

**UNIVERSIDAD DE BURGOS**

**Departamento de Química**

**Área de Química Orgánica**



**Arilglioales en reacciones Passerini y Ugi.**

**Síntesis de heterociclos**

por

**Pablo Pertejo Fernández**

Tesis Doctoral

2021





MARÍA GARCÍA VALVERDE, Profesor Titular del Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos.

INFORMA:

Que la presente memoria titulada “Arlglioxales en reacciones Passerini y Ugi. Síntesis de heterociclos” ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por el licenciado Pablo Pertejo Fernández y autoriza su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burgos, 22 de julio de 2021

Fdo.: María García Valverde



## Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
ADN	Ácido desoxiribonucleico
Boc	t-Butoxicarbonil
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
COSY	Correlation Spectroscopy
CSA	Ácido canforsulfónico
DCM	Diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarización Transfer
DFT	Teoría funcional de la densidad
DMSO- d <sub>6</sub>	Dimetil sulfóxido deuterado
GBB	Reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IEFPCM	Formalismo de la Ecuación Integral
IMCR	Reacción multicomponente con isonitrilos
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
K <sub>eq</sub>	Constante de equilibrio
MCR	Reacción multicomponente
NBO	Natural Bond Orbitals
n-Bu	n-Butilo
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
P-3CR	Reacción de Passerini de 3 componentes
PBD	Pirrolobenzodiazepina
PCM	Modelo Continuo Polarizable

PIDA	Diacetato de fenil yodo (III)
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TS	Estado de transición
U-4CR	Reacción de Ugi de 4 componentes
U-6C-4CR	Reacción de Ugi de 6 centros y 4 componentes
UDC	Ugi/Desprotección/Ciclación
vL-3CR	Reacción de van Leusen de 3 componentes
$\Delta G$	Energía de Gibbs

# ÍNDICE

<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1. TAUTOMERÍA CETOENÓLICA EN ADUCTOS PASSERINI Y UGI</b>	<b>9</b>
1.1. Introducción	11
1.2. Objetivos	15
1.3. Discusión de resultados	17
1.3.1. Tautomería cetoenólica en aductos Passerini y Ugi	17
1.3.2. Estudio de la reactividad de los tautómeros. Síntesis de sistemas heterocíclicos y derivados	21
1.4. Conclusiones	29
<b>CAPÍTULO 2. SÍNTESIS DE 1,4-BENZODIAZEPINAS</b>	<b>33</b>
2.1. Introducción	33
2.2. Objetivos	37
2.3. Discusión de resultados	39
2.3.1. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas en secuencias Ugi/reducción/ciclación	39
2.3.1.1. Síntesis de 3 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin(4 <i>H</i> )-5-onas a partir de ácido 2-nitrobenzoico y arilglioxales	39
2.3.1.2. Síntesis de 4-benzoil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepinas a partir de 2-nitrobenilamina y arilglioxales	46
2.3.1.3. Estudio teórico del equilibrio tautomérico imina/enamina en benzodiazepinas	49
2.3.1.4. Síntesis estereoselectiva de 1,4-benzodiazepinas en secuencias Ugi/reducción/ciclación	52
2.3.2. Síntesis <i>one-pot</i> de 1,4-benzodiazepinas	
2.3.2.1. Síntesis de 3 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin(4 <i>H</i> )-5-onas a partir del ácido antranílico	60
2.3.2.2. Síntesis estereoselectiva de 3 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin(4 <i>H</i> )-5-onas a partir del ácido antranílico	62
2.4. Conclusiones	65

<b>CAPÍTULO 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas</b>	<b>67</b>
3.1. Introducción	69
3.2. Objetivos	73
3.3. Discusión de resultados	75
3.3.1. Síntesis de pirrolobenzodiazepin-3-onas y pirroloquinazolinas	75
3.3.2. Síntesis de pirrolobenzodiazepin-5-onas	85
3.3.2.1. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas con el núcleo pirrólico saturado	86
3.3.2.2. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas con insaturación <i>endo</i> en el núcleo pirrólico	90
3.3.2.3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas con insaturación <i>exo</i> en el núcleo pirrólico	97
3.4. Conclusiones	101
<b>CAPÍTULO 4. Síntesis de pirrolopiperazinas</b>	<b>103</b>
4.1. Introducción	105
4.2. Objetivos	109
4.3. Discusión de resultados	111
4.4. Conclusiones	119
<b>CONCLUSIONES GENERALES</b>	<b>121</b>
<b>SECCIÓN EXPERIMENTAL</b>	<b>125</b>
Procedimientos generales	127
Tautomería cetoenólica en aductos Passerini y Ugi	131
Síntesis de 1,4-benzodiazepinas	145
Síntesis de pirrolobenzodiazepinas	191
Síntesis de pirrolopiperazinas	229



## **ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

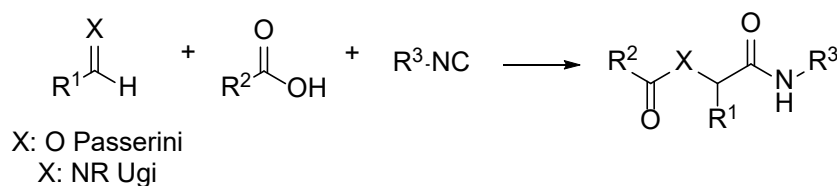
---



## ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

---

Los sistemas heterocíclicos, fundamentalmente heterociclos nitrogenados, son una de las unidades más importantes en el desarrollo de nuevos fármacos;<sup>1</sup> esto explica la creciente demanda de nuevas y eficientes metodologías para su obtención.<sup>2</sup> En muchos casos, las metodologías existentes presentan un gran número de inconvenientes como la necesidad de sustratos específicos, muchas veces de alto coste o difíciles de obtener, de condiciones de reacción rigurosas o de un elevado número de etapas, lo que les hace difícilmente escalables. Una de las estrategias más ensayadas en los últimos años para solventar estos problemas se centra en las reacciones multicomponente (MCR),<sup>3</sup> siendo las que utilizan isonitrilos (IMCR), como las reacciones de tres componentes de Passerini (P-3CR)<sup>4</sup> y de cuatro componentes de Ugi (U-4CR)<sup>5</sup> (Esquema I), las que muestran una mayor versatilidad.<sup>6</sup>



Esquema I. Reacciones de Passerini y Ugi

La compatibilidad del grupo isonitrilo con otros grupos funcionales permite trabajar con reactivos doblemente funcionalizados, lo que incrementa notablemente su alcance

<sup>1</sup> . (a) D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845. (b) J. Jampilek. *Molecules*, **2019**, *24*, 3839. (c) N. Kerru, L. Gummidi, S. Maddila, K. K. Gangu, S. B. Jonnalagadda, *Molecules*, **2020**, *25*, 1909.

<sup>2</sup> (a) E. Vitaku, D. T. Smith and J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 10257; (b) *Heterocycles in Life and Society*, 2nd ed., A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katrizky, John Wiley & Sons, Ltd., 2011, pp. 209-244.

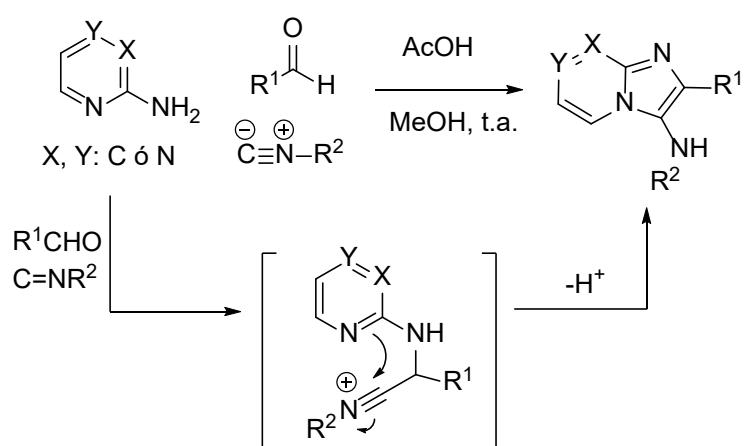
<sup>3</sup> (a) A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083. (b) P. Slobbe, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189. (c) H. A. Younus, M. Al-Rashida, A. Hameed, M. Uroos, U. Salar, S. Rana, K. M. Khan, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2021**, *31*, 267.

<sup>4</sup> L. Banfi, R. Riva, *The Passerini Reaction en Organic Reactions*, Vol. 65, ed. L. E. Overman, John Wiley & Sons, Inc. 2005, pp. 1-140.

<sup>5</sup> M. A. Fouad, H. Abdel-Hamid, M. S. Ayoup, *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 42644.

<sup>6</sup> (a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168. (b) I. Akritopoulou-Zanze, *Curr. Opinion Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324. (c) S. Sadjadi, M. M. Heravi, N. Nazari, *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 53203. (d) A. Várad, T. C. Palmer, R. N. Dardashti, S. Majumdar, *Molecules*, **2016**, *21*, 19. (e) A. V. Lygin, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9094. (f) J. Zhu, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 1133.

sintético al poder llevar a cabo reacciones de post-condensación.<sup>7</sup> La incompatibilidad de algunos grupos en estas reacciones se debe fundamentalmente a la competencia entre los grupos que van a participar en dichas reacciones y los grupos introducidos. Es el caso de las reacciones Passerini y Ugi interrumpidas,<sup>8</sup> en las que el catión nitrilio intermedio es interceptado intramolecularmente por un nucleófilo incorporado sobre alguno de los reactivos, evitando de esta forma la incorporación del carboxilato. Un ejemplo de reacción de Ugi interrumpida de gran interés sintético es la reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB), reacción en la que el catión nitrilio es interceptado por el nitrógeno del heterociclo del 2-aminoazaheterociclo utilizado como reactivo de partida (Esquema II).<sup>9</sup>



Esquema II. Reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé

Para evitar esas reacciones competitivas se utilizan diferentes estrategias. Una de ellas utiliza la química de grupos protectores para evitar la participación de esos grupos en la reacción multicomponente, como es la estrategia Ugi/desprotección/ciclación (UDC) desarrollada por el grupo de Hulme,<sup>10</sup> como en la síntesis de benzimidazoles incorporando un segundo grupo amina protegido bien en la amina (Esquema III)<sup>11</sup> o en el isonitrilo.<sup>12</sup>

<sup>7</sup> (a) S. Marcaccini, T. Torroba, *Post-condensation Modifications of the Passerini and Ugi Reactions in Multicomponent Reactions*, ed. J. Zhu and H. Bienaymé, Wiley-VCH, 2005, pp. 33–75. (b) J. Bariwal, R. Kaur, L. G. Voskressensky, E. V. Van der Eycken, *Front. Chem.*, **2018**, *6*, 557.

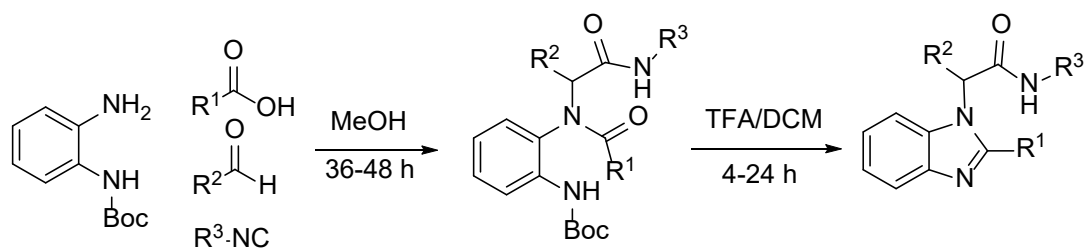
<sup>8</sup> M. Giustiniano, L. Moni, L. Sangaletti, S. Pelliccia, A. Basso, E. Novellino, G. C. Tron, *Synthesis*, **2018**, *50*, 3549.

<sup>9</sup> (a) K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett*, **1998**, 661. (b) C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3635. (c) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2234.

<sup>10</sup> (a) M. Ayaz, F. De Moliner, J. Dietrich, C. Hulme, *Applications of Isocyanides in IMCRs for the Rapid Generation of Molecular Diversity in Isocyanide Chemistry. Applications in Synthesis and Material Science*, ed. V. G. Nenajdenko, Wiley-VCH, 2012, pp. 335–384. (b) Z. Zhang, X. Zheng, C. Guo, *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1241.

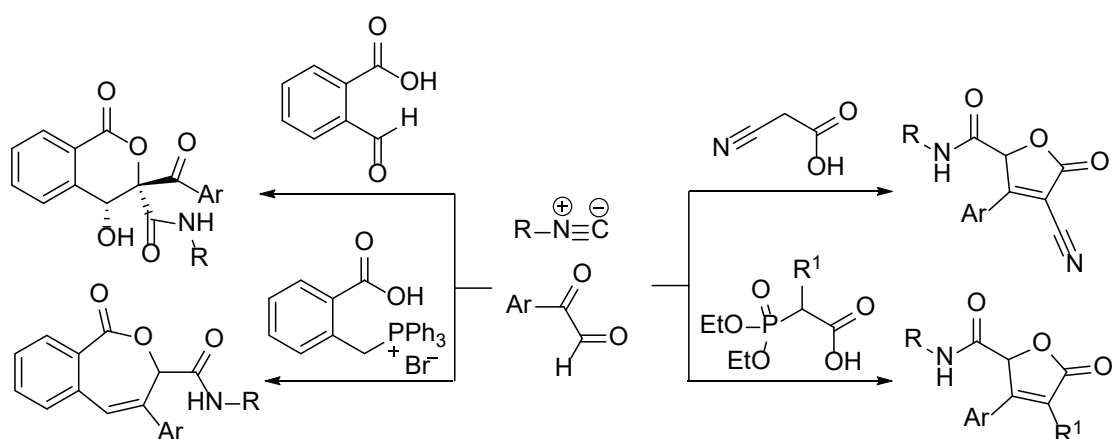
<sup>11</sup> Z. Xu, A. Y. Shaw, J. Dietrich, A. P. Cappelli, G. Nichol, C. Hulme, *Mol. Divers.* **2012**, *16*, 73.

