

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I**



TESIS DOCTORAL

**Derivados de piperazina-2,5-diona como sintones
para la preparación de compuestos de aplicación en
la terapia antitumoral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Viviana Elizabeth Morales Villamonte

DIRECTORA

Mónica María Söllhuber Kretzer

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I**



**DERIVADOS DE PIPERAZINA-2,5-DIONA COMO SINTONES
PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE APLICACIÓN EN
LA TERAPIA ANTITUMORAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

VIVIANA ELIZABETH MORALES VILLAMONTE

Bajo la dirección de la doctora
Mónica M. Söllhuber Kretzer

Madrid, 2015

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I



**Derivados de piperazina-2,5-diona como sintones
para la preparación de compuestos de aplicación en la
terapia antitumoral**

TESIS DOCTORAL

Viviana Elizabeth Morales Villamonte

Directora: Mónica M. Söllhuber Kretzer

Madrid, 2015

Índice

1. Introducción.	1
2. Estudio de la reactividad de (4 <i>S</i>)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona como molde nucleófilo de glicina. Alquilación de su azaenolato.	9 11
2.1. Antecedentes.	16
2.2. Resultados.	
2.2.1. Síntesis de (4 <i>S</i>)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	16
2.2.2. Reacciones de alquilación en (+)-(4 <i>S</i>)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1 <i>H</i> -pirazino-[2,1- <i>b</i>]quinazolina-3,6-diona.	18 22
2.2.3. Parte Experimental.	
3. Actividad antitumoral los alcaloides de tetrahydroisoquinolina y aproximaciones a la síntesis del esqueleto pentacíclico que los mimetiza.	41
3.1. Los alcaloides de tetrahydroisoquinolina y su actividad antitumoral.	43
3.2. Aproximaciones a la síntesis del esqueleto pentacíclico de alcaloides derivados de tetrahydroisoquinolina.	51
3.2.1. Síntesis totales de saframincinas.	51
3.2.2. Síntesis de distintos fragmentos de la estructura de las saframincinas.	61
3.2.3. Aproximaciones partiendo del sistema tricíclico pirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina.	68
3.3. Los objetivos concretos en la síntesis de análogos de saframincinas que se abordan en esta Tesis.	71
4. Síntesis asimétrica de 6,7,9,15-tetrahydro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-onas via <i>C,N</i> -dialquilación de <i>O,O</i> -dietil-(3 <i>S</i>)-3-arilmetilpiperazina-2,5-diona bis-lactimas.	77
4.1. L-Arilaralaninas como reactivos quirales. Síntesis de derivados de pirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina por <i>C,N</i> -dialquilación de <i>O,O</i> -dietil-(3 <i>S</i>)-3-arilmetilpiperazina-2,5-diona bis-lactimas.	79
4.2. Formación del anillo D a través de cationes aciliminio.	85
4.2.1. Antecedentes.	85
4.2.2. Métodos ensayados para formar el anillo D por ciclación de cationes iminio con un anillo bencénico.	89
4.3. Parte Experimental.	92

5. Síntesis de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-onas vía alquilación de <i>O</i> -etilmonolactimas derivadas de pirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-1,4-diona.	137
5.1. Síntesis de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-onas vía alquilación de <i>O</i> -etilmonolactimas derivadas de pirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-1,4-diona.	139
5.2. Parte Experimental.	142
6. Síntesis de 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-ona y 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-ona vía condensación de <i>N</i> -acetil derivados de tetrahidropirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-1,4-diona con aldehídos aromáticos seguida de reducción.	161
6.1. Condensación de <i>N</i> -acetil derivados de tetrahidropirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-1,4-diona con aldehídos aromáticos seguida de reducción.	163
6.2. Síntesis de 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino [3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-ona y 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-ona.	166
6.3. Parte Experimental.	167
7. (6 <i>S</i> ,11a <i>S</i>)- y (6 <i>S</i> ,11a <i>R</i>)-6-metil-3,6,11,11a-tetrahidropirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-1,4-dionas como material de partida para la síntesis estereoselectiva de 9(<i>S</i>)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-onas.	197
7.1. Síntesis de (6 <i>S</i> ,11a <i>S</i>)- y (6 <i>S</i> ,11a <i>R</i>)-6-metil-3,6,11,11a-tetrahidropirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolina-1,4-dionas.	199
7.2. Síntesis de 9(<i>S</i>)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-onas por alquilación de 1-etoxi-6(<i>S</i>)-metil-3,6,11,11a-hexahidro-2 <i>H</i> -pirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolin-4-onas.	201
7.3. Síntesis de 9(<i>S</i>)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5 <i>H</i> -isoquinolino[3,2- <i>b</i>]-3-benzazocin-7-onas por condensación de 2-acetil-6(<i>S</i>)-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2 <i>H</i> -pirazino[1,2- <i>b</i>]isoquinolin-4-onas con benzaldehídos.	203
7.4. Parte Experimental.	207
8. Resultados de actividad biológica.	227
9. Métodos y materiales utilizados en la parte experimental.	233
10. Conclusiones.	237
11. Summary (Resumen)	241

Introducción

Capítulo 1

Introducción

Los pasos iniciales en el diseño de nuevos fármacos se apoyan en la identificación de cabezas de serie y la elucidación de sus mecanismos de acción molecular. En este contexto, los productos naturales son una de las fuentes de inspiración más importantes para su desarrollo, constituyendo los productos naturales, sus derivados, metabolitos y análogos estructurales¹ el 60% de los fármacos que están actualmente en el mercado.² Por citar algunos ejemplos que han marcado un antes y un después en calidad y expectativas de vida, están entre otros, sustancias de origen vegetal como morfina, quinina, artemisinina, colchicina, cocaína, paclitaxel, vinblastina y de origen microbiano como los antibióticos β -lactámicos, tetraciclina, vancomicina, ergotamina, doxorubicina, sirolimus. Como fuentes de origen animal, que inspiran en la actualidad la búsqueda de nuevos analgésicos y antineoplásicos, se pueden citar la epibatidina y la dolastatina, respectivamente.

Entre las estructuras que se han desarrollado con el fin de paliar las enfermedades del ser humano, los productos naturales constituyen el 50%. Así por ejemplo, entre 1981 y 2010, de las nuevas estructuras identificadas como posibles antibacterianos, el 66% eran productos naturales (8,5%) o sus derivados (57,5%). Por otra parte, el 49% de las moléculas pequeñas descubiertas como agentes anticancerígenos entre 1940 y 2010 corresponden a productos naturales o derivados de éstos.³

Dentro de esta estrategia de búsqueda de análogos de productos naturales, el presente trabajo está englobado en dos proyectos más amplios, cuyo objetivo común es la síntesis y la evaluación biológica de análogos más sencillos de alcaloides útiles en la terapia antitumoral.

La parte principal de esta memoria (capítulos 3 al 8) está dedicada a análogos sencillos de alcaloides antitumorales derivados de tetrahidroisoquinolina.⁴ Ejemplos representativos de esta familia son, entre otros, las saframincinas, procedentes de diversas cepas de *Streptomyces lavendulae*,⁵ y una serie de alcaloides de origen

¹ a) Li J.W., Vederas J.C. *Science* **2009**, 325, 161–165. b) Koehn F.E., Carter G.T. *Nat Rev Drug Discov* **2005**, 4, 206–220.

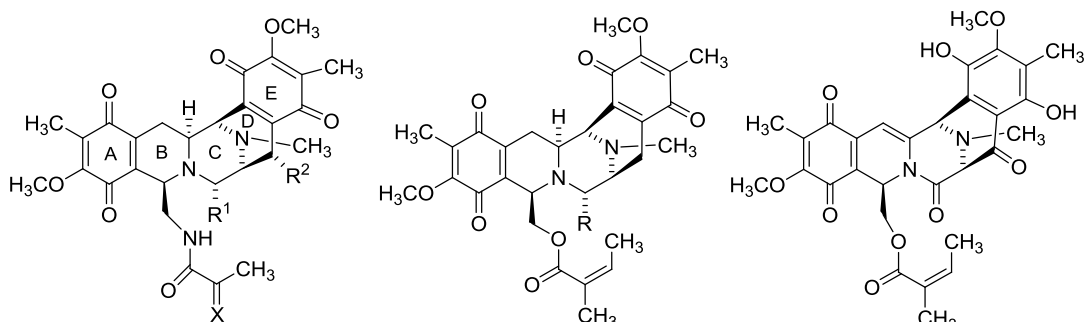
² a) Newman, D.J.; Cragg, G.M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311–335. b) Dias, D.A.; Urban, S.; Roessner, U. *Metabolites* **2012**, 2, 303–336. c) Carter, G.T. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1783–1789. d) Martins A, Vieira H, Gaspar H, Santos S. *Mar Drugs* **2014**, 12, 1066–1101.

³ Li R. *Medicinal Research Reviews* **2015**, DOI 10.1002/med.21359

⁴ a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669. b) Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2676–2690. c) Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 322–337. d) Avendaño, C.; de la Cuesta, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9722–9734.

⁵ Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 1015.

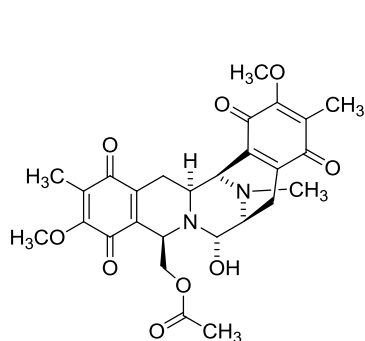
marino, como la jorumicina, aislada a partir de la babosa *Jorunna funebris*,⁶ las renieramicinas, procedentes de diversas esponjas, principalmente *Reniera sp.* y *Xestospongia sp.*,⁷ la cribrostatina, producida por esponjas del género *Cribochalina*,⁸ y las ecteinascidinas, aisladas a partir del tunicado *Ecteinascidia turbinata*.⁹ Aunque todos estos alcaloides han demostrado actividad antitumoral, destaca entre ellos la ecteinascidina-743 (trabectedina, Yondelis[®], Et-743), desarrollada por la empresa española PharmaMar, cuya comercialización fue aprobada entre 2007 y 2009 por la agencia europea del medicamento (EMA) para los tratamientos de sarcoma de tejidos blandos (STB) y de cáncer de ovario, respectivamente.



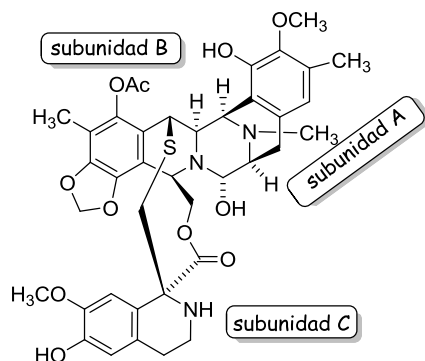
Saframycin A, R¹ = CN, R² = H, X = O
 Saframycin B, R¹ = R² = H, X = O
 Saframycin S, R¹ = OH, R² = H, X = O

Renieramicin E, R = OH
 Renieramicin M, R = CN

Cribrostatina 4
 (Renieramicin H)



Jorumicina



Ecteinascidina-743; Trabectedina (Yondelis[®])

La falta de disponibilidad a partir de su fuente natural ha sido una importante limitación para su estudio y comercialización. Aunque existen varias síntesis totales de

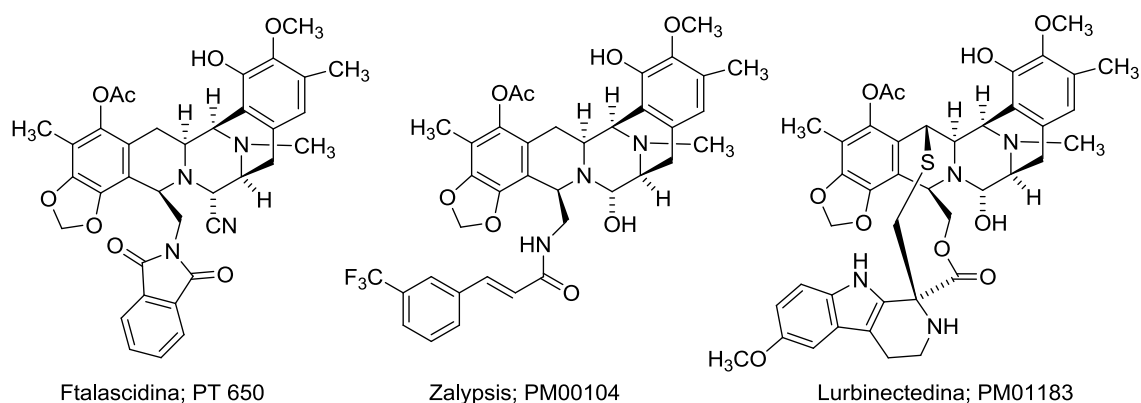
⁶ Fontana, A.; Cavaliere, P.; Wahidulla, S.; Chandrakant, G. N.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7305.

⁷ Suwanborirux, K.; Amnuoyopol, S.; Plubrukarn, A.; Pummangura, S.; Kubo, A.; Tanaka, C.; Saito, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1441.

⁸ a) Pettit, G. R.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, D. L.; Tackett, L. P. *Can J. Chem.* **1992**, *70*, 1170. b) Yokoya, M.; Kobayashi, K.; Sato, M.; Saito, N. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4915-4933.

⁹ a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512. b) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Kieffer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1676.

trabectedina,¹⁰ éstas son demasiado complejas para una aplicación industrial, por lo que se ha recurrido a la semisíntesis, también compleja (17 pasos), partiendo de cianosafracina B, un antibiótico producido por fermentación de *Pseudomonas fluorescens*.¹¹ Este protocolo permite también la síntesis de análogos de ecteinascidinas naturales tales como ftalascidina (PT 650), lurbinectedina (PM01183) y zalypsis® (PM00104). La ftalascidina, es una molécula más sencilla, más fácil de sintetizar y más estable que la trabectedina, presentando un perfil antitumoral y una actividad análoga a ésta.¹² Estructuralmente análogo a la ftalascina es el zalypsis, que ha sido evaluado en ensayos clínicos de fase II para sarcoma de Ewing, carcinoma urotelial, cáncer cervical y de endometrio y mieloma múltiple.¹³ En la lurbinectedina, estructuralmente similar a la trabectedina, se ha sustituido la subunidad C de tetrahidroisoquinolina por tetrahidro β-carbolina, lo que se traduce en modificaciones de farmacocinética y de propiedades farmacodinámicas.¹⁴ Actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II para varios tipos de tumores sólidos en fase avanzada: ovario, pulmón, mama y páncreas. En agosto de 2012 la FDA concedió a la lurbinectedina la designación de fármaco huérfano para el cáncer de ovario.



¹⁰ a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202. b) Martínez, E. J., Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993. c) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Toma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552. d) Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87. e) Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754. f) Fishlock, D.; Williams, R.M.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9594-9600. g) Imai, T.; Nakata, H.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2012**, *44*, 2743. h) Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684-13687.

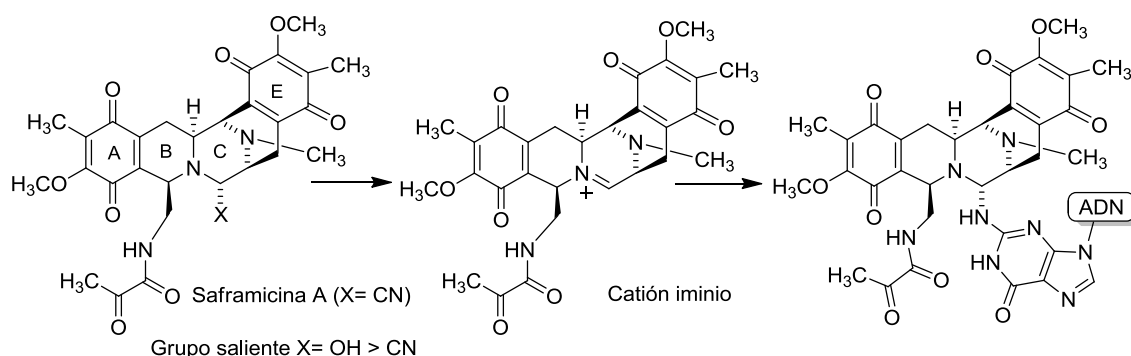
¹¹ a) Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545. b) Menchaca, R.; Martínez, V.; Rodríguez, A.; Rodríguez, N.; Flores, M.; Gallego, P.; Manzanares, I.; Cuevas, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 8859-8866.

¹² a) Martínez, E.J.; Owa, T.; Schreiber, S.L.; Corey, E.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3496-3501. b) García-Nieto, R.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7172-7182. c) Martínez, E.J.; Corey, E.J.; Owa, T. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 1151-1160.

¹³ Petek, B.J.; Jones, R.L. *Molecules* **2014**, *19*, 12328-12335.

¹⁴ a) Leal, J.F.M.; Martínez-Díez, M.; García-Hernández, V.; Moneo, V.; Domingo, A.; Bueren-Calabuig, J.A.; Negri, A.; Gago, F.; Guillén-Navarro, M.J.; Avilés, P.; *et al. Br. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 1099-1110. b) Soares, D.G.; Machado, M.S.; Rocca, C.J.; Poindessous, V.; Ouaret, D.; Sarasin, A.; Galmarini, C.M.; Henriques, G.A.P.; Escargueil, A.E.; Larsen, A.K. *Mol. Cancer. Ther.* **2011**, *10*, 1481-1489.

Tanto las saframincinas como las ecteinascidinas constituyen una nueva clase de agentes alquilantes del ADN, que presentan un mecanismo de acción complejo dirigido a la transcripción.¹⁵ El sistema pentacíclico se enlaza de forma covalente y reversible al surco menor del ADN, a través de su resto carbinol-amino, al grupo 2-amino de restos de ácido 2-desoxiguanílico de determinadas secuencias ricas en tripletes 5'-purina-GC y 5'-pirimidina-CG.¹⁶ La unión covalente reversible es de tipo aminal, lo que exige interacciones adicionales entre el ADN y el alcaloide a través de las subunidades A y B de este último. El proceso de alquilación requiere la formación del catión iminio, por lo que la actividad es dependiente del carácter saliente del sustituyente X del anillo C.

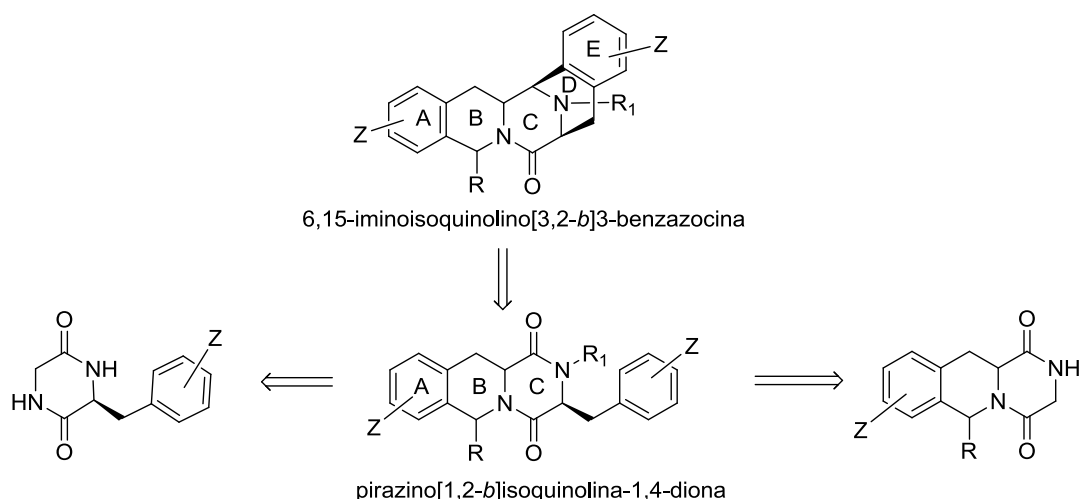


El hecho de que en los derivados de la familia de las ecteinascidinas, la ftalascidina presente una actividad comparable al antitumoral trabectedina portando una estructura más sencilla, permite intuir que el grupo farmacóforo podría residir en el sistema pentacíclico ABCDE de estos alcaloides.

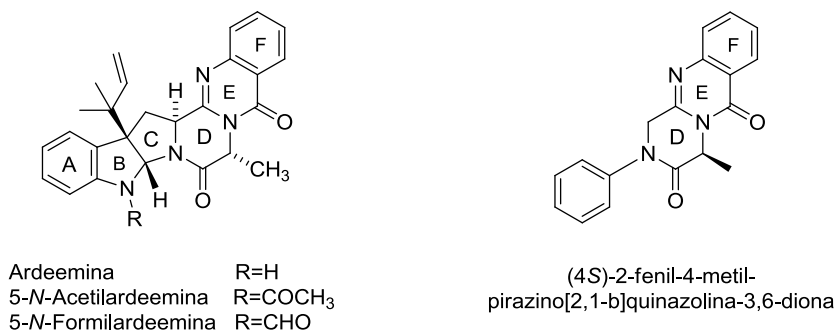
El objetivo de los capítulos 3 a 8 de esta memoria es la síntesis de este sistema pentacíclico, obteniendo en primer lugar el sistema tricíclico ABC de pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona. Sobre este esqueleto tricíclico se procederá a la construcción de los anillos D y E y se estudiara la estereoquímica de las rutas de síntesis propuestas, analizando adicionalmente la obtención de otros posibles estereoisómeros del sistema pentacíclico de 6,15-iminoisoquinolino[3,2-*b*]3-benzazocina.

¹⁵ a) Aune, G.J.; Furuta, T.; Pommier, Y. *Anticancer Drugs* **2002**, *13*, 545–555. b) Zewail-Foote, M.; Hurley, L.H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2493–2497. c) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D.B.; Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.-I.; Popescu, N.; *et al. Nat. Med.* **2001**, *7*, 961–966.

¹⁶ a) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485. b) D’Incalci, M.; Galmarini, C.M.; *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 2157-2163.



Por otra parte, el capítulo 2 de esta memoria se dedica al estudio de la reactividad y comportamiento estérico de 2-fenil derivados del sistema tricíclico (4*S*)-4-metil-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona. Este sistema tricíclico constituye la porción responsable (anillos DEF) de la actividad biológica¹⁷ del alcaloide 5-*N*-acetilardeemina,¹⁸ un agente que revierte la resistencia a múltiples fármacos antitumorales por inhibir la bomba de flujo de salida de xenobióticos dependiente de ATP, la glicoproteína P (P-gp),¹⁹ un transportador ABC de amplia especificidad de sustrato. La 5-*N*-acetilardeemina es capaz de potenciar la actividad anticancerígena de vincristina, doxorubicina o paclitaxel en células antitumorales *in vitro*.²⁰



La 5-*N*-acetilardeemina y sus derivados ardeemina y 15β-hidroxi-5-*N*-acetilardeemina fueron aislados en 1993 de los extractos del hongo *Aspergillus fischeri* var. *Brasiliensis* cepa AB 1826 M-35.²¹ Las dificultades que presentan la purificación y el

¹⁷ Méndez-Vidal, C.; Quesada, A. R. *Cancer Lett.* **1998**, *132*, 45-50.

¹⁸ a) Mhaske, S.B.; Argade N.P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9787. b) Zheng, X.; Li, D.; Zhao, Ch.; Wang, Q.; Song, H.; Qin, Y.; Liao, L.; Zhang, L.; Lin, Y.; Wang, X. *Apoptosis* **2014**, *19*, 1293.

¹⁹ a) Chou T.C.; Depew K.M.; Zheng Y.H. et al. *Proc Natl Acad Sci USA* **1998**, *95*, 8369–8374. Existen varias revisiones acerca de los agentes reversores MDR, que pueden ser útiles como coadyuvantes en la quimioterapia antitumoral. Ver por ejemplo: a) Avendaño, C.; Menéndez, J.C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159-193. b) Teodori, E.; Dei, S.; Scapecchi, S.; Gualtieri, F. *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 385-415. c) Kawase, M.; Motohashi, N. *Curr. Drug Targets* **2003**, *57*, 385-415. d) Robert J.; Jarry C. *J Med Chem* **2003**, *46*, 4805–4817.

²⁰ Karwowski J.P.; Jackson M.; Rasmussen R.R. et al. *J Antibiot* **1993**, *46*, 374–379.

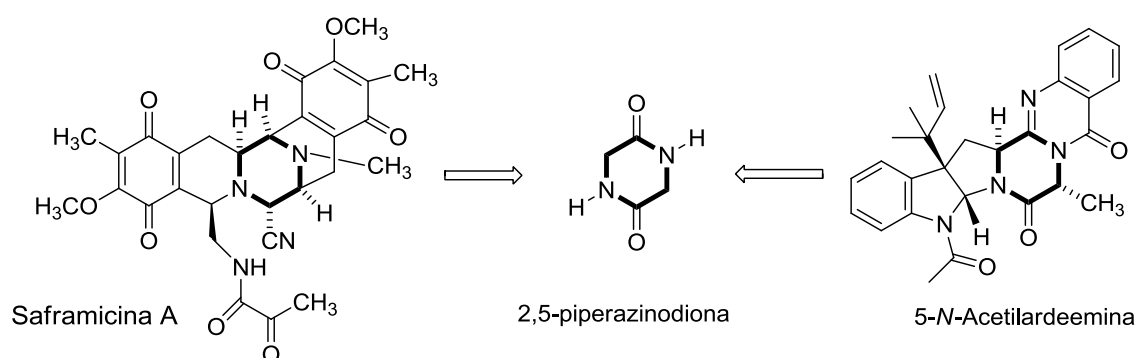
²¹ Hochlowski, J.E.; Mullally, M.M.; Spanton, S.G.; Whitern, D.N.; Hill, P.; McAlpine, J.B. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 380-386.

aislamiento a partir de los caldos de cultivo de este alcaloide, han llevado a diversas síntesis complejas de la 5-*N*-acetilardeemina y explican también el interés que tiene la búsqueda de estructuras activas más sencillas.²²

La presente memoria se propone contribuir a la síntesis de análogos más sencillos de las dos familias de alcaloides mencionadas, buscando para ello el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas en la manipulación del sistema de 2,5-piperazinodiona.

La 2,5-piperazinodiona (2,5-dicetopiperazina, 2,5-DKP) es un ciclodipéptido que se sintetiza fácilmente a partir de dos α -aminoácidos. Las 2,5-piperazinodionas tienen gran importancia en el diseño de fármacos porque se consideran estructuras privilegiadas, que no sólo poseen la habilidad de unirse a una amplia selección de receptores, sino que adicionalmente son esqueletos que presentan una serie de características muy atractivas. Son heterociclos pequeños, estables a la proteólisis, de conformación restringida, que pueden mimetizar conformaciones preferentes de péptidos sin poseer los defectos de éstos. Al ser estructuras tridimensionales, tienen muchas ventajas sobre gran parte de las estructuras planas empleadas en la elaboración de fármacos, entre ellas la de poder ser portadores de hasta cuatro centros controlables estéricamente.

Las 2,5-piperazinodionas adicionalmente están presentes en numerosos productos naturales, formando muchas veces parte de la arquitectura de estructuras mucho más complejas, como también sucede en el caso de las saframincinas y de la ardeemina. Por este motivo se han elegido las 2,5-piperazinodionas como sintones para la síntesis de los análogos de los esqueletos descritos en este trabajo.²³



²² a) Depew K.M.; Marsden S.P.; Zatorski D.; Zatorski A.; Bornmann W.G.; Danishefsky S.J. *J Am Chem Soc* **1999**, *121*, 11953–11963. b) He B.; Song H.; Du Y.; Qin Y. *J Org Chem* **2009**, *74*, 298–304. c) Takiguchi S.; Iizuka T.; Kumakura Y.S. et al. *J Org Chem* **2010**, *75*, 1126–1131. d) Wang Y.; Kong C.; Du Y.; Song H.; Zhang D.; Qin Y. *Org Biomol Chem* **2012**, *10*, 2793–2797.

²³ Revisiones de 2,5-piperazinodionas y su importancia sintética: a) Borthwick A.D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641–3716. b) González, J.F.; Ortín, I.; de la Cuesta, E.; Menéndez, J.C. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 6902–6915. c) Martins, M. B.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9923. d) Dinsmore, J. C.; Beshore, D. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3297. e) Rajappa, S.; Natekar, M. V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1993**, *57*, 187.

Estudio de la reactividad de (4*S*)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1*H*-pirazino[2,1-*b*] quinazolina-3,6-diona como molde nucleófilo de glicina. Alquilación de su azaenolato.

Capítulo 2

Estudio de la reactividad de (4S)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona como molde nucleófilo de glicina. Alquilación de su azaenolato.

2.1.- Antecedentes

En relación con la síntesis de análogos de 5-*N*-acetilardeemina (Figura 2.1), un agente que revierte la resistencia a múltiples fármacos antitumorales por inhibir la bomba que los transporta al exterior celular denominada glicoproteína P,²⁴ se ha estudiado en nuestro grupo con bastante amplitud la reactividad como moldes nucleófilos de glicina de compuestos enantioméricamente puros con estructura de 2-alkil y 2-arilalkil derivados del sistema tricíclico pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.²⁵ Este sistema constituye una porción del compuesto natural (los anillos *D*, *E* y *F* de la 5-*N*-acetilardeemina), y es en ella en la que reside la actividad farmacófora.²⁶

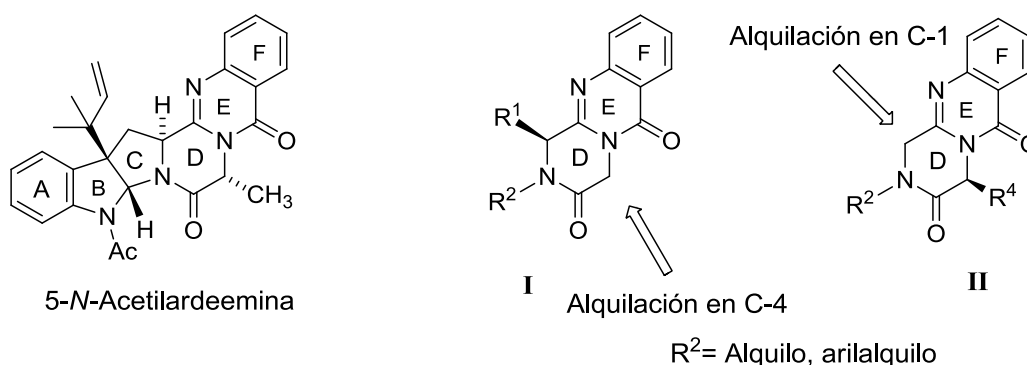


Figura 2.1

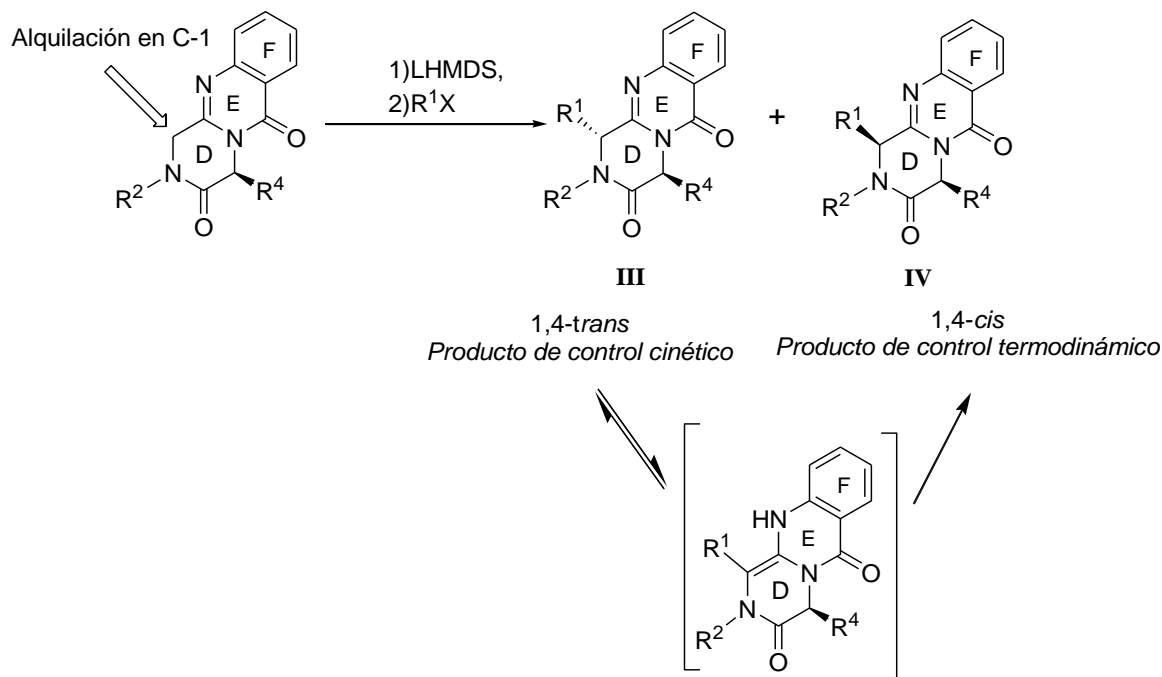
Se ha demostrado que la alquilación de los azaenolatos, generados a partir de este sistema tricíclico por una base como la hexametildisilacida de litio (LHMDS), se produce de forma regioselectiva y de acuerdo con una inducción asimétrica 1,4. Así, cuando se realiza en condiciones de control cinético, en las que la posible epimerización del estereocentro en C-1 a través de la forma tautómera enamínica se minimiza (bajas temperaturas y cortos tiempos de reacción), se obtiene el isómero 1,4-*trans* preferentemente, ya que la alquilación se produce mayoritariamente por la cara opuesta a aquélla en la que se encuentra el sustituyente alquílico (Esquema 2.1). La relación de diastereoisómeros *trans/cis* está gobernada fundamentalmente por el

²⁴ Existen varias revisiones acerca de los agentes reversores MDR, que pueden ser útiles como coadyuvantes en la quimioterapia antitumoral. Ver por ejemplo: a) Avendaño, C.; Menéndez, J.C. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 159-193. b) Teodori, E.; Dei, S.; Scapecchi, S.; Gualtieri, F. *Il Farmaco*, **2002**, *57*, 385-415. c) Kawase, M.; Motohashi, N. *Curr. Drug Targets* **2003**, *57*, 385-415.

²⁵ Avendaño, C.; Menéndez, J.C., *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 149-173.

²⁶ Méndez-Vidal, C.; Quesada, A. R. *Cancer Lett.* **1998**, *132*, 45-50.

tamaño del sustituyente en el centro estereogénico. Así, un grupo isopropilo en las posiciones C-1 o C-4 produce mayor inducción asimétrica que un grupo metilo. También son relevantes las interacciones de repulsión existentes entre los sustituyentes en C-1 y en N-2, que se traducen en una mejor diastereoselectividad en la C-4 alquilación de los compuestos **I**, frente a la C-1 alquilación de los compuestos **II**.²⁷



La interacción estérica entre los sustituyentes en C-1 y en N-2 es especialmente importante en el caso de los isómeros 1,4-*trans*, en los que el anillo de piperazinadiona es más plano que en los isómeros 1,4-*cis*. Estos últimos son más estables y adoptan una conformación de bote, con los sustituyentes en C-1 y C-4 en disposición casi axial. La interacción entre el sustituyente C-1 pseudoecuatorial entrante y el sustituyente N-2 favorece la desprotonación en C-1 de **III** lo que se manifiesta en un desplazamiento del equilibrio termodinámico hacia el isómero *cis*.

²⁷ a) Martín-Santamaría, S.; Buenadicha, F. L.; Espada, M.; Söllhuber, M.; Avendaño, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6424-6428. b) Martín-Santamaría, S.; Espada, M.; Avendaño, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16795-16802. c) Buenadicha, F. L.; Bartolomé, M.T.; Aguirre, M.J.; Avendaño, C. Söllhuber, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 483-501. d) Buenadicha, F. L.; Avendaño, C. Söllhuber, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4275-4284. e) Buenadicha, F. L.; Avendaño, C. Söllhuber, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3019-3028. f) Martín-Santamaría, S.; Corzo-Suárez, R.; Avendaño, C.; Espada, M.; Gago, F., García-Granda, S.; Rzepa, H. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2013-2018.

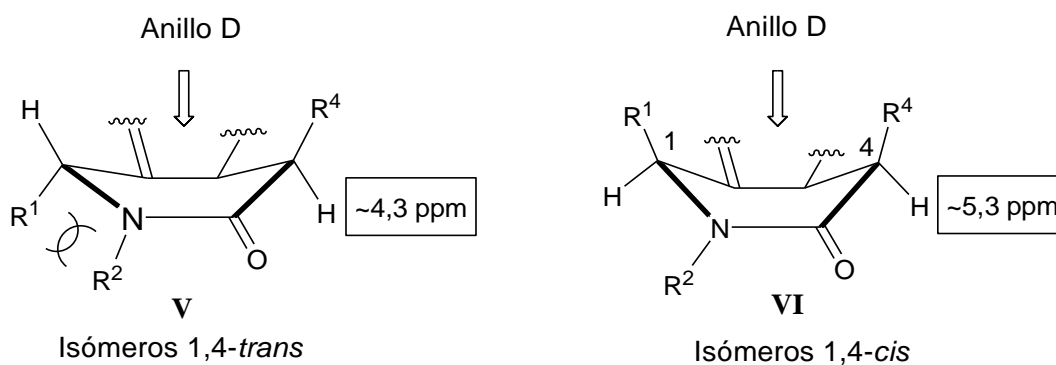
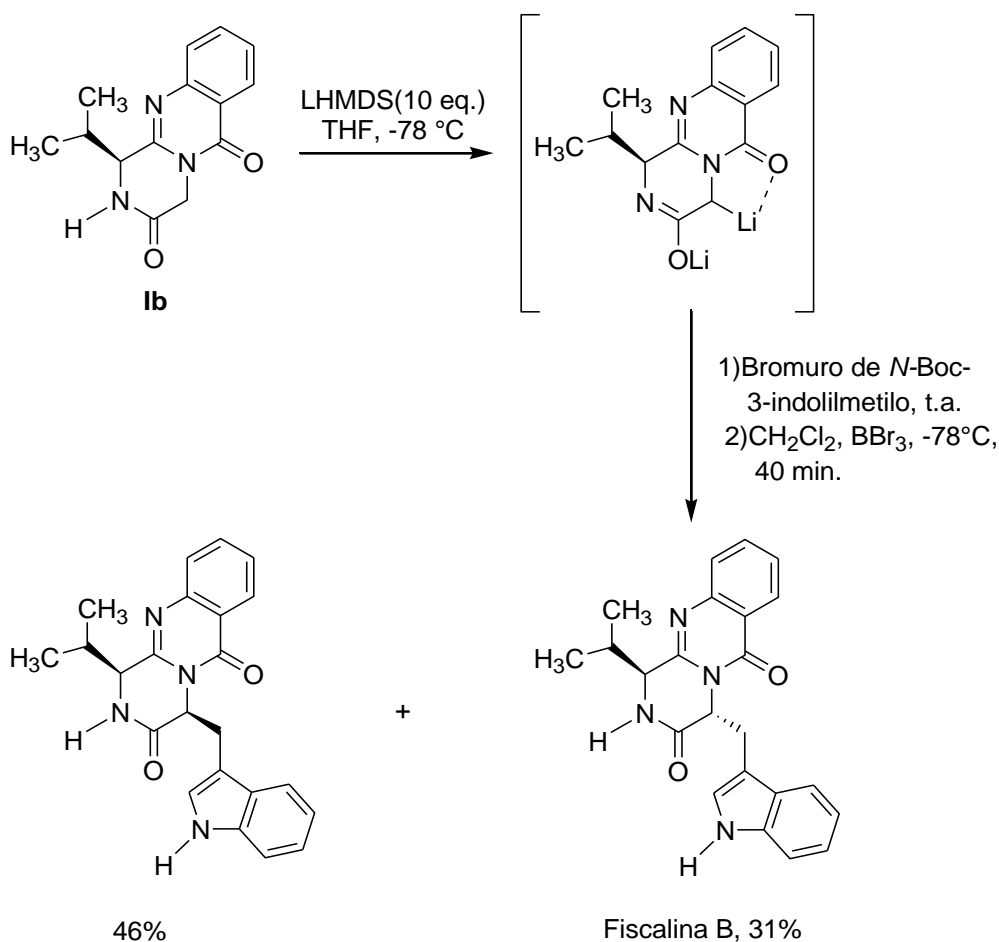


Figura 2.2

La asignación de las configuraciones 1,4-*trans* **V** y 1,4-*cis* **VI** se resuelve satisfactoriamente con experimentos de RMN (NOE), ya que ambos diastereoisómeros presentan una conformación de bote, que en el caso del isómero *trans* **V** es más aplanado. Tanto en **V** como en **VI** es el sustituyente en C-4 el que adopta siempre una disposición axial o pseudoaxial. Ambos isómeros presentan diferente desplazamiento químico para el protón en C-4, alrededor de 5,3 ppm para el isómero *cis* y 4,3 ppm para el isómero *trans*. El desplazamiento a campo más bajo en el isómero *cis* **VI** se debe a la disposición pseudoaxial del sustituyente en C-4, que somete al protón a un fuerte desapantallamiento por parte del grupo carbonilo C-6.

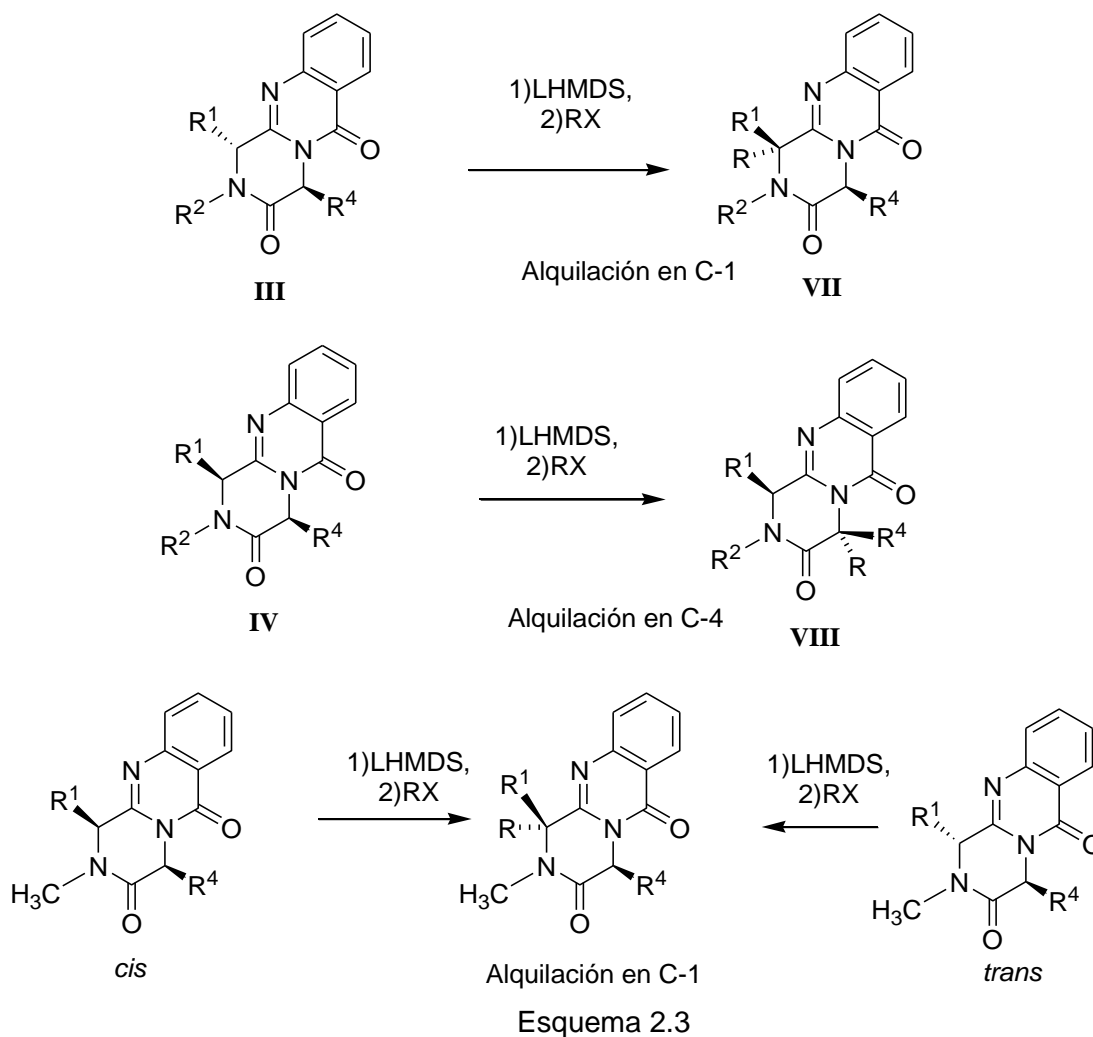
De acuerdo con los resultados anteriormente comentados, la diastereoselectividad es mayor en las reacciones de alquilación de los compuestos con el nitrógeno lactámico *N*(2)-H sin sustituir. Así, los intermedios dilitiados originados a partir de 1-metil-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona con un grupo *N*(2)-H libre con un exceso de base, se alquilaron en C-4 para dar los isómeros 1,4-*trans* con e.d. > 95%. Sin embargo, la reactividad del agente alquilante y las características del sustituyente en C-1 también pueden influir en el resultado final, favoreciéndose en algunos casos la epimerización del centro estereogénico C-4 por control termodinámico. Así, cuando se alquiló en la posición C-4 el 1-isopropil derivado **Ib** con bromuro de *N*-Boc-3-indolilmetilo a fin de sintetizar el producto natural fiscalina B, se encontraron excesos diastereoisoméricos diferentes a los esperados (Esquema 2.2). Este resultado es atribuible a la menor reactividad tanto del sustrato como del agente alquilante que requieren tiempos de reacción más largos, lo que propicia la epimerización del centro estereogénico en C-4.²⁸

²⁸ Hernández, F.; Buenadicha, F.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3387-3398.



Esquema 2.2

La segunda alquilación de los compuestos de tipo 2-arilalquil-1,4-dialquilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona depende de su configuración (Esquema 2.3). Así, los isómeros 1,4-*cis* **IV** se alquilan regio y diastereoselectivamente en C-4 para dar 2-arilalquil-1,4,4-trialquil derivados **VIII** en los que el nuevo resto alquilo se introduce por la cara opuesta al sustituyente en C-1. Por el contrario, los isómeros 1,4-*trans* **III** se alquilan regio y diastereoselectivamente en C-1 para dar 2-arilalquil-1,1,4-trialquil derivados **VII**, en los que el nuevo alquilo se introduce por la cara opuesta al sustituyente en C-4.^{4c} Este comportamiento es diferente al de los compuestos dialquilados de tipo 2-metil-1,4-dialquilpirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona, en los que la nueva alquilación se produce en C-1 en ambos isómeros.^{4b} El diferente comportamiento de los isómeros 1,4-*cis* según el tipo de sustitución en N-2 puede explicarse teniendo en cuenta que el anión en C-1, derivado por abstracción de un protón en estos compuestos, presenta un anillo de piperazina más plano, en el que la interacción estérica entre los sustituyentes en C-1 y en N-2 es grande. Por eso, sólo se forma cuando el tamaño del sustituyente en *N*-2 no es muy grande.



Para completar estos estudios, hemos analizado en una primera parte de esta Tesis Doctoral la alquilación de los azaenolatos de litio derivados de compuestos todavía no explorados, como son los *N*-fenil derivados **2.5** (Figura 2.3). El sustituyente fenilo sobre el N-2 de este compuesto origina una mayor acidez en los protones de la posición C-1, ya que produce una mayor estabilidad en el derivado de litio correspondiente y, por tanto, puede completar el panorama de los estudios de alquilación de este sistema analizando la influencia de este efecto electrónico en la reacción.

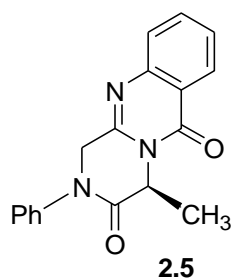
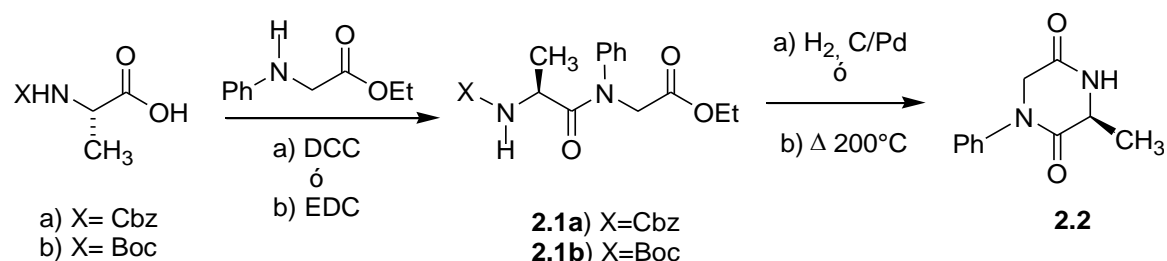


Figura 2.3

2.2.- Resultados

2.2.1- Síntesis de (4S)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona.-

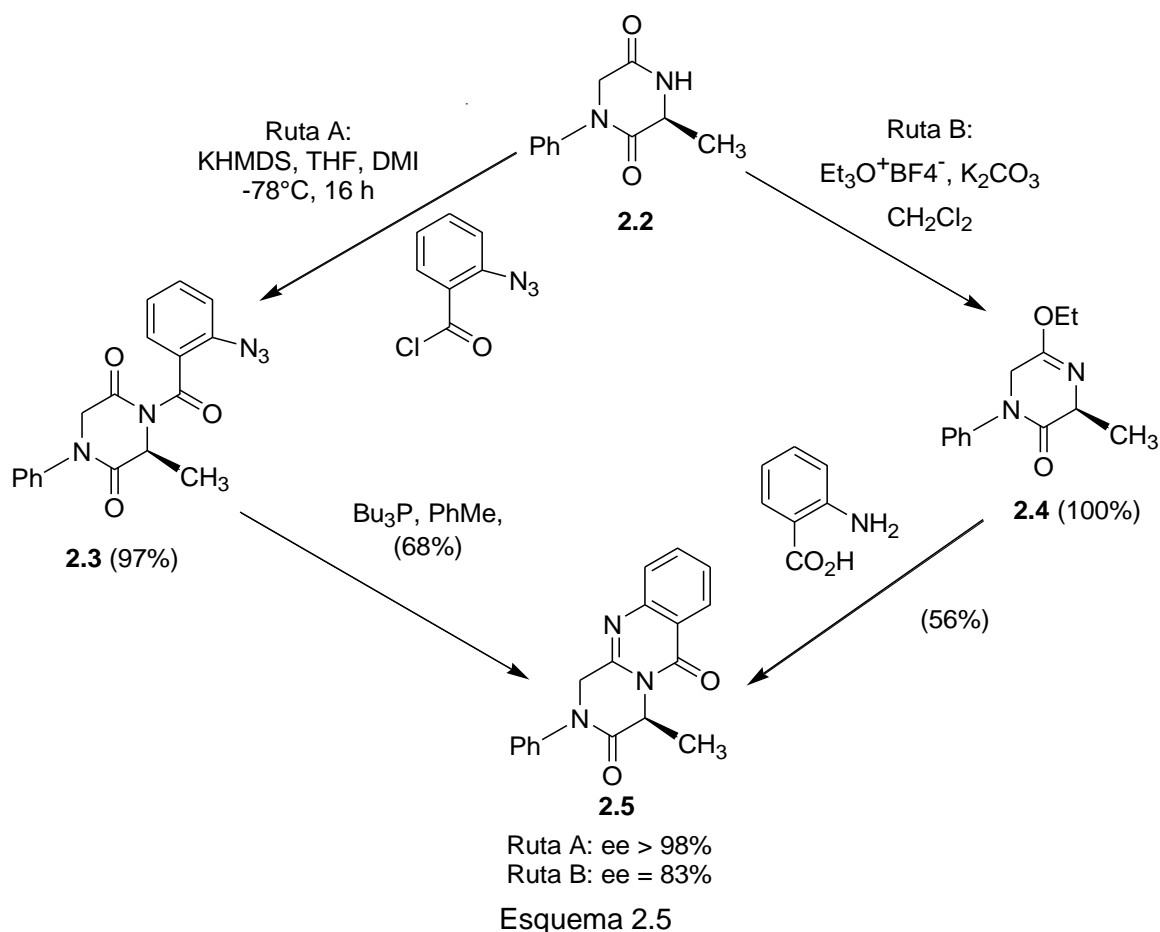
El compuesto **2.5** se obtuvo siguiendo dos estrategias a partir la piperazina-2,5-diona **2.2**, que es el anhídrido del dipéptido **2.1** (Esquema 2.5). Éste se obtuvo a su vez por dos vías que permiten elevados rendimientos. La condensación de fenilglicinato de etilo con *N*-Cbz-L-alanina en presencia de dicitlohexilcarbodiimida (DCC) seguido de hidrogenación catalítica en presencia de C/Pd al 20% conduce a **2.2** con un rendimiento global superior al 97%. Por otra parte, la condensación de fenilglicinato de etilo con *N*-Boc-L-alanina en presencia de 1-etil-3-dietilaminopropilcarbodiimida (EDC), seguido de calentamiento a 200°C, conduce a **2.2** con rendimientos algo inferiores (91%). El empleo de ácido trifluoroacético en vez de calor no da muy buenos resultados (44%), (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

En la síntesis de del triciclo **2.5**, la secuencia más conveniente resultó de la *N*-acilación del compuesto **2.2** en condiciones básicas (KHMDs) con cloruro de *o*-azidobenzoilo para dar (3*S*)-4-(2-azidobenzoil)-1-fenil-3-metil-piperazina-2,5-diona (**2.3**) con un rendimiento de 97% (ruta A, Esquema 2.5). Este ciclodipéptido *N*-acilado cicló a **2.2** siguiendo el protocolo de Eguchi,²⁹ que transcurre a través de una reacción de Staudinger entre el grupo azido y una fosfina para dar el correspondiente λ⁵-fosfazeno seguido por una reacción intramolecular aza-Wittig que crea el doble enlace N¹¹=C^{11a}. Así se obtuvo la pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona **2.5** con un rendimiento del 68 % y con un exceso enantiomérico > 98%.

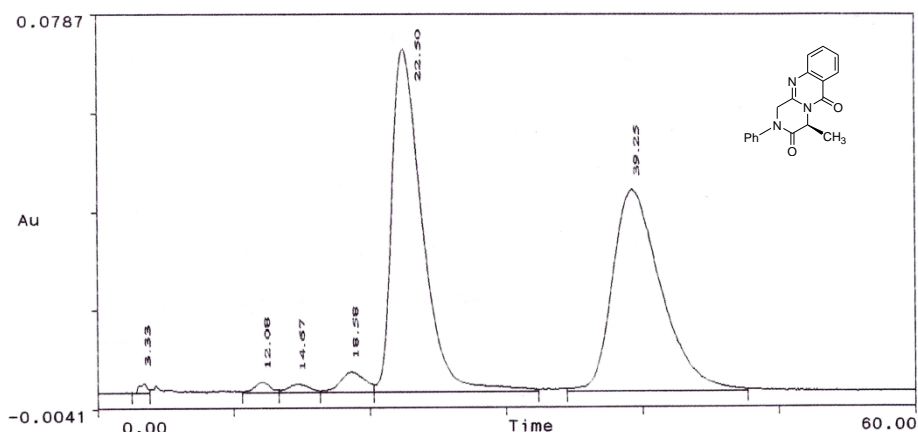
²⁹ a) Takeuchi, S.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6375-6386. b) Eguchi, S.; Yamashita, K.; Matsushita, Y.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **1995** *60*, 4006-4012.



La estrategia alternativa, seguida originalmente por Rajappa y cols.³⁰, consiste en transformar la piperazinadiona **2.2** en el éter de lactima **2.4**, utilizando tetrafluoroborato de trietiloxonio y carbonato potásico, y condensar el compuesto así formado con ácido antranílico a 130°C durante 2,5 horas. Por este procedimiento se obtiene el compuesto **2.5** con rendimientos inferiores, de sólo un 56%, y adicionalmente se produce una isomerización parcial del centro estereogénico de **2.5** observándose para el producto un e.e. del 83%.

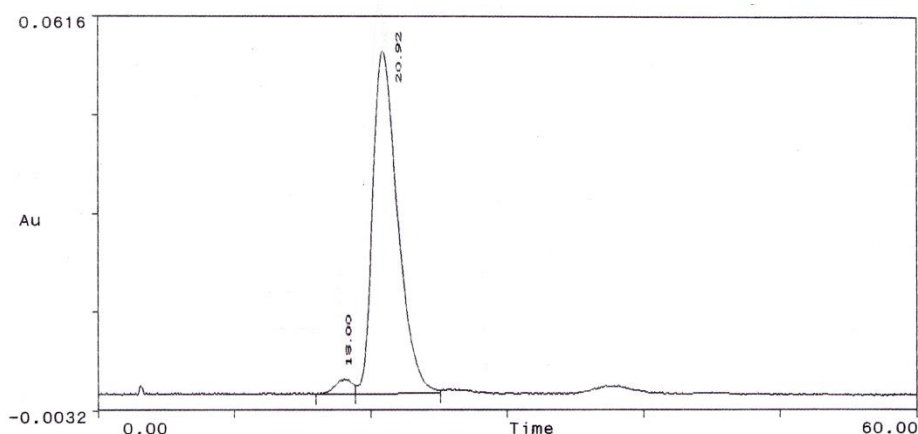
Los excesos enantioméricos del compuesto **2.5** se determinaron por HPLC quiral utilizando una columna de Chiracel OD (250 mm x 4,6 mm) y una fase móvil de hexano/ isopropanol (9:1) con un flujo de 1 mL/min. El detector empleado fue un fotodiodo de array. Los tiempos de cromatograma fueron de 1 hora. Las pruebas de determinación de pureza óptica se hicieron comparando el compuesto tricíclico **2.5** con su muestra racémica (\pm)-**2.5**, obtenida a partir de la correspondiente piperazinadiona racémica. (Figura 2.4).

³⁰ a) Rajappa, S.; Advani, B. G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1299-1302. b) Rajappa, S.; Advani, B. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1974**, *18*, 2122. c) Eguchi, S. *ARKIVOC* **2005**, *ii*, 98-119.



Parámetros de integración del cromatograma de **2.5**

Retent	Peak Name	area	% Area	height	% Height
3.33		100778	0.386	21490	1.499
12.08		221437	0.848	25810	1.801
14.67		234078	0.896	20815	1.452
18.58		639661	2.449	50130	3.497
22.50		12813416	49.060	827693	57.743
39.25		12108264	46.361	487467	34.008



Parámetros de integración del cromatograma de **2.5**

Retent	Peak Name	area	% Area	height	% Height
18.00		240248	2.845	26488	3.937
20.92		8203228	97.155	646376	96.063

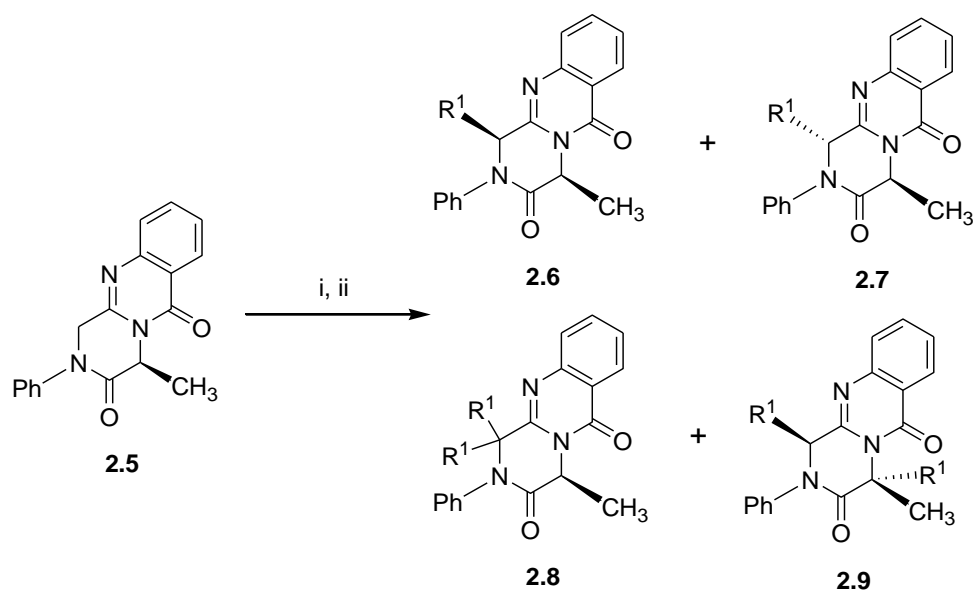
Figura 2.4. Cromatograma de **2.5** racémico y enantioméricamente puro.

2.2.2- Reacciones de alquilación en (+)-(4S)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino-[2,1-b]quinazolina-3,6-diona (**2.5**).

La alquilación del compuesto **2.5** con yoduro de metilo, bromuro de alilo y varios bromuros de arilmetilo, se realizó previo tratamiento de aquél con un ligero exceso de hexametildisilazida de litio, pero requirió la utilización de un cosolvente (DMI, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona³¹), ya que en ausencia de éste los rendimientos fueron prácticamente nulos. Los resultados obtenidos se reflejan en el Esquema 2.6 y en la Tabla 2.1. La necesaria presencia de DMI como cosolvente, a fin de obtener rendimientos aceptables,

³¹ Sakurai, H.; Kondo, F. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 149.

puede explicarse si tenemos en cuenta que el azaenolato de Li derivado del N(2)-fenilderivado **2.5** es menos reactivo como nucleófilo que los derivados N(2)-metilo y N(2)-arilalquilo anteriormente estudiados, ya que estabiliza mejor la carga negativa. Este aditivo permite que el citado azaenolato pueda existir como monómero, ya que los restantes lugares de coordinación del metal pueden estar ocupados por moléculas de este cosolvente.³²



Condiciones de reacción: i : LHMDs (1,2 eq.), DMI (1,2 eq.), THF, -78°C, 10 min ii: R¹X (1,2 eq.) 10 min, (-78°C), luego 30 - 180 min a 0°C.

Esquema 2.6

Si se analizan los resultados de la Tabla 2.1 se observa que en este caso el isómero predominante, o único, es el isómero 1,4-*cis* **2.6**. Estos resultados son diametralmente opuestos a los obtenidos en estudios anteriores con derivados N(2)-metilo y N(2)-arilalquilo en los que el isómero principal es el 1,4-*trans* **III**. Como no existen razones para que deje de existir la inducción asimétrica 1,4, debemos asumir que la mayor acidez de los protones en C-1 es responsable de que los isómeros 1,4-*trans* **2.7** se isomericen a los compuestos *cis* **2.6**, incluso a -78 °C.

Además de observarse la formación de trazas del isómero *trans* **2.7**, se observa también la formación de pequeñas cantidades de productos 1,1- y 1,4-dialquilados **2.8** y **2.9**. La segunda alquilación concuerda con las observaciones realizadas anteriormente para los N-alquil y N-arilalquil derivados. Si se prolongan los tiempos de reacción a 0°C a 90 minutos (entrada 6 de la tabla 2.1), se observa la formación de mayores cantidades de derivado 1,4,4-trisustituido **2.9d**, lo que correspondería a una alquilación posterior del *cis* derivado **2.6d**, formado por epimerización en la fase inicial de la reacción. Si por el

³² Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 277-297.

contrario se prolonga el tiempo de reacción a -78°C a 100 minutos, se favorece la formación de derivados 1,1,4-trialquilados **2.8**. Esto último se comprobó al someter el compuesto **2.5** a la alquilación con bromuro de bencilo en estas condiciones, aislándose un 19% de **2.8c** frente a un 3% de **2.9c**.

		R^1X	$T_1 = -78^{\circ}\text{C}$ (min)	$T_2 = 0^{\circ}\text{C}$ (min)	2.6 (%)	2.7 (%)	2.8 (%)	2.9 (%)
1	a	CH_3I	10	45	42	0	0	0
2	b	$\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	10	30	50	7	2	8
3	c	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	10	30	51	8	1	0
4	c	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	10	45	57	1	1	4
5	d	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	10	30	25	<1	4	2
6	d	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	10	90	56	0	6	26
7	c	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Br}$	45	180	51	8	0	1

Tabla 2.1. Reacciones del azaenolato de litio derivado del compuesto **2.5**.
Influencia de la secuencia de temperaturas y tiempos.

La estereoquímica de los diversos compuestos **2.5** – **2.9** se asignó mediante experimentos NOE de diferencia. Se confirmó de esta forma en primer lugar la conformación de bote, o bote aplanada, para las estructuras mencionadas. En los *cis*-derivados **2.6** la disposición de los sustituyentes en 1 y 4 es axial, observándose un efecto NOE intenso en los ejemplos **2.6a** y **2.6c** de la figura 2.5.

Los experimentos NOE también permitieron la asignación espacial inequívoca de los diversos sustituyentes en los derivados 1,4,4-trialquilados **2.9**. Así en el compuesto **2.9b** se observan efectos NOE intensos entre el metilo en C-4 y los protones del radical alilo en disposición C-1 axial. Por otra parte los efectos NOE entre el metilo C-4 y el segundo radical alilo confirman la disposición ecuatorial de éste en C-4. Ello permite a su vez confirmar que los compuestos **2.9** se obtienen a partir de los *cis* derivados **2.6** por una segunda alquilación *trans* en C-4.

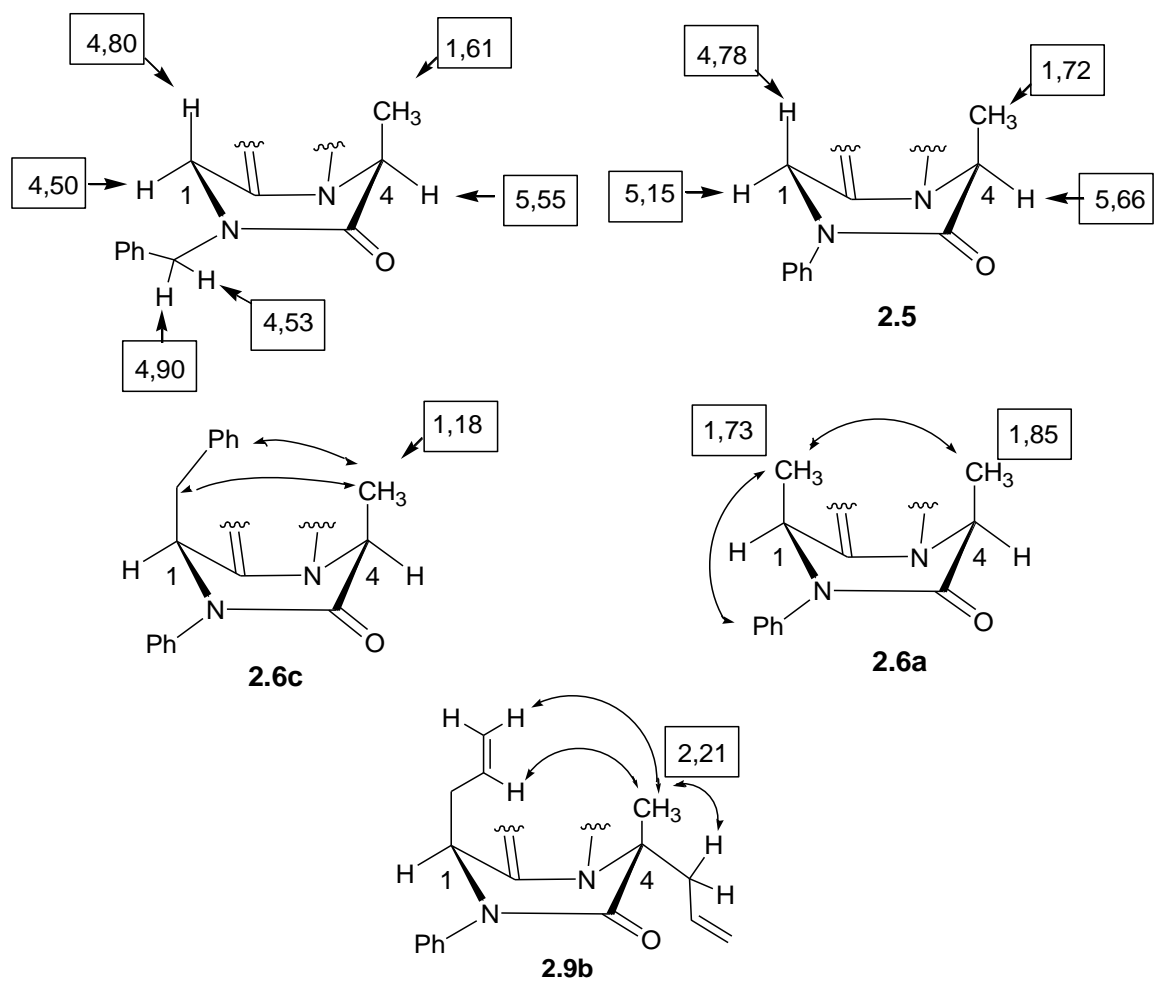


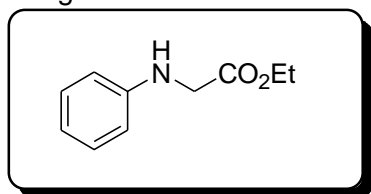
Figura 2.5

2.3. PARTE EXPERIMENTAL

2.3.1 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE PARTIDA

2.3.1.1. SÍNTESIS DE *N*-FENILGLICINATO DE ETILO.

20,0 g (215 mmoles) de anilina destilada se disuelven en 60 mL de etanol absoluto, se adicionan gota a gota 12 mL (0,5 eq., 107,5 mmoles) de bromoacetato de etilo. Se calienta a reflujo durante una hora y se deja enfriar a temperatura ambiente, se observa la formación del precipitado de bromhidrato de anilina. La mezcla de reacción se filtra a vacío y se lava con tres porciones de 20 mL de éter etílico. Los líquidos de filtrado se concentran a vacío, obteniéndose 37,8 g (210 mmoles, 98 %) de un sólido marrón que corresponde al *N*-fenilglicinato de etilo.



P.f.: 51-52 °C

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 3385, 1731, 1608, 1452 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,24 - 7,14 (2H, m, H-3', H-5'); 6,74 (1H, m, H-4'); 6,58 (1H, m, H-2', H-6'); 4,23 (2H, q, $J=7,1$ Hz, CH₂-CH₃); 3,89 (2H, s, N-CH₂-CO); 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171,3 (C=O); 147,1 (C-1'), 129,4 (C-3', C-5'); 118,3 (C-4'); 113,1 (C-2', C-6'); 61,4 (O-CH₂-CH₃); 46,0 (N-CH₂-CH₃); 14,3 (CH₃).

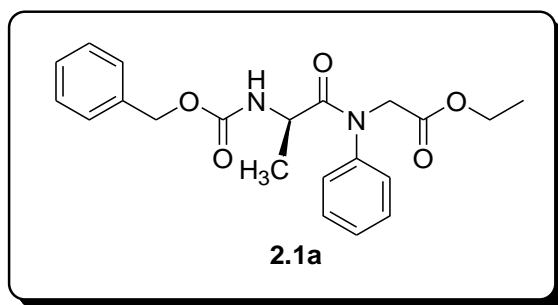
Análisis calculado para C₁₀H₁₃O₂N: C, 67,02%; H, 7,31%; N, 7,82%.

Análisis encontrado: C, 66,96%; H, 7,28%; N, 7,80%.

P.m.: 179,22 g/mol.

2.3.1.2. SÍNTESIS DE (*S*)-*N*-BENCIOLOXICARBONILALANIL FENILGLICINATO DE ETILO (**2.1a**).

4,2 g (23,3 mmoles) de *N*-fenilglicinato de etilo se disuelven en 50 mL de diclorometano seco, se le añaden 4,0 g (17,9 mmoles) *N*-benciloxicarbonil-*L*-alanina y 4,5 g (21,8 mmoles) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y se deja reaccionar durante 16 horas a temperatura ambiente en ausencia de humedad. La mezcla obtenida se filtra a vacío para eliminar la dicitclohexilurea. El extracto orgánico se lava dos veces con una disolución de ácido clorhídrico 1N y dos veces con una disolución de bicarbonato sódico 1N y finalmente con agua. Se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío obteniendo 8,8 g (23,0 mmoles, 98,7 %) del péptido **2.1a**, como un líquido denso que cristaliza en éter etílico.



$[\alpha]_D^{25}$: +52,6 (c = 0,55, cloroformo).

P.f.: 84-85 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 3320, 2935, 1746, 1694, 1667, 1495 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,53 - 7,12 (10H, m, Ar-H); 5,67 (5,75) (1H, d, $J = 7,8$ Hz, NH); 5,08 (5,14) (1H, d, $J = 12,3$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -O); 5,02 (5,09) (1H, d, $J = 12,3$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -O); 4,55 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 4,46 (1H, q, $J = 7,0$ Hz, N- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CO}$); 4,20 (2H, q, $J = 7,2$ Hz, $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 4,15 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 1,27 (3H, t, $J = 7,2$ Hz, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$); 1,20 (1,45) (3H, d, $J = 7,0$ Hz, CH - $\underline{\text{CH}_3}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173,4 (170,6) (CO-N-Ar); 168,7 (COO-R); 155,4 (156,3) (O- $\underline{\text{CO}}$ -N); 141,5 C-1 (N-Ar); 136,3 (136,0) C-1 (Ar); 130,0 (128,7) C-3', C-5' (N-Ar); 128,8* C-4 (Ar); 128,5* C-4 (N-Ar); 128,4* (128,0) (C-2, C-6); 127,9 (127,8) (C-3, C-5); 119,9 (124,2) (C-2', C-6'); 66,6 (67,1), (Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -O); 61,3 (O- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 51,7 (N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 47,3 (N- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)$ -CO); 18,6 (18,4) (CH - $\underline{\text{CH}_3}$); 14,0 (CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$).

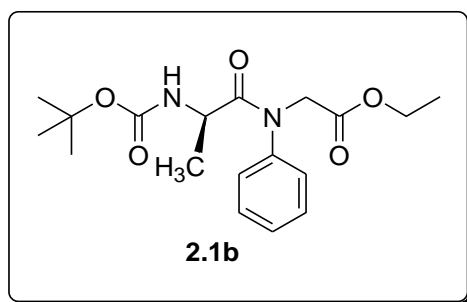
Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2$: C, 65,61%; H, 6,29%; N, 7,29%.

Análisis encontrado: C, 65,55%; H, 6,21%; N, 7,18%.

P.m.: 384,43 g/mol.

2.3.1.3. SÍNTESIS DE (S)-*N*-*tert*-BUTOXICARBONILALANIL-N-FENILGLICINATO DE ETILO (2.1b).

5,0 g (27,9 mmoles) de *N*-fenilglicinato de etilo se disuelven en 60 mL de diclorometano seco, se añaden 5,8 g (30,6 mmoles) de *tert*-butoxicarbonil-*L*-alanina y 5,9 g (30,6 mmoles) de 1-etil-3-dietilaminopropilcarbodiimida, y se mantiene con agitación bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 16 horas. El crudo de reacción se lava 3 veces con 15 mL de ácido clorhídrico 1 N, 3 veces con 15 mL de solución de bicarbonato sódico 1 N y finalmente 3 veces con 15 mL de agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 10,1 g (26,3 mmoles, 94 %) del péptido **2.1b**.



$[\alpha]_D^{25}$: +44,9 (c = 0,74; cloroformo)

P.f.: aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1746, 1713, 1604, 1496, 1201, 1021 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,18 (2H, t, $J = 7,5$ Hz, H-3', H-5'); 6,74 (1H, t, $J = 7,5$ Hz, H-4'); 6,60 (2H, d, $J = 7,5$ Hz, H-2', H-6'); 5,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz, N-H); 4,45 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 4,44 (1H, m, N- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CO}$); 4,25 (2H, m, O- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 4,15 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 1,42 (9H, s, 3 x CH_3); 1,27 (3H, m, CH_2 - $\underline{\text{CH}_3}$); 1,16 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH- $\underline{\text{CH}_3}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171,1 (170,9) (CO-N-Ar); 168,8 (COO); 154,8 (N-CO-O); 141,6 (C-1'); 129,1 (C-3', C-5'); 128,5 (C-4'); 118,1 (C-2', C-6'); 79,2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$); 61,2 (O- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 53,3 (N- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 46,7 (N- $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CO}$); 28,2 (3 x CH_3); 18,6 (CH_3); 13,9 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_5$: C, 61,70%; H, 7,48%; N, 7,99%.

Análisis encontrado: C, 61,49%; H, 7,32%; N, 7,74%.

P.m.: 350,41 g/mol.

2.3.1.4. SÍNTESIS DE (+)-(3S)-1-FENIL-3-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (2.2).

Procedimiento A:

8,8 g (23,0 mmoles), del péptido **2.1a** disuelto en 100 mL de etanol absoluto, se hidrogenan en presencia 1,8 g de catalizador C/Pd (20%) a 35 *psi* durante 8 h a temperatura ambiente. Se filtra para eliminar el C/Pd y se concentra a vacío. El residuo obtenido se disuelve en 20 mL de tolueno, se calienta a reflujo durante 12 horas, se concentra a vacío y se recristaliza en éter etílico obteniendo 4,6 g (99%) de la dicetopiperazina **2.2**, como un sólido blanco, el cual se utiliza sin más purificación para la próxima reacción.

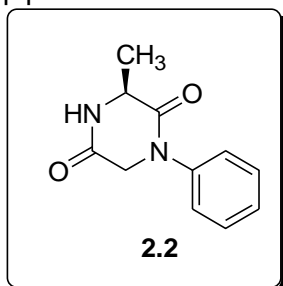
Procedimiento B:

10,1 g (26,3 mmoles) del dipéptido **2.1b**, se calientan con agitación a 200 °C durante 1 hora en atmósfera de argón. El residuo obtenido se recristaliza en éter etílico, obteniéndose 5,2 g (97%) de un sólido blanco de dicetopiperazina **2.2**.

Procedimiento C:

A 1,5 g (3,9 mmoles) de péptido **2.1b**, se le adicionan 6 mL de ácido trifluoroacético anhidro disuelto en 12 mL de diclorometano seco, se mantiene bajo

atmósfera inerte y con agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se neutraliza con una solución de hidróxido amónico al 25 %, se lava con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo precipita en éter etílico y se filtra a vacío, lográndose un rendimiento del 44 % de la dicetopiperazina **2.2**.



$[\alpha]_D^{25}$: -21,7 (c = 0,25, CHCl₃)

P.f.: 148-150 °C (éter etílico)

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1696, 1682, 1652 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,42 (2H, m, Ar-H); 7,27 (3H, m, Ar-H); 6,56 (1H, sa, NH); 4,33 (2H, "t", J = 17,4 Hz, H-6); 4,24 (1H, q, J = 7,0 Hz, H-3); 1,58 (1H, d, J = 7,0 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,8 (C-2); 166,1 (C-5); 140,1 (C-1'); 129,3 (C-3', C-5'); 127,5 (C-4'); 125,2 (C-2', C-6'); 52,7 (C-6); 51,4 (C-3); 19,5 (CH₃).

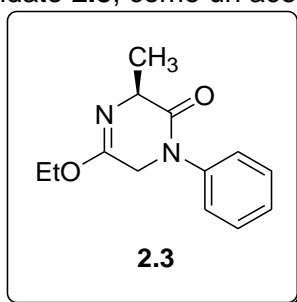
Análisis calculado para C₁₁H₁₂O₂N₂: C, 64,69%; H, 5,92%; N, 13,72%.

Análisis encontrado: C, 64,58%; H, 5,86%; N, 13,70%.

P.m.: 204,23 g/mol.

2.3.1.5. SÍNTESIS DE (-)-(3S)-5-ETOXI-1-FENIL-3-METIL-(1H)-3,6-DIHIDROPIRAZIN-2-ONA (**2.3**).

A 1,5 g (7,4 mmoles) de dicetopiperazina **2.2**, en 50 mL de diclorometano anhidro, se añade 4,0 g (37,0 mmoles) de Na₂CO₃ anhidro y 3,5 g (18,5 mmoles) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y se agitan bajo atmósfera de Ar durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se lava tres veces con 5 mL de agua de hielo. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo se somete a cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo 2:8), obteniéndose 1,7 g (99%) del imidato **2.3**, como un aceite color miel.



$[\alpha]_D^{25}$: -12,45 (c = 0,71; cloroformo)

P.f.: 45-46 °C (hexano)

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1742, 1682 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,39 - 7,19 (5H, m, Ar-H); 4,30 (1H, dd, $J = 16,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-6ec); 4,26 (1H, qt, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-3); 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 4,16 (1H, dd, $J = 16,3$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-6ax); 1,49 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, CH₃); 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 170,1 (C-2); 157,6 (C-5); 140,5 (C-1'); 129,2 (C-3' C-5'); 127,0 (C-4'); 125,1 (C-2', C-6'); 61,8 (O-CH₂-CH₃); 56,1 (C-3); 49,1 (C-6); 20,6 (CH₃); 14,1 (O-CH₂-CH₃).

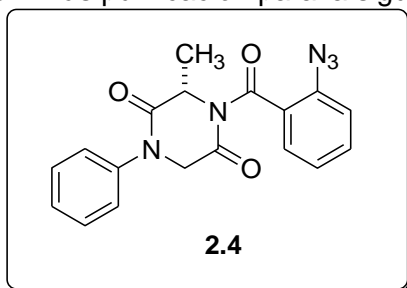
Análisis calculado para C₁₃H₁₆O₂N₂: C, 67,22%; H, 6,94%; N, 12,06%.

Análisis encontrado: C, 67,58%; H, 6,67%; N, 11,92%.

P.m.: 232,28 g/mol.

2.3.1.6. SÍNTESIS DE (+)-(2S)-1-*o*-AZIDOBENZOIL-4-FENIL-2-METILPIPERAZINA-2,5-DIONA (2.4).

A 615 mg (3,0 mmol) de la dicetopiperazina **2.2** en 30 mL de THF anhidro, bajo atmósfera de Ar, se añaden 0,6 mL (6,0 mmoles) de *N,N*-dimetilimidazolidinona (DMI), se coloca en un baño a -78 °C, y se añaden 7,2 mL (1,2 eq., 3,6 mmoles) de KHMDS 0,5 M en tolueno. La reacción se agita durante 15 minutos, a continuación se añaden 163 mg (1 mmol) de cloruro de *o*-azidobenzoilo disueltos en 10 mL de THF anhidro recién destilado y se mantiene la agitación durante 16 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se lava 3 veces con alícuotas de 15 mL de una solución saturada de NaCl y se extrae con cloroformo. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío, obteniéndose **2.4** con un 97% de rendimiento. El crudo obtenido se utiliza sin más purificación para la siguiente reacción.



$[\alpha]_D^{25}$: +10,8 (0,35; cloroformo).

P.f.: 138-140 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 2132, 1727, 1682, 1597 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,52 - 7,13 (9H, m, ArH); 5,24 (1H, q, $J = 7,2$ Hz, H-2); 4,63 (1H, d, $J = 18,1$ Hz, H-5); 4,29 (1H, d, $J = 18,1$ Hz, H-5); 1,71 (3H, d, $J = 7,2$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,5 (C-3); 166,9 (C-6); 166,0 (Ar-CO-N); 139,4 (C-1'); 136,6 (C-1''); 132,0 (C-4''); 129,5 (C-3', C-5'); 129,1 (C-6''); 127,8 (C-2''); 127,6 (C-4'); 125,1 (C-5''); 124,9 (C-2', C-6'); 118,2 (C-3''); 54,5 (C-2); 53,5 (C-5); 18,2 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₈H₁₅O₅N₃: C, 61,89%; H, 4,33%; N, 20,05%.

Análisis encontrado: C, 61,75%; H, 4,20%; N, 19,91%.

P.m.: 349,34 g/mol.

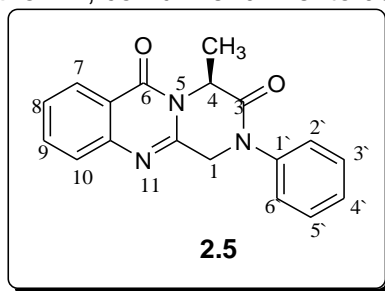
2.3.1.7. SÍNTESIS DE (+)-(4S)-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO-[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.5).

Procedimiento A:

A una disolución de 550 mg (1,6 mmoles) de piperazinadiona **2.4** en 10 mL de tolueno seco y atmósfera de argón, se le añade con jeringa 0,4 mL (1,6 mmoles) de tributilfosfina y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, se concentra a vacío y se somete a cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo 3:7), obteniéndose un aceite que cristaliza en éter etílico con un rendimiento del 68%.

Procedimiento B:

1,7 g (7,3 mmoles) de iminoéter **2.3** y 1,5 g (11,0 mmoles) de ácido antranílico, se agitan vigorosamente a 130 °C en atmósfera de argón durante dos horas y media. Se deja enfriar la reacción a temperatura ambiente, se adicionan 20 mL de cloroformo para disolver el producto, y se lava 3 veces con una disolución de hidróxido amónico 1 N y luego con agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío obteniéndose un aceite que cristaliza como un sólido amarillo en presencia de éter etílico/hexano 1:1, con un rendimiento del 56 %.



$[\alpha]_D^{25}$: +11,4 (c = 0,25; cloroformo)

P.f.: 151-152 °C (éter etílico)

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1679, 1608 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-7); 7,77 (1H, ddd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-9); 7,63 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,1 Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 7,1 Hz, *J* = 1,1 Hz, H-8); 7,46-7,30 (5H, m, Ar- H); 5,66 (1H, q, *J* = 7,3 Hz, H-4); 5,15 (1H, d, *J* = 16,3 Hz, H-1); 4,78 (1H, d, *J* = 16,3 Hz, H-1); 1,72 (3H, d, *J* = 7,3 Hz, CH₃).

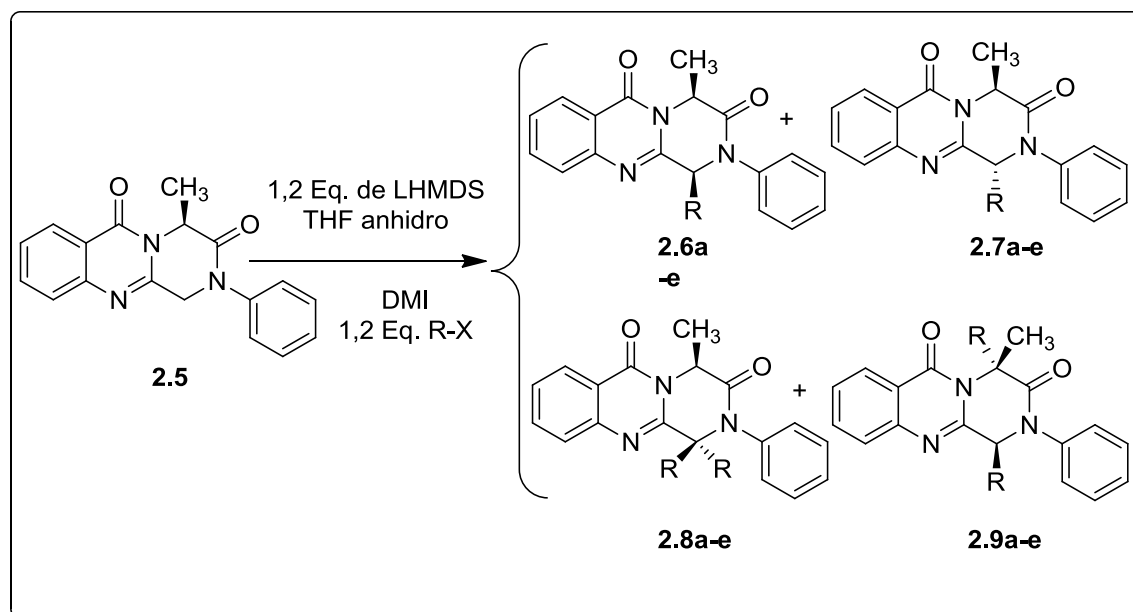
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,1 (C-3); 159,9 (C-6); 147,8 (C-11a); 147,2 (C-10a); 139,9 (C-1'); 134,8 (C-9); 129,4 (C-3', C-5'); 127,5 (C-4'); 127,4 (C-8); 127,1 (C-10); 126,9 (C-7); 124,8 (C-2', C-6'); 120,5 (C-6a); 52,6 (C-1, C-4); 16,8 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₈H₁₅O₂N₃: C, 70,81%; H, 4,95%; N, 13,76%.

