{KHF}_2$  (2.5 eq) were placed in a 25 mL flask and were vigorously stirred in a mixture of methanol: water (1:2) for 2h. The resulting solid was then filtered and washed with a minimum amount of cold methanol. The solid was then taken up in hot acetone and filtered again. The filtrate was cooled to r.t. and  $\text{Et}_2\text{O}$  was added. The solid was filtered and washed with cold ether to obtain a solid.

#### Compound 160



Yield 470 mg, 65 %. White solid.  
**Mp**: 291.8 °C.

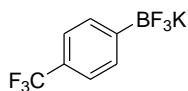
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.21 (2H,  $J$  = 5.4 Hz, d), 6.64 (2H,  $J$  = 7.2 Hz, d), 3.65 (3H, s) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (MHz, DMSO)  $\delta$  157.3, 132.4, 112.0, 54.6 ppm.

**<sup>19</sup>F** - 132.2 ppm.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3675, 2972, 1604 and 1281  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Compound 161



Yield 1.07 g, 55%. Pale yellow solid.

**Mp**: 320.1 °C.

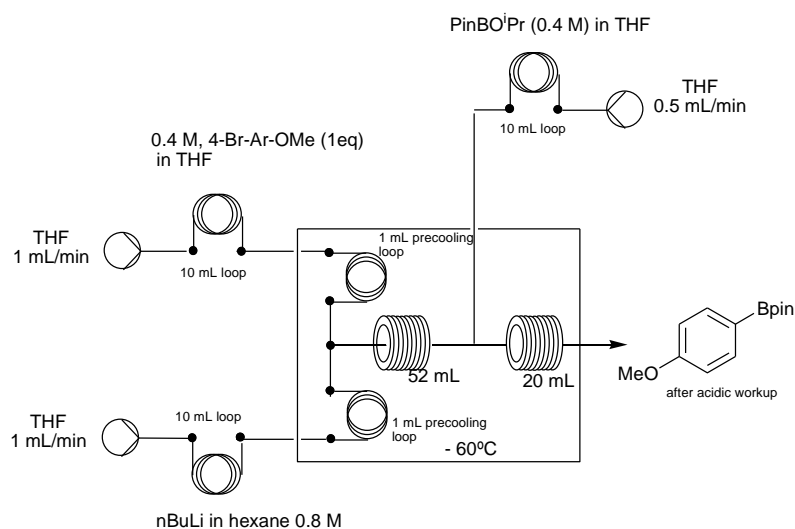
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7.5 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (MHz, DMSO)  $\delta$  132.3, 122.9, 125.9, 73.7 ppm.

**<sup>19</sup>F** - 139.6 - 59.8 ppm.

**IR** (NaCl)  $\nu$ : 3675, 2987, 1514 and 1323  $\text{cm}^{-1}$ .

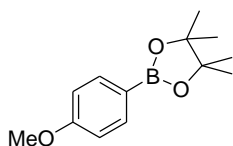
## 10.43 Sequential addition process



The cryo-flow reactor was set to  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  and takes approximately 45 minutes to reach this target from ambient temperature ( $\sim 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). This process is only required for the first use, the reactor can then be left on at the desired temperature for subsequent processes. Meanwhile the inputs for pump A, pump B and pump C were positioned in a flask containing dried THF (loosely sealed with a suba seal, therefore no longer completely dry and de-oxygenated, suggesting that sure sealed solvent grade THF should be adequate). Pumping was initiated at 1 mL/min through both pumps for roughly 15 minutes, the 3-way valves were in the react mode configuration (Scheme 1). Once the cryo-reactor reached  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  the pumping was momentarily ceased. A solution of the desired aryl halide (4 mmol) was made in a 12 mL disposable. The syringe was then swirled to ensure a homogenous solution was present before dispensing the material into the loading loop via the 3-way valve. 0.6 M *n*-butyllithium solutions were also made in a 12 mL disposable syringe, firstly 5.5 mL of dry hexane followed by 5.5 mL of 1.6 M *n*butyllithium and subsequent swirling. The whole 11 mL of this solution were then dispensed into and through the other 10 mL loading coil (stock solutions of *n*-butyllithium were also effective). Pumping initiated at the same time as a stop watch. A solution of triisopropoxyboronate (4 mmol) was made in a 12 mL disposable. The syringe was then swirled to ensure a homogenous solution was present before dispensing the material into the loading loop via the 3-way valve. Pump C is initiated at minute 25. After  $\sim 1$  hour the collected material (usually pale yellow) was partially concentrated *in vacuo* (to  $\sim 5$  mL) before the addition of 1 M HCl ( $\sim 2$  mL) and partitioning between EtOAc and H<sub>2</sub>O,