<sup>12</sup> Z. Xu, G. Martinez-Ariza, A. P. Cappelli, S. A. Roberts, C. Hulme, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9007.



**Esquema III.** Estrategia UDC en la síntesis de benzimidazoles

Otra estrategia para evitar que grupos adicionales incorporados en los reactivos de partida puedan participar en las reacciones multicomponente, es la de modular su reactividad a través de su sustitución. Esta es la característica en la que se apoyan las secuencias que utilizan arilgloxales como reactivos de partida, sistemas dicarbonílicos con una reactividad muy diferenciada en sus dos posiciones.<sup>13</sup> Así, su empleo en la reacción de Passerini seguida de reacciones de post-condensación permite la síntesis de sistemas heterocíclicos oxigenados como butenolidas,<sup>14</sup> isocumarinas<sup>15</sup> o benzoxepinonas<sup>16</sup> (Esquema IV).



**Esquema IV.** Síntesis de heterociclos oxigenados en secuencias Passerini/post-condensación utilizando arilgloxales como reactivo de partida

Este derivado carbonílico ha sido más utilizado en secuencias que implican a la reacción de Ugi, al permitir en este caso la síntesis de una gran diversidad de sistemas heterocíclicos nitrogenados. Para la construcción de estos sistemas en las reacciones de post-condensación se han descrito reacciones que aprovechan las tres posiciones introducidas por el arilgloxal en el aducto Ugi, la posición (1) derivada del carbono

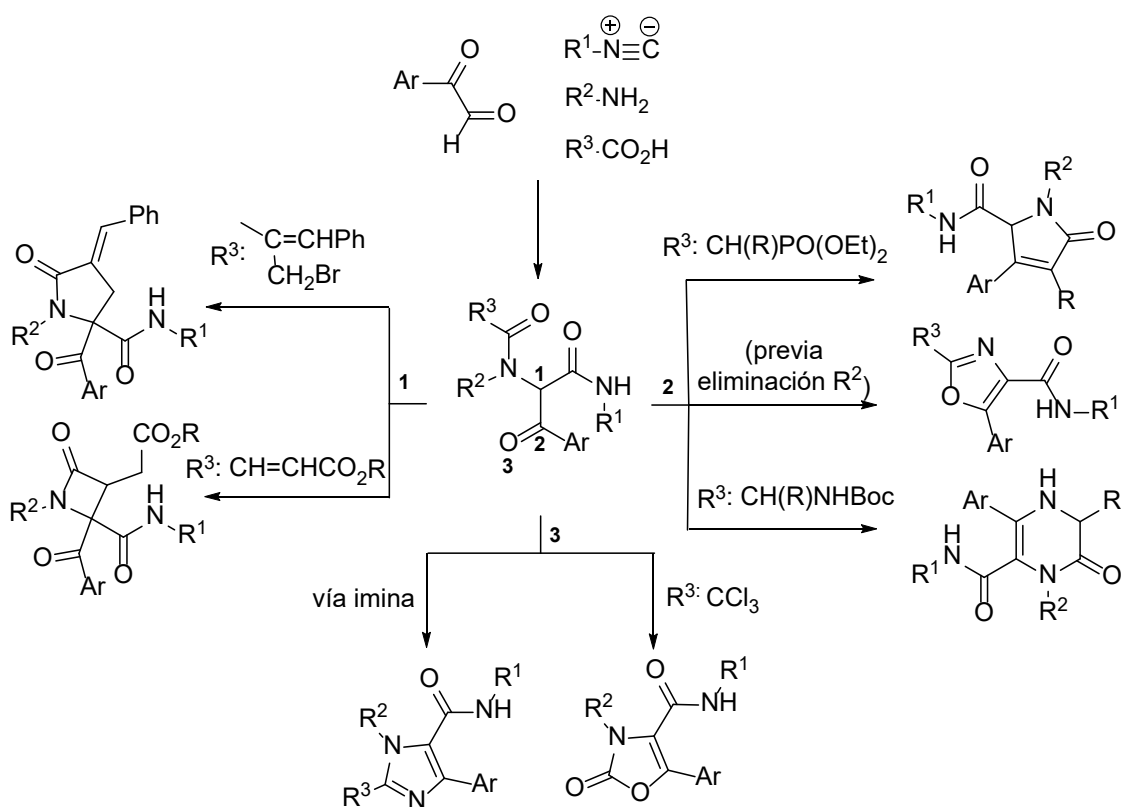
<sup>13</sup> B. Eftekhari-Sis, M. Zirak, A. Akbari, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2958.

<sup>14</sup> (a) R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Synthesis*, **1993**, 783. (b) B. Beck, M. Magnin-Lachaux, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2875.

<sup>15</sup> G.-H. Ma, B. Jiang, X.-J. Tu, Y. Ning, S.-J. Tu, G. Li, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4504.

<sup>16</sup> L. Wang, Z.-L. Ren, M.-W. Ding, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 641.

carbonílico implicado en la reacción de Ugi, posición activada por su sustitución lo que permite su actuación como nucleófilo en reacciones de sustitución nucleófila,<sup>17</sup> de adición conjugada,<sup>18</sup>..., la posición (2) procedente del segundo carbono carbonílico del arilgloxal, la arilcetona, posición electrófila que puede participar en reacciones como la reacción de Wittig<sup>19</sup> o de Horner-Wadsworth-Emmons,<sup>20</sup> en reacciones tipo Robinson-Gabriel,<sup>21</sup> en la formación de iminas,...,<sup>22</sup> o el oxígeno carbonílico (3) que puede actuar como nucleófilo en reacciones de *O*-acilación,<sup>23</sup> en reacciones tipo Davidson en las que el carbonilo es transformado inicialmente en una imina,<sup>24</sup>... (Esquema V).



**Esquema V.** Síntesis de heterociclos nitrogenados en secuencias Ugi/post-condensación utilizando arilgloxales como reactivos de partida

<sup>17</sup> (a) X.-H. Zeng, H.-M. Wang, Y.-M. Yan, L. Wu, M.-W. Ding, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *70*, 3647. (b) X.-H. Zeng, H.-M. Wang, L. Wu, M.-W. Ding, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 3823.

<sup>18</sup> X. Gao, C. Shan, Z. Chen, Y. Liu, X. Zhao, A. Zhang, P. Yu, H. Galons, Y. Lan, K. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6096.

<sup>19</sup> X.-H. Zeng, H.-M. Wang, M.-W. Ding, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2234.

<sup>20</sup> B. Beck, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 39.

<sup>21</sup> A. Y. Shaw, Z. Xu, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1998.

<sup>22</sup> J. Azuaje, C. Carbajales, M. González-Gómez, A. Coelho, O. Caamaño, H. Gutiérrez-de-Terán, E. Sotelo, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 1373.

<sup>23</sup> M. García-Valverde, S. Macho, S. Marcaccini, T. Rodríguez, J. Rojo, T. Torroba, *Synlett*, **2008**, 33.

<sup>24</sup> C. Zhang, E. J. Moran, T. F. Woiwode, K. M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 751.

El amplio uso de la estrategia Ugi/post-condensación para la construcción de sistemas heterocíclicos nitrogenados se explica no sólo por tratarse de metodologías normalmente sencillas, que tienen lugar en un reducido número de etapas y con una alta economía atómica, sino por el hecho de que en la reacción de Ugi se originan estructuras pseudopeptídicas,<sup>25</sup> lo que permite su aplicación en el diseño de sistemas peptidomiméticos.<sup>26</sup> Se trata de imitar a péptidos naturales modificando ligeramente su entorno, mejorando así su estabilidad metabólica, al no ser reconocidos por las proteasas, y aumentando su selectividad frente al receptor al que va dirigido. La incorporación de sistemas heterocíclicos en su estructura es una de las formas de lograr esa mayor selectividad al reducir la libertad conformacional respecto al péptido natural al que imitan, favoreciendo la interacción con la diana, lo que además reduce efectos secundarios no deseados.<sup>27</sup>

---

<sup>25</sup> G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544.

<sup>26</sup> (a) E. Lenci, A. Trabocchi, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3262. (b) A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244.

<sup>27</sup> I. Cerminara, L. Chiummiento, M. Funicello, A. Guarnaccio, P. Lupattelli, *Pharmaceuticals*, **2012**, *5*, 297.  
(b) J. Vagner, H. Qu, V. J. Hruby, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2008**, *12*, 292.





## CAPÍTULO I

### *Tautomería cetoenólica en aductos Passerini y Ugi*

---

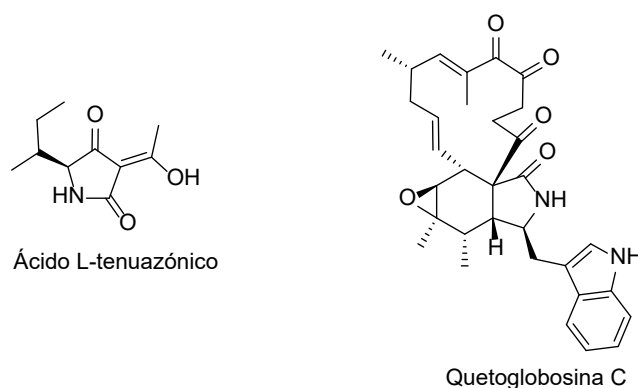


# CAPÍTULO 1. TAUTOMERÍA CETOENÓLICA EN ADUCTOS PASSERINI Y UGI

---

## 1.1. INTRODUCCIÓN

La tautomería cetoenólica en sistemas 1,3-dicarbonílicos tiene una implicación fundamental en la reactividad de este tipo de sistemas, por ello son numerosos los estudios centrados en determinar cómo afectan los factores estructurales (aromaticidad, conjugación, efectos estérico, enlaces de hidrógeno,...) o externos (temperatura, disolvente, concentración,...)<sup>28</sup> al equilibrio tautomérico, siendo la resonancia magnética nuclear la herramienta más utilizada para su estudio.<sup>29</sup> Sin embargo, a pesar de la importancia de las  $\beta$ -cetoamidas, la tautomería en ellas apenas ha sido explorada.<sup>30</sup> Esta subestructura se encuentra presente en numerosos sistemas de origen natural con actividad biológica, como los derivados del ácido tetrámico<sup>31</sup> o las quetoglobosinas<sup>32</sup> (Figura 1.1).



**FIGURA 1.1.** Productos naturales que contienen en su estructura el sistema  $\beta$ -cetoamida

---

<sup>28</sup> (a) J. Emsley, N. J. Freeman, *J. Mol. Struct.* **1987**, *161*, 193. (b) S. L. Wallen, C. R. Yonker, C. L. Phelps, C. M. Wai, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93*, 2391. (c) E. V. Borisov, E. V. Skorodumov, V. M. Pachevskaya, P. E. Hansen, *Magn. Reson. Chem.* **2005**, *43*, 992. (d) E. Iglesias, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1.

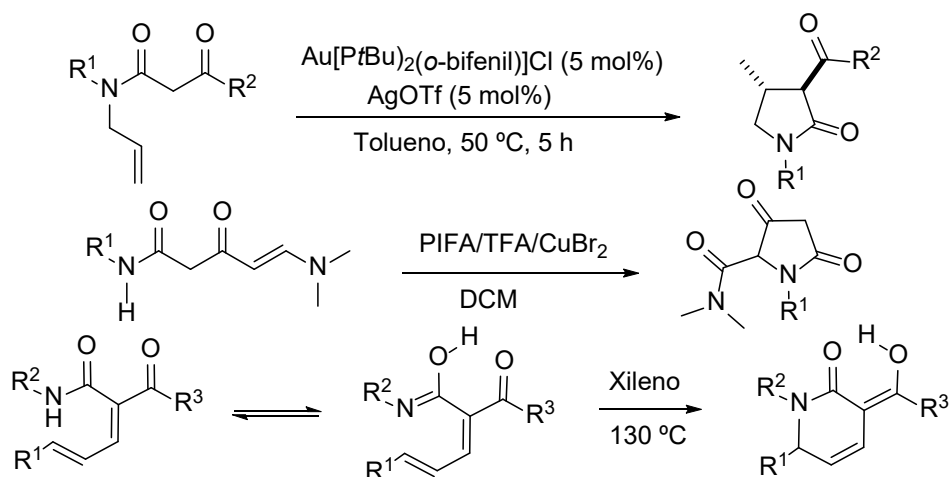
<sup>29</sup> R. M. Claramunt, C. López, M. D. Santa María, D. Sanz, J. Elguero, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, *49*, 169.