Análisis encontrado: C, 70,72%; H, 4,83%; N, 13,68%.

P.m.: 305,33 g/mol.

2.3.2. ENSAYOS DE REACTIVIDAD DE (+)-(4S)-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**2.5**) FRENTE A DERIVADOS HALOGENADOS.



Esquema general de alquilación del compuesto **2.5**

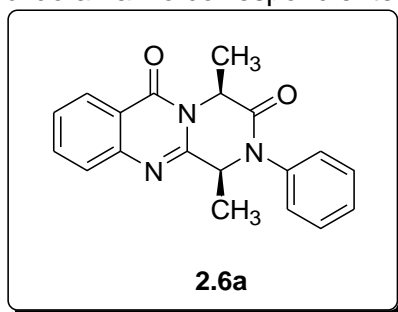
Procedimiento general:

A 150 mg (0,5 mmoles) de **2.5**, disuelto en 10 mL de THF anhidro, bajo atmósfera de argón y con agitación, se adiciona con jeringa 0,1 mL (1 mmol) de DMI, se mantiene a -78 °C y se añaden 0,6 mL (0,6 mmoles) de una solución de LHMDS 1 M en THF. Al cabo de 15 minutos de contacto con la base, se adicionan 1,2 eq. (0,6 mmoles) del derivado halogenado (yoduro de metilo, bromuro de alilo y diferentes bromuros de arilmetilo), se mantiene la reacción 10 min. a -78 °C (45 min. en el caso de **e**) y luego 30-45 min. (1,5 h y 3 h para **d** y **e** respectivamente) a 0 °C. Se detiene la reacción adicionando hielo, se lava con una disolución saturada de cloruro amónico (10 mL x 3) y se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo de reacción así obtenido se somete a cromatografía en columna "flash" usando como eluyente tolueno/acetato de etilo 9:1.

2.3.2.1. REACCIONES CON YODURO DE METILO

(+)-(1*S*,4*S*)-2-FENIL-1,4-DIMETIL-2,4-DIHI-DRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.6a).

Se hace reaccionar **2.5** con 0,04 mL (0,6 mmoles) de yoduro de metilo, manteniendo la reacción 10 min. a -78 °C y 45 min. a 0 °C. Se obtiene un crudo que se somete a cromatografía en columna "flash" (tolueno/acetato de etilo, 8:2) aislándose 67,1 mg (Rto.= 42%) de un sólido amarillo correspondiente al compuesto *cis*-**2.6a**.



$[\alpha]_D^{25}$: +12,4 (c = 0,25; cloroformo).

P.f.: 84-85 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1686, 1606 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,30 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,0$ Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, $J = 1,5$ Hz, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,1$ Hz, H-9); 7,68 (1H, dd, $J = 1,1$ Hz, $J = 8,4$ Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 8,0$ Hz, H-8); 7,47-7,30 (5H, m, Ar-H); 5,48 (1H, q, $J = 7,1$ Hz, H-4); 5,00 (1H, q, $J = 7,1$ Hz, H-1); 1,85 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, (4)-CH₃); 1,73 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, (1)-CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,8 (C-3); 160,5 (C-6); 151,8 (C-11a); 147,5 (C-10a); 138,9 (C-1'); 135,0 (C-9); 129,9 (C-3', C-5'); 128,4 (C-4'); 127,6 (C-2', C-6'); 127,3 (C-8); 127,0 (C-10); 126,9 (C-7); 120,4 (C-6a); 60,8 (C-1); 52,7 (C-4); 22,1 (CH₃-1); 19,5 (CH₃-4).

NOESY: Se observa efecto NOE entre las señales 1,85 ((4)-CH₃) y 1,73 ((1)-CH₃) así como entre 1,73 ((1)-CH₃) y 7,3 (ArH).

Análisis calculado para C₁₉H₁₇O₃N₂: C, 71,46%; H, 5,37%; N, 13,16%.

Análisis encontrado: C, 71,28%; H, 5,34%; N, 12,82%.

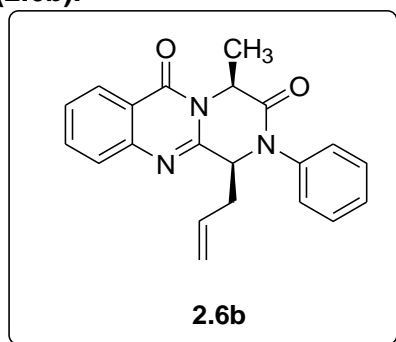
P.f.: 319,36 g/mol.

2.3.2.2. REACCIONES CON BROMURO DE ALILO.

Se hace reaccionar **2.5** con 0,05 mL (0,6 mmoles) de bromuro de alilo y manteniendo la reacción 10 min. a -78 °C y 30 min. a 0 °C. Se obtiene un crudo que se somete a cromatografía en columna "flash" (tolueno/acetato de etilo, 9:1) aislándose 86,3 mg (Rto.= 50%) del compuesto **2.6b**, 12,1 mg (Rto.= 7%) del compuesto **2.7b**, 4,0

mg (Rto.= 2%) del compuesto un 1,1-dialquilado **2.8b** y 15,0 mg (Rto.= 8%) del derivado 1,4-dialquilado **2.9b**.

(+)-(4S,1S)-1-ALIL-2-FENIL-4METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.6b).



$[\alpha]_D^{25}$: +47,1 (c = 0,225; cloroformo).

P.f.: 122-124 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 3249, 2923, 1682, 1606 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,34 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-7); 7,80 (1H, ddd, $J = 8,2$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-9); 7,67 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-10); 7,53 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-8); 7,48-7,32 (5H, m, ArH); 5,73 (1H, ddt, $J = 17,2$ Hz, $J = 9,8$ Hz, $J = 7,3$ Hz, H-2''); 5,45 (1H, q, $J = 7,1$ Hz, H-4); 5,09 (3H, m, 2H-3', H-1); 2,95 (1H, m, H-1''); 2,75 (1H, m, H-1''); 1,92 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, CH₃).

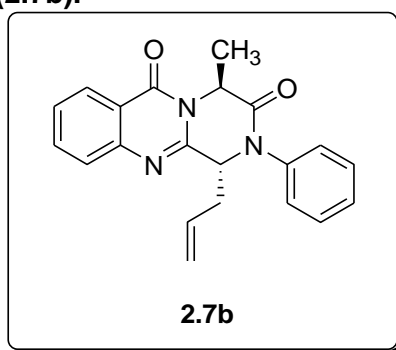
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,6 (C-3); 160,4 (C-6); 149,9 (C-11a); 147,0 (C-10a); 138,9 (C-1'); 134,8 (C-9); 132,0 (C-2'' alilo); 129,6 (C-3', C-5'); 128,2 (C-4'); 127,5 (C-2', C-6); 127,2 (C-8); 127,0 (C-10); 126,8 (C-7); 120,3 (C-6a); 119,7 (C-3'' alilo); 64,4 (C-1); 52,7 (C-4); 40,2 (C-1'' alilo); 19,8 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₁H₁₉N₃O₂: C, 73,03%; H, 5,54%; N, 12,17%.

Análisis encontrado: C, 72,98%; H, 5,34%; N, 12,22%.

P.m.: 345,39 g/mol.

(+)-(1R,4S)-1-ALIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.7b).



$[\alpha]_D^{25}$: +32.2 (c = 0,65; cloroformo).

P.f.: 136-138 °C (éter etílico)

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1683 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,32 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-7); 7,77 (1H, ddd, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-9); 7,69 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-10); 7,53 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,1$ Hz, $J = 1,2$ Hz, H-8); 7,52-7,30 (5H, m, Ar-H); 5,63 (1H, ddt, $J = 17,1$ Hz, $J = 10,3$ Hz, $J = 7,0$ Hz, H-2''); 5,53 (1H, q, $J = 7,0$ Hz, H-4); 5,22 (1H, t, $J = 4,1$ Hz, H-1); 5,01 (1H, dd, $J = 10,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-3''); 4,87 (1H, ddd, $J = 17,1$ Hz, $J = 2,5$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-3''); 2,98 (1H, m, H-1''); 2,70 (1H, m, H-1''); 1,74 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, CH_3).

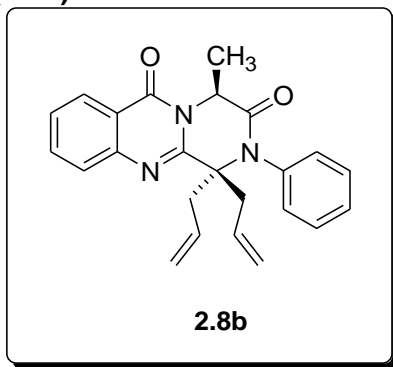
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,8 (C-3); 160,4 (C-6); 149,5 (C-11a); 147,0 (C-10a); 137,8 (C-1'); 134,8 (C-9); 131,2 (C-2'' alilo); 129,3 (C-3', C-5'); 128,3 (C-4'); 128,1 (C-2', C-6); 127,3 (C-8, C-10); 126,8 (C-7); 120,4 (C-6a); 120,3 (C-3'' alilo); 60,3 (C-1); 52,3 (C-4); 36,1 ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$); 19,2 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 73,03%; H, 5,54%; N, 12,17%.

Análisis encontrado: C, 72,79%; H, 5,43%; N, 12,02%.

P.m.: 345,39 g/mol.

(+)-(1*R*,4*S*)-1,1-DIALIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.8b).



$[\alpha]_D^{25}$: +14,4 (c = 0,26; cloroformo)

P.f.: 57-60 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1680, 1600 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,32 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-9); 7,73 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-10); 7,66 (7,32) (6H, m, ArH); 5,85 (1H, m, H-2''); 5,59 (1H, m, H-2'''); 5,41 (1H, q, $J = 6,8$ Hz, H-4); 5,20 (4,84) (4H, m, H-3'', H-3'''); 3,15 (1H, dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 7,6$ Hz, H-1''); 3,08 (1H, dd, $J = 14,9$ Hz, $J = 7,3$ Hz, H-1'''); 2,74 (1H, dd, $J = 14,6$ Hz, $J = 6,7$ Hz, H-1''); 2,56 (1H, dd, $J = 14,9$ Hz, $J = 6,6$ Hz, H-1'''); 1,76 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, CH_3).

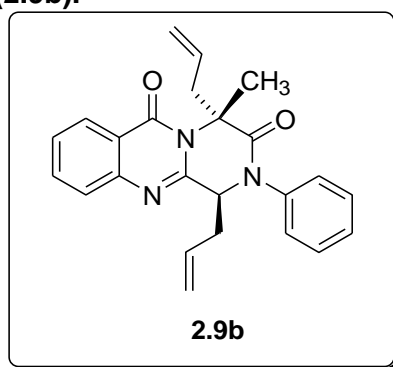
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,0 (C-3); 160,4 (C-6); 151,8 (C-11a); 147,2 (C-10a); 136,5 (C-1'); 134,6 (C-9); 132,2 (C-2''', alilo); 131,4 (C-2'', alilo); 129,6 (C-4'); 129,4 (C-3', C-5'); 128,9 (C-2', C-6); 127,2 (C-8); 126,9 (C-10); 126,7 (C-7); 121,2 (C-3'', alilo); 120,5 (C-3''', alilo); 120,0 (C-6a); 70,3 (C-1); 51,6 (C-4); 44,7 (C-1'', alilo); 44,5 (C-1''', alilo); 21,4 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₄H₂₃N₃O₂: C, 74,78%; H, 6,01%; N, 10,90%.

Análisis encontrado: C, 74,61%; H, 5,85%; N, 10,76%.

P.m.: 385,46 g/mol.

(+)-(4S,1R)-1,4-DIALIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHI-DRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.9b).



$[\alpha]_D^{25}$: +28,2 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 40-41 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1681, 1597 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,27 (1H, dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-7); 7,75 (1H, ddd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 6,9 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-9); 7,58 (1H, dd, *J* = 8,3 Hz, *J* = 1,1 Hz, H-10); 7,47 (1H, ddd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 6,9 Hz, *J* = 1,1 Hz, H-8); 7,47 (7,31) (5H, m, ArH); 5,57 (1H, ddt, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 7,3 Hz, H-2'); 5,42 (1H, ddt, *J* = 17,1 Hz, *J* = 10,0 Hz, *J* = 6,5 Hz, H-2''); 5,05 (3H, m, 2H-3', H-1); 4,95 - 4,86 (2H, m, 2H-3''); 3,76 (1H, dd, *J* = 13,8 Hz, *J* = 8,4 Hz, H-1''(4)); 3,04 (1H, dd, *J* = 13,8 Hz, *J* = 6,5 Hz, H-1'''(4)); 2,80 (1H, m, H-1'(1)); 2,59 (1H, m, H-1'(1)); 2,21 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,5 (C-3); 162,0 (C-6); 150,5 (C-11a); 146,4 (C-10a); 139,1 (C-1'); 134,7 (C-9); 131,8 (CH₂-CH=CH₂); 131,3 (CH₂-CH=CH₂); 129,7 (C-3', C-5'); 128,3 (C-4'); 127,7 (C-2', C-6); 127,1 (C-8); 126,9 (C-10); 126,5 (C-7); 121,5 (C-6a); 120,9 (CH₂-CH=CH₂); 120,1 (CH₂-CH=CH₂); 67,9 (C-1); 62,8 (C-4); 40,2 (CH₂-CH=CH₂); 39,9 (CH₂-CH=CH₂); 25,1 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₄H₂₃N₃O₂: C, 74,78%; H, 6,01%; N, 10,90%.

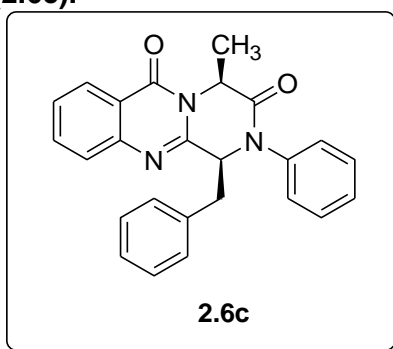
Análisis encontrado: C, 74,66%; H, 5,94%; N, 10,82%.

P.m.: 385,46 g/mol.

2.3.2.3. REACCIONES CON BROMURO DE BENCILO.

Haciendo reaccionar **5** con 0,06 mL (0,6 mmoles) de bromuro de bencilo y manteniendo la reacción 10 min. a -78 °C y 45 min. a 0 °C se obtiene un crudo de reacción que se somete a cromatografía en columna "flash" (fase móvil: tolueno/acetato de etilo, 8:2) aislándose 100,8 mg (Rto.= 51%) del compuesto **6c** y 15,8 mg (Rto.=8%) del producto **7c**. Al aumentar los tiempo de reacción a -78 °C (hasta 100 min.) se favorece la formación de los productos 1,1-dialquilado **8c** y 1,4-dialquilado **9c**, con rendimientos de 46,1 mg (Rto.= 19%) y 7,3 mg (Rto.= 3%) respectivamente.

(+)-(1*S*,4*S*)-1-BENCIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**2.6c**).



$[\alpha]_D^{25}$: +79,5 (c = 0,145; cloroformo).

P.f.: 146-148°C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1679, 1600 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-7); 7,79 (1H, ddd, $J = 8,5$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-9); 7,62 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 1,1$ Hz, H-10); 7,51 (1H, dd, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 8,0$ Hz, H-8); 7,42 (2H, m, ArH); 7,34 (3H, m, ArH); 7,16 (2H, m, ArH); 6,95 (3H, m, ArH); 5,42 (1H, t, $J = 5,7$ Hz, H-1); 5,26 (1H, q, $J = 7,1$ Hz, H-4); 3,49 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 5,8$ Hz, CH₂Ar); 3,21 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 5,6$ Hz, CH₂Ar); 1,18 (3H, d, $J = 7,1$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,3 (C-3); 160,2 (C-6); 149,9 (C-11a); 147,0 (C-10a); 138,8 (C-1'); 135,0 (C-1''); 134,7 (C-9); 129,8 (C-3'', C-5''); 129,4 (C-3', C-5'); 128,7 (C-2'', C-6''); 127,8 (C-4'); 127,5 (C-4''); 127,1 (C-2', C-6'); 127,0 (C-8); 126,9 (C-10); 126,7 (C-7); 120,2 (C-6a); 65,6 (C-1); 52,7 (C-4); 41,0 (CH₂-ArH); 18,5 (CH₃).

Asignación corroborada por HMBC y HMQC.

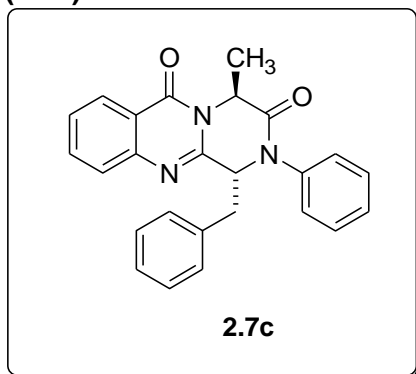
NOESY: Se observa efecto NOE entre 1,18 (CH₃) y las señales 3,49 (CH₂Ar), 3,21 (CH₂Ar), 7,16 (2H, m, ArH) y 6,95 (3H, m, ArH).

Análisis calculado para C₂₅H₂₁N₃O₂: C, 75,93%; H, 5,35%; N, 10,63%.

Análisis encontrado: C, 75,68%; H, 5,20%; N, 10,45%.

P.m.: 395,45 g/mol.

(-)-(1*R*,4*S*)-1-BENCIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.7c).



$[\alpha]_D^{25}$: -38,2 (c = 0,12; cloroformo).

P.f.: 128-130 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 2923,1679,1600 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,24 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz, H-7); 7,77 (1H, ddd, $J = 8,3$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,3$ Hz, H-9); 7,69 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-10); 7,44 (6H, m, ArH); 7,17 (3H, m, ArH); 6,85 (2H, m, ArH); 5,48 (1H, t, $J = 4,3$ Hz, H-1); 4,69 (1H, q, $J = 6,9$ Hz, H-4); 3,42 (1H, dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 4,3$ Hz, CH_2Ar); 3,27 (1H, dd, $J = 14,3$ Hz, $J = 4,3$ Hz, CH_2Ar); 1,65 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,7 (C-3); 160,7 (C-6); 150,3 (C-11a); 147,1 (C-10a); 138,6 (C-1'); 135,4 (C-1''); 135,2 (C-9); 129,8 (C-3'', C-5''); 129,7 (C-3', C-5'); 129,0 (C-2'', C-6''); 128,5 (C-4'); 128,2 (C-2', C-6'); 127,8 (C-4''); 127,6 (C-8); 127,5 (C-10); 127,3 (C-7); 121,0 (C-6a); 63,0 (C-1); 52,9 (C-4); 39,4 (CH_2Ar); 19,7 (CH_3).

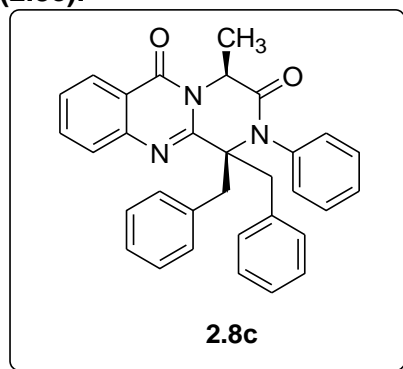
Asignación corroborada por HMBC y HMQC.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 75,93%; H, 5,35%; N, 10,63%.

Análisis encontrado: C, 75,86%; H, 5,28%; N, 10,65%.

P.m.: 395,45 g/mol.

(-)-(4*S*)-1,1-DIBENCIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*] QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.8c).



$[\alpha]_D^{25}$: -15,7 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 178-179 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1677, 1589 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-7); 7,78 (1H, ddd, $J=8,3$ Hz, $J=7,2$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-9); 7,61 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=1,2$ Hz, H-10); 7,51 (1H, ddd, $J=8,0$ Hz, $J=7,2$ Hz, $J=1,2$ Hz, H-8); 7,37 (3H, m, ArH); 7,19 - 7,00 (10H, m, ArH); 6,71 (2H, m, ArH); 5,03 (1H, q, $J=6,8$ Hz, H-4); 4,09 (1H, d, $J=15,4$ Hz, CH₂Ar); 4,06 (1H, d, $J=14,6$ Hz, CH₂Ar); 3,44 (1H, d, $J=14,6$ Hz, CH₂Ar); 3,26 (1H, d, $J=15,4$ Hz, CH₂Ar); 1,14 (1H, d, $J=6,8$ Hz, CH₃).

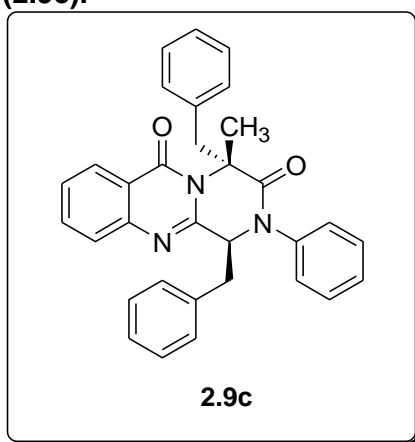
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,6 (C-3); 160,4 (C-6); 151,7 (C-11a); 146,7 (C-10a); 137,1 (C-1'); 135,6 (C-1''); 135,3 (C-1'''); 134,7 (C-9); 130,4 (C-3', C-5'); 129,9 (C-3'', C-5''); 128,9 (C-3''', C-5'''y C-2', C-6'); 128,6 (C-2'', C-6''); 128,5 (C-4'); 128,4 (C-2''', C-6'''); 127,5 (C-4''); 127,4 (C-4'''); 127,0 (C-8); 126,9 (C-10); 126,6 (C-7); 120,1 (C-6a); 70,3 (C-1); 52,1 (C-4); 47,3 (CH₂Ar); 46,8 (CH₂Ar); 19,2 (CH₃).

Análisis calculado para C₃₂H₂₇N₃O₂: C, 79,15%; H, 5,60%; N, 8,65%.

Análisis encontrado: C, 78,96%; H, 5,86%; N, 8,60%.

P.m.: 485,58 g/mol.

(-)-(1*S*,4*S*)-1,4-DIBENCIL-2-FENIL-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.9c).



$[\alpha]_D^{25}$: -16,1 (c = 0,52; cloroformo).

P.f.: 48-50 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680, 1595 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,33 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-7); 7,80 (1H, ddd, $J=8,4$ Hz, $J=7,0$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-9); 7,58 (1H, dd, $J=8,4$ Hz, $J=1,0$ Hz, H-10); 7,54 - 6,67 (16H, m, ArH); 4,92 (1H, "t", $J=3,9$ Hz, H-1); 4,03 (1H, d, $J=13,5$ Hz, CH₂Ar (4)); 3,37 (1H, dd, $J=13,7$ Hz, $J=3,9$ Hz, CH₂Ar (4)); 3,24 (1H, dd, $J=13,7$ Hz, $J=3,9$ Hz, CH₂Ar (1)); 2,91 (1H, dd, $J=13,7$ Hz, $J=3,8$ Hz, CH₂Ar (1)); 1,35 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,7 (C-3); 161,9 (C-6); 150,2 (C-11a); 146,1 (C-10a); 138,8 (C-1'); 136,1* (C-1''); 134,7 (C-9); 134,3* (C-1'''); 130,0 (C-3', C-5'); 129,4 (C-

3", C-5"); 129,3 (C-3"', C-5'''); 128,8 (C-2"', C-6''); 128,1 (C-2''', C-6'''); 127,9 (C-4''); 121,7 (C-4'''); 127,6 (C-2', C-6'); 127,1 (C-4'); 127,0 (C-8, C-10); 126,4 (C-7); 121,5 (C-6a); 69,1 (C-4); 63,4 (C-1); 41,4 (CH₂Ar); 40,9 (CH₂Ar); 23,5 (CH₃).

Análisis calculado para C₃₂H₂₇N₃O₂: C, 79,15%; H, 5,60%; N, 8,65%.

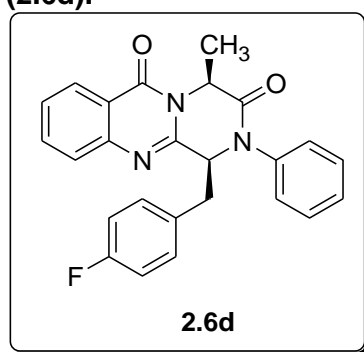
Análisis encontrado: C, 78,92%; H, 5,46 %; N, 8,51%.

P.m.: 485,58 g/mol.

2.3.2.4. REACCIONES CON BROMURO DE *p*-FLUOROBENCIOLO.

Se hace reaccionar **2.5** con 110 mg (0,6 mmol) de bromuro de *p*-fluorobencilo, se mantiene la reacción 10 min. a -78 °C y 90 min. a 0 °C. El crudo de reacción obtenido se somete a cromatografía en columna "flash" (fase móvil: tolueno/acetato de etilo, 8:2) obteniéndose 115,8 mg (Rto. = 56%) del derivado **2.6d**, trazas de **2.7d**, 15,6 mg (Rto. 6%) del compuesto 1,1-dialquilado **2.8d** y 67,8 mg (Rto. 26%) del derivado 1,4-dialquilado **2.9d**.

(+)-(1*S*,4*S*)-2-FENIL-1-(*p*-FLUOROBENCIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (**2.6d**).



$[\alpha]_D^{25}$: +52,8 (c = 0,50; cloroformo).

P.f.: 77-78 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680, 1601 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,28 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-7); 7,76 (1H, ddd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,5 Hz, H-9); 7,59 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, *J* = 1,0 Hz, H-10); 7,51 (1H, ddd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 7,2 Hz, *J* = 1,0 Hz, H-8); 7,45 (7,26) (6H, m, ArH); 6,85 (3H, m, ArH), 5,36 (1H, t, *J* = 5,9 Hz, H-1); 5,32 (1H, q, *J* = 7,1 Hz, H-4); 3,43 (1H, dd, *J* = 14,0 Hz, *J* = 5,8 Hz, CH₂ArH); 3,23 (1H, dd, *J* = 14,0 Hz, *J* = 5,9 Hz, CH₂-ArH); 1,38 (3H, d, *J* = 7,1 Hz, CH₃).

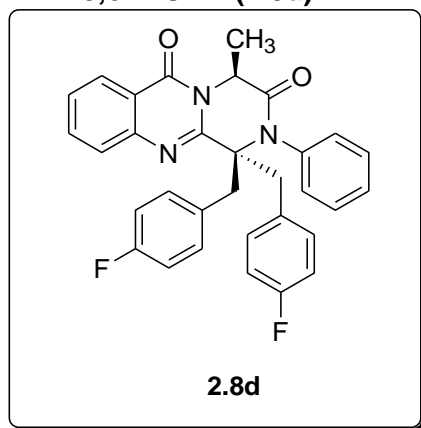
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,2 (C-3); 161,8 ((d, *J* = 245,0 Hz), C-4''); 161,1 (C-6); 150,6 (C-11a); 147,8 (C-10a); 139,7 (C-1'); 135,7 (C-9), 132,2 ((d, *J* = 8,0 Hz), C-2'', C-6''); 132,0 (C-4'); 131,9 ((d, *J* = 3,5 Hz), C-1''); 130,3 (C-3', C-5'); 128,7 (C-8); 128,1 (C-10); 127,9 (C-2', C-6'); 127,7 (C-7); 121,0 (C-6a); 116,5 ((d, *J* = 21,4 Hz), C-3'', C-5''); 66,0 (C-1); 53,1 (C-4); 40,9 (CH₂Ar); 19,3 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₅H₂₀FN₃O₂: C, 72,63%; H, 4,88%; N, 10,16%.

Análisis encontrado: C, 72,29%; H, 4,57%; N, 10,39%.

P.m.: 413,44 g/mol.

(-)-(4S)-2-FENIL-1,1-(bis-*p*-FLUOROBENCIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.8d).



$[\alpha]_D^{25}$: -6,75 (c = 0,40; cloroformo).

P.f.: 66-67 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1682, 1602 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-7); 7,79 (1H, ddd, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,4$ Hz, H-9); 7,57 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-10); 7,50 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,0$ Hz, H-8); 7,42-6,63 (13H, m, ArH); 5,08 (1H, q, $J = 6,9$ Hz, H-4); 4,01 (2H, 2d, $J = 15,5$ Hz, $J = 14,5$ Hz, CH₂Ar); 3,41 (1H, d, $J = 14,5$ Hz, CH₂Ar); 3,20 (1H, d, $J = 15,5$ Hz, CH₂Ar); 1,25 (3H, d, $J = 6,9$ Hz, CH₃).

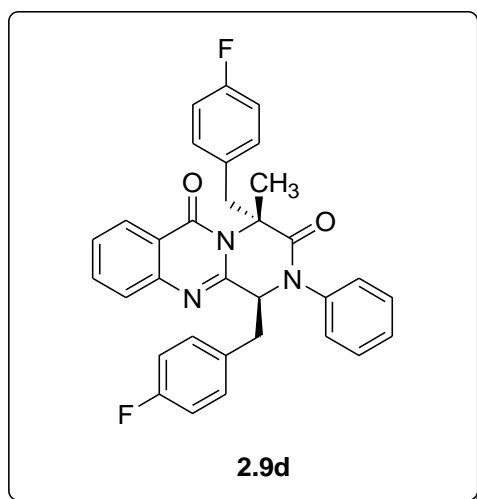
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,6 (C-3); 162,2* ((d, $J = 243,0$ Hz), C-4''); 161,5* ((d, $J = 242,6$ Hz), C-4'''); 160,3 (C-6); 151,2 (C-11a); 146,4 (C-10a); 137,0 (C-1'); 134,9 (C-9); 131,9* ((d, $J = 7,9$ Hz), C-2'', C-6''); 131,2* ((d, $J = 3,4$ Hz), C-1''); 130,9* ((d, $J = 3,5$ Hz), C-1'''); 130,5* ((d, $J = 7,8$ Hz), C-2''', C-6'''); 129,8 (C-3', C-5'); 129,0 (C-2', C-6'); 128,7 (C-4'); 127,3 (C-8, C-10); 126,7 (C-7); 120,0 (C-6a); 115,4 ((d, $J = 21,2$ Hz), C-3'', C-5''); 115,3 ((d, $J = 21,2$ Hz), C-3''', C-5'''); 70,3 (C-1); 52,1 (C-4); 46,7 (CH₂Ar); 45,6 (CH₂Ar); 19,5 (CH₃).

Análisis calculado para C₃₂H₂₅F₂N₃O₂: C, 73,69%; H, 4,83%; N, 8,06%.

Análisis encontrado: C, 73,42%; H, 5,01%; N, 7,82%.

P.m.: 521,56 g/mol.

(-)-(1S,4R)-2-FENIL-1,4-(bis-*p*-FLUOROBENCIL)-4-METIL-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO[2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.9d).



$[\alpha]_D^{25}$: -7,2 (c = 0,34; cloroformo).

P.f.: 46 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1678 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,32 (1H, dd, $J = 8,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-7); 7,80 (1H, ddd, $J = 8,4$ Hz, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,5$ Hz, H-6, H-9); 7,63 - 6,59 (15H, m, ArH); 4,92 (1H, t, $J = 4,2$ Hz, H-1); 4,06 (1H, d, $J = 13,7$ Hz, CH_2Ar); 3,41 (1H, d, $J = 13,7$ Hz, CH_2Ar); 3,21 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 4,2$ Hz, CH_2Ar); 2,89 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 4,1$ Hz, CH_2Ar); 1,46 (3H, s, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,6 (C-3); 163,0* ((d, $J = 242,0$ Hz), C-4''); 161,9 (C-6); 160,0* ((d, $J = 243,0$ Hz), C-4'''); 149,8 (C-11a); 149,0 (C-10a); 138,6 (C-1'); 134,9 (C-9); 131,9 ((d, $J = 3,5$ Hz), C-1''); 131,5 ((d, $J = 8,1$ Hz), C-2'', C-6''); 130,9 ((d, $J = 7,9$ Hz), C-2''', C-6'''); 130,1 ((d, $J = 3,5$ Hz), C-1'''); 129,5 (C-3', C-5'); 128,0 (C-4'); 127,4 (C-2', C-6'); 127,3* (C-8); 127,0* (C-10); 126,5 (C-7); 121,3 (C-6a); 115,7 ((d, $J = 21,3$ Hz), C-3'', C-5''); 115,0 ((d, $J = 21,1$ Hz), C-3''', C-5'''); 69,1 (C-4); 63,3 (C-1); 40,4 (CH_2Ar); 40,2 (CH_2Ar); 22,7 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: C, 73,69%; H, 4,83%; N, 8,06%.

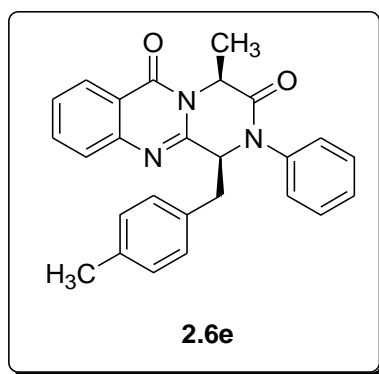
Análisis encontrado: C, 73,56%; H, 4,94%; N, 7,77%.

P.m.: 521,56 g/mol.

2.3.2.5 REACCIONES CON BROMURO DE *p*-METILBENCILLO.

Se hace reaccionar **2.5** con 0,11 mg (0,6 mmoles) de bromuro de *p*-metilbencilo y manteniendo la reacción 45 min. a -78 °C y 3 h a 0 °C se obtiene un crudo que se somete a cromatografía en columna "flash" (tolueno/acetato de etilo, 8:2) aislándose 104,4 mg (Rto.= 51%) del compuesto **2.6e** y 16,4 mg (Rto.= 8%) del compuesto **2.7e**.

(+)-(1S,4S)-2-FENIL-4-METIL-1-(*p*-METILBENCIL)-2,4-DIHIDRO-1*H*-PIRAZINO [2,1-*b*]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.6e).



$[\alpha]_D^{25}$: +62,2 (c = 0,50; cloroformo).

P.f.: 100-101 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1677, 1596 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,32 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-7); 7,82 (1H, ddd, $J=8,3$ Hz, $J=7,2$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-9); 7,66 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=1,0$ Hz, H-10); 7,57 - 7,35 (6H, m, ArH); 6,97 (2H, d, $J=7,9$ Hz, H-3'', H-5''); 6,84 (2H, d, $J=7,9$ Hz, H-2'', H-6''); 5,42 (1H, t, $J=5,5$ Hz, H-1); 5,28 (1H, q, $J=7,2$ Hz, H-4); 3,48 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=5,5$ Hz, CH_2Ar); 3,20 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=5,5$ Hz, CH_2Ar); 2,26 (3H, s, CH_3); 1,23 (3H, d, $J=7,2$ Hz, CH_3).

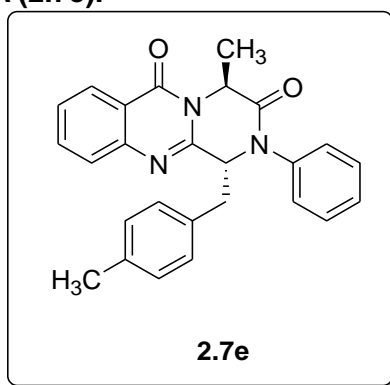
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,4 (C-3); 160,3 (C-6); 150,1 (C-11a); 147,0 (C-10a); 138,9 (C-1'); 137,3 (C-1''); 134,8 (C-9); 131,9 (C-4''); 129,8 (C-3'', C-5''); 129,5 (C-3', C-5'); 129,4 (C-2'', C-6''); 127,8 (C-4'); 127,2 (C-2', C-6'); 127,1 (C-8); 126,9 (C-10); 126,8 (C-7); 120,3 (C-6a); 65,7 (C-1); 52,8 (C-4); 40,5 (CH_2Ar); 21,0 (CH_3); 18,5 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 76,26%; H, 5,66%; N, 10,26%.

Análisis encontrado: C, 76,22%; H, 5,55%; N, 9,81%.

P.m.: 409,48 g/mol.

(-)-(1R,4S)-2-FENIL-4-METIL-1-(p-METILBENCIL)-2,4-DIHIDRO-1H-PIRAZINO[2,1-b]QUINAZOLINA-3,6-DIONA (2.7e).



$[\alpha]_D^{25}$: -15,4 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: 70-72 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1681, 1596 cm^{-1} .

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,27 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-7); 7,81 (1H, ddd, $J=8,3$ Hz, $J=7,1$ Hz, $J=1,5$ Hz, H-9); 7,71 (1H, dd, $J=8,3$ Hz, $J=1,1$ Hz, H-10); 7,52 - 7,38 (6H, m, ArH); 6,95 (2H, d, $J=7,8$ Hz, H-3'', H-5''); 6,71 (2H, d, $J=7,8$ Hz, H-2'', H-6''); 5,45 (1H, t, $J=4,2$ Hz, H-1); 4,64 (1H, q, $J=6,8$ Hz, H-4); 3,32 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=4,3$ Hz, CH₂Ar); 3,22 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=4,0$ Hz, CH₂Ar); 2,28 (3H, s, CH₃); 1,64 (3H, d, $J=6,8$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,2 (C-3); 160,3 (C-6); 150,0 (C-11a); 146,7 (C-10a); 138,3 (C-1'); 137,2 (C-1''); 134,7 (C-9); 131,5 (C-4''); 129,4 (C-3'', C-5''); 129,3 (C-3', C-5'); 1279,2 (C-2'', C-6''); 128,0 (C-4'); 127,7 (C-2', C-6'); 127,2 (C-8); 127,0 (C-10); 126,8 (C-7); 120,6 (C-6a); 62,8 (C-1); 52,5 (C-4); 38,9 (CH₂Ar); 21,0 (CH₃); 19,4 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₆H₂₃O₂N₃: C, 76,26%; H, 5,66%; N, 10,26%.

Análisis encontrado: C, 75,97%; H, 5,81%; N, 10,02%.

P.m.: 409,48 g/mol.

Actividad antitumoral los alcaloides de tetrahidroisoquinolina y aproximaciones a la síntesis del esqueleto pentacíclico que los mimetiza.

Capítulo 3

Actividad antitumoral los alcaloides de tetrahidroisoquinolina y aproximaciones a la síntesis del esqueleto pentacíclico que los mimetiza.

3.1. Los alcaloides de tetrahidroisoquinolina y su actividad antitumoral.

Además de la cirugía, la radioterapia y la terapia antihormonal, el empleo de agentes químicos citotóxicos que destruyan las células cancerosas sigue siendo el principal método en el tratamiento del cáncer, sobre todo cuando no ha habido una detección precoz. Aunque actualmente se han abierto nuevas perspectivas en la localización de dianas extranucleares y se han comercializados fármacos para una diana específica, la mayor parte de los antitumorales interaccionan directamente con el ADN o interfieren en el control del ciclo celular. Los problemas de toxicidad intrínseca y la aparición de resistencias múltiples a estos fármacos justifican el hecho de que muchas empresas farmacéuticas apuesten por la búsqueda de nuevas estructuras. A pesar del enorme esfuerzo realizado por distintas entidades públicas y privadas en todo el mundo, la quimioterapia antitumoral carece todavía de compuestos suficientemente eficaces y selectivos.

Dada la enorme diversidad de posibles dianas en la búsqueda de agentes antitumorales, una aproximación eficaz al diseño de nuevos compuestos ha consistido en la optimización de productos naturales que han manifestado previamente dicha actividad.

En esta parte de la Tesis nos propusimos estudiar diversas aproximaciones a la síntesis del esqueleto pentacíclico que mimetiza a las saframincinas y a la mayor parte de los alcaloides tetrahidroisoquinolínicos³³ (Figura 1). Entre ellos la saframincina A³⁴ es uno de los componentes más activos dentro de su grupo, que son antibióticos con actividad frente a bacterias gram-positivas y con actividad antiproliferativa frente a varias clases de células tumorales.

La mayoría de las saframincinas contienen en su estructura dos unidades de 7-metoxi-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5,8-diona conectadas a través de un quinto anillo central de piperazina, aunque a veces sólo el anillo A posee una función quinona. Algunos de los restantes sustituyentes tienen también relevancia biológica, como se verá más adelante.

³³ a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669. b) Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676-2690. c) Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322-337. d) Avendaño, C.; de la Cuesta, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9722-9734.

³⁴ a) Arai, T.; Takahashi, K.; Kubo, A., *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 1015. b) Arai, T.; Takahashi, K.; Ishiguro, K.; Yazawa, K., *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 951.

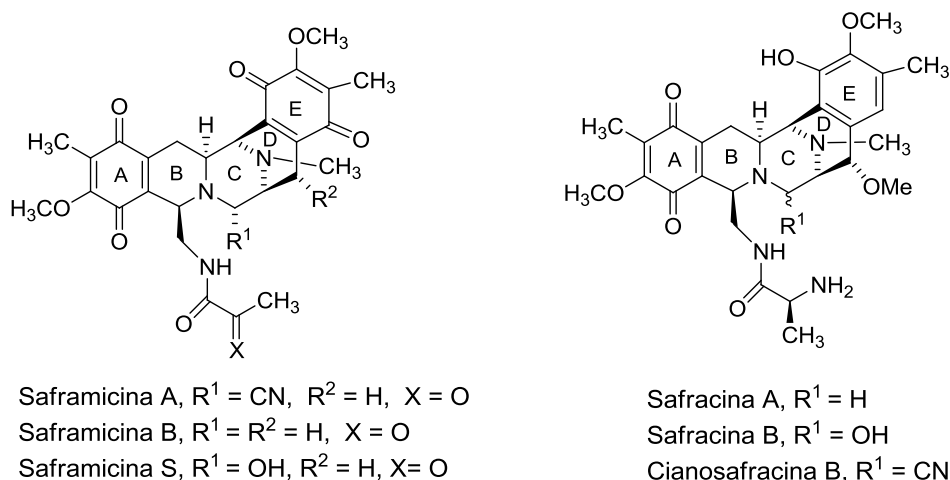


Figura 3.1

Las safracinas son estructuras muy similares a las saframicinas en las que el anillo E es un fenol en vez de quinona o hidroquinona. Es interesante señalar que la cianosafracina B se ha utilizado en la semisíntesis de trabectedina (ET-743) y de ftalascidina (Pt-650) entre otros.³⁵

También son muy semejantes estructuralmente los metabolitos antitumorales procedentes de diversas especies marinas, como las renieramicinas³⁶ procedentes de diversas esponjas como *Reniera* sp. y *Xetospongia* sp., la cribrostatina 4,³⁷ producida por la esponja *Chribocalina*, entre otras, y la jorumicina,³⁸ aislada de la babosa *Jorunna funebris* (Figura 2). Su principal diferencia respecto a las saframicinas es que en lugar de la cadena de piruvamida poseen una cadena de éster (angelato o acetato). Es de destacar que entre estos alcaloides la cribrostatina 4, de actividad inhibitoria significativa frente a diversas líneas de células cancerígenas,³⁹ se diferencie de otras renieramicinas por presentar una insaturación y un carbonilo en los anillos B y C, respectivamente.

³⁵ Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zaerzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2545-2548. b) Menchaca, R.; Martínez, V.; Rodríguez, A.; Rodríguez, N.; Flores, M.; Gallego, P.; Manzanares, I.; Cuevas, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8859-8866.

³⁶ Suwanborirux, K.; Amnuoyopol, S.; Plubrukarn, A.; Pummangura, S.; Kubo, A.; Tanaka, C.; Saito, N. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1441.

³⁷ a) Pettit, G. R.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Doubek, D. L.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M.; Hooper, D. L.; Tackett, L. P. *Can J. Chem.* **1992**, 70, 1170. b) Yokoya, M.; Kobayashi, K.; Sato, M.; Saito, N. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 4915-4933.

³⁸ Fontana, A.; Cavaliere, P.; Wahidulla, S.; Chandrakant, G. N.; Cimino, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7305.

³⁹ Pettit, G. R.; Knight, J. C.; Collins, J. C.; Herald, D. L.; Pettit, R. K.; Boyd, M. R.; Young, V. G. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 793-8.

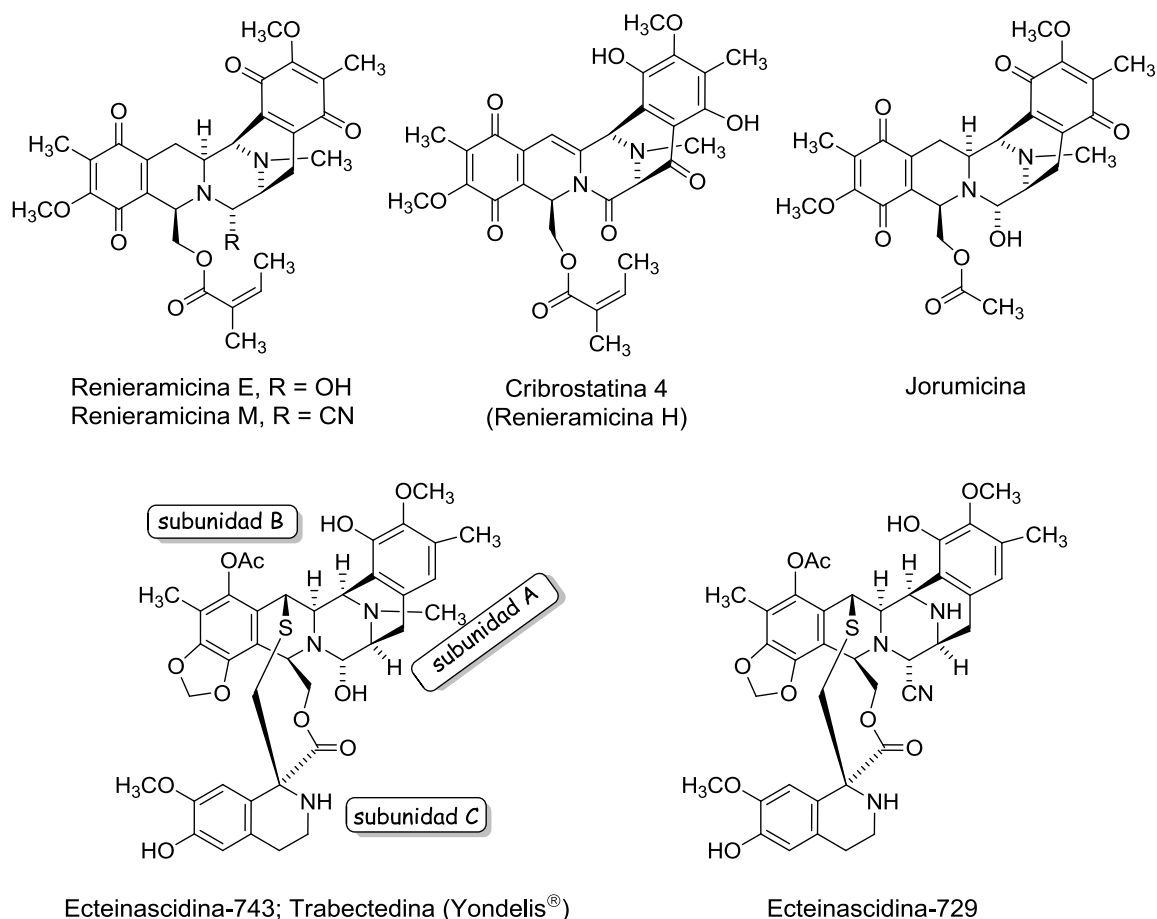


Figura 3.2

La semisíntesis industrial empleada para la trabectedina permite también la obtención de análogos de ecteinascidinas naturales tales como ftalascidina (PT 650), lurbinectedina (PM01183) y zalypsis® (PM00104) (Figura 3). La ftalascidina y el zalypsis son moléculas más sencillas, más fáciles de sintetizar y más estables que la trabectedina, y presentan un perfil antitumoral y una actividad análoga a ésta.⁴⁰ El zalypsis ha sido evaluado en ensayos clínicos de fase II para sarcoma de Ewing, carcinoma urotelial, cáncer cervical y de endometrio y mieloma múltiple.⁴¹ En la lurbinectedina, estructuralmente similar a la trabectedina, se ha sustituido la subunidad C de tetrahydroisoquinolina por tetrahydro β -carbolina, lo que se traduce en modificaciones de farmacocinética y de propiedades farmacodinámicas.⁴² Actualmente se encuentra en ensayos clínicos de fase II para varios tipos de tumores sólidos en fase avanzada: ovario, pulmón, mama y páncreas. En agosto de 2012 la FDA concedió a la lurbinectedina la designación de fármaco huérfano para el cáncer de ovario.

⁴⁰ a) Martínez, E.J.; Owa, T.; Schreiber, S.L.; Corey, E.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 3496–3501. b) García-Nieto, R.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F.J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7172–7182. c) Martínez, E.J.; Corey, E.J.; Owa, T. *Chem. Biol.* **2001**, *8*, 1151–1160.

⁴¹ Petek, B.J.; Jones, R.L. *Molecules* **2014**, *19*, 12328–12335.

⁴² a) Leal, J.F.M.; Martínez-Díez, M.; García-Hernández, V.; Moneo, V.; Domingo, A.; Bueren-Calabuig, J.A.; Negri, A.; Gago, F.; Guillén-Navarro, M.J.; Avilés, P.; et al. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *161*, 1099–1110. b) Soares, D.G.; Machado, M.S.; Rocca, C.J.; Poindessous, V.; Ouaret, D.; Sarasin, A.; Galmarini, C.M.; Henriques, G.A.P.; Escargueil, A.E.; Larsen, A.K. *Mol. Cancer. Ther.* **2011**, *10*, 1481–1489.

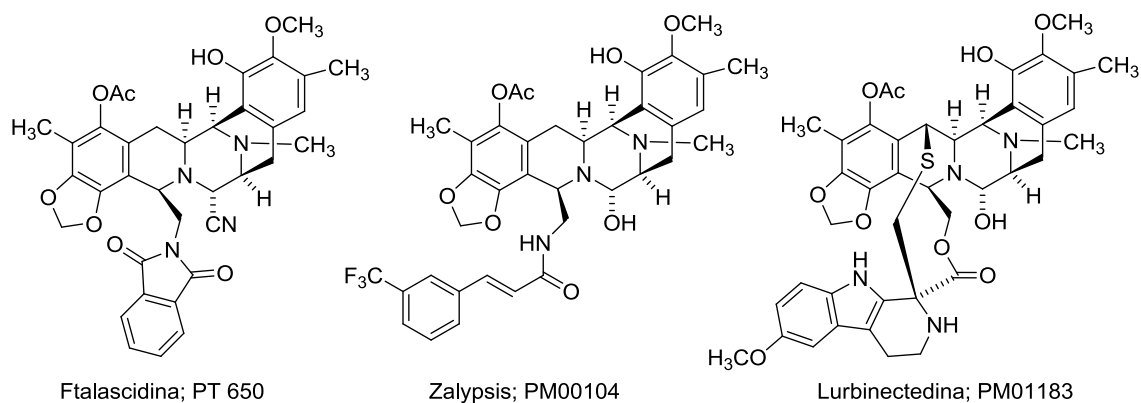
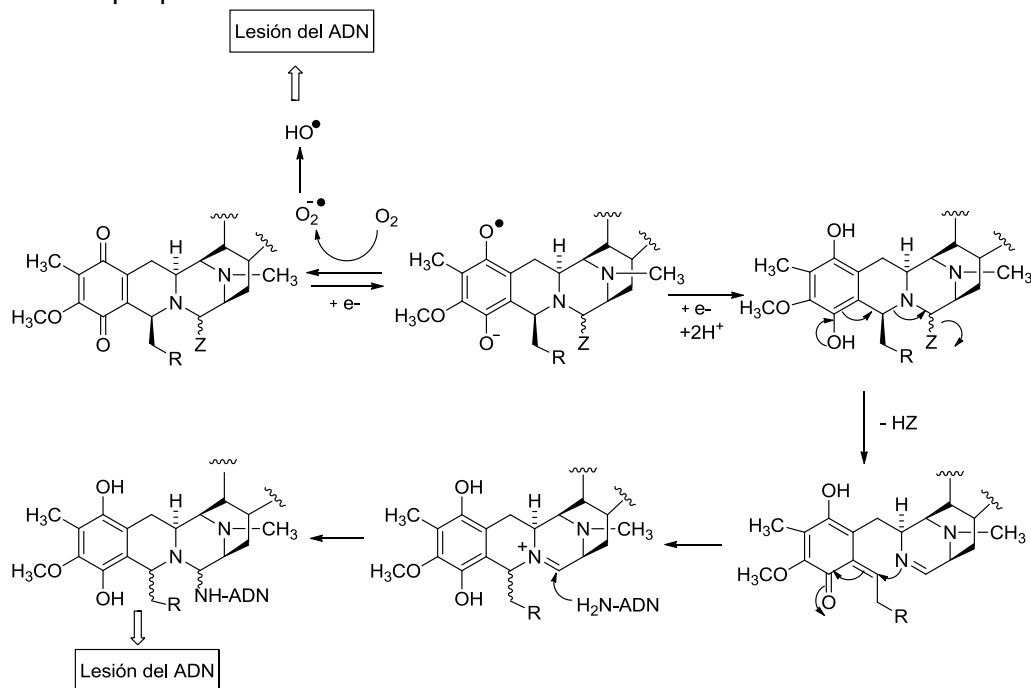


Figura 3.3

En cuanto al mecanismo de la acción antitumoral de estos alcaloides, se ha propuesto inicialmente en 1982, para el caso de las saframocinas, que tiene lugar un proceso de alquilación biorreductora en el que estaría implicado el anillo quinónico A (esquema 3.1).⁴³ Este proceso es el que debe predominar en tumores sólidos, ya que las zonas hipóxicas de éstos son los lugares más adecuados para la etapa inicial de reducción. Las formas reducidas del anillo A, formas hidroquinona, son en general más activas que las formas quinona, como se ha comprobado en algunos análogos de saframocina que presentan elevada actividad frente a sarcoma humano.⁴⁴



Esquema 3.1

En medios aerobios, se ha demostrado que la oxidación de la forma hidroquinona a la forma quinona en las saframocinas genera radicales superóxido por

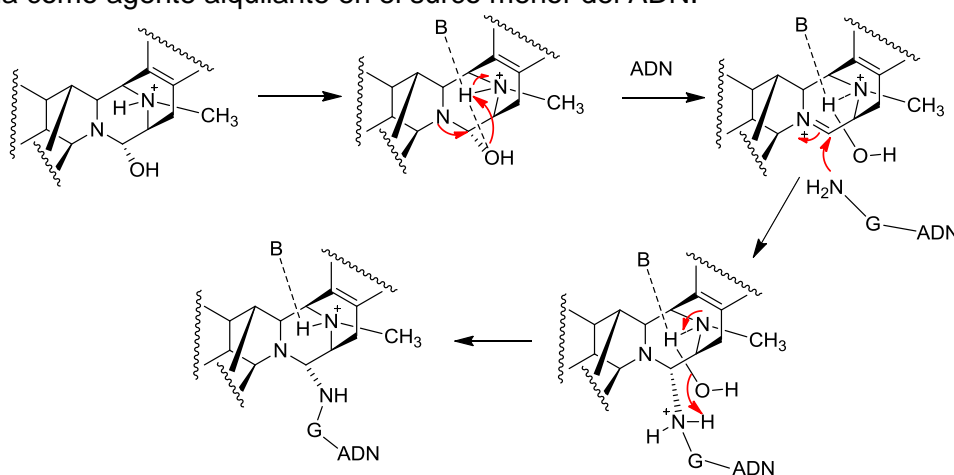
⁴³ Lown, J. W.; Joshua, A. V.; Lee, J. S., *Biochemistry* **1982**, 21, 419.

⁴⁴ Myers, A.G.; Plowright, A.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5114.

reducción del oxígeno molecular. Éste se transforma posteriormente en radical hidroxilo que lesiona al ADN.

Es de destacar que la saframicina R, con un grupo fenólico acilado, es menos tóxica sin perder actividad biológica, y que algunos análogos simplificados de saframicina portadores del fragmento simplificado ABCD como lo es la quinocarcina presentan actividad, siendo de destacar su acción *in vitro* frente a melanomas.⁴⁵

Tanto las saframincinas como las ecteinascidinas constituyen una nueva clase de agentes alquilantes del ADN, que presentan un mecanismo de acción complejo dirigido a la transcripción.⁴⁶ El sistema pentacíclico se enlaza de forma covalente y reversible al surco menor del ADN, a través de su resto carbinol-amino, al grupo 2-amino de restos de ácido 2-desoxiguanílico de determinadas secuencias ricas en tripletes 5'-purina-GC y 5'-pirimidina-CG.⁴⁷ La unión covalente reversible es de tipo aminoril, lo que exige interacciones previas adicionales entre el ADN y el alcaloide a través de las subunidades A y B de este último. La basicidad del nitrógeno metilado (anillos C) es muy importante para esta unión porque, al protonarse a pH fisiológico, impide la protonación del segundo nitrógeno piperazínico vecino al grupo saliente, participa en enlaces de hidrógeno que explican la selectividad de determinadas secuencias de bases, y cataliza la generación del ión iminio activado, indicado en el esquema 3.2, que funciona como agente alquilante en el surco menor del ADN.⁴⁸



Propuesta del mecanismo de activación catalítica de la carbinolamina en la ecteinascidina y su unión al N² de la guanina.

Esquema 3.2

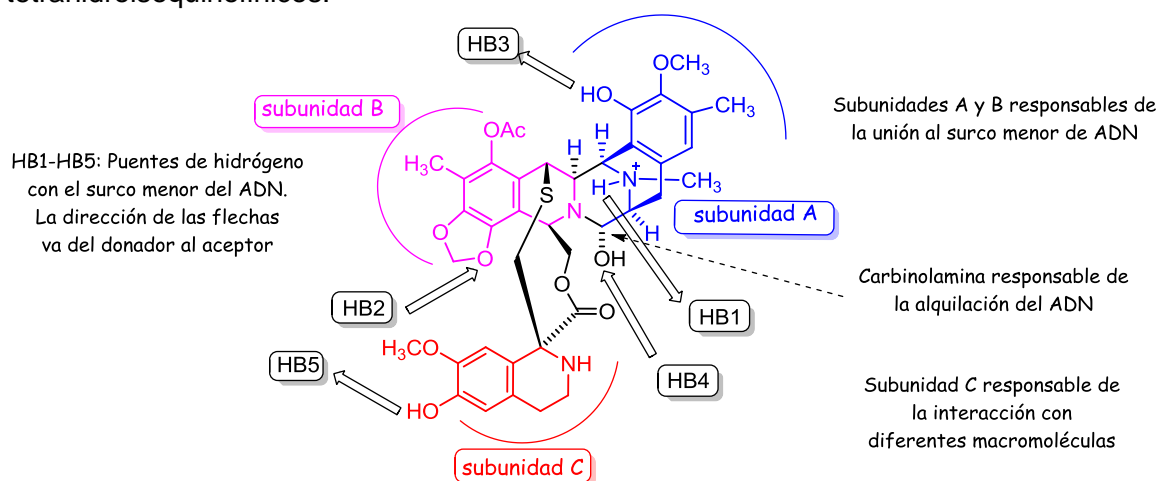
⁴⁵ M.; Morinaga, S.; Tsuchiya, R.; Sasaki, Y., *J. Pharmacobiodyn.* **1987**, *10*, 431. b) Inaba, S.; Shimoyama, M., *Cancer Res.* **1988**, *48*, 6029. c) Kanamaru, R.; Konishi, Y.; Ishioka, C.; Kakuta, H.; Sato, T.; Ishikawa, A.; Asamura, M.; Wakui, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1988**, *22*, 197. d) Plowman, J.; Dykes, D. J.; Narayanan, V. L.; Abbott, B. J.; Saito, H.; Hirata, T.; Grever, M. R., *Cancer Res.* **1995**, *55*, 862.

⁴⁶ a) Aune, G.J.; Furuta, T.; Pommier, Y. *Anticancer Drugs* **2002**, *13*, 545–555. b) Zewail-Foote, M.; Hurley, L.H. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2493–2497. c) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D.B.; Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.-I.; Popescu, N.; *et al. Nat. Med.* **2001**, *7*, 961–966.

⁴⁷ a) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485. b) D'Incalci, M.; Galmarini, C.M.; *Mol. Cancer Ther.* **2010**, *9*, 2157–2163.

⁴⁸ Seaman, F.C.; Hurley, L.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13028.

El sistema pentacíclico rígido que comprende los anillos ABCDE, que están compuestos por dos anillos fusionados de tetrahydroisoquinolina, están presentes en las saframincinas, safracinas y renieramicinas. En el caso de las ecteinascidinas, la arquitectura tridimensional es más compleja, ya que el sistema pentacíclico de estructura esencialmente plana, estará perpendicular a la subunidad C, constituida por una tetrahydroisoquinolina o tetrahydro- β -carbolina (trabectedina, lurbinedina) que está unida al sistema pentacíclico por una macrolactona de 10 eslabones (Figuras 3.2 y 3.4). La unión covalente reversible de las ecteinascidinas con el ADN induce una deformación adicional en el ADN, dilatándose y torciéndose el surco menor hacia el surco mayor. De esta forma la subunidad C puede interactuar con proteínas nucleares, lo que justifica la existencia de mecanismos citotóxicos adicionales,⁴⁹ que explican su mayor actividad antitumoral respecto a los otros alcaloides tetrahydroisoquinolínicos.



Ecteinascidina-743 (Trabectedina) y su interacción con sus dianas

Figura 3.4

Entre ellos destaca la inhibición de mecanismos de reparación de ADN por nucleasas TC-NER (Transcription-Coupled Nucleotide-Excision Repair)⁵⁰ y su interferencia en la unión del factor de transcripción NF-Y a otros cofactores.⁵¹ En ausencia de Et-743, la TC-NER reconoce y repara las lesiones de las hebras de ADN eliminando el segmento dañado y reponiéndolo usando la hebra intacta como patrón. En presencia de Et-743, la TC-NER es captada por el ADN en un intento de reparar la

⁴⁹ a) Soares, D.G.; Larsen, A.K.; Escargueil, A.E. *Drug Discov. Today: Dis. Models* **2012**, 9, e59–e67. b) Aune, G.J.; Furuta, T.; Pommier, Y. *Anticancer Drugs* **2002**, 13, 545–555. c) D'Incalci, M.; Badri, N.; Galmarini, C.M.; Allavena, P. *British Journal of Cancer* **2014**, 111, 646–650.

⁵⁰ a) Zewail-Foote, M.; Hurley, L.H. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2493–2497. b) Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Zimonjic, D.B.; Nakayama, K.; Emmert, S.; Ueda, T.; Urasaki, Y.; Kanzaki, A.; Akiyama, S.-I.; Popescu, N.; et al. *Nat. Med.* **2001**, 7, 961–966. c) Zewail-Foote, M.; Li, V.; Kohn, H.; Bearass, D.; Guzmán, M.; Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, 135, 1.

⁵¹ Takebayashi, Y.; Pourquier, P.; Yoshida, A.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, 96, 7196.

lesión, pero se queda bloqueada formando fuertes complejos tóxicos que llevan a doble rotura de ADN y a la muerte celular. A diferencia de otros agentes que interactúan con el ADN, que requieren deficiencia de TC-NER para su eficacia, la trabectedina necesita de un sistema NER eficaz para ejercer su toxicidad. Por otra parte, la recombinación homóloga es capaz de reconocer las lesiones causadas por la trabectedina y repararlos, pero como el general de los tumores son deficientes en recombinación homóloga, serán más sensibles al ET-743.⁵²

Adicionalmente se ha descrito la inhibición de varios genes, incluyendo *MDR1*,⁵³ así como su capacidad de distorsionar la red de microtúbulos por un mecanismo diferente al del paclitaxel.⁵⁴ En el caso de la supresión de la expresión de glicoproteína-P, la trabectedina parece ser capaz de alquilar secuencias ricas en tripletes-GC del promotor *MDR1*. Este descubrimiento permite sugerir que se la podría combinar con otros antitumorales en modelos resistentes a tratamientos convencionales.⁵⁵

Todos estos estudios indican que la interacción de Et-743 con la célula tumoral es sumamente compleja, y que aún queda mucho por descubrir sobre sus procesos bioquímicos y celulares.

La parecida acción antitumoral que se observa entre trabectedina y lurbinectdina y sus análogos más sencillos ftalascidina y zalypsis se atribuye al hecho de que la cadena lateral de estos últimos compuestos adopta una conformación superponible con los anillos de la subunidad C de trabectedina y lurbinectdina.

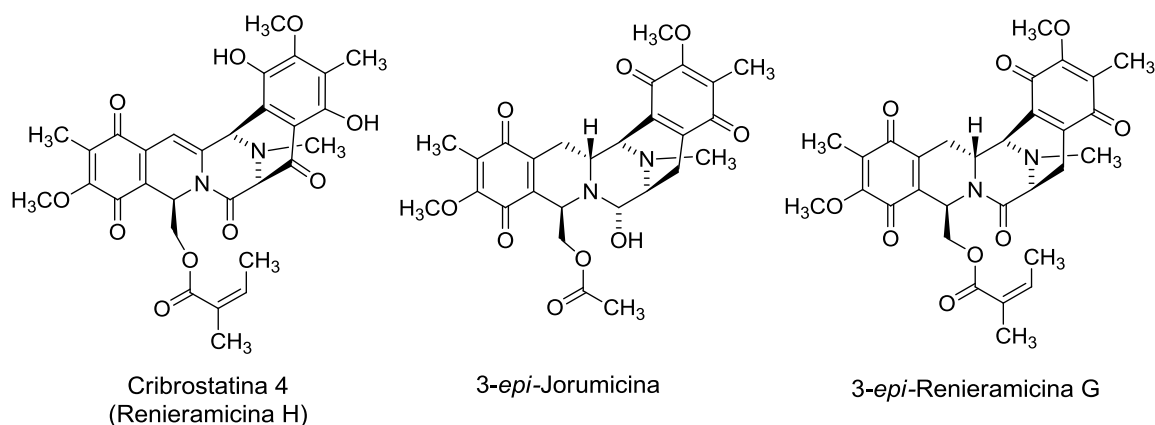


Figura 3.5

⁵² a) Soares, D.G.; Escargueil, A.E.; Poindessous, V.; Sarasin, A.; de Gramont, A.; Bonatto, D.; Henriques, J.A.; Larsen, A.K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2007**, *104*, 13062–13067. b) Tavecchio, M.; Simone, M.; Erba, E.; Chiolo, I.; Liberi, G.; Foiani, M.; D'Incalci, M.; Damia, G. *Eur. J. Cancer*, **2008**, *44*, 609–618.

⁵³ a) Jin, S.; Gorfajn, B.; Faircloth, G.; Scotto, K. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775. b) Minuzzo, M.; Marchini, S.; Broggin, M.; Faircloth, G.; D'Incalci, M.; Mantovani, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6780. c) Marco, E.; García-Nieto, R.; Mendieta, J.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 871.

⁵⁴ García-Rocha, M.; García-Grávalos, M. D.; Ávila, J. *Br. J. Cancer* **1996**, *73*, 875.

⁵⁵ Kanzaki, A.; Takebayashi, Y.; Ren, X.Q.; Miyashita, H.; Mori, S.; Akiyama S.; Pommier, Y. *Mol. Cancer Ther.*, **2002**, *1*, 1327–1334.

Es interesante destacar que no todos los alcaloides de este grupo parecen actuar de la misma forma. La cribostatina 4 y sus derivados de síntesis,⁵⁶ de buena actividad antitumoral, presentan una insaturación en el anillo B y un carbonilo en el anillo C, donde debería generarse el ion iminio (figura 3.5). Probablemente estemos aquí ante un proceso de bioactivación reductora, o ante un mecanismo diferente, que implique un ataque directo de grupos nucleófilos de biomoléculas al sistema conjugado de este alcaloide.

Finalmente cabe mencionar que determinados epímeros de estos alcaloides como la 3-*epi*-joromicina y 3-*epi*-renieramicina G también presentan una significativa citotoxicidad.⁵⁷

⁵⁶ Chan, Y-A.; Sun, T-H.; Chiang, M.Y.; Lu, P-Y.; Huang, Y-T.; Liang, L-Ch.; Ong, Ch.W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8781-8787.

⁵⁷ Lane, J.W.; Chen, Y.; Williams, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684-12690.

3.2 Aproximaciones a la síntesis del esqueleto pentacíclico de alcaloides derivados de tetrahidroisoquinolina.

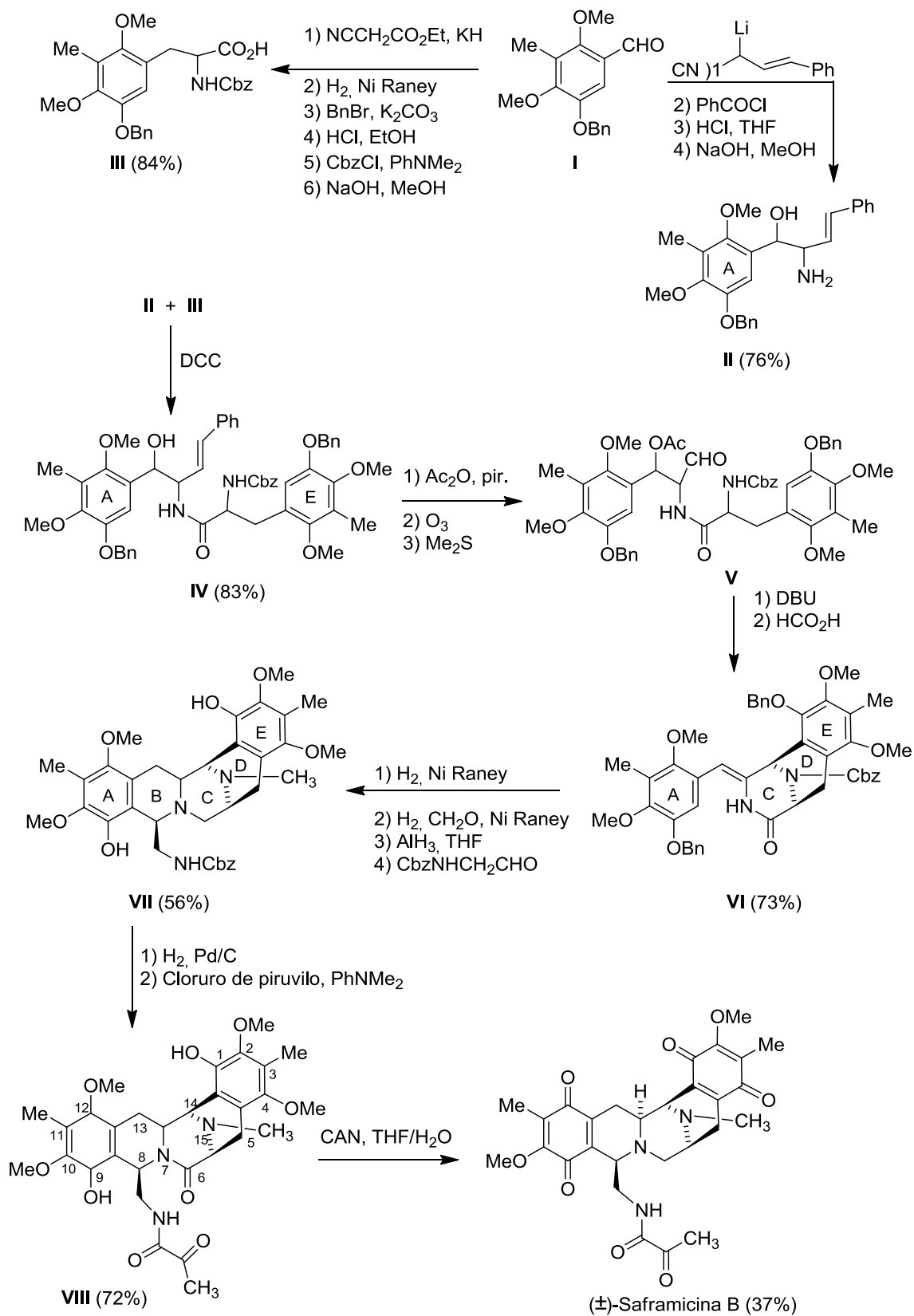
Hay un buen número síntesis totales de los productos naturales mencionados,⁵⁸ pero todavía no hay datos suficientes para establecer patrones de relación estructura-actividad antitumoral. Por eso, es interesante obtener análogos con vistas a un estudio biológico sistemático, así como desarrollar estrategias de síntesis sencillas para distintas porciones de su estructura. A continuación nos referiremos a las síntesis más importantes de saframicinas de las que se disponía al inicio de este trabajo.

3.2.1.- Síntesis totales de saframicinas.

La primera síntesis total de la familia de las saframicinas fue la de (\pm)-saframicina B, que fue desarrollada por el grupo de Fukuyama en 1982 partiendo del aldehído aromático **I** que contiene el anillo A.⁵⁹ Éste origina **II** por tratamiento con el litioderivado de isocianuro de cinamilo, esterificación del alcohol bencílico así originado con cloruro de benzoílo, hidratación del isocianuro e hidrólisis de la formamida para dar la amina primaria. El derivado **III** (que contiene el anillo E) se prepara en 6 pasos a través de un isocianuro α,β -insaturado, reducción, protección e hidrólisis. Como puede verse en el Esquema 2, una vez obtenida la amida por acoplamiento de **II** y **III**, se elimina acetato para dar una mezcla de olefinas diastereoisómeras que se transforma por ozonólisis reductora en **V**. A continuación se forman los anillos C y D. Primero se adiciona el grupo CbzNH al grupo aldehído formándose el ciclo C, y posteriormente se forma un catión iminio con ácido fórmico. Éste es el grupo electrófilo que por sustitución aromática intramolecular sobre el anillo E forma el anillo D. Tras la desprotección del grupo *N*-Cbz y la *N*-metilación, la reducción del grupo carbonilo de **VI** a grupo metileno conduce a una amina que, a través de una reacción tipo Pictet-Spengler, da el sistema pentacíclico **VII**. Éste se manipula finalmente para originar el producto natural racémico (Esquema 3.3).

⁵⁸ a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669. b) Siengalewicz, P.; Rinner, U.; Mulzer, J. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2676-2690. c) Cuevas, C.; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 322-337. d) Avendaño, C.; de la Cuesta, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9722-9734.

⁵⁹ Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957.



Esquema 3.3

En 1987 el grupo de Kubo obtuvo el mismo compuesto partiendo del aldehído aromático

I' (Esquema 3.4).⁶⁰ Éste se condensó con la *N,N'*-diacetilpiperazinadiona **IX**, seguido de hidrogenación catalítica y una segunda condensación aldólica para dar **X**, cuyo grupo NH se protegió como *N*-bencil derivado. Se eliminó el grupo *N*-acetilo y se sustituyó por isopropoxycarbonilo para dar **XI**. Esta transformación permite la reducción quimioselectiva del carbonilo contiguo para generar un catión aciliminio intermedio, que origina el anillo D por sustitución aromática electrófila. Esta ciclación lleva consigo la isomerización del doble enlace exocíclico de la configuración *Z* a la *E*.

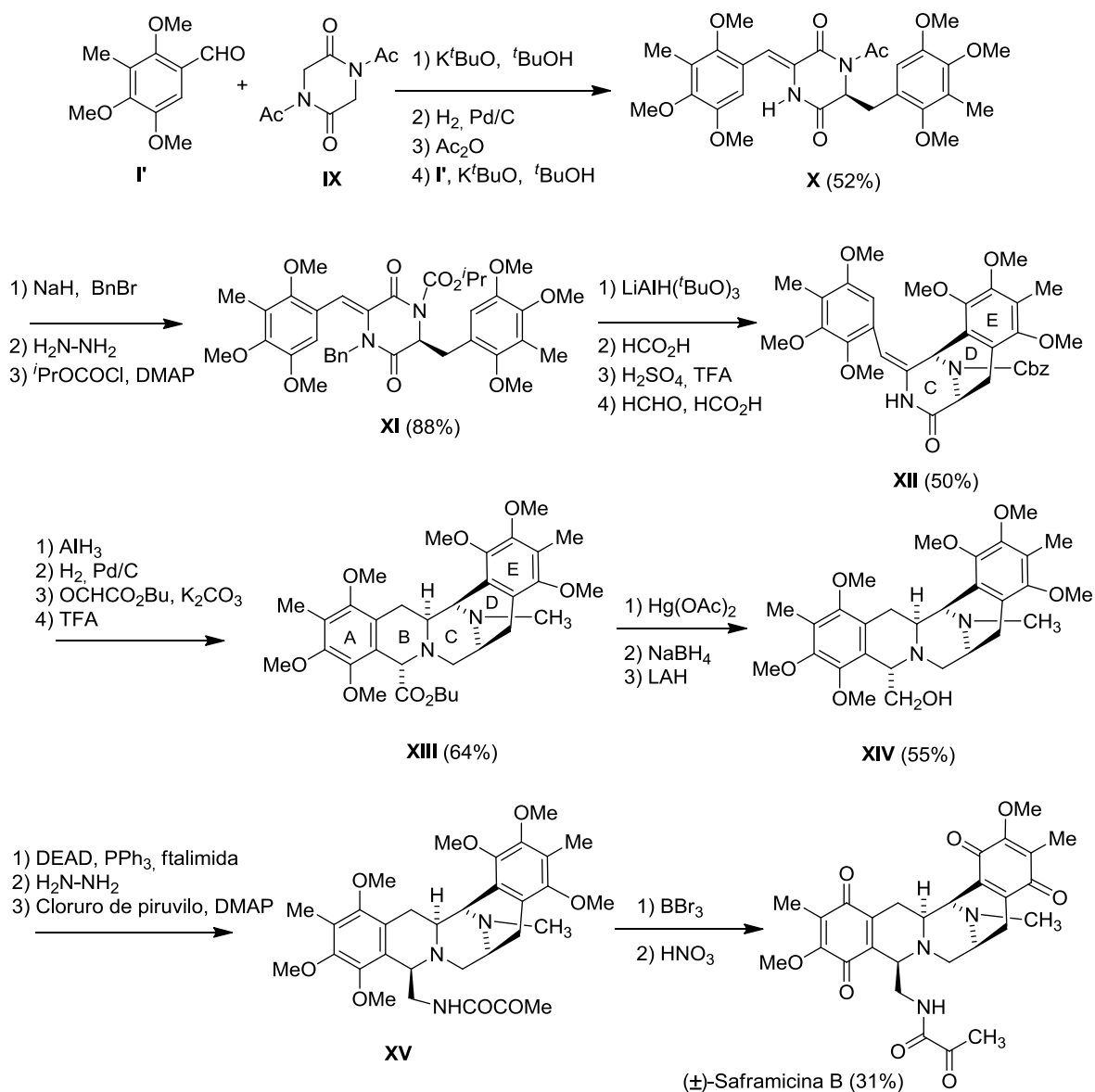
La posterior *N*-metilación por formilación reductora da **XII**, que por reducción del grupo carbonilo restante a metileno seguida de reducción catalítica del doble enlace exocíclico y reacción tipo Pictet-Spengler, da **XIII**. A pesar de la similitud de esta última reacción con el que conduce a **VII** en el Esquema 3.4, el uso de glioxalato de butilo en vez de *N*-Cbz-glicinaldehído origina el anillo B con una relación *trans* entre los hidrógenos H-8 y H-13a.

La epimerización del estereocentro C-8 a fin de lograr la estereoquímica *cis* del producto natural, se realizó por oxidación de **XIII** con acetato mercúrico para dar un catión iminio, que se redujo con borohidruro sódico por la cara α . El alcohol primario **XIV** se origina en la reducción posterior del grupo éster con hidruro de litio y aluminio. Su aminación *vía* Mitsunobu, seguida de desprotección y *N*-acilación con cloruro de piruvilo da **XV**, que se transforma en el compuesto natural por desprotección a hidroquinona y oxidación a quinona. La amina derivada de **XIV** permite su resolución por acilación con Cbz-(L)-alanina, ya que las dos amidas diastereoisómeras pueden separarse.

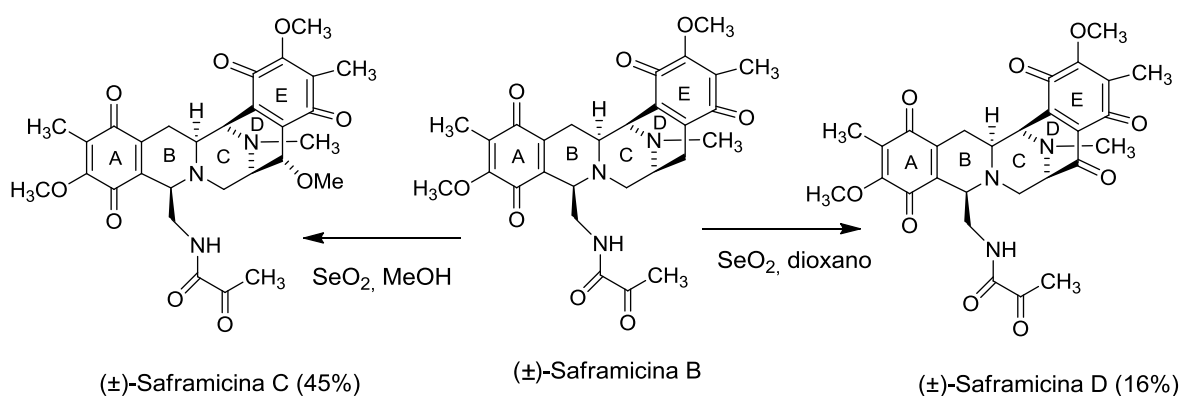
También fue Kubo quien transformó la saframicina B racémica en (\pm)-saframincinas C y D por oxidación de aquélla con dióxido de selenio (Esquema 3.5). De forma semejante, pueden oxidarse otras saframincinas.

Puede apreciarse que en ambas rutas el anillo B se origina en los estadios finales del proceso por reacciones Pictet-Spengler entre un aldehído (CbzNHCH₂CHO ó OCHCO₂Bu) y un 3-arilmetil-3,9-metiliminobenzo[*d*]octazocina. Su principal diferencia reside en el grado de oxidación del anillo de piperazina antes de formarse el anillo D (imina o amida, respectivamente). Por ello, en el procedimiento de Kubo se precisa la reducción parcial del grupo lactama activado en el anillo de piperazina-2,5-diona para dar un electrófilo y posteriormente la sustitución aromática intramolecular.

⁶⁰ a) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2158-2161. b) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2525.



Esquema 3.4



Esquema 3.5

El grupo de Fukuyama obtuvo en 1990 por primera vez (\pm)-saframicina A, según se refleja en el Esquema 3.6.⁶¹ Puede verse que las primeras etapas son más semejantes a la estrategia de Kubo anteriormente mencionada que a la inicial del grupo, ya que **XVIII** sólo se diferencia de **XI** en que dos grupos metoxilo son aquí OBn y OTBS.

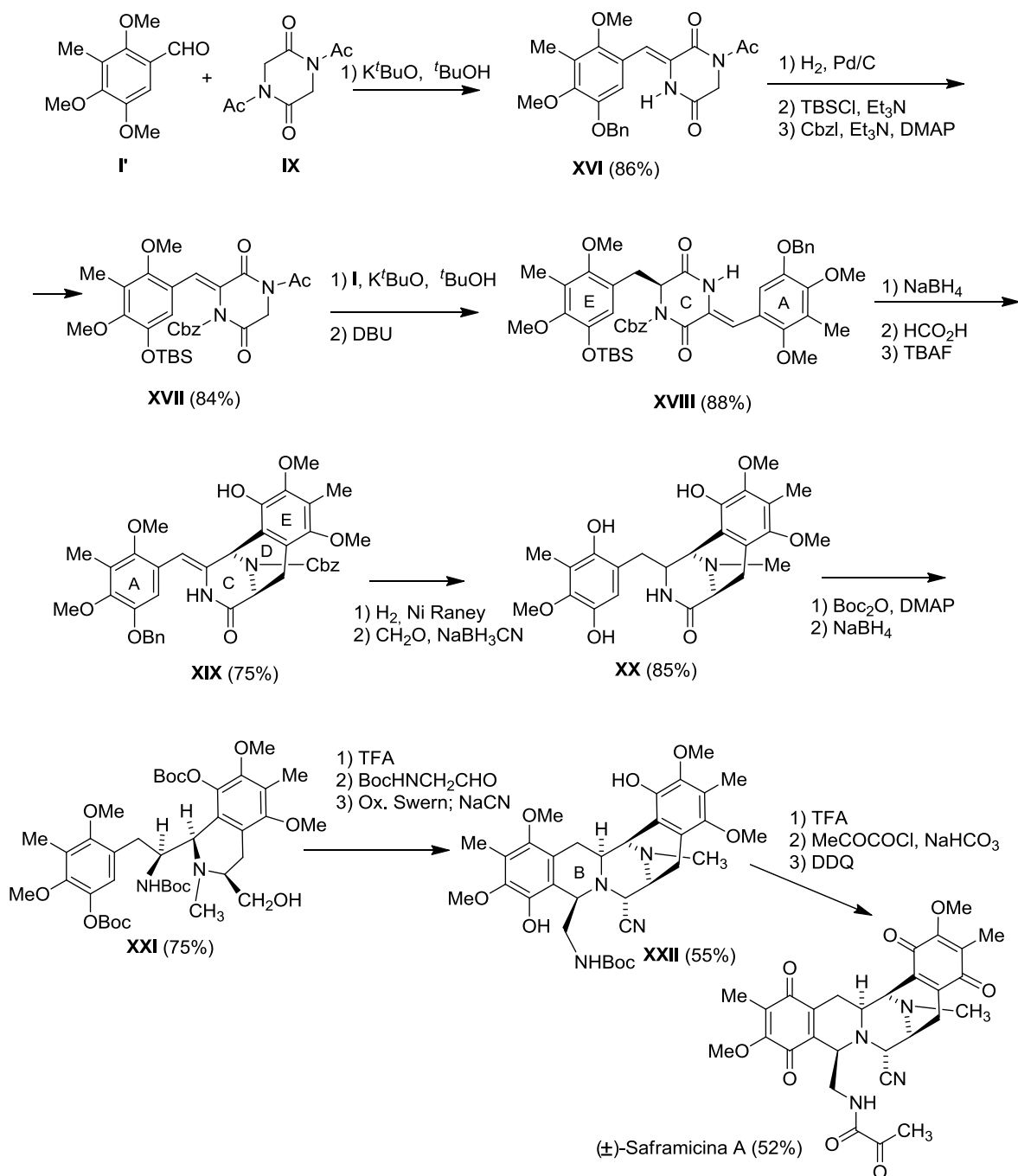
La condensación aldólica del aldehído **I** y de la *N,N'*-diacetilpiperazinadiona **IX** da **XVI**, que se transforma en **XVII** por hidrogenación catalítica e introducción de los grupos protectores adecuados. Una segunda condensación aldólica origina **XVIII**, que cicla tras reducción parcial de un grupo carbonilo y tratamiento ácido posterior a **XIX**. Éste se transforma en **XX** por hidrogenación del doble enlace exocíclico y *N*-metilación reductora.