the aqueous layer was extracted a total of 3 times and the combined organics dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to provide the desired crude products (typically in very good purity, > 90% in all cases and usually ~ 95%, trace impurities were any of pinacol, starting arylhalides and/or dehalogenated starting materials). Meanwhile, the pumps were still processing THF through the reactor making it primed and ready for the introduction of the next substrate.

The flow equipment was set-up and operated according to **GP2**. A mixture of 4-bromo-anisole (893 g) was made up to a 10 mL solution in THF and loaded in to 10 mL loading loop A. A 0.6 M solution of *n*-butyllithium was loaded into 10 mL loading loop B and a solution of 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane in THF (818 mg) was loaded into 10 mL loading loop C. Following the described reaction and workup procedure the product **162** was isolated.



Yield 916 mg, 85 %. Pale yellow oil.

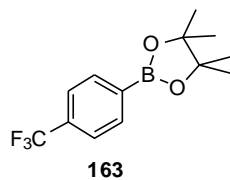
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 8Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2, 136.6, 124.8, 113.3, 83.6 ppm.

### Continous process

The cryo-flow reactor was set to – 60 °C and takes approximately 45 minutes to reach this target from ambient temperature (~ 22 °C). This process is only required for the first use, the reactor can then be left on at the desired temperature for subsequent processes. Meanwhile the input for pump A was positioned in a flask containing dried THF (sealed with a suba seal, and purged with a balloon of nitrogen), whereas the input for pump B was positioned in a flask of dried hexane (also sealed and purged with a balloon, the process was not tried with commercial grade sure-sealed solvents). Pumping was initiated at 1 mL/min through both pumps for roughly 15 minutes. Meanwhile, a solution of 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene and 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane in THF (0.8 M) was prepared. Pumping was paused after 15 minutes whilst the inlets were relocated, that of pump A to the flask containing the arylhalide and that of pump B to a reagent bottle containing 1.6 M *n*-butyllithium in hexanes (balloons were also transferred). Pump A was then set to 4.25 mL/min and pump B to 3.75 mL/min before restarting both pumps. The first 6 minutes of product stream eluting from the reactor were discarded and the

subsequent eluent collected for 26 minutes before pumping was paused. The obtained pale yellow solution was concentrated *in vacuo* (to ~ 1/10th of the original volume), partitioned in EtOAc and H<sub>2</sub>O before addition of 1M HCl (~ 15 mL). The layers were separated and the aqueous extracted a further 2 times, the combined organics were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to dryness. The resulting material was then co-evaporated once with Et<sub>2</sub>O (~ 40 mL) which served to provide boronic ester **163**<sup>293</sup> as a pale yellow solid (23.8 g, 98% yield).



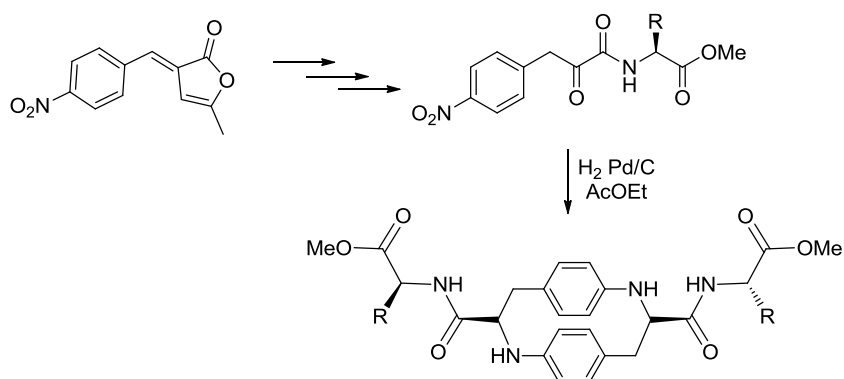
<sup>293</sup> D. L. Browne, M. Baumann, B.H. Harji, I. R. Baxendale, and S. V. Ley *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3312.