<sup>30</sup> (a) M. T. Barros, C. F. G. C. Geraldés, C. D. Maycock, M. I. Silva, *J. Mol. Chem.* **1986**, *142*, 435. (b) J. W. Bunting, J. P. Kanter, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11705. (c) K. Sung, R.-R. Wu, S.-Y. Sun, *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 775. (d) S. L. Laurella, C. Latorre, R. Dietrich, J. J. P. Furlong, P. E. Allegretti, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 1365.

<sup>31</sup> (a) B. J. L. Royles, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981. (b) X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50566.

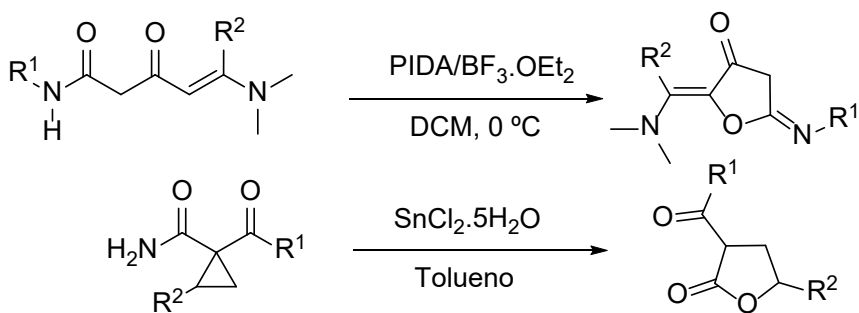
<sup>32</sup> J. Chen, W. Zhang, Q. Guo, W. Yu, Y. Zhang, B. He, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2020**, 8574084.

Además, las  $\beta$ -cetoamidas son muy útiles como intermediarios en la síntesis de numerosos sistemas heterocíclicos nitrogenados, como los que se forman en reacciones intramoleculares sobre dobles enlaces incorporados en distintas posiciones del sistema de  $\beta$ -cetoamida. Es el caso de la síntesis de lactamas en reacciones de adición sobre dobles enlaces desactivados catalizadas por metales de transición,<sup>33</sup> de pirrolidindionas en reacciones de ciclación oxidativa promovidas por cobre (II)<sup>34</sup> o de dihidropiridinonas en reacciones de ciclación oxidativa promovidas por cobre (II)<sup>34</sup> o de dihidropiridinonas a través de reacciones azaelectrocíclicas (Esquema 1.1).<sup>35</sup>



ESQUEMA 1.1. Síntesis de *N*-heterociclos a partir de  $\beta$ -cetoamidas

Aunque menos frecuente, también se han utilizado  $\beta$ -cetoamidas como intermediarios en la síntesis de heterociclos oxigenados, como dihidrofuran-3(2*H*)-onas en ciclaciones oxidativas promovidas por diacetato de fenilyodo (III) (PIDA)<sup>36</sup> o  $\gamma$ -butirolactonas a partir de ciclopropilamidas<sup>37</sup> (Esquema 1.2).



ESQUEMA 1.2. Síntesis de *O*-heterociclos a partir de  $\beta$ -cetoamidas

<sup>33</sup> (a) C.-Y. Zhou, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5828. (b) D. Xing, D. Yang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4370.

<sup>34</sup> J. Yuan, C. B. Rao, Y. Liang, R. Zhang, Q. Zhang, L. Hou, D. Dong, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 160.

<sup>35</sup> X. Liu, N. Zhang, J. Yang, Y. Liang, R. Zhang, D. Dong, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3323.

<sup>36</sup> J. Yuan, Q. Zhang, M. Yu, P. Huang, R. Zhang, D. Dong, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5012.

<sup>37</sup> D. Zhang, R. Zhang, Y. Liang, D. Dong, *Synthesis* **2012**, *44*, 1679.

Aunque menos abundantes que sus análogos nitrogenados, las  $\gamma$ -lactonas se encuentran en muchos productos naturales con numerosas propiedades biológicas,<sup>38</sup> como en la familia de los ácidos paracónicos<sup>39</sup> o los derivados de la tulipalina A ( $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -butirolactona).<sup>40</sup>

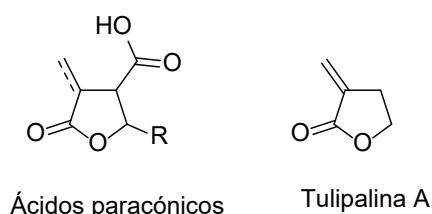


FIGURA 1.2. Lactonas presentes en productos naturales

El diseño de estrategias eficientes para la síntesis de este tipo de sistemas, con diferentes grados de sustitución, es una demanda creciente de la industria para el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>41</sup>

<sup>38</sup> J. Hur, J. Jang, J. Sim, *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2769.

<sup>39</sup> (a) A. M. Sarkale, V. Maurya, S. Giri, C. Appayee, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4266. (b) R. A. Fernandes, D. A. Chaudhari, A. K. Jha, *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1478.

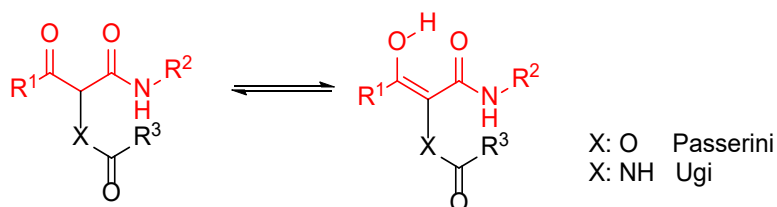
<sup>40</sup> H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94.

<sup>41</sup> (a) E. Vitaku, D. T. Smith and J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, 2014, **57**, 10257; (b) C. Lamberth, *Pest. Manag. Sci.*, 2013, **69**, 1106; (c) *Heterocycles in Life and Society*, 2nd ed., A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov and A. R. Katrizky, John Wiley & Sons, Ltd., 2011, pp. 209-244.



## 1.2. OBJETIVOS

Debido al reducido número de estudios referidos a la tautomería cetoenólica en  $\beta$ -cetoamidas, unido a la dificultad de encontrar ejemplos en bibliografía que ilustren la diferente reactividad de tautómeros en compuestos estructuralmente similares, planteamos como objetivo de este primer capítulo el estudio de la tautomería cetoenólica en  $\beta$ -cetoamidas obtenidas a través de las reacciones de Passerini y Ugi al utilizar arilglioxales como reactivos de partida (Esquema 1.3), un estudio que abarcase desde la síntesis, identificación y análisis de las  $\beta$ -cetoamidas, al estudio de su reactividad y empleo en la construcción de diferentes sistemas.



**ESQUEMA 1.3.** Equilibrio tautomérico en aductos Passerini y Ugi obtenidos a partir de arilglioxales

A partir de este estudio planteamos la síntesis de una gran variedad de sistemas heterocíclicos, centrándonos en las posibilidades sintéticas de las  $\beta$ -cetoamidas obtenidas a partir de las reacciones de Passerini y Ugi, al utilizar arilglioxales como reactivos de partida.



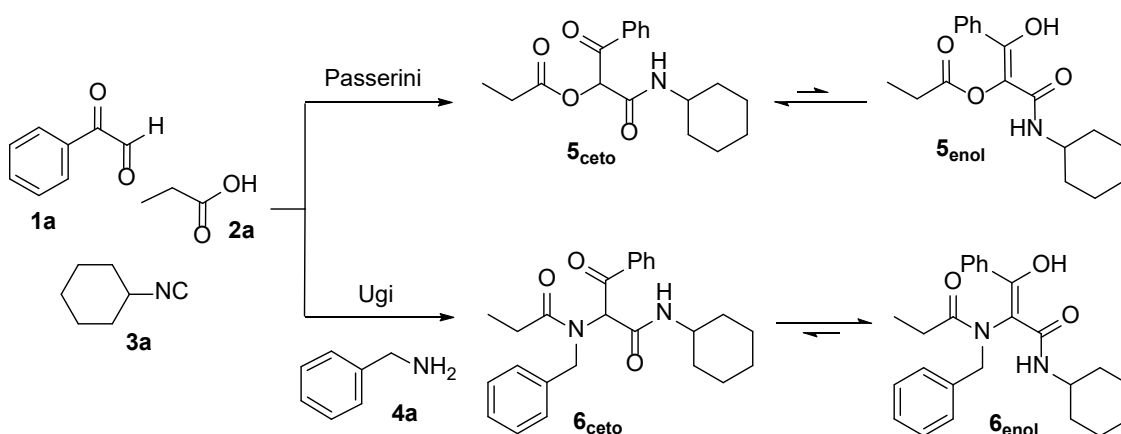


### 1.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### 1.3.1. TAUTOMERÍA CETOENÓLICA EN ADUCTOS PASSERINI Y UGI

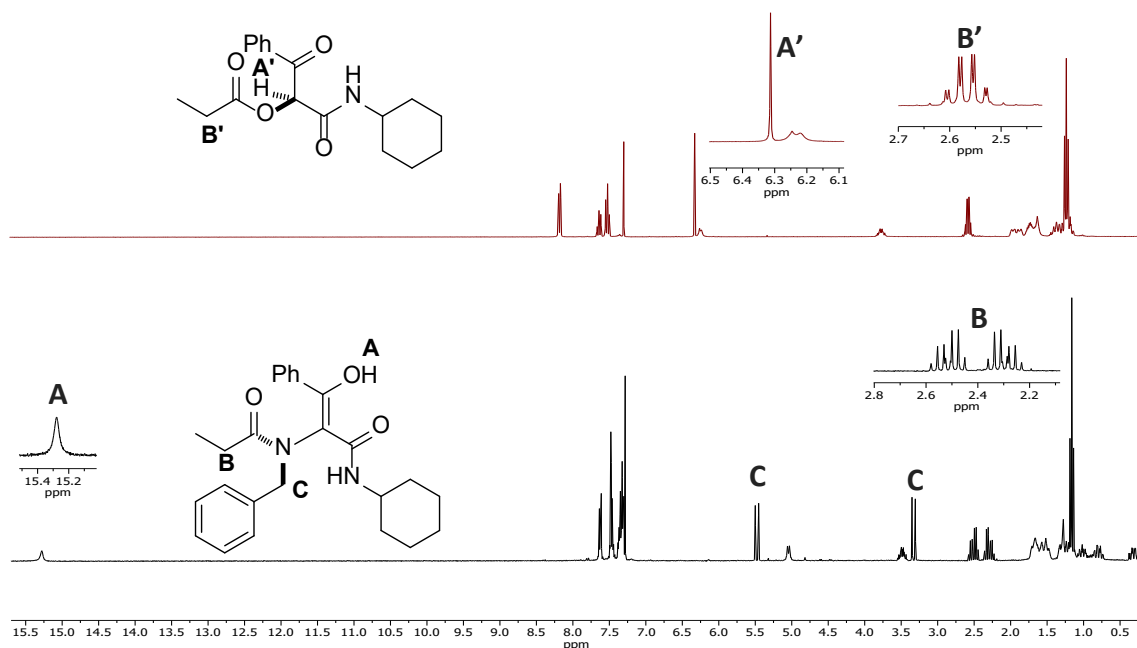
Inicialmente planteamos la síntesis de  $\beta$ -cetoamidas, sustituidas en C2 por grupos aciloxi y acilamino, al utilizar el fenilgloxal como reactivo de partida en las reacciones multicomponente Passerini y Ugi.

Para llevar a cabo la reacción de Passerini se utilizó el fenilgloxal **1a**, el ácido propiónico **2a** y el ciclohexilisonitrilo **3a**, incorporando un cuarto componente, en este caso la bencilamina **4a**, en la reacción de Ugi, de esta forma se obtuvieron la 2-aciloxi-3-oxopropionamida **5** y la 2-acilamino-3-oxopropionamida **6** (Esquema 1.4).



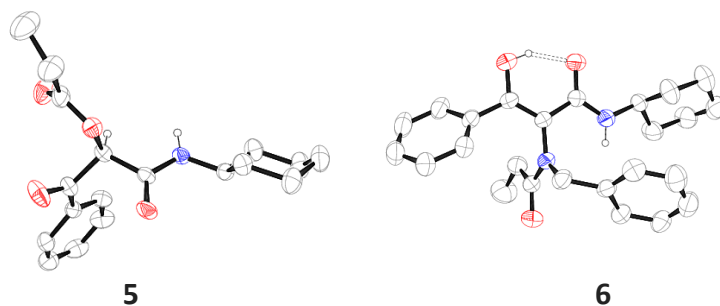
**ESQUEMA 1.4.** Tautomería cetoenólica en aductos Passerini y Ugi obtenidos a partir del fenilgloxal

Tras la purificación de los aductos, la caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de protón permitió determinar que el tautómero mayoritario en cada caso era diferente (Espectro 1.1). Así, en el espectro del aducto Passerini **5** se observa un singlete a 6.3 ppm correspondiente al protón unido al C2 en el tautómero ceto, mientras que la señal atribuible al OH de la forma enólica no aparece, lo que indica que este aducto se encuentra en su forma carbonílica. Sin embargo, el espectro del aducto Ugi **6** muestra una señal fuertemente desapantallada (15.3 ppm) debida al protón del OH del enol, mientras que el singlete de protón en la posición C2 no aparece, lo que confirma que en este caso el aducto Ugi se encuentra en su forma enólica.