El proceso difiere a partir de este momento, ya que se abre el anillo C previa activación del carbonilo de lactama y reducción parcial. El compuesto **XXI** así formado se desprotege y forma el anillo B cuando se somete a una ciclación Pictet-Spengler con *N*-Boc-glicinal. La oxidación de Swern del grupo hidroximetilo permite la condensación del aldehído así originado con el grupo NH del anillo de tetrahydroisoquinolina para formar de nuevo el anillo C, que adiciona cianuro por la cara α de la función imina dando **XXII**. Este compuesto se transforma en el saframicina A por manipulación de algunos grupos funcionales.

Myers publicó en 1999 la primera síntesis asimétrica de (-)-saframicina A partiendo de la *N*-glicilpseudofedrina **XXIII** (Esquema 3.7).⁶² Ésta se alquila diastereoselectivamente para dar **XXIV**, que origina **XXV** por eliminación reductora del auxiliar quiral un aminoalcohol cuyo grupo amina se protege, oxidándose posteriormente el alcohol a aldehído. Éste se transforma primero en cianhidrina, que con morfolina da el aminonitrilo que va a funcionar como aldehído enmascarado, y a continuación se desprotege en dos pasos para dar la fenetilamina **XXVI**. Ésta y el aldehído **XXV** dan la tetrahydroisoquinolina **XXVII** (que contiene los ciclos D y E) en una reacción Pictet-Spengler.

⁶¹ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712.

⁶² a) Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828. b) Myers, A. G.; Schnider, P., Kwon, S., Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3222. c) Myers, A. G.; Kung, D. W., Zhong, B., Movassaghi, M., Kwon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8401.

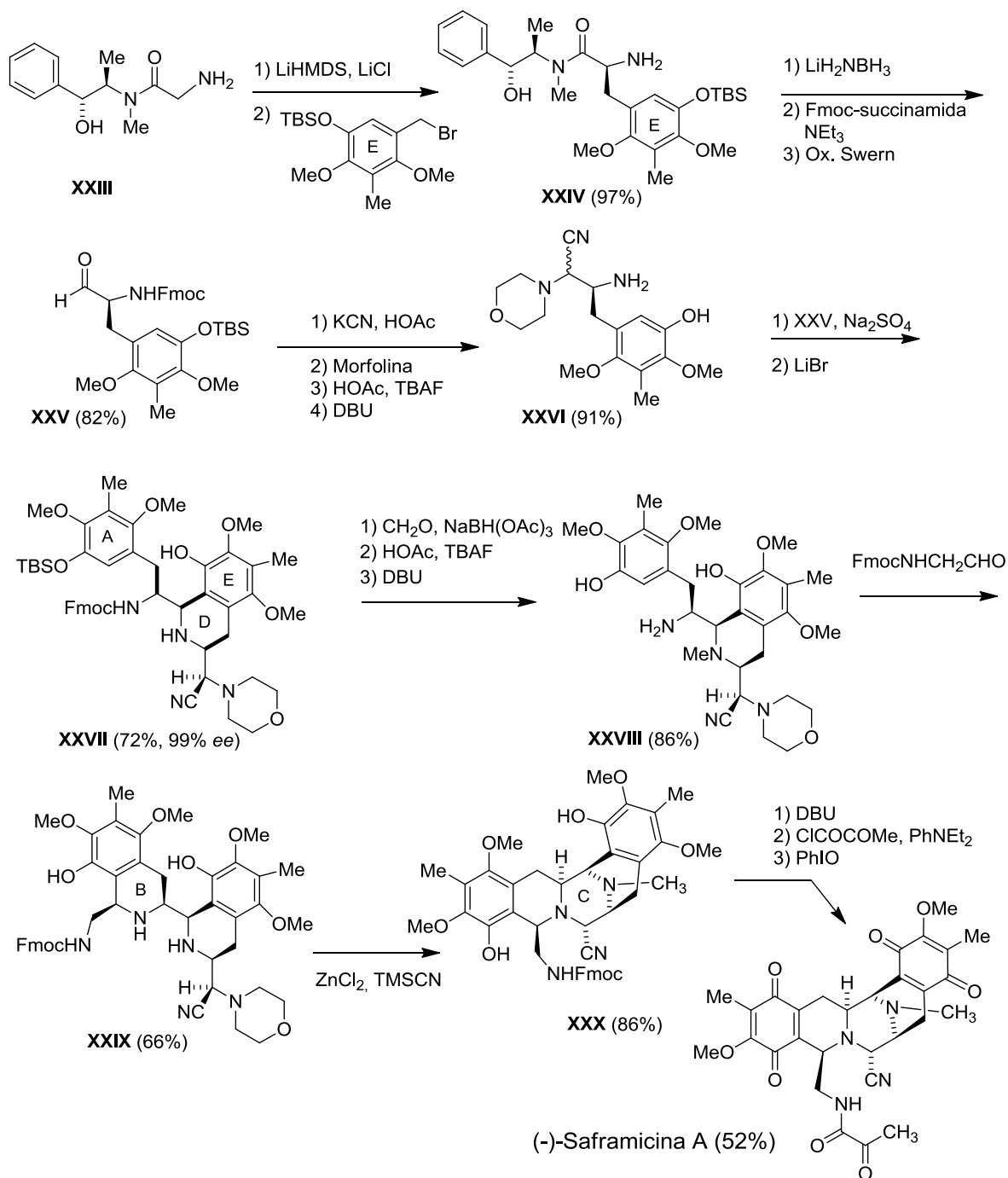


Esquema 3.6

La formilación reductora de este producto seguida de desprotección da **XXVIII**, que con *N*-Fmocglicinal da **XXIX** a través de otra reacción de Pictet-Spengler. Finalmente, el cloruro de zinc promueve la formación de un catión iminio y su ciclación al pentaciclo **XXX**, que por desprotección, *N*-acilación y oxidación con iodosobenceno da (-)-saframicina A.

Obsérvese cómo el precursor **XXIX** contiene los anillos A, B, D y C y que el anillo de piperidina C se forma en los últimos estadios del proceso de forma análoga a la seguida

por Fukuyama en el Esquema 3.6, solo que aquí el grupo aldehído está enmascarado como α -morfolinonitrilo.



Esquema 3.7

También en 1999 Corey publicó otra síntesis asimétrica de (-)-saframicina A que se resume en el Esquema 3.8, en la que se llega al compuesto pentacíclico **XXXVII** que es muy semejante al que utilizó previamente en la síntesis de la ecteinascidina A).⁶³ La asimetría no se introduce como en el método anterior utilizando un auxiliar quirral, sino por hidrogenación asimétrica del 2-acetamido-3-irilacrilato **XXXII**.

Ésta es la primera estrategia en la que el anillo B se forma en primer lugar para dar una tetrahidroisoquinolina que posee un ciclo adicional de lactona (ver el compuesto **XXXIII**).

La adición del grupo amina de esta tetrahidroisoquinolina al aldehído **XXXIV** da un aminoalcohol que se atrapa con cianuro dando **XXXV**. Posteriormente, la reducción de la lactona da un lactol que en medio ácido (CH₃SO₃H) origina un catión oxonio que se atrapa como aminocetal y éste, por protonación en el oxígeno produce la apertura del ciclo para dar la cadena de hidroximetilo y un catión aciliminio que se atrapa a su vez por el anillo bencénico. De esta forma se produce **XXXVI** y después **XXXVII**.

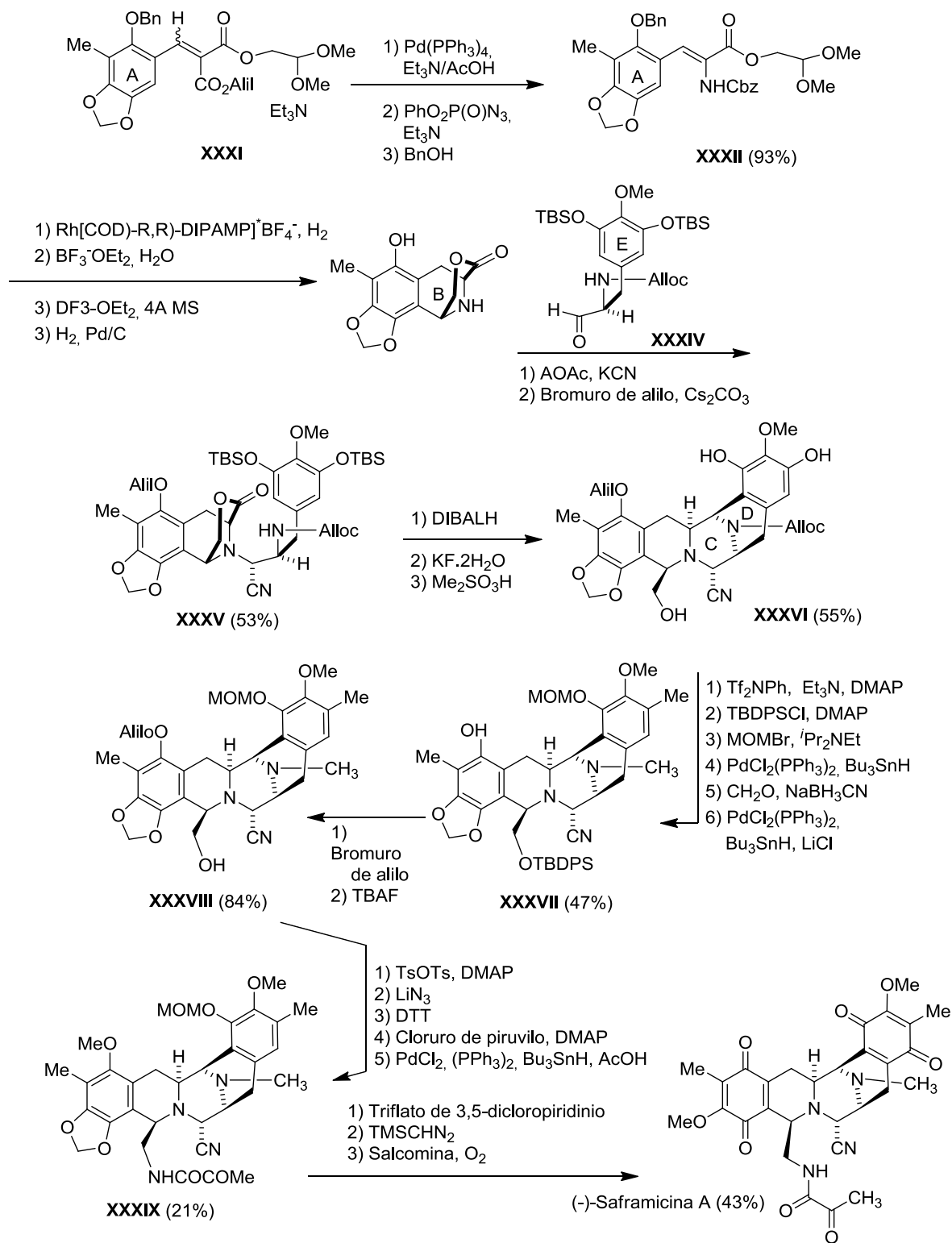
Este proceso de 13 pasos y un rendimiento total de 11% se transformó un año más tarde en uno de 6 pasos con Rto = 57%.⁶⁴ La principal diferencia respecto al anterior consiste en que la condensación entre **XXXIII** y el aldehído **XXXIV** se sustituye por la acilación de **XXXIII** con el ácido derivado de **XXXIV**, lo que conduce a intermedios de tipo *N*-acilisoquinolínicos cuyo grupo carbonilo se transforma en los últimos pasos en un grupo cianometilo.

El sistema tricíclico de iminobenzozazina, que forman los anillos C,D,E de las saframicinas en su forma hidroquinónica, se sintetizó por primera vez en 1982 a partir del derivado de tirosina **XL** que se transformó en la amida **XLI** previa activación del grupo carboxilo.⁶⁵ Esta amida, por una doble ciclación en TFA, dio **XLII**, que tras hidrólisis, *N*-metilación y reducción a **XLIII**, seguida de intercambio de OH por CN, originó **XLIV** y el producto parcialmente desmetilado **XLV** (Esquema 3.9).

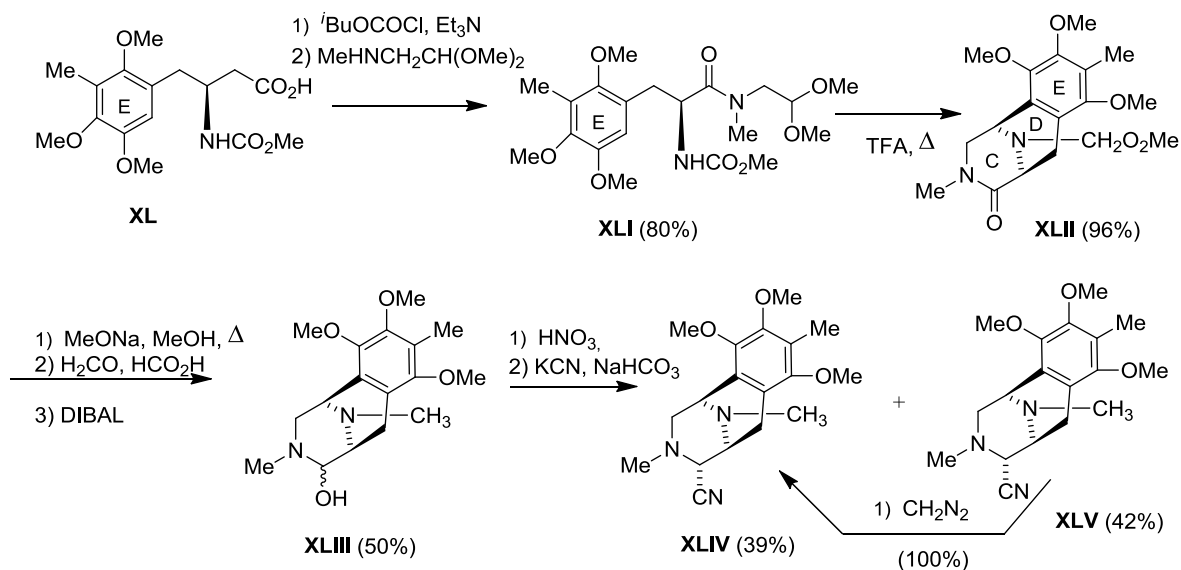
⁶³ : a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203. b) Martínez, E. J.; Corey, E. J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 75.

⁶⁴ Martínez, E. J.; Corey, E. J., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993-996.

⁶⁵ a) Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles*, **1982**, *17*, 191. b) Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles*, **1982**, *23*, 3639.

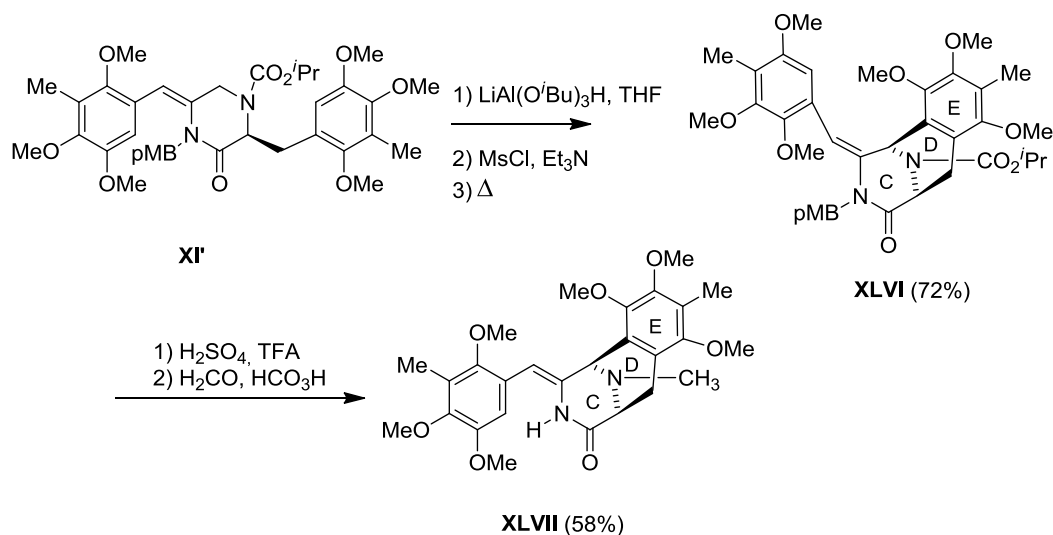


Esquema 3.8



Esquema 3.9

En 1989 Kubo utilizó el derivado de piperazinadiona **XI'**, un análogo del compuesto **XI** del Esquema 3 con un grupo *N*-*p*MB en vez de *N*-*Bn*, para preparar el sistema tricíclico más semejante a saframincinas **XLVII** (Esquema 3.10).⁶⁶ También aquí, la ciclación lleva consigo la isomerización del doble enlace exocíclico de la configuración *Z* a la *E*, pero la desprotección en medio ácido de los grupos *p*-metoxibencilo e isopropiloxicarbonilo, previa a la formilación reductora del grupo NH, revierte el doble enlace a la configuración *Z* en **XLVII**.

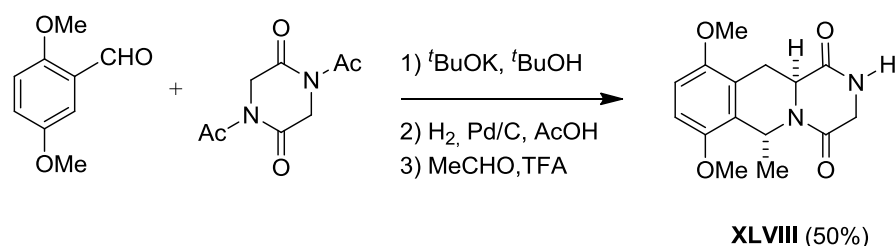


Esquema 3.10

⁶⁶ Saito, N.; Yamauchi, R.; Nishioka, H.; Ida, S.; Kubo, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5391.

3.2.2.- Síntesis de distintos fragmentos de la estructura de las saframincinas.

En 1990 se utilizó por primera vez una reacción tipo Pictet-Spengler sobre *N,N'*-diacetilpiperazina-2,5-diona para sintetizar el sistema tricíclico de pirazinoisoquinolina **XLVIII** que contiene los anillos A, B y C de las saframincinas pero sólo se estudió la reacción con acetaldehído. Los rendimientos fueron moderados y la configuración de los átomos de hidrógeno H-6 y H-11a *trans*, contraria a la deseada (Esquema 3.11).⁶⁷



Esquema 3.11

Shawe y Liebeskind obtuvieron en 1991 el compuesto tricíclico **LI** partiendo de **XLIX**, que es producido en una doble condensación aldólica de *N,N'*-diacetilpiperazina-2,5-diona (**IX**). La hidrogenación, *N*-bencilación, reducción parcial y ciclación en TFA de **XLIX** proporcionó **LI**. Sin embargo, la estereoquímica de este producto, que contiene los ciclos C, D y E, demuestra que la ciclación lleva aparejada la isomerización del centro C-6 del anillo de piperazinona, dando una configuración opuesta a la de las saframincinas que no pudo epimerizarse (Esquema 3.12).⁶⁸

En 1992 Kubo preparó los dos diastereoisómeros del sistema tricíclico **XLVIII'** por aminación reductora del aldehído **I** con la amina quiral indicada, seguida de *N*-acilación intramolecular, acilación de Friedel-Carfts, y reducción del carbonilo. La reducción posterior de la función amida da una carbinolamina que se captura con cianuro sódico. Finalmente, se obtiene la forma quinónica por oxidación (Esquema 3.13a).⁶⁹

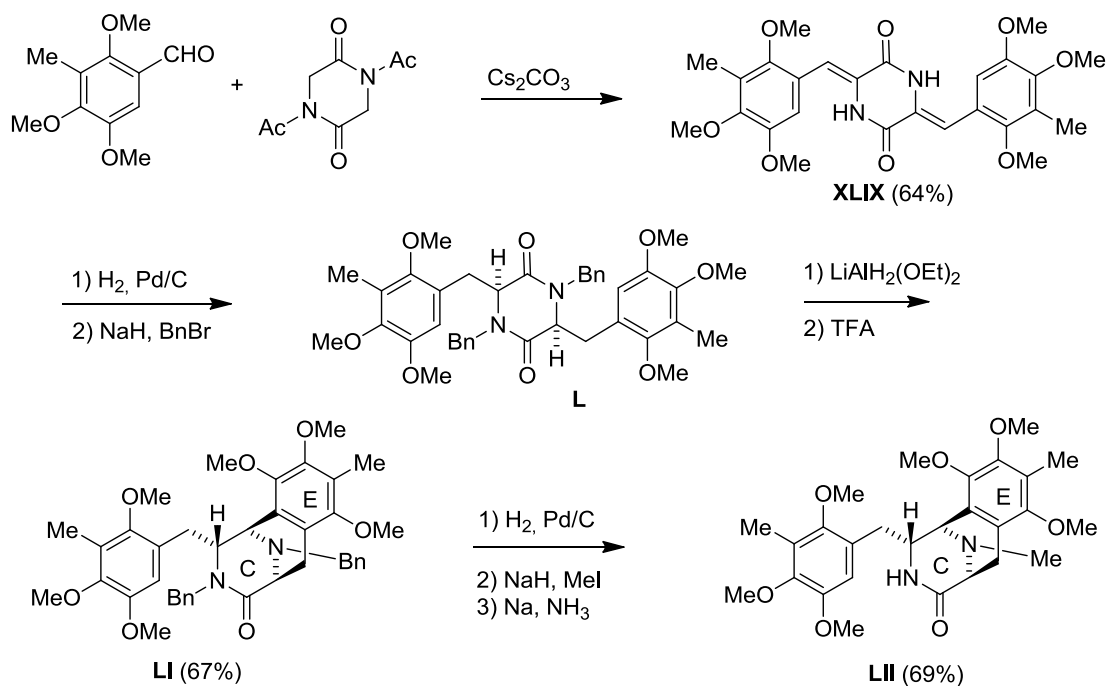
El mismo grupo de Kubo inició en 1997 los estudios de una síntesis asimétrica, modificando la estrategia mostrada en el Esquema 3.4, utilizando la condensación aldólica con una *N,N'*-diacetilpiperazina quiral derivada de glicina y L-alanina (Esquema 3.13b). Desafortunadamente, la ciclación en medio ácido del catión iminio derivado del compuesto **LIII** (estudiada en su forma racémica) no fue muy diastereoselectiva.⁷⁰

⁶⁷ Ong, C. W.; Lee, H. C. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 773.

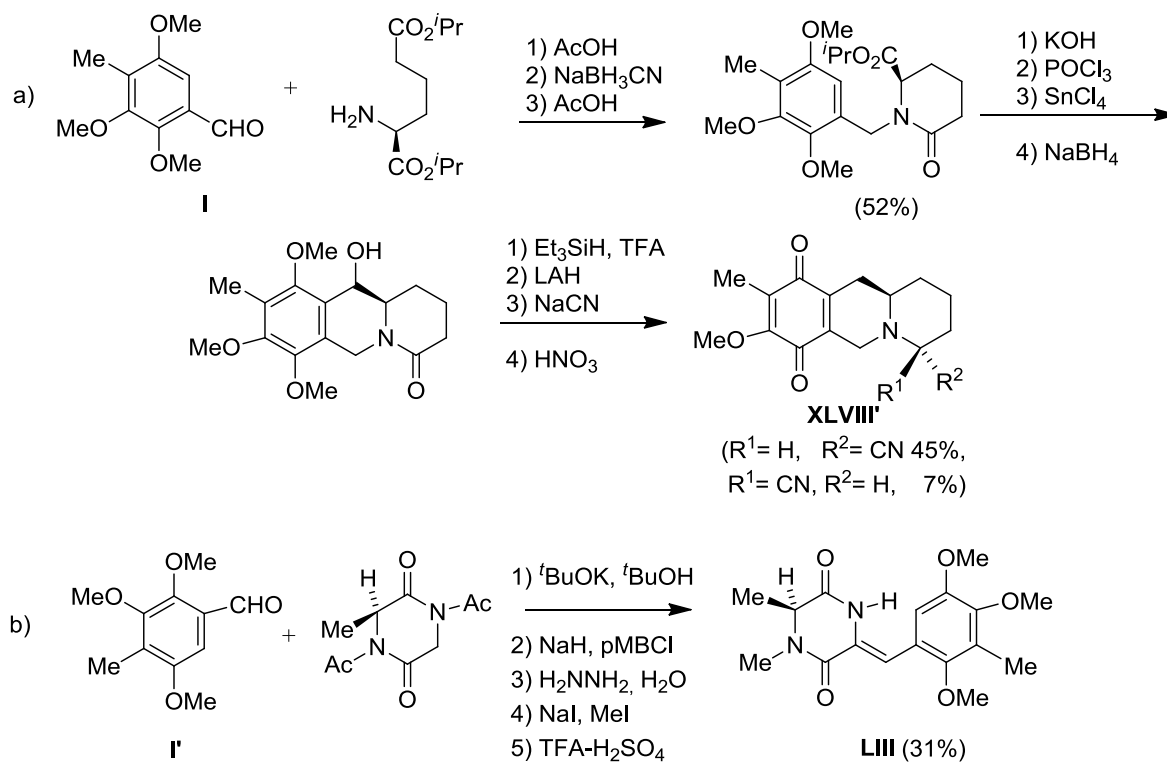
⁶⁸ Shawe, T. T.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5643.

⁶⁹ Kubo, A.; Nakai, T.; Koizumi, Y.; Kitahara, Y.; Saito, N.; Mikami, Y.; Yazawa, K. Uno, J. *Heterocycles*, **1992**, *34*, 1201.

⁷⁰ Saito, N.; Tanitsu, M.; Betsui, T.; Suzuki, R.; Kubo, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1120-1129.



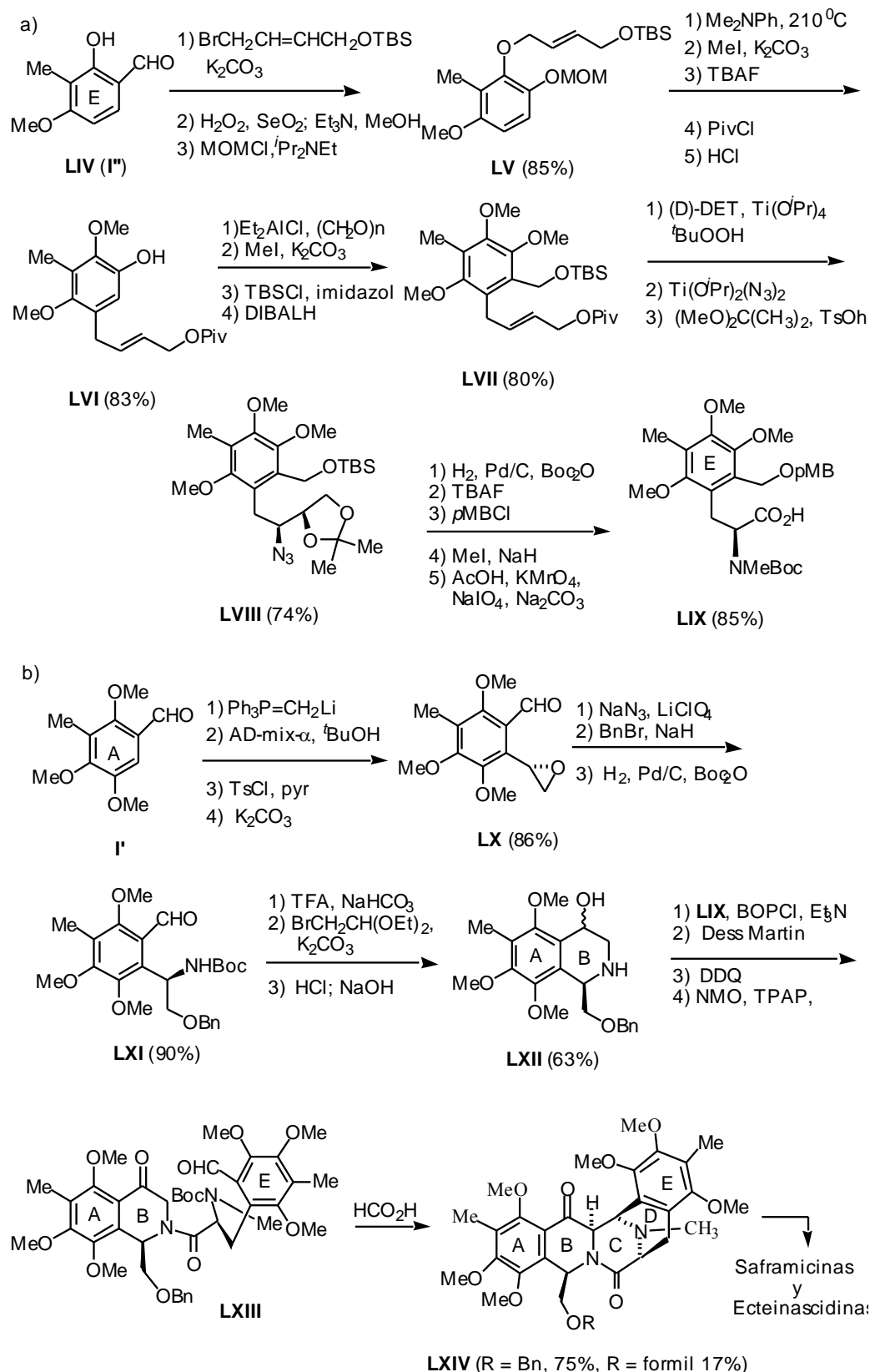
Esquema 3.12



Esquema 3.13

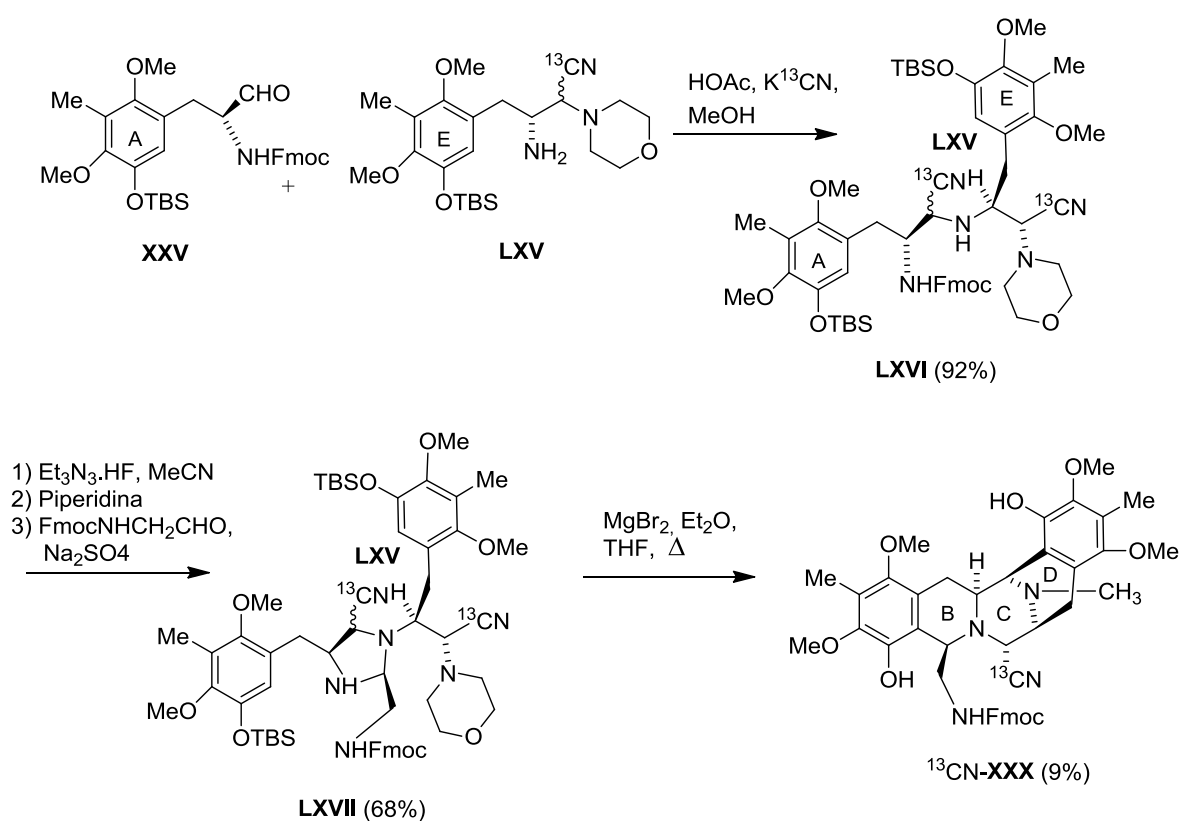
Danishefsky desarrolló en el año 2000 una ruta convergente que permite obtener el compuesto **LXIV**, y a partir de él saframincinas o ecteinascidinas. En ella se realiza una ciclación de Mannich que hasta ese momento no se había utilizado con este propósito.⁷¹ En primer lugar (Esquema 3.14a), el grupo fenólico del aldehído **LIV**, que va a ser el anillo *E*, se alquila y el grupo aldehído, por oxidación de Bayer-Villiger, origina un fenol que se protege para dar **LV**. Una trasposición de Claisen por calentamiento a 210°C, seguida de la manipulación de grupos funcionales origina **LVI**. Su hidroximetilación y manipulación de grupos da **LVII**, que por epoxidación asimétrica de Sharpless, apertura del epóxido con azida, y protección del diol, da **LVIII**. Se reduce la azida, se forma el correspondiente carbamato, se metila el nitrógeno, se rompe el éter de sililo y se forma el de bencilo, se rompe oxidativamente el diol, y se origina el *N*-Boc-aminoácido **LIX**. En esta estrategia, el anillo *A* se sintetizó por olefinación del aldehído **I'**, dihidroxilación asimétrica de Sharpless, tosilación y ciclación en medio básico, apertura del epóxido asimétrico **LX** con azida, reducción y protección para dar **LVI**. La eliminación del grupo *N*-Boc y la *N*-alquilación con el dietilacetal del bromoacetaldehído, seguidas de tratamiento ácido dio **LXII**, que se acopló con **LIX** usando BOPCI. Una serie de oxidaciones dieron **LXIII**, y el grupo amina formado en la desprotección del grupo *N*-Boc con ácido fórmico se adiciona al aldehído aromático y el hemiaminal intermedio por protonación se deshidrata para dar un catión iminio que es atrapado por el anillo *B* (alquilación en α de una cetona) para dar **LXIV** (Esquema 3.14b).

⁷¹ a) Zhou, B.; Edmonson, S.; Padron, J.; Danishefski, S. J.: *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2039. b) Zhou, B.; Guo, J.; Danishefski, S. J.: *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2043.



Esquema 3.14

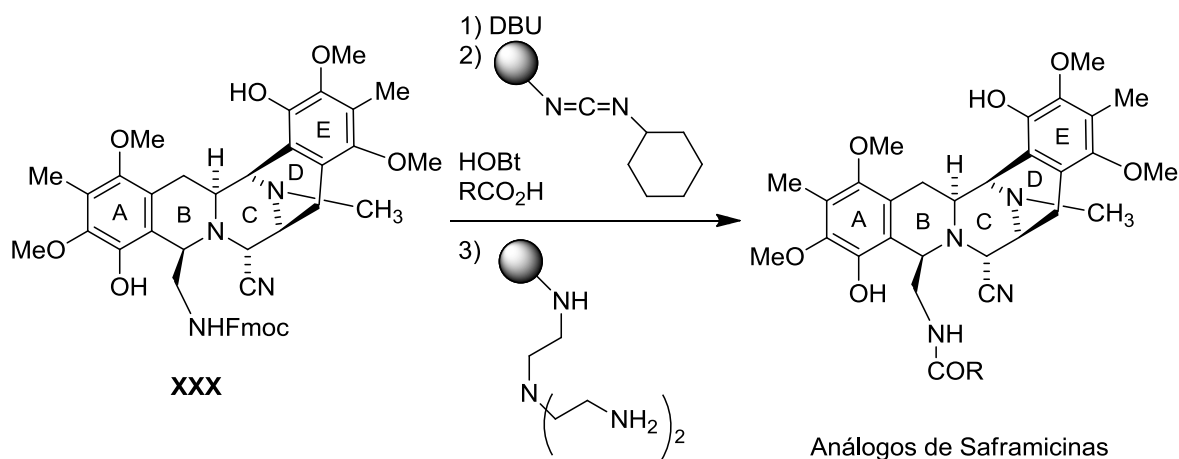
También en el año 2000, Myers publicó una síntesis muy convergente del análogo de saframicina $^{13}\text{C-N-XXX}$ en la que el aminoaldehído **XXV** se condensa con la amina **LXV** en presencia de H^{13}CN , originando **LXVI** a través de una reacción de Strecker (Esquema 3.15). En este proceso, la eliminación de los grupos TBS y Fmoc, seguidas de la condensación con *N*-Fmoc-glicinal, produce **LXVII**. El tratamiento con el eterato de bromuro magnésico promueve tres ciclaciones sucesivas que originan directamente el pentaciclo, aunque con muy bajo rendimiento. Es posible que se rompa el amina **LXVII** y se origine una imina, que forma el anillo B a través de una reacción de tipo Pictet-Spengler, el anillo D debe formarse en otra segunda ciclación Pictet-Spengler, en la que el precursor de tipo imina se forma por eliminación de HCN, y el anillo C debe formarse en una reacción de tipo Strecker.⁷²



Esquema 3.15

⁷² Myers, A. G.; Kung, D. W. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3019.

En el año 2001, el grupo de Myers utilizó el pentaciclo **XXX**, para eliminar el grupo Fmoc y aciló la amina primaria liberada utilizando ácidos activados con una carbodiimida soportada en una resina (Esquema 3.16).⁷³



Esquema 3.16

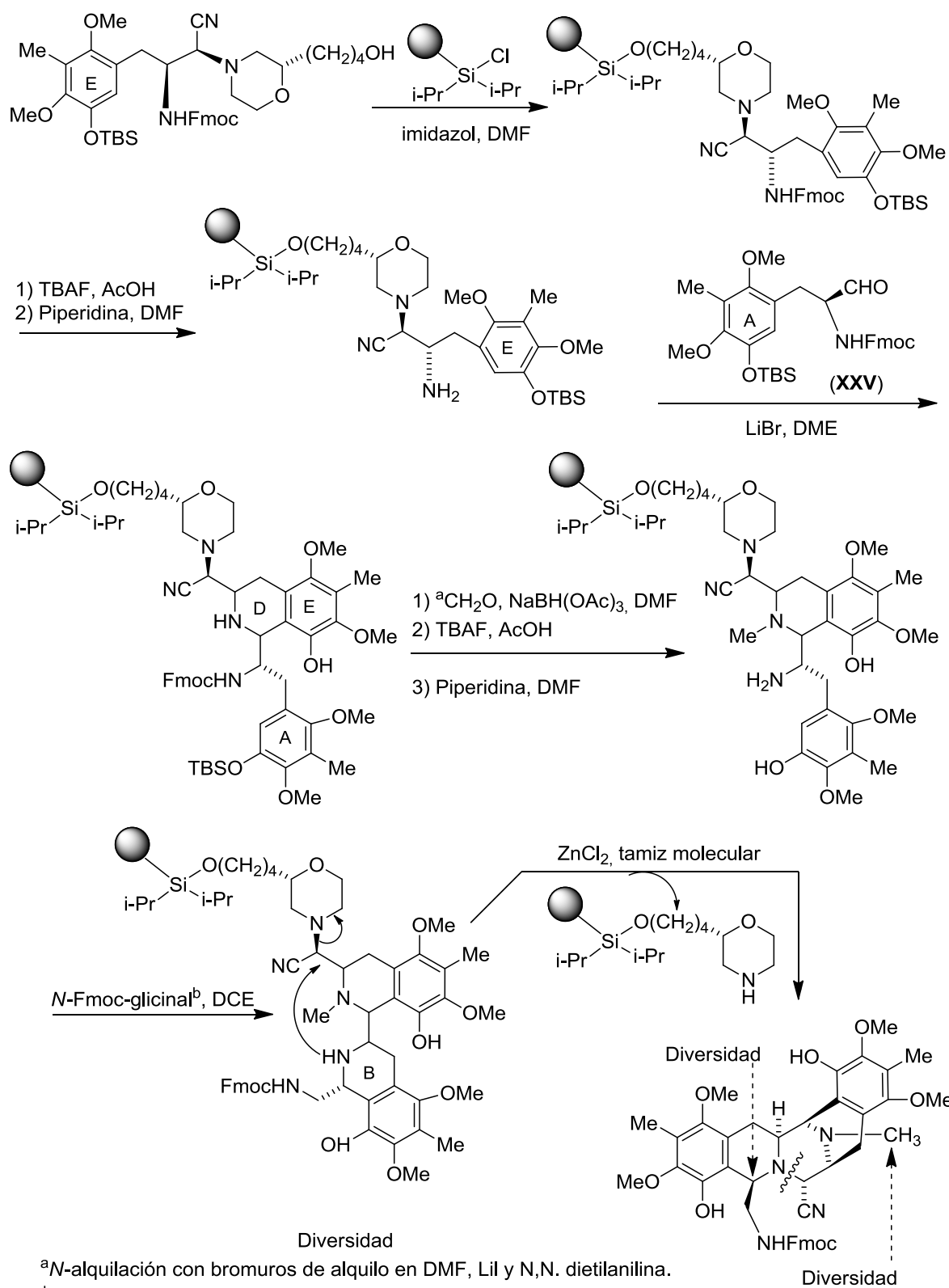
El mismo autor publicó en el año 2002 una síntesis en paralelo que permite la síntesis en fase sólida de diversos análogos a través de una modificación del compuesto **LXV**, en el que se ha introducido en el anillo de morfolina un grupo hidroxialquílico que permite su unión al soporte sólido (Esquema 3.17). En este procedimiento, se crea el anillo C en el último paso por formación del enlace C(6)-N(7).⁷⁴

En el año 2003 Ong evaluó un mimético de saframicina A que posee un sistema pentacíclico lineal (**LXVIII**), y se comprobó que se enlaza al ADN de forma muy parecida a aquella.⁷⁵ Su síntesis de resume en el Esquema 3.18.

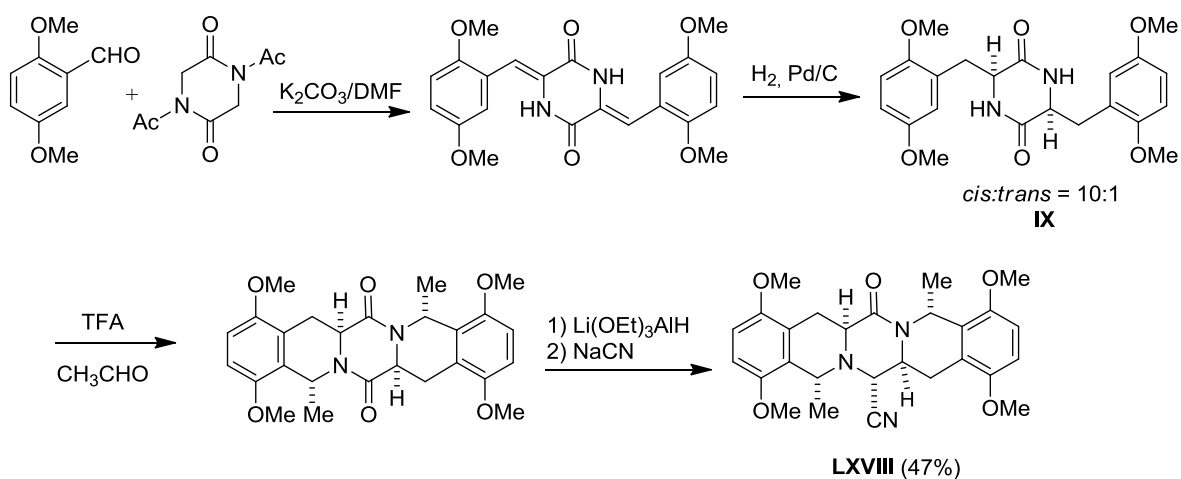
⁷³ Myers, A. G.; Plowright, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5114-5115.

⁷⁴ Myers, A. G.; Lanman, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12969-12971.

⁷⁵ Ong, Ch. W.; Chang, Y. A.; Wu, J-Y.; Cheng, Ch-Ch.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8245-8249.



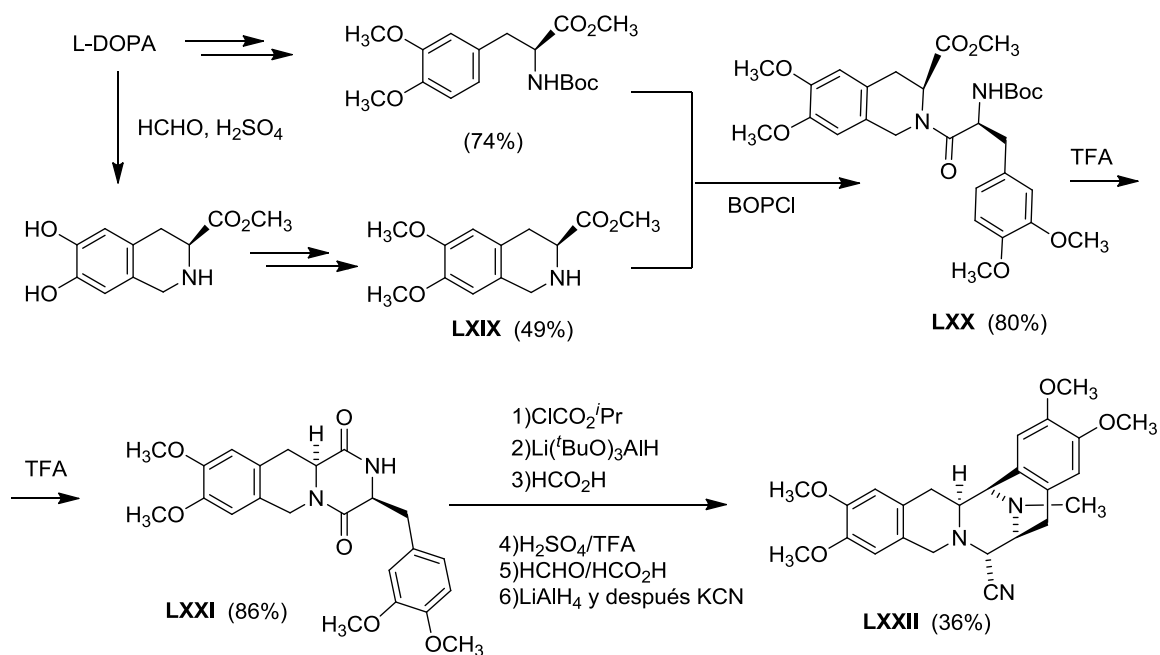
Esquema 3.17



Esquema 3.18

3.2.3. Aproximaciones partiendo del sistema tricíclico pirazino[1,2-*b*]isoquinolina.

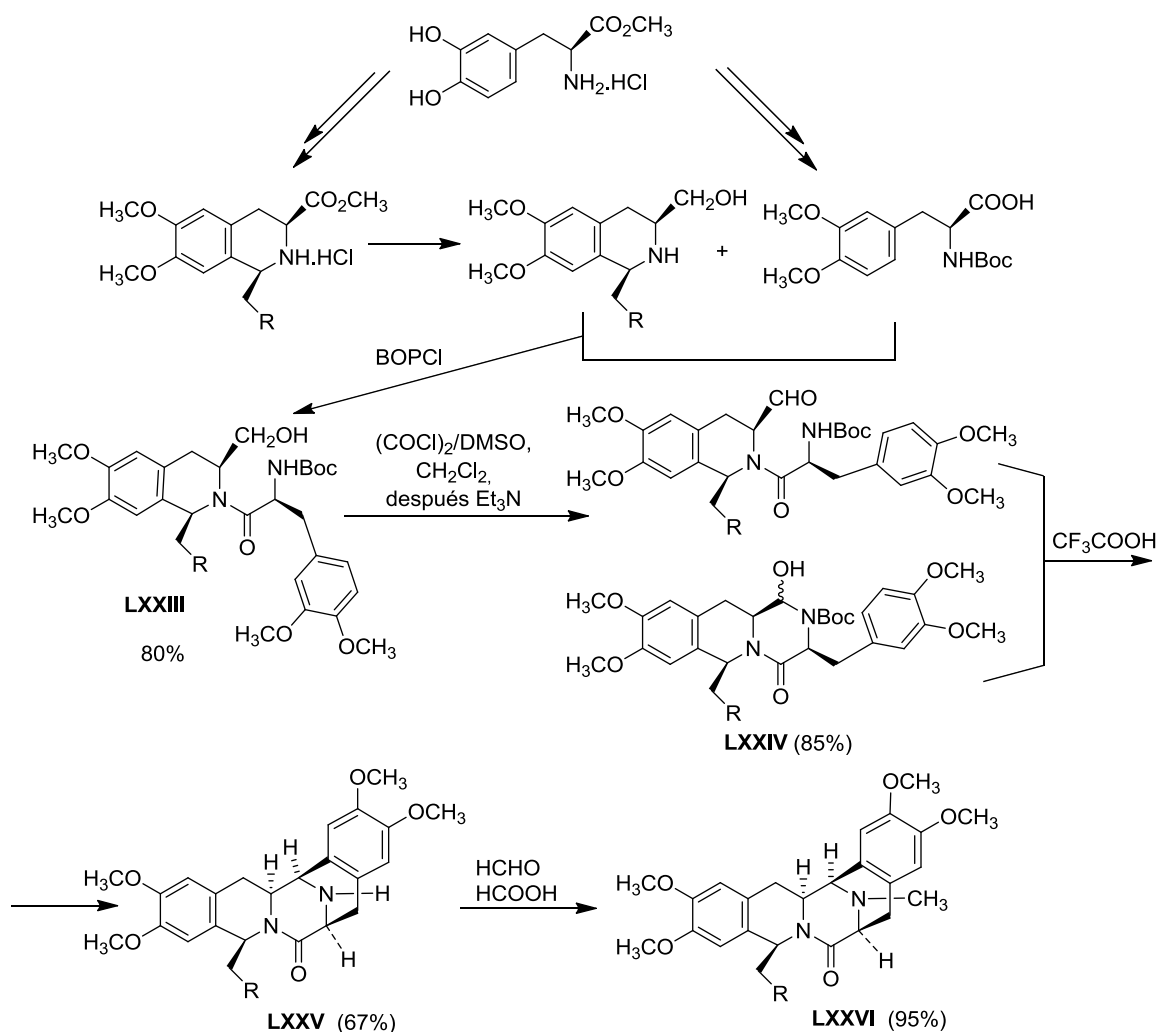
Estando ya en curso este trabajo, se inicia en el año 2003 la publicación de aproximaciones a la síntesis de compuestos simplificados construyendo en primer lugar el sistema tricíclico A,B,C a partir de derivados de L-DOPA, como se indica en el Esquema 3.19. Una primera condensación Pictet-Spengler dio **LXIX** que se condensó con *N*-Boc-*O*,*O*-dimetil-L-DOPA para dar el dipéptido **LXX** el cual cicló a **LXXI**.



Esquema 3.19

Posteriormente, se formó el anillo D por una segunda reacción de Pictet-Spengler vía

cationes de aciliminio siguiendo métodos previamente descritos para este propósito dando el pentaciclo **LXXII**. Este trabajo se restringe al empleo de formaldehído para la construcción de la tetrahidroisoquinolina y al empleo del aminoácido natural (DOPA), si bien los autores comentan que la introducción de otro estereocentro en C-6 empleando aldehídos diferentes a formaldehído originaría la estereoquímica *cis* deseada.⁷⁶



Esquema 3.20

En 2006 estos mismos autores describen la síntesis de una serie de 6-aciloximetil y 6-acilaminometil derivados de este mismo esqueleto, que se refleja en el esquema 3.20.⁷⁷ La estructura clave de esta síntesis es el compuesto **LXXIV** que existe como una mezcla de amino aldehído y hemiaminal, que se somete a una ciclación Pictet-Spengler intramolecular, empleando ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, para dar el sistema pentacíclico **LXXV**, al eliminarse simultáneamente el grupo protector Boc. Esta

⁷⁶ Tang, Y-F.; Liu, Z-Z.; Chen, S-Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7091-7094.

⁷⁷ Liu, Z-Z.; Wang, Y.; Tang, Y-F.; Chen, S-Z.; Chen, X-G.; Li, H-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1282 – 1285.

estrategia la han utilizado recientemente otros grupos en ciclaciones similares.⁷⁸

Este es el antecedente más próximo a nuestro trabajo, que se encuadra dentro de un proyecto de investigación que se inició en nuestro grupo en el año 2001. En éste se abordaba la síntesis de análogos de saframycinas construyendo en primer lugar el sistema tricíclico de pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona.

En los últimos años esta ruta de síntesis, con diversas modificaciones, ha sido empleada por diferentes grupos de investigación con el fin de obtener análogos de saframycinas⁷⁹ y análogos de cribrostatina⁸⁰ para estudios de estructura actividad.

⁷⁸ a) Lane, J. W.; Chen, Y.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684; b) Magnus, P.; Mathews, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476.

⁷⁹ a) Guo, J.; Dong, W.; Liu, W.; Yan, Z.; Wang, N.; Liu, Z. *European J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 670-676. b) Dong, W.; Liu, W.; Yan, Z.; Liao, X.; Guan, B.; Wang, N.; Liu, Z. *European J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 239-244. c) Dong, W.; Liu, W.; Liao, X.; Guan, B.; Chen, S.; Liu, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5363–5368. d) Ortín, I.; González, J. F.; de la Cuesta, E.; Avendaño, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6813–6821.

⁸⁰ Chang, Y-A.; Sun, T-H.; Chiang, M.Y.; Lu, P-J.; Huang, Y-T.; Liang, L-Ch.; Ong, Ch.W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8781–8787

3.3. Los objetivos concretos en la síntesis de análogos de saframincinas que se abordan en esta Tesis.

Como hemos indicado anteriormente, los alcaloides marinos antitumorales derivados de la tetrahydroisoquinolina⁸¹ tienen como representante destacado la ecteinascidina 743 (Et 743, trabectedina) que es el agente antitumoral más abundante y bioactivo de su grupo.⁸² La complejidad de su estructura sólo ha permitido a pocos grupos de investigación plantear rutas sintéticas más o menos satisfactorias.⁸³ El descubrimiento de que la ftalascidina (Pt 650) y el zalypsis (PM00104), de estructura mucho más sencilla, presentan una actividad antitumoral comparable, permite intuir que el grupo farmacóforo de esta familia podría residir en el sistema pentacíclico ABCDE (**I**) de las ecteinascidinas y alcaloides análogos (figura 3.6).⁸⁴

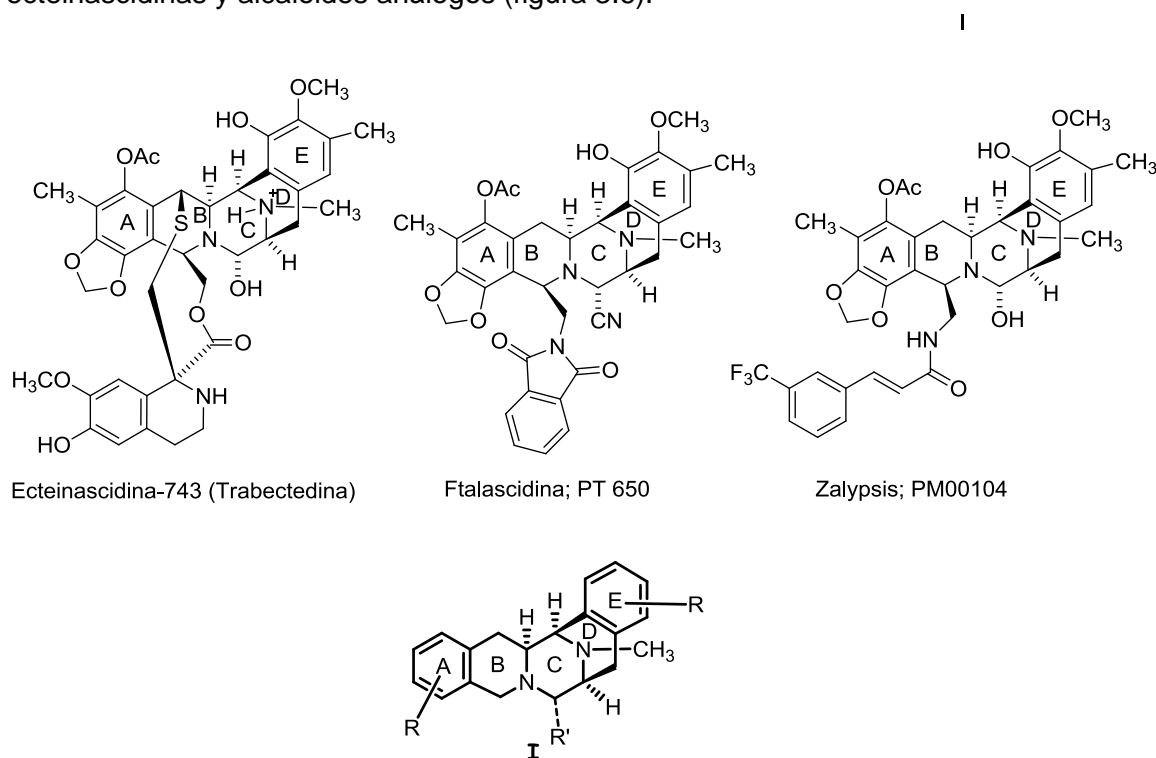


Figura 3.6

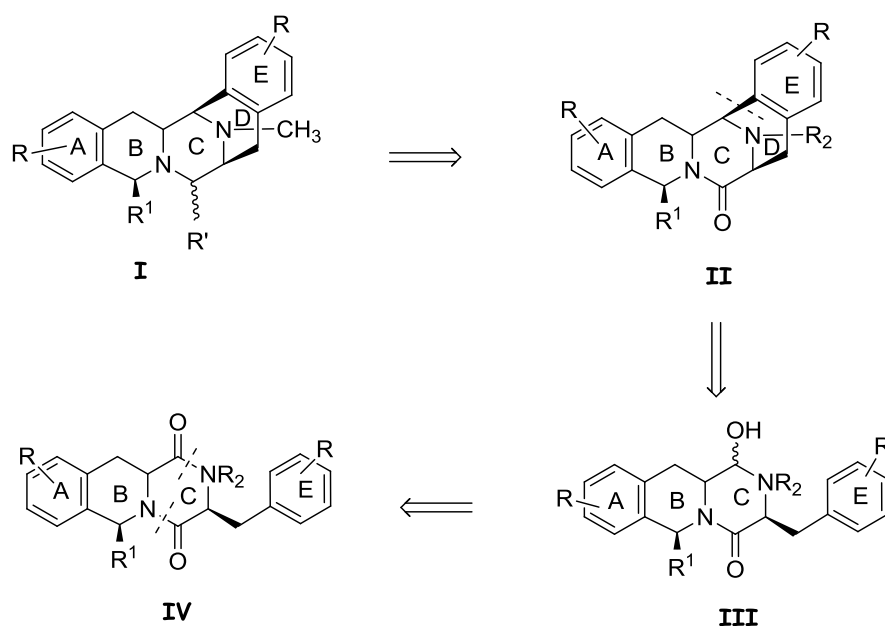
⁸¹ Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669–1730.

⁸² a) Ryan, D. P.; Supko, J. G.; Eder, J. P.; Seiden, M. V.; Demetri, G.; Lynch, T. J.; Fischman, A. J.; Davis, J.; Jimeno, J.; Clark, J. W. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 231–242; b) Aune G. J.; Furuta T.; Pommier Y. *Anti-cancer Drugs* **2002**, *13*, 545–555.

⁸³ a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202–9203; b) Cuevas, C.; Pérez, M.; Martín, M. J.; Chicharro, J. L.; Fernández-Rivas, C.; Flores, M.; Francesch, A.; Gallego, P.; Zarzuelo, M.; de la Calle, F.; García, J.; Polanco, C.; Rodríguez, I.; Manzanares, I. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2545–2548; c) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552–6554. d) Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87. e) Zheng, S.; Chan, C.; Furuuchi, T.; Wright, B. J. D.; Zhou, B.; Guo, J.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1754. f) Fishlock, D.; Williams, R.M.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9594–9600. g) Imai, T.; Nakata, H.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2012**, *44*, 2743. h) Kawagishi, F.; Toma, T.; Inui, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684–13687.

⁸⁴ Martínez, E. J.; Owa, T.; Schreiber, S. L.; Corey, E. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 3496–3501.

El interés de este sistema pentacíclico **I** es el origen de este trabajo que se encuadra dentro de un proyecto de investigación que se inició en nuestro departamento en el año 2001. En éste se abordaba la síntesis de análogos de saframincinas construyendo en primer lugar el sistema tricíclico de pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona **IV**, que corresponde a los anillos A, B y C del esqueleto pentacíclico, como se observa en el siguiente esquema (esquema 1). Sobre este triciclo se produciría la construcción de los anillos D y E.



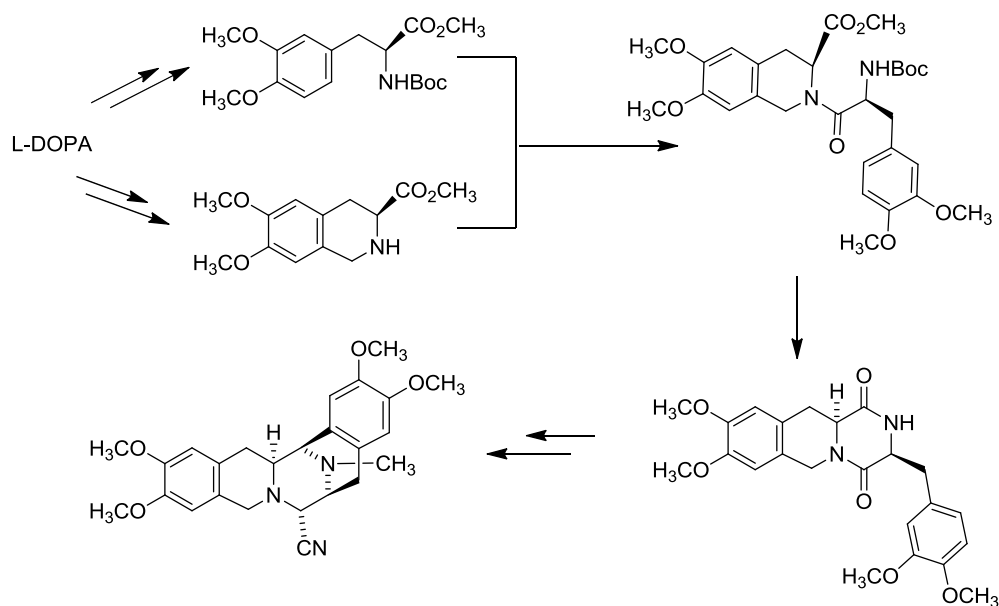
Esquema 3.21

Al inicio de este trabajo sólo existía un antecedente del paso de **III** a **II**. Fukuyama y Sachleben describen, en la primera síntesis total de Saframincina B, como nota de pie de página, un intento de ciclación fallido de un 3,11a-*cis*-derivado de **III**, comunicando a la vez que el 3,11a-*trans*-derivado de **III** correspondiente, cicla limpiamente.⁸⁵

En el año 2003 se inicia la publicación de aproximaciones a la síntesis de los compuestos simplificados que comienzan con la construcción inicial del sistema tricíclico ABC a partir de L-Dopa como se indica en el esquema 3.22.⁸⁶

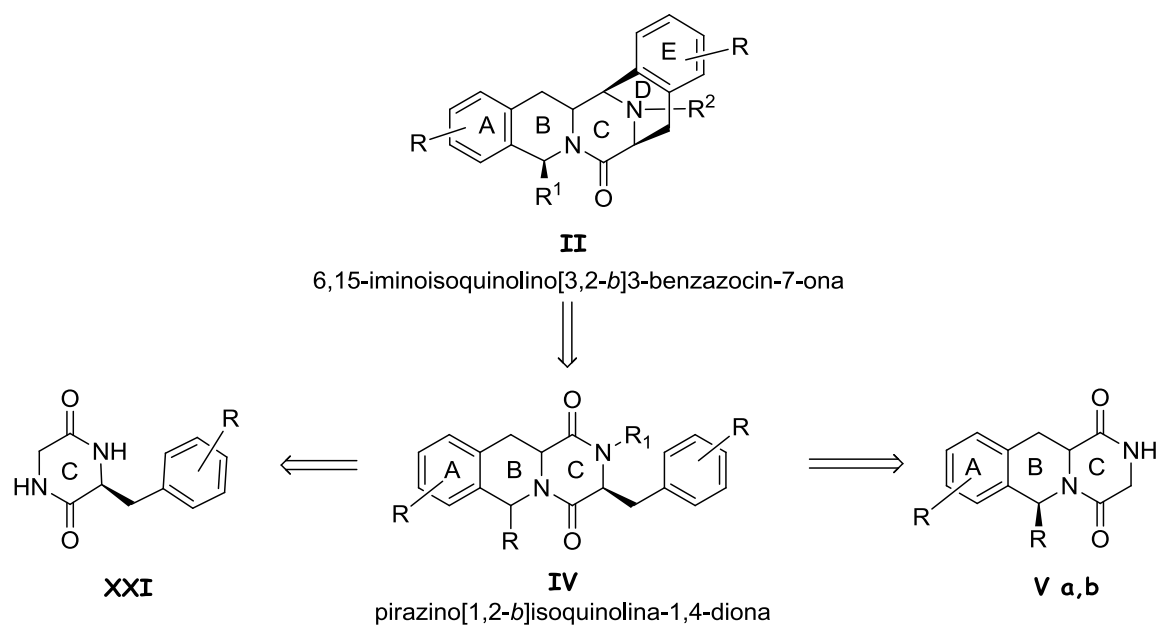
⁸⁵ Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957–4958.

⁸⁶ Tang, Y-F.; Liu, Z-Z.; Chen, S-Z *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7091-7094.



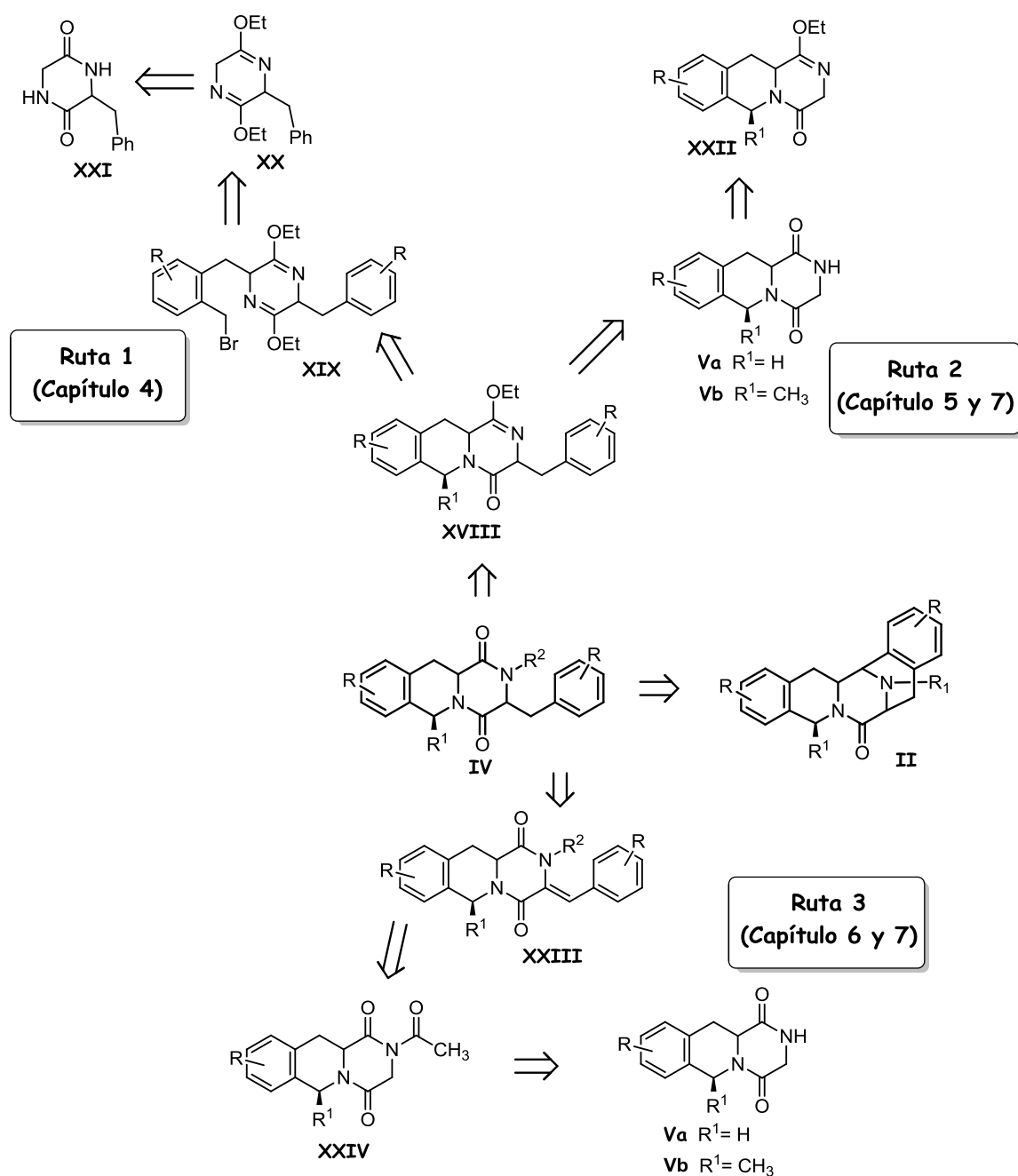
Esquema 3.22

El objetivo de los capítulos 3 a 8 de esta memoria es la síntesis de este sistema pentacíclico, obteniendo en primer lugar por síntesis asimétrica el sistema tricíclico ABC de tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona y de su 6-metil derivado por diversas rutas. Sobre este esqueleto tricíclico se procederá a la construcción de los anillos D y E y se estudiara la estereoquímica de los esquemas de síntesis propuestos, analizando adicionalmente la obtención de otros posibles estereoisómeros del sistema pentacíclico de 6,15-iminoisoquinolino[3,2-*b*]3-benzazocina, que diferirán en su estereoquímica del esqueleto presente en los productos naturales (esquema 3.23).



Esquema 3.23

En consecuencia, los capítulos 4, 5, 6 y 7 de esta tesis se dedican al estudio del comportamiento estereoquímico de los sistemas tricíclicos (11a*S*)-3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[2,1-*b*]isoquinolina-1,4-diona (**Va**) así como los (6*S*,11a*S*)- y (6*S*,11a*R*)-diastereoisómeros de 6-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[2,1-*b*]isoquinolina-1,4-diona (**Vb**) frente a reacciones de C-3 alquilación y C-3 condensación y su posterior ciclación al esqueleto pentacíclico de 6,15-iminoisoquinolino[3,2-*b*]3-benzazocina, para establecer así métodos generales de síntesis asimétrica, que permitan obtener análogos de estos alcaloides (esquemas 3.23 y 3.24).



Esquema 3.24

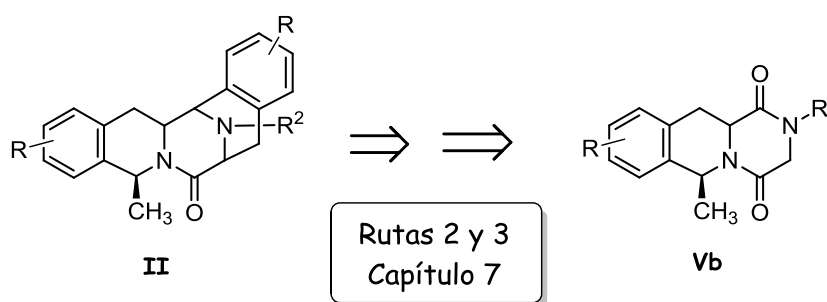
Con el propósito de abordar el máximo número de alternativas posibles para la formación del sistema pentacíclico derivado de saframicina, así como de algunos de sus diastereoisómeros, se proyectaron en primer lugar diversas rutas de síntesis para la consecución del esqueleto **IV** a fin de lograr una mayor versatilidad en la elección de los anillos A y E. Estas rutas se reflejan en el esquema 3.24.

Se analizó en primer lugar la posibilidad de formación del esqueleto pentacíclico **II** a partir de la correspondiente (3*S*)-bencilpiperazina-2,4-diona **XXI** por doble alquilación de su iminoéter **XX**, aplicando el método descrito por Schöllkopf⁸⁷ para sistemas tricíclicos parecidos (ruta 1, esquema 3.24).

En segundo lugar se inició la síntesis del esqueleto pentacíclico **II** con la alquilación del iminoéter **XXII** del sistema de (11*aS*)-3,6,11,11*a*-tetrahydro-2*H*-pirazino[2,1-*b*]isoquinolina-1,4-diona **V**. Fujiyama y cols.⁸⁸ han realizado ensayos de alquilación en derivados análogos describiendo para este proceso una *trans* alquilación mayoritaria sin indicar excesos diastereoisoméricos (ruta 2, esquema 3.24).

La tercera alternativa se inicia con **XXIII** proveniente de la condensación del triciclo (11*aS*)-**XXIV** con el correspondiente benzaldehído, su reducción estereoselectiva a **IV** y transformación en el sistema pentacíclico **II** (ruta 3, esquema 3.24).

Finalmente se inició el estudio de las dos últimas rutas sintéticas mencionadas en los dos diastereoisómeros (6*S*,11*aS*)- y (6*S*,11*aR*)-6-metil-3,6,11,11*a*-tetrahydro-2*H*-pirazino[2,1-*b*]isoquinolina-1,4-dionas (**Vb**) a fin de obtener los 9-metil-pentaciclos (**II** donde R₁= CH₃), esquema 3.24 y 3.25.



Esquema 3.25

⁸⁷ Schöllkopf, U.; Hinrichs, R.; Lonsky, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 143-144

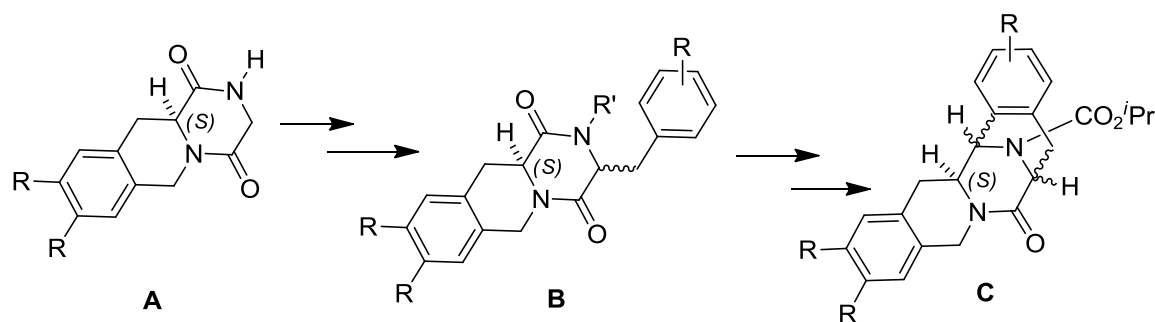
⁸⁸ Fujiyama, P.; Frank, R. K.; Jaid, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 26, 2955-2959.

**Síntesis asimétrica de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-
isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas
via *C,N*-dialquilación de *O,O*-dietil-(3*S*)-3-arilmetil-
piperazina-2,5-diona bis-lactimas.**

Capítulo 4

Síntesis asimétrica de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas *via* C,*N*-dialquilación de *O,O*-dietil-(3*S*)-3-arilmetilpiperazina-2,5-diona bis-lactimas.

Para estudiar la eficacia de esta ruta de síntesis en términos de rendimientos y pureza enantiomérica, utilizamos L-fenilalanina, L-*p*-metoxifenilalanina y L-DOPA como reactivos quirales y ensayamos diversas aproximaciones para transformarlos en 3-arilmetil-2-isopropiloxicarbonil-3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas **B** y ciclarlas posteriormente a sus correspondientes compuestos pentacíclicos **C** (alternativa A del esquema 3.5). Los resultados se comentan a continuación.



Esquema 4.1

4.1. L-Arilalaninas como reactivos quirales. Síntesis de derivados de pirazino[1,2-*b*]isoquinolina por C,*N*-dialquilación de *O,O*-dietil-(3*S*)-3-arilmetilpiperazina-2,5-diona bis-lactimas.

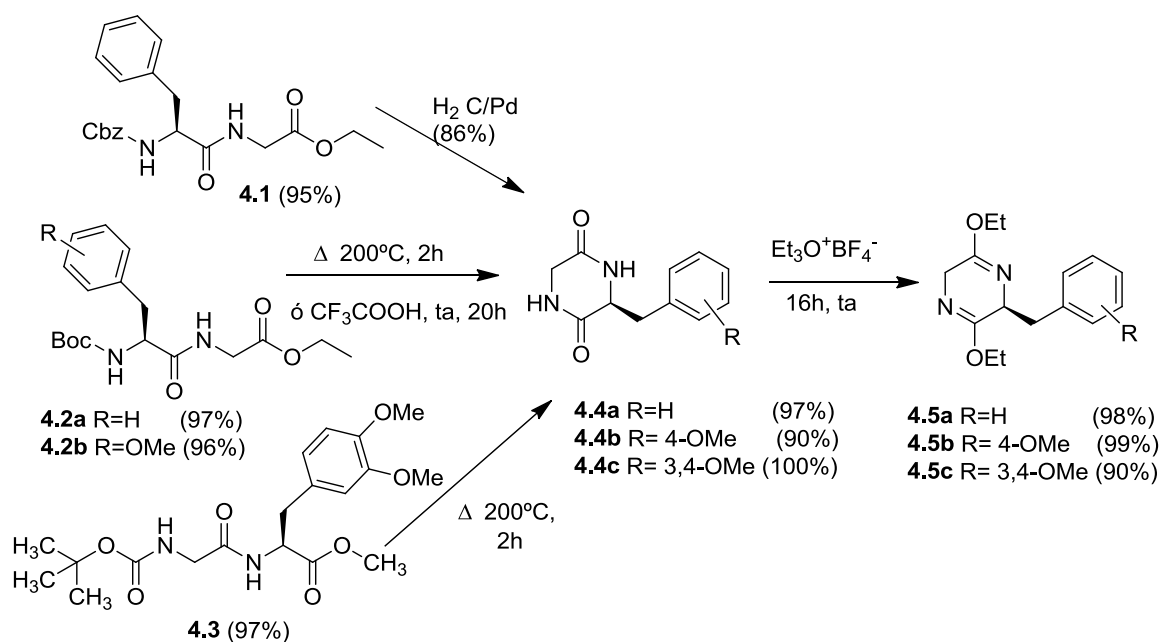
Los éteres de bis-lactima derivados de piperazina-2,5-dionas quirales se conocen con el nombre de reactivos auxiliares de Schöllkopf⁸⁹ y se han utilizado muchísimo en la síntesis asimétrica de aminoácidos acíclicos y cíclicos. Este proceso supone una metalación regioselectiva seguida de una alquilación diastereoselectiva de *O,O*-dietil-(3*S*)-3-arilmetilpiperazina-2,5-diona bis-lactimas y una hidrólisis ácida final.⁹⁰ A pesar de que existe una amplia literatura sobre la versatilidad de las 3-alquilpiperazina-2,5-dionas, no se han estudiado apenas las 3-arilalquilpiperazina-2,5-dionas que nos ocupan. También existen algunos ejemplos de lactimas de piperazinadionas fusionadas como es el caso de la alquilación en la posición 3 del éter de lactima derivado de 3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona

⁸⁹ Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 863 y **1980**, *19*, 212.

⁹⁰ Ver como ejemplos: a) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 798-809. b) Schöllkopf, U.; Hinrichs, R.M Lonsky, R; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 143-....

A.⁹¹ En este contexto, nosotros hemos estudiado también la alquilación de éteres de lactima derivados de (1*S*) y (4*S*)-pirazino[2,1-*b*]quinazolina-3,6-diona.⁹²

Los éteres de lactima **4.5a-c** se obtuvieron en este trabajo a partir de las piperazinadonas **4.4a-c** por tratamiento con sal de Meerwein.⁹³ A su vez, las dicetopiperazinas **4.4a-c** se obtuvieron por condensación intramolecular de los dipéptidos **4.1-4.3** que incorporan L-fenilalanina, L-*p*-metoxifenilalanina o L-DOPA como reactivos quirales. Los rendimientos fueron prácticamente cuantitativos en ambos pasos (Esquema 4.2).



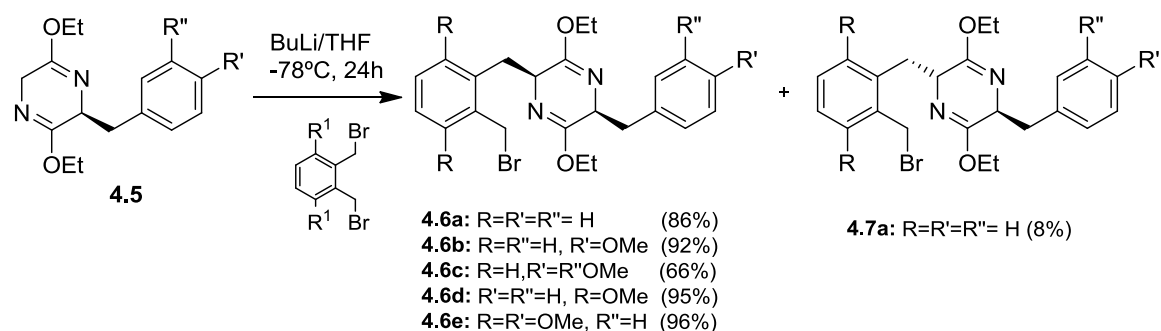
Esquema 4.2

Los compuestos **4.5** se metalaron con butillitio y se trataron con los derivados bromados de *o*-xileno que se indican, para dar como productos mayoritarios los compuestos *C*-alquilados **4.6** (proporción **4.6/4.7** ~ 9/1). Éstos mostraron por experimentos NOE ¹H RMN una estereoquímica 2,5-*cis* (Esquema 4.3). Podemos suponer que en los compuestos **4.5** el sustituyente arilalquilo se conforma fuera del ciclo, ya que en general las reacciones de alquilación descritas para alquillactimas el resto alquilo presente induce asimétricamente el ataque del reactivo alquilante por la cara opuesta para dar los productos 2,5-*trans*.

⁹¹ Fukuyama, T.; Frank, R. K.; Laird, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2955-2958.

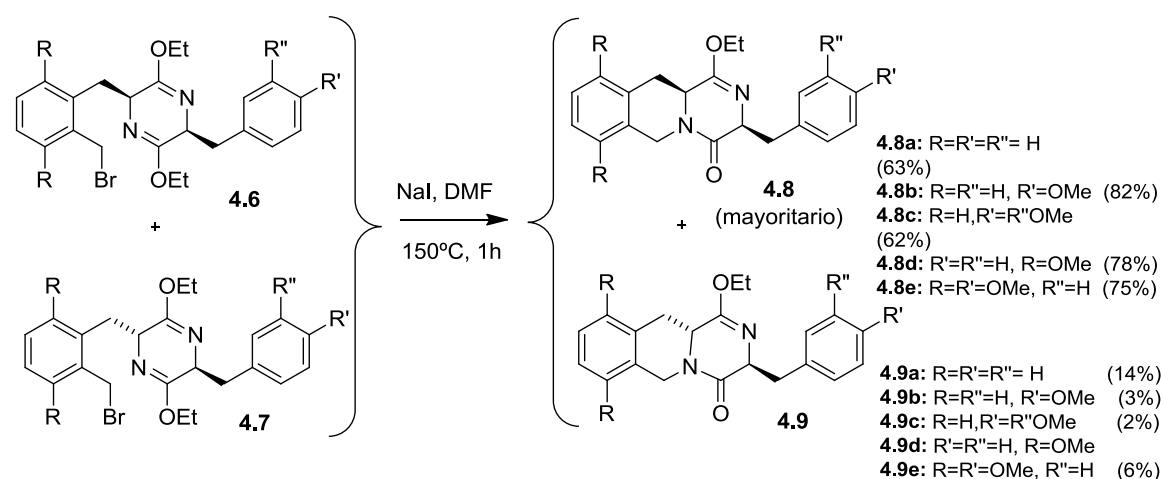
⁹² a) Hernández, F.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, 16, 3160-3169. b) Hernández, F.; Tesis Doctoral, F. Farmacia, UCM, 2004.

⁹³ Schöllkopf, U.; Groth, U.; Westphalen, K.; Deng, C. *Synthesis*, **1981**, 969.



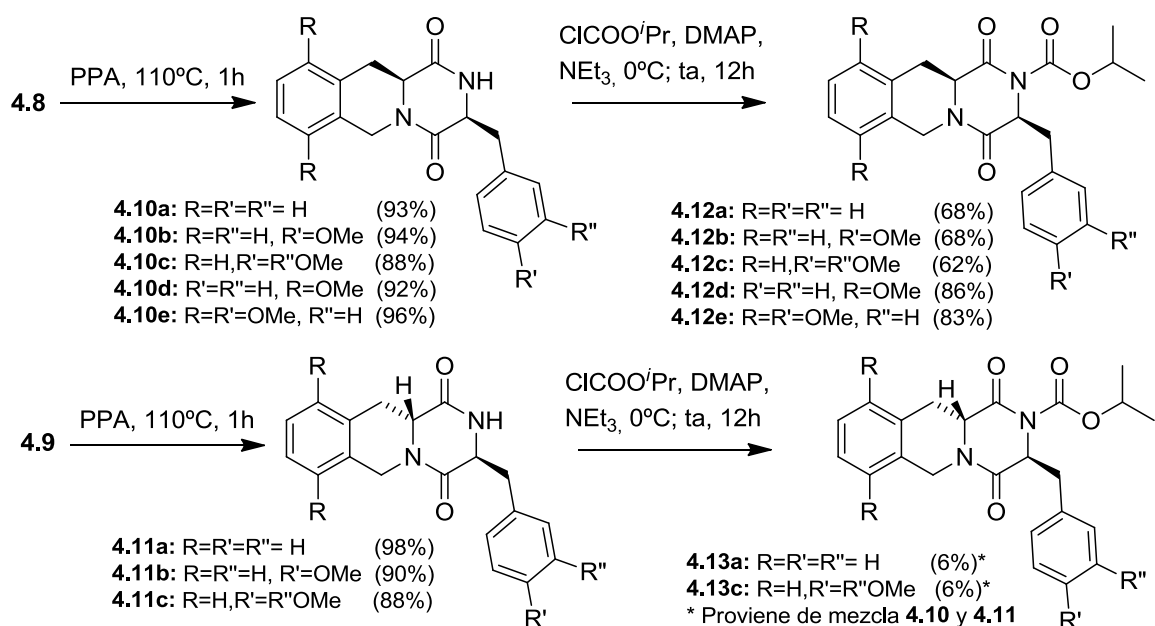
Esquema 4.3

La posterior reacción de ciclación por *N*-alquilación se realizó con la mezcla de diastereoisómeros **4.6** y **4.7** en presencia de ioduro potásico para promover una reacción de Finkelstein (esquema 4.4). Los compuestos (3*S*,11*aS*)-**4.8** se obtuvieron con rendimientos del 63-82% junto con trazas de los compuestos (3*S*,11*aR*)-**4.9** (derivados de **4.7**).



Esquema 4.4

Los diastereoisómeros **4.8** y **4.9** se aislaron por cromatografía y se hidrolizó la función lactima empleando ácido polifosfórico. Se obtuvieron rendimientos prácticamente cuantitativos tanto para los compuestos **4.10** como para los compuestos **4.11**. Las lactamas **4.10** y **4.11** se acilaron con cloroformiato de isopropilo en presencia de dimetilaminopiridina y trietilamina, obteniéndose las correspondientes (3*S*,11*aS*)-3- arilmetil-2-isopropiloxicarbonil-3,6,11,11*a*-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas **4.12** y **4.13** (Esquema 4.5).