## **11. Conclusiones**

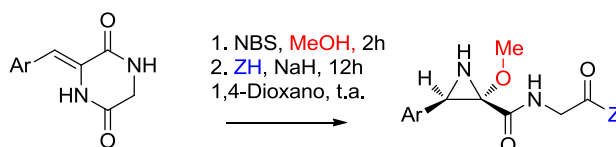




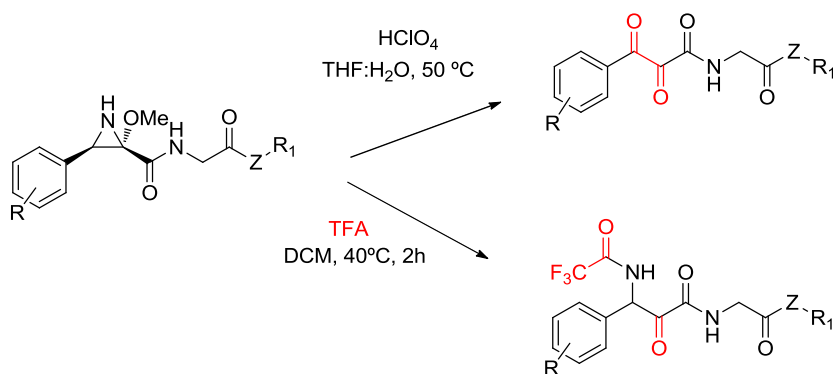
1. Se ha sintetizado una pequeña librería de compuestos a partir de diferentes 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas usando la estrategia de síntesis orientada a la diversidad y creando, en algunas series, hasta cuatro generaciones de compuestos. Se han hecho diferentes ensayos biológicos *in vitro*, comprobando la actividad antituberculosa y antitumoral de algunos de los compuestos obtenidos.
2. La alcoholisis de las 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas no es el proceso más adecuado para la obtención de los *N*-arilmetilpiruvilaminoésteres, sin embargo se ha desarrollado una estrategia para su síntesis a partir de la 4-azalactona. A través de una reacción dominó posterior, promovida por la hidrogenación catalítica del grupo nitro, hemos obtenido los paradiazaciclofanos. Se ha estudiado la formación de complejos con  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  y  $Co^{2+}$  mediante técnicas espectroscópicas de UV-Vis y  $^1H$ -RMN y hemos podido concluir que los ligandos con estructura de paradiazaciclofanos ensayados forman complejos con  $Zn^{2+}$  con una estequiometría 1/1 donde el metal se encuentra en el interior de la cavidad del anillo.



3. Se ha desarrollado una síntesis de aziridinas polisustituidas mediante una reacción secuencial de tres componentes. La reacción se inicia con la bromo-metoxilación del doble enlace exocíclico en las 3-arilmetilen-2,5-piperazinadionas, seguida por un proceso dominó en el que la apertura regioselectiva del anillo de DKP genera de manera diastereoselectiva el anillo de aziridina trisustituido. Se ha estudiado la actividad antitumoral de las aziridinas obtenidas en cuatro líneas celulares, pero no hemos obtenido ningún producto con actividad destacable.