**ESPECTRO 1.1.** Resonancia Magnética Nuclear de protón de los aductos Passerini **5** (arriba) y Ugi **6** (abajo)

El análisis estructural por difracción de rayos X de los compuestos **5** y **6** confirmaron que el tautómero en cada caso era diferente (Figura 1.3), tanto en disolución como en estado sólido. Aunque se ha descrito que en  $\beta$ -cetoamidas tanto en el tautómero enólico como el carbonílico se establecen enlaces de hidrógeno intramoleculares,<sup>42</sup> en el caso del tautómero carbonílico del aducto de Passerini **5** no se observa el enlace de hidrógeno intramolecular entre el NH de la amida y el oxígeno del carbonilo, ni en fase sólida ni en disolución, ya que el desplazamiento químico de la señal correspondiente al NH en el RMN de protón es demasiado bajo (6.2 ppm) para participar en este enlace (Espectro 1.1).



**FIGURA 1.3.** Estructuras de los aductos Passerini **5** y Ugi **6** determinadas por difracción de Rayos X. Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto los NH y el OH enólico

<sup>42</sup> S. L. Laurella, C. Latorre, R. Dietrich, J. J. Furlong, P. E. Allegretti, *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 1365.

En los estudios que se encuentran en bibliografía sobre la tautomería en cetoamidas, se señala que la presencia de grupos dadores en la posición C2 debilita el enlace de hidrógeno intramolecular en el tautómero enólico, favoreciendo la forma carbonílica, mientras que los grupos atractores de electrones favorecen ese enlace intramolecular y por tanto la formación del tautómero enólico,<sup>43</sup> por ello en nuestro caso cabría esperar que el tautómero mayoritario en los aductos Passerini y Ugi fuese el mismo. El diferente resultado obtenido hizo que nos planteásemos la síntesis de un tercer derivado, el aducto Ugi no sustituido **6<sub>NH</sub>**, derivado del amoniaco, para poder determinar cómo influía la naturaleza del sustituyente en C2, tanto desde el punto de vista electrónico como estérico. Aunque no se logró obtener este derivado, decidimos incluirlo en un estudio teórico, para poder establecer el papel del heteroátomo unido a la posición C2 y posteriormente el efecto estérico debido a la presencia del grupo bencilo. Así, llevamos a cabo cálculos DFT sobre los aductos **5**, **6<sub>NH</sub>** and **6** (Figura 1.4), utilizando el Gaussian 09,<sup>44</sup> optimizando las geometrías de los sistemas a nivel B3LYP/6-31G\*\*.

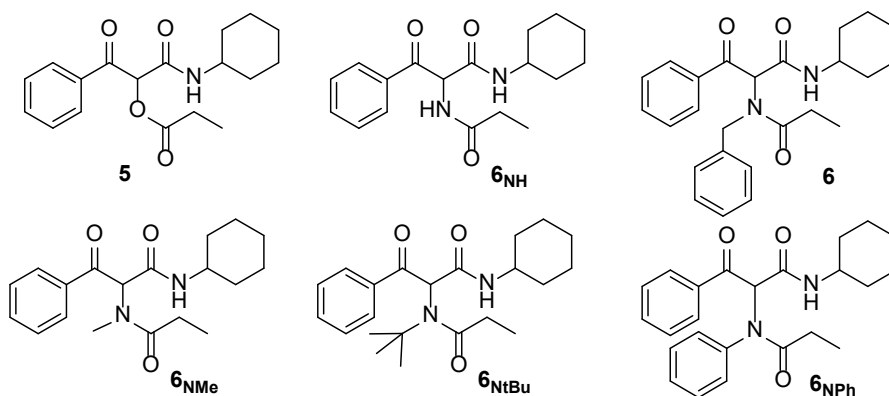


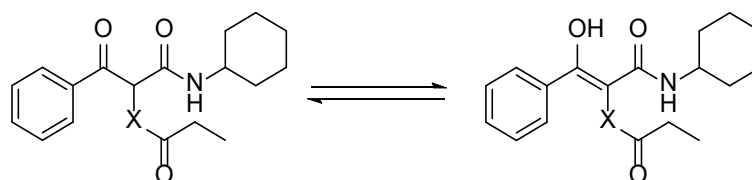
FIGURA 1.4. Estructura de los aductos estudiados teóricamente

Los resultados teóricos coinciden con los experimentales para los aductos **5** y **6**, siendo el tautómero carbonílico el más estable para el aducto Passerini **5**, mientras que para el aducto Ugi **6** es más estable la forma enólica, siendo las constantes de equilibrio calculadas (en cloroformo) para la conversión del tautómero ceto en el enólico  $1.4 \times 10^{-3}$  y  $4.0 \times 10^4$ , respectivamente (Tabla 1.1, Esquema 1.5). Sin embargo, esta diferencia parece que se debe más a efectos estéricos que electrónicos, ya que la constante de equilibrio calculada para el aducto Ugi no sustituido **6<sub>NH</sub>**, aunque mayor que la constante de equilibrio calculada para el aducto Passerini **5**, sigue siendo inferior a la unidad, mientras que la introducción de un sustituyente bencilo sobre el N unido al C2 desplaza el equilibrio hacia el enol. Teniendo en cuenta este resultado decidimos ampliar el estudio teórico a otros aductos Ugi sustituidos por otros grupos en el nitrógeno,

<sup>43</sup> S. L. Laurella, M. González-Sierra, J. J. P. Furlong, P. E. Allegretti, P. E. *Open J. Phys. Chem.* **2013**, *3*, 138.

<sup>44</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks et al., GAUSSIAN 09 program package, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

eligiendo para ello derivados de aminas alquílicas como la metilamina (**6<sub>NMe</sub>**, X: NMe) y la *t*-butilamina (**6<sub>NtBu</sub>**, X: NtBu), y de aminas aromáticas como la anilina (**6<sub>NPh</sub>**, X: NPh) observando que en todos los casos el tautómero enólico estaba más favorecido. Como era previsible, el incremento del impedimento estérico en los sustituyentes alquílicos, hace que el equilibrio esté más desplazado hacia la forma enólica como se observa claramente por la tendencia de las constantes de equilibrio (Entradas 3 a 5, Tabla 1.1),, demostrando la importancia del factor estérico en el equilibrio tautomérico. Sin embargo, al introducir el grupo fenilo no se observa esa misma tendencia ya que, a pesar del mayor tamaño del fenilo respecto al metilo y el bencilo,<sup>45</sup> la constante de equilibrio es menor a la calculada para estos derivados (Entradas 3-4 vs 6, Tabla 1.1). Esto podría deberse a efectos electrónicos, al modificarse el carácter dador del nitrógeno del sustituyente aminoacil, aunque el resultado es el contrario a lo esperado.<sup>42</sup>



ESQUEMA 1.5. Equilibrio tautomérico en aductos Passerini y Ugi

TABLA 1.1. Energías de Gibbs calculadas para los diferentes tautómeros y constantes de equilibrio

Entrada	Aducto (X)	Medio	$\Delta G_{\text{keto}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	$\Delta G_{\text{enol}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>	$k_{\text{eq}}$ <sup>c</sup>
1	5 (O)	Gas	0.0	4.2	$8.0 \times 10^{-4}$
		Cloroformo <sup>a</sup>	0.0	3.9	$1.4 \times 10^{-3}$
2	<b>6<sub>NH</sub></b> (NH)	Gas	0.0	2.0	$3.4 \times 10^{-2}$
		Cloroformo <sup>a</sup>	0.0	2.5	$1.5 \times 10^{-2}$
3	<b>6<sub>NMe</sub></b> (NCH <sub>3</sub> )	Gas	6.7	0.0	$8.1 \times 10^4$
		Cloroformo <sup>a</sup>	5.6	0.0	$1.2 \times 10^4$
4	<b>6</b> (NCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	Gas	7.2	0.0	$1.9 \times 10^5$
		Cloroformo <sup>a</sup>	6.3	0.0	$4.0 \times 10^4$
5	<b>6<sub>NtBu</sub></b> (NC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	Gas	15.1	0.0	$1.2 \times 10^{11}$
		Cloroformo <sup>a</sup>	13.4	0.0	$7.0 \times 10^9$
6	<b>6<sub>NPh</sub></b> (NPh)	Gas	5.2	0.0	$7.0 \times 10^3$
		Cloroformo <sup>a</sup>	4.0	0.0	$9.0 \times 10^2$

<sup>a</sup> Los efectos del disolvente han sido considerados mediante el Modelo Continuo Polarizable (PCM) utilizando el Formalismo de la Ecuación Integral (IEFPCM).<sup>b</sup> Energía de Gibbs referida al tautómero más estable. <sup>c</sup>Constantes de equilibrio calculadas mediante la ecuación de Arrhenius.

<sup>45</sup> C. H. Bushweller, *Stereodynamics of Cyclohexane and Substituted Cyclohexanes. Substituent A Values. en Conformational Behavior of Six-Membered Rings Analysis, Dynamics and Stereoelectronic Effects*; E. Juaristi, Ed.; VCH-Wiley, New York, 1995; Cap. 2.

Como se ha comentado anteriormente, la naturaleza electrónica de los sustituyentes en C2 afecta al equilibrio tautomérico. Los sustituyentes aciloxi y aminoacil de los aductos Ugi y Passerini tienen un carácter aceptor, aunque en los tautómeros enólicos actúan también como grupos dadores. Esto debilita el enlace de hidrógeno intramolecular en la forma enólica, favoreciendo la forma carbonílica, lo que está de acuerdo con lo observado para **5** y calculado para **5** y **6<sub>NH</sub>**. Para determinar la importancia de la naturaleza del heteroátomo en esos dos aductos, se calculó la distribución de carga en ellos mediante análisis de NBO (Natural Bond Orbitals), observándose carbonos más negativos para el C2 adyacente al grupo aminoacil en **6<sub>NH</sub>** (-0.22e y -0.10e para las formas ceto y enol respectivamente) que para el C2 unido al grupo aciloxi en **5** (-0.07e en la forma ceto y 0.08e en la forma enólica), por lo que el tautómero enólico debería estar más favorecido en este último, al contrario de lo que se observa en los resultados teóricos (Entradas 1 y 2 en Tabla 1.1).

Estos datos parecen demostrar que la diferencia observada para los aductos Passerini **5** y Ugi **6** se deben más a efectos estéricos que electrónicos. Así, al introducir un grupo voluminoso (el grupo bencilo) sobre el NH del grupo aminoacil en el aducto Ugi, probablemente se reduzca la tensión estérica en el tautómero enólico al situarse los sustituyentes del nitrógeno perpendicularmente al doble enlace del enol. Esta distribución espacial se observa en estado sólido (estructura de Rayos X en la Figura 1.3) y en disolución (Espectro 1.1), ya que en el espectro de RMN de protón se observan señales de grupos diastereotópicos, un sistema AB correspondiente a los protones bencílicos (señales **C** en el Espectro 1.1 del aducto Ugi **6**) y un sistema ABX<sub>3</sub> correspondiente al grupo etilo (señales diastereotópicas **B** correspondientes al grupo metileno). Esto demuestra la existencia de un eje quiral en el enol, debido a la restricción de giro alrededor del enlace C<sub>enol</sub>-N en la que los sustituyentes de nitrógeno se sitúan perpendicularmente al doble enlace, es decir, este sistema presenta atropisomería.<sup>46</sup>

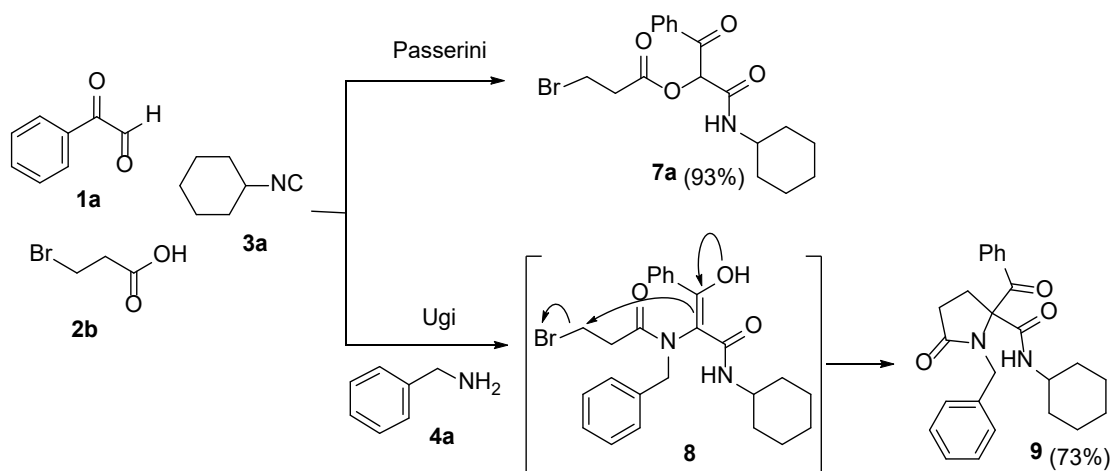
### 1.3.2. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS TAUTÓMEROS. SÍNTESIS DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS Y DERIVADOS

Una de las características más importantes de la tautomería cetoenólica se encuentra en la diferente reactividad de los tautómeros. Así, mientras la forma ceto se caracteriza por su electrofilia en el carbono carbonílico y acidez en las posiciones  $\alpha$ , el tautómero enólico se distingue por la nucleofilia en el carbono C2 del doble enlace y la acidez del grupo OH. Teniendo en cuenta esta reactividad, y los diferentes tautómeros observados en los aductos Passerini **5** y Ugi **6**, se planteó su estudio introduciendo una posición electrófila en el componente carboxílico con la idea de lograr la ciclación intramolecular hasta sistemas heterocíclicos de cinco eslabones. De esta forma, se llevaron a cabo

---

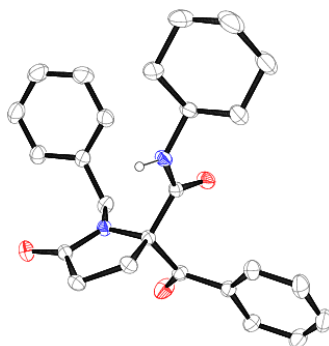
<sup>46</sup> A. J. Clark, D. P. Curran, D. J. Fox, F. Ghelfi, C. S. Guy, B. Hay, N. James, J. M. Phillips, F. Roncaglia, P. B. Sellars, P. Wilson, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5547.

reacciones análogas a las planteadas anteriormente en el esquema 1.4 pero sustituyendo el ácido propiónico **2a** por el ácido 3-bromopropiónico **2b**. Como era previsible, el resultado final fue muy diferente para cada reacción, ya que mientras el aducto Passerini **7a** se aisló en su forma ceto como único producto, el aducto Ugi **8** no pudo ser aislado, sino que se obtuvo la  $\gamma$ -lactama **9**. Este resultado se puede explicar en base a los resultados discutidos en el apartado anterior, ya que el aducto Ugi **8**, similar al aducto Ugi **6**, se encontrará en su forma enólica, favoreciendo la ciclación intramolecular espontánea en una reacción de sustitución nucleófila, debido al carácter nucleófilo del C2 en el enol (Esquema 1.6).