Esquema 4.5

La estereoquímica de los compuestos **4.8** – **4.13** se ha podido confirmar por los datos de ^1H -RMN y experimentos NOESY. Así, en los *cis* derivados **4.8a-e** se observa el marcado efecto de anisotropía que ejerce el anillo aromático bencílico sobre el protón H-11ax, observándose un desplazamiento a campo más alto, de ~2,7 ppm a 0,7-1,1 ppm. Adicionalmente, los experimentos NOESY indican un efecto NOE entre H-11ax y el fenilo del sistema bencílico en C-3 (vease tabla 4.1 y figura 4.1).

	H-11a	H-11ax	H-11ec	H-3
4.8a	4,09	1,11	2,83	4,75
4.8b	3,90	0,98	2,64	4,49
4.8c	3,94	1,00	2,66	4,53
4.8d	3,80	0,68	2,73	4,52
4.8e	3,82	0,70	2,73	4,52

Tabla 4.1

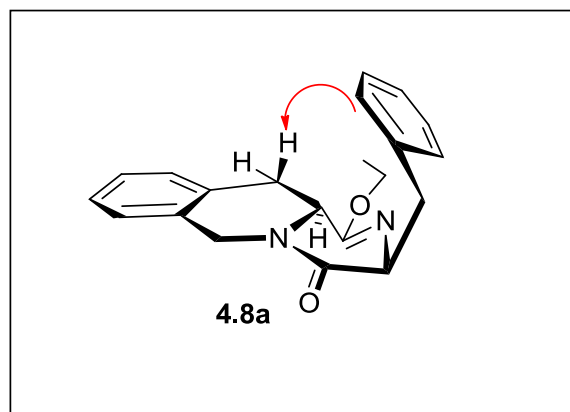


Figura 4.1

A su vez, en los *trans*-derivados **4.9a-e** se observa que el fenilo bencílico en C-3 ejerce esta vez un efecto de anisotropía magnética sobre el protón H-11a, observándose un desplazamiento de la señal de ~4 ppm a ~3 ppm (Tabla 4.2).

	H-11a	H-11ax	H-11ec	H-3
4.9a	2,97	2,71	3,02	4,52
4.9b	3,07	2,10	3,10	4,48
4.9c	3,12	2,77	3,10	4,53
4.9e	3,07	2,38	3,28	4,49

Tabla 4.2

Los mismos efectos descritos para **4.8** se observan también para los *cis* derivados **4.10** y **4.12**. En el primer caso el efecto de anisotropía del anillo aromático en C-3 sobre el protón H-11ax produce un desplazamiento de 2,8 a 1,8 ppm, en el segundo caso (derivados **4.12**), el efecto de anisotropía sobre el H-11ax es mayor, desplazándose a campo más bajo de 2,8 a 0,8 ppm. También en los experimentos NOESY realizados se observan efectos NOE entre el anillo aromático en C-3 y el protón H-11ax (Tabla 4.3).

	H-11a	H-11ax	H-11ec	H-3
4.10a	4,05	1,86	3,05	4,37
4.10b	4,08	1,83	3,07	4,36
4.10c	4,08	1,60	2,99	4,42
4.12a	4,08	0,85	2,75	5,10
4.12b	4,14	0,99	2,82	5,09
4.12c	4,17	0,95	2,81	5,11
4.12d	4,02	0,74	2,91	5,09
4.12e	4,04	0,75	2,90	5,09

Tabla 4.3

Por otra parte en los *trans*-derivados **4.11** y **4.13** se observa nuevamente el efecto de anisotropía entre el anillo aromático en C-3 y el protón H-11a. Se observan desplazamientos a campos más altos de la señal del protón H-11a de 4,05 a 3,25 en los derivados **4.11** y de un desplazamiento del protón H-11a desde 4,1 hasta 2,6ppm en los compuestos **4.13** (Tabla 4.4).

	H-11a	H-11ax	H-11ec	H-3
4.11a	3,23	2,81	3,22	4,32
4.11b	3,28	2,88	3,28	4,36
4.11c	3,48	2,83	3,33	4,35
4.13a	2,61	2,84	3,18	5,08
4.13c	2,71	2,89	3,23	5,12

Tabla 4.4

La pureza enantiomérica de los compuestos **4.12** y **4.13** se determinó por HPLC quiral utilizando una columna Chiracel OD (250 mm x 4,6 mm) y una fase móvil hexano/isopropanol (9/1) con un flujo de 1 mL/min y tiempo de cromatograma de 1 hora.

4.2 Formación del anillo D a través de cationes aciliminio.

4.2.1. Antecedentes.

Las sales de iminio se pueden generar a partir de distintos sustratos y por ello se utilizan ampliamente como electrófilos en la síntesis de heterociclos.^{94,95} De hecho, las reacciones de Mannich⁹⁶ y Pictet-Spengler⁹⁷ tan empleadas en química heterocíclica se basan de hecho en la formación de iones iminio electrofílicos. La forma más común de producir estos intermedios consiste en la condensación de aminas secundarias con aldehídos o cetonas, acetales o hemiacetales, también pueden generarse a partir de aminas terciarias por eliminación de agua en medio ácido de sus *N*-óxidos,⁹⁸ o por protonación de enaminas, iminas, α -aminoalcoholes,⁹⁹ α -aminoéteres¹⁰⁰ o α -aminonitrilos.¹⁰¹ Lo más frecuente es utilizar las llamadas técnicas “en cascada” o “en un solo matraz” (*tandem procedures*), en las que los intermedios se generan *in situ* y son capturados por nucleófilos presentes en la misma molécula. Precisamente porque los cationes iminio son electrófilos débiles, que requieren nucleófilos muy reactivos, las reacciones intramoleculares están mucho más favorecidas que las intermoleculares, siendo los nucleófilos más comunes para estas reacciones los *C*-nucleófilos y, entre ellos, los anillos aromáticos activados. La síntesis de Pictet-Spengler, que conduce a isoquinolinas será la base de la formación del anillo D en el esqueleto de saframincinas que nos ocupa.

Más electrófilos, como consecuencia del grupo *N*-acilo atractor de electrones, son los cationes de tipo *N*-aciliminio,¹⁰² que se generan también de varias formas:¹⁰³ por *N*-

⁹⁴ Maryanoff, B. E.; Zhang, H-Ch.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628.

⁹⁵ Bringmann, G.; Ewers, C. L. J.; Walter, R., en “Comprehensive Organic Synthesis”, Editores Generales: Trost, B. M., Fleming, I. Pergamon Press, 1991, Vol. 6, pág. 733-744.

⁹⁶ a) Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703; b) Blicke, F. F. *Org. React.* **1942**, *1*, 303.

⁹⁷ a) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797; b) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R.; *Org. React.* **1951**, *6*, 151.

⁹⁸ Bather, P. A.; Lindsay, S.; Norman, O. C. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3060.

⁹⁹ Wassermann, H. H.; Fukuyama, J.; Murugesan, N.; van Duzer, J. H.; Lombardo, L.; Rotello, V.; McCarthy, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 371.

¹⁰⁰ Kubo, A.; Saito, N.; Kawakami, N.; Matsuyama, Y.; Miwa, T. *Synthesis*, **1987**, 824.

¹⁰¹ Lett, R.; Overman, L. E.; Zablocki, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6541.

¹⁰² Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. en “Comprehensive Organic Synthesis”, Editores Generales: Trost, B. M., Fleming, I. Pergamon Press, 1991, Vol. 2, pág. 1047.

¹⁰³ Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4367.

acilación de iminas,¹⁰⁴ oxidación electroquímica o química de amidas en la posición α al nitrógeno para dar *N*- α -hidroxialquil- o *N*- α -alcoxialquilamidas,¹⁰⁵ por adición de amidas primarias o secundarias a aldehídos muy reactivos¹⁰⁶ (que también se ha utilizado para reacciones en fase sólida¹⁰⁷), por condensación de amidas secundarias con acetales,¹⁰⁸ por adición de organometálicos a imidas,¹⁰⁹ o por protonación de enamidas.¹¹⁰

La reducción parcial de amidas o imidas con hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, u otros reactivos relacionados, es un procedimiento muy empleado que se practica en metanol, etanol, o en medio ácido, y a bajas temperaturas para evitar la ruptura del enlace HC(OH)-N(R)CO antes de generar el catión aciliminio.¹¹¹ En imidas no simétricas, suele reducirse regioselectivamente el carbonilo más impedido,¹¹² aunque ciertos reductores como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL, DIBAL-H) reducen preferentemente el menos impedido. Esta aproximación utilizando una técnica “en cascada” parte de *N*-acilamidas o lactamas y tras reducir su grupo carbonilo parcialmente a *N*-acil- α -aminoalcohol o *N*-acil- α -aminoéster, se tratan estos intermedios con ácidos para eliminar el grupo hidroxilo o el anión del ácido correspondiente y atrapar el catión aciliminio así formado con un anillo aromático.

Estos procedimientos han sido utilizados ampliamente en la síntesis de saframincinas por diferentes grupos de trabajo. Así Fukuyama,^{113,114} y Kubo^{115,116} han ciclado 3-benciliden-6-bencilpiperazinodionas (I, III, V, VII) susceptibles de transformarse en esqueleto pentacíclico de saframincina por hidrogenación catalítica del doble enlace y posterior ciclación de Pictet-Spengler del anillo B, Esquema 4.6. Ensayos de ciclación de *cis*-3,6-dibencilpiperazinodionas conllevaron la epimerización de uno de sus centros estereogénicos según describe Liebeskind.¹¹⁷

¹⁰⁴ a) James, T. C.; Judd, C. W. *J. Chem. Soc.* **1914**, 105, 1427. b) Sheehan, J. C.; Ryan, J.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1204. c) Bose, A. K.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S. K.; Manhas, M. S. *Tetrahedron* **1967**, 23, 4769. d) Wang, H.; Ganesan, A. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1647.

¹⁰⁵ a) Shono, T. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 811. b) Sánchez, J. D.; Ramos, M. T.; Avendaño, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2745.

¹⁰⁶ a) Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5945. b) Kato, T.; Noda, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 2193. c) Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1437.

¹⁰⁷ Meester, W.J.N.; Rutjes, F.P.J.T.; Hermkens, P.H.H.; Himstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1601.

¹⁰⁸ Kim, J.H.; Lee, Y.S.; Park, H.; Kim, C.S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7395.

¹⁰⁹ Collado, M.I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M.J.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2080.

¹¹⁰ Lee, Y.S.; Lee, J.Y.; Kim, D.W.; Park, H. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4631.

¹¹¹ MacDonald, S.J.F.; Clarke, G.D.E.; Dowle, M.D.; Harrison, L.A.; Hodgson, S.T.; Inglis, G.G.A.; Johnson, M.R.; Shah, P.; Upton, R.J.; Walls, S.B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5166.

¹¹² a) Lee, Y.S.; Kang, D.W.; Lee, S.J.; Park, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7149. b) Ducrot, P.; Thal, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9037.

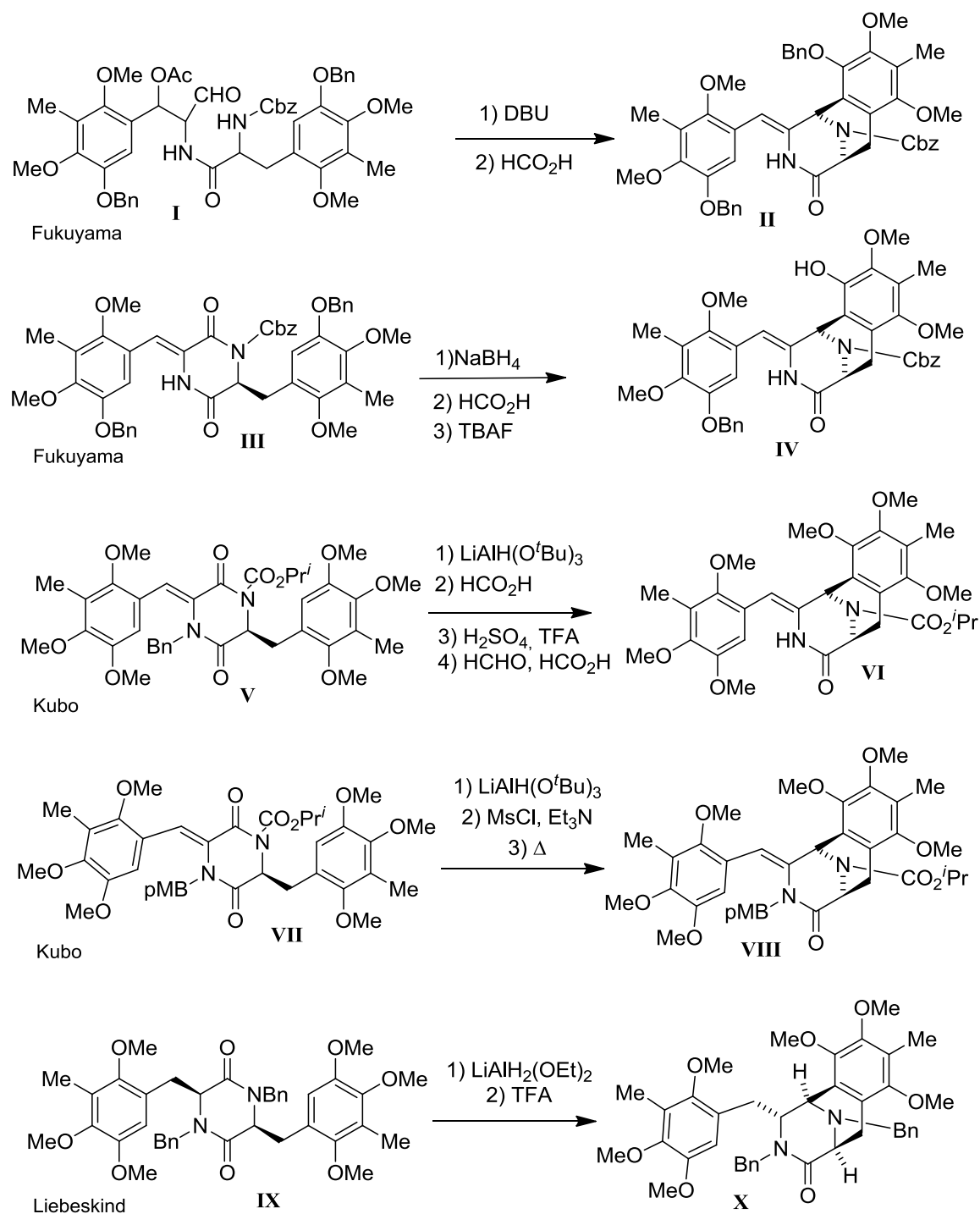
¹¹³ Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4957.

¹¹⁴ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3712.

¹¹⁵ a) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2158-2161. b) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2525.

¹¹⁶ Saito, N.; Yamauchi, R.; Nishioka, H.; Ida, S.; Kubo, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5391.

¹¹⁷ Shawe, T. T.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5643.



Esquema 4.6

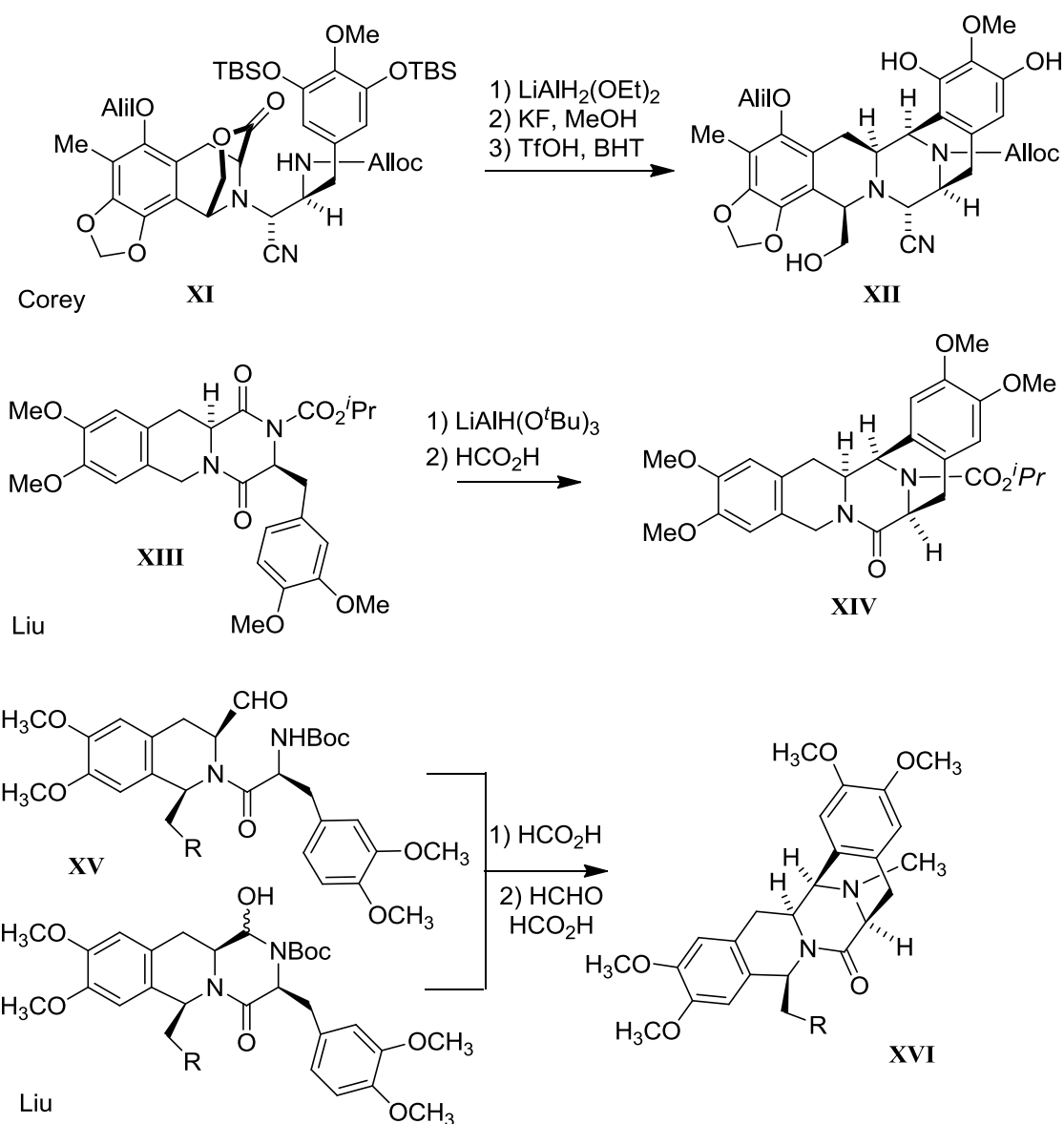
La ciclación de 3-bencilpiperazinoisoquinolinas (**XI**, **XIII**, **XV**) en cambio respeta en muchos casos la configuración de los centros estereogénicos según se observa en los trabajos de Corey;^{118,119} y Liu^{120,121} aunque inicialmente los primeros intentos de

¹¹⁸ a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203. b) Martínez, E. J.; Corey, E. J., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 75.

¹¹⁹ Martínez, E. J.; Corey, E. J., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993-996.

¹²⁰ Tang, Y-F.; Liu, Z-Z.; Chen, S-Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7091-7094.

Fukuyama y Sachleben fueron poco alentadores.¹²² (Esquema 4.7) Por otra parte también son de destacar los estudios de Lane y Williams que observan epimerización en los *N*-metilderivados **XVII**, que por cierto presentan citotoxicidad interesante, y logran tras muchos esfuerzos evitar la epimerización con los derivados *N*-desmetilados¹²³ (Esquema 4.8). A su vez, Danishefsky y cols. observan esta epimerización al formarse los anillos C,D por condensación de Mannich intramolecular.¹²⁴



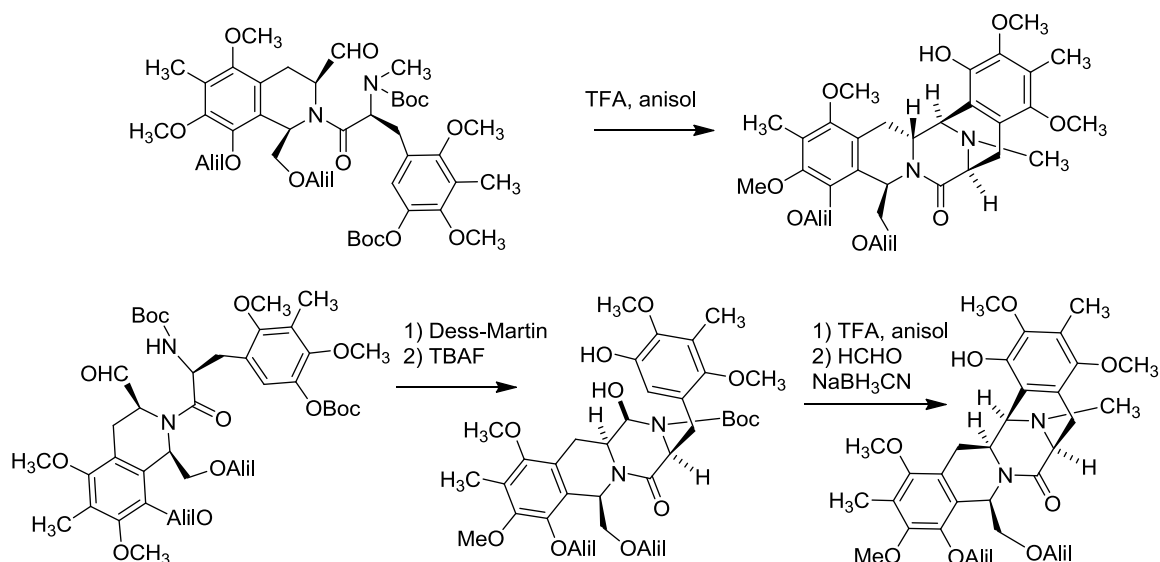
Esquema 4.7

¹²¹ Liu, Z-Z.; Wang, Y.; Tang, Y-F.; Chen, S-Z.; Chen, X-G.; Li, H.Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1282-1285.

¹²² Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957-.....

¹²³ Lane, J.W.; Chen, Y.; Williams, R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12684-12690.

¹²⁴ Chan, C.; Heid, R.; Zheng, S.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuuchi, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4596-4598.



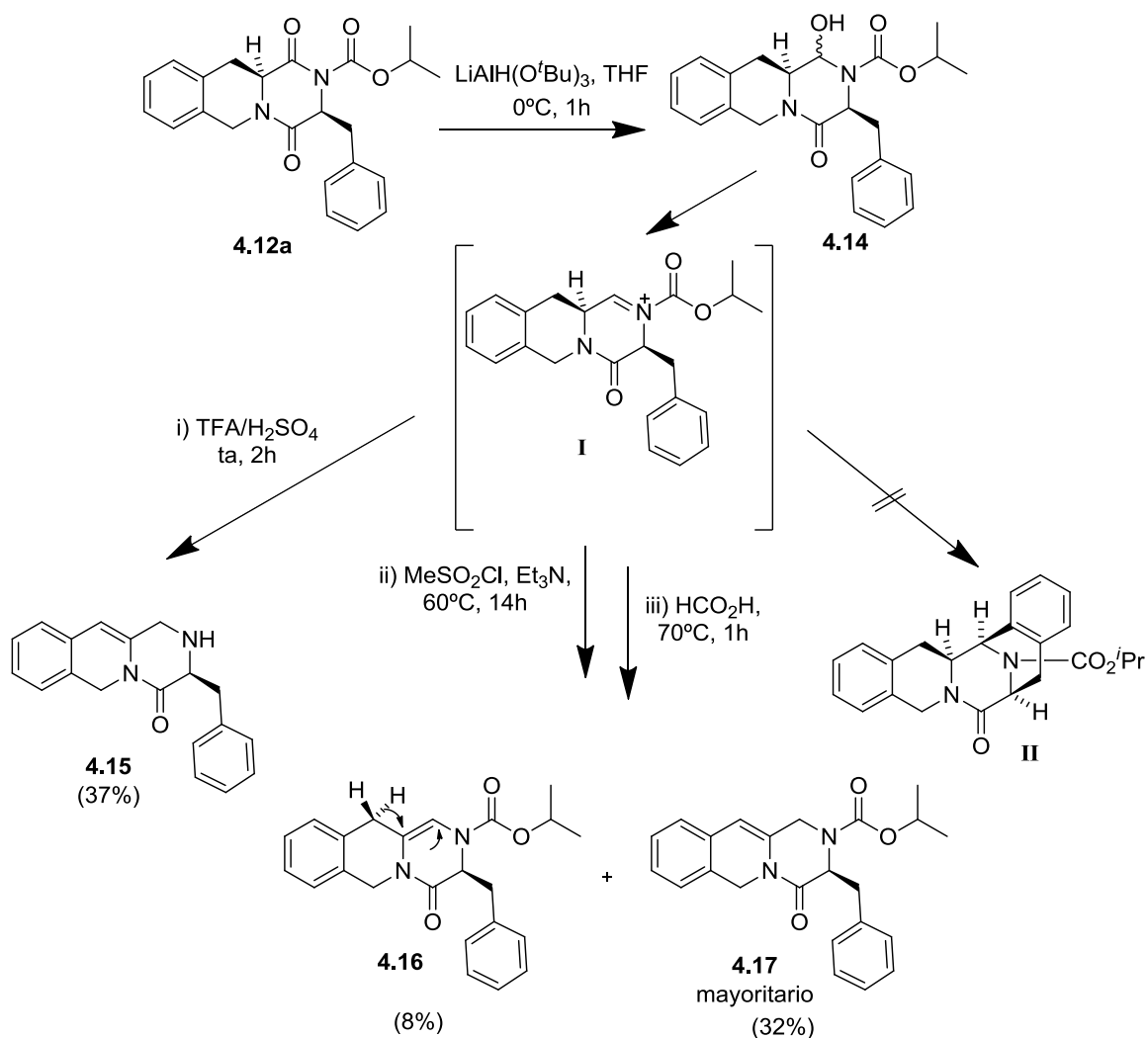
Esquema 4.8

4.2.2. Métodos ensayados para formar el anillo D por ciclación de cationes iminio con un anillo bencénico.

Aunque ya hemos dicho que la baja electrofilia de los cationes iminio requiere en general anillos aromáticos con sustituyentes donadores de electrones en las posiciones *para* y/o *orto*, decidimos estudiar si era posible este tipo de ciclaciones sobre anillos bencénicos no activados utilizando el compuesto **4.12a**.

La reducción parcial del grupo carbonilo en C-1 se realizó con hidruro de triterbutoxialuminio y litio. Esta reacción debe ser quimioselectiva si se practica adecuadamente, debido a que el grupo *N*-isopropiloxicarbonilo hace al carbonilo vecino (C-1) más electrófilo que el carbonilo en C-4. En efecto, se formó así el 1-hidroxi derivado **4.14** que, por ser inestable dada su estructura de hemiaminal, se sometió sin purificación previa a diferentes procedimientos a fin de generar el catión *N*-aciliminio **I** y favorecer su ciclación al sistema **II** (Esquema 4.9).

El tratamiento con una mezcla de ácidos trifluoroacético y sulfúrico a temperatura ambiente durante 2 horas (procedimiento (i)), dio el compuesto tricíclico desacilado e insaturado **4.15**.

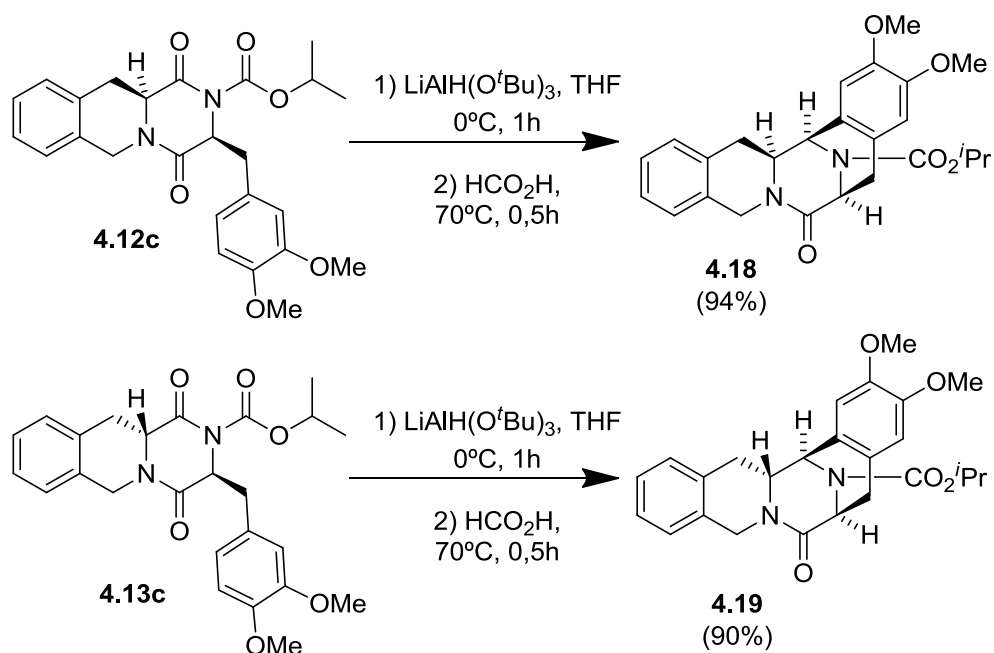


Esquema 4.9

El tratamiento con cloruro de mesilo en presencia de trietilamina seguido de calentamiento a 60°C (ii) condujo a una mezcla de triciclos insaturados **4.17** y **4.16** en una proporción de 2/1, lo que habla en favor de una mayor estabilidad del sistema **4.17** que posee el doble enlace conjugado con el anillo bencénico. Los mismos resultados se obtuvieron al tratar el compuesto **4.14** con ácido fórmico a 70°C durante 1 hora (iii).

Estos experimentos demuestran que la formación del sistema pentacíclico por esta vía necesitaría al menos de un anillo bencénico activado con grupos donadores de electrones en la posición C-3.

Se realizaron entonces ensayos de ciclación con el derivado 3-(3,4-dimetoxi)bencílico **4.12c**. Éste se redujo con hidruro de tritercbutoxialuminio y litio, y el *N*-acil- α -aminoalcohol formado se sometió a la acción del ácido fórmico a 70°C durante media hora, obteniéndose el compuesto pentacíclico **4.18** esperado con un rendimiento del 94%.



Esquema 4.10

Los datos espectroscópicos del pentaciclo **4.18** permiten confirmar su estructura. Así, la disposición *cis* de los protones H-6, H-14a y H-15 se confirma en los experimentos NOESY, donde se observan efectos NOE entre el protón H-1 y los protones H-14ax y H-14ec y también se observa efecto NOE entre el protón H-15 y los protones H-14a y H-9ax.

Por otra parte se sometió también el compuesto **4.13c** a reducción parcial y ciclación en ácido fórmico en las mismas condiciones descritas para el compuesto **4.12c**, obteniéndose el pentaciclo **4.19** con rendimientos del 90%. Como datos relevantes espectroscópicos se pueden destacar en este caso los efectos NOE observados entre el protón H-1 y el protón H-14a.

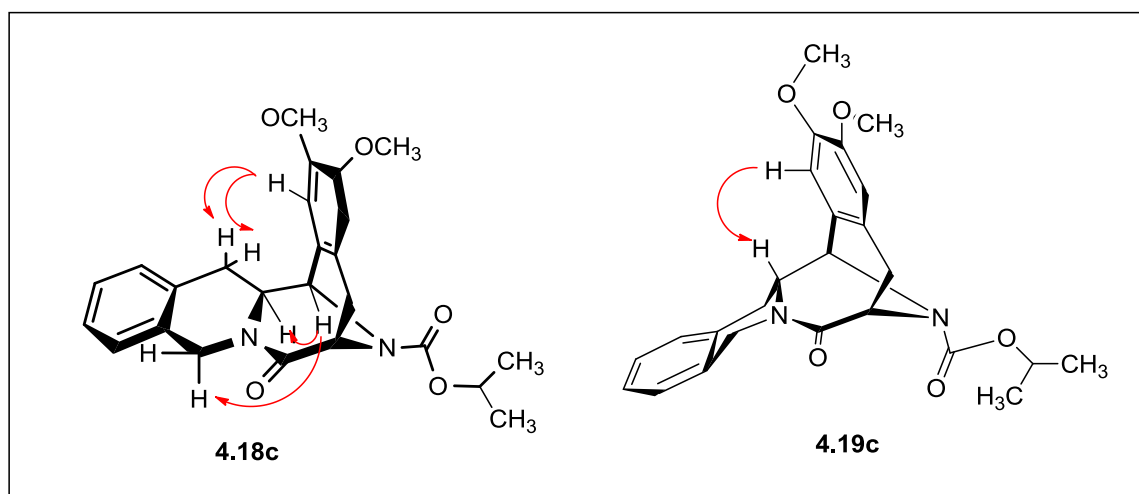


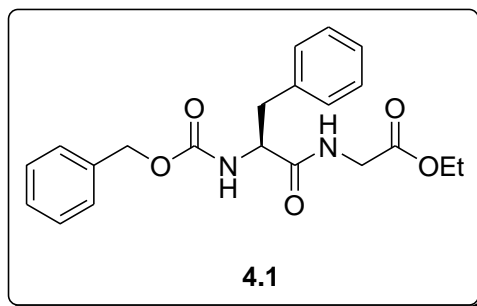
Figura 4.2

4.3. Parte Experimental

4.3.1. Síntesis de dipéptidos.

Síntesis de *N*-benciloxycarbonil-(*L*)-fenilalanilglicinato de etilo (4.1).

A una disolución de 5,0 g (35,8 mmoles) de clorhidrato de glicinato de etilo en 100 mL de diclorometano anhidro se le adicionan 5 mL (35,8 mmoles) de trietilamina, se agita durante 5 minutos y seguidamente se adicionan 10,7 g (35,8 mmoles) de *N*-benciloxilcarbonil-*L*-fenilalanina y 7,4 g (35,8 mmoles) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita durante 14 horas bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se filtra a vacío eliminándose la dicitcloexilurea formada, y el extracto orgánico se lava tres veces con una disolución de 20 mL de ácido clorhídrico 1N, luego tres veces con una disolución de 20 mL de bicarbonato sódico 1N y finalmente con 20 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío obteniéndose 11,9 g (95%) del péptido 4.1.



$[\alpha]_D^{25}$: +3,9 (c = 0,31; cloroformo).

P.f.: 111 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 3314, 2933, 1730, 1710, 1664, 1522 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,21 (10H, m, ArH); 6,78 (1H, s, O-CO-NH); 5,67 (1H, s, CO-NH-CH₂); 5,04 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, O-CH₂-ArH); 4,97 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, O-CH₂-ArH); 4,52 (1H, m, $J = 6,4$ Hz, CH); 4,13 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,96 (1H, dd, $J = 18,3$ Hz, $J = 5,3$ Hz, NH-CH₂-CO); 3,85 (1H, dd, $J = 18,3$ Hz, $J = 5,3$ Hz, NH-CH₂-CO); 3,11 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 6,4$ Hz, CH-CH₂-ArH); 3,00 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 6,4$ Hz, CH-CH₂-ArH); 1,22 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH₂-CH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171,4 (CH₂-CO-O)*; 169,4 (CH₂-CO-O)*; 156,0 (O-CO-NH); 136,4 (C-1)*; 136,0 (C-1)*; 129,2 (C-2', C-6')*; 128,5 (C-3', C-5')*; 128,4 (C-3'', C-5'')*; 128,0 (C-4''); 127,8 (C-2'', C-6'')*; 126,8 (C-4'); 66,9 (O-CH₂-ArH); 61,4 (O-CH₂-CH₃); 55,9 (CH-CH₂); 41,2 (N-CH₂-CO)*; 38,3 (CH-CH₂-ArH)*; 14,0 (O-CH₂-CH₃).

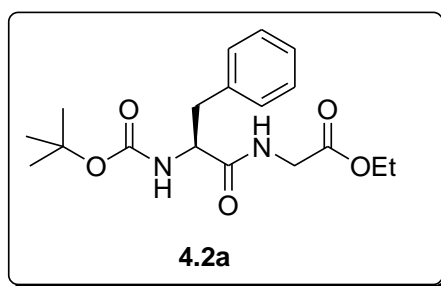
Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 65,61%; H, 6,29%; N, 7,29%.

Análisis encontrado: C, 65,45%; H, 6,12%; N, 7,32%.

P.m.: 384,43 g/mol.

SÍNTESIS DE *N-Terc*-BULTILOXICARBONIL-(*L*)-FENILALANIL-GLICINATO DE ETILO (4.2a).

A una disolución de 5,0 g (35,8 mmoles) de clorhidrato de glicinato de etilo en 100 mL de diclorometano anhidro se le adicionan 5 mL (35,8 mmoles) de trietilamina, se agita durante 5 minutos y seguidamente se adicionaron 6,9 g (35,8 mmoles) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida y 9,5 g (35,8 mmoles) de *N-terc*-butiloxicarbonil-*L*-fenilalanina. La mezcla se deja reaccionar durante 14 horas bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. El extracto orgánico se lava tres veces con 20 mL de ácido clorhídrico 1N, tres veces con 20 mL de bicarbonato sódico 1N y finalmente con 20 mL de agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 12,2 g (97%) de una pasta incolora que cristaliza a temperatura ambiente y corresponden al dipéptido **4.2a**.



$[\alpha]_D^{25}$: +9,6 (c = 0,29; cloroformo).

P.f.: 86-87 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 3310, 1664, 1168 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,23 (5H, m, ArH); 6,17 (1H, sa, NH-G); 4,98 (1H, sa, NH-F); 4,26 (1H, dd, $J = 7,3$ Hz, $J = 5,6$ Hz, $\text{CH}(\alpha)\text{-F}$); 4,06 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 4,01 (1H, dd, $J = 18,3$ Hz, $J = 5,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-G}$); 3,95 (1H, dd, $J = 18,3$ Hz, $J = 5,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-G}$); 3,03 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 5,6$ Hz, $\text{CH}_2(\beta)\text{-F}$); 2,98 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2(\beta)\text{-F}$); 1,49 (9H, s, 3 CH_3); 1,20 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171,5 (CO-NH); 169,4 (CO-OR); 155,3 (O-CO-NH); 136,6 (C-1); 129,3 (C-3', C-5'); 128,6 (C-2', C-6'); 126,9 (C-4'); 80,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,4 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 56,0 ($\text{CH}(\alpha)\text{-F}$); 41,4 ($\text{CH}_2(\beta)\text{-F}$); 38,4 ($\text{CH}_2\text{-G}$); 28,2 (3 CH_3); 14,1 (CH_3).

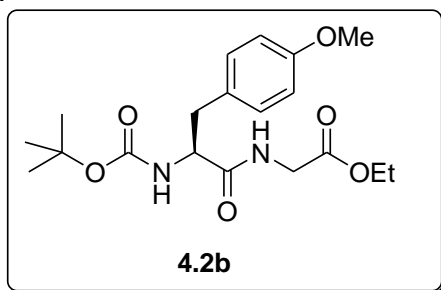
Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 61,70%; H, 7,48%; N, 7,99%.

Análisis encontrado: C, 61,58%; H, 7,36%; N, 7,81%.

P.m.: 350,41 g/mol.

SÍNTESIS DE *N-Terc*-BUTILOXICARBONIL-(*L*)-4-METOXIFENILALANIL-GLICINATO DE ETILO (4.2b).

Se aplicó el procedimiento descrito para **4.2a**, empleando *N*-*terc*-butiloxicarbonil-*L*-4-metoxifenilalaninato de etilo para la síntesis del péptido **4.2b**, obteniéndose 12,0 g (96%) de un sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25}$: +4,4 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 32-34 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 3317, 1666, 1513, 1247, 1177 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,09 (2H, d, $J=8,2$ Hz, H-2, H-6); 6,79 (2H, d, $J=8,2$ Hz, H-3, H-5); 6,48 (1H, t, NH-G); 5,33 (1H, m, $\text{H}\alpha$ -Y); 5,03 (1H, sa, NH-Y); 4,16 (2H, q, $J=7,1$ Hz, CH_2 - CH_3); 3,99 (1H, dd, $J=18,3$ Hz, $J=5,4$ Hz, CH_2 -G); 3,89 (1H, dd, $J=18,3$ Hz, $J=5,2$ Hz, CH_2 -G); 3,75 (3H, s, OCH_3); 2,98 (2H, m, CH_2 (β)-Y); 1,32 (9H, s, 3CH_3); 1,24 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH_2 - CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171,6 (CO-NH); 169,4 (CO-OR); 158,4 (C-4'); 155,4 (O-CO-NH); 130,3 (C-3, C-5); 128,4 (C-1); 113,9 (C-2, C-6); 80,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 61,4 (O- CH_2 - CH_3); 55,6 ($\text{CH}(\alpha)$ -Y); 55,1 (OCH_3); 41,2 (CH_2 (β)-Y); 37,4 (CH_2 -G); 28,2 (3CH_3); 14,0 (CH_3).

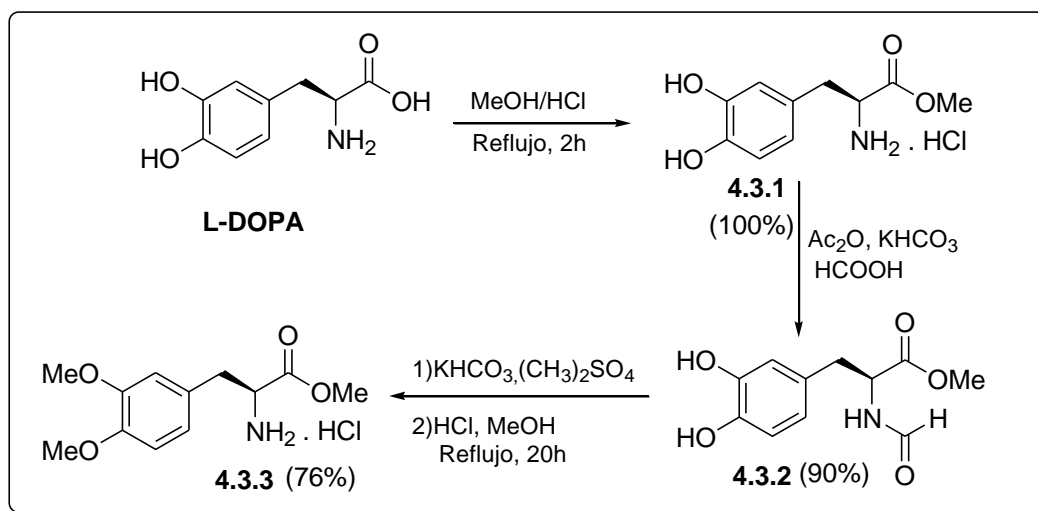
Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 59,98%; H, 7,42%; N, 7,36%.

Análisis encontrado: C, 59,78%; H, 7,31%; N, 7,20%.

P.m.: 380,44 g/mol.

SÍNTESIS DE *N*-*Terc*-BULTILOXICARBONILGLICINIL-(*L*)-3,4-DIMETOXIFENILALANINATO DE METILO (4.3).

1. SINTESIS DEL HIDROCLORURO DE 3,4-DIMETOXIFENILALANINATO DE METILO 4.3.3, A PARTIR DE *L*-3,4-DIHIDROXIFENILALANINA 4.3.1.



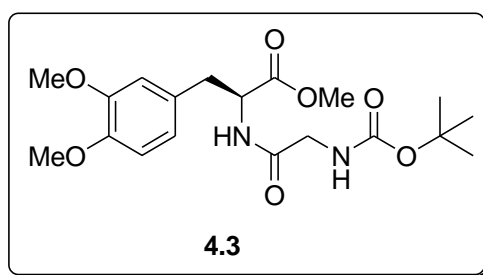
A 2,0 g (10 mmoles) de *L*-3,4-dihidroxifenilalanina (**L-Dopa**) en 50 mL metanol seco, se pasa una corriente de ácido clorhídrico seco, se calienta a reflujo y se mantiene durante dos horas. Se concentra a vacío obteniéndose 2,6 g (10,5 mmoles) del hidrocloreto del éster **4.3.1**, con rendimiento del 100%. Este producto se formula añadiendo 28,0 mL de ácido fórmico y 1,0 g de bicarbonato potásico. Se adicionan gota a gota 11 mL de anhídrido acético, manteniendo la temperatura a 5 °C. La mezcla se agita, luego a temperatura ambiente durante 3 horas, se adicionan 25 mL de metanol y se concentra a vacío. Al crudo así obtenido se adiciona una disolución de 1 mL de ácido clorhídrico 1 N en 60 mL de metanol y se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. Se concentra a vacío y al residuo obtenido se le adicionan 2 mL de ácido clorhídrico 1N, luego se extrae con 30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con dos porciones de 20 mL de disolución saturada de bicarbonato sódico y una porción de disolución saturada de cloruro sódico, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y concentra a vacío, obteniéndose 2,5 g (90%) del compuesto **4.3.2**.

Al compuesto **4.3.2** disuelto en 50 mL de acetona seca, se le adicionan 7,8 g de bicarbonato potásico y 5,0 mL de sulfato de dimetilo, seguidamente se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se disuelve en acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de cloruro sódico, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El producto obtenido se disuelve en 30 mL de metanol saturado con una corriente de ácido clorhídrico, a reflujo durante 3 horas. Se concentra a vacío obteniéndose 2,0 g (76%) de **4.3.3** como un sólido blanco.

1.1 SÍNTESIS DEL DIPÉPTIDO 4.3.

A 2,0 g (7,2 mmoles) del clorhidrato **4.3.3** disuelto en 40 mL de diclorometano anhidro se adicionan 1,1 mL (7,9 mmoles) de trietilamina, 1,5 g (7,9 mmoles) de 1-etil-3-

(3-dimetilaminopropil) carbodiimida y 1,4 g (7,9 mmoles) de *N-terc*-butiloxicarbonil-*L*-glicina. La mezcla se agita durante 14 horas bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. El extracto orgánico se lava con tres porciones de 10 mL de ácido clorhídrico 1N, seguido de tres porciones de 10 mL de bicarbonato sódico 1N y finalmente 20 mL de agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 2,8 g (97%) del dipéptido **4.3** como un aceite amarillo claro.



$[\alpha]_D^{25}$: +42,1 (c = 0,45; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1743, 1716, 1682, 1516 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,73 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, H-5'); 6,67 (1H, da, NHCO); 6,64 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-6'); 6,61 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-2'); 5,21 (1H, ta, NH-CO-O); 3,84 (3H, s, OCH_3); 3,83 (3H, s, OCH_3); 3,74 (2H, m, CH-G); 3,67 (3H, s, OCH_3); 3,07 (1H, d, $J = 14,0$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH); 3,01 (1H, d, $J = 14,0$ Hz, Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH); 1,42 (9H, s, 3 x CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 171,8 (COOR); 169,1 (CONH); 155,9 (NH-CO-O); 148,8 (C-3'); 148,0 (C-4'); 127,9 (C-1'); 121,2 (C-2'); 112,1 (C-6'); 111,0 (C-5'); 80,2 (C- $(\text{CH}_3)_3$); 55,7 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 53,1 (Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_3); 52,3 (COO $\underline{\text{CH}_3}$); 44,1 (NH- $\underline{\text{CH}_2}$ -CO); 37,4 (Ar- $\underline{\text{CH}_2}$ -CH); 28,1 (3 x CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 57,56%; H, 7,12%; N, 7,07%.

Análisis encontrado: C, 57,88%; H, 7,61%; N, 7,12%.

P.m.: 396,43 g/mol.

4.3.2. SÍNTESIS DE (3S)-3-ARILBENCILPIPERAZINA-2,5-DIONAS (4.4).

Método general:

5,5 mmoles de los compuestos **4.2** y **4.3** se pirolizan a 200 °C durante dos horas con agitación vigorosa. El crudo obtenido se enfría, se lava con una mezcla de diclorometano/éter etílico y se filtra a vacío, obteniéndose excelentes rendimientos de un sólido blanco que corresponden a los compuestos **4.4a-c**.

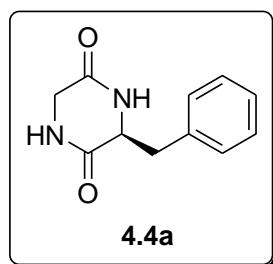
SÍNTESIS DE (3S)-3-BENCIL-PIPERAZINA-2,5-DIONA (4.4a).

Método B:

5,0 g (13,0 mmoles) del compuesto **4.1** en 30 mL de etanol absoluto y 1,0 g de C/Pd (20%), se hidrogenan a 35 *psi* durante 12 horas. Los líquidos de reacción se filtran y se concentran a vacío, obteniéndose 2,3 g (86%) de residuo **4.4a** que precipita en éter etílico como sólido blanco.

Método C:

A 495 mg (1,4 mmoles) del compuesto **4.2a** y 4 mL de ácido trifluoroacético, en atmósfera de argón y se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío. El residuo se disuelve en 10 mL de diclorometano, se precipita en éter etílico y se filtra a vacío obteniéndose un sólido blanco con rendimiento del 97%.



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

P.f.: 163-164 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 3320, 2930, 2855, 1667 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,14 (1H, s, NH-4); 7,86 (1H, s, NH-1); 7,30-7,09 (3H, m, ArH); 7,02 (1H, m, H-3); 4,02 (1H, m, H-3); 3,33 (1H, dd, $J=2,8$ Hz, $J=17,5$ Hz, H-6); 3,05 (1H, dd, $J=4,4$ Hz, $J=13,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ArH}$); 2,82 (1H, dd, $J=4,9$ Hz, $J=13,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ArH}$); 2,70 (1H, d, $J=17,5$ Hz, H-6).

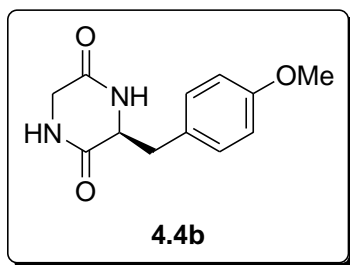
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 167,4 (C-2); 165,9 (C-5); 136,2 (C-1'); 130,3 (C-2', C-6'); 128,4 (C-3', C-5'); 127,0 (C-4'); 55,7 (C-3); 43,9 (C-6); 39,2 (CH_2Ar).

Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64,69%; H, 5,92%; N, 13,72%.

Análisis encontrado: C, 65,05%; H, 6,12%; N, 13,96%.

P.m.: 204,23 g/mol

SÍNTESIS DE (3S)-3-(4-METOXIBENCIL)-PIPERAZINA-2,5-DIONA (4.4b).



Rto. : 90,4 %, (sólido blanco).

$[\alpha]_D^{25}$: +36,3 (c = 0,47; DMSO).

P.f.: 251-253 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1666, 1512 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,13 (1H, s, NH-4); 7,88 (1H, s, NH-1); 7,06 (2H, d, $J=8,2$ Hz, H-2', H-6'); 6,83 (2H, d, $J=8,2$ Hz, H-3', H-5'); 4,00 (1H, m, H-3); 3,71 (3H, s, OCH_3); 3,34 (2H, dd, $J=17,1$ Hz, $J=2,7$ Hz, H-6); 3,02 (1H, dd, $J=13,5$ Hz, $J=3,9$ Hz, CH_2Ar); 2,79 (1H, dd, $J=13,5$ Hz, $J=4,9$ Hz, CH_2Ar); 2,76 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6).

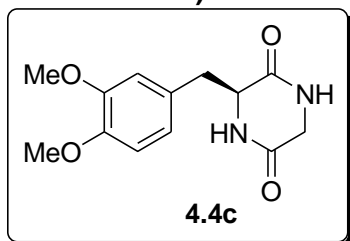
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 167,4 (C-2); 165,9 (C-5); 158,4 (C-4'); 131,3 (C-2', C-6'); 127,9 (C-1'); 113,8 (C-3', C-5'); 55,8 (C-3); 55,2 (OCH_3); 43,9 (C-6); 38,1 (CH_2Ar).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 61,53%; H, 6,02%; N, 11,96%.

Análisis encontrado: C, 61,39%; H, 5,90%; N, 11,67%.

P.m.: 234,25 g/mol

SÍNTESIS DE (3S)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-PIPERAZINA-2,5-DIONA (4.4c).



Rto. : 100%

$[\alpha]_D^{25}$: +55,3 (c = 0,47; HCl = 1N).

P.f.: 233-234 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1666, 1643, 1514, 1260 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,10 (1H, s, NH-4); 7,75 (1H, s, NH-1); 6,80 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H-5'); 6,73 (1H, d, $J=1,8$ Hz, H-2'); 6,63 (1H, dd, $J=8,1$ Hz, $J=1,8$ Hz, H-6'); 4,00 (1H, m, H-3); 3,73 (3H, s, OCH_3); 3,68 (3H, s, OCH_3); 3,30 (1H, dd, $J=17,6$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-6); 2,98 (1H, dd, $J=13,6$ Hz, $J=4,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-ArH}$); 2,75 (1H, dd, $J=13,6$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH_2Ar); 2,60 (1H, d, $J=17,6$ Hz, H-6).

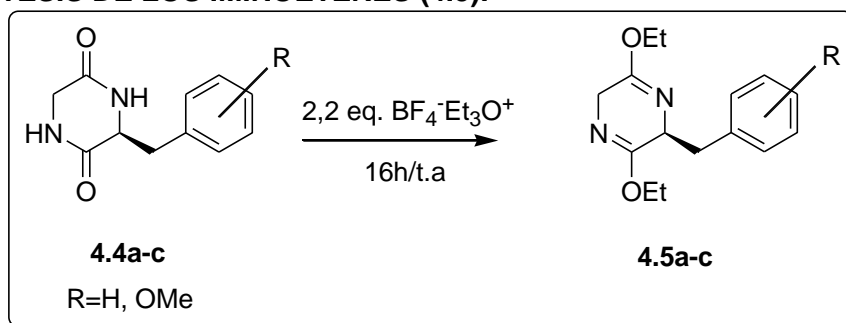
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 167,4 (C-2); 166,1 (C-5); 148,5 (C-3'); 148,1 (C-4'); 128,3 (C-1'); 122,4 (C-6'); 114,1 (C-2'); 111,8 (C-5'); 56,0 (OCH_3); 55,7 (C-3); 55,6 (OCH_3); 44,0 (C-6); 38,8 (CH_2Ar).

Análisis calculado para $C_{13}H_{16}N_2O_4$: C, 59,08%; H, 6,10%; N, 10,60%.

Análisis encontrado: C, 58,86%; H, 5,80%; N, 10,69%.

P.m.: 264,28 g/mol

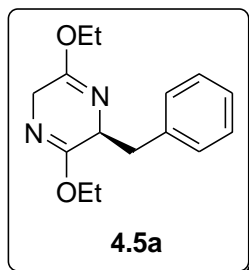
4.3.3. SÍNTESIS DE LOS IMINOÉTERES (4.5).



Método general:

A una disolución de 2,0 g de la correspondiente dicetopiperazina **4.4** en 200 mL de diclorometano anhidro, se añaden 5,13 g (2,2 eq., 27 mmoles) de tetrafluoroborato de trietiloxonio. Se deja bajo atmósfera de argón con agitación vigorosa durante 16 horas. La mezcla de la reacción se lava tres veces con alícuotas de 10 mL de una disolución de carbonato potásico (6 g en 25 mL de agua), y dos veces con agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo se cromatografía en columna “flash” (acetato de etilo/éter de petróleo 3:7), obteniéndose los compuestos **4.5a-c**.

(3S)-3-BENCIL-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIDROPIPERAZINA (4.5a).



Rto. : 98%, (Aceite color miel).

$[\alpha]_D^{25}$: +116,9 (c = 0,40; cloroformo).

IR (NaCl, film en $CHCl_3$) ν , cm^{-1} : 1691, 1599 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,21 (3H, m, ArH); 7,06 (2H, m, ArH); 4,37 (1H, m, H-3); 4,08 (2H, q, $J=7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 4,06 (2H, q, $J=7,2$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,62 (1H, dd, $J=20,2$ Hz, $J=3,3$ Hz, H-6); 3,11 (1H, dd, $J=13,2$ Hz, $J=4,7$ Hz, CH₂Ar); 2,98 (1H, dd, $J=13,2$ Hz, $J=4,7$ Hz, CH₂Ar); 2,85 (1H, dd, $J=20,2$ Hz, $J=3,3$ Hz, H-6); 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 1,24 (3H, t, $J=7,2$ Hz, O-CH₂-CH₃).

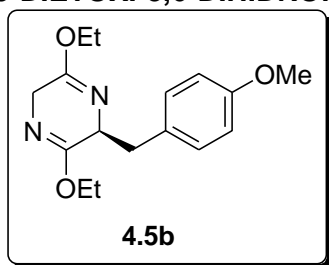
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 163,4 (C-5); 163,0 (C-2); 136,7 (C-1'); 130,0 (C-2', C-6'); 127,9 (C-3', C-5'); 126,5 (C-4'); 61,0 (CH₂-CH₃); 60,9 (CH₂-CH₃); 57,0 (C-3); 46,2 (C-6); 39,7 (CH₂-ArH); 14,4 (CH₃); 14,3 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₅H₂₀N₂O₂: C, 69,20%; H, 7,74%; N, 10,76%.

Análisis encontrado: C, 69,05%; H, 7,62%; N, 10,65%.

P.m.: 260,33 g/mol.

(3S)-3-(4-METOXIBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIIDROPIPERAZINA (4.5b).



Rto.: 99%, (Aceite color miel).

$[\alpha]_D^{25}$: +108,8 (c = 0,45; cloroformo).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν, cm⁻¹: 1692, 1612, 1512, 1246 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,92 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-2', H-6'); 6,72 (2H, d, J = 8,3 Hz, H-3', H-5'); 4,31 (1H, m, H-3); 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH₂-CH₃); 4,10 (2H, q, J = 7,2 Hz, CH₂-CH₃); 3,73 (3H, s, OCH₃); 3,63 (1H, dd, J = 20,1 Hz, J = 3,2 Hz, H-6); 3,06 (1H, dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, CH₂Ar); 2,92 (1H, dd, J = 13,5 Hz, J = 4,5 Hz, CH₂ArH); 2,87 (1H, dd, J = 20,1 Hz, J = 3,5 Hz, H-6); 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz, CH₃); 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH₃).

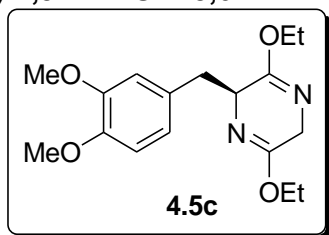
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 163,4 (C-5); 162,9 (C-2); 158,3 (C-4'); 130,9 (C-2', C-6'); 128,5 (C-1'); 113,2 (C-3', C-5'); 60,8 (CH₂-CH₃); 60,7 (CH₂-CH₃); 57,0 (C-3); 55,1 (OCH₃); 46,3 (C-6); 38,7 (CH₂Ar); 14,4 (CH₃); 13,3 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₆H₂₂N₂O₃: C, 66,18%; H, 7,64%; N, 9,65%.

Análisis encontrado: C, 65,92%; H, 7,46%; N, 9,62%.

P.m.: 290,36 g/mol.

(3S)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIIDROPIPERAZINA (4.5c).



Rto.: 90%.

$[\alpha]_D^{25}$: +78,3 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: 92 °C (hexano/éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1694, 1516, 1264, 1240 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,71 (1H, d, $J=8,6$ Hz, H-5'); 6,58 (1H, d, $J=1,9$ Hz H-2'); 6,55 (1H, dd, $J=8,6$ Hz, $J=1,9$ Hz H-6'); 4,34 (1H, m, H-3); 4,11 (2H, q, $J=7,1$ Hz, CH₂-CH₃); 4,08 (2H, q, $J=7,1$ Hz, CH₂-CH₃); 3,82 (3H, s, OCH₃); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,65 (1H, dd, $J=20,2$ Hz, $J=3,3$ Hz, H-6); 3,08 (1H, dd, $J=13,4$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,00 (1H, dd, $J=13,4$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 2,95 (1H, dd, $J=20,2$ Hz, $J=3,6$ -Hz, H-6); 1,32 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH₃); 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 163,3 (C-5); 162,9 (C-2); 148,0 (C-4'); 147,6 (C-3'); 129,0 (C-1'); 121,9 (C-2'); 113,1 (C-6'); 110,6 (C-5'); 60,8 (CH₂-CH₃); 60,7 (CH₂-CH₃); 57,0 (C-3); 55,7 (OCH₃); 55,5 (OCH₃); 46,3 (C-6); 39,1 (CH₂-ArH); 14,4 (CH₃); 14,2 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₇H₂₇N₂O₄: C, 63,73%; H, 7,55%; N, 8,74%.

Análisis encontrado: C, 63,55%; H, 7,24%; N, 8,41%.

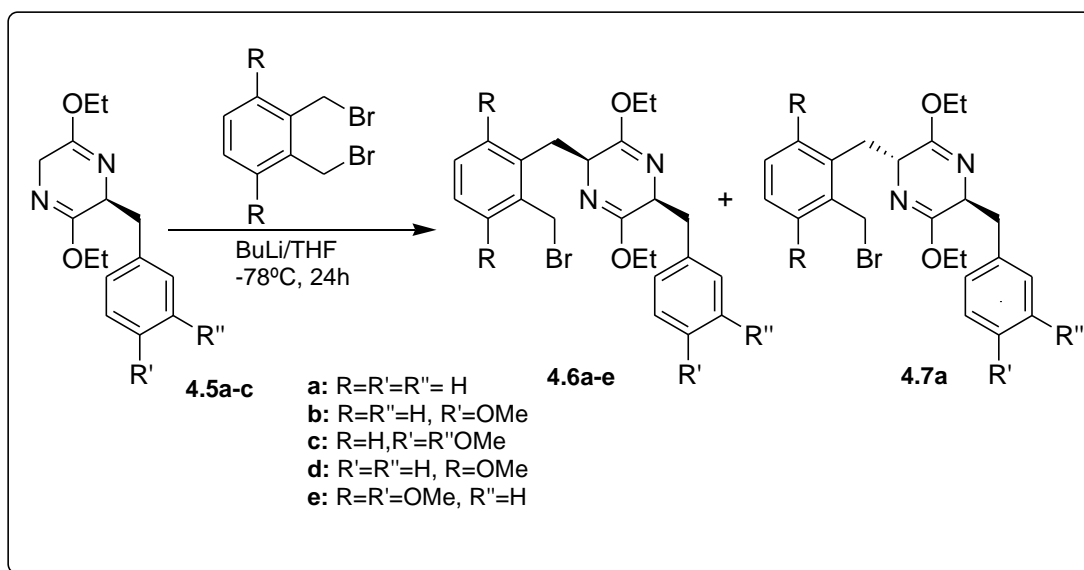
P.m.: 320,38 g/mol.

4.3.4. SÍNTESIS DE PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA POR *C,N*-DIALQUILACIÓN DE IMINOÉTERES.

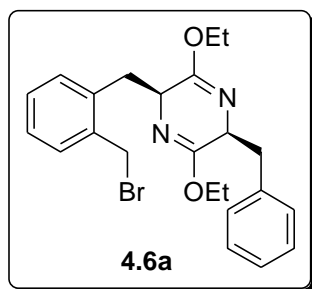
4.3.4.1. *C*-ALQUILACIÓN DE LOS COMPUESTOS MODELOS 4.4 CON DIVERSOS HALUROS DE BENCILO.

B.II.3.2. *C*-ALQUILACIÓN DE LOS IMINOÉTERES 4.4.

A una solución de 300 mg (1,5 mmoles) de iminoéter **4.5** en 15 mL de THF anhidro y 1,0 eq. de DMI, enfriada a -78 °C en atmósfera de argón se añaden con agitación, mediante una jeringa 2,9 mL (1,8 mmoles) de BuLi 1,6 M en hexano durante 15 minutos. Se agita durante 10 minutos adicionales y se transfiere la solución con ayuda de una cánula a un aparato Schlenck con una solución agitada de 1,1 eq. de dibromoxililderivado, en 15 mL de THF anhidro, bajo atmósfera de argón a -78 °C. La mezcla se deja reaccionar durante 24 horas a -78 °C, en atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo se detiene la reacción con agua de hielo, se extrae con cloroformo y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro amónico (10 mL, tres veces). El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo 5:95), obteniéndose como Aceite, el isómeros *cis*-**4.6**. En algunos casos, se aislaron trazas del isómero *trans*-**4.7**.



(3*S*,6*S*)-3-BENCIL-6-(2-BROMOMETILBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIDRO-PIRAZINA (4.6a).



Rto. : 86%.

$[\alpha]_D^{25}$: -16,1 (c = 0,33; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1691, 1656, 1238 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,36 - 7,08 (9H, m, ArH); 4,70 (1H, d, J = 10,0 Hz, CH₂Br); 4,48 (1H, d, J = 10,0 Hz, CH₂Br); 4,22 (2H, m, CH₂-CH₃, H-3); 4,12 (2H, m, CH₂-CH₃, H-6); 4,06 (2H, q, J = 7,1 Hz, CH₂-CH₃); 2,93 (1H, dd, J = 14,0 Hz, J = 3,8 Hz, CH₂Ar-CH₂Br); 2,75 (1H, dd, J = 13,2 Hz, J = 4,6 Hz, CH₂Ar); 2,47 (1H, dd, J = 13,2 Hz, J = 6,3 Hz, CH₂Ar); 1,87 (1H, dd, J = 14,0 Hz, J = 7,9 Hz, CH₂Ar-CH₂Br); 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH₃); 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz, CH₃).

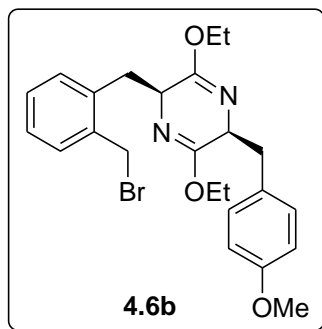
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 162,8 (C-5); 162,6 (C-2); 137,6 (C-1'); 137,5 (C-1''); 136,3 (C-2''); 131,5* (C-3''); 130,5* (C-6''); 129,9 (C-2', C-6'); 128,4* (C-5''); 128,0 (C-3', C-5'); 127,0* (C-4''); 126,6 (C-4'); 60,8 (O-CH₂-CH₃); 60,5 (O-CH₂-CH₃); 57,3 (C-3); 57,2 (C-6); 40,3 (CH₂Ar); 36,9 (CH₂Ar-CH₂Br); 32,0 (CH₂Br); 14,4 (2 x CH₃).

Análisis calculado para C₂₃H₂₇BrN₂O₂: C, 62,31%; H, 6,14%; N, 6,32%.

Análisis encontrado: C, 62,64%; H, 6,26%; N, 6,51%.

P.m.: 443,38 g/mol.

(3S,6S)-6-(2-BROMOMETILBENCIL)-3-(4-METOXIBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIDROPIRAZINA (4.6b).



Rto. : 92%.

$[\alpha]_D^{25}$: -36,1 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1691, 1609, 1513, 1244 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,31 (1H, dd, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, H-3); 7,17 (2H, dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-4, H-5); 7,31 (1H, dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-6); 6,96 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,81 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 4,62 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, CH_2Br); 4,42 (1H, d, $J = 10,1$ Hz, CH_2Br); 4,16 (1H, m, H-3); 4,12 (1H, m, H-6); 4,08 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 4,04 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,72 (3H, s, OCH_3); 2,97 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 3,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 2,70 (1H, dd, $J = 13,5$ Hz, $J = 4,4$ Hz, CH_2Ar); 2,42 (1H, dd, $J = 13,5$ Hz, $J = 6,3$ Hz, CH_2Ar); 2,04 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 7,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 1,23 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

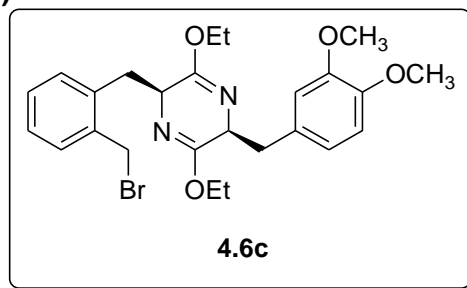
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 162,7 (C-5, C-2); 158,3 (C-4'); 137,6 (C-1''); 136,4 (C-2''); 131,4 (C-3''); 130,8 (C-2', C-6'); 130,5 (C-6''); 129,7 (C-1'); 128,5* (C-4''); 127,0* (C-5''); 113,4 (C-3', C-5'); 60,8 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 60,5 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 57,4 (C-6); 57,3 (C-3); 55,2 (OCH_3); 39,4 ($\text{CH}_2\text{-Ar}$); 37,0 ($\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 32,1 (CH_2Br); 14,4 (2 x CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_2\text{O}_3$: C, 60,89%; H, 6,17%; N, 5,92%.

Análisis encontrado: C, 61,12%; H, 6,57%; N, 5,43%.

P.m.: 473,40 g/mol.

(3S,6S)-6-(2-BROMOMETILBENCIL)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIDROPIRAZINA (4.6c).



Rto. : 66%.

$[\alpha]_D^{25}$: -54,6 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1693, 1681, 1514, 1237 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,33 (1H, dd, $J=7,3$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-3); 7,20 (2H, m, H-4'', H-5''); 7,05 (1H, dd, $J=7,6$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-6); 7,00 (1H, d, $J=8,7$ Hz, H-5'); 6,62 (1H, dd, $J=8,7$ Hz, $J=1,9$ Hz, H-6'); 6,57 (1H, d, $J=1,9$ Hz, H-2'); 4,66 (1H, d, $J=10,1$ Hz, CH_2Br); 4,45 (1H, d, $J=10,1$ Hz, CH_2Br); 4,13 (2H, q, $J=7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 4,12 (1H, m, H-3); 4,09 (1H, m, H-6); 4,05 (2H, q, $J=7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,80 (3H, s, OCH_3); 3,05 (1H, dd, $J=14,1$ Hz, $J=3,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 2,73 (1H, dd, $J=13,4$ Hz, $J=4,1$ Hz, CH_2Ar); 2,37 (1H, dd, $J=13,4$ Hz, $J=4,4$ Hz, CH_2Ar); 2,11 (1H, dd, $J=14,1$ Hz, $J=7,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH_3); 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH_3).

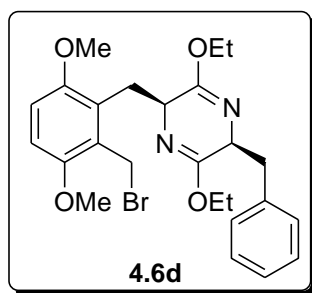
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 162,6 (C-5, C-2); 148,3 (C-4'); 147,6 (C-3'); 137,4 (C-1''); 136,4 (C-2''); 131,3 (C-3''); 130,4 (C-6''); 130,2 (C-1'); 128,3 (C-4''); 127,0 (C-5''); 121,7 (C-2'); 113,2 (C-6'); 110,8 (C-5'); 60,7 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 60,5 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 57,3 (C-3); 57,2 (C-6); 55,8 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 39,9 (CH_2Ar); 37,0 ($\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 31,9 ($\text{CH}_2\text{-Br}$); 14,4 (CH_3); 14,3 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_4$: C, 59,64%; H, 6,21%; N, 5,56%.

Análisis encontrado: C, 59,45%; H, 5,82%; N, 5,27%.

P.m.: 503,43 g/mol.

(3S,6S)-3-BENCIL-6-(2-BROMOMETIL-3,6-DIMETOXIBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIROPIRAZINA (4.6d).



Rto. : 95%.

$[\alpha]_D^{25}$: -26,8 (c = 0,22; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1684, 1250 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,27 (3H, m, ArH); 7,13 (2H, m, ArH); 6,70 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-5''); 6,68 (1H, d, $J=9,0$ Hz, H-4''); 4,66 (1H, d, $J=9,5$ Hz, CH_2Br); 4,44 (1H, d, $J=9,5$ Hz, CH_2Br); 4,23 (2H, m, H-3); 4,07 (3H, m, H-6, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,93 (2H, q, $J=7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,82 (3H, s, OCH_3); 3,72 (3H, s, OCH_3); 3,02 (1H, dd, $J=13,6$ Hz, $J=4,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 2,88 (1H, dd, $J=13,3$ Hz, $J=5,5$ Hz, CH_2Ar); 2,83 (1H, dd,

$J = 13,3$ Hz, $J = 6,0$ Hz, CH_2Ar); 2,28 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 8,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

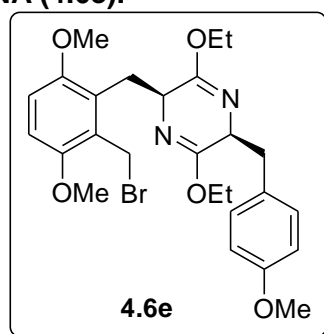
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 163,9 (C-5); 162,9 (C-2); 152,0 (C-6''); 151,7 (C-3''); 137,7 (C-1'); 129,7 (C-2', C-6'); 128,1 (C-3', C-5'); 126,9 (C-4'); 126,7 (C-1'', C-2''); 110,9 (C-5''); 109,3 (C-4''); 60,8 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 60,3 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 57,3 (C-3); 56,5 (C-6); 56,1 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 41,0 (CH_2Ar); 31,4 ($\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 26,9 (CH_2Br); 14,3 (2 x CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_4$: C, 59,64%; H, 6,21%; N, 5,56%.

Análisis encontrado: C, 60,02%; H, 6,64%; N, 5,23%.

P.m.: 503,43 g/mol.

(3S,6S)-6-(2-BROMOMETIL-3,6-DIMETOXIBENCIL)-3-(4-METOXIBENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHIROPIRAZINA (4.6e).



Rto.: 96%.

$[\alpha]_D^{25}$: -35,4 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: 39-40 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1685, 1600 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,06 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,86 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 6,72 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-5''); 6,68 (1H, d, $J = 8,9$ Hz, H-4''); 4,70 (1H, d, $J = 9,4$ Hz, CH_2Br); 4,50 (1H, d, $J = 9,4$ Hz, CH_2Br); 4,20 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, H-3); 4,08 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, H-6); 3,97 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,84 (3H, s, OCH_3); 3,78 (3H, s, OCH_3); 3,75 (3H, s, OCH_3); 3,09 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 4,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 2,86 (1H, d, $J = 13,5$ Hz, CH_2Ar); 2,82 (1H, d, $J = 13,5$ Hz, CH_2Ar); 2,37 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 8,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 1,33 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3); 1,21 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

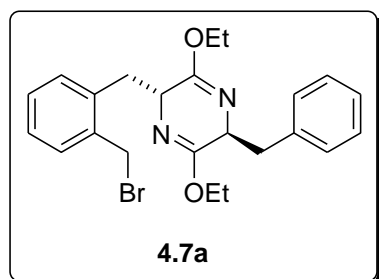
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 163,0 (C-5, C-2); 158,2 (C-4'); 152,0 (C-6''); 151,7 (C-3''); 130,6 (C-2', C-6'); 129,8 (C-1'); 128,2 (C-1''); 126,9 (C-2''); 113,6 (C-3', C-5'); 111,0 (C-5''); 110,4 (C-4''); 61,0 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 60,3 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 57,5 (C-3); 56,5 (C-6); 56,1 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 55,2 (OCH_3); 40,0 (CH_2Ar); 31,5 ($\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 26,9 (CH_2Br); 14,4 (CH_3); 14,3 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_5$: C, 58,54%; H, 6,24%; N, 5,25%.

Análisis encontrado: C, 58,38%; H, 6,06%; N, 5,12%.

P.m.: 533,45 g/mol.

(3S,6R)-6-(2-BROMOMETILBENCIL)-3-(BENCIL)-2,5-DIETOXI-3,6-DIHI-DRO-PIRAZINA (4.7a).



Rto. : 8%.

$[\alpha]_D^{25}$: +16,7 (c = 0,24; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1692, 1657, 1453, 1240 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,25 - 7,50 (9H, m, ArH); 4,74 (1H, d, $J=9,9$ Hz, CH_2Br); 4,50 (1H, d, $J=9,9$ Hz, CH_2Br); 4,02-4,17 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$); 3,95 (1H, m, H-3); 3,58 (1H, m, H-6); 3,22 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=4,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 3,03 (1H, dd, $J=13,3$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH_2Ar); 2,99 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=3,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 2,96 (1H, dd, $J=13,2$ Hz, $J=3,1$ Hz, CH_2Ar); 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH_3); 1,20 (3H, t, $J=7,2$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 162,8 (C-5); 162,5 (C-2); 137,6 (C-1', C-1''); 136,8 (C-2''); 131,1 (C-3''); 130,2 (C-6''); 130,0 (C-2', C-6'); 128,5 (C-5''); 127,8 (C-3', C-5'); 126,9 (C-4''); 126,3 (C-4'); 60,8 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 60,6 (O- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 56,5 (C-3); 56,4 (C-6); 39,6 (CH_2Ar); 35,6 ($\text{CH}_2\text{Ar-CH}_2\text{Br}$); 32,8 (CH_2Br); 14,4 (2 x CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 62,31%; H, 6,14%; N, 6,32%.

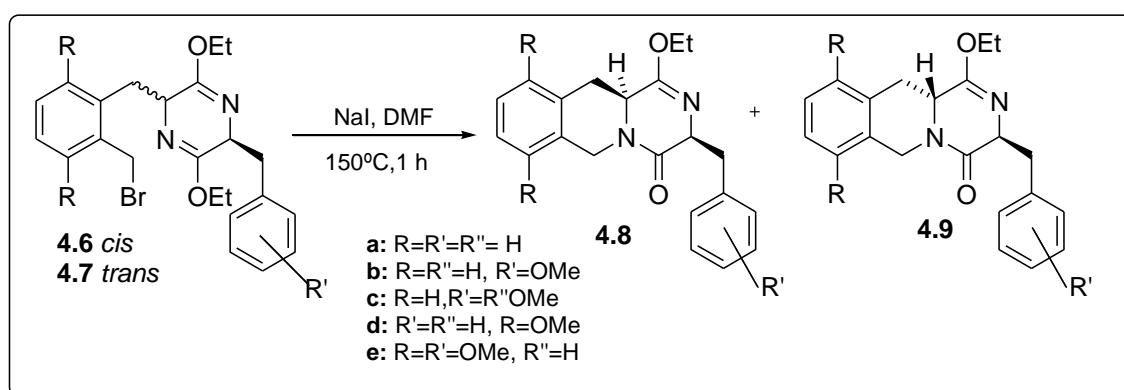
Análisis encontrado: C, 62,15%; H, 5,92%; N, 6,42%.

P.m.: 443,38 g/mol.

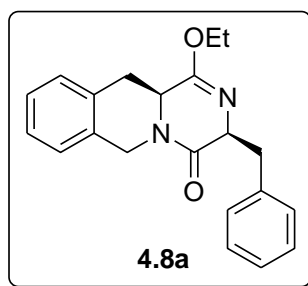
4.3.4.2. N-ALQUILACIÓN DE LOS IMINOÉTERES 4.6 y 4.7.

A una disolución de 600 mg (1,35 mmoles) del compuesto monoalquilado *cis*-4.6 impurificado con trazas del isómero *trans*-4.7 en 2,0 mL de dimetilformamida anhidra (DMF), se adicionan 0,2 eq. de NaI y la mezcla de reacción se mantiene en agitación a 150 °C durante una hora. Se concentra a vacío para eliminar el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en diclorometano y se lava tres veces con 15 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato de sódico anhidro, se concentra a vacío y el crudo se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo-éter de petróleo 3:7)

obteniéndose los compuestos tricíclicos *cis*-**4.8** y pequeñas cantidades de los isómeros *trans*-**4.9**.



(3S,11aS)-3-BENCIL-1-ETOXI -3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b] ISOQUINOLIN-4-ONA (4.8a).



Rto. : 63%, (sólido marrón claro).

$[\alpha]_D^{25}$: -80,8 (c = 0,24; cloroformo).

P.f.: 133-134 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1700, 1654 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,40 - 7,24 (8H, m, ArH); 7,03 (1H, d, *J* = 7,0 Hz, H-10); 5,64 (1H, d, *J* = 17,2 Hz, H-6ec); 4,75 (1H, m, H-3); 4,40 (2H, m, O-CH₂-CH₃); 4,20 (1H, d, *J* = 17,2 Hz, H-6ax); 4,09 (1H, dd, *J* = 12,2 Hz, *J* = 3,7 Hz, H-11a); 3,63 (1H, dd, *J* = 13,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, CH₂Ar); 3,29 (1H, dd, *J* = 13,1 Hz, *J* = 4,6 Hz, CH₂Ar); 2,83 (1H, dd, *J* = 16,1 Hz, *J* = 3,7 Hz, H-11ec); 1,52 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, O-CH₂-CH₃); 1,11 (1H, dd, *J* = 16,1 Hz, *J* = 12,2 Hz, H-11ax).

Observaciones: Es de destacar el efecto de anisotropía ejercido por el anillo aromático en C-3 sobre el protón H-11ax.

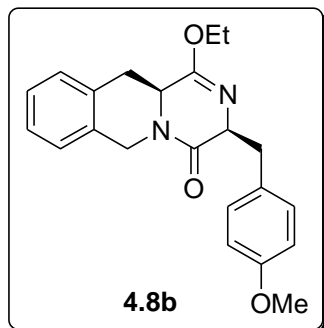
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,9 (C-4); 158,3 (C-1); 136,6 (C-1'); 132,1 (C-6a); 130,9 (C-10a); 130,2 (C-2', C-6'); 128,4 (C-10); 127,9 (C-3', C-5'); 126,5 (C-4'); 126,3 (C-8, C-9); 126,1 (C-7); 61,2 (O-CH₂-CH₃); 59,7 (C-3); 52,7 (C-11a); 43,0 (C-6); 40,1 (CH₂Ar); 32,7 (C-11); 14,3 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₂O₂: C, 75,42%; H, 6,63%; N, 8,38%.

Análisis encontrado: C, 75,35%; H, 6,62%; N, 8,32%.

P.m.: 334,41 g/mol.

(3S,11aS)-1-ETOXI-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.8b).



Rto. : 82%, (Aceite marrón).

$[\alpha]_D^{25}$: -24,5 (c = 0,49; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1698, 1659, 1512, 1250 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,17 - 7,04 (4H, m, ArH); 6,91 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2', H-6'); 6,82 (1H, d, $J = 7,2$ Hz, H-10); 6,52 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3', C-5'); 5,45 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H-6ec); 4,49 (1H, m, H-3); 4,17 (2H, m, O- CH_2 - CH_3); 3,96 (1H, d, $J = 17,2$ Hz, H-6ax); 3,90 (1H, dt, $J = 12,9$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-11a); 3,59 (3H, s, OCH_3); 3,36 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz, CH_2Ar); 3,01 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 4,5$ Hz, CH_2Ar); 2,64 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-11ec); 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 0,98 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 12,9$ Hz, H-11ax).

Observaciones: Es de destacar el efecto de anisotropía entre el p-metoxifenilo y el protón H-11ax.

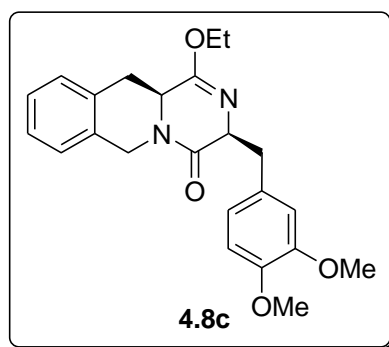
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,9 (C=O, C-4); 158,5* (C-1); 158,2* (C-4'); 132,3 (C-6a); 131,3 (C-2',C-6'); 131,1 (C-10a); 128,8 (C-1'); 128,5 (C-10); 126,5* (C-8); 126,4* (C-9); 126,3 (C-7); 113,4 (C-3', C-5'); 61,4 (O- CH_2 - CH_3); 60,0 (C-3); 55,2 (OCH_3); 55,8 (C-11a); 43,0 (C-6); 39,3 (CH_2Ar); 32,7 (C-11); 14,4 (O- CH_2 - CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,50%; H, 6,64%; N, 7,69%.

Análisis encontrado: C, 72,38%; H, 6,51%; N, 7,60%.

P.m.: 364,44 g/mol.

(3S,11aS)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-1-ETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.8c).



Rto. : 62%, (sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{25}$: -27,5 (c = 0,42; cloroformo).

P.f.: 270 °C dec. (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1699, 1652, 1515, 1264, 1238 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,19 - 7,06 (4H, m, ArH); 6,85 (1H, dd, $J=8,1$ Hz, $J=2,1$ Hz, H-6'); 6,55 (1H, d, $J=2,1$ Hz, H-2'); 6,51 (1H, d, $J=8,1$ Hz, H-5); 5,52 (1H, d, $J=17,3$ Hz, H-6ec); 4,53 (1H, m, H-3); 4,17 (2H, q, $J=6,9$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 3,99 (1H, d, $J=17,3$ Hz, H-6ax); 3,94 (1H, m, H-11a); 3,76 (3H, s, OCH_3); 3,48 (3H, s, OCH_3); 3,41 (1H, dd, $J=13,1$ Hz, $J=4,1$ Hz, CH_2Ar); 3,03 (1H, dd, $J=13,1$ Hz, $J=4,8$ Hz, CH_2Ar); 2,66 (1H, dd, $J=15,9$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11ec); 1,33 (1H, t, $J=6,9$ Hz, CH_3); 1,00 (1H, dd, $J=15,9$ Hz, $J=12,1$ Hz, H-11ax).

Observaciones: Es de destacar el fuerte efecto de anisotropía entre el anillo aromático en C-3 y el H-11ax.

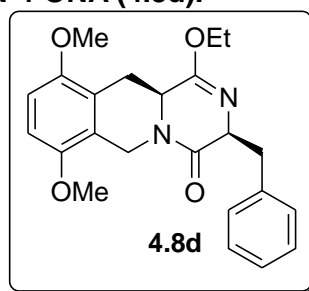
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,8 (C-4); 152,3 (C-1); 148,4 (C-3'); 147,8 (C-4'); 132,0 (C-6a); 131,0 (C-10a); 129,2 (C-1'); 128,6 (C-10); 126,8 (C-8); 126,5 (C-9); 126,1 (C-7); 122,3 (C-6'); 113,2 (C-2'); 110,8 (C-5'); 61,3 (O- CH_2 - CH_3); 59,9 (C-3); 55,8 (OCH_3); 55,3 (OCH_3); 52,7 (C-11a); 42,9 (C-6); 39,7 (CH_2Ar); 33,6 (C-11); 14,3 O- CH_2 - CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70,03%; H, 6,64%; N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 69,79%; H, 6,31%; N, 6,82%.

P.m.: 394,46 g/mol.

(3S,11aS)-3-BENCIL-7,10-DIMETOXI-1-ETOXI -3,6,11,11a-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.8d).



Rto. : 78%, (sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{25}$: -50,7 (c = 0,27; cloroformo).

P.f.: 44-45 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1699, 1652 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,04 (5H, m, ArH); 6,59 (2H, t, $J=9,1$ Hz, H-8, H-9); 5,46 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H-6ec); 4,52 (1H, m, H-3); 4,16 (2H, q, $J=7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 3,80 (1H, m, H-11a); 3,76 (3H, s, OCH_3); 3,74 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H-6ax); 3,70 (3H, s, OCH_3); 3,37 (1H, dd, $J=13,1$ Hz, $J=4,7$ Hz, CH_2Ar); 3,07 (1H, dd, $J=13,1$ Hz, $J=4,6$ Hz, CH_2Ar); 2,73 (1H, dd, $J=17,0$ Hz, $J=3,4$ Hz H-11ec); 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 0,68 (1H, dd, $J=17,0$ Hz, $J=12,1$ Hz, H-11ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,7 (C-4); 158,6 (C-1); 150,5 (C-10); 149,9 (C-7); 136,8 (C-1'); 130,2 (C-2', C-6'); 127,9 (C-3', C-5'); 126,5 (C-4'); 122,8 (C-6a); 121,5 (C-10a); 107,6 (C-8); 107,0 (C-9); 61,3 (O- CH_2 - CH_3); 60,0 (C-3); 55,6 (OCH_3); 55,3 (OCH_3); 52,2 (C-11a); 40,4 (CH_2Ar); 39,4 (C-6); 27,6 (C-11); 14,3 (O- CH_2 - CH_3).