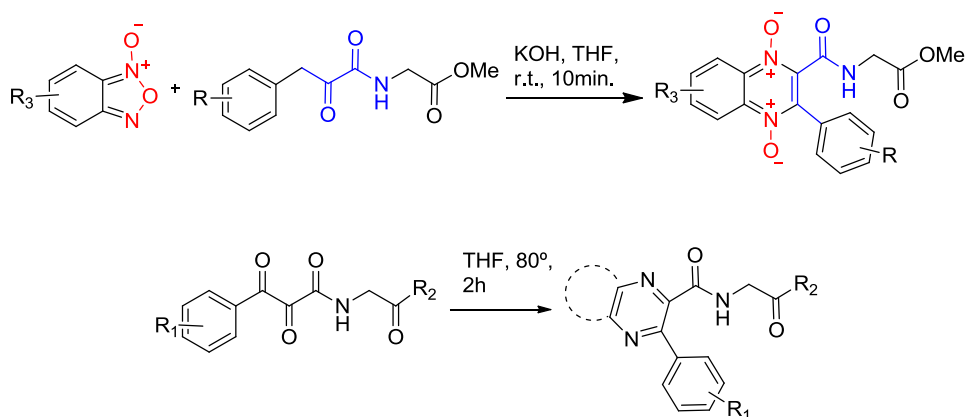


4. La apertura regioselectiva de las aziridinas catalizada por ácidos da lugar a dos tipos de compuestos polifuncionalizados. Por tratamiento de las aziridinas con TFA se obtienen las 3-trifluoroacetilamino-2-oxoamidas. La diferente regioselección en la apertura de las aziridinas por hidrólisis, en presencia de ácido perclórico, da lugar a los compuestos tricarbónicos vecinales (2,3-dioxoamidas).

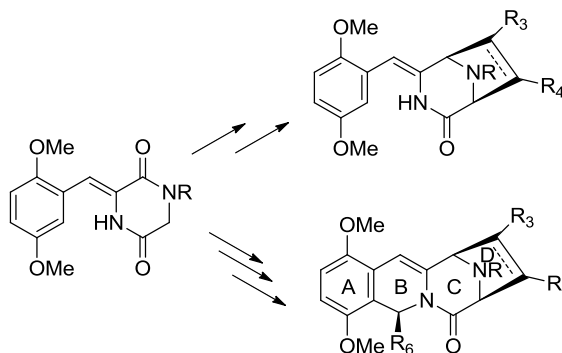


5. Hemos empleado los compuestos de apertura del anillo de ArDKPs y de las aziridinas para obtener dos series de compuestos con posible actividad antituberculosa. A partir de los compuestos tricarbónicos, obtenidos en la apertura de las aziridinas, hemos sintetizado análogos de pirazinamida y quinoxalina por una reacción de doble adición nucleófila. Los 2,4-di-*N*-óxidos de quinoxalina se han obtenido a partir de los arilmetilpiruvilamino

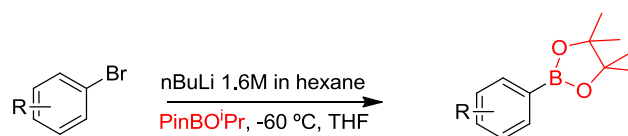
ésteres, formados por hidrólisis ácida de las ArDKPs, con *N*-óxidos de benzofurazanos y KOH a través de una reacción de tipo Beirut. Los compuestos obtenidos se ensayaron frente *Mycobacterium tuberculosis* sin que ninguno mostrara una actividad destacable.



6. La cicloadición 1,3-dipolar a partir de hemiaminales, en un proceso de deshidratación sin necesidad de catalizador, nos ha permitido obtener una serie de diazabicyclos altamente funcionalizados. Esta estrategia aplicada a las pirazino(1,2-*b*)isoquinolinas nos ha conducido a análogos de quinocarcina. La mayor parte de los compuestos obtenidos han sido ensayados en cuatro líneas celulares de cáncer. En los compuestos tetracíclicos ensayados ha destacado la actividad micromolar de los derivados con el anillo de pirrolidina (D) insaturado.



7. Durante la estancia predoctoral se ha llevado a cabo la síntesis de ésteres y ácidos borónicos en un reactor de flujo a baja temperatura. Hemos optimizado las condiciones de reacción para obtenerlos en buenos rendimientos y sin necesidad de una purificación posterior.



## **Apéndice: Espectros representativos**