**ESQUEMA 1.6.** Resultados de las reacciones de Passerini y Ugi al combinar el fenilgloxal y el ácido 3-bromopropiónico

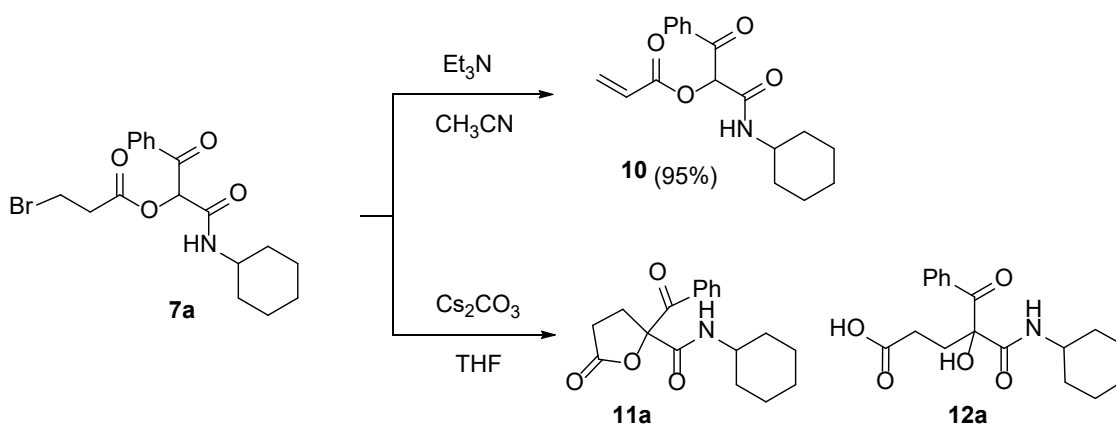
Los compuestos fueron caracterizados utilizando distintas técnicas, como Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono, así como espectrometría de masas, observando claramente la pérdida del bromo en el producto obtenido tras la reacción de Ugi. Además, la estructura de la  $\gamma$ -lactama **9** pudo ser confirmada por difracción de Rayos X (Figura 1.5).



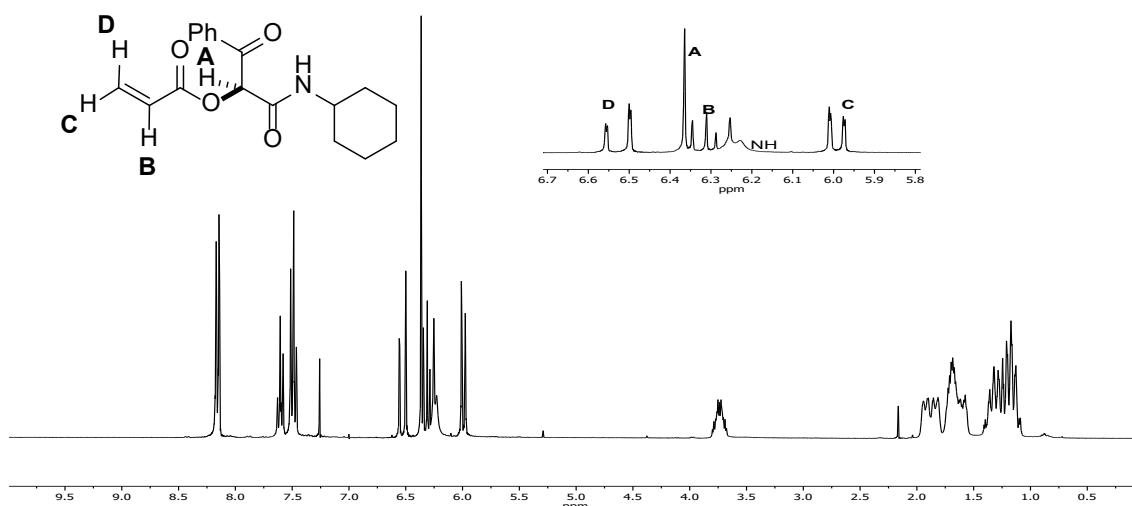
**FIGURA 1.5.** Estructura de la  $\gamma$ -lactama **9** determinada por difracción de Rayos X. Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto el NH

Para la ciclación del aducto Passerini **7a** hasta la  $\gamma$ -butirolactona, nos apoyamos en la acidez de la posición C2 en la forma ceto de la  $\beta$ -cetoamida. El tratamiento básico del aducto **7a** dio lugar a diferentes productos, dependiendo de la base y el medio de reacción utilizados. Es interesante el hecho de que esos nuevos productos, además de ser interesantes sistemas altamente funcionalizados.

El uso de hidróxido potásico en metanol dio lugar a una mezcla compleja de productos que no pudieron ser identificados, probablemente formados como resultado de la fragmentación por la saponificación del grupo éster. El tratamiento con una disolución de trietilamina en acetonitrilo condujo a un nuevo compuesto **10** de forma cuantitativa que pudo ser identificado como un acrilato, resultado de la eliminación del bromuro de hidrógeno a través de un mecanismo de eliminación monomolecular a través de la base conjugada (E1bc) (Esquema 1.7). El espectro de RMN de protón muestra claramente las señales características de una olefina monosustituida en torno a 6.0-6.5 ppm (Espectro 1.2). La tercera base ensayada fue el carbonato de cesio, llevando a cabo la reacción a reflujo en THF, observando que el contenido de agua en el medio influía enormemente en el resultado químico de la reacción. Así, cuando se utilizaba THF húmedo se obtenía una mezcla limpia de dos productos, la  $\gamma$ -lactona **11a** junto al derivado del ácido 2-hidroxi-glutárico **12a** (Esquema 1.7), resultado de la apertura de la lactona, en un mecanismo similar a una transposición de Favorskii por acción del hidróxido presente en el medio.

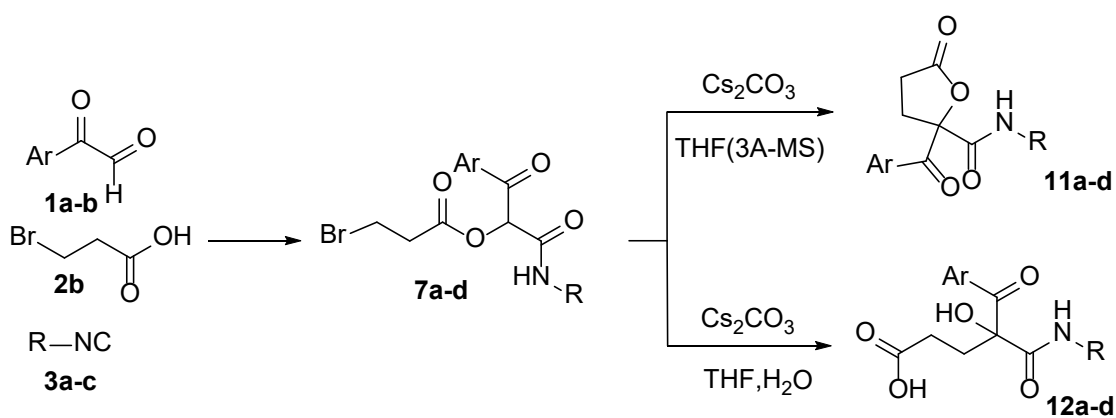


ESQUEMA 1.7. Resultado del tratamiento del aducto Passerini **7a** en medio básico



ESPECTRO 1.2. Resonancia Magnética Nuclear de protón del acrilato 10

Teniendo en cuenta estos resultados se trató de optimizar la formación de la lactona y el producto de hidrólisis. Para la síntesis de la lactona, inicialmente se probó llevar a cabo la reacción en THF anhidro en atmósfera de nitrógeno, sin embargo, el aducto Ugi se recuperaba sin transformar. Este resultado demuestra que una pequeña cantidad de agua debe estar presente en el medio para que la reacción pueda comenzar. Así, posteriormente se trabajó con un THF parcialmente seco, mantenido durante 10 minutos antes de su uso sobre tamiz molecular 3 Å, lo que originó como único producto la  $\gamma$ -lactona **11a**. La síntesis cuantitativa del derivado del ácido glutárico **12a** se logró añadiendo unas gotas de agua al medio de reacción. Con estas condiciones sintetizamos una serie de derivados de  $\gamma$ -lactona **11** y de derivados del ácido 2-hidroxi-glutárico **12**, a partir de nuevos aductos Passerini **7** obtenidos al utilizar diferentes arilgloxales **1** e isonitrilos **3**. Todos los productos se obtuvieron selectivamente con un alto rendimiento químico (Esquema 1.8, Tabla 1.2).



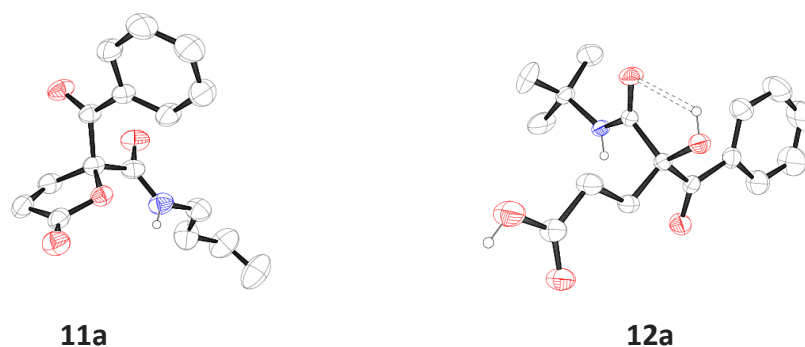
ESQUEMA 1.8. Secuencia de síntesis de  $\gamma$ -lactonas y derivados del ácido 2-hidroxi-glutárico



**TABLA 1.2.** Resultados de la síntesis de los aductos Passerini **7** y su transformación en  $\gamma$ -lactonas **11** y derivados del ácido 2-hidroxi-glutárico **12**

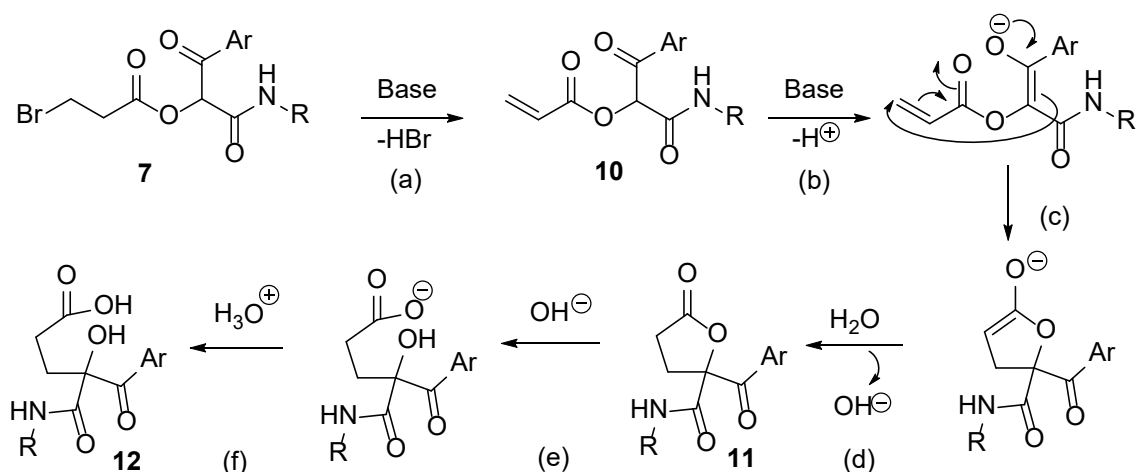
Entrada	1 (Ar)	3 (R)	7 (%)	11 (%)	12 (%)
1	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	7a (93)	11a (71)	12a (80)
2	1b (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	7b (84)	11b (68)	12b (99)
3	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3b (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	7c (87)	11c (70)	12c (99)
4	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3c (tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	7d (86)	11d (73)	12d (98)

La estructura de los productos finales se determinó utilizando diferentes técnicas espectroscópicas, y de nuevo se confirmó mediante estudios de difracción de Rayos-X sobre monocristales de los derivados **11a** y **12a** (Figura 1.6).