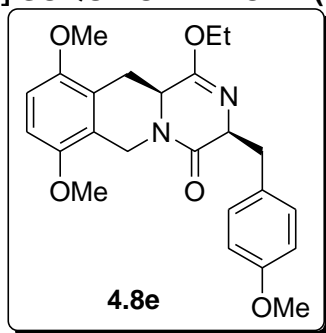
NOESY: Se observa efecto **NOE** entre H-11ax y el fenilo. Es de destacar así mismo, el efecto de anisotropía ejercido sobre el protón H-11ax.

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70,03%; H, 6,64%, N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 69,82%; H, 6,58%; N, 6,89%.

P.m.: 394,46 g/mol.

(3S,11aS)-7,10-DIMETOXI-1-ETOXI-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.8e).



Rto. : 75%, (sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{25}$: -38,3 (c = 0,23; cloroformo).

P.f.: 145-146 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1698, 1650 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,93 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,64 (2H, t, $J=9,2$ Hz, H-8, H-9); 6,55 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H-3', H-5'); 5,52 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H-6ec); 4,52 (1H, m, H-3); 4,18 (2H, q, $J=7,0$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 3,82 (1H, m, H-11a); 3,80 (1H, d, $J=18,0$ Hz, H-6ax); 3,78 (3H, s, OCH_3); 3,71 (3H, s, OCH_3); 3,64 (3H, s, OCH_3 , H-4'); 3,36 (1H, dd, $J=13,3$ Hz, $J=4,4$ Hz, CH_2Ar); 3,02 (1H, dd, $J=13,3$ Hz, $J=4,5$

Hz, CH₂Ar); 2,73 (1H, dd, $J = 17,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 1,33 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, O-CH₂-CH₃); 0,70 (1H, dd, $J = 17,0$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax).

Observaciones: Es de destacar el efecto de anisotropía existente entre el p-metoxifenilo y el protón H-11ax.

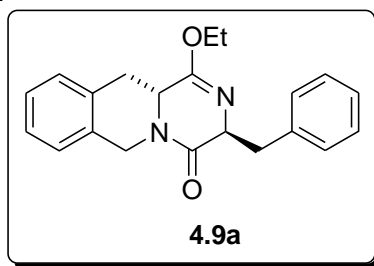
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,8 (C-4); 158,6 (C-1); 158,5 (C-4'); 150,5 (C-10); 149,8 (C-7); 131,1 (C-2', C-6'); 128,7 (C-1'); 122,7 (C-6a); 121,4 (C-10a); 113,3 (C-3', C-5'); 107,3 (C-8); 106,9 (C-9); 61,3 (O-CH₂-CH₃); 60,1 (C-3); 55,3 (OCH₃); 55,2 (OCH₃); 55,0 (OCH₃); 52,1 (C-11a); 39,4 (CH₂Ar); 39,2 (C-6); 27,5 (C-11); 14,3 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para C₂₄H₂₈N₂O₅: C, 67,91%; H, 6,65%; N, 6,60%.

Análisis encontrado: C, 67,82%; H, 6,48%; N, 6,56%.

P.m.: 424,49 g/mol.

(3S,11aR)-3-BENCIL-1-ETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.9a).



Rto.: 14%, (sólido amarillo pálido).

$[\alpha]_D^{25}$: +64,5 (c = 0,32; cloroformo).

P.f.: 62-63 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1743, 1694, 1659, 1454 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,18 - 7,05 (9H, m, ArH); 5,24 (1H, d, $J = 17,9$ Hz, H-6ec); 4,52 (1H, td, $J = 4,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-3); 4,20 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,97 (1H, d, $J = 17,9$ Hz, H-6ax); 3,37 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 4,9$ Hz, CH₂Ar); 3,09 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,02 (1H, dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-11ec); 2,97 (1H, dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-11a); 2,71 (1H, dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 11,4$ Hz, H-11ax); 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃).

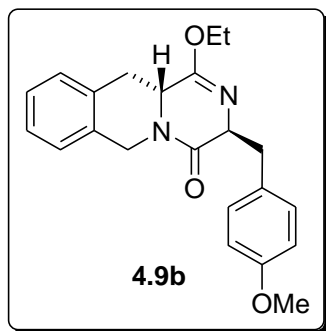
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,9 (C-4); 158,5 (C-1); 164,7 (C-1'); 132,0 (C-6a); 131,1 (C-10a); 130,1 (C-2', C-6'); 128,5 (C-10); 127,9 (C-3', C-5'); 126,8 (C-4'); 126,7 (C-9); 126,6 (C-8); 126,3 (C-7); 61,6 (O-CH₂-CH₃); 59,7 (C-3); 51,5 (C-11a); 43,6 (C-6); 40,6 (CH₂Ar); 33,6 (C-11); 17,3 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₂O₂: C, 75,42%; H, 6,63%; N, 8,38%.

Análisis encontrado: C, 75,36%; H, 6,52%; N, 8,16%.

P.m.: 334,41 g/mol.

(3S,11aR)-3-BENCIL-1-ETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.9b).



Rto. : 3%.

$[\alpha]_D^{25}$: +52,7 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: Aceite marrón.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1693, 1666, 1513, 1250 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,18 - 7,06 (4H, m, ArH); 7,01 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,71 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 5,23 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 4,48 (1H, td, $J = 4,7$ Hz, H-3); 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 4,00 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,70 (3H, s, OCH_3); 3,33 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 4,7$ Hz, CH_2Ar); 3,10 (1H, dd, $J = 16,7$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11ec); 3,07 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11a); 3,00 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz, CH_2Ar); 2,10 (1H, dd, $J = 16,7$ Hz, $J = 16,7$ Hz, H-11ax); 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3).

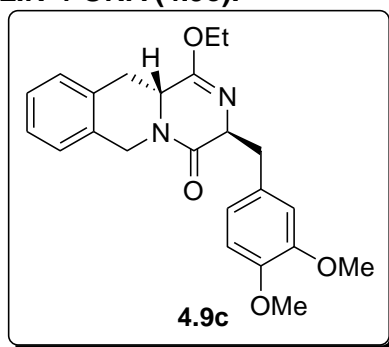
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 168,0 (C-4); 158,5 (C-4'); 158,4 (C-1); 132,0 (C-6a); 131,2 (C-10a); 131,1 (C-2', C-6'); 128,7 (C-1'); 128,5 (C-10); 126,9 (C-8); 126,6 (C-9); 126,3 (C-7); 113,3 (C-3', C-5'); 61,5 (O- CH_2 - CH_3); 59,9 (C-3); 55,1 (OCH_3); 51,6 (C-11a); 43,6 (C-6); 39,7 (CH_2Ar); 33,7 (C-11); 14,3 (O- CH_2 - CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,50%; H, 6,64%; N, 7,69%.

Análisis encontrado: C, 72,46%; H, 6,38%; N, 7,55%.

P.m.: 364,18 g/mol.

(3S,11aR)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-1-ETOXI -3,6,11,11a-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.9c).



Rto. : 2%, (sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{25}$: +34,8 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: 52 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1698, 1656, 1513, 1263, 1218 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,23 - 7,07 (4H, m, ArH); 6,73 (3H, m, H-1', H-5', H-6'); 5,26 (1H, d, $J = 18,0$ Hz, H-6ec); 4,53 (1H, m, H-3); 4,23 (2H, q, $J = 7,0$ Hz, O-CH₂-CH₃); 4,03 (1H, d, $J = 18,0$ Hz, H-6ax); 3,82 (3H, s, OCH₃); 3,80 (3H, s, OCH₃); 3,36 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, CH₂Ar); 3,12 (1H, m, H-11a); 3,10 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H-11ec); 3,04 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 4,3$ Hz, CH₂Ar); 2,77 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax); 1,33 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, O-CH₂-CH₃).

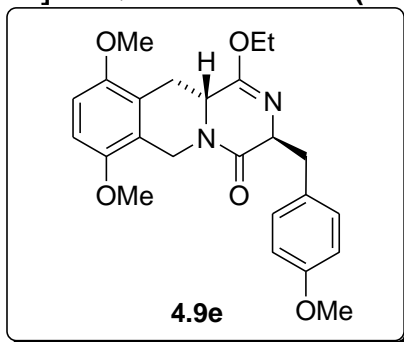
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 168,2 (C-4); 158,5 (C-1); 148,2 (C-3'); 147,8 (C-4'); 132,1 (C-6a); 131,1 (C-10a); 129,2 (C-1'); 128,5 (C-10); 126,9 (C-8); 126,7 (C-9); 126,3 (C-7); 122,2 (C-6'); 113,5 (C-2'); 110,5 (C-5'); 61,5 (O-CH₂-CH₃); 59,9 (C-3); 55,8 (OCH₃); 55,7 (OCH₃); 51,7 (C-11a); 43,7 (C-6); 40,1 (CH₂Ar); 33,6 (C-11); 14,1 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70,03%; H, 6,64%; N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 69,88%; H, 6,43%; N, 6,78%.

P.m.: 394,46 g/mol.

(3*S*,11*aR*)-7,10-DIMETOXI-1-ETOXI-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLIN-4-ONA (4.9e).



Rto.: 6%, (sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{25}$: +41,9 (c = 1,23; cloroformo).

P.f.: 52-54 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1696, 1655 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,06 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,75 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 6,63 (2H, s, H-8, H-9); 5,32 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 4,49 (1H, m, H-3); 4,21 (2H, m, O-CH₂-CH₃); 3,79 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,78 (3H, s, OCH₃); 3,75 (3H, s, OCH₃); 3,74 (3H, s, OCH₃); 3,37 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 4,7$ Hz, CH₂Ar); 3,28 (1H, dd, $J = 17,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 3,07 (1H, m, H-11a); 3,04 (1H, dd,

$J = 13,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz, CH_2Ar); 2,38 (1H, dd, $J = 17,0$ Hz, $J = 12,0$ Hz, H-11ax); 1,34 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,8 (C-4); 158,6 (C-1); 158,4 (C-4'); 150,5 (C-10); 150,0 (C-7); 131,2 (C-2', C-6'); 128,9 (C-1'); 122,2 (C-6a); 121,6 (C-10a); 113,2 (C-3', C-5'); 107,6 (C-8); 107,4 (C-9); 61,3 (O- CH_2 - CH_3); 59,7 (C-3); 55,6 (OCH₃); 55,4 (OCH₃); 55,1 (OCH₃); 51,1 (C-11a); 39,8 (C-6); 39,7 (CH_2Ar); 27,9 (C-11); 14,3 (O- CH_2 - CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 67,91%; H, 6,65%, N, 6,60%.

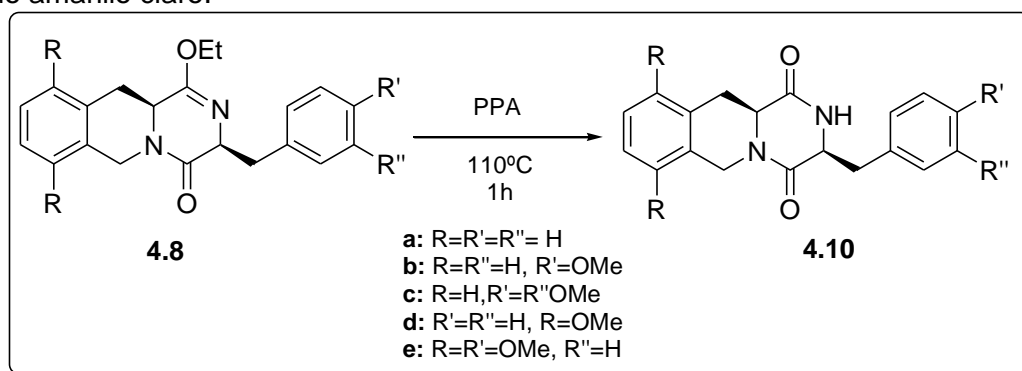
Análisis encontrado: C, 67,86%; H, 6,52%; N, 6,47%.

P.m.: 424,49 g/mol.

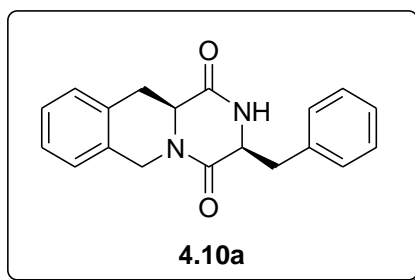
4.3.5. HIDRÓLISIS DE LOS IMINOÉTERES 4.8 y 4.9.

Método General:

0,6 mmoles del iminoéter **4.8** ó **4.9** correspondiente y 1,2 g de ácido polifósforico, (PPA), se calienta a 110 °C durante una hora con agitación vigorosa. Se deja enfriar y se adicionan en 10 mL de agua, se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y tres veces con 15 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío obteniéndose un sólido amarillo claro.



(3*S*,11*aS*)-3-BENCIL-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*] ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (**4.10a**).



Rto. : 171 mg, 93%.

$[\alpha]_D^{25}$: -98,8 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: 78 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680, 1662 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,18 (8H, m, ArH); 7,0 (1H, m, H-10); 5,99 (1H sa, NH); 5,35 (1H, d, $J = 17,3$ Hz, H-6ec); 4,37 (1H, m, H-3); 4,19 (1H, d, $J = 17,3$ Hz, H-6ax); 4,05 (1H, dd, $J = 11,9$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-11a); 3,20 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 4,3$ Hz, CH₂Ar); 3,12 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 6,3$ Hz, CH₂Ar); 3,05 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-11ec); 1,86 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 11,9$ Hz, H-11ax). Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre H-11ax.

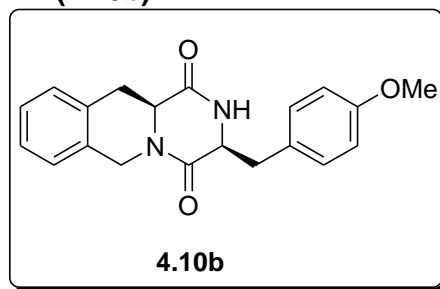
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,6 (C-1); 163,6 (C-4); 134,9 (CH₂Ar); C-1); 132,2 (C-6a); 130,9 (C-10a); 129,9 (C-2', C-6'); 129,0 (C-3', C-5'); 128,7 (C-4'); 127,5 (C-10); 126,9 (126,8), 126,2 (C-7, C-8, C-9); 56,4 (C-3); 55,5 (C-11a); 44,2 (C-6); 41,0 (CH₂Ar); 33,0 (C-11).

Análisis calculado para C₁₉H₁₈N₂O₂: C, 74,49%; H, 5,92%; N, 9,14%.

Análisis encontrado: C, 74,65%; H, 5,71%; N, 8,92%.

P.m.: 306,36 g/mol.

(3S,11aS)-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.10b).



Rto. : 190 mg, 94%.

$[\alpha]_D^{25}$: -49,5 (c = 1,10; cloroformo).

P.f.: 81-82 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1657 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,22-6,99 (4H, m, ArH); 6,96 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-2', H-6'); 6,71 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, H-3', H-5'); 6,24 (1H, sa, NH); 5,41 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ec); 4,36 (1H, t, $J = 5,0$ Hz, H-3); 4,18 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ax), 4,08 (1H, dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-11a); 3,70 (3H, s, OCH₃); 3,17 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,6$ Hz, CH₂Ar); 3,11 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,0$ Hz, CH₂Ar); 3,07 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-11ec); 1,83 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,6 (C-1); 163,6 (C-4); 158,9 (C-4'); 132,1 (C-6a); 131,1 (C-2', C-6'); 130,8 (C-10a); 128,5 (C-10); 126,8 (C-8); 126,7 (C-9); 126,6 (C-1'); 126,2 (C-7); 114,3 (C-3'-C-5'); 56,4 (C-3); 55,3 (OCH₃); 55,3 (C-11a); 43,9 (C-6); 39,8 (CH₂Ar); 32,7 (C-11).

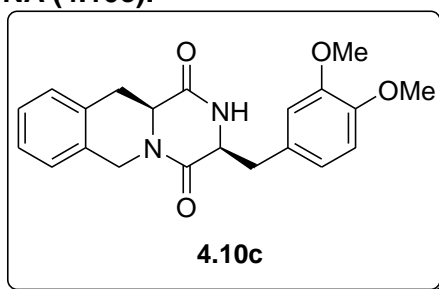
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_3$: C, 71,41%; H, 5,99%; N, 8,33%.

Análisis encontrado: C, 71,67%; H, 5,78%; N, 8,15%.

P.m.: 336,38 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.10c).



Rto.: 193 mg, (88%).

$[\alpha]_D^{25}$: -50,8 (c = 0,16; cloroformo).

P.f.: 178-179 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en $CHCl_3$) ν , cm^{-1} : 1682, 1651, 1452, 1262 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,22-7,14 (3H, m, ArH); 6,99 (1H, sa, H-10); 6,95 (1H, m, NH); 6,69 (2H, m, H-5', H-6'); 6,59 (1H, sa, H-2'); 5,47 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ec); 4,42 (1H, dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 4,4$ Hz, H-3); 4,15 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ax); 4,08 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H-11a); 3,80 (3H, s, OCH_3); 3,52 (3H, s, OCH_3); 3,25 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,2$ Hz, CH_2Ar); 3,03 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 4,4$ Hz, CH_2Ar); 2,99 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H-11ec); 1,60 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 12,5$ Hz, H-11ax).

^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 167,2 (C-1); 163,7 (C-4); 149,1 (C-3'); 148,4 (C-4'); 132,0 (C-6a); 130,7 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,2 (C-1'); 127,1 126,7 126,1 (C-8, C-10); 122,3 (C-6'); 112,7 (C-2''); 111,2 (C-5'); 56,4 (C-3); 55,9 (OCH_3); 55,5 (C-11a); 55,4 (OCH_3); 43,9 (C-6); 40,4 (CH_2Ar); 32,8 (C-11).

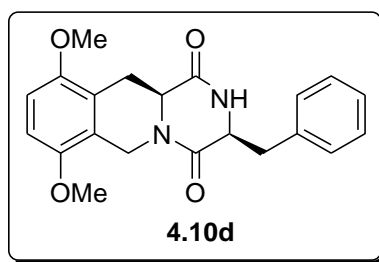
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_4$: C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado: C, 68,67%; H, 5,92%; N, 7,46%.

P.m.: 366,41 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-3-BENCIL-7,10-DIMETOXI-3,6,11,11*a*-TETRAHIDROPIRAZINO-[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.10d).



Rto. : 202 mg, 92%.

$[\alpha]_D^{25}$: -95,2 (c = 0,12; cloroformo).

P.f.: 91-92 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680, 1662 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,29 (1H, sa, NH); 7,21-7,15 (5H, m, ArH); 6,65 (2H, s, H-8, H-9); 5,49 (1H, d, J = 18,0 Hz, H-6ec); 4,42 (1H, m, H-3); 3,95 (1H, dd, J = 12,5 Hz, J = 4,2 Hz, H-11a); 3,89 (1H, d, J = 18,0 Hz, H-6ax); 3,80 (3H, s, OCH₃); 3,75 (3H, s, OCH₃); 3,19 (2H, m, CH₂Ar); 3,16 (1H, dd, J = 17,0 Hz, J = 4,2 Hz, H-11ec); 1,39 (1H, dd, J = 17,0 Hz, J = 12,5 Hz, H-11ax).

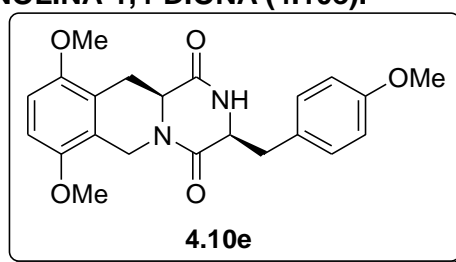
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,4 (C-1); 163,5 (C-4); 150,6 (C-10); 149,8 (C-7); 135,1 (C-1, CH₂Ar); 130,0 (C-2', C-6'); 128,7 (C-3', C-5'); 127,3 (C-4'); 122,7 (C-6a); 121,2 (C-10a); 107,8* (C-8); 107,3* (C-9); 56,4 (C-3); 55,6 (OCH₃); 55,4 (OCH₃); 54,9 (C-11a); 41,1 (CH₂Ar); 40,3 (C-6); 28,0 (C-11).

Análisis calculado para C₂₂H₂₄N₂O₅: C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado: C, 68,45%; H, 5,98%; N, 7,40%.

P.m.: 366,41 g/mol.

(3S,11aS)-3-(4-METOXIBENCIL)-7,10-DIMETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.10e).



Rto. : 228 mg, 96%.

$[\alpha]_D^{25}$: -93,3 (c = 0,45; cloroformo).

P.f.: 106-108 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1681, 1652 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,22 (1H, sa, NH); 7,06 (2H, d, J = 9,0 Hz, H-2', H-6'); 6,68 (2H, d, J = 9,0 Hz, H-3', H-5'); 6,64 (2H, s, H-8, H-9); 5,52 (1H, d, J = 17,7 Hz, H-6ec); 4,39 (1H, m, H-3); 3,94 (1H, dd, J = 12,3 Hz, J = 4,0 Hz, H-11a); 3,84 (1H, d, J = 17,7 Hz, H-6ax); 3,80 (3H, s, OCH₃); 3,73 (3H, s, OCH₃); 3,69 (3H, s, OCH₃); 3,21

(1H, dd, $J = 13,9$ $J = 5,2$ Hz, ArH); 3,08 (1H, dd, $J = 16,5$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-11ec); 3,02 (1H, dd, $J = 13,9$ $J = 4,2$ Hz, ArH); 1,29 (1H, dd, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax).

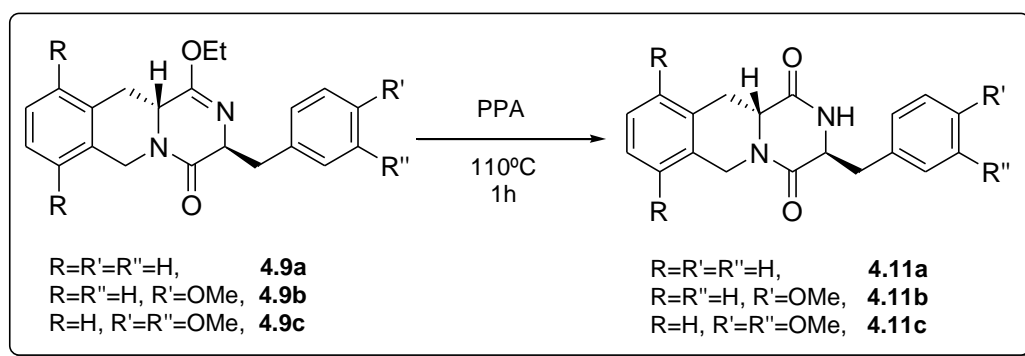
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,5 (C-1); 163,5 (C-4); 159,0 (C-4'); 150,6 (C-10); 149,8 (C-7); 131,1 (C-2', C-6'); 126,9 (C-1'); 122,7 (C-6a); 121,2 (C-10a); 114,1 (C-3', C-5'); 107,6* (C-8); 107,2* (C-9); 56,6 (C-3); 55,4 (OCH_3); 55,1 (OCH_3); 54,9 (C-11a); 40,2 (CH_2Ar); 29,6 (C-6); 27,9 (C-11).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 66,65%; H, 6,10%; N, 7,07%.

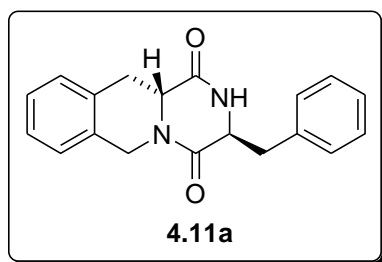
Análisis encontrado: C, 66,45%; H, 5,98%; N, 7,02%.

P.m.: 396,44 g/mol.

4.3.5.1. HIDRÓLISIS DE LOS IMINOÉTERES (3S,11aR) 4.9



(3S,11aR)-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b] ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.11a).



Rto.: 180 mg, 98%.

$[\alpha]_D^{25}$: +45,2 ($c = 0,32$; cloroformo).

P.f.: 80-82 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1680 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,04-7,27 (9H, m, ArH); 6,69 (1H, sa, NH); 5,14 (1H d, $J = 17,6$ Hz, H-6ec); 4,32 (1H, dt, $J = 5,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-3); 4,14 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ax); 3,23 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11a); 3,22 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11ec); 3,15 (2H, d, $J = 5,0$ Hz, CH_2Ar); 2,81 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,5$ Hz, H-11ax).

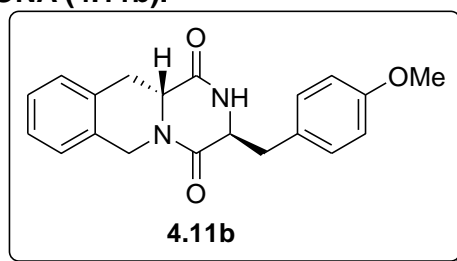
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,6 (C-1); 164,9 (C-4); 134,9 (C-1'); 132,1 (C-6a); 130,9 (C-10a); 129,9 (C-2', C-6'); 128,8 (C-3', C-5'); 128,5 (C-10); 127,6 (C-4'); 127,0* (C-9); 126,9* (C-8); 126,2 (C-7); 56,3 (C-3); 54,3 (C-11a); 44,5 (C-6); 41,0 (CH_2Ar); 33,4 (C-11).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,49%; H, 5,92%; N, 9,14%.

Análisis encontrado: C, 74,44%; H, 5,86%; N, 9,04%.

P.m.: 306,36 g/mol.

(3S,11aR)-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.11b).



Rto.: 182 mg, 90%.

$[\alpha]_D^{25}$: +15,7 (c = 0,25; cloroformo).

P.f.: 48 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1681 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,24-7,16 (4H, m, ArH); 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,94 (1H, sa, NH); 6,82 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 5,19 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ec); 4,36 (1H, m, H-3); 4,19 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ax), 3,74 (3H, s, OCH_3); 3,28 (2H, m, H-11ec y H-11a); 3,22 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz, CH_2Ar); 3,10 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 4,1$ Hz, CH_2Ar); 2,88 (1H, dd, $J = 16,3$ Hz, $J = 12,7$ Hz, H-11ax).

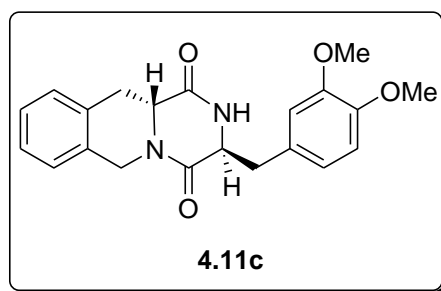
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,6 (C-1); 165,0 (C-4); 159,0 (C-4'); 132,1 (C-6a); 131,0 (C-2', C6'); 130,9 (C-10a); 128,5 (C-10); 127,0 (C-9); 126,9 (C-8); 126,6 (C-1'); 126,2 (C-7); 114,1 (C-3', C-5'); 56,4 (C-3); 55,2 (OCH_3); 54,3 (C-11a); 44,5 (C-6); 40,2 (CH_2Ar); 33,4 (C-11).

Análisis calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 71,41%; H, 5,99%; N, 8,33%.

Análisis encontrado: C, 71,32%; H, 5,68%; N, 8,24%.

P.m.: 336,38 g/mol.

(3S,11aR)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.11c)



Rto. : 193 mg, 88%.

$[\alpha]_D^{25}$: +37,4 (c = 0,55; cloroformo).

P.f.: 225 °C dec. (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1678,1650 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,24-7,15 (4H, m, ArH); 6,81 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-5'); 6,76 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,7$ Hz, H-6'); 6,73 (1H, d, $J = 1,7$ Hz, H-2'); 6,10 (1H, m, NH); 5,22 (1H, d, $J = 17,4$ Hz, H-6ec); 4,35 (1H, dd, $J = 7,0$ Hz, $J = 3,2$ Hz, H-3); 4,25 (1H, d, $J = 17,4$ Hz, H-6ax); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,84 (3H, s, OCH_3); 3,48 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H-11a); 3,33 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H-11ec); 3,21 (1H, dd, $J = 13,7$ Hz, $J = 3$ Hz, CH_2Ar); 3,13 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 7,0$ Hz, CH_2Ar); 2,83 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,4$ Hz, H-11ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,2 (C-1); 164,8 (C-4); 149,2 (C-3'); 148,6 (C-4'); 132,2 (C-6a); 130,9 (C-10a); 128,6 (C-10); 127,2 (C-1'); 127,1 (C-8); 127,0 (C-9); 126,2 (C-7); 122,1 (C-6'); 112,6 (C-2'); 111,4 (C-5'); 56,5 (C-3); 56,0 (OCH_3); 55,9 (OCH_3); 54,7 (C-11a); 44,7 (C-6); 40,7 (CH_2Ar); 33,5 (C-11).

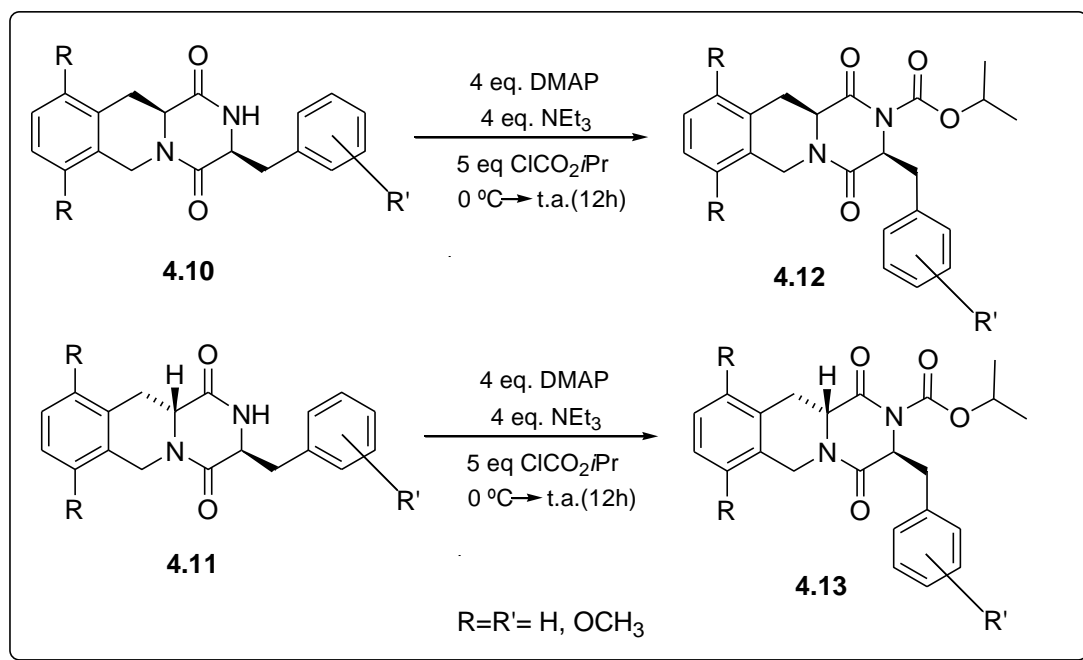
Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado: C, 68,56%; H, 5,87%; N, 7,51%.

P.m.: 366,41 g/mol.

4.3.6. N-ACILACIÓN DE LOS COMPUESTOS 4.10 y 4.11.

SÍNTESIS DE 2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINO-1,4-DIONAS 4.12 y 4.13.



Método A:

A 0,5 mmoles de 3-bencil derivado **4.10** (**4.11**), disuelto en 10 mL de diclorometano seco, se adicionan 4,0 eq. (2 mmoles, 245 mg) de dimetilaminopiridina (DMAP), y bajo atmósfera inerte se adicionan a 0 °C, 4,0 eq. (2 mmoles, 0,28 mL) de trietilamina y posteriormente gota a gota 5,0 eq. (2,5 mmoles) de una solución de cloroformiato de isopropilo 1M en hexano. La mezcla de reacción se deja agitando 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lava 3 veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y una vez con agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” empleando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 2:8, obteniéndose rendimientos aceptables de los compuestos *cis* **4.12** a partir de los *cis* **4.10**, así como de los compuestos *trans* **4.13** a partir de *trans* **4.11** respectivamente.

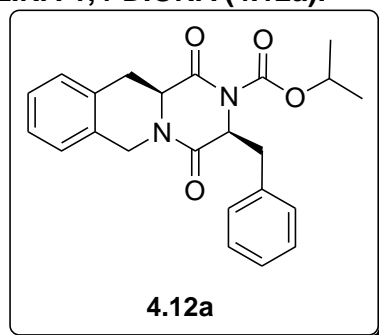
Método B:

En un aparato Schlenck, se prepara una disolución de 150 mg (0,51 mmoles) del 3-bencil derivado **4.10** (**4.11**) y 0,1 mL (1,5 eq.) de DMI en 10 mL de THF anhidro, se enfría a -78 °C con agitación y atmósfera de argón y se añaden con jeringa 1,5 mL (1,5 eq.) de una solución 0,5 M de KHMDS en tolueno. Al cabo de 10 minutos de contacto con la base, se añaden 0,8 mL (1,5 eq.) de cloroformiato de isopropilo y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Se detiene la reacción con unas gotas de ácido acético glacial, se lava con una solución saturada de cloruro amónico (10

mL x 3), una vez con agua y se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 2:8), obteniéndose el compuesto **4.12** (ó **4.13**).

Para la síntesis de los siguientes productos se empleó el Método A, dado que se obtienen rendimientos aceptables de los respectivos isómeros.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12a).



Rto. : 68% a partir de **4.10a**.

$[\alpha]_D^{25}$: -20,5 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 147-148 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1727, 1668 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,14 - 7,00 (8H, m, ArH); 6,82 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-10); 5,43 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ec); 5,16 (1H, sept, $J = 6,3$ Hz, (CH)*i*Pr); 5,10 (1H, dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-3); 4,08 (1H, dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H-11a); 4,03 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ax); 3,38 (1H, dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 3,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ar}$); 3,24 (1H, dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 4,7$ Hz, CH_2Ar); 2,75 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H-11ec); 1,39 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3); 1,36 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3); 0,85 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax).

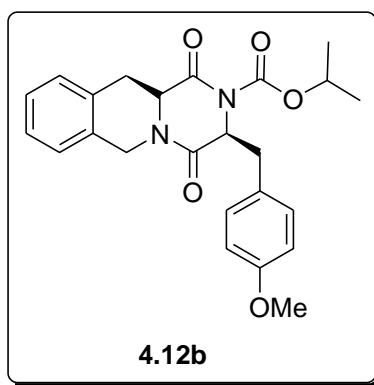
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,1 (C-4); 151,3 (N-CO-O); 134,6 (C-1'); 132,0 (C-10a); 130,6 (C-2', C-6'); 130,3 (C-6a); 128,9 (C-3', C-5'); 128,7 (C-10); 127,5 (C-4'); 126,8* (C-8); 126,6* (C-9); 126,1* (C-7); 72,5 ((CH)*i*Pr); 59,7 (C-3); 56,7 (C-11a); 43,6 (C-6); 39,3 (CH_2Ar); 31,8 (C-11); 21,8 (CH_3); 21,7 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70,39%; H, 6,16%; N, 7,14%.

Análisis encontrado: C, 70,16%; H, 6,11%; N, 7,02%.

P.m.: 392,45 g/mol.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12b).



Rto. : 68%, a partir de **4.10b**.

$[\alpha]_D^{25}$: -5,2 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: Aceite

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1777, 1726, 1664 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,19-7,10 (3H, m, ArH); 6,93 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H-2', C-6'); 6,87 (1H, d, $J=7,0$ Hz, H-10); 6,61 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H-3', C-5'); 5,49 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ec); 5,18 (1H, sept, $J=6,3$ Hz, (CH)*i*Pr); 5,09 (1H, dd, $J=4,6$ Hz, $J=3,6$ Hz, H-3); 4,14 (1H, dd, $J=12,4$ Hz, $J=4,5$ Hz, H-11a); 4,03 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ax); 3,66 (3H, s, OCH_3); 3,36 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=3,6$ Hz, CH_2Ar); 3,20 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=4,6$ Hz, CH_2Ar); 2,82 (1H, dd, $J=16,4$ Hz, $J=4,5$ Hz, H-11ec); 1,41 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH_3); 1,38 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH_3); 0,99 (1H, dd, $J=16,5$ Hz, $J=12,4$ Hz, H-11ax).

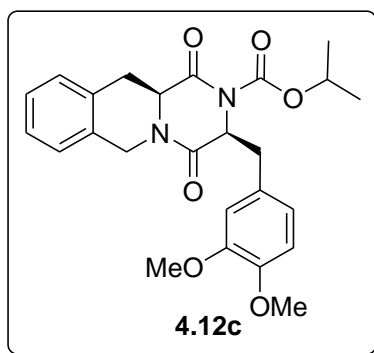
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,2 (C-4); 159,1 (C-4'); 151,4 (N-CO-O); 132,1* (C-10a); 131,6 (C-2',C-6'); 130,3* (C-6a); 128,5 (C-10); 126,8* (C-8); 126,6* (C-9); 126,4 (C-1'); 126,1 (C-7); 114,2 (C-3',C-5'); 72,4 ((CH)*i*Pr); 59,9 (C-3); 56,6 (C-11a); 55,2 (OCH_3); 43,5 (C-6); 38,3 (CH_2Ar); 31,7 (C-11); 21,7 (CH_3); 21,6 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 68,23%; H, 6,20%; N, 6,63%.

Análisis encontrado: C, 68,10%; H, 5,94%; N, 6,23%.

P.m.: 422,47 g/mol.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12c).



Rto. : 62%, a partir de **4.10c**.

$[\alpha]_D^{25}$: +39,5 (c = 0,40; cloroformo).

P.f.: 48 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1777, 1727, 1662 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,21 - 7,06 (3H, m, ArH); 6,85 (1H, d, J = 7,0 Hz, H-10); 6,64 (1H, d, J = 8,2 Hz, H-5'); 6,56 (1H, dd, J = 8,2 Hz, J = 1,9 Hz, H-6'); 6,45 (1H, d, J = 1,9 Hz, H-2'); 5,53 (1H, d, J = 16,9 Hz, H-6ec); 5,22 (1H, sept, J = 6,4 Hz, (H)Pr); 5,11 (1H, t, J = 4,4 Hz, H-3); 4,17 (1H, dd, J = 12,2 Hz, J = 4,8 Hz, H-11a); 4,01 (1H, d, J = 16,9 Hz, H-6ax); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,38 (3H, s, OCH₃); 3,36 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 4,3 Hz, CH₂Ar); 3,20 (1H, dd, J = 14,1 Hz, J = 4,6 Hz, CH₂Ar); 2,81 (1H, dd, J = 16,5 Hz, J = 4,8 Hz, H-11ec); 1,42 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃); 1,38 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃); 0,95 (1H, dd, J = 16,5 Hz, J = 12,2 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,8 (C-1); 163,3 (C-4); 151,5 (N-CO-O); 149,1 (C-3'); 148,5 (C-4'); 131,8 (C-6a); 130,3 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,2* (C-8); 126,8 (C-1'); 126,6* (C-9); 126,0 (C-7); 122,7 (C-6'); 113,2 (C-2'); 111,3 (C-5'); 72,3 (CH-Pr); 59,8 (C-3); 56,6 (C-11a); 55,8 (OCH₃); 55,3 (OCH₃); 43,4 (C-6); 38,7 (CH₂Ar); 31,6 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

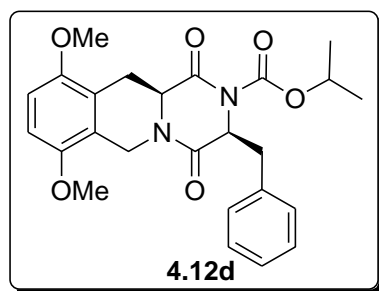
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₆ : C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 66,20%; H, 6,06%; N, 5,94%.

P.m.: 452,50 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-7,10-DIMETOXI-3,6,11,11*a*-HEXAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12d**).**



Rto. : 86% a partir de **4.10d**.

$[\alpha]_D^{25}$: -30,9 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 69-70 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1745, 1682 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,11 - 6,98 (5H, m, ArH); 6,60 (2H, t, J = 9,1 Hz, H-8, H-9); 5,49 (1H, d, J = 17,9 Hz, H-6ec); 5,12 (1H, sept, J = 6,3 Hz, (CH)Pr); 5,09 (1H, dd, J = 4,9 Hz, J = 4,2 Hz, H-3); 4,02 (1H, dd, J = 12,3 Hz, J = 4,5 Hz, H-11a); 3,78 (H, d,

$J = 17,9$ Hz, H-6ax); 3,76 (3H, s, OCH₃); 3,69 (3H, s, OCH₃); 3,35 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 4,2$ Hz, CH₂Ar); 3,23 (1H, dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, CH₂Ar); 2,91 (1H, dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, H-11ec); 1,32 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 1,30 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 0,74 (1H, dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax).

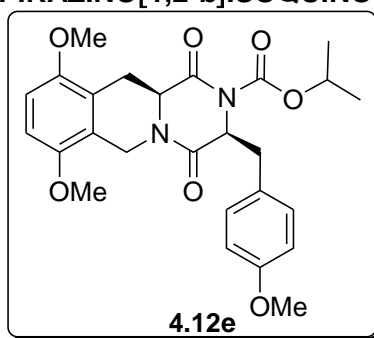
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,8 (C-1); 163,2 (C-4); 151,5 (N-CO-O); 150,6 (C-10); 149,7 (C-7); 134,6 (C-1'); 130,5 (C-2', C-6'); 128,7 (C-3', C-5'); 127,5 (C-4'); 122,7 (C-6a); 120,8 (C-10a); 107,9* (C-8); 107,2* (C-9); 72,3 ((CH)Pr); 59,8 (C-3); 56,4 (C-11a); 55,6 (OCH₃); 55,4 (OCH₃); 40,0 (C-6); 39,5 (CH₂Ar); 27,0 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₆: C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 66,21%; H, 6,13%; N, 6,04%.

P.m.: 452,20 g/mol.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(4-METOXIBENCIL)-7,10-DIMETOXI-3,6,11,11a-HEXAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12e).



Rto. : 83%, a partir de **4.10e**.

$[\alpha]_D^{25}$: -31,9 (c = 0,87 ; cloroformo).

P.f.: 139-140 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν, cm⁻¹: 1725, 1664 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,92 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-2', H-6'); 6,62 (2H, s, H-8, H-9); 6,61 (2H, d, $J = 8,4$ Hz, H-3', H-5'); 5,55 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 5,18 (1H, sept, $J = 6,3$ Hz, (CH)Pr); 5,09 (1H, dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-3); 4,04 (1H, dd, $J = 12,3$ Hz, $J = 4,4$ Hz, H-11a); 3,83 (H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,68 (3H, s, OCH₃); 3,64 (3H, s, OCH₃); 3,33 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 3,7$ Hz, CH₂Ar); 3,19 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 4,6$ Hz, CH₂Ar); 2,90 (1H, dd, $J = 17,1$ Hz, $J = 4,4$ Hz, H-11ec); 1,41 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 1,38 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 0,75 (1H, dd, $J = 17,1$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,0 (C-1); 163,2 (C-4); 159,3 (C-4'); 155,5 (N-CO-O); 150,6 (C-10); 149,7 (C-7); 131,5 (C-2', C-6'); 126,4 (C-1'); 127,7 (C-6a); 120,8 (C-10a); 114,2 (C-3', C-5'); 107,6* (C-8); 107,2* (C-9); 72,3 ((CH)Pr); 60,0 (C-3); 56,3 (C-

11a); 55,4 (2 x OCH₃); 55,0 (OCH₃); 39,9 (C-6); 38,5 (CH₂Ar); 27,0 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

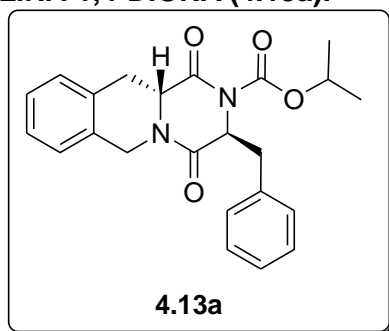
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₆H₃₀N₂O₇: C, 64,72%; H, 6,27%; N, 5,81%.

Análisis encontrado: C, 64,22%; H, 5,80%; N, 22,75%.

P.m.: 482,53 g/mol.

(3*S*,11*aR*)-(+)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.13a).



Rto. : 6%, a partir de **4.10a** sin purificar por cromatografía desde la N-alquilación.

$[\alpha]_D^{25}$: +60,6 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: 128-130 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1727, 1668 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,27 - 7,07 (9H, m, ArH); 5,11 (1H, sept, *J* = 6,3 Hz, (CH)*i*Pr); 5,08 (1H, t, *J* = 4,5 Hz, H-3); 4,81 (1H, d, *J* = 17,5 Hz, H-6ec); 4,34 (1H, d, *J* = 17,5 Hz, H-6ax); 3,35 (1H, dd, *J* = 13,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, CH₂Ar); 3,24 (1H, dd, *J* = 13,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, CH₂Ar); 3,18 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 3,8 Hz, H-11ec); 2,84 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 11,5 Hz, H-11ax); 2,61 (1H, dd, *J* = 11,5 Hz, *J* = 3,8 Hz, H-11a); 1,35 (3H, d, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 1,32 (3H, d, *J* = 6,3 Hz, CH₃).

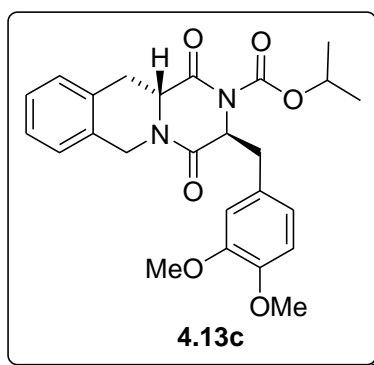
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,7 (C-1); 165,8 (C-4); 151,3 (N-CO-O); 134,5 (C-1'); 132,3 (C-10a); 130,6 (C-6a); 130,3 (C-2', C-6'); 128,7 (C-3', C-5'); 128,1 (C-10); 127,9 (C-4'); 127,1 (C-8, C-9); 126,1 (C-7); 72,3 ((CH)*i*Pr); 60,0 (C-3); 54,9 (C-11a); 44,5 (C-6); 39,3 (CH₂Ar); 33,3 (C-11); 21,7 (CH₃); 21,6 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₂O₄: C, 70,39%; H, 6,16%; N, 7,14%.

Análisis encontrado: C, 69,96%; H, 6,02%; N, 6,55%.

P.m.: 392,45 g/mol.

(3*S*,11*aR*)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.13c).



Rto. : 6%, a partir de **4.10c** impurificado con **4.11c** arrastrado desde la N-alquilación.

$[\alpha]_D^{25}$: -52,5 (c = 0,22; cloroformo)

P.f.: 35-36 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1778, 1725, 1667 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,24 - 7,12 (4H, m, ArH); 6,71 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, H-5'); 6,68 (1H, dd, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,9$ Hz, H-6'); 6,61 (1H, d, $J = 1,9$ Hz, H-2'); 5,14 (1H, sept, $J = 6,3$ Hz, (H)/Pr); 5,12 (1H, t, $J = 4,3$ Hz, H-3); 4,84 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6ec); 4,39 (1H, d, $J = 17,5$ Hz, H-6ax); 3,78 (3H, s, OCH_3); 3,76 (3H, s, OCH_3); 3,33 (1H, dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 4,3$ Hz, CH_2Ar); 3,23 (1H, dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11ec); 3,20 (1H, dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 4,5$ Hz, CH_2Ar); 2,89 (1H, d, $J = 15,2$ Hz, $J = 11,6$ Hz, H-11ax); 2,71 (1H, d, $J = 11,6$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11a); 1,36 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3); 1,33 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,8 (C-1); 166,0 (C-4); 151,4 (N-CO-O); 148,9 (C-3'); 148,6 (C-4'); 132,4 (C-6a); 130,5 (C-10a); 128,2 (C-10); 127,3* (C-9); 127,2* (C-8); 126,7 (C-1'); 126,0 (C-7); 122,6 (C-6'); 112,9 (C-2'); 111,1 (C-5'); 72,3 ((CH)/Pr); 60,1 (C-3); 55,8 (OCH_3); 55,7 (OCH_3); 55,1 (C-11a); 44,7 (C-6); 38,8 (CH_2Ar); 33,4 (C-11); 22,8 (CH_3); 22,7 (CH_3).

Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 65,95%; H, 6,11%; N, 5,85%.

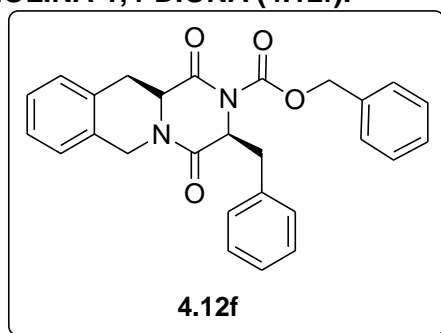
P.m.: 452,50 g/mol.

SÍNTESIS DE 2-BENCILOXICARBONIL-3-BENCILHEXAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12f Y 4.12g).

150 mg (0,5 mmoles) del compuesto tricíclico **4.10**, en 5 mL de tolueno anhidro y 1,2 eq. de cloroformiato de bencilo, se agitan a 110 °C durante 6 horas en atmósfera de argón. Se concentra a vacío y el residuo se disuelve en diclorometano, se lava tres veces con 10 mL de disolución saturada de cloruro amónico y una vez con agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío. El

residuo obtenido se cromatografía (acetato de etilo/hexano 3:7), obteniéndose el producto **4.12f,g** con bajo rendimiento.

(3*S*,11*aS*)-(-)-2-BENCILOXICARBONIL-3-BENCIL-3,6,11,11*a*-HEXAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12f).



Rto. : 32%, a partir de **4.10a**.

$[\alpha]_D^{25}$: -10,9 (c = 0,22; cloroformo).

P.f.: 134-135 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1726, 1663 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,45 - 7,36 (5H, m, ArH); 7,14 - 6,96 (8H, m, ArH); 6,82 (1H, d, $J = 7,0$ Hz, H-10); 5,43 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ec); 5,37 (2H, t, $J = 12,6$ Hz, O-CH₂-Ar); 5,12 (1H, dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H-3); 4,09 (1H, dd, $J = 12,3$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-11a); 4,01 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ax); 3,37 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, CH₂Ar); 3,22 (1H, dd, $J = 14,1$ Hz, $J = 4,7$ Hz, CH₂Ar); 2,74 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-11ec); 0,83 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax).

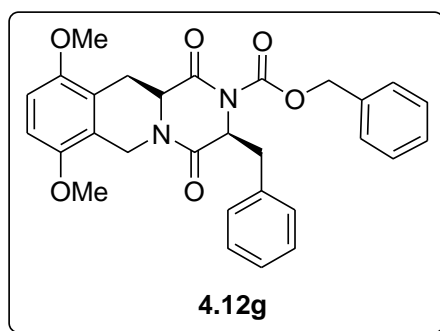
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,0 (C-4); 151,1 (N-CO-O); 134,6 (C-1'); 134,5 (C-1''); 131,9 (C-10a); 130,6 (C-2', C-6'); 130,3 (C-6a); 128,9 (C-3', C-5'); 128,7 (C2'', C-6'', C-10); 128,6 (C-4'); 128,4 (C-3'', C-5''); 127,6 (C-4''); 126,8 (C-8); 126,6 (C-9); 126,1 (C-7); 69,5 (O-CH₂Ar); 59,9 (C-3); 56,7 (C-11a); 43,6 (C-6); 39,0 (CH₂Ar); 31,8 (C-11).

Análisis calculado para C₂₇H₂₄N₂O₄: C, 73,62%; H, 5,49%; N, 6,36%.

Análisis encontrado: C, 73,56%; H, 5,38%; N, 6,14%.

P.m.: 440,49 g/mol.

(3*R*,11*aS*)-(-)-2-BENCILOXICARBONIL-3-BENCIL-7,10-DIMETOXI-3,6,11,11*a*-HEXAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (4.12g).



Rto.: 26%, a partir de **4.10d**.

$[\alpha]_D^{25}$: -23,9 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: 56-58 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1729, 1671 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,45 - 7,24 (5H, m, ArH); 7,08 - 6,93 (5H, m, ArH); 6,60 (2H, s, H-8, H-9); 5,49 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 5,36 (1H, d, $J = 12,3$ Hz, O- CH_2Ar); 5,28 (1H, d, $J = 12,3$ Hz, O- CH_2Ar); 5,11 (1H, dd, $J = 4,7$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-3); 4,02 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, $J = 4,3$ Hz, H-11a); 3,77 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,76 (3H, s, OCH_3); 3,69 (3H, s, OCH_3); 3,32 (1H, dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 4,1$ Hz, CH_2Ar); 3,20 (1H, dd, $J = 14,2$ Hz, $J = 4,7$ Hz, CH_2Ar); 2,88 (1H, dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 4,31$ Hz, H-11ec); 0,74 (1H, dd, $J = 17,3$ Hz, $J = 12,1$ Hz, H-11ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,07 (C-1); 163,0 (C-4); 152,1 (N-CO-O); 150,6 (C-10); 149,7 (C-7); 134,7 (C-1'); 134,5 (C-1''); 130,5 (C-2', C-6'); 128,7 (C-3', C-5', C-2'', C-6''); 128,4 (C-4''); 128,2 (C-3'', C-5''); 127,6 (C-4'); 122,6 (C-6a); 120,7 (C-10a); 107,9* (C-8); 107,2* (C-9); 69,3 (O- CH_2Ar); 59,9 (C-3); 56,3 (C-11a); 55,6 (OCH_3); 55,4 (OCH_3); 40,0 (C-6); 34,1 (CH_2Ar); 28,9 (C-11).

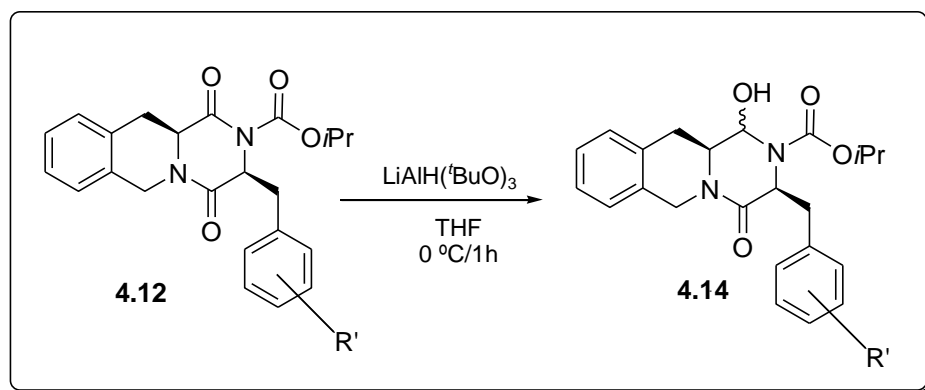
Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 69,59%; H, 5,64%; N, 5,60%.

Análisis encontrado: C, 69,47%; H, 5,43%; N, 5,51%.

P.m.: 500,54 g/mol.

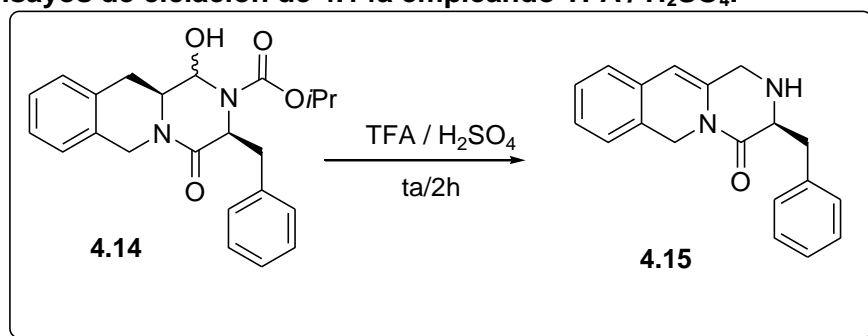
4.3.7. SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS PENTACÍCLICOS 4.18 y 4.19.

4.3.7.1. SÍNTESIS DE 1-HIDROXI-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-1,2,3,6,11,11a-HEXAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONAS (4.14).



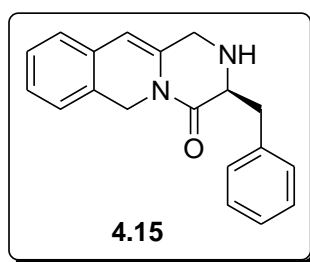
A 0,1 mmoles del compuesto correspondiente *N*-acilado **4.12** disuelto en 3 mL de THF anhidro, en un baño de agua de hielo y bajo atmósfera de argón, se adicionan con agitación 0,32 mmoles (80 mg) de hidruro de triterbutóxido de aluminio y litio durante 15 minutos y se continua la agitación a 0°C durante una hora. Se detiene la reacción adicionando trocitos de hielo. Se filtra sobre celita y se lava tres veces con 10 mL de cloroformo. La fase orgánica de los líquidos filtrados se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo consistente en una mezcla de diastereoisómeros se utiliza sin más tratamiento para las siguientes reacciones.

4.3.7.2. Ensayos de ciclación de 4.14a empleando TFA / H₂SO₄.



A una solución del compuesto obtenido por reducción **4.14** (65 mg, 0,134 mmoles) en 3,5 mL de ácido trifluoroacético se le adicionan 0,5 mL de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se enfría en baño de hielo, se neutraliza con una solución de hidróxido amónico al 30% y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se lava dos veces con 5 mL agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y concentra a vacío. El crudo se cromatografía en columna “flash” (acetato de etilo/hexano 5:95), obteniéndose el compuesto insaturado **4.15**, con un rendimiento del 37%, (14 mg, 0,05 mmoles).

(3*S*,11*S*)-3-BENCIL-1,3,4,6-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINO-4-ONA (4.15).



$[\alpha]_D^{25}$: -115,6 (c = 0,18; cloroformo).

P.f.: 98-101 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1682, 1651 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,28 (5H, m, ArH); 7,15 (3H, m, H-7, H-8, H-9); 6,95 (1H d, $J = 7,1$ Hz, H-10); 5,52 (1H, s, H-11); 5,14 (1H, d, $J = 16,6$ Hz, H-6); 4,88 (1H, d, $J = 16,6$ Hz, H-6); 3,85 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-3); 3,70 (1H, d, $J = 15,3$ Hz, H-1); 3,62 (1H, d, $J = 15,3$ Hz, H-1); 3,44 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 3,7$ Hz, CH_2Ar); 3,00 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 9,0$ Hz, CH_2Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 168,3 (C-4); 138,1 (C=1'); 135,1 (C-11a); 130,8 (C-10a); 129,8 (C-3', C-5'); 129,1 (C-2', C-6'); 128,8 (C-6a); 128,1 (C-9); 127,3* (C-4'); 127,2* (C-7); 126,2 (C-8); 124,9 (C-10); 104,5 (C-11); 61,6 (C-3); 46,3 (C-1'); 44,8 (C-6); 38,1 (CH_2Ar).

Asignación corroborada con HMBC, HMQC y NOESY.

NOESY: Se observa correlación NOE entre H-10, H-11 y H-1.

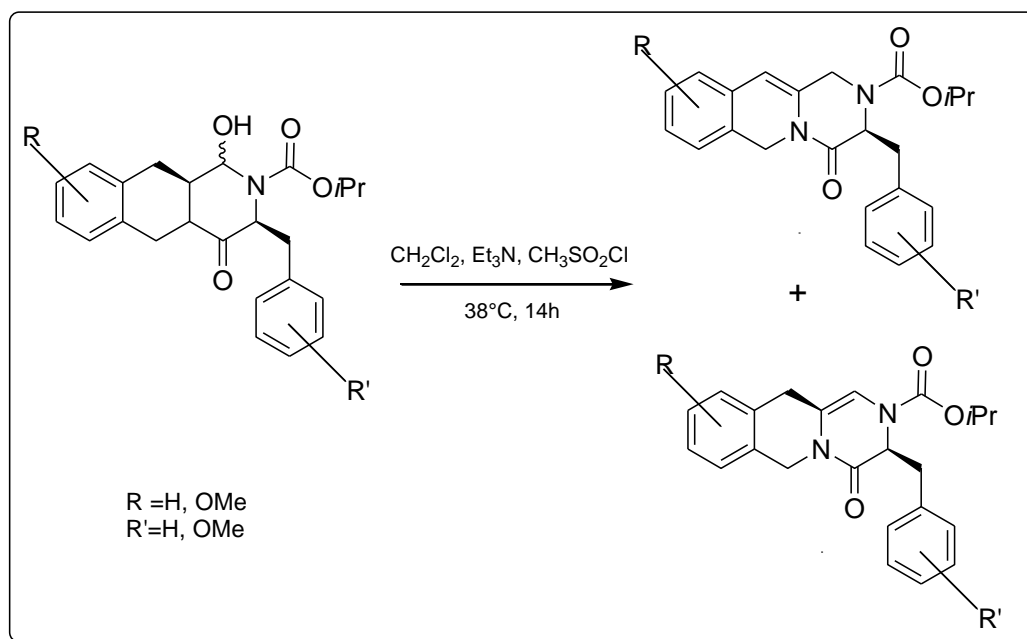
HMBC: Se observa correlación de C-11 con H-10 y H-1.

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 78,59%; H, 6,25%; N, 9,65%.

Análisis encontrado: C, 78,34%; H, 6,12%; N, 9,46%.

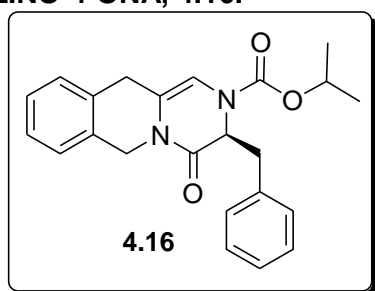
P.m.: 290,36 g/mol.

4.3.7.3. Ensayos de ciclación de 4.14 empleando cloruro de metanosulfonilo.



El crudo obtenido de la reducción de los compuestos *N*-acilados, **4.14a**, (0,134 mmoles) se disuelve en 5 mL de diclorometano seco, se le adicionan 0,70 mmoles (97 μ L) de trietilamina, se enfría en un baño de agua de hielo y se añade bajo atmósfera de argón, gota a gota 0,35 mmol (27 μ L) de cloruro de metanosulfonilo, se calienta la reacción a 38 °C y se agita en atmósfera de argón durante 14 horas. Se enfría y se lava tres veces con 10 mL de ácido clorhídrico 1N, una vez con 15 mL de agua y una vez con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El crudo se somete a cromatografía en columna “flash” (acetato de etilo/éter de petróleo 1:9), obteniéndose a partir de **4.14a** una mezcla de dos productos **4.17** y **4.16** con rendimientos del 32% y del 9% respectivamente.

(3*S*,11*aS*)-3-BENCIL-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3,4,6,11-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINO-4-ONA, 4.16.



Rto.: 4,5 mg, (9%).

$[\alpha]_D^{25}$: +44,4 (c = 0,15; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1676, 1645 cm^{-1} .

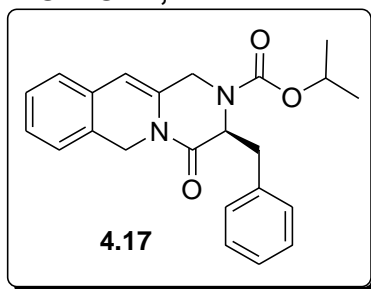
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,27 (7,00) (9H, m, ArH); 6,28 (6,03) (1H, s, H-1); 5,15 (1H, m, *J* = 6,2 Hz, CH(CH₃)₂); 4,95 (1H, d, *J* = 15,9 Hz, H-6); 4,62 (1H, d, *J* = 15,9 Hz, H-6); 3,46 (2H, "t", *J* = 16,1 Hz, H-11); 3,25 (1H, m, H-3); 3,03 (2,88) (2H, m, CH₂Ar); 1,10 (3H, d, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 0,84 (3H, d, *J* = 6,2 Hz, CH₃).

Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₂O₃: C, 73,38%; H, 6,43%; N, 7,44%.

Análisis encontrado: C, 73,26%; H, 6,31%; N, 7,37%.

P.m.: 376,45 g/mol.

(3*S*,11*S*)-3-BENCIL-2-ISOPROPILOXICARBONIL-1,3,4,6-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINO-4-ONA, 4.17.



Rto.: 16 mg, (32%), a partir de **4.14a**.

$[\alpha]_D^{25}$: + 46,2 (c = 0,22; cloroformo).

P.f.: Aceite

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680, 1649 cm⁻¹.

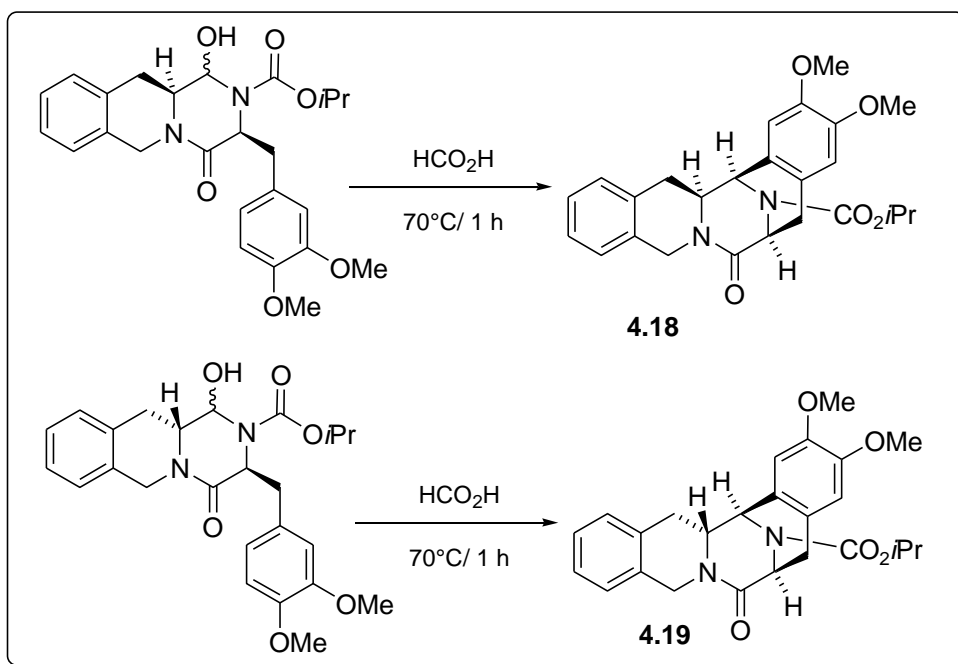
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,27 (6,98) (9H, m, ArH); 5,69 (5,56) (1H, s, H-11); 5,21 (1H, d, *J* = 16,5 Hz, H-6); 4,95 (5,07) (1H, dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 5,7 Hz, H-3); 4,81 (1H, d, *J* = 16,5 Hz, H-6); 4,74 (1H, m, CH(CH₃)₂); 4,72 (1H, d, *J* = 15,4 Hz, H-1); 3,62 (1H, d, *J* = 15,4 Hz, H-1); 3,24 (2H, m, CH₂Ar); 1,11 (3H, d, *J* = 6,0 Hz, CH₃); 0,87 (3H, d, *J* = 6,0 Hz, CH₃).

Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₂O₃: C, 73,38%; H, 6,43%; N, 7,44%.

Análisis encontrado: C, 73,26%; H, 6,31%; N, 7,37%.

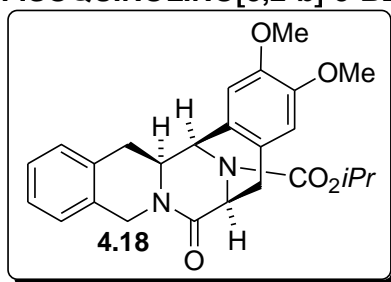
P.m.: 376,45 g/mol.

4.3.7.4. Ensayo de ciclación empleando ácido fórmico.



El crudo (0,18 mmoles) procedente de la reducción de **4.12c** ó **4.13c** se disuelve en 3 mL de ácido fórmico y se deja con agitación vigorosa a 70 °C durante una hora. Se concentra a vacío, se disuelve en diclorometano y se lava tres veces con 10 mL de una disolución de bicarbonato sódico 1N y una vez con 10 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna “flash” (acetato de etilo/hexano 5:95) obteniéndose según 3-bencil derivado empleado, el hexahidro-6,15-imino-isoquinolino[3,2-*b*]benzazocinona correspondiente y/o su derivado 14,14a insaturado con buenos rendimientos.

(6*S*,14*aS*,15*S*)-2,3-DIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,14,14*a*,15-HEXAHIDRO-6,15-IMINO-5*H*-ISOQUINOLINO[3,2-*b*]-3-BENZAZOCIN-7-ONA (4.18).



Rto.: 28,7 mg, (94%), a partir de 0,07 mmoles de **4.18**.

$[\alpha]_D^{25}$: +6,21 (c = 0,7; cloroformo).

P.f.: 82-84°C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) v, cm⁻¹: 1694, 1650 cm⁻¹.

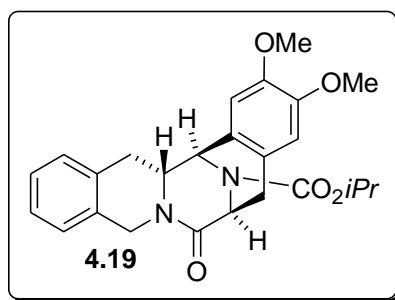
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,23 (7,10) (4H, m, ArH); 6,68 (1H, s, H-1); 6,65 (1H, s, H-4); 5,36 (5,25) (1H, d, *J* = 3,6 Hz, H-15); 5,15 (5,05) (1H, d, *J* = 5,6 Hz, H-6); 4,94 (1H, hep, *J* = 6,3 Hz, H-*i*Pr); 4,73 (4,69) (1H, d, *J* = 17,3 Hz, H-9ec); 4,50 (4,44) (1H, d, *J* = 17,3 Hz, H-9ax); 4,06 (4,01) (1H, m, H-14a); 3,94 (3,92) (3H, s, OCH₃); 3,86 (3,82) (3H, s, OCH₃); 3,25 (1H, m, H-5ec); 3,17 (1H, m, H-5ax); 2,98 (1H, m, H-14ec); 2,59 (1H, t, *J* = 13,1 Hz, H-14ax); 1,22-1,23 (6H, 2d, *J* = 6,3 Hz, 2 x CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,6 (168,4) (C-7); 153,3 (N-CO-O); 148,8* (C-2); 146,7* (C-3); 133,9 (133,8) (C-9a); 131,4 (131,3) (C-13a); 127,4* (123,3) (C-11); 127,1 (127,0*) (C-12); 126,9* (126,8) (C-13); 127,5 (126,7) (C-10); 125,8 (C-4a); 122,7 (121,1) (C-15a); 111,7 (111,5) (C-1); 111,4 (111,2) (C-4); 69,7 (69,6) (CH(CH₃)₂); 57,9 (57,7) (C-14a); 56,2 (56,1) (OCH₃); 55,8 (55,7) (OCH₃); 53,0 (51,8) (C-6); 52,6 (52,4) (C-15); 45,1 (C-9); 33,5 (C-14); 32,0 (C-5); 22,1 (CH₃); 22,0 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₅: C, 68,79%; H, 6,47%; N, 6,42%.

Análisis encontrado: C, 68,83%; H, 6,64%; N, 6,61%.

(6*S*,14*aR*,15*S*)-2,3-DIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,14,14*a*,15-HEXAHIDRO-6,15-IMINO-5*H*-ISOQUINOLINO[3,2-*b*]-3-BENZAZOCIN-7-ONA (4.19).



Rto.: 15,7 mg, (90%), a partir de 0,04 mmoles de **4.19**.

$[\alpha]_D^{25}$: +63,7 (c = 0,53; cloroformo).

P.f.: 214-216°C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1694, 1650 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,20 (3H, m, ArH); 7,10 (1H, m, ArH); 6,67 (6,66) (1H, s, H-1); 6,63 (6,66) (1H, s, H-4); 5,51 (5,50) (1H, d, *J* = 17,0 Hz, H-9ec); 5,30 (5,19) (1H, s, H-15); 5,02 (5,10) (1H, d, *J* = 6,2 Hz, H-6); 4,98 (1H, hep, *J* = 6,2 Hz, H-*i*Pr); 3,95 (3,94) (1H, d, *J* = 17,0 Hz, H-9ax); 3,89 (3,88) (3H, s, OCH₃); 3,87 (3,88) (3H, s, OCH₃); 3,77 (3,75) (1H, dd, *J* = 12,2 Hz, *J* = 3,2 Hz, H-14a); 3,25 (2H, m, H-5, H-14); 3,10 (2H, m, H-5, H-14); 1,28 (3H, d, *J* = 6,2 Hz, CH₃); 1,27 (3H, d, *J* = 6,2 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,7 (168,0) (C-7); 154,5 (153,9) (N-CO-O); 149,0 (149,1) (C-3); 148,2 (148,1) (C-2); 133,6 (133,4) (C-9a); 132,7 (132,6) (C-13a); 129,7* (129,6) (C-11); 127,2 (127,1*) (C-12); 127,0* (C-13); 126,9 (126,2) (C-10); 126,6

(126,4) (C-15a); 125,6 (125,1) (C-4a); 111,9 (111,8) (C-4); 109,3 (109,0) (C-1); 70,2 (70,1) (CH(CH₃)₂); 61,8 (61,6) (C-14a); 56,4 (OCH₃); 56,3 (OCH₃); 53,7 (53,3) (C-6); 52,8 (52,4) (C-15); 45,2 (C-9); 34,7 (34,6) (C-14); 32,4 (C-5); 22,7 (CH₃); 22,6 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₅: C, 68,79%; H, 6,47%; N, 6,42%.

Análisis encontrado: C, 68,54%; H, 6,26%; N, 6,11%.

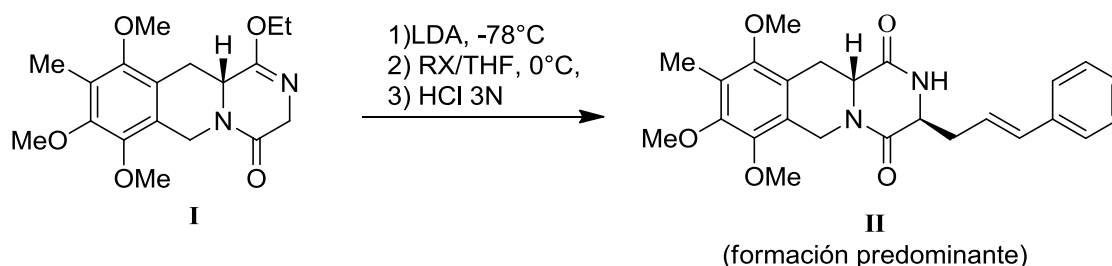
P.m.: 436,50 g/mol.

**Síntesis de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-
isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas
via alquilación de *O*-etilmonolactimas derivadas de
pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona.**

Capítulo 5

Síntesis de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas *via* alquilación de *O*-etilmonolactimas derivadas de pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona.

En 1992 Fujiyama y cols¹²⁵ ensayan la alquilación del sistema tricíclico **I** con cloruro de cinamilo y observan la formación predominante del producto *trans* **II** sin indicar los excesos diastereoisoméricos, esquema 5.1.



Esquema 5.1

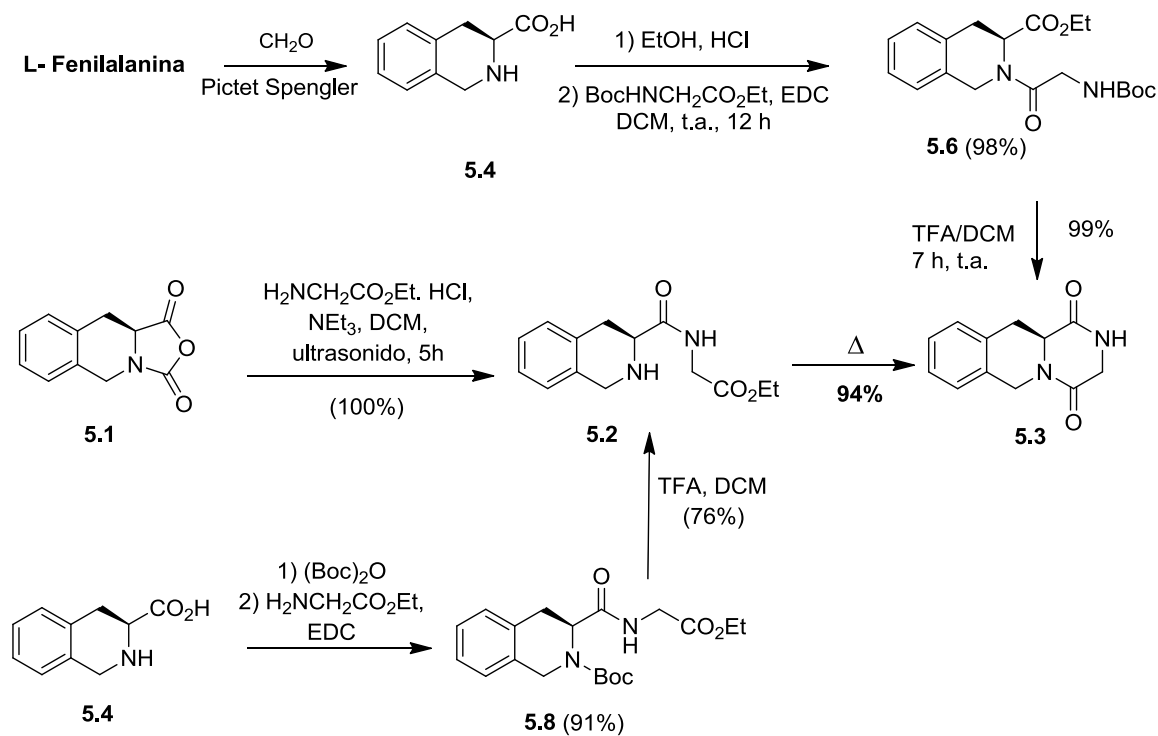
Con estos antecedentes hemos iniciado los estudios de alquilación del esqueleto tricíclico **5.3** con algunos haluros de bencilo a fin de obtener el material de partida necesario para llegar a los compuestos pentacíclicos.

El compuesto tricíclico de tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona **5.3** se obtuvo a partir de la porción isoquinolínica **5.4** por las tres vías que se indican en el esquema 5.2.

La primera alternativa condensa el anhídrido de Leuch quiral **5.1**, con glicinato de etilo para dar de forma cuantitativa el dipéptido **5.2** al ser irradiado con ultrasonido durante 5 horas a 25°C. Éste dipéptido se cicló por calentamiento a reflujo durante 16 horas en tolueno seco al triciclo **5.3** con un rendimiento del 94% y buena pureza enantiomérica.

La segunda alternativa estudiada parte de L-fenilalanina y formaldehído, que por reacción Pictet-Spengler originan **5.4** que, tras su esterificación y acilación da el dipéptido **5.6**. La ciclación de **5.6** se realizó por dos métodos. En presencia de ácido trifluoroacético–diclorometano a temperatura ambiente durante 7 horas se obtiene **5.3** con rendimientos casi cuantitativos y buena pureza enantiomérica. La ciclación térmica, en cambio, empleando 200°C durante 2 horas también conduce a **5.3** con buenos rendimientos, pero se observa una racemización parcial del centro estereogénico C-11a.

¹²⁵ Fujiyama, P.; Frank, R. K.; Jaid, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 26, 2955

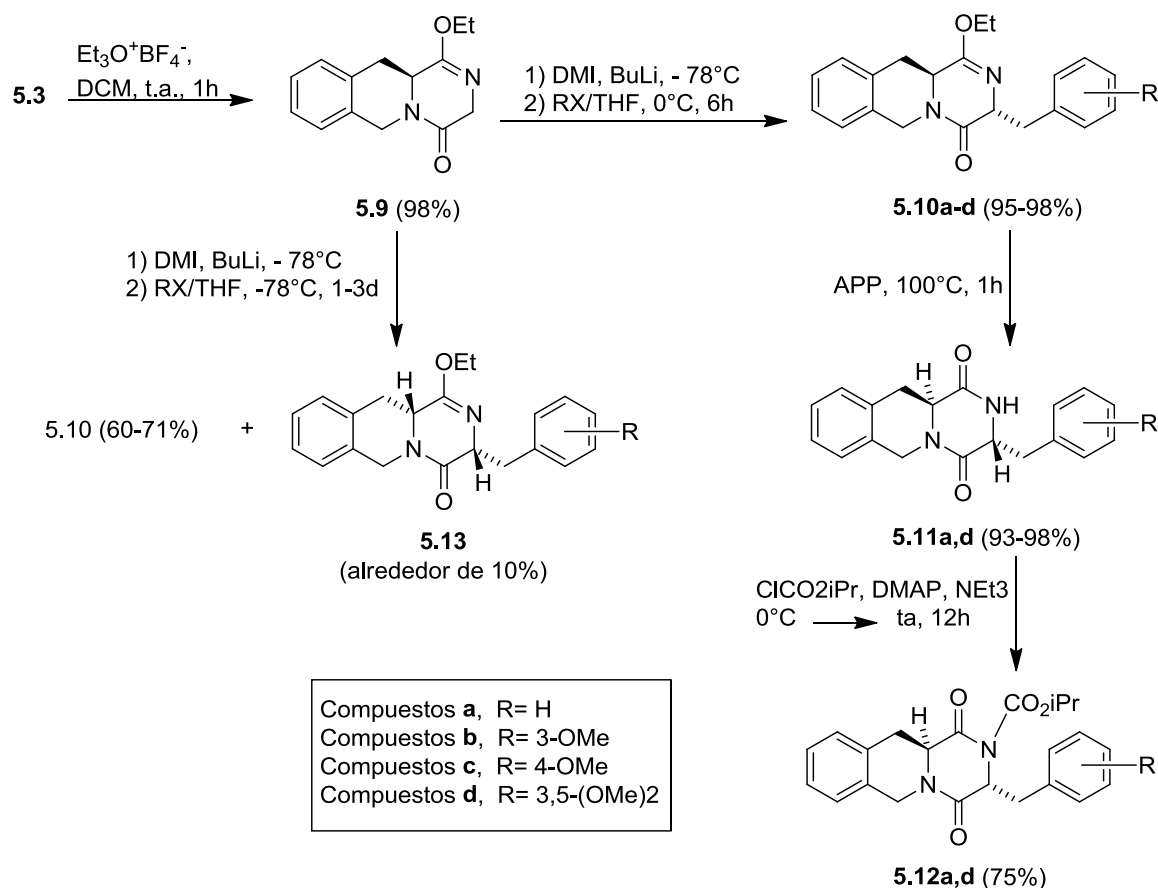


Esquema 5.2

Finalmente se procedió a la protección del *N*-2 isoquinolínico en **5.4** seguida de condensación con glicinato de etilo, utilizando EDC como reactivo de acoplamiento, para dar, con buenos rendimientos, el dipéptido *N*-protegido **5.8**. La acción del ácido trifluoroacético conduce al dipéptido **5.2** (76%) que se cicla en tolueno a 110°C para dar **5.3** con buena pureza enantiomérica.

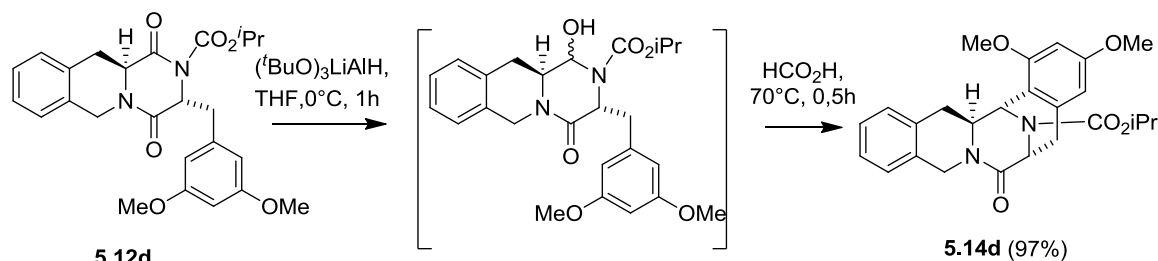
La pureza enantiomérica de estos triciclos se comprobó por HPLC empleando una columna Chiracel OD (250mm x 4,6 mm) y una fase móvil de hexano/isopropanol (9/1), flujo 1mL/min.

A continuación, (esquema 5.3), el compuesto **5.3** se transformó en el éter de lactima **5.7** empleando sal de Meerwein, y tras su metalación con butil-litio, se alquiló con diferentes bromuros de bencilo en presencia de DMI como cosolvente. Cuando la reacción de alquilación se dejó atemperar a 0°C después de la adición del derivado halogenado, se originaron los compuestos **5.10** como únicos diastereoisómeros de configuración 3,11a-*trans* (3*R*, 11a*S*), mientras que a temperaturas inferiores (-78°C) se tuvieron que emplear tiempos de reacción muy prolongados (de 1 a 3 días) obteniéndose los compuestos **5.10** conjuntamente con los isómeros 3,11a-*cis* **5.13** que se aislaron como productos minoritarios con rendimientos inferiores al 10%. La hidrólisis ácida de los compuestos **5.10** en ácido polifosfórico rindió los compuestos **5.11** con rendimientos casi cuantitativos, que se transformaron en **5.12** por *N*-acilación con cloroformiato de isopropilo, esquema 5.3. La pureza enantiomérica de estos productos se determinó por HPLC quiral en las condiciones que hemos comentado anteriormente.



Esquema 5.3

Según hemos visto en el apartado anterior, el ácido fórmico a 70°C es un método excelente para originar los compuestos pentacíclicos.¹²⁶ Este procedimiento se utilizó para la ciclación del derivado portador de la cadena de 3,5-dimetoxibencilo **5.12d** (3*S*,11*aR*)-*trans* obteniéndose el pentaciclo **5.14d** con un rendimiento del 97% en un proceso que no altera la configuración de los estereocentros según se comprobó por experimentos de RMN análogos a los descritos en el capítulo anterior, esquema 5.4.



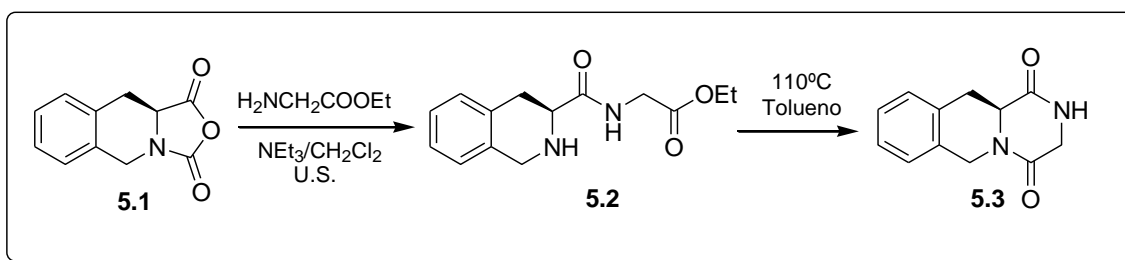
Esquema 5.4

¹²⁶ a) Kurihara, H.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3639; b) Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4957-4958. c) Tang, Y-F.; Liu, Z-Z.; Chen, S-Z *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7091-7094; d) Liu, Z-Z.; Wang, Y.; Tang, Y-F.; Chen, S-Z.; Chen, X-G.; Li, H-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1282 – 1285.

5.2. Parte Experimental

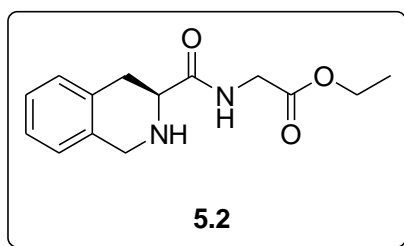
5.2.1. Síntesis de 3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*] isoquinolina-1,4-diona (5.3).

5.2.1.1. Síntesis de 5.3 a partir del anhídrido (3*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-isoquinolinadicarboxílico (5.1).



A 340 mg (2,5 mmoles) de glicinato de etilo hidrocloreuro disueltos en 100 mL de diclorometano anhidro, se añaden con agitación 0,7 mL (4,9 mmoles) de trietilamina anhidra y seguidamente 500 mg (2,5 mmoles) de anhídrido (3*S*)-1,2,3,4-tetrahidro-2,3-isoquinolinadicarboxílico. La reacción se mantiene con agitación en atmósfera de argón, y se somete a irradiación con ultrasonido durante 5 horas a 25°C . La mezcla de reacción se filtra a vacío para eliminar el clorhidrato de trietilamina, y los líquidos del filtrado se concentran a vacío a 40°C , obteniéndose 634 mg (2,4 mmoles) del dipéptido 5.2 (Rto.= 99%). El dipéptido 5.2 se disuelve en tolueno seco y se deja a reflujo con agitación durante 16 horas, se concentra a vacío y se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo/metanol 8:1:1) obteniéndose 428 mg del compuesto 5.3 (Rto.= 81%), y con valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25} : -112,3$.

(3*S*)-*N*-(1,2,3,4-TETRAHIDRO-3-ISOQUINOLINACARBONIL)-GLICINATO DE ETILO (5.2).



$[\alpha]_D^{25} : -60,8$ ($c = 0,30$; cloroformo).

P.f.: $72-74^\circ\text{C}$ (hexano)

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1746, 1711, 1670, 1522, 1200 cm^{-1} .

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,73 (1H, sa, NH); 7,12 (4H, m, ArH); 4,18 (2H, q, $J=7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 4,03 (2H, d, $J=5,6$ Hz, NH-CH₂-CO); 3,98 ((2H, s, H-1); 3,56 (1H, dd, $J=10,6$ Hz, $J=5,1$ Hz, H-3); 3,18 (1H, dd, $J=16,4$ Hz, $J=5,1$ Hz, H-4); 2,81 (1H, dd, $J=16,4$ Hz, $J=10,6$ Hz, H-4); 1,24 (3H, t, $J=7,1$ Hz, CH₃).

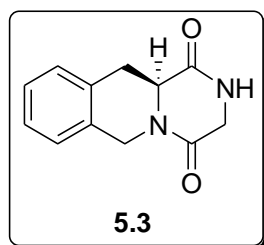
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173,3 (CO-NH); 169,7 (COO); 135,7 (C-4a); 133,9 (C-8a); 128,9 (C-8); 126, (C-5); 126,0 (C-6); 125,4 (C-7); 61,2 (O-CH₂-CH₃); 56,1 (C-3); 47,2 (C-1); 40,7 (NH-CH₂-CO); 30,6 (C-4); 13,9 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₄H₁₈N₂O₃: C, 64,10%; H, 6,92%; N, 10,68%.

Análisis encontrado: C 63,92%; H, 6,86%; N, 10,53%.

P.m.: 262,30 g/mol.

(11a*S*)-(-)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (5.3).



$[\alpha]_D^{25}$: -112,3 (c = 0,80; cloroformo).

P.f.: 148-150 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1660, 1468, 1329 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,25 - 7,12 (4H, m, ArH); 6,84 (1H, sa, NH); 5,30 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ec); 4,39 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ax); 4,22 (1H, dd, $J=12,2$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11a); 4,13 (2H, s, H-3); 3,43 (1H, dd, $J=16,0$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11ec); 3,08 (1H, dd, $J=16,0$ Hz, $J=12,2$ Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,5 (C-1); 162,4 (C-4); 132,2 (C-10a); 131,4 (C-6a); 128,8 (C-10); 127,3 (C-8); 127,2 (C-9); 126,4 (C-7); 55,4 (C-11a); 44,9 (C-3); 44,3 (C-6); 33,2 (C-11).

Asignación corroborada por HMQC y HMBC

Análisis calculado para C₁₂H₁₂N₂O₂: C, 66,65%; H, 5,59%; N, 12,96%.

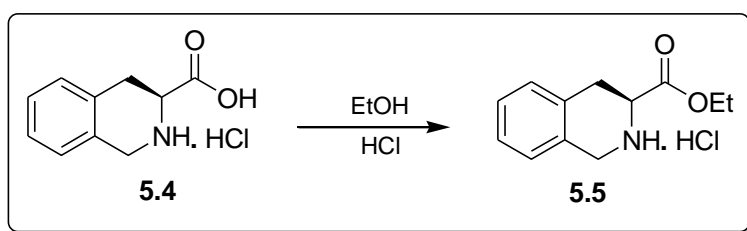
Análisis encontrado: C 66,52%; H, 5,43%; N, 12,73%.

P.m.: 216,24 g/mol.

5.2.1.2. Síntesis de 5.3 a partir de (3*S*)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxilato de etilo (5.5).

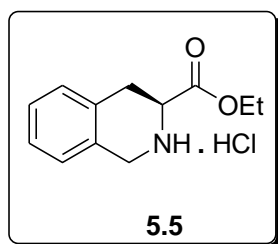
5.2.1.2.1. Síntesis de hidrocloreto del (3S)-(-)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo (5.5).

Una mezcla de 10,0 g (60,5 mmoles) de *L*-fenilalanina en 76 mL de ácido clorhídrico concentrado y 22 mL de formaldehído al 37% se calienta a 100 °C con agitación vigorosa. Aproximadamente al cabo de 30 minutos, cuando la suspensión formada se disuelve, se le añaden otros 10 mL de formaldehído al 37% y 15 mL de ácido clorhídrico concentrado en tres porciones de 5 mL, formándose una nueva suspensión. Se mantiene el calentamiento y la agitación durante 3 horas. Tras dejar reposar la suspensión toda la noche a temperatura ambiente, se filtra a vacío, se lava con 3 porciones de 15 mL de metanol y la fase orgánica se concentra a vacío, obteniéndose un sólido blanco correspondiente al hidrocloreto del ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (5.4), con un rendimiento del 86%. Este producto se mantiene en el desecador con calor (104 °C) por 24 horas para ser usado en la esterificación.



A 5,0 g (23,4 mmoles) del hidrocloreto del ácido (5.4), disuelto en 100 mL de etanol absoluto, se pasa una corriente de ácido clorhídrico seco, con agitación vigorosa y calentando a reflujo durante 3 horas. Los líquidos de reacción se concentran a vacío y el sólido obtenido se mantiene en el horno a 60 °C durante 24 horas, obteniéndose 5,6 g (23,2 mmoles, Rto.= 99%) del éster 5.5.

HIDROCLORURO DE (3S)-(-)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXILATO DE ETILO (5.5).



$[\alpha]_D^{25}$: -80,5 (c = 0,21; HCl 1N)

P.f.: 185-187 °C (etanol).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1748,1406, 1244 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,6 (1H, sa, NH); 7,23 (4H, m, ArH); 4,70 (1H, d, $J = 16,2$ Hz, H-1); 4,50 (1H, d, $J = 16,2$ Hz, H-1); 4,35 (1H, m, H-3); 4,25 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,45 (2H, m, H-4); 1,20 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH₃).

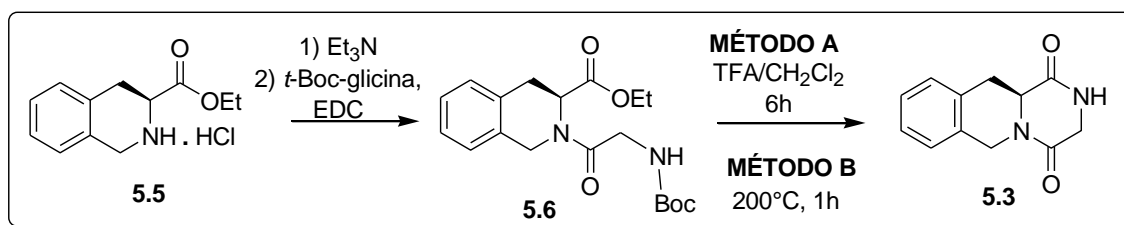
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,2 (COO); 130,3 (C-4a); 129,2 (C-8); 127,9 (C-6) (C-8a); 126,9 (C-7); 63,2 (O-CH₂-CH₃); 54,1 (C-3); 43,9 (C-1); 28,9 (C-4); 14,4 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₂H₁₆ClNO₂: C, 59,63%; H, 6,67%; N, 5,79%.

Análisis encontrado: C, 59,58%; H, 6,61%; N, 5,63%.

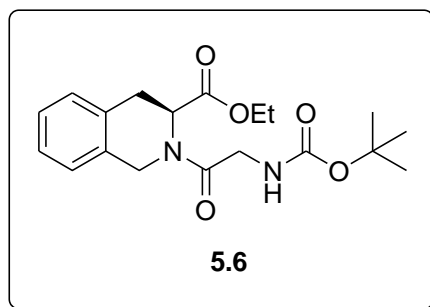
P.m.: 241,71 g/mol.

5.2.1.2.2. Síntesis de 5.3 a partir de (3S)-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolina-3-carboxilato de etilo (5.5).



(3S)-(+)-2-(*N*-Boc-GLICINIL)-1,2,3,4-TETRAHIDROISOUQUINOLINA-3-CARBOXILATO DE ETILO (5.6).

A una disolución de 2,0 g (8,3 mmoles) del hidrocloreuro 5.5 en 50 mL de diclorometano seco, se añaden bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente y con agitación 1,3 mL (1,1 eq., 9,1 mmoles) de trietilamina, 1,7 g (1,1 eq., 9,1 mmoles) de 1-etil-3-dietilaminopropil carbodiimida, (EDC), y 1,6 g (1,1 eq., 9,1 mmoles) de *N*-Boc-*L*-glicina. La agitación se continúa durante 16 horas. Los líquidos de reacción se lavan tres veces con alícuotas de 15 mL de una disolución de ácido clorhídrico 1N, tres veces con alícuotas de 15 mL de una disolución de bicarbonato sódico 1N y 2 veces con agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtienen 3,0 g de 5.6, como un aceite amarillo (Rto.= 99%).



$[\alpha]_D^{25}$: +9,5 (c = 0,20; cloroformo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1736, 1713 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,18 (4H, m, ArH); 5,57 (1H, sa, NH); 5,38 (1H, dd, $J=5,9$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-3); 4,58 (1H, d, $J=15,5$ Hz, H-1); 4,53 (1H, d, $J=15,5$ Hz, H-1); 4,14 (2H, m, NH- CH_2 -CO); 4,03 (2H, q, $J=7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 3,28 (1H, dd, $J=16,1$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-4); 3,11 (1H, dd, $J=16,1$ Hz, $J=5,9$ Hz, H-4); 1,44 (9H, s, 3CH_3); 1,09 (3H, t, $J=7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 170,9 (COO); 168,9 (N-CO- CH_2); 156,8 (N-CO-O); 132,4 (C-4a); 131,7 (C-8a); 128,8 (C-5); 127,8 (C-6); 127,5 (C-7); 126,5 (C-8); 80,1 (O-C(CH_3) $_3$); 61,8 (O- CH_2 - CH_3); 52,3 (52,8) (C-3); 44,9 (44,5) (CO- CH_2 -NH); 43,2 (43,1) (C-1); 31,2 (31,4) (C-4); 28,7 (3CH_3); 14,4 (O- CH_2 - CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62,97%; H, 7,23%; N, 7,73%.

Análisis encontrado: C, 62,92%; H, 6,86%; N, 7,48%.

P.m.: 362,42 g/mol.

SINTESIS DE 5.3.

MÉTODO A. (Ciclación en medio ácido)

2,0 g (5,5 mmoles) del compuesto **5.6** se disuelven en 8 mL de una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano seco (1:2). La mezcla de reacción se mantiene bajo atmósfera de argón con agitación por un período de 7 horas a temperatura ambiente. A continuación el matraz se coloca en un baño de agua de hielo y se neutraliza con hidróxido de amonio al 20%. Posteriormente se lava tres veces con alícuotas de 10 mL de agua, la fase orgánica extraída se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se obtienen 1,2 g de un sólido amarillo, que corresponde al compuesto **5.3** (Rto.= 99%), y un valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: -151.

Datos espectroscópicos, ver **5.3** apartado 5.2.1.1.

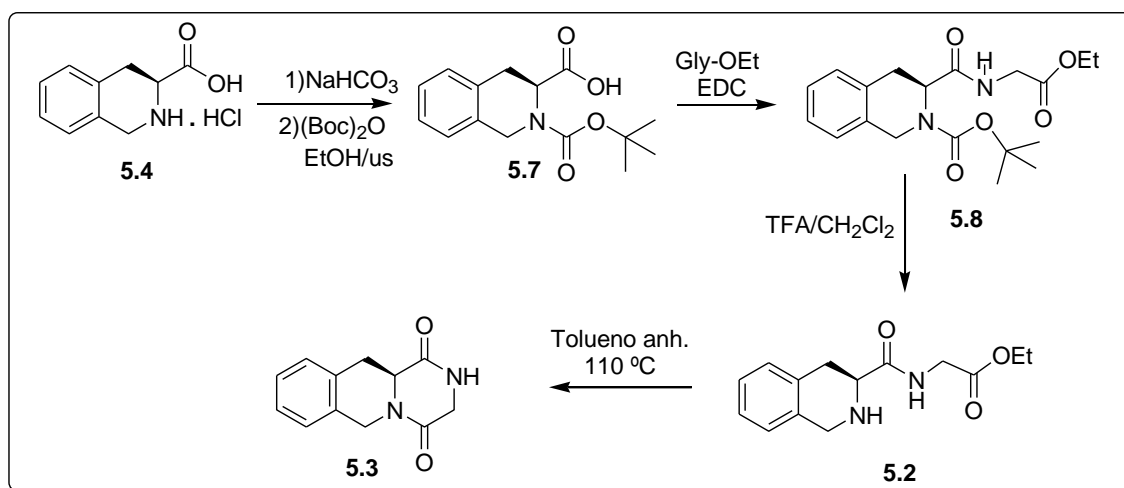
MÉTODO B. (Ciclación por pirolisis)

2,0 g (5,5 mmoles) del compuesto **5.6** bien pulverizado se calientan con agitación vigorosa a 200 °C durante una hora. El crudo obtenido se disuelve en 20 mL de diclorometano, se precipita con éter etílico, se filtra a vacío y se lava con éter etílico

obteniéndose 1,1 g de un sólido amarillo correspondiente al compuesto **5.3** (Rto.= 94%), y con un valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: - 46,5.

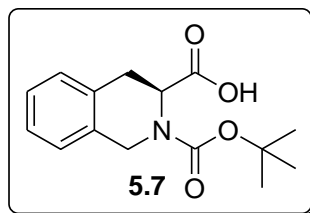
Datos espectroscópicos, ver **5.3** apartado 5.2.1.1.

5.2.1.3. Síntesis de **5.3** a partir de ácido (3*S*)-2-Boc-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (**5.7**).



ÁCIDO (3*S*)-*N*-Boc-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXILICO (**5.7**).

A 1,0 g del ácido (3*S*)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico **5.4** disuelto en 10 mL de etanol absoluto, se añaden 1,2 g (1,0 eq.) de bicarbonato sódico y 1,0 g (1,0 eq.) de pirocarbonato de terbutilo (anhídrido terbutilcarbónico). La mezcla de reacción se somete durante 6 horas a irradiación de ultrasonido. El crudo de reacción se filtra, el filtrado se concentra a presión reducida, obteniéndose un sólido que se disuelve en 20 mL de agua y se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%. Se extrae con tres alícuotas de 10 mL de éter etílico, y la fase etérea se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida, obteniéndose 0,58 g del compuesto **5.7**, (Rto.= 44,5%) como un sólido blanco.



$[\alpha]_D^{25}$: -3,2 (c = 0,35; cloroformo)

P.f.: 147-148 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1700,1394, 1165 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,23 (1H, sa, COOH); 7,17 (4H, m, ArH); 5,12 (4,75) (1H, m, H-3); 4,73 (1H, d, *J* = 15,5 Hz, H-1); 4,48 (1H, d, *J* = 15,5 Hz, H-1); 3,16 (2H, m, H-4); 1,51 (1,41) (9H, s, 3CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 177,8 (177,0) (COOH); 156,1 (155,2) (O-CO-NH); 134,2 (133,1) (C-4a); 132,4 (132,1) (C-8a); 128, (C-8); 128,2 (C-5); 127,3 (127,2) (C-6); 126,8 (126,6) (C-7); 81,4 C(CH₃)₃; 54,5 (52,8) (C-3); 44,9 (44,3) (C-1); 31,7 (31,3) (C-4); 28,8 (3CH₃).

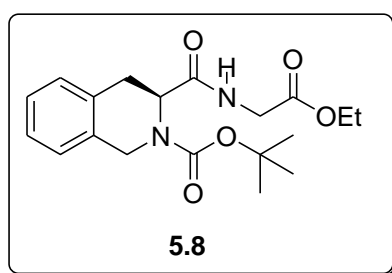
Análisis calculado para C₁₅H₁₉NO₄: C, 64,97%; H, 6,91%; N, 5,05%.

Análisis encontrado: C, 64,78%; H, 6,81%; N, 4,46%.

P.m.: 277,32 g/mol.

(3S)-N-(2-Boc-1,2,3,4-TETRAHIDRO-3-ISOQUINOLINACARBONIL)GLICINATO DE ETILO (5.8).

A una disolución de 220 mg (1,1 eq.) de hidrocloreto de glicinato de etilo disuelto en 25 mL de diclorometano seco, se le añaden 0,2 mL (1,1 eq.) de trietilamina, 300 mg (1,1 eq.) de EDC y 400 mg del compuesto **5.7**, se deja agitando 14 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Los líquidos de reacción se lavan tres veces con 10 mL de ácido clorhídrico 1N, tres veces con 10 mL de una disolución de carbonato sódico 1N y dos veces con 15 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniéndose 262 mg del compuesto **5.8** (Rto.= 91,3%), como un sólido blanquecino.



$[\alpha]_D^{25}$: -7,6 (c = 0,45; cloroformo)

P.f.: 144-145 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1751, 1693, 1528, 1392, 1196 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,24 (4H, m, ArH); 6,74 (6,38) (1H, s, NH); 5,00 (4,70) (1H, sa, H-3); 4,73 (4,78) (1H, d, *J* = 15,5 Hz, H-1); 4,57 (4,48) (1H, d, *J* = 15,5 Hz, H-1); 4,18 (2H, q, *J* = 7,1 Hz, CH₂-CH₃); 4,02 (4,00) (1H, dd, *J* = 17,3 Hz, *J* = 6,5 Hz, H-2 G); 3,90 (3,93) (1H, dd, *J* = 17,3 Hz, *J* = 4,6 Hz, H-2 G); 3,39 (3,28) (1H, m, H-4); 3,15 (3,08) (1H, m, H-4); 1,51 (1,58) 9H, s, 3 x CH₃; 1,27 (3H, t, *J* = 7,1 Hz, CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172,0 (171,2) (CO-NH); 169,6 (169,2) (COO); 155,8 (154,9) (N-CO-O); 133,6 (133,4) (C-4a); 133,1 (132,6) (C-8a); 128,3 (127,8) (C-5); 127,4 (127,1) (C-6); 126,8 (126,4) (C-7); 126,1 (125,8) (C-8); 81,4 (81,2) (C(CH₃)₃); 61,4 (O-CH₂-CH₃); 56,1 (53,6) (C-3); 44,5 (44,2) (C-1); 41,2 (41,0) (C-2)(G); 31,5 (30,0) (C-4); 29,4 (29,3) (3CH₃); 14,1 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para C₁₉H₂₆N₂O₅: C, 62,97%; H, 7,23%; N, 7,73%.

Análisis encontrado: C, 62,32%; H, 7,57%; N, 7,48%.

P.f.: 362,42 g/mol.

Síntesis de 5.3 a partir de 5.8:

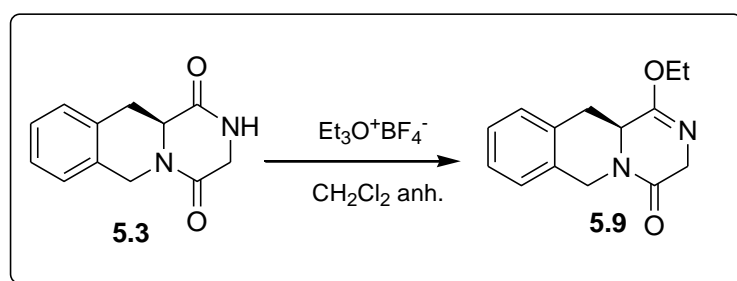
Se agita 1g de **5.8** en 4 mL de ácido trifluoroacético/diclorometano seco (1:2) bajo atmósfera de argón durante 7 horas a temperatura ambiente. Se enfría la reacción en baño de agua de hielo, se neutraliza con hidróxido amónico al 20% y se extrae con 20 mL de diclorometano. La fase orgánica se lava con 10 mL de agua, se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a vacío, obteniéndose el intermedio **5.2** (Rto.= 77,5%) como una pasta marrón. Este producto se disuelve en tolueno seco y se deja en reflujo 6 horas. El crudo se concentra a vacío y se cristaliza con una mezcla de diclorometano/éter etílico 1:1, obteniéndose el compuesto **5.3** (Rto.=64%) como un sólido amarillo.

Datos espectroscópicos, ver **5.3** apartado 5.2.1.1.

5.2.2. Obtención de los sistemas pentacíclicos via alquilación de iminoéteres.

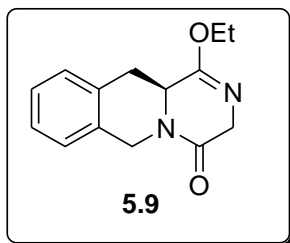
5.2.2.1. Síntesis y alquilación del iminoéter 5.9.

B.II.1.1. SÍNTESIS DE (11a*S*)-1-ETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLIN-4-ONA (5.9).



A 2,0 g (9,2 mmoles) del compuesto **5.3**, disueltos en 100 mL de diclorometano anhidro, se le añaden 3,5 g (2,0 eq., 18,5 mmoles) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y se deja agitando bajo atmósfera de argón durante 16 horas a temperatura ambiente. La

reacción se lava 5 veces con alícuotas de 20 mL de una disolución saturada de carbonato potásico, y dos veces con agua, la fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. El crudo obtenido se somete a cromatografía "flash" empleando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 2:8, obteniéndose 2,2 g (9,0 mmoles, 98 %) del compuesto **5.9**.



$[\alpha]_D^{25}$: -46,4 (c = 0,65, cloroformo).

P.f.: 106-107 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1665,1461, 1328 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,22 - 7,10 (4H, m, ArH); 5,46 (1H, d, $J = 17,4$ Hz, H-6); 4,20 (3H, m, H-3, H-11a); 4,16 (1H, d, $J = 17,4$ Hz, H-6); 4,14 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3,26 (1H, dd, $J = 15,6$ Hz, $J = 3,4$ Hz, H-11); 2,94 (1H, dd, $J = 15,6$ Hz, $J = 11,2$ Hz, H-11); 1,30 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165,4 (C-4); 158,5 (C-1); 131,9 (C-6a); 131,5 (C-10a); 128,8 (C-10); 127,0 (C-8); 126,7 (C-9); 126,4 (C-7); 61,6 ($\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$); 52,8 (C-11a); 49,8 (C-3); 43,2 (C-6); 33,8 (C-11); 14,2 (CH_3).

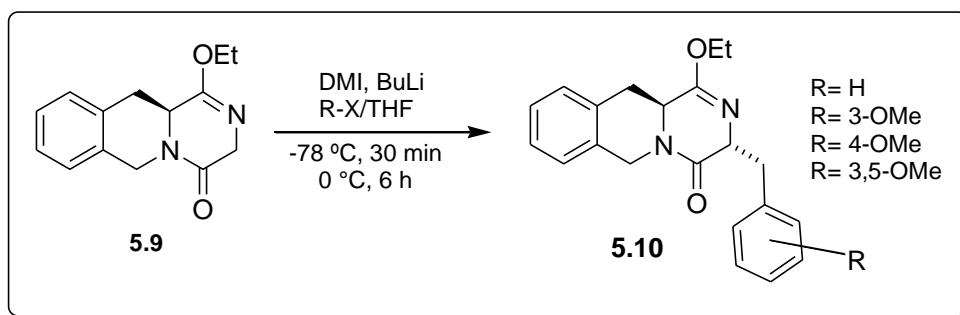
Asignación corroborada por HMQC y HMBC

Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68,83%; H, 6,60%; N, 11,47%.

Análisis encontrado: C, 68,72%; H, 6,54%; N, 11,33%.

P.m.: 244,29 g/mol

5.2.2.1.1. Alquilación de (11aS)-1-etoxi-3,6,11,11a-tetrahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-4-ona **5.9**.

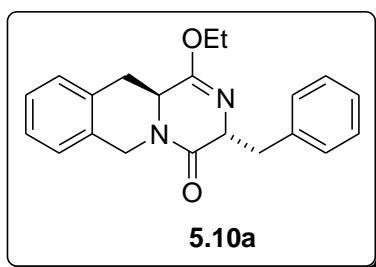


Método General:

240 mg (1,0 mmol) de compuesto **5.9** se disuelven en 10 mL de THF anhidro bajo atmósfera de argón a -78°C , se añade 0,1 mL (1,2 mmoles) de DMI y 0,8 mL (1,2 mmoles) de BuLi 1,6 M en hexano. Se agita durante 10 minutos, y se adiciona 0,14 mL (1,2 mmoles) del haluro de bencilo correspondiente. A los 15 minutos la reacción se atempera a 0°C y se mantiene durante 6 horas. La reacción se detiene con 2 mL de agua de hielo, se lava tres veces con 5 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y una vez con 10 mL de agua. La fase orgánica se extrae con cloroformo, se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 1:9), obteniéndose el isómero *trans*-**5.10** como único producto.

El empleo de temperaturas inferiores, (-78°C) requiere prolongar los tiempos de reacción a más de 24 horas (hasta 60 horas), promoviendo la formación de isómero *cis*, pero manteniéndose como mayoritario el isómero *trans*.

(3*R*,11*aS*)-3-BENCIL-1-ETOXI-3,6,11,11*a*-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLIN-4-ONA (5.10*a*).



Rto. : 98%, (sólido amarillo pálido).

$[\alpha]_D^{25}$: -19,0 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: 60-61 $^{\circ}\text{C}$ (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1738, 1666, 1453 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,18 - 7,05 (9H, m, ArH); 5,24 (1H, d, $J = 17,9$ Hz, H-6ec); 4,52 (1H, td, $J = 4,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-3); 4,20 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,97 (1H, d, $J = 17,9$ Hz, H-6ax); 3,37 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 4,9$ Hz, CH₂Ar); 3,09 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,02 (1H, dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-11ec); 2,97 (1H, dd, $J = 11,4$ Hz, $J = 4,1$ Hz, H-11a); 2,71 (1H, dd, $J = 15,2$ Hz, $J = 11,4$ Hz, H-11ax); 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃).

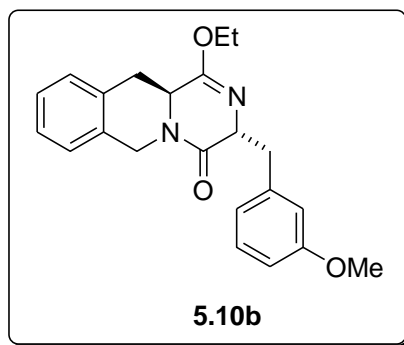
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,9 (C-4); 158,5 (C-1); 164,7 (C-1'); 132,0 (C-6a); 131,1 (C-10a); 130,1 (C-2', C-6'); 128,5 (C-10); 127,9 (C-3', C-5'); 126,8 (C-4'); 126,7 (C-9); 126,6 (C-8); 126,3 (C-7); 61,6 (O-CH₂-CH₃); 59,7 (C-3); 51,5 (C-11a); 43,6 (C-6); 40,6 (CH₂Ar); 33,6 (C-11); 17,3 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_2$: C, 75,42%; H, 6,63%; N, 8,38%.

Análisis encontrado: C, 75,66%; H, 6,80%; N, 8,73%.

P.m.: 334,41 g/mol.

(3R,11aS)-1-ETOXI-3-(3-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO [1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (5.10b).



Rto.: 92%

$[\alpha]_D^{25}$: -13,5 (c = 0,6; cloroformo).

P.f.: Aceite.

IR (NaCl, film en $CHCl_3$) ν , cm^{-1} : 1699, 1654 cm^{-1} .

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,21 - 7,09 (5H, m, ArH); 6,73 (1H, t, $J = 1,3$ Hz, H-2'); 6,99 (2H, m, H-4', H-6'); 5,27 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 4,53 (1H, dt, $J = 4,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz, H-3); 4,26 (1H, q, $J = 7,2$ Hz, O-CH₂-CH₃); 4,03 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,73 (3H, s, OCH₃); 3,36 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, CH₂Ar); 3,15 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 3,8$ Hz, CH₂Ar); 3,11 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 4,3$ Hz, H-11ax); 3,09 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 4,3$ Hz, H-11a); 2,76 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 12,5$ Hz, H-11ec); 1,34 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, O-CH₂-CH₃).

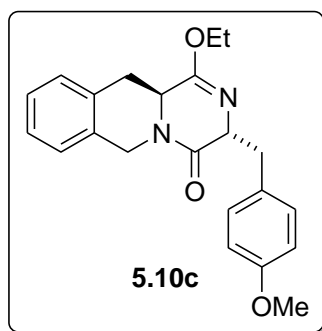
^{13}C -RMN (63 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 167,8 (C-4); 159,2 (C-3'); 158,5 (C-1); 138,4 (C-1'); 132,0 (C-6a); 131,2 (C-10a); 128,8 (C-5'); 128,5 (C-10); 126,9 (C-8); 126,6 (C-9); 126,3 (C-7); 122,5 (C-6'); 115,3 (C-2'); 112,5 (C-4'); 61,5 (O-CH₂-CH₃); 59,7 (C-3); 55,1 (OCH₃); 51,7 (C-11a); 43,6 (C-6); 40,6 (CH₂Ar); 33,6 (C-11); 14,3 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para $C_{22}H_{24}N_2O_3$: C, 72,50%; H, 6,64%; N, 7,69%.

Análisis encontrado: C, 72,44%; H, 6,58%; N, 7,57%.

P.m.: 364,44 g/mol.

(3R,11aS)-1-ETOXI-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (5.10c).



Rto.: 92%

$[\alpha]_D^{25}$: -16,9 (c = 0,26; cloroformo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1693, 1658, 1512, 1249 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,18 - 7,06 (4H, m, ArH); 7,01 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,71 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 5,23 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 4,48 (1H, td, $J = 4,7$ Hz, H-3); 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 4,00 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,70 (3H, s, OCH_3); 3,33 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 4,7$ Hz, CH_2Ar); 3,10 (1H, dd, $J = 16,7$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11ec); 3,07 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11a); 3,00 (1H, dd, $J = 13,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz, CH_2Ar); 2,10 (1H, dd, $J = 16,7$ Hz, $J = 16,7$ Hz, H-11ax); 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3).

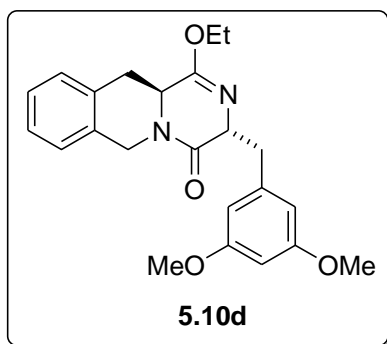
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 168,0 (C-4); 158,5 (C-4'); 158,4 (C-1); 132,0 (C-6a); 131,2 (C-10a); 131,1 (C-2', C-6'); 128,7 (C-1'); 128,5 (C-10); 126,9 (C-8); 126,6 (C-9); 126,3 (C-7); 113,3 (C-3', C-5'); 61,5 (O- CH_2 - CH_3); 59,9 (C-3); 55,1 (OCH_3); 51,6 (C-11a); 43,6 (C-6); 39,7 (CH_2Ar); 33,7 (C-11); 14,3 (O- CH_2 - CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 72,50%; H, 6,64%; N, 7,69%.

Análisis encontrado: C, 72,67%; H, 6,89%; N, 7,71%.

P.m.: 364,44 g/mol.

(3R,11aS)-3-(3,5-DIMETOXIBENCIL)-1-ETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA (5.10d).



Rto. : 96%.

$[\alpha]_D^{25}$: -38,8 (c = 0,18; cloroformo).

P.f.: 122-124 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1685, 1652, 1600 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,25 - 7,08 (4H, m, ArH); 6,32 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, H-2', H-6'); 6,28 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H-4'); 5,28 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 4,52 (1H, m, H-3); 4,23 (2H, q, $J = 7,0$ Hz, O-CH₂-CH₃); 4,05 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax); 3,71 (3H, s, OCH₃); 3,31 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 5,1$ Hz, CH₂Ar); 3,26 (1H, m, H-11a); 3,16 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,4$ Hz, H-11ec); 3,10 (1H, dd, $J = 13,0$ Hz, $J = 4,2$ Hz, CH₂Ar); 2,79 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,1$ Hz, H-11ax); 1,34 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, O-CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,8 (C-4); 160,2 (C-3', C-5'); 158,5 (C-1); 139,2 (C-1'); 132,1 (C-6a); 131,2 (C-10a); 128,5 (C-10); 126,9 (C-8); 126,6* (C-9); 126,3 (C-7); 107,9 (C-2', C-6'); 99,2 (C-4'); 61,5 (O-CH₂-CH₃); 59,6 (C-3); 55,2 (2 x OCH₃); 51,8 (C-11a); 43,7 (C-6); 40,8 (CH₂Ar); 33,7 (C-11); 14,2 O-CH₂-CH₃).

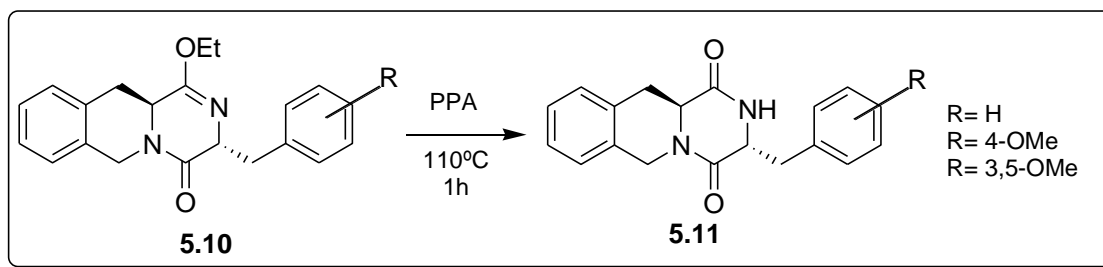
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₃H₂₆N₂O₄: C, 70,03%; H, 6,64%; N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 69,87%; H, 6,52%; N, 6,97%.

P.m.: 394,46 g/mol.

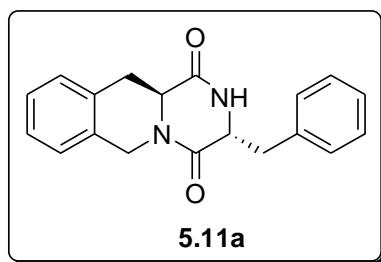
5.2.2.2. Hidrólisis de los iminoéteres 5.10.



Método General:

0,6 mmoles del iminoéter **5.10** correspondiente y 1,2 g de ácido polifósforico, (PPA), se calienta a 110 °C durante una hora con agitación vigorosa. Se deja enfriar y se adicionan en 10 mL de agua, se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y tres veces con 15 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío obteniéndose un sólido amarillo claro.

3*R*,11*aS*)-3-BENCIL-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*] ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (5.11*a*).



Rto. : 174 mg, 95%.

$[\alpha]_D^{25}$: -17,4 (c = 0,24; cloroformo).

P.f.: 77-78 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,04-7,27 (9H, m, ArH); 6,69 (1H, sa, NH); 5,14 (1H d, *J* = 17,6 Hz, H-6ec); 4,32 (1H, dt, *J* = 5,0 Hz, *J* = 2,0 Hz, H-3); 4,14 (1H, d, *J* = 17,6 Hz, H-6ax); 3,23 (1H, dd, *J* = 12,5 Hz, *J* = 3,5 Hz, H-11a); 3,22 (1H, dd, *J* = 16,4 Hz, *J* = 3,5 Hz, H-11ec); 3,15 (2H, d, *J* = 5,0 Hz, CH₂Ar); 2,81 (1H, dd, *J* = 16,4 Hz, *J* = 12,5 Hz, H-11ax).

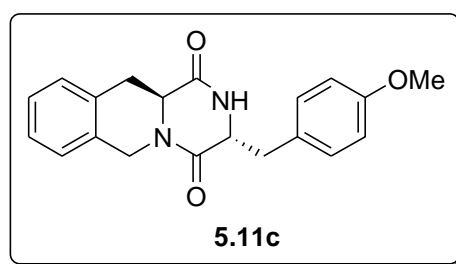
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,6 (C-1); 164,9 (C-4); 134,9 (C-1'); 132,1 (C-6a); 130,9 (C-10a); 129,9 (C-2', C-6'); 128,8 (C-3', C-5'); 128,5 (C-10); 127,6 (C-4'); 127,0* (C-9); 126,9* (C-8); 126,2 (C-7); 56,3 (C-3); 54,3 (C-11a); 44,5 (C-6); 41,0 (CH₂Ar); 33,4 (C-11).

Análisis calculado para C₁₉H₁₈N₂O₂: C, 74,49%; H, 5,92%; N, 9,14%.

Análisis encontrado: C, 74,31%; H, 5,84%; N, 8,93%.

P.m.: 306,36 g/mol.

(3*R*,11*aS*)-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (5.11*c*).



Rto. : 105 mg, 55%.

$[\alpha]_D^{25}$: -10,2 (c = 0,16; cloroformo).

P.f.: 51-52 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1681 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,24-7,16 (4H, m, ArH); 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-2', H-6'); 6,94 (1H, sa, NH); 6,82 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, H-3', H-5'); 5,19 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ec); 4,36 (1H, m, H-3); 4,19 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ax), 3,74 (3H, s, OCH₃); 3,28 (2H, m, H-11ec y H-11a); 3,22 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz, CH₂Ar); 3,10 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 4,1$ Hz, CH₂Ar); 2,88 (1H, dd, $J = 16,3$ Hz, $J = 12,7$ Hz, H-11ax).

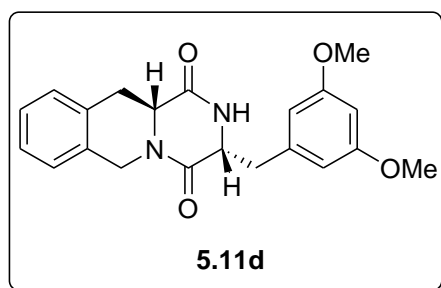
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,6 (C-1); 165,0 (C-4); 159,0 (C-4'); 132,1 (C-6a); 131,0 (C-2', C6'); 130,9 (C-10a); 128,5 (C-10); 127,0 (C-9); 126,9 (C-8); 126,6 (C-1'); 126,2 (C-7); 114,1 (C-3', C-5'); 56,4 (C-3); 55,2 (OCH₃); 54,3 (C-11a); 44,5 (C-6); 40,2 (CH₂Ar); 33,4 (C-11).

Análisis calculado para C₂₀H₂₀N₂O₃: C, 71,41%; H, 5,99%; N, 8,33%.

Análisis encontrado: C, 71,18%; H, 5,75%; N, 8,12%.

P.m.: 336,38 g/mol.

(3*R*,11*aS*)-3-(3,5-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO [1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (5.11d)



Rto. : 197 mg, 90%.

$[\alpha]_D^{25}$: -12,6 (c = 0,39; cloroformo).

P.f.: 114-116 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1680 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,27-7,16 (4H, m, ArH); 6,39 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, H-2', H-6'); 6,37 (1H, sa, NH); 6,35 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H-4'); 5,15 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ec); 4,38 (1H, m, H-3); 4,27 (1H, d, $J = 17,8$ Hz, H-6ax), 3,75 (6H, s, 2xOCH₃); 3,60 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11a); 3,40 (1H, dd, $J = 16,5$ Hz, $J = 3,5$ Hz, H-11ec); 3,29 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 5,7$ Hz, CH₂Ar); 3,05 (1H, dd, $J = 16,5$ Hz, $J = 12,5$ Hz, H-11ax); 2,95 (1H, dd, $J = 13,8$ Hz, $J = 4,4$ Hz, CH₂Ar).

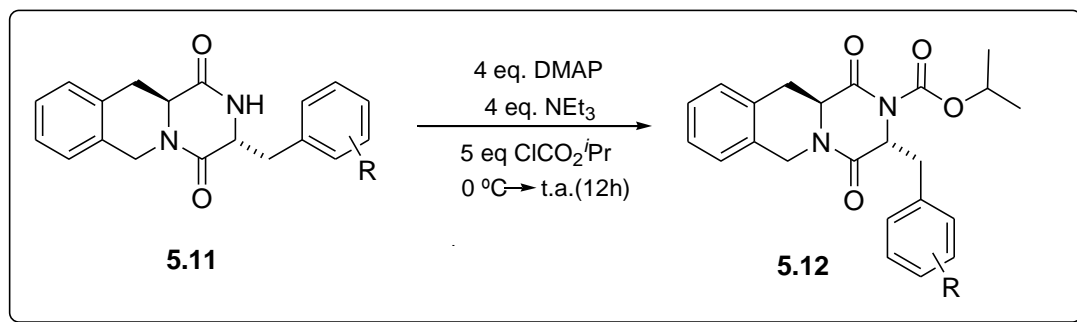
Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₂O₄: C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado:

C, 68,61%; H, 6,13%; N, 7,42%.

P.m.: 366,41 g/mol.

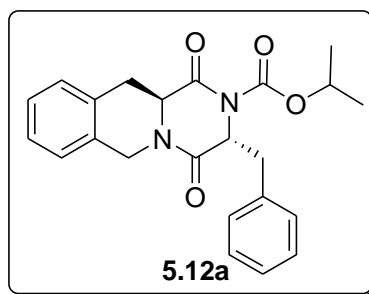
5.2.2.3. SÍNTESIS DE 2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINO-1,4-DIONAS (5.12).



Método general:

A 0,5 mmoles de 3-bencil derivado **5.11**, disuelto en 10 mL de diclorometano seco, se adicionan 4,0 eq. (2 mmoles, 245 mg) de dimetilaminopiridina (DMAP), y bajo atmósfera inerte se adicionan a 0 °C, 4,0 eq. (2 mmoles, 0,28 mL) de trietilamina y posteriormente gota a gota 5,0 eq. (2,5 mmoles) de una solución de cloroformiato de isopropilo 1M en hexano. La mezcla de reacción se deja agitando 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lava 3 veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y una vez con agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” empleando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 2:8, obteniéndose rendimientos aceptables de los compuestos **5.12**.

(3R,11aS)-(+)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (5.12a).



Rto. : 54 %

$[\alpha]_D^{25}$: -11,6 (c = 0,24; cloroformo).

P.f.: 119-120 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1727, 1668 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,27 - 7,07 (9H, m, ArH); 5,11 (1H, sept, $J=6,3$ Hz, (CH)*i*Pr); 5,08 (1H, t, $J=4,5$ Hz, H-3); 4,81 (1H, d, $J=17,5$ Hz, H-6ec); 4,34 (1H, d, $J=17,5$ Hz, H-6ax); 3,35 (1H, dd, $J=13,9$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,24 (1H, dd, $J=13,9$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,18 (1H, dd, $J=15,8$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11ec); 2,84 (1H, dd, $J=15,8$ Hz, $J=11,5$ Hz, H-11ax); 2,61 (1H, dd, $J=11,5$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11a); 1,35 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 1,32 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃).

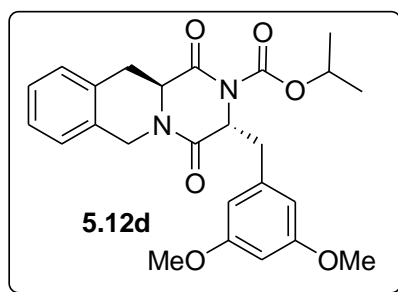
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,7 (C-1); 165,8 (C-4); 151,3 (N-CO-O); 134,5 (C-1'); 132,3 (C-10a); 130,6 (C-6a); 130,3 (C-2', C-6'); 128,7 (C-3', C-5'); 128,1 (C-10); 127,9 (C-4'); 127,1 (C-8, C-9); 126,1 (C-7); 72,3 ((CH)*i*Pr); 60,0 (C-3); 54,9 (C-11a); 44,5 (C-6); 39,3 (CH₂Ar); 33,3 (C-11); 21,7 (CH₃); 21,6 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₂O₄: C, 70,39%; H, 6,16%; N, 7,14%.

Análisis encontrado: C, 70,12%; H, 5,91%; N, 6,89%.

P.m.: 392,45 g/mol.

(3*R*,11*aS*)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3,5-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (5.12d).



Rto. : 75%

$[\alpha]_D^{25}$: -29,0 (c = 0,43; cloroformo).

P.f.: 35 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1725, 1667, 1601 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,24 - 7,12 (4H, m, ArH); 6,27 (3H, m, H-2', H-6', H-4'); 5,13 (1H, sept, $J=6,3$ Hz, (H)*i*Pr); 5,11 (1H, t, $J=4,5$ Hz, H-3); 4,80 (1H, d, $J=17,3$ Hz, H-6ec); 4,45 (1H, d, $J=17,3$ Hz, H-6ax); 3,29 (1H, dd, $J=13,7$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,25 (1H, m, H-11ec); 3,18 (1H, dd, $J=13,7$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 2,95 (1H, m, H-11ax); 2,91 (1H, m, H-11a); 1,34 (6H, t, $J=6,3$ Hz, 2 x CH₃).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,8 (C-1); 165,9 (C-4); 160,9 (C-3', C-5'); 151,3 (N-CO-O); 136,7 (C-1'); 132,6 (C-10a); 130,8 (C-6a); 128,1 (C-10); 127,2* (C-8); 127,1* (C-9); 126,1 (C-7); 107,9 (C-2', C-6'); 100,1 (C-4'); 72,3 ((CH)Pr); 60,0 (C-3); 55,3 (2 x OCH_3); 55,1 (C-11a); 44,6 (C-6); 39,3 (CH_2Ar); 33,3 (C-11); 21,7 (CH_3); 21,6 (CH_3).

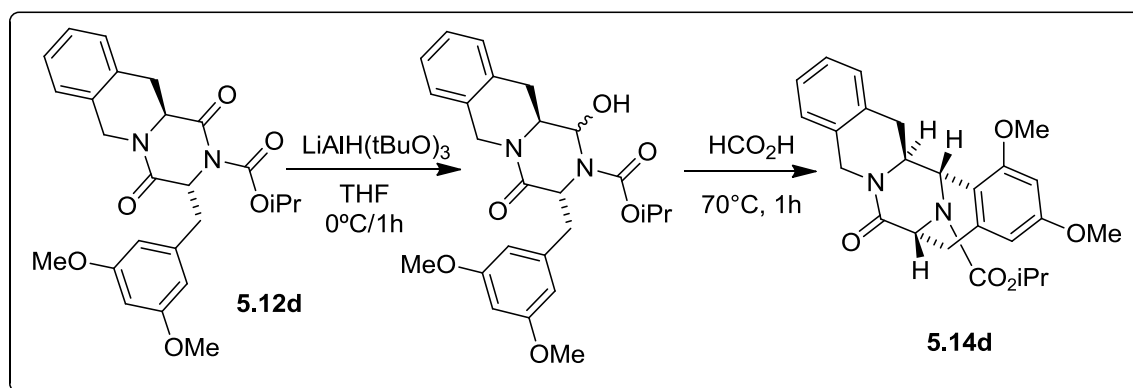
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 66,13%; H, 5,88%; N, 5,95%.

P.m.: 452,50 g/mol.

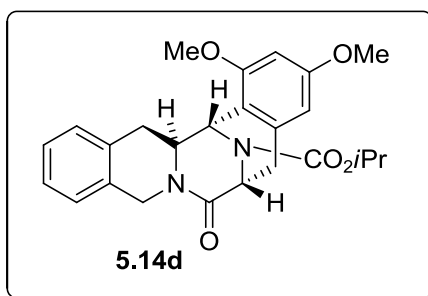
5.2.2.4. SÍNTESIS DEL SISTEMA PENTACÍCLICO 5.14.



A 0,1 mmoles del compuesto correspondiente *N*-acilado **5.12d** disuelto en 3 mL de THF anhidro, en un baño de agua de hielo y bajo atmósfera de argón, se adicionan con agitación 0,32 mmoles (80 mg) de hidruro de triterbutóxido de aluminio y litio durante 15 minutos y se continua la agitación a 0°C durante una hora. Se detiene la reacción adicionando trocitos de hielo. Se filtra sobre celita y se lava tres veces con 10 mL de cloroformo. La fase orgánica de los líquidos filtrados se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida.

El crudo (0,18 mmoles) procedente de la reducción se disuelve en 3 mL de ácido fórmico y se deja con agitación vigorosa a 70°C durante una hora. Se concentra a vacío, se disuelve en diclorometano y se lava tres veces con 10 mL de una disolución de bicarbonato sódico 1N y una vez con 10 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 5:95) obteniéndose **5.14d**.

**(6*R*,14*aS*,15*R*)-1,3-DIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,14,14*a*,15-
HEXAHIDRO-6,15-IMINO-5*H*-ISOQUINOLINO[3,2-*b*]-3-BENZAZOCIN-7-ONA (5.14d).**



Rto.: 25,4 mg, (97%).

$[\alpha]_D^{25}$: -11,9 (c = 0,16; cloroformo).

P.f.: 85-86 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1699, 1650, 1600 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,19 (3H, m, ArH); 7,08 (1H, m, ArH); 6,32 (6,34) (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-4); 6,26 (6,30) (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-2); 5,51 (5,38) (1H, s, H-15); 5,48 (5,46) (1H, d, $J=17,0$ Hz, H-9ec); 4,97 (5,07) (1H, d, $J=6,4$ Hz, H-6); 4,96 (1H, hep, $J=6,3$ Hz, H-*i*Pr); 3,95 (3,93) (1H, d, $J=17,0$ Hz, H-9ax); 3,79 (3,81) (3H, s, OCH₃); 3,78 (3H, s, OCH₃); 3,73 (3,66) (1H, dd, $J=12,0$ Hz, $J=3,3$ Hz, H-14a); 3,21 (2H, m, H-5, H-14); 3,16 (2H, m, H-5, H-14); 1,24 (1,34) (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 1,22 (1,26) (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,2 (167,5) (C-7); 160,0 (159,2) (C-3); 156,7 (156,4) (C-1); 153,9 (153,5) (N-CO-O); 134,6 (135,2) (C-4a); 133,6 (133,4) (C-9a); 132,3 (132,4) (C-13a); 129,2* (129,1) (C-11); 126,5* (126,5) (C-12); 126,5 (126,4*) (C-13); 126,4 (126,3) (C-10); 115,5 (115,3) (C-15a); 103,8 (103,9) (C-4); 96,8 (96,9) (C-2); 69,5 (69,4) (CH(CH₃)₂); 58,9 (58,1) (C-14a); 55,3 (55,4) (OCH₃); 52,9 (51,9) (C-6); 47,3 (48,0) (C-15); 44,7 (44,6) (C-9); 33,7 (33,6) (C-14); 31,7 (31,5) (C-5); 22,1 (22,3) (CH₃); 22,0 (22,1) (CH₃).

Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₅: C, 68,79%; H, 6,47%; N, 6,42%.

Análisis encontrado: C, 68,53%; H, 6,29%; N, 6,08%.

P.m.: 436,50 g/mol.

**Síntesis de 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-
isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona y 6,7,9,15-
tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-
3-benzazocin-7-ona**

***via* condensación de *N*-acetil derivados de tetrahidro-
pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona con aldehídos
aromáticos seguida de reducción.**

Capítulo 6

Síntesis de 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona y 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona

vía condensación de *N*-acetil derivados de tetrahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona con aldehídos aromáticos seguida de reducción.

6.1. Condensación de *N*-acetil derivados de tetrahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona con aldehídos aromáticos seguida de reducción.

En este capítulo se estudia la condensación de tetrahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona **5.3** (esquema 6.2) con benzaldehídos diversamente sustituidos, la reducción estereoselectiva del producto formado y su transformación en el esqueleto pentacíclico.

En general, las condensaciones de tipo aldólico entre aldehídos y *N*-acetilpiperazina-2,5-dionas en terbutóxido potásico y terbutanol transcurren con la asistencia anquimérica del grupo *N*-acetilo, lo que supone la desacetilación regioselectiva en dicha posición.¹²⁷ En el protocolo original, la *N*-acetilación de la piperazinadiona se realizaba *in situ*, pero es más conveniente aislar los derivados *N*-acetilados.¹²⁸ La *N*-acilación aumenta la acidez de los protones metilénicos vecinos, y el uso de terbutóxido potásico como base permite la utilización de distintas combinaciones de disolventes, lo que influye en su basicidad.¹²⁹ Las condensaciones con aldehídos aromáticos, que suelen llevarse a cabo en ^tBuOH-DMF como disolventes y a temperatura ambiente, se producen con gran diastereoselección a favor de los isómeros *Z*, y los rendimientos dependen mucho del carácter electrónico de los sustituyentes sobre el anillo aromático, siendo mayores como es lógico cuando éstos son electrón-atrayentes.

Condensaciones de este tipo se han utilizado mucho en la preparación de compuestos naturales y en concreto en la obtención de saframincinas. Se pueden citar en este sentido principalmente las síntesis realizadas por Kubo¹³⁰ y Fukuyama¹³¹ representados en la ruta A del esquema 6.1 o la síntesis de Shawe y Liebeskind,¹³² (ruta B), esquema 6.1.

¹²⁷ Gallina, C.; Liberatori, A, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 667-673.

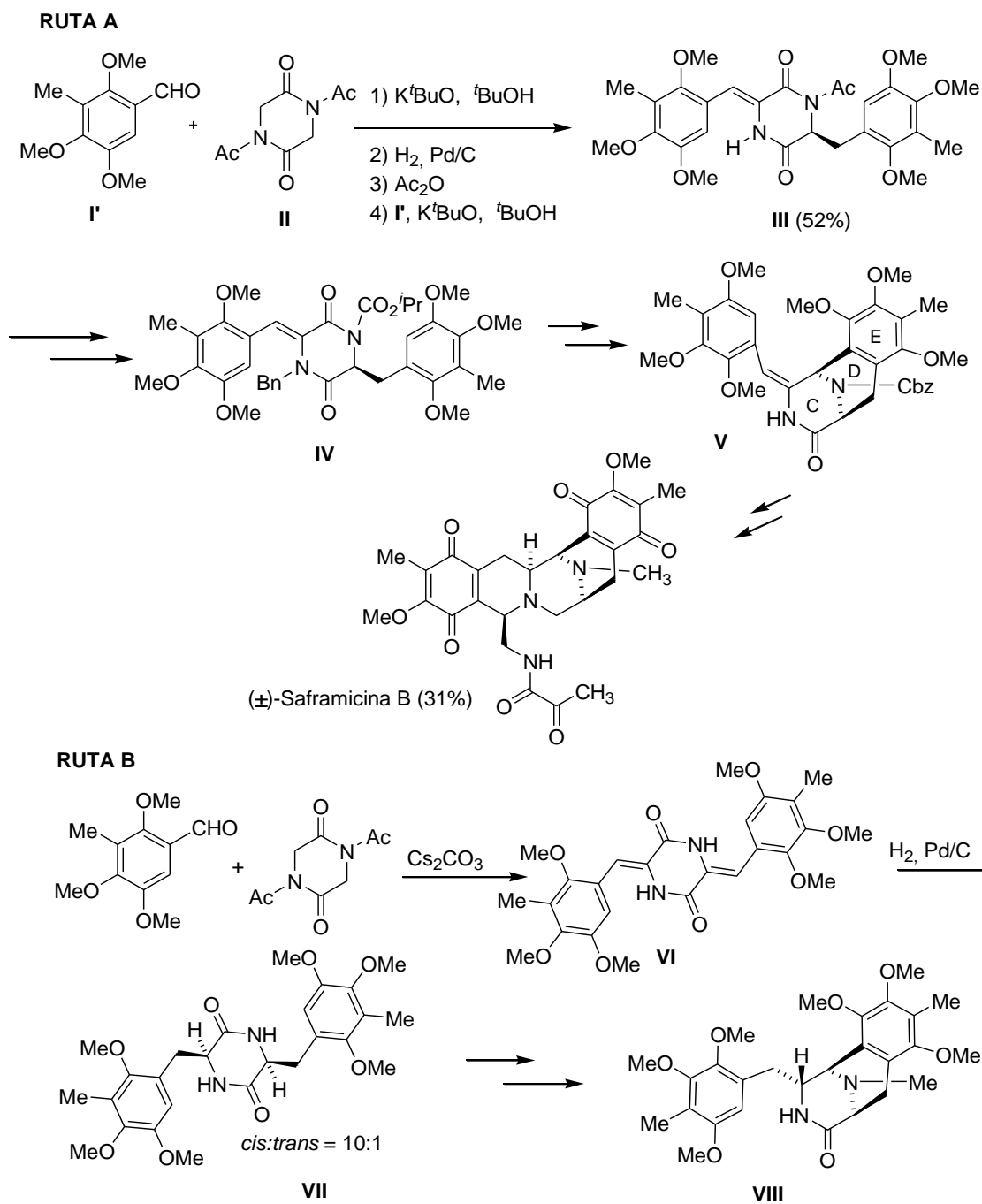
¹²⁸ Katrizky, A. R.; Fan, W. Q.; Szajda, M.; Li, Q. L.; Caster, K. S.; *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 591-597.

¹²⁹ Caine, D. *Encyclopaedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A., Ed.; Wiley, **1995**; Vol. 6, 4189-4203.

¹³⁰ a) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2158-2161. b) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2525. c) Saito, N.; Yamauchi, Nishioka, H.; Ida, S.; Kubo, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5391.

¹³¹ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712

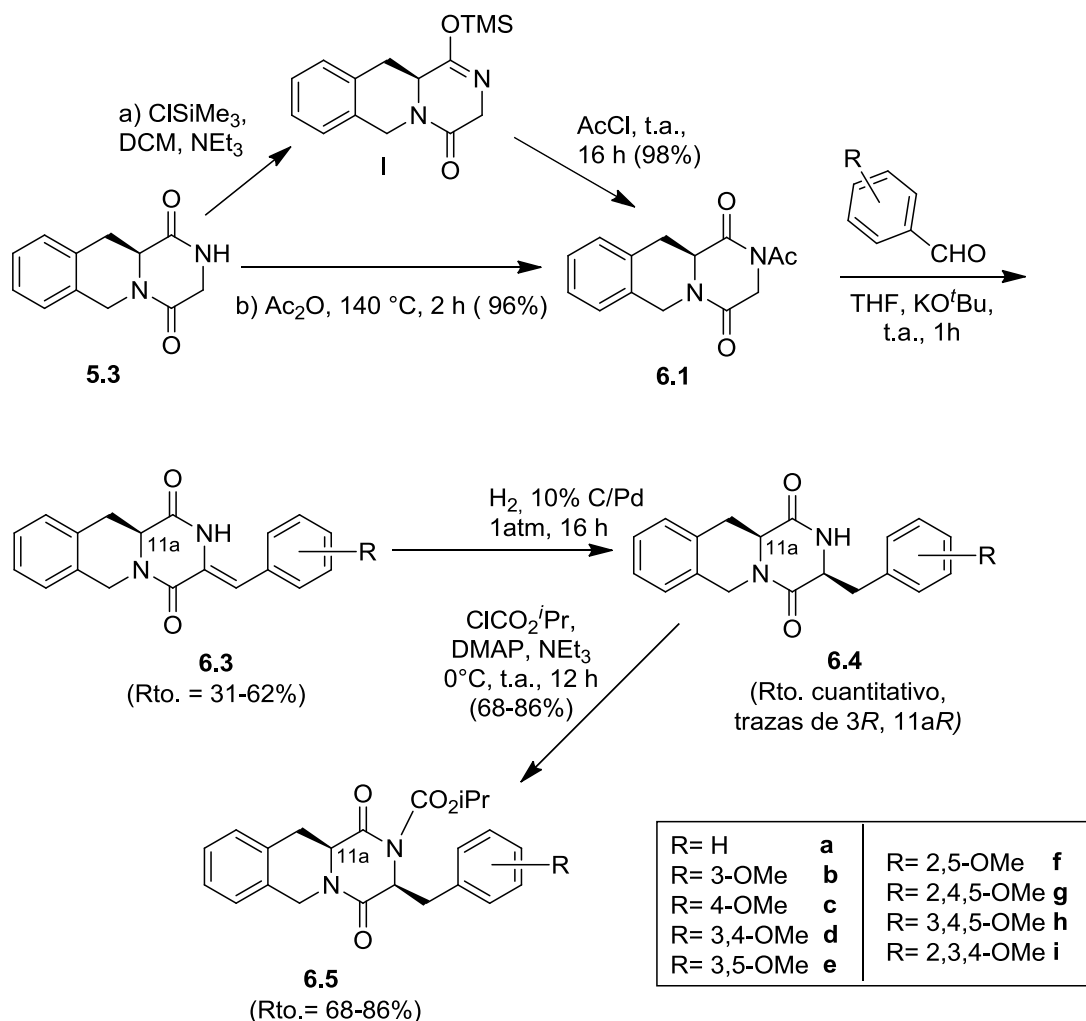
¹³² Shawe, T. T.; Liebeskind, L. S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5643.



Esquema 6.1

La *N*-acetilación de la tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona **5.3** se realizó por dos métodos diferentes, que dieron resultados análogos, según se indica en el esquema 6.2. Así la aplicación del método de *N*-acilación de 2,5-piperazindonas en condiciones suaves,¹³³ transformando **5.3** en su *O*-silylderivado **I** y tratamiento posterior con cloruro de acetilo permite obtener **6.1** con un rendimiento del 98% y buena pureza enantiomérica. A su vez el tratamiento directo de **5.3** con anhídrido acético a 140°C dio el compuesto **6.1** con rendimientos y pureza enantiomérica equiparable.

¹³³ Hernández, F.; Lumetzberger, A.; Avendaño, C.; Söllhuber, M. *Synlett*, **2001**, 1387



Esquema 6.2

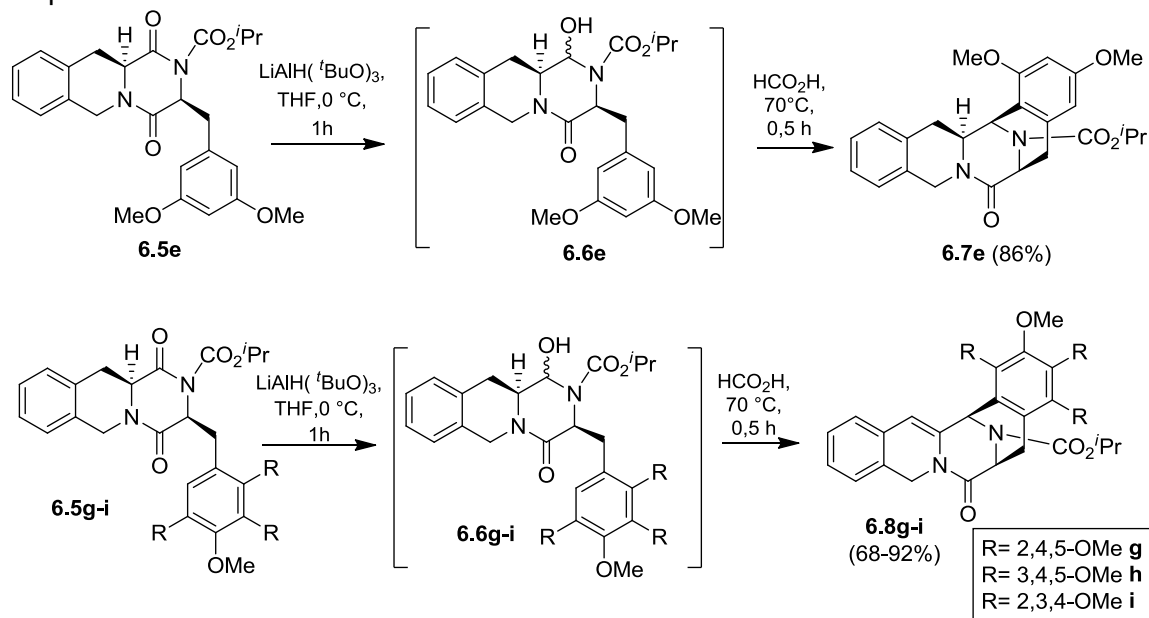
El tratamiento de **6.1** con los aldehídos aromáticos indicados en THF y presencia de KO^tBu originó los productos de condensación **6.3**, formándose exclusivamente los *Z*-isómeros según confirman los datos de los experimentos NOESY en los que se observan correlaciones entre el protón N(2)-H y protones del radical fenilo. La hidrogenación catalítica de **6.3** originó de forma cuantitativa los compuestos **6.4** con muy buena diastereoselectividad 3,11a-*cis* (3*S*, 11a*S*). Como ya se ha comentado en el capítulo 4, el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre los protones H-11ax confirma la estereoquímica 3,11a-*cis* de estas estructuras.

La determinación de la pureza enantiomérica de los compuestos **6.3** y **6.4** por HPLC quiral (columna Chiracel OD (250mm x 4,6 mm), hexano/isopropanol (9/1), 1mL/min) demostró sin embargo que en la condensación aldólica se produce la epimerización parcial del centro estereogénico C-11a. En consecuencia, los compuestos **6.3**, **6.4** y sus derivados *N*-acilados **6.5** están impurificados con pequeñas cantidades de sus enantiómeros (3*R*, 11a*R*). Las condiciones básicas de la reacción de condensación inducirían la inversión parcial del centro 11a (esquema 6.2).

La variación de las condiciones experimentales en la condensación aldólica empleando diferentes disolventes, o sustituyendo la base terbutóxido potásico por KHDMS, no permitieron mejorar los rendimientos ni la estereoselectividad de la reacción.

6.2. Síntesis de 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino [3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona y 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona.

Los compuestos **6.5e** y **6.5g-i** se sometieron a reducción con hidruro de triterbutóxido de litio y aluminio, según se ha comentado anteriormente en el capítulo 4, y el producto crudo **6.6** aislado se trató con ácido fórmico a 70°C durante 30 minutos, esquema 6.3.



En el caso del 3,5-dimetoxibencilderivado **6.5e** se aisló como en casos anteriores la correspondiente 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona **6.7e** con un rendimiento del 86%.

En los trimetoxibencilderivados **6.5g-i**, en cambio, se aislaron únicamente los pentaciclos 14,14a-insaturados **6.8g-i** con esqueleto de 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona. Se realizaron algunos ensayos de ciclación empleando diversas alternativas descritas en el capítulo 4 pero todas ellas condujeron igualmente a los compuestos 14,14a insaturados. Ong y cols. observan este mismo comportamiento para ciclaciones de estructuras análogas.¹³⁴

¹³⁴ Chan, Y.-A.; Sun, T.-H.; Chiang, M.-Y.; Lu, P.-J.; Huang, Y.-T.; Liang, L.-Ch.; Ong, Ch.W. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8781-8787.

6.3. PARTE EXPERIMENTAL

6.3.1. Síntesis de (11a*S*)-(-)-2-ACETIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.1).

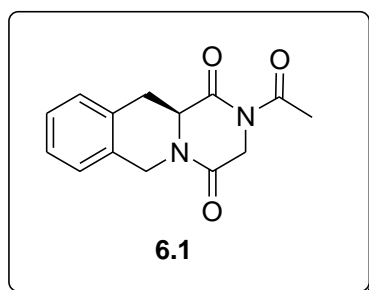
Método A:

A 2,0 g (9,3 mmoles) del compuesto **5.3** en 150 mL de diclorometano seco se añaden bajo atmósfera de argón 1,1 mL (1,1 eq., 10,2 mmoles) de cloruro de trimetilsililo, seguido de 1,4 mL (1,1 eq, 10,2 mmoles) de trietilamina. Se mantiene la agitación vigorosa a temperatura ambiente hasta completar la disolución. Seguidamente se añaden 0,8 mL (1,1 eq., 10,2 mmoles) del cloruro de acetilo. Se deja la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo se procede a lavar tres veces con alícuotas de 20 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio, y dos veces con agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo, 2:8), obteniéndose 2,3 g (9,1 mmoles) del compuesto **6.1** (Rto.=98%) y trazas del compuesto **6.2**.

Método B:

A 2,0 g (9,3 mmoles) de compuesto **5.3** se añaden 10 mL de anhídrido acético, se mantiene bajo atmósfera de argón con agitación vigorosa a 140 °C durante 2 horas. Se concentra a vacío y se disuelve en 25 mL de diclorometano. Esta fase orgánica se lava tres veces con alícuotas de 10 mL de una disolución saturada de cloruro amónico, y una vez con agua. El crudo se somete a cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo, 2:8), obteniéndose 2,3 g (8,9 mmoles) de un sólido correspondiente al compuesto **6.1** (Rto.= 96%).

(11a*S*)-(-)-2-ACETIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*] ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.1).



$[\alpha]_D^{25}$: -43,8 (c = 0,29; cloroformo).

P.f.: 112-113 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1702, 1673 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,25-7,18 (4H, m, ArH); 4,87 (1H, d, *J* = 16,3 Hz, 6ec); 4,70 (1H, d, *J* = 17,6 Hz, H-3ec); 4,61 (1H, d, *J* = 16,3 Hz, H-6ax); 4,28 (1H, dd, *J* = 19,9 Hz, *J* = 4,5 Hz, H-11a); 4,16 (1H, d, *J* = 17,6 Hz, H-3ax); 3,35 (1H, dd, *J* = 15,5 Hz, *J* = 4,5 Hz, H-11ec); 3,11 (1H, dd, *J* = 15,5 Hz, *J* = 10,9 Hz, H-11ax); 2,58 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171,4 (CH₃-CO-N); 167,9 (C-1); 163,6 (C-4); 132,4 (C-10a); 132,0 (C-6a); 128,2 (C-10); 127,5 (C-8); 127,4 (C-9); 126,3 (C-7); 56,7 (C-11a); 45,7 (C-3); 43,5 (C-6); 31,5 (C-11); 27,1 (CH₃).

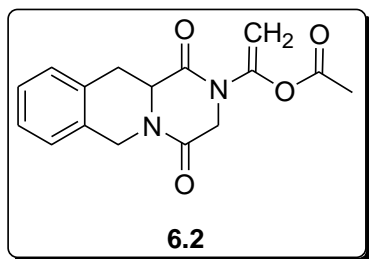
Asignación corroborada por HMQC y HMBC

Análisis calculado para C₁₄H₁₄N₂O₃: C, 65,11%; H, 5,46%; N, 10,85%.

Análisis encontrado: C, 74,85%; H, 5,23%; N, 10,72%.

P.m.: 258,27 g/mol.

(11aS)-(-)-2-(1-ACETOXIETENIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.2).



$[\alpha]_D^{25}$: -109,5 (c = 0,15; cloroformo).

P.f.: 37-38 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν, cm⁻¹: 1763, 1700, 1670, 1448, 1176 cm⁻¹.

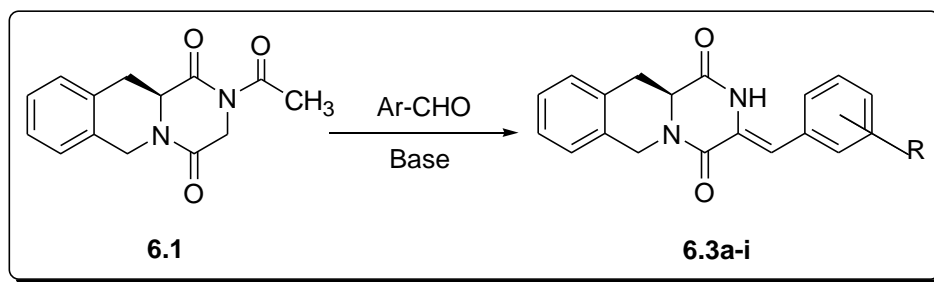
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,30-7,19 (4H, m, ArH); 5,17 (1H, d, *J* = 16,8 Hz, 6ec); 5,10 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, =CH₂); 5,04 (1H, dd, *J* = 3,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, =CH₂); 4,49 (1H, d, *J* = 16,8 Hz, H-6ax); 4,35 (2H, sa, H-3); 4,25 (1H, dd, *J* = 12,1 Hz, *J* = 3,8 Hz, H-11a); 3,44 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 3,8 Hz H-11ec); 3,11 (1H, dd, *J* = 15,8 Hz, *J* = 12,1 Hz, H-11ax); 2,21 (3H, s, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,3 (COO); 165,1 (C-1); 162,4 (C-4); 144,8 (N-C(=CH₂)-O); 132,3 (C-10a); 131,4 (C-6a); 128,6 (C-10); 127,3 (C-8); 127,2 (C-9); 126,3 (C-7); 100,3 (=CH₂); 55,9 (C-11a); 51,0 (C-3); 44,0 (C-6); 32,7 (C-11); 20,6 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₆H₁₆N₂O₅: C, 63,99%; H, 5,37%; N, 9,33%.

Análisis encontrado: C, 63,75%; H, 5,28%; N, 9,18%.

6.3.2. REACCIONES DE CONDENSACIÓN CON ALDEHÍDOS AROMÁTICOS.



Método A: (método general)

A una disolución de 128 mg (0,50 mmoles) del compuesto **6.1** y 1,0 eq. del aldehído correspondiente en 5 mL de THF seco, a 0 °C y bajo atmósfera de argón se le adiciona gota a gota una disolución de *tert*-butóxido potásico 1M en THF. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría sobre un baño de hielo, se neutraliza con unas gotas de ácido acético glacial, se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo se cromatografía en columna “flash” de gel de sílice de 40-60 μm , (acetato de etilo/éter de petróleo, 1:4), obteniéndose los producto de condensación **6.3a-i** y trazas de triciclo **5.3**.

Método B:

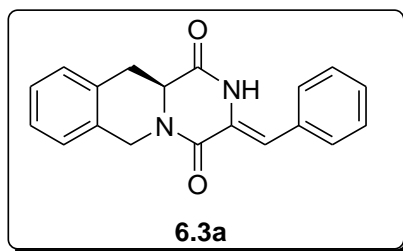
El empleo de diclorometano seco como disolvente y *tert*-butóxido potásico 1M en alcohol terbutílico como disolución básica produce bajos rendimientos.

Método C:

Modificando el método A mediante la sustitución de *tert*-butóxido potásico en THF por KHDMS 0,5 M en hexano, manteniendo la mezcla de reacción a -78°C por 30 minutos, y luego a temperatura ambiente durante dos horas, se obtienen productos de condensación con bajos rendimientos.

Los compuestos que se describen a continuación se obtienen por el *Método A*.

(11a*S*,3*Z*)-3-BENCILIDEN-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3a).



Rto.: 88,2 mg, 58%.

$[\alpha]_D^{25}$: - 27,4 (0,25; cloroformo).

P.f.: 238-239 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1680, 1625, 1395 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,05 (1H sa, NH); 7,45 (1H, m, ArH); 7,44 (1H, m, ArH); 7,29 (7H, m, ArH); 7,11 (1H, s, H- α); 5,53 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ec); 4,42 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ax); 4,41 (1H, dd, $J = 12,4$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11a); 4,48 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 3,14 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 12,4$ Hz, H-11ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164,5 (C-1); 157,1 (C-4); 133,0 (C-1'); 131,7 (C-6a); 131,2 (C-10a); 129,5 (C-2', C-6'); 128,8 (C-10); 128,6 (C-4'); 128,3 (C-3', C-5'); 127,3 (C-8); 127,0 (C-9); 126,4 (C-7); 125,2 (C-3); 116,2 (C- α); 56,3 (C-11a) ; 44,9 (C-6); 34,1 (C-11).

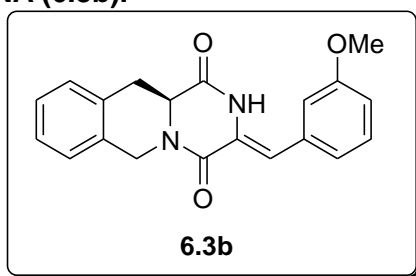
NOESY: Se observa correlación entre el protón del agrupamiento N(2)-H (8,05) y el radical fenilo (7,45), lo que confirma la configuración Z en C-3.

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,98%; H, 5,30%; N, 9,20%.

Análisis encontrado: C, 74,85%; H, 5,23%; N, 9,12%.

P.m.: 304,34 g/mol.

(11aS,3Z)-3-(3-METOXIBENCILIDEN)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3b).



Rto.: 61,8 mg (0,185 mmoles), 37%.

$[\alpha]_D^{25}$: -8,6 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 172-173 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1693, 1630 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,16 (1H, sa, NH); 7,36 (1H, t, $J = 7,9$ Hz, H-5'); 7,24 (4H, m, ArH); 7,07 (1H, s, H- α); 6,95 (1H, d, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-6'); 6,89 (1H, dt, $J = 7,9$ Hz, $J = 2,0$ Hz, H-4'); 6,87 (1H, m, H-2'); 5,52 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ec); 4,41

(1H, dd, $J = 12,3$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11a); 4,40 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ax); 3,83 (3H, s, OCH₃); 3,46 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 3,14 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax).

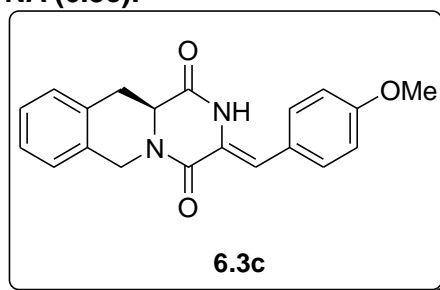
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164,4 (C-1); 154,0 (C-3'); 157,1 (C-4); 134,3 (C-1'); 131,7 (C-6a); 131,2 (C-10a); 130,5 (C-5'); 128,7 (C-10); 127,2 (C-8); 127,0 (C-9); 126,4 (C-7); 125,4 (C-3); 120,2 (C-6'); 116,1 (C-α); 114,1 (C-4'); 114,0 (C-2); 56,2 (C-11a); 55,3 (OCH₃); 44,9 (C-6); 34,0 (C-11).

Análisis calculado para C₂₀H₁₈N₂O₃: C, 71,84%; H, 5,43%; N, 8,38%.

Análisis encontrado: C, 71,78%; H, 5,40%; N, 8,27%.

P.m.: 334,37 g/mol.

(11a*S*,3*Z*)-3-(4-METOXIBENCILIDEN)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3c).



Rto.: 78,6 mg, 47%.

$[\alpha]_D^{25}$: -28,2 (c = 0,17; cloroformo).

P.f.: 220-221 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1681, 1607 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,09 (1H, sa, NH); 7,33 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, H-2', H-6'); 7,24 (4H, m, ArH); 7,00 (1H, s, H-α); 6,97 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, H-3', H-5'); 5,50 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ec); 4,41 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ax); 4,40 (1H, dd, $J = 12,1$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11a); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,46 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 3,14 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,1$ Hz, H-11ax).

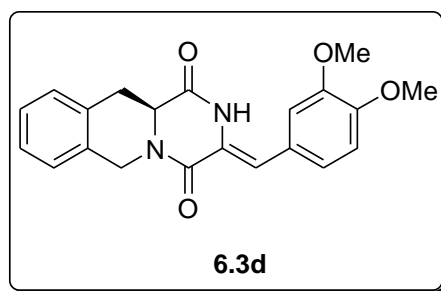
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164,5 (C-1); 159,7 (C-4'); 157,4 (C-4); 131,8 (C-6a); 131,3 (C-10a); 129,8 (C-2', C-6'); 128,7 (C-10); 127,2 (C-8); 127,0 (C-9); 126,4 (C-7); 125,3 (C-3); 123,9 (C-1'); 116,3 (C-α); 114,9 (C-3', C-5'); 56,2 (C-11a); 55,4 (OCH₃); 44,9 (C-6); 34,0 (C-11).

Análisis calculado para C₂₀H₁₈N₂O₃: C, 71,84%; H, 5,43%; N, 8,38%.

Análisis encontrado: C, 71,80 %; H, 5,33%; N, 8,20 %.

P.m.: 334,37 g/mol.

(11a*S*,3*Z*)-3-(3,4-DIMETOXIBENCILIDEN)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3d).



Rto.: 60,12 mg, 33%.

$[\alpha]_D^{25}$: -10,6 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 110-111 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1688, 1626 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,08 (1H sa, NH); 7,27 (4H, m, ArH); 7,04 (1H, s, H- α); 6,98 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H-1,8 H-6'); 6,93 (1H, d, $J=8,3$ Hz, H-5'); 6,84 (1H, d, $J=1,8$ Hz, H-2'); 5,42 (1H, d, $J=17,6$ Hz, H-6ec); 4,42 (1H, d, $J=17,6$ Hz, H-6ax); 4,40 (1H, dd, $J=12,3$ Hz, $J=3,7$ Hz, H-11a); 3,93 (3H, s, OCH_3); 3,91 (3H, s, OCH_3); 3,47 (1H, dd, $J=16,0$ Hz, $J=3,7$ Hz, H-11ec); 3,15 (1H, dd, $J=16,0$ Hz, $J=12,3$ Hz, H-11ax).

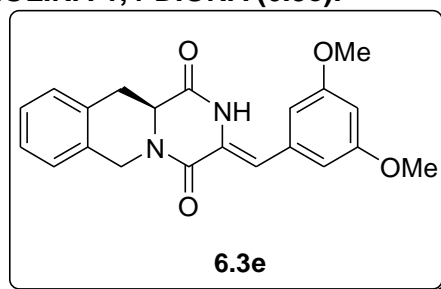
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164,5 (C-1); 157,3 (C-4); 149,6 (C-3'); 149,3 (C-4'); 131,8 (C-6a); 131,3 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,2 (C-8); 127,0 (C-9); 126,4 (C-7); 125,7 (C-3); 124,3 (C-1'); 120,6 (C-6'); 116,3 (C- α); 111,7 (C-5'); 111,6 (C-2'); 56,2 (C-11a); 56,0 (2 x OCH_3); 44,9 (C-6); 34,0 (C-11).

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 69,22%; H, 5,53%; N, 7,69%.

Análisis encontrado: C, 69,06%; H, 5,32%; N, 7,50%.

P.m.: 364,39 g/mol.

(11aS,3Z)-3-(3,5-DIMETOXIBENCILIDEN)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3e).



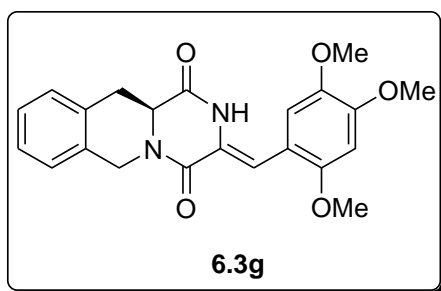
Rto.: 102,0 mg, 56%.

$[\alpha]_D^{25}$: -28,6 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 186-187 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1691, 1629, 1593 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,14 (1H sa, NH); 7,25 (4H, m, ArH); 7,00 (1H, s, H- α); 6,47 (2H, d, $J=2,0$ Hz, H-2, H-6'); 6,44 (1H, d, $J=2,0$ Hz, H-4'); 5,51 (1H, d, $J=17,7$ Hz, H-6ec); 4,41 (1H, dd, $J=12,3$ Hz, $J=3,6$ Hz, H-11a); 4,40 (1H, d, $J=17,7$ Hz, H-



Rto.: 102,5 mg, 52%.

$[\alpha]_D^{25}$: -13,1 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: 173-175 °C (éter de petróleo)

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1682, 1667, 1517, 1207 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,95 (1H sa, NH); 7,25 (4H, m, ArH); 6,95 (1H, s, H- α); 6,79 (1H, s, H-6'); 6,64 (1H, s, H-3'); 5,53 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ec); 4,40 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ax); 4,38 (1H, dd, $J = 12,3$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11a); 3,94 (3H, s, OCH_3); 3,93 (3H, s, OCH_3); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,46 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 3,12 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax).

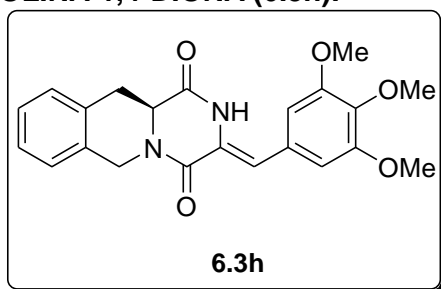
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 164,1 (C-1); 157,8 (C-4); 150,6 (C-2'); 150,4 (C-4'); 143,9 (C-5'); 132,0 (C-6a); 131,5 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,1, 126,9, 126,4, (C-9, C-8, C-7); 124,0 (C-3); 114,5 (C-6'); 114,1 (C-1'); 113,7 (C- α); 98,6 (C-3'); 57,4 (OCH_3); 56,4 (OCH_3); 56,3 (C-11a); 56,1 (OCH_3); 44,9 (C-6); 34,0 (C-11).

Análisis calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 66,99%; H, 5,62%; N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 66,79%; H, 5,54%; N, 7,05%.

P.m.: 394,42 g/mol.

(11aS,3Z)-3-(3,4,5-TRIMETOXIBENCILIDEN)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3h).



Rto.: 122,3 mg, 62%.

$[\alpha]_D^{25}$: -42,7 (c = 0,40; cloroformo).

P.f.: 200-202 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1689, 1628, 1581 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,13 (1H sa, NH); 7,25 (4H, m, ArH); 7,03 (1H, s, H- α); 6,55 (1H, s, H-2, H-6'); 5,52 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-6ec); 4,41 (1H, d, $J = 17,7$ Hz, H-

6ax); 4,40 (1H, dd, $J = 12,0$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H-11a); 3,87 (9H, s, 3 x OCH₃); 3,47 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H-11ec); 3,15 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 12,0$ Hz, H-11ax).

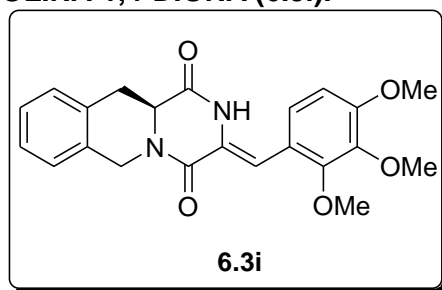
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164,4 (C-1); 157,0 (C-4); 153,9 (C-3', C-5'); 138,2 (C-4'); 131,7 (C-6a); 131,1 (C-10a); 128,7 (C-10); 128,4 (C-1'), 127,2, 127,0, 126,4 (C-8, C-9, C-7); 125,0 (C-3); 116,3 (C-α); 105,3 (C-2', C-6'); 60,9 (OCH₃); 56,3 (2 x OCH₃); 56,2 (C-11a); 44,9 (C-6); 34,0 (C-11).

Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₅: C, 66,99%; H, 5,62%; N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 66,90%; H, 5,52%; N, 7,02%.