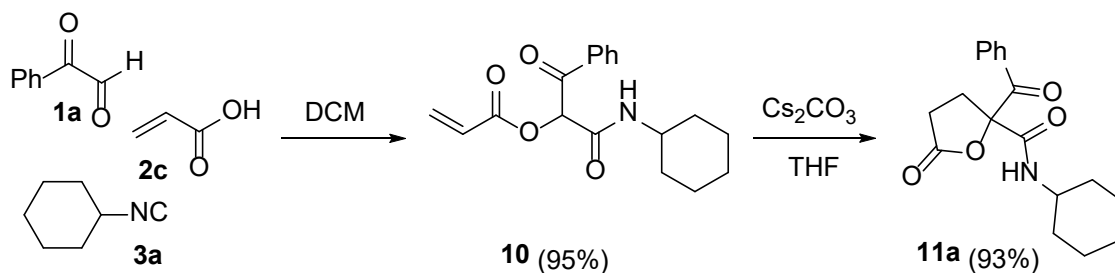
**FIGURA 1.6.** Estructuras de la  $\gamma$ -lactona **11a** y el derivado del ácido 2-hidroxi-glutárico **12a** determinada por difracción de Rayos X. Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto los NH y OH

Al hacer el seguimiento de la reacción de ciclación por RMN se observó que en el curso de la reacción se formaba el acrilato **10**, producto de eliminación, y que evolucionaba hacia la  $\gamma$ -lactona. Esto nos hizo pensar que la reacción de ciclación podía no tener lugar en una reacción de sustitución nucleófila sobre el halogenuro, sino en una reacción de adición conjugada sobre el acrilato generado *in situ*. Esto se confirmó al tratar el acrilato **10**, obtenido a partir del aducto Passerini bromado **7a** por tratamiento con trietilamina, con carbonato de cesio en THF, lo que condujo de nuevo a la lactona. De esta forma, el la formación de los derivados **10**, **11** y **12** a partir de los aductos Passerini **7** tendría lugar según lo propuesto en el Esquema 1.9, (a) reacción de eliminación de HBr a través de un mecanismo E1bc formándose el acrilato **10**, (b) formación del enolato favorecido por la acidez de la posición C2 en la  $\beta$ -cetoamida, (c) reacción de adición conjugada intramolecular, (d) protonación del enolato formado obteniéndose la  $\gamma$ -lactona **11** con regeneración de la base, (e) apertura de la lactona en una reacción de saponificación y (f) protonación del carboxilato hasta el ácido **12** en el *work up* final.



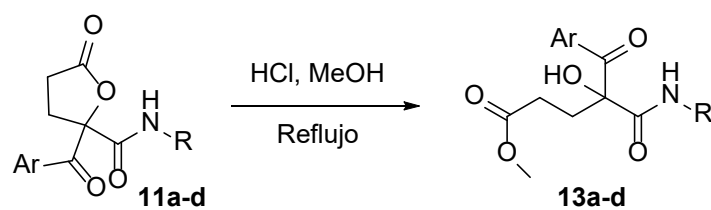
**ESQUEMA 1.9.** Mecanismo propuesto en la obtención de los distintos derivados de los aductos Passerini **7**

El hecho de que la  $\gamma$ -lactona se pueda sintetizar a partir del acrilato abre la posibilidad de sintetizar estos sistemas a través de una nueva ruta sintética, utilizando el ácido acrílico **2c** en sustitución del ácido 3-bromopropanoico **2b** en la reacción de Passerini. Para ver la viabilidad de esta propuesta se llevó a cabo la reacción utilizando además del ácido acrílico **2c**, el fenilgloxal **1a** y el ciclohexilisonitrilo **3a**, obteniéndose el aducto **10** con un alto rendimiento químico. De esta forma mediante una secuencia de dos pasos, con una economía atómica completa y un alto rendimiento químico global se llega a la  $\gamma$ -lactona **11a** (Esquema 1.10).



**ESQUEMA 1.10.** Síntesis de  $\gamma$ -lactonas a partir del ácido acrílico

Por último, para incrementar el potencial de las monoamidas derivadas de ácido 2-hidroxiglutarico **12** como intermedio sintético, llevamos a cabo la apertura de las  $\gamma$ -lactonas en metanol y medio ácido para llegar al éster metílico en un proceso de transesterificación. Para ello, se trató a la correspondiente lactona **12** disuelta en metanol en condiciones ácidas (0.5 M, 4 equiv.) a reflujo durante 2-3 horas, obteniéndose el correspondiente éster **13** con altos rendimientos químicos (Esquema 1.11, Tabla 1.3).



**ESQUEMA 1.11.** Reacción de transesterificación sobre las  $\gamma$ -lactonas **11**

**TABLA 1.3.** Resultados en la síntesis de derivados del 2-hidroxiglutarato de metilo **13** a partir de  $\gamma$ -lactonas

Entrada	<b>12 (Ar, R)</b>	<b>13 (%)</b>
<b>1</b>	<b>12a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>13a</b> (91)
<b>2</b>	<b>12b</b> (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>13b</b> (93)
<b>3</b>	<b>12c</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , <i>n</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	<b>13c</b> (90)
<b>4</b>	<b>12d</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , <i>t</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	<b>13d</b> (62)



## 1.4. CONCLUSIONES

1. La introducción de arilglioxales como reactivos de partida en las reacciones multicomponente de Passerini y Ugi permite un fácil acceso a  $\beta$ -cetoamidas.
2. Se ha llevado a cabo un estudio, experimental y teórico, sobre la tautomería cetoenólica en  $\beta$ -cetoamidas sustituidas en C2 por grupos aciloxi y aminoacil, lo que ha permitido determinar la importancia de los factores electrónicos y estéricos en el equilibrio tautomérico. Así, la presencia de grupos dadores en C2 favorece la forma ceto, sin embargo, la introducción de grupos alquilo sobre el nitrógeno del sustituyente aminoacilo.
3. Al encontrarse el aducto Passerini de forma mayoritaria como tautómero ceto y el aducto Ugi como tautómero enólico, se ha podido demostrar a través de una síntesis sencilla la diferente reactividad de cada uno de los tautómeros.
4. Las reacciones Passerini y Ugi constituyen una poderosa herramienta en la construcción de sistemas heterocíclicos con un alto grado de funcionalización.
5. Se ha demostrado la gran versatilidad de los aductos Passerini derivados de arilglioxales, pudiendo sintetizar en reacciones *one-pot* diferentes sistemas altamente sustituidos como lactonas y derivados del ácido hidroxiglutarico.



## CAPÍTULO II

### *Síntesis de 1,4-benzodiazepinas*

---

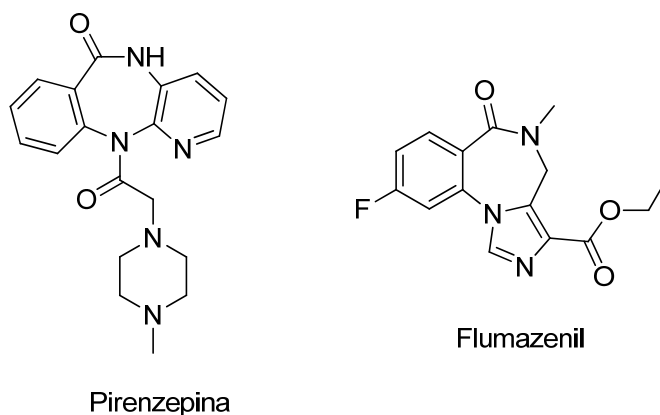




## CAPÍTULO 2. SÍNTESIS DE 1,4-BENZODIAZEPINAS

### 2.1. INTRODUCCIÓN

Los *N*-heterociclos fusionados con núcleos aromáticos constituyen estructuras privilegiadas en la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos.<sup>47</sup> Entre ellos se encuentran las 1,4-benzodiazepinas, siendo las 3*H*-1,4-benzodiazepin-2-onas las que más atención han recibido en el desarrollo de nuevos fármacos, por las diferentes propiedades biológicas que exhiben, así como por sus propiedades farmacocinéticas.<sup>48</sup> Aunque menos frecuente, el sistema de 1,4-benzodiazepin-5-ona también se encuentra como principio activo en algunos medicamentos como la pirenzepina, utilizada en el tratamiento de úlceras pépticas,<sup>49</sup> o el flumazenil, utilizado como antídoto en el tratamiento de la sobredosis por benzodiazepinas<sup>50</sup> (Figura 2.1).



**FIGURA 2.1.** Compuestos bioactivos que contienen la estructura 1,4-benzodiazepin-5-ona.

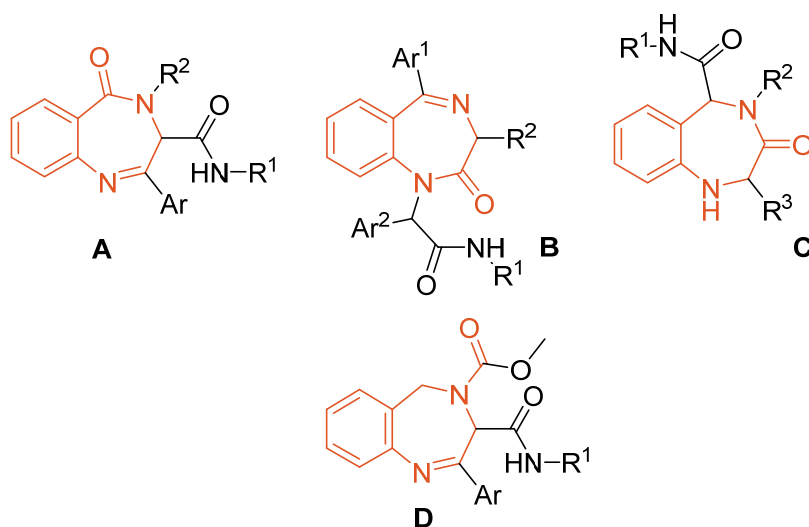
<sup>47</sup> D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 893.

<sup>48</sup> R. K. Gill, S. O. Kaushik, J. Chugh, S. Bansal, A. Shah, J. Bariwal, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2014**, *14*, 229.

<sup>49</sup> (a) K. D. Hargrave, J. R. Proudfoot, K. G. Grozinger, E. Cullen, S. R. Kapadia, U. R. Patel, V. U. Fuchs, S. C. Mauldin, J. Vitous, M. L. Behnke, J. M. Klunder, K. Pal, J. W. Skiles, D. W. McNeil, J. M. Rose, G. C. Chow, M. T. Skoog, J. C. Wu, G. Schmidt, W. W. Engel, W. G. Eberlein, T. D. Saboe, S. J. Campbell, A. S. Rosenthal, J. Adams, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2231. (b) T. Watanabe; A. Kakefuda, A. Tanaka, K. Takizawa, S. Hirano, H. Shibata, Y. Yamagiwa, I. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 53. (c) T. Watanabe, I. Kinoyama, A. Kakefuda, T. Okazaki, K. Takizawa, S. Hirano, H. Shibata, I. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 996. (d) T. Watanabe, A. Kakefuda; I. Kinoyama, K. Takizawa, S. Hirano, H. Shibata, I. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1458.

<sup>50</sup> (a) R. N. Brogden, K. L. Goa, *Drugs* **1988**, *35*, 448. (b) U. Klotz, J. Kanto, *Clin. Pharmacokinet.* **1988**, *14*, 1.

En el desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de este tipo de sistemas, la reacción de Ugi seguida de reacciones de post-condensación ha demostrado ser una poderosa herramienta. Esta estrategia permite la síntesis de diferentes familias de 1,4-benzodiazepinonas, introduciendo el grupo oxo en distintas posiciones, en función de la estrategia sintética elegida. Así, se ha descrito la síntesis de 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5(4*H*)-onas **A**<sup>51</sup> y 1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2(3*H*)-onas **B**<sup>52</sup> a través de secuencias Ugi/Staudinger/aza-Wittig o de 4,5-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3(2*H*)-onas **C** en secuencias Ugi/reducción/aza-Michael.<sup>53</sup> También se ha descrito la síntesis de benzodiazepinas con grupos oxo fuera del anillo como las 4-metoxicarbonil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinas **D**, obtenidas en secuencias Ugi/de-BOC/ciclación (UDC) como intermedios en la síntesis de hidantoinbenzodiazepinas<sup>54</sup> (Figura 1.2).