P.m.: 394,42 g/mol.

(11aS,3Z)-3-(2,3,4-TRIMETOXIBENCILIDEN)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.3i).



Rto.: 67 mg, 34%.

$[\alpha]_D^{25}$: -6,5 (c = 0,23; cloroformo).

P.f.: 165-166 °C (éter de petróleo).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ = 1690, 1628 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,22 (1H sa, NH); 7,19 (4H, m, ArH); 6,94 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, H-6'); 6,89 (1H, s, H-α); 6,67 (1H, d, $J = 8,7$ Hz, H-5'); 5,44 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ec); 4,33 (1H, d, $J = 17,6$ Hz, H-6ax); 4,31 (1H, dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H-11a); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,82 (3H, s, OCH₃); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,38 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H-11ec); 3,03 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax).

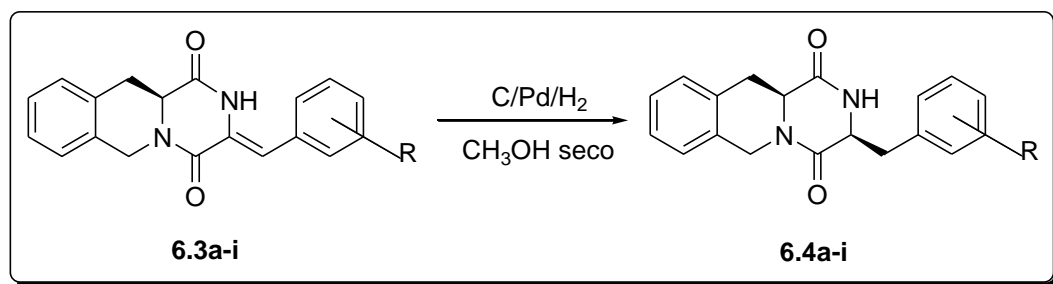
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164,3 (C-1); 157,8 (C-4); 154,4 (C-4'); 150,6 (C-2'); 142,8 (C-3'); 131,9 (C-6a); 131,4 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,1 (C-8), 126,9 (C-9); 126,6 (C-6'); 126,4 (C-7); 124,0 (C-3); 120,1 (C-1'); 113,4 (C-α); 108,4 (C-5'); 61,7 (OCH₃); 61,2 (OCH₃); 56,3 (C-11a); 56,1 (OCH₃); 44,9 (C-6); 34,0 (C-11).

Análisis calculado para C₂₂H₂₂N₂O₅: C, 66,99%; H, 5,62%; N, 7,10%.

Análisis encontrado: C, 66,76%; H, 5,23%; N, 6,87%.

P.m.: 394,42 g/mol.

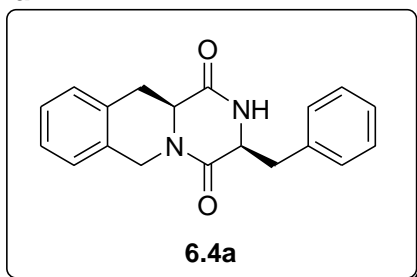
6.3.3. SÍNTESIS DE (3S,11aS)-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONAS (6.4).



Procedimiento general:

Una suspensión de 0,4 mmoles de benciliden derivado **6.3 a-i**, y 12 mg de C/Pd al 10% se disuelve en 15 mL de metanol seco y se hidrogena a 43 psi., durante 16 horas. La muestra se filtra a vacío sobre una capa de celita y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se cristaliza en éter etílico/hexano 1:1 para dar los compuestos **6.4 a-i** con excelentes rendimientos.

(3S,11aS)-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISO-QUINOLINA-1,4-DIONA. 6.4a.



Rto.: 121 mg, (99%).

$[\alpha]_D^{25}$: -14,9 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 77-78 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1679, 1657 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,18 (8H, m, ArH); 7,0 (1H, m, H-10); 5,99 (1H sa, NH); 5,35 (1H, d, $J = 17,3$ Hz, H-6ec); 4,37 (1H, m, H-3); 4,19 (1H, d, $J = 17,3$ Hz, H-6ax); 4,05 (1H, dd, $J = 11,9$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-11a); 3,20 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 4,3$ Hz, CH_2Ar); 3,12 (1H, dd, $J = 13,6$ Hz, $J = 6,3$ Hz, CH_2Ar); 3,05 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 3,8$ Hz, H-11ec); 1,86 (1H, dd, $J = 16,1$ Hz, $J = 11,9$ Hz, H-11ax). Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre H-11ax.

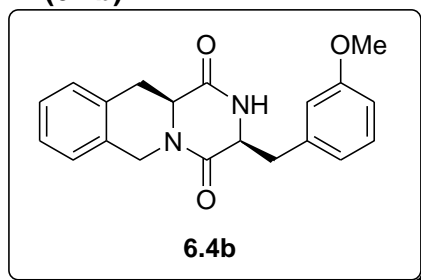
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,6 (C-1); 163,6 (C-4); 134,9 (CH_2Ar); C-1); 132,2 (C-6a); 130,9 (C-10a); 129,9 (C-2', C-6'); 129,0 (C-3', C-5'); 128,7 (C-4'); 127,5 (C-10); 126,9 (126,8), 126,2 (C-7, C-8, C-9); 56,4 (C-3); 55,5 (C-11a); 44,2 (C-6); 41,0 (CH_2Ar); 33,0 (C-11).

Análisis calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74,49%; H, 5,92%; N, 9,14%.

Análisis encontrado: C, 74,31%; H, 5,79%; N, 8,85%.

P.m.: 306,36 g/mol.

(3S,11aS)-3-(3-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4b).



Rto.: 132 mg, (98%).

$[\alpha]_D^{25}$: -1,7 (c = 1,0; cloroformo).

P.f.: 120-121 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1682, 1653 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,22 -7,14 (3H, m, ArH); 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz, H-5'); 7,02 (1H, m, H-10); 6,75 (2H, dd, J = 8,0 Hz, J = 1,9 Hz, H-4', H-6'); 6,66 (1H, d, J = 1,9 Hz, H-2'); 6,34 (1H, sa, NH); 5,42 (1H, d, J = 17,0 Hz, H-6ec); 4,41 (1H, t, J = 5,2 Hz, H-3); 4,20 (1H, d, J = 17,0 Hz, H-6ax); 4,10 (1H, dd, J = 12,3 Hz, J = 4,0 Hz, H-11a); 3,54 (3H, s, OCH₃); 3,16 (2H, d, J = 5,2 Hz, CH₂Ar); 3,08 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 4,11 Hz, H-11ec); 1,88 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 12,3 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 163,7 (C-1); 160,0 (C-4, C-3'); 136,4 (C-1'); 132,1 (C-6a); 130,9 (C-10a); 129,9 (C-5'); 128,7 (C-10); 127,0 (C-9); 126,8 (C-8); 126,2 (C-7); 122,2 (C-6'); 114,9 (C-2'); 113,4 (C-4'); 56,3 (C-3); 55,4 (C-11a); 54,9 (OCH₃); 44,0 (C-6); 40,9 (CH₂Ar); 33,0 (C-11).

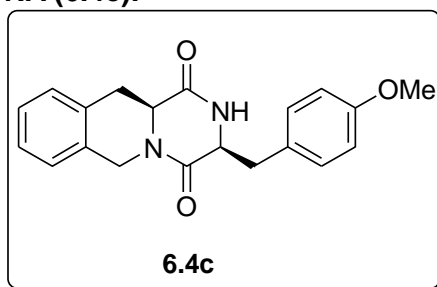
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para C₂₀H₂₀N₂O₃: C, 71,41%; H, 5,99%; N, 8,33%.

Análisis encontrado: C, 71,20%; H, 5,73%; N, 8,08%.

P.m.: 336,38 g/mol.

(3S,11aS)-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4c).



Rto.: 132 mg, (98%).

$[\alpha]_D^{25}$: -5,4 (c = 0,24; cloroformo).

P.f.= 84-85 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1657 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,22-6,99 (4H, m, ArH); 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-2', H-6'); 6,71 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-3', H-5'); 6,24 (1H, sa, NH); 5,41 (1H, d, J = 17,1 Hz, H-6ec); 4,36 (1H, t, J = 5,0 Hz, H-3); 4,18 (1H, d, J = 17,1 Hz, H-6ax), 4,08 (1H, dd, J = 12,2 Hz, J = 3,8 Hz, H-11a); 3,70 (3H, s, OCH₃); 3,17 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 5,6 Hz, CH₂Ar); 3,11 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 5,0 Hz, CH₂Ar); 3,07 (1H, dd, J = 16,0 Hz, J = 3,8 Hz, H-11ec); 1,83 (1H, dd, J = 16,0 Hz, J = 12,2 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,6 (C-1); 163,6 (C-4); 158,9 (C-4'); 132,1 (C-6a); 131,1 (C-2', C-6'); 130,8 (C-10a); 128,5 (C-10); 126,8 (C-8); 126,7 (C-9); 126,6 (C-1'); 126,2 (C-7); 114,3 (C-3'-C-5'); 56,4 (C-3); 55,3 (OCH₃); 55,3 (C-11a); 43,9 (C-6); 39,8 (CH₂Ar); 32,7 (C-11).

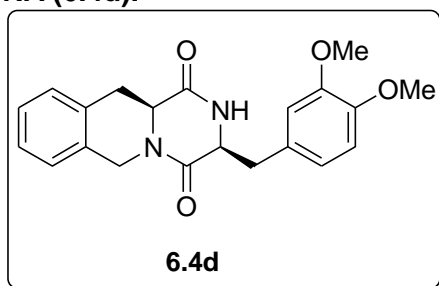
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para C₂₀H₂₀N₂O₃: C, 71,41%; H, 5,99%; N, 8,33%.

Análisis encontrado: C, 71,23%; H, 5,78%; N, 8,15%.

P.m.: 336,38 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4d).



Rto.: 142 mg, (97%).

$[\alpha]_D^{25}$: -3,8 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 80-81 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1682, 1652 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,22-7,14 (3H, m, ArH); 6,99 (1H, sa, H-10); 6,95 (1H, m, NH); 6,69 (2H, m, H-5', H-6'); 6,59 (1H, sa, H-2'); 5,47 (1H, d, J = 17,1 Hz, H-6ec); 4,42 (1H, dd, J = 5,2 Hz, J = 4,4 Hz, H-3); 4,15 (1H, d, J = 17,1 Hz, H-6ax); 4,08 (1H, dd, J = 12,5 Hz, J = 4,2 Hz, H-11a); 3,80 (3H, s, OCH₃); 3,52 (3H, s, OCH₃); 3,25 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 5,2 Hz, CH₂Ar); 3,03 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 4,4 Hz, CH₂Ar); 2,99 (1H, dd, J = 16,1 Hz, J = 4,2 Hz, H-11ec); 1,60 (1H, dd, J = 16,1 Hz, J = 12,5 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,2 (C-1); 163,7 (C-4); 149,1 (C-3'); 148,4 (C-4'); 132,0 (C-6a); 130,7 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,2 (C-1'); 127,1 126,7 126,1 (C-8, C-10);

122,3 (C-6'); 112,7 (C-2''); 111,2 (C-5'); 56,4 (C-3); 55,9 (OCH₃); 55,5 (C-11a); 55,4 (OCH₃); 43,9 (C-6); 40,4 (CH₂Ar); 32,8 (C-11).

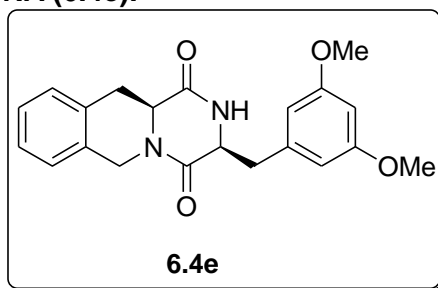
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₂O₄: C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado: C, 69,05%; H, 6,32%; N, 7,50%.

P.m.: 366,41 g/mol.

(3S,11aS)-3-(3,5-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4e).



Rto.: 143,6 mg, (98%).

$[\alpha]_D^{25}$: -21,3 (c = 0,56; cloroformo).

P.f.: 191-192 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1665, 1558 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,21-7,10 (3H, m, ArH); 7,02 (1H, sa, NH); 7,00 (1H, m, H-10); 6,27 (3H, s, H-2', H-4', H-6'); 5,45 (1H, d, *J* = 17,0 Hz, H-6ec); 4,42 (1H, dd, *J* = 5,7 Hz, *J* = 4,2 Hz, H-3); 4,16 (1H, d, *J* = 17,0 Hz, H-6ax); 4,10 (1H, dd, *J* = 12,6 Hz, *J* = 4,2 Hz, H-11a); 3,53 (6H, s, OCH₃); 3,18 (1H, dd, *J* = 13,7 Hz, *J* = 5,7 Hz, CH₂Ar); 3,06 (1H, dd, *J* = 13,7 Hz, *J* = 4,2 Hz, CH₂Ar); 3,05 (1H, dd, *J* = 16,1 Hz, *J* = 4,2 Hz, H-11ec); 1,81 (1H, dd, *J* = 16,1 Hz, *J* = 12,6 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,2 (C-1); 163,7 (C-4); 161,0 (C-3', C-5'); 137,1 (C-1'); 132,0 (C-6a); 130,9 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,0 (126,7) 126,1 (C-7, C-8, C-9); 107,6 (C-2', C-6'); 99,7 (C-4'); 56,1 (C-3'); 55,4 (C-11a); 55,1 (2 x OCH₃); 43,9 (C-6); 41,0 (CH₂Ar); 32,8 (C-11).

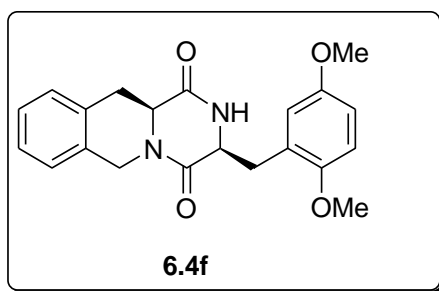
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para C₂₁H₂₂N₂O₄ : C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado: C, 68,56%; H, 5,84%; N, 7,53%.

P.m.: 366,41 g/mol.

(3S,11aS)-3-(2,5-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4f).



Rto.: 139,2 mg, (95 %).

$[\alpha]_D^{25}$: -6,5 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 171-172 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1658, 1228 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,22-7,12 (3H, m, ArH); 7,05 (1H, m, H-10); 6,80 (1H, d, $J=8,9$ Hz, H-3'); 6,74 (1H, dd, $J=8,9$ Hz, $J=3,0$ Hz, H-4'); 6,60 (1H, d, $J=3,0$ Hz, H-6'); 6,34 (1H, sa, NH); 5,36 (1H, d, $J=17,0$ Hz, H-6ec); 4,41 (1H, t, $J=5,0$ Hz, H-3); 4,23 (1H, d, $J=17,0$ Hz, H-6ax); 4,07 (1H, dd, $J=12,1$ Hz, $J=4,1$ Hz, H-11a), 3,77 (3H, s, OCH_3); 3,42 (1H, dd, $J=13,6$ Hz, $J=4,8$ Hz, CH_2Ar); 3,09 (1H, dd, $J=16,0$ Hz, $J=4,1$ Hz, H-11ec); 3,04 (1H, dd, $J=13,6$ Hz, $J=5,8$ Hz, CH_2Ar); 1,94 (1H, dd, $J=16,0$ Hz, $J=12,1$ Hz, H-11ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166,8 (C-1); 164,3 (C-4); 153,6 (C-5'); 151,9 (C-2'); 132,3 (C-6a); 131,3 (C-10a); 128,6 (C-10); 127,0 (C-9); 126,7 (C-8); 126,1 (C-7); 124,4 (C-1'); 116,7 (C-6'); 113,8 (C-4'); 111,7 (C-3'); 55,9 (C-3), 55,5 (OCH_3); 55,3 (OCH_3); 55,2 (C-11a); 44,0 (C-6); 34,4 (CH_2Ar); 32,7 (C-11).

Asignación comprobada por **HMQC** y **HMBC**.

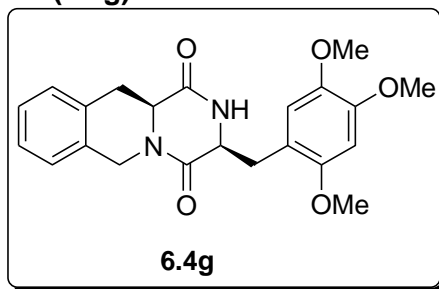
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 68,84%; H, 6,05%; N, 7,65%.

Análisis encontrado: C, 68,68%; H, 5,90%; N, 7,42%.

P.m.: 366,41 g/mol.

(3S,11aS)-3-(2,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4g).



Rto.: 155,4 mg, (98%).

$[\alpha]_D^{25}$: -4,4 (c = 0,27; cloroformo).

P.f.: 189-190 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1667, 1657 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,22-7,09 (3H, m, ArH); 7,00-6,96 (1H, m, H-10); 6,50 (1H, s, H-6'); 6,49 (1H, s, H-3'); 6,48 (1H, s, NH); 5,39 (1H, d, J = 17,0 Hz, H-6ec); 4,80 (1H, t, J = 4,9 Hz, H-3); 4,17 (1H, d, J = 17,0 Hz, H-6ax); 4,07 (1H, dd, J = 12,0 Hz, J = 4,1 Hz, H-11a); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,77 (3H, s, OCH₃); 3,33 (3H, s, OCH₃); 3,32 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 4,9 Hz, CH₂Ar); 3,05 (1H, dd, J = 13,8 Hz, J = 4,9 Hz, CH₂Ar); 3,04 (1H, dd, J = 16,1 Hz, J = 4,2 Hz, H-11ec); 1,79 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 12,0 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,9 (C-1); 164,3 (C-4); 152,0 (C-2'); 148,9 (C-4'); 143,0 (C-5'); 132,1 (C-6a); 131,1 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,1 (C-7); 126,7 (C-9); 126,1 (C-8); 114,6 (C-6'); 114,4 (C-1'); 97,2 (C-3'); 56,2 (C-3, OCH₃); 56,1 (OCH₃); (55,8 (OCH₃); 55,2 (C-11a); 43,9 (C-6); 33,6 (CH₂Ar); 32,7 (C-11).

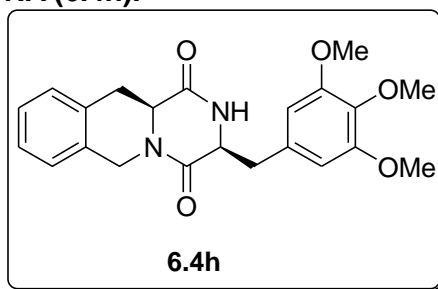
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para C₂₂H₂₄N₂O₅ : C, 66,65%; H, 6,10%; N, 7,07%.

Análisis encontrado: C, 66,46%; H, 5,79%; N, 6,85%.

P.m.: 396,44 g/mol.

(3S,11aS)-3-(3,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4h).



Rto.: 154 mg, (97%).

$[\alpha]_D^{25}$: -11,3 (c = 0,23; cloroformo).

P.f.: 72-73 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1677, 1656, 1127 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,45 (1H, sa, NH); 7,21-7,02 (3H, m, ArH); 6,95 (1H, m, H-10); 6,31 (2H, s, H-2', H-6'); 5,49 (1H, d, J = 17,1 Hz, H-6ec); 4,63 (1H, t, J = 4,5 Hz, H-3); 4,12 (1H, d, J = 17,1 Hz, H-6ax); 4,08 (1H, dd, J = 12,6 Hz, J = 4,3 Hz, H-11a); 3,75 (3H, s, OCH₃); 3,53 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,27 (1H, dd, J = 13,7 Hz, J = 4,5 Hz, CH₂Ar); 2,99 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 4,3 Hz, H-11ec); 2,96 (1H, dd, J = 13,7 Hz, J = 4,5 Hz, CH₂Ar); 1,54 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 12,6 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,4 (C-1); 163,5 (C-4); 153,3 (C-3', C-5'); 137,3 (C-4'); 131,7 (C-6a); 130,7 (C-10a); 130,4 (C-1'); 128,8 (C-10); 127,1, 126,8, 126,0 (C-7, C-4').

8, C-9); 107,0 (C-2', C-6'); 60,8 (OCH₃); 56,2 (C-3); 55,7 (OCH₃); 55,4 (C-11a); 43,8 (C-6); 40,9 (CH₂Ar); 32,8 (C-11).

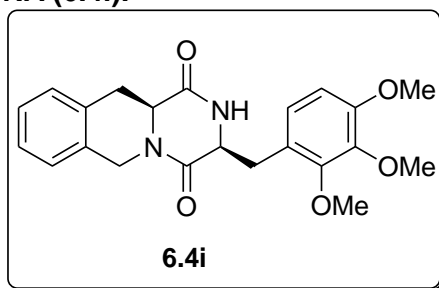
Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

Análisis calculado para C₂₂H₂₄N₂O₅: C, 66,65%; H, 6,10%; N, 7,07%.

Análisis encontrado: C, 66,43%; H, 6,02%; N, 6,78%.

P.m.: 396,44 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-3-(2,3,4-TRIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.4i).



Rto.: 155,4 mg, (98%).

$[\alpha]_D^{25}$: -8,8 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 160-161 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1669, 1659 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,23 - 7,14 (3H, m, ArH); 7,04 (1H, d, *J* = 7,6 Hz, H-10); 6,75 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-6'); 6,38 (1H, d, *J* = 8,4 Hz, H-5'); 6,22 (1H, sa, NH) 5,31 (1H, d, *J* = 17,0 Hz, H-6ec); 4,37 (1H, t, *J* = 5,0 Hz, H-3); 4,27 (1H, d, *J* = 17,0 Hz, 6ax); 4,07 (1H, dd, *J* = 12,3 Hz, *J* = 3,8 Hz, H-11a); 3,91 (3H, s, OCH₃); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,75 (3H, s, OCH₃); 3,33 (1H, dd, *J* = 13,7 Hz, *J* = 4,5 Hz, CH₂Ar); 3,12 (1H, dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 3,8 Hz, H-11ec); 3,04 (1H, dd, *J* = 13,7 Hz, *J* = 5,5 Hz, CH₂Ar); 1,97 (1H, dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 12,3 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,6 (C-1); 164,1 (C-4); 153,4 (C-2'); 152,4 (C-4'); 144,3 (C-3'); 132,5 (C-6a); 131,3 (C-10a); 128,4 (C-10); 126,9 (C-8); 126,8 (C-9); 126,3 (C-7); 125,4 (C-6'); 120,7 (C-1'); 107,2 (C-5'); 61,0 (OCH₃); 60,9 (OCH₃); 56,2 (C-3); 55,9 (OCH₃); 55,2 (C-11a); 44,1 (C-6); 33,9 (CH₂Ar); 32,9 (C-11).

Es de destacar el efecto de anisotropía que ejerce el fenilo sobre el H-11ax.

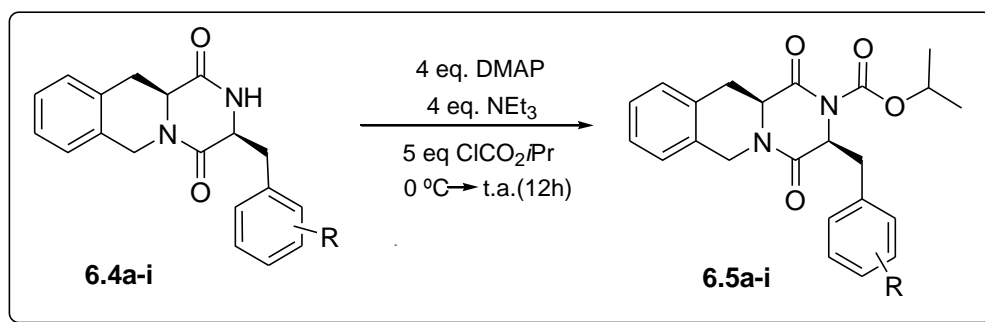
Análisis calculado para C₂₂H₂₄N₂O₅: C, 66,65%; H, 6,10%; N, 7,07%.

Análisis encontrado: C, 66,46% H, 5,91%; N, 6,83%.

P.m.: 396,44 g/mol.

6.3.4. N-ACILACIÓN DE LOS COMPUESTOS 6.4a-i.

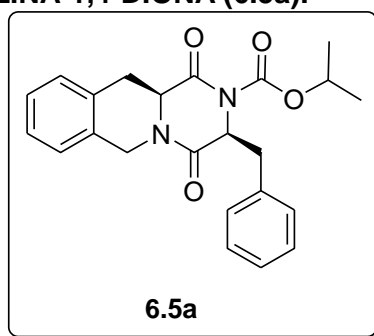
SÍNTESIS DE 2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINO-1,4-DIONA 6.5.



Método general:

A 0,5 mmoles de 3-bencil derivado **6.4a-i**, disuelto en 10 mL de diclorometano seco, se adicionan 4,0 eq. (2 mmoles, 245 mg) de dimetilaminopiridina (DMAP), y bajo atmósfera inerte se adicionan a 0 °C, 4,0 eq. (2 mmoles, 0,28 mL) de trietilamina y posteriormente gota a gota 5,0 eq. (2,5 mmoles) de una solución de cloroformiato de isopropilo 1M en hexano. La mezcla de reacción se deja agitando 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lava 3 veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y una vez con agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo así obtenido se cromatografía en columna “flash” empleando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 2:8, obteniéndose rendimientos aceptables de los compuestos **6.5** a partir de **6.4**.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-BENCIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5a).



Rto. : 68%.

$[\alpha]_D^{25}$: -20,5 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: 147-148 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1727, 1668 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,14 - 7,00 (8H, m, ArH); 6,82 (1H, d, *J* = 7,0 Hz, H-10); 5,43 (1H, d, *J* = 17,1 Hz, H-6ec); 5,16 (1H, sept, *J* = 6,3 Hz, (CH)*i*Pr); 5,10 (1H, dd,

$J=4,7$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-3); 4,08 (1H, dd, $J=12,2$ Hz, $J=4,2$ Hz, H-11a); 403 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ax); 3,38 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=3,8$ Hz, CH₂-Ar); 3,24 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=4,7$ Hz, CH₂Ar); 2,75 (1H, dd, $J=16,4$ Hz, $J=4,2$ Hz, H-11ec); 1,39 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 1,36 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 0,85 (1H, dd, $J=16,4$ Hz, $J=12,2$ Hz, H-11ax).

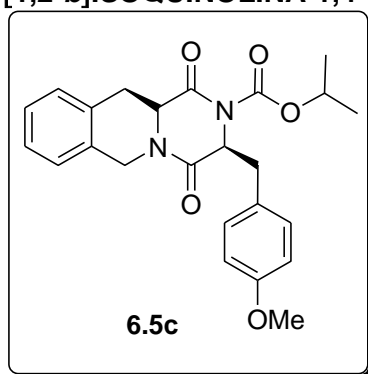
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,1 (C-4); 151,3 (N-CO-O); 134,6 (C-1'); 132,0 (C-10a); 130,6 (C-2', C-6'); 130,3 (C-6a); 128,9 (C-3', C-5'); 128,7 (C-10); 127,5 (C-4'); 126,8* (C-8); 126,6* (C-9); 126,1* (C-7); 72,5 ((CH)*i*Pr); 59,7 (C-3); 56,7 (C-11a); 43,6 (C-6); 39,3 (CH₂Ar); 31,8 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₃H₂₄N₂O₄: C, 70,39%; H, 6,16%; N, 7,14%.

Análisis encontrado: C, 70,16%; H, 6,11%; N, 7,02%.

P.m.: 392,45 g/mol.

3*S*,11*aS*)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(4-METOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5c).



Rto.: 68%.

$[\alpha]_D^{25}$: -5,2 (c = 0,21; cloroformo).

P.f.: Aceite

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1777, 1726, 1664 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,19-7,10 (3H, m, ArH); 6,93 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H-2', C-6'); 6,87 (1H, d, $J=7,0$ Hz, H-10); 6,61 (2H, d, $J=8,6$ Hz, H-3', C-5'); 5,49 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ec); 5,18 (1H, sept, $J=6,3$ Hz, (CH)*i*Pr); 5,09 (1H, dd, $J=4,6$ Hz, $J=3,6$ Hz, H-3); 4,14 (1H, dd, $J=12,4$ Hz, $J=4,5$ Hz, H-11a); 4,03 (1H, d, $J=17,1$ Hz, H-6ax); 3,66 (3H, s, OCH₃); 3,36 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=3,6$ Hz, CH₂Ar); 3,20 (1H, dd, $J=14,2$ Hz, $J=4,6$ Hz, CH₂Ar); 2,82 (1H, dd, $J=16,4$ Hz, $J=4,5$ Hz, H-11ec); 1,41 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 1,38 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 0,99 (1H, dd, $J=16,5$ Hz, $J=12,4$ Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,2 (C-4); 159,1 (C-4'); 151,4 (N-CO-O); 132,1* (C-10a); 131,6 (C-2', C-6'); 130,3* (C-6a); 128,5 (C-10); 126,8* (C-8); 126,6* (C-

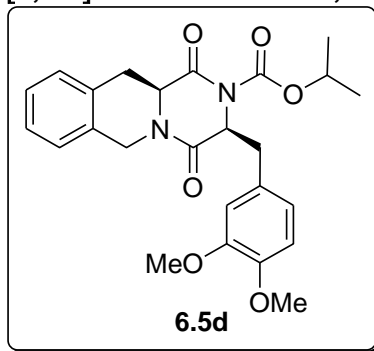
9); 126,4 (C-1'); 126,1 (C-7); 114,2 (C-3',C-5'); 72,4 ((CH)*i*Pr); 59,9 (C-3); 56,6 (C-11a); 55,2 (OCH₃); 43,5 (C-6); 38,3 (CH₂Ar); 31,7 (C-11); 21,7 (CH₃); 21,6 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₄H₂₆N₂O₅: C, 68,23%; H, 6,20%; N, 6,63%.

Análisis encontrado: C, 68,10%; H, 5,94%; N, 6,23%.

P.m.: 422,47 g/mol.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3,4-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5d).



Rto. : 62%.

$[\alpha]_D^{25}$: +39,5 (c = 0,40; cloroformo).

P.f.: 48 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1777, 1727, 1662 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,21 - 7,06 (3H, m, ArH); 6,85 (1H, d, *J* = 7,0 Hz, H-10); 6,64 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, H-5'); 6,56 (1H, dd, *J* = 8,2 Hz, *J* = 1,9 Hz, H-6'); 6,45 (1H, d, *J* = 1,9 Hz, H-2'); 5,53 (1H, d, *J* = 16,9 Hz, H-6ec); 5,22 (1H, sept, *J* = 6,4 Hz, (H)*i*Pr); 5,11 (1H, t, *J* = 4,4 Hz, H-3); 4,17 (1H, dd, *J* = 12,2 Hz, *J* = 4,8 Hz, H-11a); 4,01 (1H, d, *J* = 16,9 Hz, H-6ax); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,38 (3H, s, OCH₃); 3,36 (1H, dd, *J* = 14,1 Hz, *J* = 4,3 Hz, CH₂Ar); 3,20 (1H, dd, *J* = 14,1 Hz, *J* = 4,6 Hz, CH₂Ar); 2,81 (1H, dd, *J* = 16,5 Hz, *J* = 4,8 Hz, H-11ec); 1,42 (3H, d, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 1,38 (3H, d, *J* = 6,4 Hz, CH₃); 0,95 (1H, dd, *J* = 16,5 Hz, *J* = 12,2 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,8 (C-1); 163,3 (C-4); 151,5 (N-CO-O); 149,1 (C-3'); 148,5 (C-4'); 131,8 (C-6a); 130,3 (C-10a); 128,7 (C-10); 127,2* (C-8); 126,8 (C-1'); 126,6* (C-9); 126,0 (C-7); 122,7 (C-6'); 113,2 (C-2'); 111,3 (C-5'); 72,3 (CH-*i*Pr); 59,8 (C-3); 56,6 (C-11a); 55,8 (OCH₃); 55,3 (OCH₃); 43,4 (C-6); 38,7 (CH₂Ar); 31,6 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

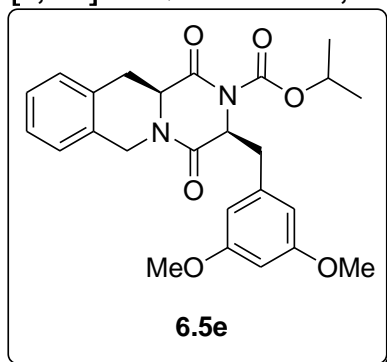
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₆: C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 66,20%; H, 6,06%; N, 5,94%.

P.m.: 452,50 g/mol.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3,5-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5e).



Rto. : 78 %.

$[\alpha]_D^{25}$: -1,0 (c = 1,0 cloroformo).

P.f.: 32-33 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1725, 1662, 1601 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,20 - 7,06 (3H, m, ArH); 6,90 (1H, m, H-10); 6,31 (1H, t, $J=2,3$ Hz, H-4'); 6,13 (2H, d, $J=2,3$ Hz, H-2', H-6'); 5,53 (1H, d, $J=16,9$ Hz, H-6ec); 5,21 (1H, sept, $J=6,3$ Hz, CH-*i*Pr); 5,12 (1H, t, $J=4,1$ Hz, H-3); 4,19 (1H, dd, $J=12,3$ Hz, $J=4,8$ Hz, H-11a); 4,02 (1H, d, $J=16,9$ Hz, H-6ax); 3,42 (3H, s, OCH_3); 3,36 (1H, dd, $J=13,9$ Hz, $J=3,5$ Hz, CH_2Ar); 3,21 (1H, dd, $J=13,9$ Hz, $J=4,8$ Hz, CH_2Ar); 2,86 (1H, dd, $J=16,7$ Hz, $J=4,8$ Hz, H-11ec); 1,41 (6H, t, $J=6,3$ Hz, 2 x CH_3); 1,22 (1H, dd, $J=16,7$ Hz, $J=12,3$ Hz, H-11ax).

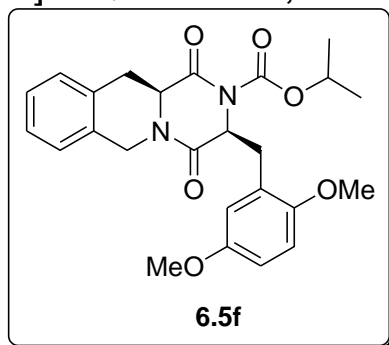
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165,6 (C-1); 163,2 (C-4); 161,0 (C-3', C-5'); 151,5 (N-CO-O); 136,6 (C-1'); 131,8* (C-10a); 130,4* (C-6a); 128,8 (C-10); 127,0* (C-8); 126,6* (C-9); 126,0 (C-7); 107,9 (C-2', C-6'); 100,5 (C-4'); 72,4 ((CH)*i*Pr); 59,6 (C-3); 56,7 (C-11a); 55,0 (2 x OCH_3); 43,4 (C-6); 39,4 (CH_2Ar); 31,7 (C-11); 21,8 (CH_3); 21,7 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 66,21%; H, 5,94%; N, 5,88%.

P.m.: 452,50 g/mol.

(3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(2,5-DIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-tetrahydro-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5f).



Rto. : 78%.

$[\alpha]_D^{25}$: -12,9 (c = 1,0 cloroformo).

P.f.: 129 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1779, 1725, 1662 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,18 - 7,08 (3H, m, ArH); 6,90 (1H, m, H-10); 6,74 (1H, d, J = 8,9 Hz, H-3'); 6,68 (1H, dd, J = 8,9 Hz, J = 2,7 Hz, H-4'); 6,46 (1H, d, J = 2,7 Hz, H-6'); 5,53 (1H, d, J = 16,9 Hz, H-6ec); 5,16 (1H, sept, J = 6,3 Hz, CH-*i*Pr); 5,13 (1H, dd, J = 5,3 Hz, J = 3,5 Hz, H-3); 4,19 (1H, dd, J = 12,2 Hz, J = 4,8 Hz, H-11a); 4,01 (1H, d, J = 16,9 Hz, H-6ax); 3,70 (1H, dd, J = 13,6 Hz, J = 5,3 Hz, CH₂Ar); 3,63 (3H, s, OCH₃); 3,15 (3H, s, OCH₃); 3,09 (1H, dd, J = 13,6 Hz, J = 3,5 Hz, CH₂Ar); 2,87 (1H, dd, J = 16,7 Hz, J = 4,8 Hz, H-11ec); 1,40 (1H, d, J = 6,3 Hz, CH₃); 1,38 (1H, d, J = 6,3 Hz, CH₃); 1,13 (1H, dd, J = 16,7 Hz, J = 12,2 Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,5 (C-4); 153,4 (C-5'); 152,2 (C-2'); 151,0 (N-CO-O); 131,9 (C-10a); 130,6 (C-6a); 128,8 (C-10); 126,9 (C-7); 126,5* (C-9); 126,0* (C-8); 123,8 (C-1'); 116,2 (C-6'); 114,6 (C-4'); 111,5 (C-3'); 71,7 ((CH)-*i*Pr); 59,5 (C-3); 56,6 (C-11a); 55,5 (OCH₃); 55,0 (OCH₃); 43,4 (C-6); 33,1 (CH₂Ar); 31,6 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

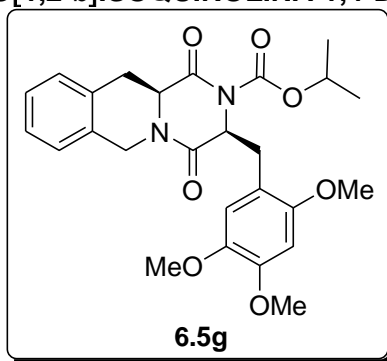
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₆: C, 66,36%; H, 6,24%; N, 6,19%.

Análisis encontrado: C, 66,30%; H, 6,12%; N, 6,96%.

P.m.: 452,50 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(2,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5g).



Rto. : 86%.

$[\alpha]_D^{25}$: -7,5 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 56 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1775, 1661, 1654 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,15 (2H, m, ArH); 7,07* (1H, d, H-7); 6,88* (1H, dd, H-10); 6,43 (1H, s, H-3'); 6,37 (1H, s, H-6'); 5,51 (1H, d, J = 16,8 Hz, H-6ec); 5,14 (1H,

sept, $J=6,2$ Hz, CH-*i*Pr); 5,10 (1H, dd, $J=5,1$ Hz, $J=3,3$ Hz, H-3); 4,20 (1H, dd, $J=12,2$ Hz, $J=5,5$ Hz, H-11a); 3,99 (H, d, $J=16,8$ Hz, H-6ax); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,64 (3H, s, OCH₃ en H-2'); 3,61 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=5,1$ Hz, CH₂Ar); 3,11 (3H, s, OCH₃); 3,06 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=3,3$ Hz, CH₂Ar); 2,87 (1H, dd, $J=16,7$ Hz, $J=5,5$ Hz, H-11ec); 1,40 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH₃); 1,39 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH₃); 1,12 (1H, dd, $J=16,7$ Hz, $J=12,2$ Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 165,7 (C-1); 163,7 (C-4); 152,3 (C-2'); 151,0 (N-CO-O); 149,1 (C-4'); 142,8 (C-5'); 131,8 (C-10a); 130,6 (C-6a); 128,8 (C-10); 127,2* (C-7); 126,5* (C-9); 125,9 (C-8); 114,9 (C-6'); 113,9 (C-1'); 96,8 (C-3'); 71,6 (CH-*i*Pr); 59,6 (C-3); 56,6 (C-11a); 56,2 (OCH₃); 55,7 (OCH₃); 55,4 (OCH₃); 43,4 (C-6); 32,5 (CH₂Ar), 31,6 (C-11); 21,9 (CH₃); 21,8 (CH₃).

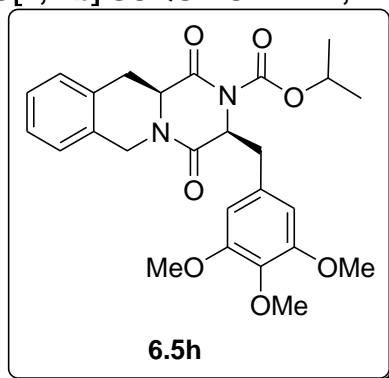
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₆H₃₀N₂O₇ : C, 64,72%; H, 6,27%; N, 5,81%.

Análisis encontrado: C, 64,44%; H, 5,96%; N, 5,64%.

P.m.: 482,53 g/mol.

3S,11aS)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3,4,5-TRIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5h).



Rto. : 82%.

$[\alpha]_D^{25}$: -6,56 (c = 0,24; cloroformo).

P.f.: 114-115 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1776, 1664, 1654 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,15 (2H, m, ArH); 7,07 (1H, d, H-7); 6,87 (1H, dd, H-10); 6,16 (2H, s, H-2', H-6'); 5,51(1H, d, $J=17,0$ Hz, H-6ec); 5,20 (1H, sept, $J=6,2$ Hz, CH-*i*Pr); 5,08 (1H, dd, $J=4,9$ Hz, $J=3,1$ Hz, H-3); 4,16 (1H, dd, $J=12,3$ Hz, $J=4,6$ Hz, H-11a); 4,00 (1H, d, $J=17,0$ Hz, H-6ax); 3,74 (3H, s, OCH₃); 3,44 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,33 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=3,1$ Hz, CH₂Ar); 3,20 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=4,9$ Hz, CH₂Ar); 2,84 (1H, dd, $J=16,6$ Hz, $J=4,6$ Hz, H-11ec); 1,39 (6H, "t", $J=6,2$ Hz, 2 x CH₃); 1,05 (1H, dd, $J=16,6$ Hz, $J=12,3$ Hz, H-11ax).

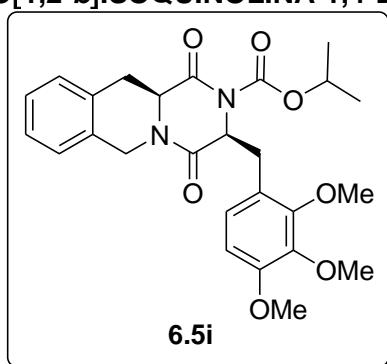
$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165,6 (C-1); 163,1 (C-4); 153,4 (C-3', C-5'); 151,5 (N-CO-O); 137,3 (C-1'); 131,4 (C-10a); 130,2 (C-6a); 129,9 (C-4'); 128,8 (C-10); 127,1 (C-7); 126,6* (C-9); 125,8* (C-8); 107,2 (C-2', C-6'); 72,3 (CH-*i*Pr); 60,7* (C-11a); 59,6* (C-3); 56,5 (OCH₃); 55,6 (2 x OCH₃); 43,3 (C-6); 39,1 (CH₂N); 31,6 (C-11); 21,7 (CH₃); 21,6 (CH₃).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64,72%; H, 6,27%; N, 5,81%.

Análisis encontrado: C, 64,56%; H, 5,89%; N, 5,49%.

P.m.: 482,53 g/mol.

(3*S*,11*aS*)-(-)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(2,3,4-TRIMETOXIBENCIL)-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (6.5i).



Rto. : 86 %.

$[\alpha]_D^{25}$: -1,2 (c = 0,25; cloroformo).

P.f.: 36 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1778, 1725, 1665 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,23 - 7,08 (3H, m, ArH); 6,90 (1H, d, H-7,0, H-10); 6,63 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-6'); 6,21 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'); 5,50 (1H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ec); 5,18 (1H, sept, $J = 6,3$ Hz, CH-*i*Pr); 5,09 (1H, dd, $J = 5,1$ Hz, $J = 3,4$ Hz, H-3); 4,17 (1H, dd, $J = 12,2$ Hz, $J = 4,5$ Hz, H-11a); 4,04 (H, d, $J = 17,1$ Hz, H-6ax); 3,79 (3H, s, OCH₃); 3,77 (3H, s, OCH₃); 3,73 (3H, s, OCH₃); 3,56 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 5,1$ Hz, CH₂Ar); 3,13 (1H, dd, $J = 13,9$ Hz, $J = 3,4$ Hz, CH₂Ar); 2,90 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 4,5$ Hz, H-11ec); 1,42 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 1,39 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH₃); 1,17 (1H, dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 165,2 (C-1); 163,6 (C-4); 153,5 (C-2'); 152,9 (C-4'); 151,4 (N-CO-O); 142,2 (C-3'); 132,1 (C-6a); 130,7 (C-10a); 128,4 (C-10); 126,8* (C-8); 126,7* (C-9); 126,2 (C-7'); 126,0 (C-6'); 120,4 (C-1'); 106,9 (C-5'); 71,8 (CH)*i*Pr); 60,9 (OCH₃); 60,4 (OCH₃); 59,8 (C-3); 56,6 (C-11a); 55,9 (OCH₃); 43,5 (C-6); 32,6 (CH₂Ar); 32,0 (C-11); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64,72%; H, 6,27%; N, 5,81%.

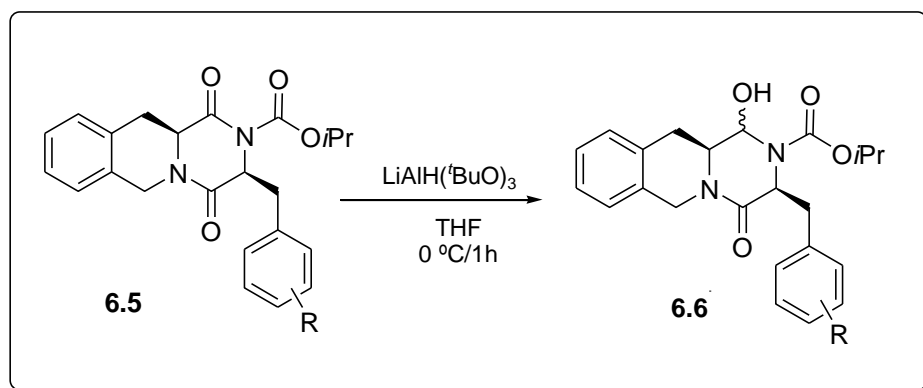
Análisis encontrado:

C, 64,56%; H, 6,05%; N, 5,73%.

P.m.: 482,53 g/mol.

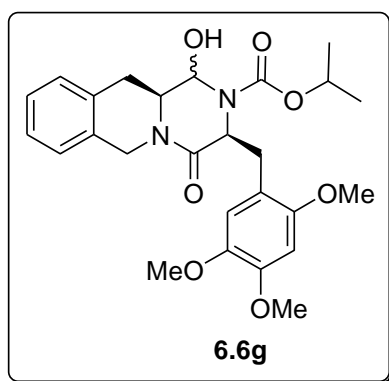
6.3.5. SÍNTESIS DE LOS SISTEMAS PENTACÍCLICOS 6.7 y 6.8.

6.3.5.1. SÍNTESIS DE 1-HIDROXI-2-ISOPROILOXICARBONIL-3-BENCIL-1,2,3,6,11,11a-HEXAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLIN-4-ONAS.



A 0,1 mmoles del compuesto correspondiente *N*-acilado **6.5** disuelto en 3 mL de THF anhidro, en un baño de agua de hielo y bajo atmósfera de argón, se adicionan con agitación 0,32 mmoles (80 mg) de hidruro de triterbutóxido de aluminio y litio durante 15 minutos y se continua la agitación a 0°C durante una hora. Se detiene la reacción adicionando trocitos de hielo. Se filtra sobre celita y se lava tres veces con 10 mL de cloroformo. La fase orgánica de los líquidos filtrados se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. El crudo consistente en una mezcla de diastereoisómeros se utiliza sin más tratamiento para las siguientes reacciones.

(1*RS*,3*S*,11*aS*)-1-HIDROXI-2-ISOPROILOXICARBONIL-3-(2,4,5)-TRIMETOXIBENCIL-1,2,3,6,11,11*a*-HEXAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-*b*] ISOQUINOLIN-4-ONA (**6.6g**).



Rto.: 95%.

$[\alpha]_D^{25}$: Racémico

P.f.: 180 °C (éter etílico/hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 3366, 2930, 1694, 1651, 1514 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,23 (4H, m, ArH); 6,90 (1H, s, H-6'); 6,53 (1H, s, H-3'); 6,00 (1H, d, $J=2,5$ Hz, H-1); 4,87 (1H, d, $J=17,3$ Hz, H-6); 4,81 (1H, dd, $J=11,3$ Hz, $J=3,9$ Hz, H-3); 4,66 (1H, d, $J=17,3$ Hz, H-6); 4,51 (1H, hep, $J=6,2$ Hz, H-*i*Pr); 4,32 (1H, s, OH); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,85 (3H, s, OCH_3); 3,83 (3H, s, OCH_3); 3,62 (1H, m, H-11a); 3,48 (1H, dd, $J=13,8$ Hz, $J=11,3$ Hz, CH_2Ar); 3,32 (1H, dd, $J=13,8$ Hz, $J=3,9$ Hz, CH_2Ar); 3,14 (1H, dd, $J=15,3$ Hz, $J=11,7$ Hz, H-11); 2,87 (1H, dd, $J=15,3$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-11); 1,01 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH_3 -*i*Pr); 0,69 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH_3 -*i*Pr).

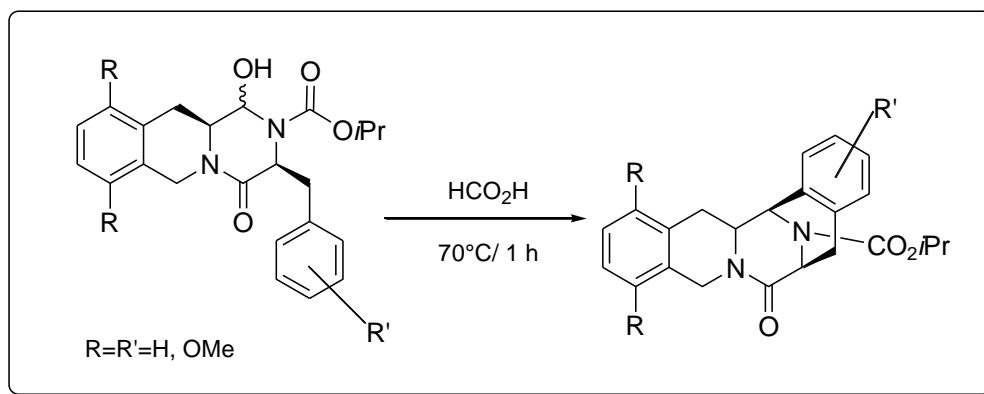
$^{13}\text{C-RMN}$ (125,75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,8 (C-4); 153,7 (C-2'); 151,3 (N-CO-O); 148,4 (C-4'); 143,9 (C-5'); 134,7 (C-10a); 132,0 (C-6a); 127,4 (C-10); 127,1 (C-7); 126,9 (C-9); 126,6 (C-8); 117,6 (C-1'); 115,0 (C-6'); 98,2 (C-3'); 74,5 (C-1); 69,4 (CH-*i*Pr); 57,2 (C-3); 56,8 (OCH_3); 56,2 (OCH_3); 56,1 (OCH_3); 45,4 (C-6); 34,9 (CH_2Ar); 32,0 (C-11); 21,9 (CH_3); 21,1 (CH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 64,45%; H, 6,66%; N, 5,78%.

Análisis encontrado: C, 64,30 %; H, 6,78%; N, 5,41%

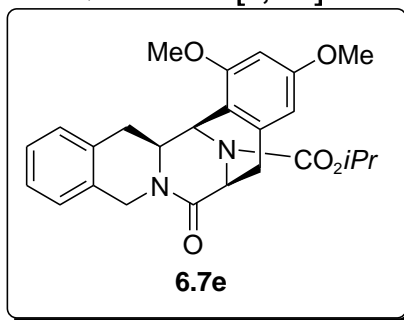
P.m.: 484,54 g/mol.

6.3.5.2. SÍNTESIS DE LOS PENTACICLOS 6.7 Y 6.8.



El crudo **6.6** (0,18 mmoles), procedente de la reducción de **6.5**, se disuelve en 3 mL de ácido fórmico y se deja con agitación vigorosa a 70 °C durante una hora. Se concentra a vacío, se disuelve en diclorometano y se lava tres veces con 10 mL de una disolución de bicarbonato sódico 1N y una vez con 10 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 5:95) obteniéndose según 3-bencil derivado empleado, el hexahidro-6,15-imino-isoquinolino[3,2-*b*]benzazozinona correspondiente y/o su derivado 14,14a insaturado con buenos rendimientos.

**(6S,14aS,15S)-1,3-DIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,14,14a,15-
HEXAHIDRO-6,15-IMINO-5H-ISOQUINOLINO[3,2-b]-3-BENZAZOCIN-7-ONA (6.7e).**



Rto.: 86%.

$[\alpha]_D^{25}$: -8,9 (c = 0,22; cloroformo).

P.f.: 74-75 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1696, 1648, 1597 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,21 (7,12) (4H, m, ArH); 6,34 (6,36) (1H, d, J = 2,0 Hz, H-4); 6,26 (6,32) (1H, d, J = 2,0 Hz, H-2); 5,79 (5,66) (1H, d, J = 3,7 Hz, H-15); 5,00 (5,10) (1H, d, J = 6,2 Hz, H-6); 4,92 (1H, hep, J = 6,2 Hz, H-*i*Pr); 4,70 (4,66) (1H, d, J = 17,4 Hz, H-9ec); 4,52 (4,55) (1H, d, J = 17,4 Hz, H-9ax); 4,03 (4,01) (1H, m, H-14a); 3,88 (3,91) (3H, s, OCH₃); 3,78 (3,79) (3H, s, OCH₃); 3,26 (3,17) (3H, m, H-5, H-14ec); 2,30 (2,31) (1H, t, J = 13,0 Hz, J = 2,0 Hz, H-14ax); 1,25 (1,20) (6H, 2d, J = 6,2 Hz, 2 x CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,5 (168,7) (C-7); 160,0 (C-3); 157,6 (157,3) (C-1); 153,3 (N-COO); 135,7 (136,3) (C-4a); 136,4 (134,4) (C-9a); 131,4 (131,5) (C-13a); 127,7* (127,7) (C-11); 127,7* (126,8) (C-12); 126,7* (126,6) (C-13); 126,3 (126,4) (C-10); 112,7 (112,4) (C-15a); 104,4 (104,5) (C-4); 96,6 (96,7) (C-2); 69,4 (69,5) (CH(CH₃)₂); 58,5 (58,7) (C-14a); 55,3 (55,4) (OCH₃); 55,2 (55,3) (OCH₃); 52,6 (51,8) (C-6); 46,6 (47,4) (C-15); 45,0 (44,7) (C-9); 32,9 (32,6) (C-14); 32,3 (32,4) (C-5); 22,1 (22,2) (CH₃); 22,0 (21,9) (CH₃).

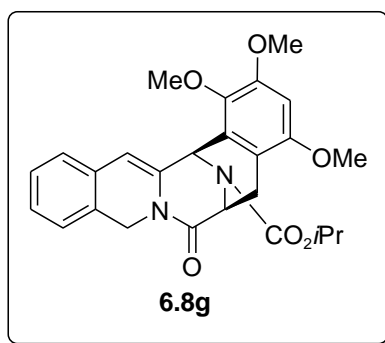
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₅H₂₈N₂O₅: C, 68,79%; H, 6,47%; N, 6,42%.

Análisis encontrado: C, 68,85%; H, 6,32%; N, 5,97%.

P.m.: 436,50 g/mol.

**(6S,15S)-1,2,4-TRIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,15-TETRA-HIDRO-
6,15-IMINO-5H-ISOQUINOLINO[3,2-b]-3-BENZAZOCIN-7-ONA, (6.8g).**



Rto.: 72%.

$[\alpha]_D^{25}$: -9,0 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 63-64 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1704, 1682, 1644 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,15 (1H, t, $J=7,2$ Hz, H-11); 7,12 (1H, t, $J=7,3$ Hz, H-12); 7,06 (1H, d, $J=7,4$ Hz, H-10); 7,03 (1H, d, $J=7,0$ Hz, H-13); 6,43 (1H, s, H-3); 6,12 (6,04) (1H, s, H-14); 6,10 (5,99) (1H, s, H-15); 5,31 (1H, d, $J=16,7$ Hz, H-9ec); 5,13 (5,22) (1H, d, $J=6,5$ Hz, H-6); 4,92 (1H, sept, $J=6,2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,42 (1H, d, $J=16,7$ Hz, H-9ax); 3,80 (3,88) (6H, s, 2 x OCH_3); 3,87 (3,91) (3H, s, OCH_3); 3,11 (1H, dd, $J=16,8$ Hz, $J=6,9$ Hz, H-5); 2,95 (3,00) (1H, dd, $J=16,8$ Hz, $J=6,8$ Hz, H-5); 1,23 (6H, 2d, $J=6,2$ Hz, 2 x CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125,75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 167,4 (167,6) (C-7); 154,0 (154,1) (C-4); 153,5 (153,7) (N-CO-O); 151,7 (151,5) (C-2); 139,7 (139,3) (C-1); 135,1 (135,5) (C-9a); 130,8 (C-13a); 128,7 (C-4a); 128,5; (C-14a); 128,2 (C-10); 127,6 (127,7) (C-11); 126,0 (126,1) (C-13); 125,8 (125,6) (C-12); 113,0 (113,5) (C-15a); 107,1 (106,4) (C-14); 96,2 (C-3); 70,2 ($\text{CH-}i\text{Pr}$); 61,3 (61,2) (OCH_3); 56,4 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 53,6 (52,9) (C-6); 48,4 (49,4) (C-15); 44,9 (C-9); 30,2 (C-5); 22,6 (2 x CH_3).

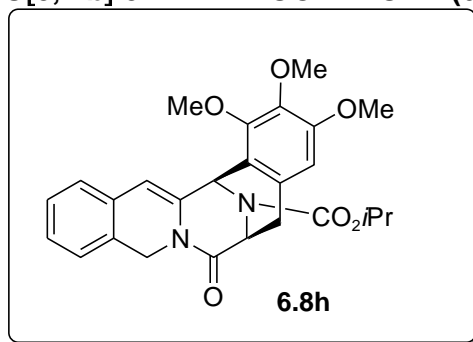
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 67,23%; H, 6,08%; N, 6,03%.

Análisis encontrado: C, 66,94%; H, 5,78%; N, 5,66%.

P.m.: 464,51 g/mol.

(6S,15S)-1,2,3-TRIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,15-TETRAHIDRO-6,15-IMINO-5H-ISOQUINOLINO[3,2-b]-3-BENZAZOCIN-7-ONA (6.8h).



Rto.: 68%.

$[\alpha]_D^{25}$: +3,9 (c = 0,25; cloroformo).

P.f.: 62 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1702, 1648 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz, H-11); 7,14 (1H, t, J = 7,4 Hz, H-12); 7,09 (1H, d, J = 7,6 Hz, H-10); 7,05 (1H, d, J = 7,4 Hz, H-13); 6,43 (6,47) (1H, s, H-4); 6,08 (5,99) (1H, s, H-14); 6,04 (5,91) (1H, s, H-15); 5,35 (1H, d, J = 16,8 Hz, H-9ec); 5,10 (5,20) (1H, d, J = 6,2 Hz, H-6); 4,94 (1H, sept, J = 6,2 Hz, CH(CH₃)₂); 4,42 (1H, d, J = 16,8 Hz, H-9ax); 3,99 (3,97) (3H, s, OCH₃); 3,83 (3,85) (3H, s, OCH₃); 3,82 (3,84) (3H, s, OCH₃); 3,24 (3,29) (1H, dd, J = 16,4 Hz, J = 6,2 Hz, H-5); 3,09 (3,12) (1H, d, J = 16,4 Hz, H-5); 1,23 (6H, 2d, J = 6,2 Hz, 2 x CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,9 (166,7) (C-7); 153,3 (C-3); 152,8 (N-CO-O); 150,6 (C-1); 140,2 (C-2); 135,1 (135,4) (C-9a); 130,3 (C-13a); 128,1 (128,2); (C-14a); 127,8 (C-10); 127,5 (C-4a); 127,2 (127,3) (C-11); 125,6 (125,7) (C-13); 125,3 (125,0) (C-12); 119,5 (119,3) (C-15a); 106,8 (107,4) (C-4); 106,4 (105,7) (C-14); 69,7 (CH-iPr); 60,8 (2 x OCH₃); 55,9 (OCH₃); 53,6 (52,9) (C-6); 47,8 (48,9) (C-15); 44,4 (C-9); 32,1 (31,9) (C-5); 22,1 (2 x CH₃).

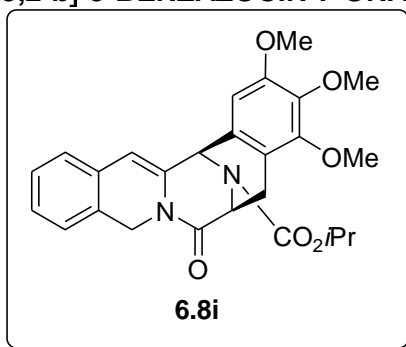
Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₆H₂₈N₂O₆: C, 67,23%; H, 6,08%; N, 6,03%.

Análisis encontrado: C, 67,05%; H, 5,92%; N, 5,81%.

P.m.: 464,51 g/mol.

(6*S*,15*S*)-2,3,4-TRIMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,15-TETRAHIDRO-6,15-IMINO-5*H*-ISOQUINOLINO[3,2-*b*]-3-BENZAZOCIN-7-ONA, (6.8i).



Rto.: 92 %

$[\alpha]_D^{25}$: Racémico

P.f.: 148 °C (hexano).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1704, 1644 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,20 (1H, t, J = 7,3 Hz, H-12); 7,16 (1H, t, J = 7,2 Hz, H-11); 7,09 (1H, t, J = 7,3 Hz, H-13); 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz, H-10); 6,61 (1H, s, H-1);

5,96 (5,90) (1H, s, H-14); 5,69 (5,50) (1H, s, H-15); 5,29 (5,28) (1H, d, $J = 16,9$ Hz, H-9ec); 5,18 (5,26) (1H, d, $J = 6,2$ Hz, H-6); 4,95 (1H, hep, $J = 6,2$ Hz, H-*i*Pr); 4,52 (4,48) (1H, d, $J = 16,9$ Hz, H-9ax); 3,89 (3H, s, OCH₃); 3,87 (3H, s, OCH₃); 3,84 (3H, s, OCH₃); 3,22 (1H, dd, $J = 17,1$ Hz, $J = 6,9$ Hz, H-5ax); 3,06 (1H, dd, $J = 17,1$ Hz, $J = 6,5$ Hz H-5ec); 1,27 (6H, 2d, $J = 6,2$ Hz, 2 x CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,8 (C-7); 152,9 (N-CO-O); 152,3 (C-2); 151,3 (C-4); 141,4 (C-3); 135,9 (C-9a); 129,8 (C-13a); 129,1 (C-4a); 128,2 (C-14a); 127,8* (C-12); 127,4* (C-11); 125,7 (C-10); 125,3 (C-13); 118,2 (C-15a); 105,3 (105,1) (C-1); 104,9 (104,1) (C-14); 69,8 (CH-*i*Pr); 60,8 (OCH₃); 60,6 (OCH₃); 56,0 (OCH₃); 53,5 (C-6); 52,7 (C-15); 44,5 (C-9); 27,4 (C-5); 22,1 (2 x CH₃).

Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

NOESY: Se observa correlación NOE de H-1 con H-14 y H-15 y correlación entre H-14 y H-15.

Análisis calculado para C₂₆H₂₈N₂O₆: C, 67,23%; H, 6,08%; N, 6,03%.

Análisis encontrado: C, 67,04%; H, 5,85%; N, 5,74%.

P.m.: 464,51 g/mol.

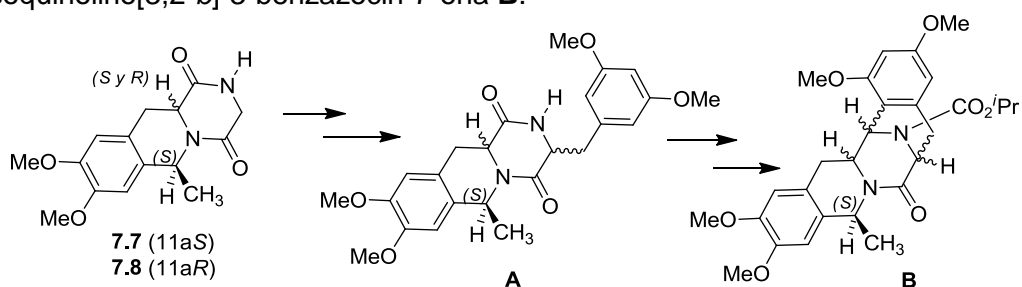
**(6*S*,11*aS*)- y (6*S*,11*aR*)-6-metil-3,6,11,11*a*-tetrahidro-
pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas
como material de partida para la síntesis
estereoselectiva de
9(*S*)-metil-6,7,9,14,14*a*,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-
isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas.**

Capítulo 7

(6*S*,11*aS*)- y (6*S*,11*aR*)-6-metil-3,6,11,11*a*-tetrahidro- pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas como material de partida para la síntesis estereoselectiva de 9(*S*)-metil-6,7,9,14,14*a*,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3- benzazocin-7-onas.

Una vez estudiada la síntesis estereoselectiva del sistema pentacíclico de 6,7,9,14,14*a*,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona a partir de 3-bencil-3,6,11,11*a*-tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas hemos querido analizar los efectos que tendría la presencia de un centro estereogénico en posición C-6 en los esquemas de síntesis descritos en los capítulos 5 y 6.

Partiendo de (6*S*,11*aS*)- y (6*S*,11*aR*)-6-metil-3,6,11,11*a*-tetrahidro-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas (**7.7** y **7.8**) hemos iniciado en este capítulo el estudio de la síntesis de los sistemas pentacíclicos de 6*S*-metil-6,7,9,14,14*a*,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-ona **B**.



Esquema 7.1

7.1. Síntesis de (6*S*,11*aS*)- y (6*S*,11*aR*)-6-metil-3,6,11,11*a*-tetrahidro- pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas (**7.7** y **7.8**).

Los aminoácidos naturales derivados de fenilalanina reaccionan con facilidad con compuestos carbonílicos *in vitro*, bajo condiciones análogas a las fisiológicas, para dar lugar a 1,2,3,4-tetrahidrisoquinolinas y derivados de éstas.¹³⁵ Desde que se especuló que *in vivo* podrían producirse reacciones similares que darían lugar a diferentes alcaloides,¹³⁶ se sintetizaron diversas tetrahidrisoquinolinas partiendo de dopamina¹³⁷ y su precursor biogénico L-dopa.¹³⁸ Estos últimos estudios sirvieron de base para la síntesis de las 6-metil-tetrahidropirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas **7.7** y

¹³⁵ Whaley, W.M.; Govindachari, T.R. *Org. React.*, **1951**, 6, 151.

¹³⁶ a) Calne, D.B.; Sandler, M. *Nature (London)*, **1970**, 226, 21. b) Davis, V.E.; Walsh, M.J. *Science*, **1970**, 167, 1005. c) Cohen, G.; Collins, M.; *Science*, **1970**, 167, 1749. d) Sourkes, T.L. *Nature (London)*, **1970**, 229, 413.

¹³⁷ Teitel, S.; O'Brien, J.; Brossi, A. *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 845.

¹³⁸ Brossi, A.; Focella, A.; Teitel, S. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, 55, 15.

7.8 necesarias para este estudio.

Para analizar los efectos de un centro estereogénico adicional en C-6 se preparó en primer lugar el compuesto **7.1** a partir de L-dopa y acetaldehído en medio ácido, siguiendo el procedimiento de Bossi,⁴ obteniéndose el *cis*-derivado **7.1** con una diastereoselectividad del 90%, esquema 7.2. La transformación de su éster metílico **7.2** en el correspondiente dimetoxidervado **7.5** se realizó siguiendo el método descrito por Dean y Rapoport.¹³⁹ La protección de la posición 2 del sistema tetrahydroisoquinolínico **7.2** se realizó con ácido fórmico (**7.3**), se O-metiló con sulfato de metilo en presencia de bicarbonato sódico para dar **7.4** y se desprotegió a continuación la función amina calentando con ácido clorhídrico en metanol. Se obtuvo de esta forma **7.5** con rendimientos globales del 65%, conservándose intacto el estereocentro en posición 3.⁵ La 6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina **7.5** se transformó en el *N*-Boc-glicil derivado **7.6** condensando **7.5** con *tert*-Boc-glicina en presencia de EDC. La desprotección del grupo *N*-Boc y subsiguiente ciclación en ácido trifluoroacético originó de forma cuantitativa **7.7**, que conserva la configuración de los dos centros estereogénicos. El sometimiento de **7.6** a un proceso térmico, calentando 1 hora a 200°C, originó en cambio el epímero en C-11a **7.8** con un rendimiento del 82%, siendo **7.7** minoritario (15%). Véase esquema 7.2.

Los diastereoisómeros **7.7** y **7.8** se caracterizaron inequívocamente por experimentos NOESY, y su estereoquímica se corroborará en sus *N*-acetil derivados **7.9** y **7.10**, obtenidos a su vez por tratamiento con anhídrido acético (esquema 7.2). El compuesto **7.7**, obtenido por ciclación en ácido trifluoroacético, posee la estereoquímica C(6)*S*, C(11a)*S* análoga a la de las saframincinas naturales con los hidrógenos de ambos centros en disposición *cis*. En el NOESY de **7.7** se observa NOE entre la pareja de señales a 5,34 correspondiente a H-6 y 3,99 correspondiente a H-11a y entre las señales a 1,38 (CH₃-6) y a 3,07 (H-11ax). Ambas correlaciones son indicativas de la configuración mencionada. Para **7.8** (**7.10**) en cambio son significativos los efectos NOE entre el metilo en posición 6 a 1,51 (1,55) ppm y el protón en posición 11a a 4,35 (4,49) ppm (figura 7.1).

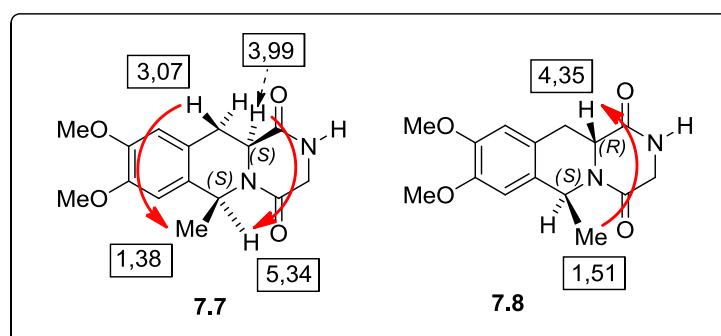
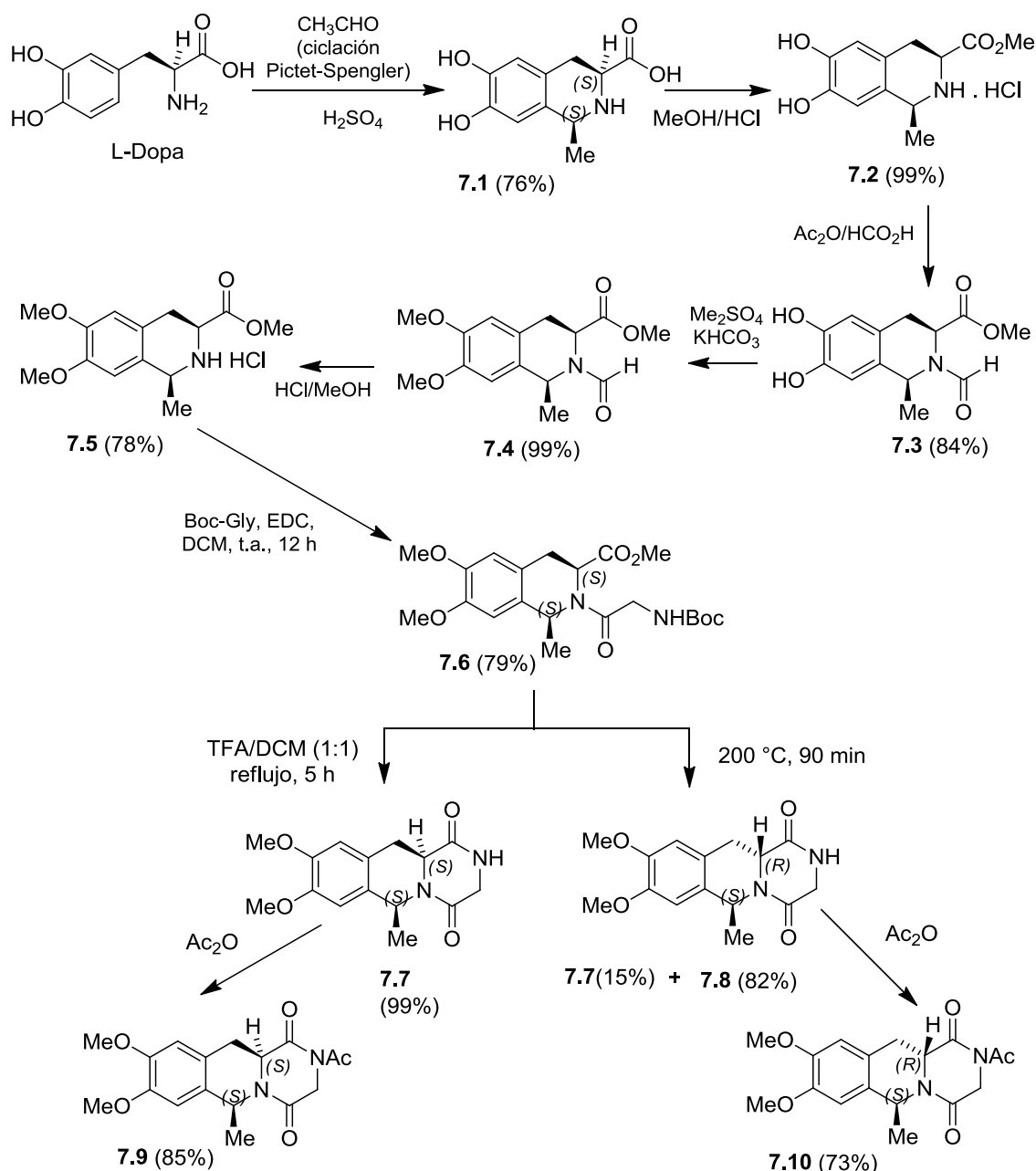


Figura 7.1

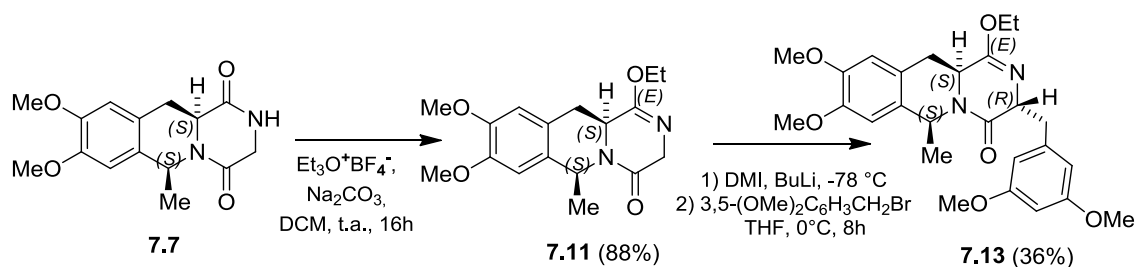
¹³⁹ Dean, R.T.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4183-4189.



Esquema 7.2

7.2 Síntesis de 9(S)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5H-isoquinolino[3,2-b]-3-benzazocin-7-onas por alquilación de 1-etoxi-6S-metil-3,6,11,11a-hexahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-4-onas (**7.11** y **7.12**)

En la transformación de **7.7** al éter de lactima **7.11** hubo que esmerar las condiciones de reacción, cuidando la exclusión absoluta de humedad al tratar **7.7** con exceso de sal de Meerwein en presencia de Na_2CO_3 a fin de evitar la epimerización del centro estereogénico C-11a. En el isómero *trans* **7.8** sin embargo, no se observaron tendencias a inversión de la configuración en C-11a, obteniéndose **7.12** sin mayores problemas. (Esquemas 7.3 y 7.4).



Esquema 7.3

La metalación de los imidatos **7.11** y **7.12** con butillitio a -78°C y su tratamiento posterior con bromuro de 3,5-dimetoxibencilo a 0°C dio lugar en ambos casos a la entrada del radical bencilo en posición 3-*trans*, como se esperaba, aislándose exclusivamente los 3,11a-*trans* derivados **7.13** y **7.14**.

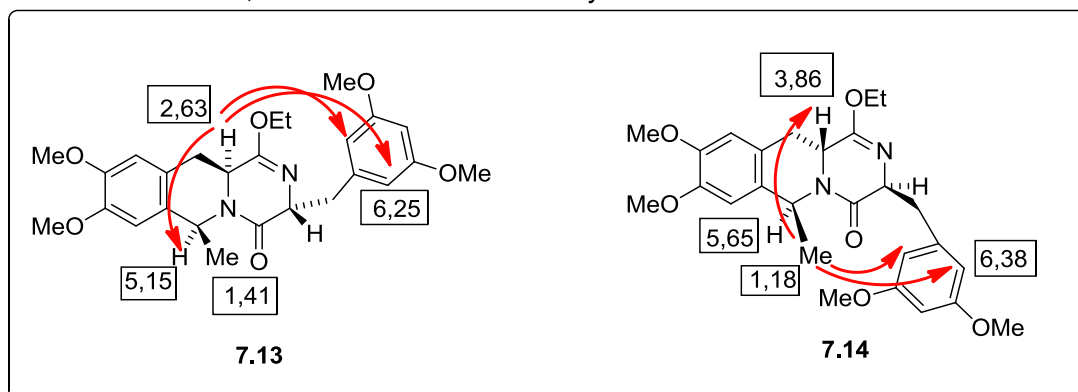
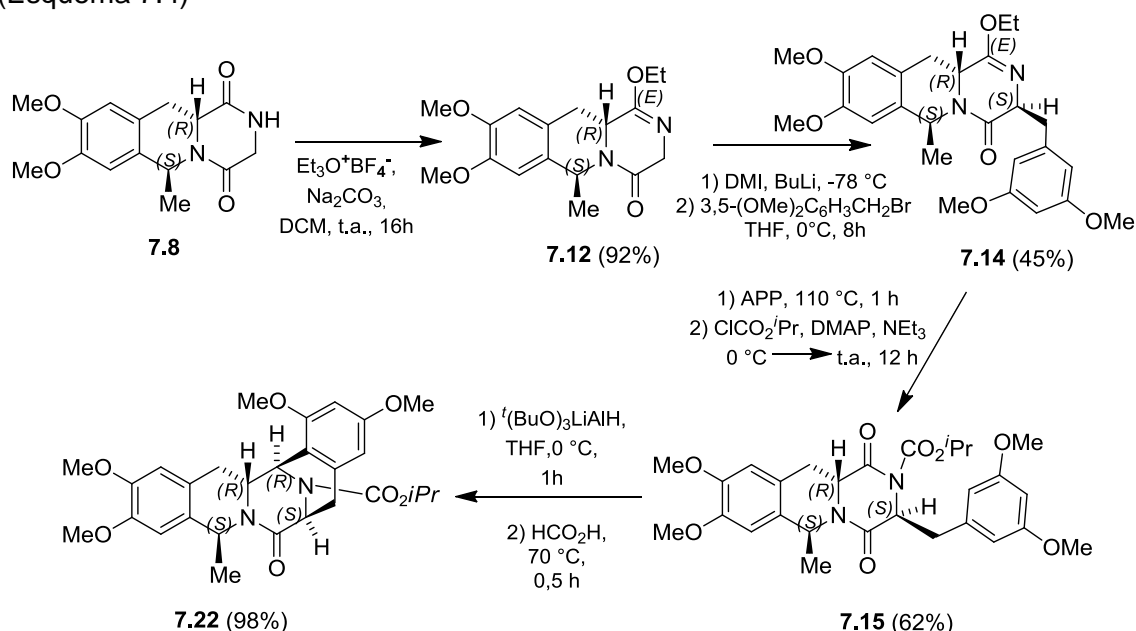


Figura 7.2

La estereoquímica de ambas estructuras se confirmó con experimentos de RMN. Así en el caso del compuesto **7.13** (3*R*,6*S*,11a*S*) se observa correlación NOE entre H-11a y los protones H-2',H-6' del anillo aromático 3',5'-dimetoxifenilo, lo que confirma una configuración *trans* entre los centros estereogénicos C-3 y C-11a. El efecto de anisotropía magnética que ejerce el sustituyente aromático en C-3 sobre el protón H-11a, que sufre un desplazamiento hacia 2,63 ppm (Figura 7.2) complementa estas observaciones. Adicionalmente se observa un efecto nuclear Overhauser entre los protones H-11a y H-6 que permite confirmar la retención de la estereoquímica *cis* entre los centros estereogénicos C-6 y C-11a.

En el caso del compuesto **7.14** (3*S*,6*S*,11a*R*) se observa en el experimento NOESY la correlación NOE entre los protones del metilo en C-6 y el protón H-11a, que confirman la estereoquímica *trans* entre C-6 y C-11a, y se observa adicionalmente un efecto NOE entre los protones metílicos C-6 y los protones H-2' y H-6' del anillo aromático 3,5-dimetoxifenilo, lo que confirma la estereoquímica C-3, C-11a *trans* en **7.14** (figura 7.2).

El compuesto **7.14** se sometió a hidrólisis con ácido polifosfórico y el crudo obtenido se aciló directamente con cloroformiato de isopropilo en presencia de DMAP y Et₃N obteniéndose **7.15**. Este último se redujo con (tBuO)₃LiAlH y el *N*-acil- α -aminoalcohol formado se trató con ácido fórmico a 70°C durante media hora, obteniéndose el sistema pentacíclico **7.22** esperado con rendimientos casi cuantitativos. (Esquema 7.4)



Esquema 7.4

7.3 Síntesis de 9(S)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas por condensación de 2-acetil-6*S*-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-onas (**7.9** y **7.10**) con benzaldehídos.

También se estudió la condensación de los *N*-acetil derivados **7.9** y **7.10** con 3,5-dimetoxibenzaldehído. El *trans*-isómero **7.10** (de configuración 6*S*,11*aR*) originó el producto de condensación **7.17** como *Z*-isómero, esquema 7.5. La confirmación de su estructura se desprende de los experimentos NOESY, donde se observan efectos nucleares Overhauser entre las señales a 1,55 ppm (el metilo en C-6) y 4,50 ppm (protón H-11*a*) y entre el protón NH a 8,15 ppm y los protones aromáticos H-2', H-6' del 3,5-dimetoxifenilo a 6,46 ppm, figura 7.3.

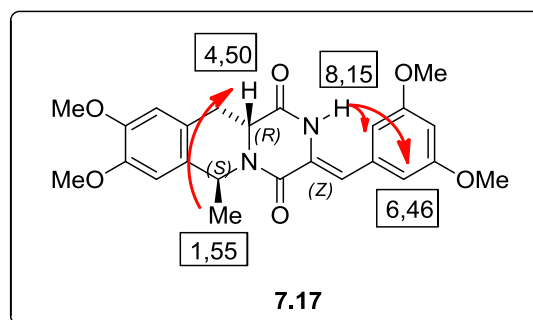
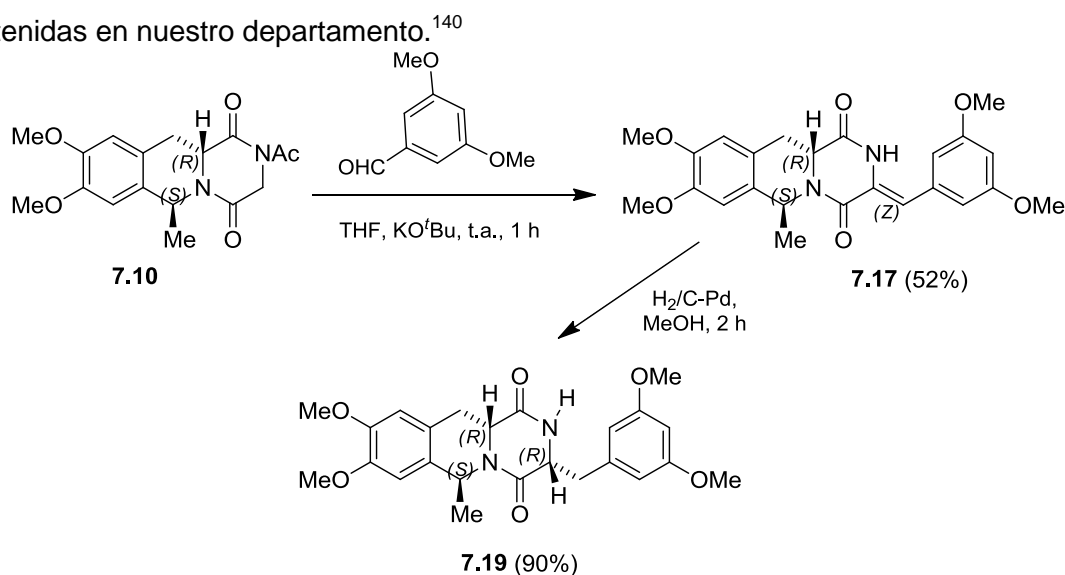


Figura 7.3

Su hidrogenación catalítica con C/Pd en metanol condujo a **7.19** (esquema 7.5) al que se le ha asignado la configuración (6*S*,11*aR*,3*R*) en concordancia con los desplazamientos químicos observados para los protones H-6 y H-11ax, a 5,72 y 4,21 ppm, respectivamente, que coinciden con los descritos para estructuras análogas obtenidas en nuestro departamento.¹⁴⁰

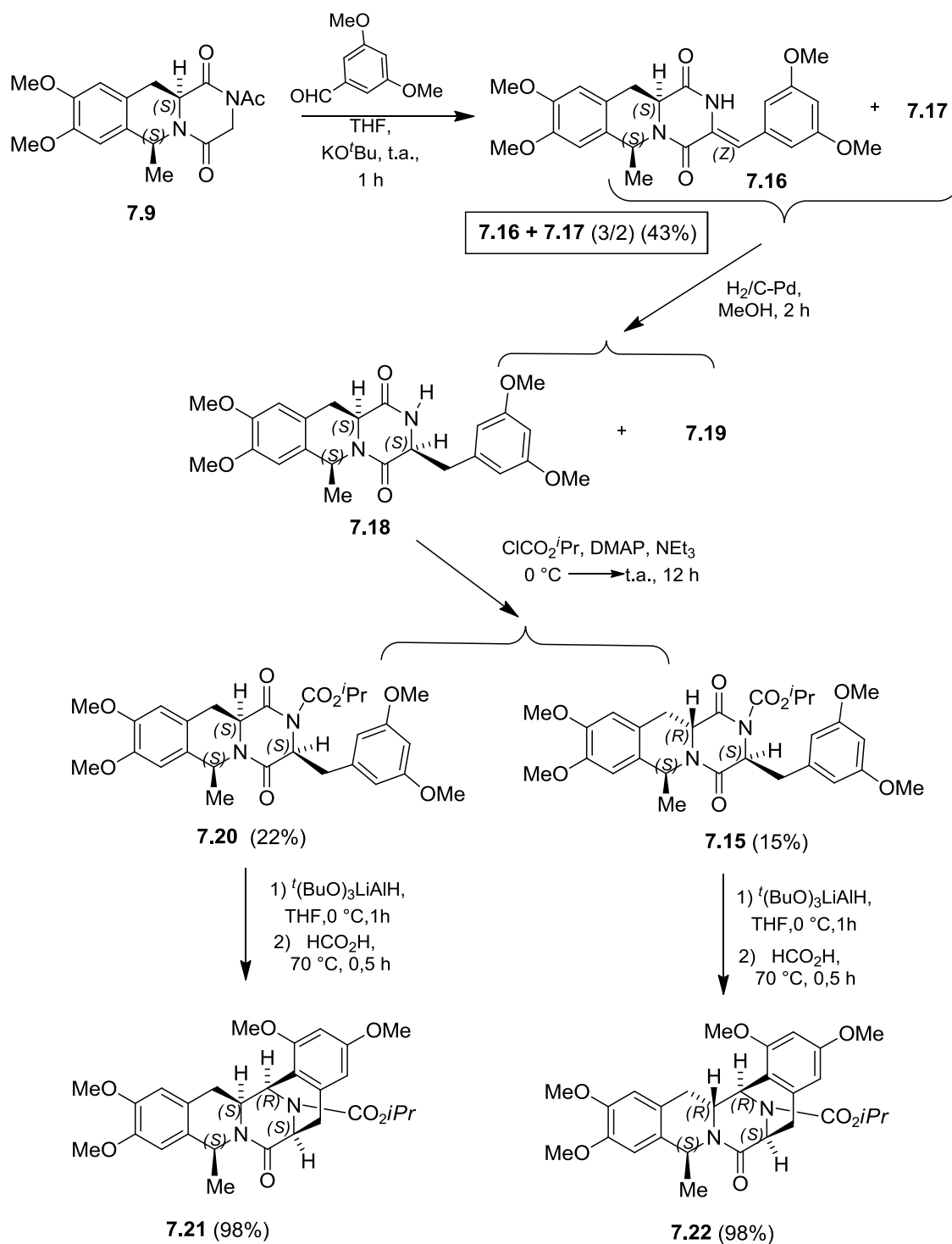


Esquema 7.5

El isómero *cis* **7.9** (de configuración 6*S*, 11*aS*), al condensarse con 3,5-dimetoxibenzaldehído en el medio básico, se epimerizó parcialmente en el centro C-11a, dando una mezcla de los productos **7.16** (6*S*,11*aS*,3*Z*) y **7.17** (6*S*,11*aR*,3*Z*) en proporción 3:2, siendo más abundante el isómero **7.16** esperado, esquema 7.6. La hidrogenación de la mezcla de **7.16** y **7.17**, empleando C/Pd como catalizador, permitió aislar parte del producto mayoritario formado **7.18** de configuración (6*S*,11*aS*,3*S*). El crudo de la hidrogenación catalítica se *N*-aciló con cloroformiato de isopropilo y se lograron aislar dos productos. Al producto mayoritario **7.20** los datos de RMN permiten asignarle la configuración (6*S*,11*aS*,3*S*) esperada, mientras que para el segundo compuesto se observa una absoluta concordancia de los datos de RMN con los

¹⁴⁰ González Matilla, J.F.; Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, UCM, 2005.

descritos para el compuesto **7.15**, que se había obtenido a partir de la alquilación del *trans*-imidato **7.12** con bromuro de 3,5-dimetoxibencilo, esquema 7.4. La formación de **7.15** se puede explicar por una epimerización del centro C-11a, que puede haberse producido durante la condensación de **7.9** con el correspondiente benzaldehído (la hidrogenación posterior no sería, en este caso, del todo diastereoselectiva⁶) o que puede haberse producido durante la manipulación y *N*-acilación de **7.18**.



Esquema 7.6

Los compuestos **7.20** y **7.15** se redujeron con $\text{Li}(\text{tBuO})_3\text{AlH}$ y los *N*-acil- α -aminoalcoholes formados se trataron con ácido fórmico a 70°C durante media hora, obteniéndose, respectivamente, y de forma casi cuantitativa, los sistemas pentacíclicos **7.21** (6*S*, 9*S*,14*aS*,15*R*), que reproduce la estereoisomería de las saframincinas, y **7.22** (6*S*, 9*S*,14*aR*,15*R*), esquema 7.6. Los datos espectroscópicos de **7.22** son coincidentes con los descritos para la misma estructura obtenida vía alquilación del imidato **7.12** (esquema 7.4).

De los resultados obtenidos hasta ahora se puede concluir que el comportamiento estereoquímico de las 6*S*-metil-3,6,11,11*a*-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas es análogo al de los derivados sin dicho estereocentro en posición 6, obteniéndose resultados análogos para la C-3 alquilación y para la formación del sistema pentacíclico.

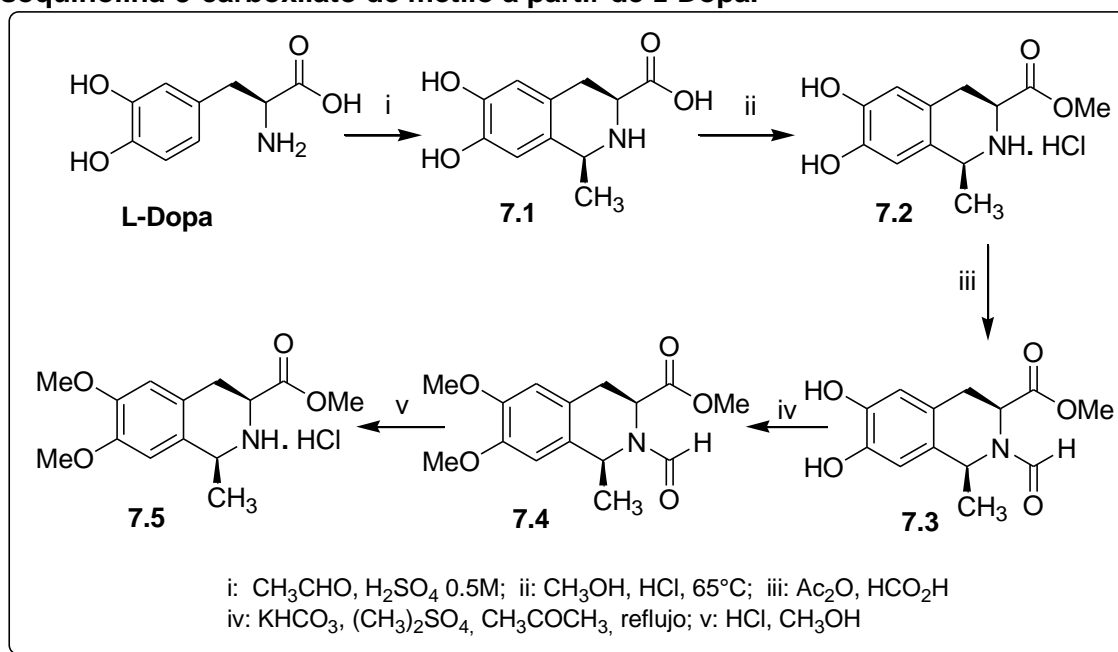
La presencia del metilo en C-6 pone de manifiesto la tendencia a la epimerización del centro estereogénico C-11*a* ya observada para sus análogos no metilados. Así la estabilidad del centro estereogénico C-11*a* es mucho menor en los *cis*-derivados **7.7**, **7.9** y **7.11**. Estos C-6, C-11*a*-*cis*-derivados tienden a transformarse en sus diastereoisómeros **7.8**, **7.10** y **7.12** 6,11*a*-*trans* por epimerización del estereocentro C-11*a*. Ello exige un mayor control de las condiciones experimentales en las dos rutas de síntesis estudiadas.

La presencia del estereocentro adicional C-6 hace de la segunda ruta de síntesis, que utiliza la condensación de **7.7** (**7.8**) con benzaldehídos, una alternativa válida para la síntesis asimétrica de los sistemas pentacíclicos, permitiendo la obtención de derivados con la estereoquímica de las saframincinas.

La combinación de las dos rutas planteadas podría permitir obtener los cuatro diastereoisómeros de las 6(*S*)-metil-6,7,9,14,14*a*,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas, aunque antes se tendría que profundizar más en su estudio y optimización.

7.4. Parte experimental.

7.4.1. Síntesis del hidrocloreto de (1S,3S)-6,7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxilato de metilo a partir de L-Dopa.



A 2,0 g (10 mmoles) de L-DOPA (3,4-dihidroxifenil-L-alanina) en 15 mL de agua, se adicionan 2,5 mL de ácido sulfúrico 0,5 M y 0,4 mL (8 mmoles) de acetaldehído (99%), y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se filtra a vacío y se lava con tres porciones de 20 mL de agua caliente, obteniéndose 1,8 g (Rto.= 76%) de un sólido blanco correspondiente al compuesto **7.1** enantioméricamente puro, con rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: -150,5 ($c = 1,1\text{N HCl}$); lit.⁴ $[\alpha]_D^{25}$: -151,5° ($c = 1,1\text{N HCl}$).

Por 1,8 g (7,5 mmoles) de **7.1** en 50 mL metanol seco, se pasa una corriente de ácido clorhídrico seco calentando a reflujo durante dos horas. Se enfría y se concentra a vacío, obteniéndose el éster **7.2**, como un sólido de color crema con rendimiento cuantitativo.

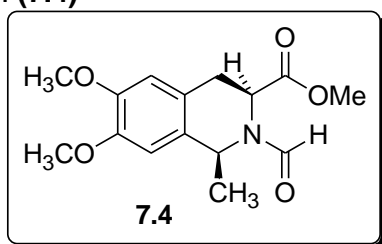
Se N-formilan 2,0 g (7,5 mmoles) de **7.2** en 19,0 mL (40 eq.) de ácido fórmico al 97% y 7,5 mL (10 eq.) de anhídrido acético que se adiciona gota a gota con agitación vigorosa a 5°C . La reacción se mantiene agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicionan 25 mL de metanol y se concentra a presión reducida. El crudo así obtenido se disuelve en una solución previamente preparada con 1 mL de ácido clorhídrico 1N en 50 mL de metanol y se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. Se concentra a vacío y al residuo se le adicionan 2 mL de ácido clorhídrico 1N y se extrae con 20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con dos porciones de 20 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico y una porción de 20 mL de una disolución saturada de

cloruro sódico, se deseca sobre sulfato sódico anhidro y concentra a vacío, obteniéndose 1,6 g (84%) de **7.3**, como un sólido de color crema.

1,6 g (6 mmoles) de **7.3** en 40 mL de acetona seca, 4,3 g (8,5 eq.) de bicarbonato potásico y 3,0 mL (4,0 eq.) de sulfato de dimetilo, se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se disuelve en acetato de etilo, se lava con una solución saturada de carbonato sódico y con solución saturada de cloruro sódico. Se deseca sobre sulfato sódico anhidro y concentra a vacío. El exceso de sulfato de dimetilo se elimina por destilación a presión reducida obteniéndose **7.4** cuantitativamente como un sólido blanco.

1,76 g (6 mmoles) de **7.4** se mantiene a reflujo durante 3 horas en 40 mL de metanol saturado con ácido clorhídrico y se concentra a vacío obteniéndose 1,4 g (78%) de un sólido amarillo correspondiente al hidrocloreto **7.5**.

(1S,3S)-6,7-DIMETOXI-2-FORMIL-1-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINO- LINO-3-CARBOXILATO DE METILO. (7.4)



$[\alpha]_D^{25}$: -36,2 (c = 0,51; HCl 1N).

P.f.: 133 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1735, 1670, 1516, 1405, 1226 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8,29 (8,16) (1H, s, (N-CO-H)); 6,59 (6,52) (1H, s, H-8); 6,58 (6,50) (1H, s, H-5); 4,86 (4,99) (1H, q, J = 6,9 Hz, H-1); 4,46 (1H, t, J = 8,6 Hz, H-3); 3,68 (3,59) (3H, s, OCH₃); 3,33 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,08 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 2,4 Hz, H-4); 2,95 (1H, dd, J = 16,2 Hz, J = 4,8 Hz, H-4); 1,34 (1,23) (3H, d, J = 6,9 Hz, CH₃).

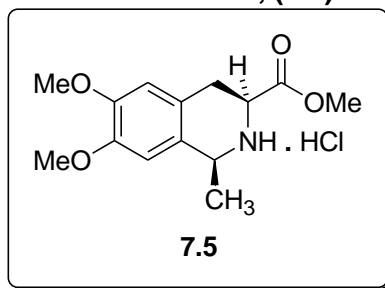
¹³C-RMN (63 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 171,4 (171,2) (COO); 162,8 (167,0) (N-CO-H); 143,8* (C-6); 143,5* (C-7); 128,2 (125,8) (C-4a); 121,5(120,9) (C-8a); 114,7 (114,6) (C-5); 112,4 (112,6) (C-8); 52,7 (C-3); 51,7 (OCH₃); 51,5 (OCH₃); 51,4 (C-1); 50,7 (OCH₃); 27,5 (28,4) (C-4); 24,0 (20,9) (CH₃).

Análisis calculado para C₁₅H₁₉NO₅ : C, 61,42%; H, 6,53%; N, 4,78%.

Análisis encontrado: C, 61,07%; H, 6,76%; N, 4,50%.

P.m.: 293,13 g/mol.

HIDROCLORURO DE (1S,3S)-6,7-DIMETOXI-1-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINO-3-CARBOXILATO DE METILO, (7.5).



$[\alpha]_D^{25}$: -85,8 (c = 0,26; HCl 1N).

P.f.: 231 °C.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1738, 1732, 1651, 1519 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 6,83 (1H, s, H-8); 6,79 (1H, s, H-5); 4,49 (1H, m, H-1); 3,99 (3H, s, COOCH_3); 3,85 (1H, m, H-3); 3,74 (3H, s, OCH_3); 3,72 (3H, s, OCH_3); 3,19 (2H, m, H-4); 1,67 (3H, d, $J=6,7$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 168,9 (COO); 148,3 (C-6); 148,1 (C-7); 125,1 (C-4a); 122,6 (C-8a); 111,6 (C-5); 108,9 (C-8); 55,9 (OCH_3); 55,6 (OCH_3); 53,5 (C-3); 53,2 (CO-OCH_3); 52,0 (C-1); 28,3 (C-4); 18,2 (CH_3).

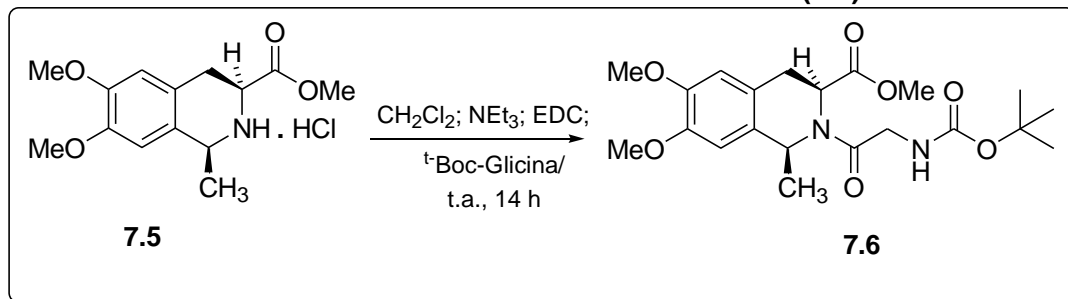
Análisis calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$: C, 55,72%; H, 6,68%; N, 4,64%.

Análisis encontrado: C, 55,45%; H, 6,72%; N, 4,30%.

P.m.: 301,77 g/mol.

7.4.2. Síntesis de (6S,11aS)- y (6S,11aR)-8,9-dimetoxi-6-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-dionas, sus iminoeteres y derivados N-acetilados.

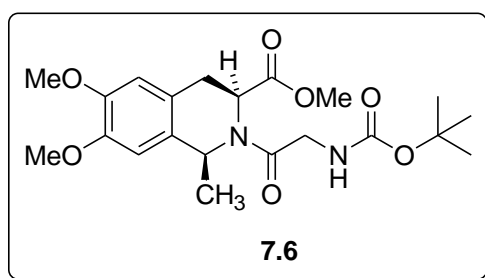
SÍNTESIS DE (1S,3S)-6,7-DIMETOXI-2(N-BOC-GLICIL)-1-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISOQUINOLINA-3-CARBOXILATO DE METILO (7.6).



A 1,4 g (4,4 mmoles) del hidrocloreuro **7.5** en 30 mL de diclorometano seco se le adicionan 0,7 mL (4,8 mmoles) de trietilamina, 920 mg (4,8 mmoles) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida y 841 mg (4,8 mmoles) de *N-terc*-butiloxicarbonil-*L*-

glicina. Se agita durante 14 horas bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se lava tres veces con una disolución de 10 mL de ácido clorhídrico 1N, luego tres veces con una disolución de 10 mL de bicarbonato sódico 1N y finalmente con 20 mL de agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 1,52 g (**Rto.**= 79%) de **7.6**, como un sólido amarillo claro.

(1S,3S)-6,7-DIMETOXI-2-(N-BOC-GLICIL-1-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROISO-QUINOLINA-3-CARBOXILATO DE METILO, (7.6).



$[\alpha]_D^{25}$: -25,5 (c = 0,42; cloroformo).

P.f.: 48 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1681, 1515, 1454,1264,1028 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,67 (1H, s, H-8); 6,59 (1H, s, H-5); 5,51 (1H, m, NH); 4,81 (1H, q, *J*=6,7 Hz, H-1); 4,72 (1H, t, *J*=8,5 Hz, H-3); 4,25 (1H, dd, *J*=16,9 Hz, *J*=4,4 Hz, CO-CH₂-NH); 4,08 (1H, dd, *J*=16,9 Hz, *J*=4,2 Hz, CO-CH₂-NH); 3,84 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,74 (3H, s, OCH₃); 3,09 (2H, d, *J*=8,5 Hz, H-4); 1,53 (3H, d, *J*=6,7 Hz, CH₃); 1,42 (9H, s, 3CH₃).

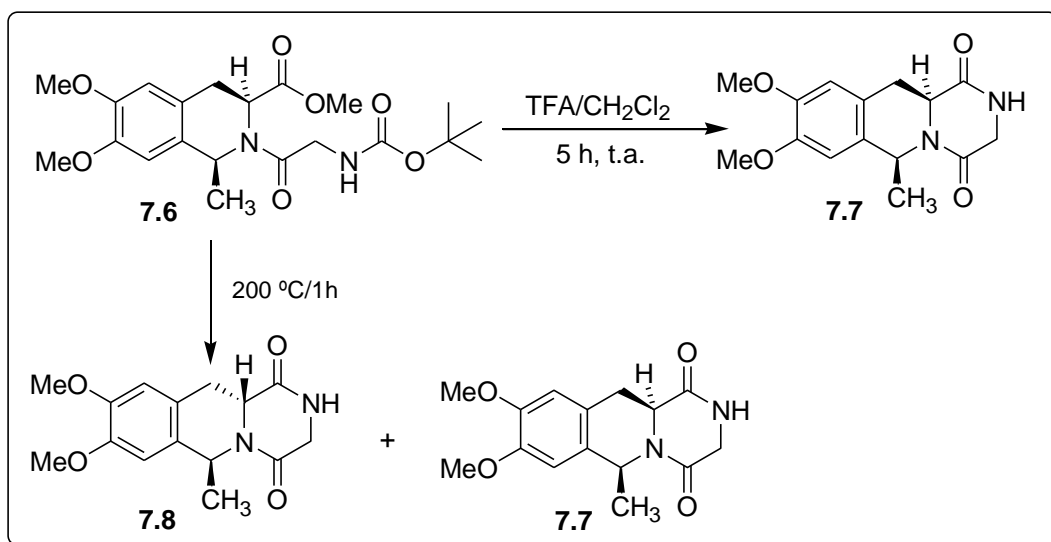
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172,4 (COO); 167,8 (CONH); 155,7 (N-CO-O); 148,3^{*}(C-7); 148,0^{*}(C-6); 129,6 (C-4a); 123,3 (C-8a); 111,0 (C-5); 108,9 (C-8); 79,7 (O-C(CH₃)₃); 55,9 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 54,2 (C-3); 52,4 (COO-OCH₃); 52,0 (C-1); 42,5 (CO-CH₂-NH); 29,1 (C-4); 28,3 (3 x CH₃).

Análisis calculado para C₂₁H₃₀N₂O₇ : C, 59,70%; H, 7,16%; N, 6,63%.

Análisis encontrado: C, 59,57%; H, 7,02%; N, 6,46%.

P.m.: 422,47 g/mol.

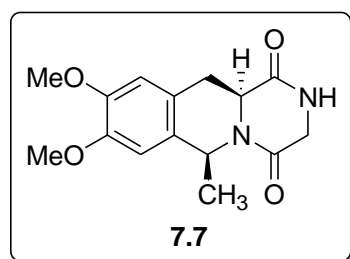
7.4.2.1. Síntesis de (6S,11aS)- y (6S,11aR)- 8,9-dimetoxi-6-metil- 3,6,11,11a-tetrahydro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-dionas (7.7 y 7.8) a partir de 7.6.



(6S,11aS)-(+)-8,9-DIMETOXI-6-METIL- 3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA 7.7.

Método A. Ciclación en medio ácido:

500 mg (1,1 mmoles) del compuesto **7.6** finamente pulverizado se disuelven en 2 mL de una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano seco (1:2). La mezcla de reacción se mantiene bajo atmósfera de argón con agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se enfría en baño de agua de hielo y neutraliza con una disolución de hidróxido de amonio al 20%. Se adiciona diclorometano y se lava tres veces con 5 mL de agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida, obteniéndose como único producto el isómero *cis*-**7.7**, con rendimiento cuantitativo.



$[\alpha]_D^{25}$: +48,0 (c = 0,28; cloroformo).

P.f.: 155 - 156 °C.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1664, 1516, 1263, 1135 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,10 (1H, sa, NH); 6,77 (1H, s, H-10); 6,69 (1H, s, H-7); 5,34 (1H, q, $J=6,7$ Hz, H-6); 4,02 (2H, s, H-3); 4,00 (1H, dd, $J=12,6$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11a); 3,89 (3H, s, OCH_3); 3,87 (3H, s, OCH_3); 3,29 (1H, dd, $J=15,6$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11ec); 3,07 (1H, dd, $J=15,6$ Hz, $J=12,6$ Hz, H-11ax); 1,38 (3H, d, $J=6,7$ Hz, CH_3).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 169,4 (C-1); 165,4 (C-4); 148,2 (C-8) 148,0 (C-9); 129,8 (C-6a); 124,8 (C-10a); 111,1 (C-10); 109,3 (C-7); 56,0 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 55,3 (C-11a); 52,0 (C-6); 45,4 (C-3); 29,5 (C-11); 24,3 (CH₃).

Asignación corroborada por HMQC y HMBC.

NOESY: Se observa correlación NOE entre las señales 1,38 (CH₃-6) y 3,07 (H-11ax) y entre 5,34 (H-6) y 3,99 (H-11a).

Análisis calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄ : C, 62,06%; H, 6,25%; N, 9,65%.

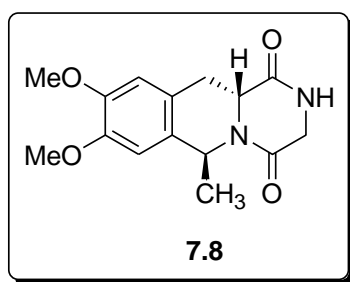
Análisis encontrado: C, 61,85%; H, 6,812; N, 9,46%.

P.m.: 290,31 g/mol.

SINTESIS DE (6S,11aR)-(+)-8,9-DIMETOXI-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]-ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (7.8).

Método B. Ciclación por pirólisis:

500 mg (1,1 mmoles) del compuesto **7.6** finamente pulverizado se calientan con agitación vigorosa a 200 °C durante una hora. El crudo obtenido se disuelve en 10 mL de diclorometano, se precipita con 10 mL de éter etílico; se filtra a vacío y se lava con éter etílico. La mezcla se cromatografía en columna "flash", (acetato de etilo/éter de petróleo 7:3), obteniéndose un 82 % de *trans*-**7.8** y un 12 % de *cis*-**7.7**, ambos como sólidos amarillo.



$[\alpha]_D^{25}$: +174,7 (c = 0,4; cloroformo).

P.f.: 89 - 90 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1693,1666, 1514 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,76 (1H, sa, NH); 6,59 (2H, s, H-7 y H-10); 5,72 (1H, q, *J* = 6,8 Hz, H-6); 4,35 (1H, dd, *J* = 12,2 Hz, *J* = 4,0 Hz, H-11a); 4,12 (2H, s, H-3); 3,87 (3H, s, OCH₃); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,29 (1H, dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 4,0 Hz, H-11ec); 2,98 (1H, dd, *J* = 16,0 Hz, *J* = 12,2 Hz, H-11ax); 1,51 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,4 (C-1); 161,0 (C-4); 148,2* (C-9) 148,0* (C-8); 128,5 (C-6a); 123,1 (C-10a); 111,1 (C-10); 109,3 (C-7); 56,0 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 51,6 (C-11a); 48,2 (C-6); 44,8 (C-3); 33,5 (C-11); 21,2 (CH₃).

NOESY: Se observa correlación NOE entre las señales 1,51 (CH₃-6) y 4,35 (H-11a).

Análisis calculado para C₁₅H₁₈N₂O₄ : C, 62,06%; H, 6,25%; N, 9,65%.

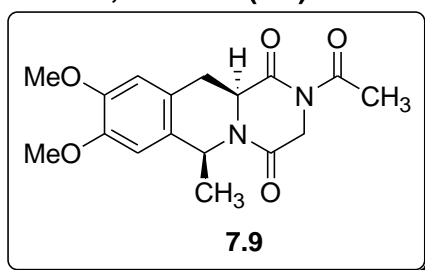
Análisis encontrado: C, 61,98%; H, 7,19%; N, 9,56%.

P.m.: 290,31 g/mol.

7.4.2.2. N-acetilación de los compuestos 7.7 y 7.8.

250 mg (0,86 mmoles) de **7.7** (ó mezcla de **7.8** y **7.7**) disuelto en 3 mL de anhídrido acético, se mantiene bajo atmósfera de argón con agitación vigorosa a 140 °C durante 2 horas. Se concentra a vacío y se disuelve en 10 mL de diclorometano. Esta fase orgánica se lava tres veces con 10 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio, y una vez con agua. El crudo se somete a cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo, 2:8), obteniéndose 243 mg (Rto.= 85%) de **7.9** (ó 73% de **7.10** y 16% de **7.9**).

(6S,11aS)-(+)- 2-ACETIL-8,9-DIMETOXI -6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (**7.9**).



$[\alpha]_D^{25}$: -27,5 (c = 0,20; cloroformo).

P.f.: 71-72 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1711, 1674, 1516, 1366, 1265 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,77 (1H, sa, H-10); 6,68 (1H, s, H-7); 5,37 (1H, q, J = 6,7 Hz, H-6); 5,08 (1H, d, J = 16,9 Hz, H-3); 4,13 (1H, dd, J = 12,7 Hz, J = 4,7 Hz, H-11a); 3,87 (3H, s, OCH₃); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,84 (1H, dd, J = 16,9 Hz, H-3); 3,25 (1H, dd, J = 15,6 Hz, J = 4,7 Hz, H-11ec); 3,12 (1H, dd, J = 15,6 Hz, J = 12,7 Hz, H-11ax); 2,61 (3H, s, CH₃); 1,36 (3H, d, J = 6,7 Hz, CH₃).

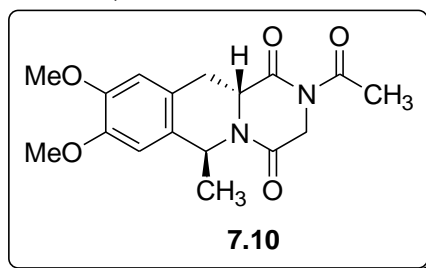
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171,0 (CH₃-CONH); (168,5 (C-1); 164,9 (C-4); 148,4 (C-8) 148,1 (C-9); 129,7 (C-6a); 123,7 (C-10a); 111,1 (C-10); 109,2 (C-7); 56,9 (C-11a); 56,0 (2 x OCH₃); 51,4 (C-6); 45,6 (C-3); 29,0 (C-11); 27,1 (CO-CH₃); 24,1 (CH₃).

Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₂O₅ : C, 61,44%; H, 6,07%; N, 8,43%.

Análisis encontrado: C, 61,65%; H, 6,24%; N, 8,64%.

P.m.: 332,35 g/mol.

(6S,11aR)-(+)- 2-ACETIL-8,9-DIMETOXI -6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA 7.10.



$[\alpha]_D^{25}$: +104,0 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: 109-110 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1704, 1666 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,62 (1H, s, H-7); 6,60 (1H, sa, H-10); 5,67 (1H, q, J = 6,9 Hz, H-6); 4,55 (1H, d, J = 18,2 Hz, H-3ec); 4,49 (1H, dd, J = 11,0 Hz, J = 4,6 Hz, H-11a); 4,27 (1H, d, J = 18,2 Hz, H-3ax); 3,87 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,25 (1H, dd, J = 15,8 Hz, J = 4,6 Hz, H-11ec); 3,08 (1H, dd, J = 15,6 Hz, J = 11,0 Hz, H-11ax); 2,63 (3H, s, CH₃-CO); 1,55 (3H, d, J = 6,9 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 171,8 (CH₃-C(=O)NH); 167,8 (C-1); 161,8 (C-4); 148,4 (C-8); 148,1 (C-9); 128,7 (C-6a); 122,7 (C-10a); 111,1 (C-7); 109,3 (C-10); 56,0 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 53,7 (C-11a); 48,6 (C-6); 45,8 (C-3); 32,5 (C-11); 27,3 (CO-CH₃); 21,1 (CH₃).

NOESY: Se observa correlación NOE entre las señales 155 (CH₃-6) y 4,49 (H-11a).

Análisis calculado para C₁₇H₂₀N₂O₅ : C, 61,44%; H, 6,07%; N, 8,43%.

Análisis encontrado: C, 61,25%; H, 5,86%; N, 8,26%.

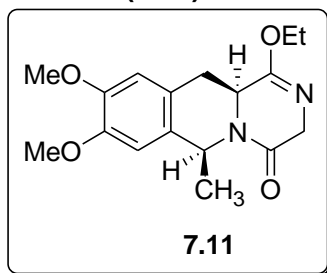
P.m.: 332,35 g/mol.

7.4.2.3. Síntesis de los iminoéteres 7.11 y 7.12.

200 mg (0,7 mmoles) de *cis*-7.7 (ó *trans*-7.8) se disuelven en 30 mL de diclorometano anhidro, se añaden 266 mg (1,4 mmoles) de tetrafluoroborato de trietiloxonio y 82 mg (0,77 mmoles) de carbonato sódico. Se agita bajo atmósfera de argón durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se lava 5 veces con alícuotas de 15 mL de una disolución saturada de carbonato potásico, y dos veces con agua, la fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y

concentra a vacío. El crudo de reacción obtenido se somete a cromatografía “flash”, (acetato de etilo/éter de petróleo 2:8), obteniéndose 88 % de *cis*-7.11 (ó 92% de *trans*-7.12).

(6*S*,11*aS*)-(+)-1-ETOXI-6-METIL-8,9-DIMETOXI-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLIN-4-ONA (7.11).



$[\alpha]_D^{25}$: -35,7 (c = 0,40; cloroformo).

P.f.: 49-50 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1682, 1651, 1515, 1264 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,76 (1H, sa, H-10); 6,68 (1H, s, H-7); 5,28 (1H, q, $J = 6,6$ Hz, H-6); 4,30 (1H, dd, $J = 17,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz, H-3); 4,18 (2H, m, O-CH₂-CH₃); 4,02 (1H, m, H-11a); 3,97 (1H, dd, $J = 17,9$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H-3); 3,88 (3H, s, OCH₃); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,25 (1H, dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H-11ec); 2,99 (1H, dd, $J = 15,3$ Hz, $J = 12,3$ Hz, H-11ax); 1,39 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH₃); 1,32 (3H, t, $J = 7,1$ Hz, CH₃).

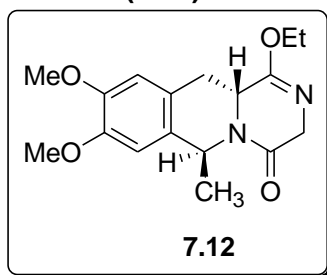
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,4 (C-4); 161,4 (C-1); 148,2 (C-8) 147,8 (C-9); 130,3 (C-6a); 125,2 (C-10a); 110,9 (C-10); 109,4 (C-7); 62,2 (OCH₂-CH₃); 56,0 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 53,2 (C-11a); 51,8 (C-6); 51,6 (C-3); 30,4 (C-11); 24,6 (CH₃); 14,1 (O-CH₂-CH₃).

Análisis calculado para C₁₇H₂₂N₂O₄: C, 64,13%; H, 6,97%; N, 8,80%.

Análisis encontrado: C, 63,88%; H, 7,12%; N, 9,06%.

P.m.: 318,37 g/mol.

(6*S*,11*aR*)-(+)-1-ETOXI-8,9-DIMETOXI- 6-METIL-3,6,11,11*a*-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLIN-4-ONA (7.12).



$[\alpha]_D^{25}$: +111,8 (c = 0,76; cloroformo).

P.f.: 55 - 56 °C

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1704,1656, 1520, 1259 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,59 (1H, s, H-7); 6,58 (1H, s, H-10); 5,73 (1H, q, $J=6,8$ Hz, H-6); 4,29 (1H, m, H-11a); 4,19 (2H, s, $J=3,8$ Hz, $J=2,0$ Hz, H-3); 4,17 (2H, q, $J=7,0$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,16 (1H, dd, $J=15,9$ Hz, $J=3,8$ Hz, H-11ec); 2,87 (1H, dd, $J=15,9$ Hz, $J=12,1$ Hz, H-11ax); 1,47 (3H, d, $J=6,8$ Hz, CH₃); 1,33 (3H, t, $J=7,0$ Hz, CH₂-CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164,4 (C-4); 158,7 (C-1); 148,1 (C-8); 147,8 (C-9); 128,9 (C-6a); 123,2 (C-10a); 111,0 (C-10); 109,4 (C-7); 61,5 (O-CH₂-CH₃); 55,9 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 49,9 (C-3); 48,7 (C-11a); 47,0 (C-6); 33,7 (C-11); 21,1 (CH₃); 14,2 (CH₂-CH₃).

Análisis calculado para C₁₇H₂₂N₂O₄ : C, 64,13%; H, 6,97%; N, 8,80%.

Análisis encontrado: C, 63,87%; H, 7,20%; N, 8,65%.

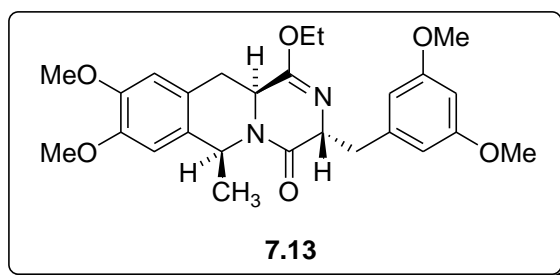
P.m.: 318,37 g/mol.

7.4.3. Síntesis de 9(S)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5H-isoquinolino[3,2-b]-3-benzazocin-7-onas por alquilación de 1-etoxi-6S-metil-3,6,11,11a-hexahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-4-onas (7.11 y7.12)

7.4.3.1. Alquilación de los iminoéteres 7.11 y 7.12:

A 160 mg (0,5 mmoles), del iminoéter **7.11** ó **7.12** en 8 mL de THF seco en atmósfera de argón y a -78°C se adicionan 65 μ L (0,6 mmoles) de DMI, seguido de 1,0 mL (0,6 mmoles) de BuLi 1,6 M en hexano. Se agita 10 minutos, y se añaden 138 mg (0,6 mmoles) de bromuro de 3,5-dimetoxibencilo. Al cabo de 15 minutos, se atempera la reacción a 0 °C y se deja a esta temperatura durante 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se lava tres veces con 10 mL de una disolución saturada de cloruro de amónico y una vez con 10 mL de agua. La fase orgánica se extrae con cloroformo, se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 1:9) obteniéndose rendimientos del 36 % para **7.13** y 45 % para **7.14**.

(3R,6S,11aS)-8,9-DIMETOXI-3-(3',5'-DIMETOXIBENCIL)-1-ETOXI-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA 7.13.



$[\alpha]_D^{25}$: +4,3 (c = 0,25; cloroformo).

P.f.: 62 °C.

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 1698, 1681, 1650, 1262 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,64 (1H, s, H-8); 6,62 (1H, s, H-5); 6,25 (2H, d, $J=2,2$ Hz, H-2', H-6'); 6,16 (1H, t, $J=2,2$ Hz, H-4'); 5,15 (1H, q, $J=6,5$ Hz, H-6); 4,58 (1H, td, $J=4,8$ Hz, $J=1,7$ Hz, H-3); 4,20 (2H, q, $J=7,1$ Hz, O- CH_2 - CH_3); 3,87 (3H, s, OCH_3); 3,86 (3H, s, OCH_3); 3,27 (1H, dd, $J=13,2$ Hz, $J=4,8$ Hz, CH_2Ar); 3,02 (1H, dd, $J=15,6$ Hz, $J=1,8$ Hz, H-11); 2,95 (1H, dd, $J=13,2$ Hz, $J=4,4$ Hz, CH_2Ar); 2,73 (1H, dd, $J=15,6$ Hz, $J=12,2$ Hz, H-11); 2,63 (1H, m, H-11a); 1,41 (3H, d, $J=6,5$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 169,9 (C-4); 160,7 (C-1); 160,3 (C-3', C-5'); 148,1 (C-8); 147,6 (C-9); 139,1 (C-1'); 130,1 (C-6a); 125,7 (C-10a); 111,1 (C-10); 109,1 (C-7); 107,7 (C-2', C-6'); 99,5 (C-4'); 62,0 (O- CH_2 - CH_3); 61,8 (C-3); 56,0 (OCH_3); 55,9 (OCH_3); 55,1 (2 x OCH_3); 52,9 (C-11a); 52,2 (C-6); 40,1 (CH_2Ar); 29,7 (C-11); 24,7 (CH_3); 14,2 (O- CH_2 - CH_3).

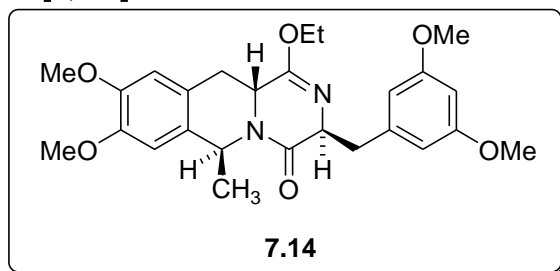
NOESY: Se observa correlación NOE entre H-11a y H-2', H-6' del bencilo en C-3 así como entre H-11a y H-6. Es de destacar adicionalmente el efecto de anisotropía que ejerce el bencilo en C-3 sobre el protón H-11a.

Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 66,65%; H, 6,88%; N, 5,98%.

Análisis encontrado: C, 66,49%; H, 6,75%; N, 5,80%.

P.m.: 468,54 g/mol.

(3S,6S,11aR)-8,9-DIMETOXI-3-(3,5-DIMETOXIBENCIL)-1-ETOXI-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDROPIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLIN-4-ONA 7.14.



$[\alpha]_D^{25}$: +80,3 (c = 0,54; cloroformo).

P.f.: 45-46 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1704, 1651, 1606, 1595, 1257 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,54 (1H, s, H-8); 6,52 (1H, s, H-5); 6,38 (2H, d, $J=2,3$ Hz, H-2', H-6'); 6,30 (1H, t, $J=2,8$ Hz, H-4'); 5,65 (1H, q, $J=6,8$ Hz, H-6); 4,45 (1H, m, H-3); 4,23 (2H, q, $J=7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 3,86 (1H, m, H-11a); 3,84 (3H, s, OCH₃); 3,82 (3H, s, OCH₃); 3,74 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,32 (1H, dd, $J=13,1$ Hz, $J=5,6$ Hz, CH₂Ar); 3,14 (1H, dd, $J=13,1$ Hz, $J=4,0$ Hz, CH₂Ar); 3,09 (1H, dd, $J=16,1$ Hz, $J=6,0$ Hz, H-11); 2,75 (1H, dd, $J=16,1$ Hz, $J=12,0$ Hz, H-11); 1,34 (3H, t, $J=7,1$ Hz, O-CH₂-CH₃); 1,18 (3H, d, $J=6,8$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,0 (C-4); 160,1 (C-3', C-5'); 158,1 (C-1); 147,9 (C-8); 147,7 (C-9); 139,4 (C-1'); 128,8 (C-6a); 123,0 (C-10a); 110,8 (C-10); 109,2 (C-7); 108,2 (C-2', C-6'); 98,8 (C-4'); 61,3 (O-CH₂-CH₃); 59,1 (C-3); 55,9 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 55,2 (2 x OCH₃); 48,3 (C-11a); 47,1 (C-6); 40,7 (CH₂Ar); 33,1 (C-11); 21,2 (CH₃); 14,3 (CH₃).

NOESY: Se observa correlación **NOE** entre 6-CH₃ y H-11a así como entre 6-CH₃ y H-2', H-6' del bencilo en C-3.

Análisis calculado para C₂₆H₃₂N₂O₆ : C, 66,65%; H, 6,88%; N, 5,98%.

Análisis encontrado: C, 66,51%; H, 6,64%; N, 6,13%.

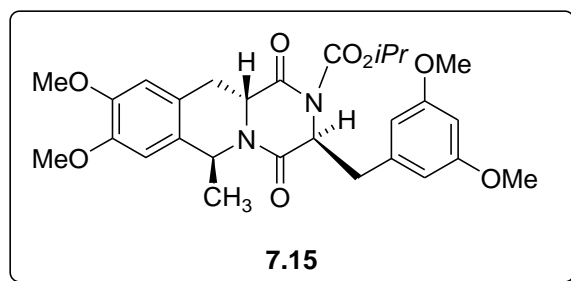
P.m.: 468,54 g/mol.

(3S,6S,11aR)-(+)-8,9-DIMETOXI-3-(3',5'-DIMETOXIBENCIL)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO-[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA 7.15.

0,6 mmoles del iminoéter **7.15** correspondiente y 1,2 g de ácido polifósforico, (PPA), se calienta a 110 °C durante una hora con agitación vigorosa. Se deja enfriar y se adicionan en 10 mL de agua, se neutraliza con bicarbonato sódico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava dos veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y tres veces con 15 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío obteniéndose un sólido amarillo claro que se acila directamente.

El sólido amarillo obtenido se disuelve en 10 mL de diclorometano seco, se adicionan 4,0 eq. de dimetilaminopiridina (DMAP), y bajo atmósfera inerte se adicionan a 0 °C, 4,0 eq. de trietilamina y posteriormente gota a gota 5,0 eq. de una solución de cloroformiato de isopropilo 1M en hexano. La mezcla de reacción se deja agitando 12 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se lava 3 veces con 15 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y una vez con agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El crudo **7.15** así

obtenido se cromatografía en columna “flash” empleando como eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 2:8.). Se obtiene un 62% (58 mg) de **7.15** con valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: +43,0 (c = 0,35; cloroformo).



P.f.: 81 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 2918, 1778, 1727, 1660, 1606, 1464 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,55 (1H, s, H-7); 6,35 (1H, s, H-10); 6,19 (2H, d, $J=2,2$ Hz, H-4'); 6,05 (2H, d, $J=2,2$ Hz, H-2', H-6'); 5,73 (1H, q, $J=7,0$ Hz, H-6); 5,22 (1H, sept, $J=6,3$ Hz, CH(CH₃)₂); 5,10 (1H, "t", $J=3,7$ Hz, H-3); 4,30 (1H, dd, $J=12,3$ Hz, $J=6,7$ Hz, H-11a); 3,90 (3H, s, OCH₃); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,82 (3H, s, OCH₃); 3,40 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=3,7$ Hz, CH₂Ar); 3,31 (1H, dd, $J=14,0$ Hz, $J=4,8$ Hz, CH₂Ar); 2,76 (1H, dd, $J=16,3$ Hz, $J=4,8$ Hz, H-11ec); 1,45 (3H, d, $J=7,0$ Hz, CH₃); 1,35 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 1,28 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH₃); 1,08 (1H, dd, $J=16,3$ Hz, $J=12,3$ Hz, H-11ax).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,2 (C-4); 162,8 (C-1); 161,0 (C-3', C-5'); 148,3 (C-8); 147,9 (C-9); 136,8 (C-1'); 127,8 (C-6a); 123,3 (C-10a); 110,8 (C-10); 108,9 (C-7); 107,8 (C-2', C-6'); 100,6 (C-4'); 72,4 59,6 (C-3); 56,0 (2 x OCH₃); 55,0 (2 x OCH₃); 52,3 (C-11a); 47,7 (C-6); 39,5 (CH₂Ar); 31,9 (C-11); 23,3 (CH₃); 21,8 (CH₃); 21,7 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₈H₃₄N₂O₈ : C, 63,87%; H, 6,51%; N, 5,32%.

Análisis encontrado: C, 63,72%; H, 6,34%; N, 5,18%.

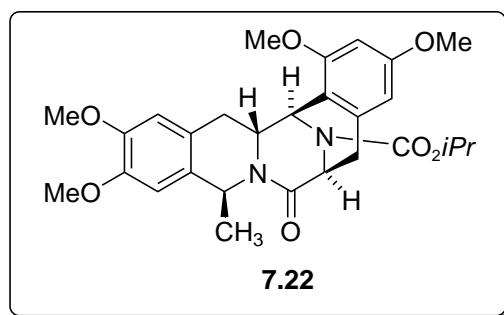
P.m.: 526,58 g/mol.

(6S,9S,14aR,15R)-9-METIL-1,3,11,12-TETRAMETOXI-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,14,14a,15-HEXAHIDRO-6,15-IMINO-5H-ISOQUINOLINO-[3,2-b]-3-BENZAZOCIN-7-ONA **7.22.**

A 0,1 mmoles del compuesto correspondiente *N*-acilado **7.15** disuelto en 3 mL de THF anhidro, en un baño de agua de hielo y bajo atmósfera de argón, se adicionan con agitación 0,32 mmoles (80 mg) de hidruro de triterbutóxido de aluminio y litio durante 15 minutos y se continua la agitación a 0°C durante una hora. Se detiene la reacción adicionando trocitos de hielo. Se lava tres veces con 10 mL de cloroformo, la fase

orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo consistente en una mezcla de diastereoisómeros se utiliza sin más tratamiento en la siguiente reacción.

El crudo se disuelve en 3 mL de ácido fórmico y se deja con agitación vigorosa a 70 °C durante una hora. Se concentra a vacío, se disuelve en diclorometano y se lava tres veces con 10 mL de una disolución de bicarbonato sódico 1N y una vez con 10 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 5:95) obteniéndose **7.22**.



$[\alpha]_D^{25}$: +53,3 ($c = 0,58$; cloroformo).

P.f.: 98 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl_3) ν , cm^{-1} : 2919, 1691, 1650, 1610, 1462, 1258 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,54 (6,59) (1H, s, H-13); 6,46 (1H, s, H-10); 6,35 (6,36) (1H, s, H-2); 6,27 (1H, s, H-4); 5,88 (5,76) (1H, d, $J = 4,5$ Hz, H-15); 5,58 (1H, m, H-9); 5,02 (5,10) (1H, d, $J = 7,2$ Hz, H-6); 4,96 (1H, sept, $J = 6,2$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,25 (1H, m, H-14a); 3,90 (3H, s, OCH_3); 3,85 (3H, s, OCH_3); 3,78 (3H, s, OCH_3); 3,17 (1H, m, H-5); 3,12 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, H-14ec); 2,29 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-14ax); 1,46 (3H, d, $J = 6,5$ Hz, CH_3); 1,26 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3); 1,24 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125,75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 168,5 (166,8) (C-7); 160,0 (157,6) (C-3); 153,9 (N-COO y C-1); 147,5 (C-12); 147,4 (C-11); 135,1 (C-4a); 127,9 (C-9a); 123,4 (C-13a); 113,3 (C-15a); 110,4 (C-13); 108,7 (109,1) (C-10); 104,1 (C-4); 96,5 (C-2); 69,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 55,9 (OCH_3); 55,8 (OCH_3); 55,4 (OCH_3); 55,3 (OCH_3); 52,9 (53,2) (C-14a); 52,8 (52,1) (C-6); 48,2 (48,3) (C-9); 45,6 (C-15); 31,6 (C-5); 30,8 (C-14); 22,6 (CH_3); 22,3 (CH_3); 22,0 (CH_3).

Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 66,14%; H, 7,27%; N, 5,32%.

Análisis encontrado: C, 66,02%; H, 7,11%; N, 5,15%.

P.m.: 526,62 g/mol.

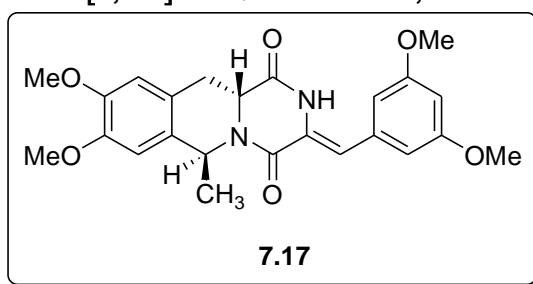
7.4.4 Síntesis de 9(S)-metil-6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5H-isoquinolino[3,2-b]-3-benzazocin-7-onas por condensación de 2-acetil-6S-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolin-4-onas (7.9 y 7.10) con benzaldehidos.

7.4.4.1. Reacciones de condensación de 7.9 y 7.10 con 3,5-dimetoxi-benzaldehido.

A una disolución de 120 mg (0,36 mmoles) del compuesto *trans*-7.10 y 66 mg (0,4 mmoles) de 3,5-dimetoxibenzaldehido en 4 mL de THF seco, a 0 °C y bajo atmósfera de argón se adicionan 15,8 µL de *tert*-butóxido potásico 1M en THF. La reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfría sobre agua de hielo, se neutraliza con unas gotas de ácido acético glacial, se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo, 2:8), logrando rendimientos del 52 % de *trans*-7.17, y con valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: +231,0 (c = 0,26; cloroformo).

Al aplicar el mismo procedimiento para la condensación de 105 mg (0,32 mmoles) de *cis*-7.9, se obtiene un 43% de una mezcla del isómero *cis*-7.16 esperado y su diastereoisómero *trans*-7.17 en proporción 3/2. Esta mezcla se redujo sin purificación previa en el siguiente paso.

(6S,11aR)-8,9-DIMETOXI-3-(3',5'-DIMETOXIBENCILIDEN)-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (7.17).



$[\alpha]_D^{25}$: +231,0 (c = 0,26; cloroformo).

P.f.: 75-77 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 1697, 1632, 1591 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,15 (1H, s, NH); 7,01 (1H, s, H-1'); 6,63 (1H, s, H-7); 6,60 (1H, s, H-10); 6,46 (2H, d, *J*=2,0 Hz, H-2'', H-6''); 6,43 (1H, d, *J*=2,0 Hz, H-4''); 5,84 (1H, q, *J*=6,8 Hz, H-6); 4,50 (1H, dd, *J*=12,2 Hz, *J*=4,0 Hz, H-11a); 3,88 (3H, s,

OCH₃); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,81 (6H, s, 2 x OCH₃); 3,32 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-11ec); 3,05 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,2$ Hz, H-11ax); 1,55 (3H, d, $J = 6,8$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 164,7 (C-1); 161,5 (C-3'', C-5''); 155,9 (C-4); 148,3 (C-9); 148,0 (C-8); 134,9 (C-1''); 128,5 (C-6a); 125,6 (C-3); 122,8 (C-10a); 116,0 (C-1'); 110,9 (C-10); 109,2 (C-7); 106,2 (C-2'', C-6''); 100,2 (C-4''); 56,0 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 55,4 (2 x OCH₃); 52,4 (C-11a); 48,8 (C-6); 34,2 (C-11); 21,2 (CH₃).

NOESY: Se observa correlación NOE entre las señales 1,55 (CH₃-6) y 4,50 (H-11a) y las señales 8,15 (NH) y 6,46 (H-2'', H-6'').

Análisis calculado para C₂₄H₂₆N₂O₆ : C, 65,74%; H, 5,98%; N, 6,39%.

Análisis encontrado: C, 65,52%; H, 5,73%; N, 6,14%.

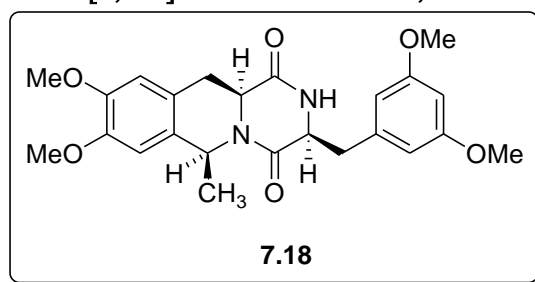
P.m.: 438,18 g/mol.

7.4.4.2. Reducción de los bencilidenderivados 7.16 y 7.17.

A 61 mg (139 mmoles) de la mezcla de bencilidenderivados *cis*-7.16 y *trans*-7.17 disuelto en 5 mL de metanol seco, se adicionan 6,1 mg del catalizador C/Pd al 10%. La mezcla se agita en atmósfera de H₂ durante 16 horas a 43 psi. Se filtra a vacío sobre una capa de celita y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se cristaliza en éter etílico/hexano 1:1, obteniéndose *cis*-7.18 y *trans*-7.19 en proporción 1:1, el crudo se emplea sin más purificación para la siguiente reacción.

Al aplicar el anterior procedimiento de hidrogenación catalítica a 77,7 mg (164 mmoles) del bencilidenderivado *trans*-7.17 se obtiene el bencilidenderivado 7.19 con un rendimiento del 90 %.

(3*S*,6*S*,11*aS*)-8,9-DIMETOXI -3-(3',5'-DIMETOXIBENCIL)-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2*H*-PIRAZINO[1,2-*b*]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA, (7.18).



$[\alpha]_D^{25}$: -63,6 (c = 0,30; cloroformo).

P.f.: 85-86 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν, cm⁻¹ : 1692, 1628, 1592, 1457, 1255 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,76 (1H, s, H-7); 6,74 (1H, s, H-10); 6,36 (3H, m, H-2', H-4', H-6''); 6,00 (1H, s, NH); 5,37 (1H, q, $J = 6,6$ Hz, H-6); 4,38 (1H, m, H-3); 4,17

(1H, dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11a); 3,27 (1H, m, CH₃Ar); 3,05 (1H, m, CH₃Ar); 2,82 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 3,7$ Hz, H-11ec); 1,72 (1H, dd, $J = 16,0$ Hz, $J = 12,5$ Hz, H-11ax); 1,38 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, CH₃).

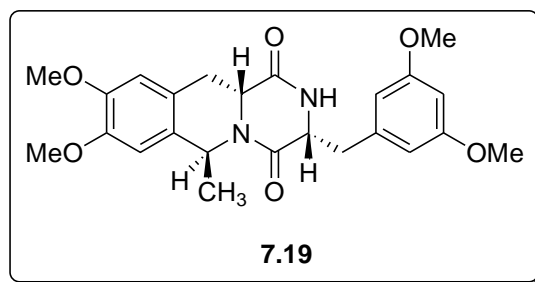
¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 168,8 (C-4); 166,9 (C-1); 161,4 (C-3', C-5'); 148,3 (C-8); 148,1 (C-9); 138,1 (C-1'); 130,0 (C-6a); 124,9 (C-10a); 111,1 (C-10); 109,4 (C-7); 107,1 (C-2', C-6'); 99,1 (C-4'); 56,1 (C-3); 56,0 (OCH₃); 55,9 (OCH₃); 55,3 (2 x OCH₃); 54,7 (C-11a); 52,4 (C-6); 29,6 (C-11); 24,4 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₄H₂₈N₂O₆ : C, 65,44%; H, 6,41%; N, 6,36%.

Análisis encontrado: C, 65,12%; H, 6,22%; N, 6,08%.

P.m.: 440,19 g/mol.

(3R,6S,11aR)-8,9-DIMETOXI -3-(3',5'-DIMETOXIBENCIL)-6-METIL-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA, (7.19).



$[\alpha]_D^{25}$: +90,3 (c = 0,58; cloroformo).

P.f.: 78 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹ : 1681, 1596, 1462 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,57 (1H, s, H-7); 6,53 (1H, sa, NH); 6,44 (1H, s, H-10); 6,39 (2H, d, $J = 2,3$ Hz, H-2', H-6'); 6,26 (1H, t, $J = 2,3$ Hz, H-4'); 5,72 (1H, q, $J = 2,0$ Hz, H-6); 4,38 (1H, m, H-3); 4,21 (1H, dd, $J = 12,5$ Hz, $J = 4$, Hz, H-11a); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,84 (3H, s, OCH₃); 3,78 (3H, s, OCH₃); 3,56 (3H, s, OCH₃); 3,23 (1H, m, CH₂Ar); 3,10 (1H, m, CH₂Ar); 2,96 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 4,0$ Hz, H-11ec); 1,78 (1H, dd, $J = 16,2$ Hz, $J = 12,5$ Hz, H-11ax); 1,40 (3H, d, $J = 7,0$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,4 (C-4); 162,8 (C-1); 161,1 (C-3', C-5'); 148,0 (C-8); 147,9 (C-9); 137,1 (C-1'); 128,1 (C-6a); 123,3 (C-10a); 110,9 (C-10); 109,1 (C-7); 107,6 (C-2', C-6'); 99,8 (C-4'); 56,4 (C-3); 55,9 (OCH₃); 55,5 (OCH₃); 55,0 (2 x OCH₃); 51,1 (C-11a); 48,0 (C-6); 41,3 (CH₂Ar); 32,9 (C-11); 21,0 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₄H₂₈N₂O₆ : C, 65,44%; H, 6,41%; N, 6,36%.

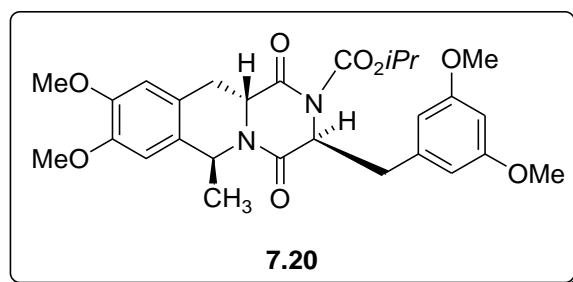
Análisis encontrado: C, 65,09%; H, 6,16%; N, 6,20%.

P.m.: 440,19 g/mol.

7.4.4.3. N-acilación de 7.18 y 7.19.

A 93 mg (0,21 mmoles) de una mezcla de **7.18** y **7.19** (obtenidos por hidrogenación catalítica) disueltos en 5 mL de diclorometano seco, se adicionan 4,0 eq. (0,84 mmoles, 103 mg) de DMAP, y bajo atmósfera inerte se adicionan a 0 °C, 4,0 eq. (0,84 mmoles, 121 µL) de trietilamina y gota a gota 5,0 eq. (1,05 mmoles, 119 µL) de una solución de cloroformato de isopropilo 1M en hexano. Se deja agitando 16 horas a temperatura ambiente, se lava 3 veces con 10 mL de una disolución saturada de cloruro amónico y una vez con agua. La fase orgánica se deseca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/éter de petróleo 2:8), obteniéndose 22 % (24 mg) de **7.20** con valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: +80,0 (c = 0,42; cloroformo) y 15 % (17 mg) de **7.15**, con valor de rotación óptica, $[\alpha]_D^{25}$: +38,1 (c = 0,26; cloroformo)

(3S,6S,11aS)-(+)-2-ISOPROPILOXICARBONIL-3-(3',5'-DIMETOXI)BENCIL-6-METIL-8,9-DIMETOXI-3,6,11,11a-TETRAHIDRO-2H-PIRAZINO[1,2-b]ISOQUINOLINA-1,4-DIONA (7.20)



P.f.: 54-55 °C.

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 2910, 1730, 1715, 1649, 1452 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,45 (1H, s, H-7); 6,43 (1H, s, H-10); 6,27 (6,25) (1H, d, $J=2,2$ Hz, H-4'); 6,21 (2H, d, $J=2,2$ Hz, H-2', H-6'); 5,42 (1H, q, $J=6,6$ Hz, H-6); 5,09 (1H, sept, $J=6,2$ Hz, CH(CH₃)₂); 4,98 (1H, "t", $J=4,1$ Hz, H-3); 3,76 (3H, s, OCH₃); 3,74 (3H, s, OCH₃); 3,66 (3H, s, OCH₃); 3,34 (1H, dd, $J=11,0$ Hz, $J=4,9$ Hz, H-11a); 3,28 (1H, dd, $J=13,9$ Hz, $J=3,9$ Hz, CH₂Ar); 3,18 (1H, dd, $J=13,9$ Hz, $J=4,5$ Hz, CH₂Ar); 3,06 (1H, dd, $J=14,3$ Hz, $J=5,0$ Hz, H-11); 2,87 (1H, dd, $J=14,3$ Hz, $J=11,0$ Hz, H-11); 1,32 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH₃); 1,26 (3H, d, $J=6,6$ Hz, CH₃); 1,18 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH₃).

¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167,7 (C-4); 164,2 (C-1); 160,7 (C-3', C-5'); 148,0 (C-8); 147,9 (C-9); 136,1 (C-1'); 128,0 (C-6a); 122,4 (C-10a); 110,6 (C-10); 108,9 (C-7); 108,7 (C-2', C-6'); 99,7 (C-4'); 72,2 (CH(CH₃)₂); 59,3 (C-3); 55,9 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 55,3 (2 x OCH₃); 52,1 (C-11a); 49,0 (C-6); 39,6 (CH₂Ar); 34,0 (C-11); 22,6 (CH₃); 21,7 (CH₃); 21,0 (CH₃).

Análisis calculado para C₂₈H₃₄N₂O₈ : C, 63,87%; H, 6,51%; N, 5,32%.

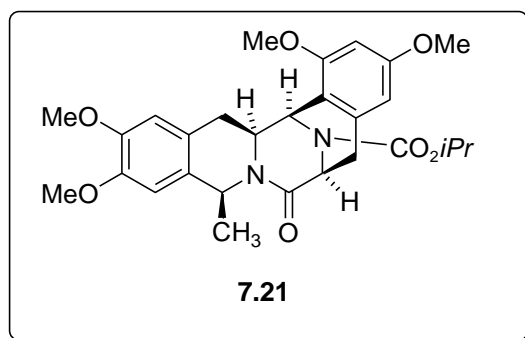
Análisis encontrado: C, 63,68%; H, 6,40%; N, 5,21%.

P.m.: 526,58 g/mol.

(6S,9S,14aS,15R)-1,3,11,12-TETRAMETOXI-9-METIL-16-ISOPROPOXICARBONIL-6,7,9,14,14a,15-HEXAHIDRO-6,15-IMINO-5H-ISOQUINOLINO-[3,2-b]-3-BENZAZOCIN-7-ONA (7.21).

A 0,1 mmoles del compuesto correspondiente *N*-acilado **7.21** disuelto en 3 mL de THF anhidro, en un baño de agua de hielo y bajo atmósfera de argón, se adicionan con agitación 0,32 mmoles (80 mg) de hidruro de triterbutóxido de aluminio y litio durante 15 minutos y se continua la agitación a 0°C durante una hora. Se detiene la reacción adicionando trocitos de hielo y se lava tres veces con 10 mL de cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. El crudo se utiliza sin más tratamiento para la siguiente reacción.

El crudo se disuelve en 3 mL de ácido fórmico y se deja con agitación vigorosa a 70 °C durante una hora. Se concentra a vacío, se disuelve en diclorometano y se lava tres veces con 10 mL de una disolución de bicarbonato sódico 1N y una vez con 10 mL de agua. El extracto orgánico se deseca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se cromatografía en columna "flash" (acetato de etilo/hexano 5:95) obteniéndose **7.21** con rendimientos cuantitativos.



$[\alpha]_D^{25}$: +68,6 (c = 0,42; cloroformo).

P.f.: 46-48 °C (éter etílico).

IR (NaCl, film en CHCl₃) ν , cm⁻¹: 2918, 1727, 1660, 1606, 1464, 1260 cm⁻¹.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,66 (6,63) (1H, s, H-13); 6,56 (1H, s, H-10); 6,36 (6,38) (1H, d, *J* = 1,9 Hz, H-2); 6,26 (6,30) (1H, d, *J* = 1,9 Hz, H-4); 5,60 (1H, q, *J* = 6,8 Hz, H-9); 5,55 (5,42) (1H, s, H-15); 5,05 (1H, m, H-6); 4,96 (1H, sept, *J* = 6,3 Hz, CH(CH₃)₂); 3,87 (3H, s, OCH₃); 3,86 (3H, s, OCH₃); 3,81 (3H, s, OCH₃); 3,80 (3H, s, OCH₃); 3,80 (1H, m, H-14a); 3,15 (2H, m, H-5); 3,06 (2H, m, H-14); 1,28 (3H, d, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 1,26 (3H, d, *J* = 6,3 Hz, CH₃); 1,18 (3H, d, *J* = 6,8 Hz, CH₃).

¹³C-RMN (125,75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166,8 (167,0) (C-7); 159,5 (159,6) (C-3); 156,4 (156,1) (C-1); 153,9 (153,5) (N-COO); 147,4 (147,5) (C-12); 147,3 (147,2) (C-11); 134,3 (134,9) (C-4a); 129,3 (129,5) (C-9a); 125,1 (124,9) (C-13a); 115,3 (115,1) (C-15a); 111,1 (111,0) (C-13); 109,1 (109,2) (C-10); 103,8 (103,9) (C-4); 96,8 (96,9) (C-2); 69,4 (69,3) (CH(CH₃)₂); 55,8 (OCH₃); 55,7 (OCH₃); 55,4 (OCH₃); 55,3 (OCH₃); 54,4 (54,6) (C-6); 52,7 (51,8) (C-14a); 48,3 (48,2) (C-9); 33,6 (C-14); 31,9 (C-5); 22,1 (CH₃); 22,0 (CH₃); 20,9 (CH₃).

Asignación corroborada con HMBC y HMQC.

Análisis calculado para C₂₉H₃₈N₂O₇: C, 66,14%; H, 7,27%; N, 5,32%.

Análisis encontrado: C, 65,97%; H, 7,05%; N, 5,21%.

P.m.: 526,62 g/mol.

Capítulo 8

Resultados de actividad biológica

Capítulo 8

Resultados de actividad biológica

Ensayo de actividad citotóxica.

Método.

Los ensayos de actividad citotóxica se realizaron en la empresa Pharma Mar S.A. De los productos analizados se ensayaron concentraciones que van desde 10 mg/mL hasta 0,026 mg/mL. A concentraciones mayores de 10 mg/mL no se ha determinado la GI₅₀ (concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento), lo que se refleja en el correspondiente ensayo con n.d. Como referencia se ha utilizado la trabectedina (ET-743).

Para los ensayos se utilizaron tres tipos de células tumorales suministradas por American Type Culture Collection (ATCC).

A-549, carcinoma de pulmón humano	ATCC#CCL-185
HT-29, adenocarcinoma colorectal humano	ATCC#HTB-38
MDA-MB 231, adenocarcinoma de mama humano	ATCC#HTB-26

Todas las líneas celulares se mantuvieron en un medio de cultivo DMEM suplementado con 10% FBS y 100 unidades/mL de penicilina y estreptomina a 37 °C y 5% CO₂.

La determinación de la actividad citotóxica de los compuestos se realizó según el siguiente protocolo. Las células se colocaron en placas de microtitulación que contienen 96 pocillos cada una, con una densidad de 5x10³/pocillo y se incubaron durante 24 horas. Después se trataron las células del pocillo de control sólo con el vehículo. Las demás células se trataron con los compuestos a estudiar a las diferentes concentraciones indicadas. Una placa de cada una de las diferentes líneas celulares se fijó y se tiñó para usarla como referencia Tz (véase más adelante), mientras que las células tratadas se incubaron durante 48 horas y a continuación se cuantificó su potencial citotóxico por el método de la sulforodamina B (SRB) para la tinción de proteínas.¹⁴¹ Las células se lavaron dos veces con un buffer de fosfatos (PBS), se fijaron por tratamiento con una solución de glutaraldehído al 1% durante 15 minutos, se aclararon dos veces más con PBS y se tiñeron por tratamiento con una solución SRB al 0,4% durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se lavaron varias

¹⁴¹ Papazisis, K. T.; Geromichalos, G. D.; Dimitriadis K. A.; Kortsaris A. H. *J. Immunol. Methods* **1997**, *208*, 151-158.

veces con solución de ácido acético al 1% y se secaron al aire. Se extrajo la sulforodamina B con una solución básica de trizma (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol; tris(hidroximetil)metanoamina) 10mM y se midió la absorbancia a 490 nm. La supervivencia de las células se expresó como porcentaje del crecimiento de las células de control.

Curvas dosis-respuesta y algoritmos del NCI (National Cancer Institute).¹⁴²

Las curvas dosis-respuesta se realizaron utilizando los algoritmos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos:

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

Si $T_z \leq T \leq C$ tenemos el valor de inhibición de crecimiento (GI, "Growth inhibition").

$$GI: 100 * [(T - T_z) / (C - T_z)]$$

Si $T < T_z$ se tiene la muerte celular neta ("net cell killing")

$$Net\ cell\ killing: 100 * [(T - T_z) / T_z]$$

Una vez generada la curva, se calcularon los valores de interpolación GI_{50} , TGI y LC_{50} .

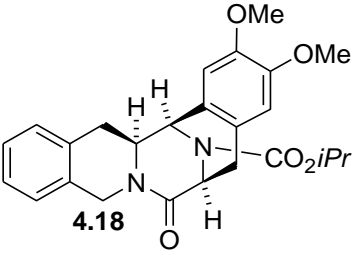
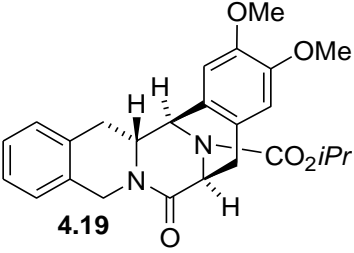
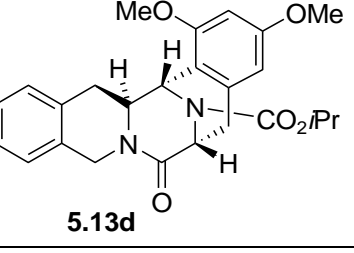
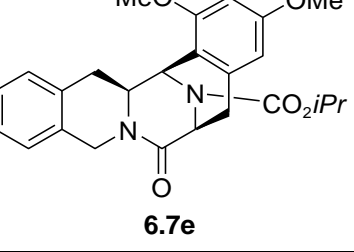
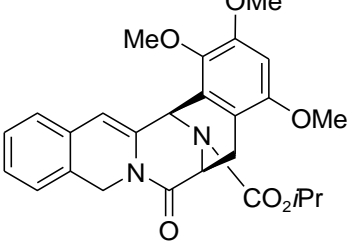
GI_{50} : Concentración que produce el 50% de inhibición de crecimiento.

TGI: Concentración que produce la inhibición total del crecimiento.

LC_{50} : Concentración que produce el 50% de la muerte celular plena.

Según se refleja en la tabla 8.1 de evaluación biológica, ninguno de los compuestos ensayados presenta actividad significativa, hecho que en parte se puede deber a la inadecuada sustitución del nitrógeno en posición 16, a la escasa sustitución de los anillos aromáticos, y a la carencia de grupo saliente en posición 7, que favorezca la alquilación del ADN.

¹⁴² 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.

Citotoxicidad <i>in vitro</i> (Molar)				
COMPUESTO		Mama	Pulmón	Colon
		MDA-MB-231	A549	HT29
ET-743	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	5,51x10 ⁻⁸ 5,78x10 ⁻⁸ 6,43x10 ⁻⁸	1,25x10 ⁻⁷ 1,31x10 ⁻⁷ 1,71x10 ⁻⁷	6,17x10 ⁻⁸ 6,30x10 ⁻⁸ n.d.
 4.18	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.
 4.19	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.
 5.13d	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.
 6.7e	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.
 6.8g	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.

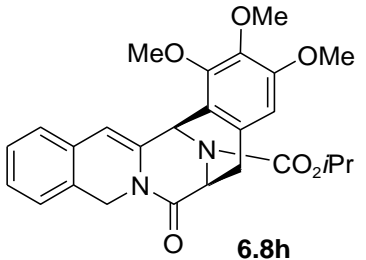
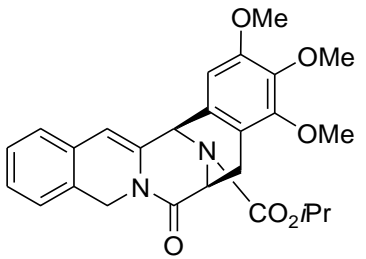
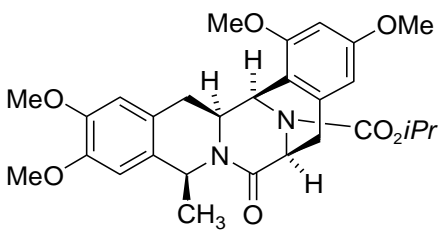
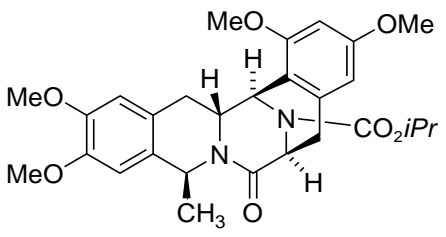
 <p>6.8h</p>	<p>GI₅₀ TGI LC₅₀</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>
 <p>6.8i</p>	<p>GI₅₀ TGI LC₅₀</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>
 <p>7.21</p>	<p>GI₅₀ TGI LC₅₀</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>
 <p>7.22</p>	<p>GI₅₀ TGI LC₅₀</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>	<p>n.d. n.d. n.d.</p>

Tabla 8.1

Métodos y materiales utilizados en la realización de la parte experimental.

Métodos y materiales utilizados en la realización de la parte experimental.

Las reacciones sensibles al aire se realizaron en matraces secos bajo atmósfera de argón. Los reactivos y disolventes se transfirieron usando jeringuillas o cánulas a través de septum de caucho.

El tetrahidrofurano fue destilado sobre Na-benzofenona y el diclorometano sobre CaH_2 . En todos los otros casos se emplearon disolventes comerciales de grado de reactivo sin purificación.

Los reactivos fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa.

Las reacciones a $-10\text{ }^\circ\text{C}/-30\text{ }^\circ\text{C}$ se realizaron usando baños de acetona/hielo seco.

Las cromatografías analíticas en capa fina se realizaron sobre placas preformadas de gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck y 60/15 μm (SDS). El revelado de las mismas se realizó con luz UV (254 nm o 316 nm).

La purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía en columna de media presión ("flash") utilizando gel de sílice 60 (40-63 μm , Merck y SDS) (230-400 ASTM mesh) y como eluyente el indicado en cada caso.

El equipo de ultrasonido empleado fue un Bransonic[®], modelo MT-3510, con capacidad de 5,5 L y transductores ultra-sónicos de 42 kHz.

Cromatografía líquida de alta Presión (HPLC): se realizó con un cromatógrafo en fase normal Constametric[®] 4100 de Thermo Separation Products provisto de cuatro bombas, diodo array, detector UV-Visible y polarímetro en red y equipado con una columna de carbamato de celulosa de dimensiones 250 mm x 4,6 mm (Chiracel-OD, Daicel Chemical Industries Ltd. Tokio, Japón).

Para la hidrogenación catalítica se empleó una bomba Parr 3920, con presión de 35 y 60 psi.

En las mezclas de diastereoisómeros inseparables, los datos espectroscópicos se listan de mezclas enriquecidas en uno u otro isómero.

Los puntos de fusión se midieron en un tubo capilar abierto, en un aparato Gallenkamp, o en un microscopio "Reichert" modelo 723 con platina calentadora tipo Kofler, y están sin corregir.

Los espectros IR se realizaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 1000 FT-IR.

La rotación óptica ($[\alpha]_D^{25}$) se midió a 25 °C en un polarímetro "Perkin Elmer" modelo 241 con lámpara de sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C fueron realizados a 250 y 500 MHz en los siguientes espectrómetros: Bruker AV-250 (^1H , 250 MHz; ^{13}C , 62.8 MHz); Bruker AV 500 (^1H , 500 MHz; ^{13}C , 125.79 MHz). Se usaron CDCl_3 y C_6D_6 como disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos (δ) están referidos a las señales del disolvente deuterado y se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). Las multiplicidades de los espectros de ^1H son indicadas como s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), hep (septuplete), m (multiplete) y dd (doblete de doblete). La presencia de asteriscos (*) indican señales de asignación intercambiable. Para la interpretación de los espectros se aplicaron las siguientes experiencias: ^1H y ^{13}C , COSY 45 (correlaciones ^1H - ^1H homonuclear 45°), DEPT, HMQC Y HMBC (correlaciones entre ^1H - ^{13}C heteronuclear), NOESY y NOE (se empleó el método de irradiación selectiva).

Los análisis elementales se realizaron con un analizador C, H, N Perkin-Elmer 2400C y Leco CHNS 932 en el laboratorio del Servicio de Microanálisis de CAI de la UCM.

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

Síntesis de (4S)-1-alkuil-(arilalkuil)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dionas

1. En los estudios realizados sobre la reactividad del azaenolato de (4S)-2-fenil-4-metil-2,4-dihidro-1H-pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-diona frente a alquilaciones con derivados halogenados se observa una gran diastereoselectividad hacia la formación de los 1,4-*cis* derivados. Ello contrasta con la formación de los diastereoisómeros 1,4-*trans* observada en los mismos triciclos cuando son portadores de metilo, arilmetilo o hidrógeno en posición 2. Este resultado atípico se puede atribuir al mayor carácter ácido de los protones C-1 de los 2-fenil-derivados que propiciarían el equilibrio termodinámico del 1,4-*trans*-diastereoisómero inicialmente formado hacia el isómero 1,4-*cis*, más estable.

Síntesis de análogos de Saframincinas.

2. Podemos concluir que los 3,11a-*cis*-derivados, (3S,11aS)-3-arilmetil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-diona (**4.10**) se pueden obtener con gran pureza enantio- y diastereoisomérica por C,N-dialquilación de O,O-dietil-(3S)-3-arilmetilpiperazina-2,5-dionas bis-lactimas (**4.5**).
3. Complementariamente, los 3,11a-*trans*-derivados, (3R,11aS)-3-arilmetil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-diona (**5.11**) se obtienen con muy buen exceso diastereo- y enantereoisomérico por alquilación de (11aS)-1-etoxi-3,6,11,11a-tetrahidropirazino[1,2-b]isoquinolin-4-ona (**5.9**).
4. La condensación de la (11aS)-N-acetil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-diona (**6.1**) con aldehídos aromáticos y posterior hidrogenación catalítica conduce a 3,11a-*cis*-3-arilmetil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-dionas (**6.4**) exclusivamente. Desgraciadamente, durante el proceso de condensación inicial, se produce la epimerización parcial del estereocentro 11a.
5. Tanto las (3S,11aS)- (*cis*)- (**4.12**) como las (3S,11aR)- y (3R,11aS)- (*trans*)- (**4.13** y **5.12**) N-acil-3,6,11,11a-tetrahidro-2H-pirazino[1,2-b]isoquinolina-1,4-dionas ciclan fácilmente a través de cationes de aciliminio hacia las correspondientes

(6S,14aS,15S)- (**4.18**) y (**6.7e**) ó (6S,14aR,15S)- y (6R,14aS,15R)- (**4.19** y **5.13**) 6,7,9,14,14a,15-hexahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas, siempre y cuando el anillo aromático 3-arilmetilo esté suficientemente activado con sustituyentes donadores de electrones. En muchos casos, dependiendo de la sustitución del anillo aromático que interviene en la ciclación, se obtienen los pentaciclos 14,14a deshidrogenados, las 6,7,9,15-tetrahidro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]-3-benzazocin-7-onas **6.8g-h**. Cuando el anillo aromático 3-arilmetilo carece de donadores de electrones, se obtienen preferentemente las 3-bencil-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-onas **4.15** y **4.16**.

6. Se pueden obtener los dos posibles diastereoisómeros (6S,11aS)- y (6S,11aR)- 6-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-diona (**7.7** y **7.8**), con gran pureza enantiomérica, según se realice la ciclación del péptido **7.6** en medio ácido (**7.7**), o se someta a pirolisis (**7.8**). En este último caso se produce la epimerización total del centro estereogénico 11a.
7. De los resultados obtenidos hasta ahora se puede concluir que el comportamiento estereoquímico de la 6*S*-metil-3,6,11,11a-tetrahidro-2*H*-pirazino[1,2-*b*]isoquinolina-1,4-dionas **7.7** y **7.8** es análogo al de los derivados sin dicho estereocentro en posición 6.
8. La presencia del estereocentro en C-6 permite estudiar la tendencia a la epimerización del centro estereogénico C-11a. Se observa una gran estabilidad del centro estereogénico en los *trans*-derivados **7.8**, **7.10** y **7.12**. Los *cis*-derivados **7.7**, **7.9** y **7.11** en cambio, tienden a transformarse parcialmente en sus 6,11a-*trans*-diastereoisómeros más estables, lo que exige un mayor control de las condiciones experimentales.

SUMMARY

**PIPERAZINE-2,5-DIONE DERIVATIVES
AS SYNTHONS FOR THE PREPARATION OF
COMPOUNDS APPLIED TO ANTITUMOR THERAPY.**

Summary

PIPERAZINE-2,5-DIONE DERIVATIVES AS SYNTHONS FOR THE PREPARATION OF COMPOUNDS APPLIED TO ANTITUMOR THERAPY.

Piperazine-2,5-diones are not only privileged scaffolds which are used as effective and powerful tools in the discovery of novel biological active molecules because of their attractive properties as small, rigid and stable heterocycles that can mimic the main conformations of peptides without having their deficiencies, they are also very useful tools in the synthesis of alkaloids, as well as in asymmetric synthesis. In this scope the purpose of this thesis is to study mainly new routes towards the pentacyclic system of the saframycin family, and on the other hand, to obtain simplified derivatives of ardeemin, an alkaloid with reversal effects on MDR cancer cell lines.

In the scope concerning simplified ardeemin analogs, the alkylation studies realized with halogenated derivatives over the azaenolates of (4*S*)-2-phenyl-4-methyl-2,4-dihydro-1*H*-pyrazino[2,1-*b*]quinazoline-3,6-dione showed that there is a great stereoselectivity toward the 1,4-*cis* isomers. This is in contrast with the observed 1,4-*trans* diastereoisomer formation, when the same tricyclic system wears a hydrogen, a methyl, or a benzyl group at position 2. This atypical behavior can be attributed to the major acidic character of the C-1 protons in the 2-phenyl derivatives that propitiates the thermodynamic balance from the originally formed 1,4-*trans*-diastereoisomer toward the more stable 1,4-*cis*-isomer.

The most representative example of the family of tetrahydroisoquinoline alkaloids, to whom saframycins, renieramycins and ecteinascidins belong, is trabectedin (Et-743), the probably most useful anticancer agent found to date in a marine source. Trabectedin is used for the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcomas and relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. It is the first of a new class of DNA-binding agents with a complex, transcription-targeted mechanism of action. It should also be noted that simpler semisynthetic structural relatives of Et-743, like phtalascidin and zalypsis, display

an antitumor profile and activity comparable to Et-743, and that some structural modifications on the original pentacyclic core of saframycins, like is the case of cribrostatin 4 or 3-*epi*-renieramycin G, lead to active products. This background supports the importance to seek for new synthetic routes, which not only allow the synthesis of simpler analogs bearing the pentacyclic core of saframycins, but also allows studying the achievement of pentacyclic stereoisomers.

Retrosynthetic analysis of the 6,15-iminoisoquinolino[3,2-*b*]3-benzazozine pentacyclic framework shows, that it could be derived from 3-arylmethyl-1-hydroxy-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinolin-4-one via an intramolecular Pictet-Spengler cyclization, which in turn may be accessed by regioselective reduction of the 1-carbonyl group of 3-arylmethyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones.

The primary objective of this memory is to study new different routes of asymmetric synthesis for the 6,15-iminoisoquinolino[3,2-*b*]3-benzazozine pentacycle, using as key intermediates the 3-arylmethyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones, which in turn may be obtained starting from the adequate tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinoline-1,4-dione, or its 6-methyl-derivative (scheme 3.23). Accordingly, the most part of this memory is dedicated to study the synthesis and the stereo chemical behavior of (11*aS*)-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones, as well as of the (6*S*,11*aS*)- and (6*S*,11*aR*)- 6-methyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-dione diastereoisomers, in C-3 alkylation and C-3 condensation, and in the subsequent cyclization to the pentacyclic core (scheme 3.24). The synthesis of the 3-alkylated tricyclic frames was approached by different routes.

In the first procedure, the synthesis of the corresponding 3-benzyl derivatives of (11*aS*)-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones starts with the dialkylation of the iminoether of (3*S*)-benzylpiperazine-2,5-diones with an *o*-xylylene dibromide (Schöllkopf procedure followed by a Finkelstein reaction), to give with good diastereoselectivity (9/1) the corresponding tricyclic 3,11*a-cis* isomers, instead of the commonly expected *trans* compounds. The products obtained showed high enantiomeric excess, and are the suitable building blocks to synthesize the pentacyclic core with an analog stereochemistry to saframycins.

The second procedure was directed towards the achievement of the tricyclic 3,11*a-trans* isomers, employing the Schöllkopf alkylation of the corresponding 1-ethoxy-3,6,11,11a-tetrahydropyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-ones. The products obtained showed also a good enantiomeric excess and very high diastereoselectivity.

The essays dealing with the condensation of (11a*S*)-*N*-acetyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones with aromatic aldehydes, followed by catalytic hydrogenation, conducted exclusively to the expected 3,11a-*cis*-3-arylmethyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones. Unfortunately, partial epimerization of the C-11a stereo center was observed during the initial condensation procedure in basic media.

The (6*S*,11a*S*)- and (6*S*,11a*R*)- diastereoisomers of 6-methyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones are easily obtained by varying the cyclization conditions of the precursor peptide, methyl (1*S*,3*S*)- 2-(*N*-*boc*-glycyl)-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylate. In acid media, at room temperature, the expected (6*S*, 11a*S*)-derivate was obtained, pyrolysis conducted to the epimeric (6*S*, 11a*R*)-isomer, in both cases with high enantiomeric excess. Both diastereoisomers were considered for the above described alkylation and condensation processes with analog results. The presence of the new 6-methyl stereo center allows following the propensity to epimerization of the C-11a center. It was observed mayor stability for the 6,11a-*trans* isomers before epimerization than for the 6,11a-*cis* isomers, which tended to transform partially into the more stable *trans*-isomers.

In the final achievement of the pentacyclic core, both, the 3,11a-*cis* as well as the 3,11a-*trans* stereoisomers of *N*-acyl-3-arylmethyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones synthesized, cyclized easily through their acyliminium cations to the corresponding 6,7,9,14,14a,15-hexahydro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]3-benzazolin-7-ones, provided that the 3-arylmethyl aromatic ring was adequately activated with electron donor substituents. In many cases, probably depending on the substitution type of the aromatic ring that participates in the cyclization, the 14,14a-dehydrogenated pentacycles, the 6,7,9,15-tetrahydro-6,15-imino-5*H*-isoquinolino[3,2-*b*]3-benzazolin-7-ones, were obtained. On the other hand, in the absence of electron donors, the aromatic ring didn't undergo Pictet-Spengler cyclization, and gave different dehydrogenated compounds, mainly 3-benzyl-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrazino[1,2-*b*]isoquinolin-4-one.

In summary new and efficient strategies have been developed for the construction of the pentacyclic core of saframycin alkaloids, that would not only allow the asymmetric synthesis of the pentacyclic core of the natural products, but also the asymmetric synthesis of epimers, diastereoisomers and 14,14a-dehydroderivatives, all structures with potential anticancer activity . The common key intermediate of these routes are 3-arylmethyl-3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones,

which can be built from Schöllkopf alkylation of 3-benzyl-piperazino-2,5-diones or 3,6,11,11a-tetrahydro-2*H*-pyrazino[2,1-*b*]isoquinoline-1,4-diones, giving respectively the 3,11a-*cis* and 3,11a-*trans* derivatives.