**FIGURA 2.2.** Benzodiazepinas sintetizadas en secuencias Ugi/post-condensación

La metodología UDC ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de moléculas complejas, sin embargo, a pesar de los buenos resultados químicos, la eficiencia de esta metodología se ve reducida por requerir etapas de protección y desprotección adicionales, lo que se traduce en una baja economía atómica.<sup>55</sup> Sin embargo, la elección adecuada de los reactivos de partida doblemente funcionalizados permite la síntesis de sistemas complejos incluso en un solo paso. Es el caso de la síntesis de imidazobenzodiazepinas partiendo del ácido antranílico y del imidazol 2-carbaldehído

<sup>51</sup> M. Sañudo, M. García-Valverde, S. Marcaccini, J. J. Delgado, J. Rojo, T. Torroba, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 2189.

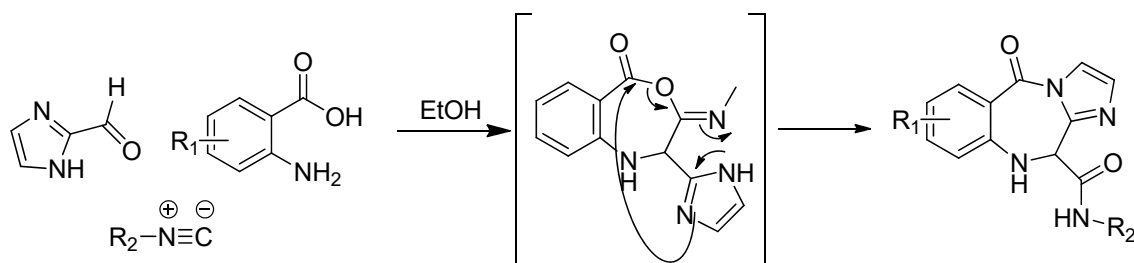
<sup>52</sup> P. Lecinska, N. Corres, D. Moreno, M. García-Valverde, S. Marcaccini, T. Torroba, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 6783.

<sup>53</sup> R. A. De Silva, S. Santra, P. R. Andreana, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4541.

<sup>54</sup> S. Gunawan, G. S. Nichol, S. Chappeta, J. Dietrich, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4689.

<sup>55</sup> (a) B. M. Trost. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

como reactivos doblemente funcionalizados<sup>56</sup> (Esquema 2.1). En esta reacción es clave el núcleo de imidazol en la construcción del anillo de diazepina, al participar uno de sus nitrógenos en la etapa final de la reacción de Ugi, la transposición de Mumm, en un mecanismo análogo al que tiene lugar en la reacción Ugi-split.<sup>57</sup>



ESQUEMA 2.1. Síntesis *one-pot* de imidazobenzodiazepinas

La mayoría de las benzodiazepinas presentan en su estructura uno o más centros estereogénicos,<sup>58</sup> y a pesar de que, tanto por motivos económicos como medioambientales es deseable el desarrollo de síntesis enantioselectivas,<sup>59</sup> la síntesis estereoselectiva de benzodiazepinas ha recibido poca atención.<sup>60</sup> Por lo general, los métodos desarrollados para la producción de benzodiazepinas quirales implican la síntesis y resolución de mezclas racémicas,<sup>61</sup> o la introducción de unidades estereogénicas mediante el uso de  $\alpha$ -aminoácidos enantioméricamente puros (Esquema 2.2).<sup>62</sup>

<sup>56</sup> D. Bhattacharya; S. Mitra; P. Chattopadhyay. *Synthesis* **2015**, 2294.

<sup>57</sup> G. B. Giovenzana, G. C. Tron, S. DiPaola, I. G. Menegotto, T. Pirali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099.

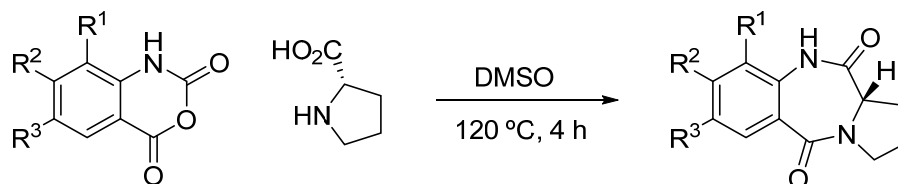
<sup>58</sup> (a) K. A. Parker, C. A. Coburn. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 97. (b) N. Cooper, D. R. Hagan, A. Tiberghien, T. Ademefun, C. S. Matthews, P. W. Howard, D. E. Thurston, *Chem. Commun.* **2002**, 1764. (c) P. Ettmayer, S. Chloupek, K. Weigand, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 253. (d) A. C. Araújo, A. P. Rauter, F. Nicotra, C. Airoidi, B. Costa, L. J. Cipolla, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1266.

<sup>59</sup> S. K. Ma, J. Gruber, C. Davis, L. Newmann, D. Gray, A. Wang, J. Grate, G. W. Huisman, R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2010**, *12*, 81.

<sup>60</sup> M. Penhoat, P. Bohn, G. Dupa, C. Papamicaël, F. Marsais, V. Levacher, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 281.

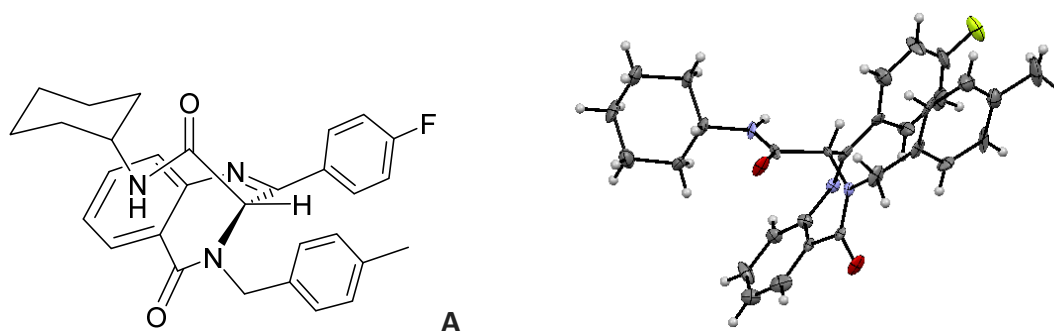
<sup>61</sup> (a) P. J. Reider, P. Davis, D. L. Hughes, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 955. (b) M. G. Bock, R. M. DiPardo, B. E. Evans, K. E. Rittle, D. F. Veber, R. M. Freidinger, J. Hirshfield, J. P. Springer. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3232. (c) K. Leonard, J. J. Marugan, P. Raboisson, R. Calvo, J. M. Gushue, H. K. Koblisch, J. Lattanze, S. Zhao, M. D. Cummings, M. R. Player, A. C. Maroney, T. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3463. (d) E. Akgün, M. Körner, F. Gao, K. G. Harikumar, B. Waser, J. C. Reubi, P. S. Portoghese, L. J. Miller, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2138. (e) S. Andronati, E. Semenishyna, V. Pavlovsky, Y. Simonov, S. Makan, I. Boyko, N. Burenkova, M. Gdaniec, P. Cardinael, J.-P. Bouillon, A. Mazepa, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1346.

<sup>62</sup> P. M. Carabateas, L. S. Harris, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 6. (b) A. G. Schultz, P. J. McCloskey, J. J. Court, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6493. (c) D. Antonow, D. E. Thurston, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2815. (d) G. Smits, R. Zemribo, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4406.



**ESQUEMA 2.2.** Síntesis de benzodiazepinas enantioméricamente puras

Además, la configuración de los centros quirales en las benzodiazepinonas puede controlar la conformación que adoptan dichos núcleos, siendo para ello fundamental la posición que ocupa el grupo oxo dentro del anillo. Así, mientras que las 1,4-benzodiazepin-2-onas con un centro quiral en C3 adoptan la conformación que sitúa al sustituyente de mayor tamaño en posición pseudoecuatorial,<sup>63</sup> en el caso de las 1,4-benzodiazepin-5-onas con un centro estereogénico, también en posición C3, el conformero mayoritario es aquel con el grupo más voluminoso en disposición pseudoaxial (Figura 2.3).<sup>51</sup>



**FIGURA 2.3.** Conformación de la 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5(4*H*)-ona **A** determinada por difracción de Rayos X

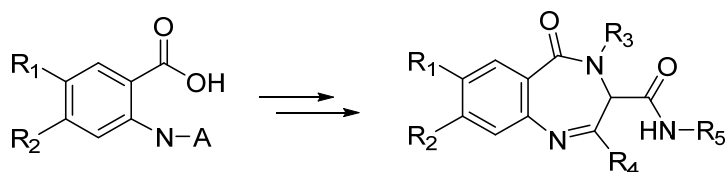
El poder aunar las cualidades de las reacciones multicomponente, basadas en el isonitrilo, con el control de la estereoquímica en las unidades estereogénicas generadas tiene un gran interés y ha sido muy explorado,<sup>64</sup> sin embargo, aunque se han descrito algunas reacciones en las que se consigue una alta estereoselectividad, ésta es normalmente reducida, por lo que sigue siendo un aspecto de continuo estudio.

<sup>63</sup> (a) M. Simonyi, G. Maksay, I. Kovács, Z. Tegyei, L. Párkányi, A. Kálmán, L. Ötvös, *Bioorg. Chem.* **1990**, *18*, 1. (b) B. Paizs, M. Simonyi, *Chirality* **1999**, *11*, 651.

<sup>64</sup> (a) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602. (b) S. S. van Berkel, B. G. M. Bögels, M. A. Wijdeven, B. Westermann, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3543. (c) C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3969. (d) Q. Wang, D.-X. Wang, M.-X. Wang, J. Zhu *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290.

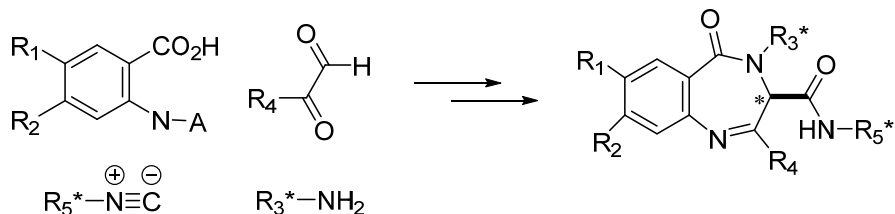
## 2.2. OBJETIVOS

Dentro de nuestro grupo de trabajo se ha descrito la síntesis de 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin-5-onas en secuencias Ugi/Staudinger/aza-Wittig.<sup>51</sup> Sin embargo, a pesar del gran potencial de estos sistemas pseudopeptídicos en el desarrollo de nuevos fármacos, los inconvenientes de la metodología (baja economía atómica, trabajo en atmósfera inerte, reactivos peligrosos,...) hacen que sea necesario el desarrollo de metodologías más sencillas, más seguras y más fáciles de escalar. Por ello se planteó la sustitución del ácido 2-azidobenzoico, utilizado como reactivo de partida en la secuencia Ugi/Staudinger/Wittig, por otros ácidos benzoicos con un grupo nitrogenado en posición 2, una amina o un precursor de ésta (Esquema 2.3). También se planteó la síntesis de una nueva familia de 1,4-benzodiazepinas sin el grupo oxo sobre el sistema de diazepina, concretamente 4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepinas, utilizando una metodología similar.



**ESQUEMA 2.3.** Síntesis de 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin-(4*H*)-5-onas

Además, al formarse un nuevo centro quiral en C-3 se planteó, como continuación de este estudio, llevar a cabo la síntesis con la introducción de información quiral en alguno de los reactivos de partida, para poder controlar la formación de ese nuevo centro quiral en una reacción diastereoselectiva (Esquema 2.4).



**ESQUEMA 2.4.** Síntesis diastereoselectiva de 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin-(4*H*)-5-onas



## 2.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 2.3.1. SÍNTESIS DE 1,4-BENZODIAZEPINAS EN SECUENCIAS UGI/REDUCCIÓN/CICLACIÓN

#### 2.3.1.1. SÍNTESIS DE 3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN(4H)-5-ONAS A PARTIR DE ÁCIDO 2-NITROBENZOICO Y ARILGLIOXALES

Como se ha descrito anteriormente, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado una metodología para la síntesis de benzodiazepin-5-onas (Figura 2.2.A)<sup>51</sup> en una secuencia Ugi/Staudinger/aza-Wittig, utilizando dos reactivos de partida doblemente funcionalizados, arilglioxales y el ácido 2-azidobenzoico. Sin embargo, aunque el rendimiento químico global de esta secuencia era bueno, este método tiene una serie de inconvenientes, como (1) el tener que llevar a cabo la síntesis del ácido 2-azidobenzoico a partir del ácido antranílico y la azida sódica, lo que no sólo incrementa el número de etapas de la secuencia, sino que el carácter explosivo de la azida reduce su interés sintético, (2) el tener que trabajar en condiciones anhidras en la secuencia Staudinger/aza-Wittig, ya que el intermedio iminofosforano que se genera se hidroliza fácilmente dando lugar a la amina correspondiente (reducción de Staudinger), (3) el tener que eliminar mediante cromatografía el óxido de trifenilfosfina, subproducto en la secuencia Staudinger/aza-Wittig, generado en cantidades equimolares respecto a los reactivos de partida y (4) muy ligado al punto anterior, la baja economía atómica de esa segunda etapa y, por tanto, del proceso global de síntesis.

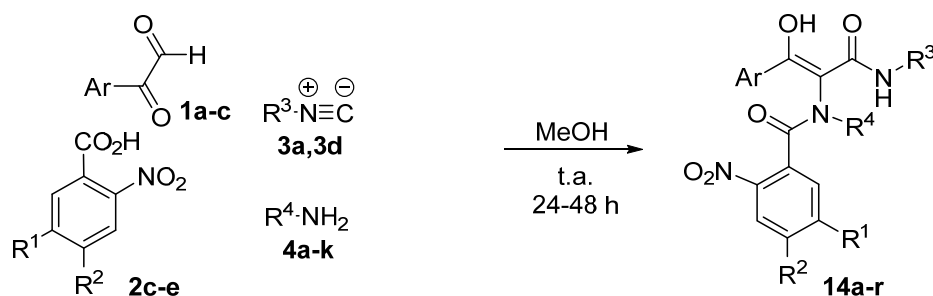
Teniendo en cuenta el interés de esos sistemas, se pensó en desarrollar una metodología que eliminase esos inconvenientes, que fuera más sencilla y fácilmente escalable y, además, más atractiva desde el punto de vista medioambiental. Para ello elegimos como reactivo de partida, en sustitución al ácido 2-azidobenzoico, el ácido 2-nitrobenzoico y algunos derivados, productos comerciales y económicos. En este caso, el grupo nitro sería el precursor del grupo amino, necesario para la ciclación hasta benzodiazepina.

Así, se eligieron de nuevo dos reactivos de partida doblemente funcionalizados, los arilglioxales **1a-c** y el ácido nitrobenzoico y derivados **2c-e**, junto a aminas de muy diferente naturaleza (bencílicas **4a-f**, alquílica **4g**, aromática **4h**, propargílica **4i**, alílica **4k** y alquílica funcionalizada **4k**) e isonitrilos **3a,3d**. La reacción de Ugi se llevó a cabo a través de la metodología habitual.<sup>65</sup> Para ello se preformaba la imina dejando reaccionar el correspondiente arilglioxal **1** y la amina **4** en metanol a temperatura ambiente durante 15 min (si la amina comercial está protonada, ésta se trata previamente con hidróxido

---

<sup>65</sup> S. Marcaccini; T. Torroba. *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 632.

sódico en metanol), tras lo cual se adicionaba el ácido carboxílico **2** y el isonitrilo **3**. Tras 24 horas agitando a temperatura ambiente se obtenía un sólido, el aducto Ugi **14** correspondiente (Esquema 2.5, Tabla 2.1).



ESQUEMA 2.5. Síntesis de aductos Ugi derivados de ácidos 2-nitrobenzoicos

TABLA 2.1. Resultados en la síntesis de los aductos Ugi **14**

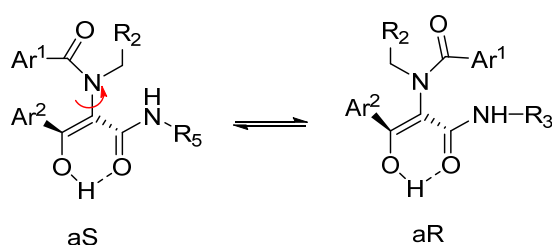
Ent.	1 (Ar)	2 (R <sup>1</sup> ,R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	4 (R <sup>4</sup> )	14 (%)	relación rotámeros
1	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14a (65)	77/23
2	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4b (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	14b (64)	63/37
3	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4c (4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	14c (66)	57/43
4	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4d (4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14d (65)	56/44
5	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4e (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14e (65)	55/45
6	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4f (2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14f (67)	58/42
7	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4g (nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )	14g (76)	78/4/18
8	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4h (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	14h (71)	41/13 (46 ceto)
9	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4i (CH≡CCH <sub>2</sub> )	14i (65)	45/55
10	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4j (CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> )	14j (68)	78/22
11	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14k (66)	58/42
12	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	4b (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	14l (63)	64/36
13	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	4c (4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	14m (69)	57/43
14	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	4e (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14n (61)	58/42
15	1b (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	14o (57)	63/37
16	1c (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4k (BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	14p (89)	86/14
17	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2d (H,Cl)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4i (CH≡CCH <sub>2</sub> )	14q (45)	52/48
18	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2e (Cl,H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4k (BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	14r (84)	87/13



Tal como se describió en el capítulo anterior al trabajar con arilglioxales como componente carbonílico se generan  $\beta$ -cetoamidas, estando el equilibrio tautomérico muy condicionado por la sustitución del nitrógeno en el sustituyente aminoacil en C2 (Cap. 1. *Tautomería cetoenólica en aductos Ugi y Passerini*). Como era previsible, en esta nueva serie, todos los aductos Ugi **14** se encuentran exclusivamente en su forma enólica, excepto el aducto **14h** derivado de la anilina. Esto está de acuerdo con el resultado obtenido en el estudio teórico llevado a cabo sobre los aductos Ugi **6** *N*-sustituídos (Tabla 1.1, Capítulo 1). En todos estos derivados el equilibrio tautomérico está muy desplazado hacia la forma enólica, siendo en el caso del *N*-fenil derivado **6<sub>NPh</sub>** en el que, a pesar del tamaño del fenilo, está menos favorecido el tautómero enólico, debido probablemente a efectos electrónicos.

En este caso, los espectros de RMN de protón de los tautómeros enólicos son más complejos de lo esperado, ya que a la restricción en el giro en torno a los enlaces N-C<sub>enol</sub> observado en los derivados del ácido propanoico (Capítulo 1) se une la restricción en torno al enlace N-CO en la amida terciaria. Así, en este caso se observa:

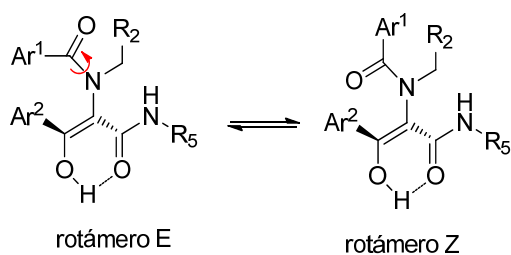
1. El volumen de los sustituyentes en el tautómero enólico hace que el doble enlace del enol y los sustituyentes de la amida terciaria no se encuentren en el mismo plano, estando el giro en torno al enlace N-C<sub>enol</sub> restringido, siendo la barrera energética necesaria para la rotación muy alta; por ello, éstos compuestos exhiben quiralidad conformacional (atropoisomería), es decir, estos sistemas contienen un eje quiral<sup>66</sup> (Esquema 2.6). La presencia de este elemento de quiralidad hace que los protones de los grupos metileno en los aductos Ugi sean diastereotópicos, es decir, químicamente no equivalentes. Así, en el espectro de protón del compuesto **14j** se observa un sistema AB para la posición bencílica proveniente de la amina (señales **A**, Espectro 2.1) y un sistema ABX para el grupo NHCH<sub>2</sub> de la amida secundaria (señales B y C, Espectro 2.1).



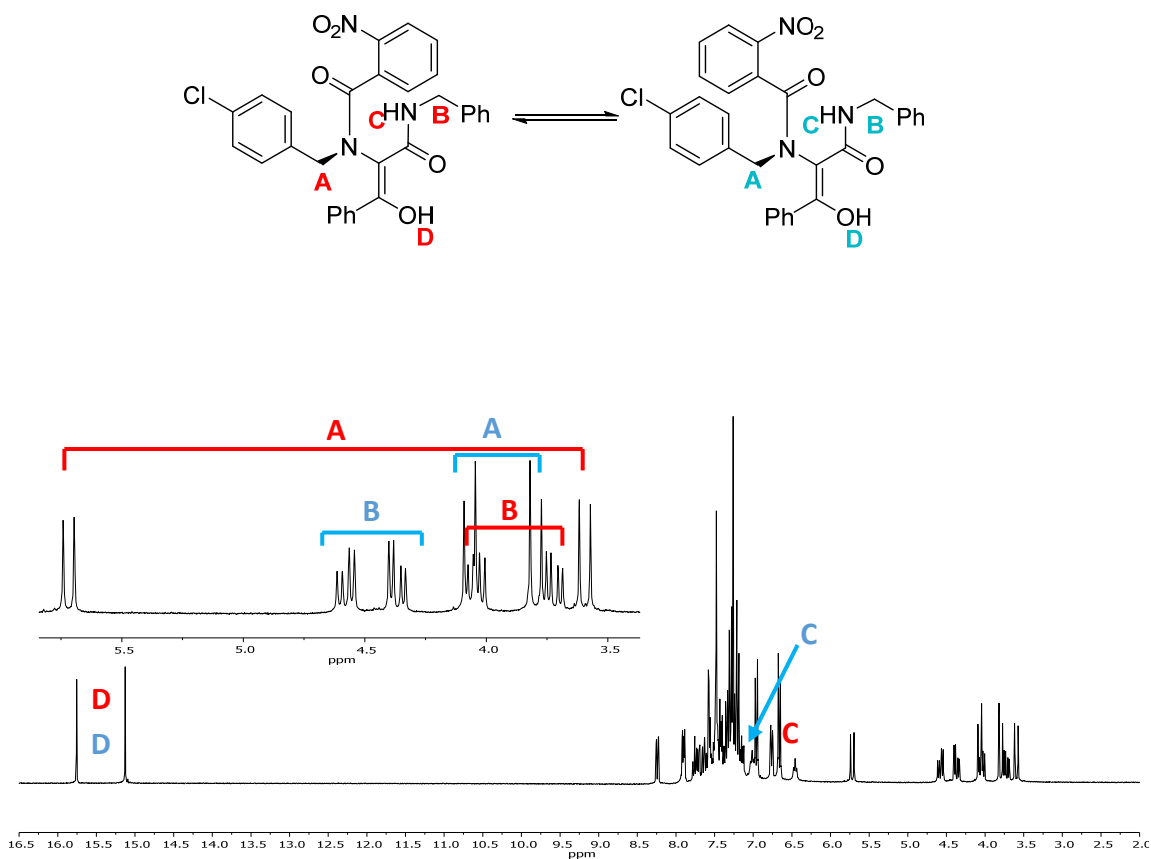
**ESQUEMA 2.6.** Atropoisomería en los aductos Ugi derivados de arilglioxales

<sup>66</sup> A J. Clark, D P. Curran, D J. Fox, F Ghelfi, C S. Guy, B Hay, N James, J M. Phillips, F Roncaglia, P B. Sellars, P Wilson, H Zhang. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5547.

2. La restricción de giro en torno al enlace N-CO en la amida terciaria da lugar a rotámeros (Esquema 2.7), lo que hace que todas las señales en el espectro de RMN se dupliquen (tanto en protón como en carbono). Así, para el compuesto **14n**, en el que la proporción de los dos rotámeros es muy similar, todas las señales aparecen duplicadas (marcadas en rojo y azul en el espectro 2.1), al igual que ocurre en el espectro de RMN de carbono.



ESQUEMA 2.7. Rotamería en los aductos Ugi derivados de arilgloxales



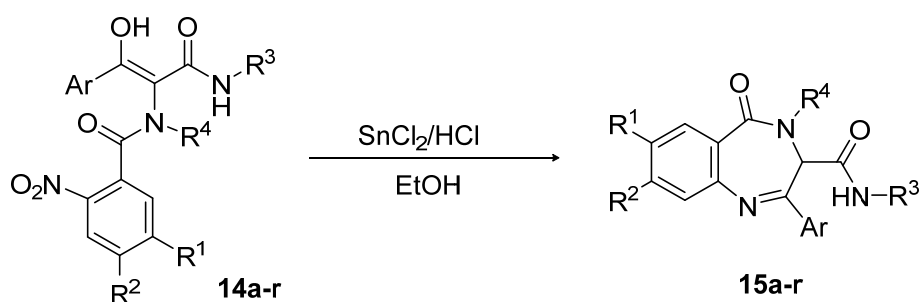
ESPECTRO 2.1. Resonancia Magnética Nuclear de protón del aducto Ugi **14n**

Una vez sintetizados los aductos Ugi **14**, éstos fueron tratados con un agente reductor para conseguir la conversión del grupo nitro a amina y su posterior reacción con el grupo carbonilo. Aunque los enoles que se obtienen en estas reacciones son muy poco reactivos frente a aminas en procesos intermoleculares, los factores entrópicos y la estabilidad de las iminas que se forman en este caso favorecen las reacciones intramoleculares.

En este punto es muy importante la elección de una metodología de reducción adecuada que sea compatible con los diferentes grupos funcionales presentes en los aductos Ugi **14** como cetonas, iminas, amidas, halogenuros o dobles y triples enlaces. Para ello se ensayaron distintas asociaciones metal/ácido como Zn/AcOH,<sup>67</sup> Fe/AcOH,<sup>68</sup> Fe/HCl<sup>69</sup> y SnCl<sub>2</sub>/HCl.<sup>70</sup>

En un principio, el sistema que mejor resultado dio fue el hierro (10 eq) con ácido clorhídrico (3 eq) a reflujo de etanol durante 10 min, método muy sencillo tanto en su ejecución como en el *work up* posterior. Sin embargo, tras diferentes pruebas nos decantamos por el cloruro de estaño (II) ya que los resultados en la reducción con Fe/HCl no eran reproducibles y dependía de muchos factores como la temperatura, la concentración o la velocidad en la agitación.<sup>71</sup>

La reducción con cloruro de estaño, reactivo compatible con los grupos funcionales presentes en nuestros aductos Ugi **14**, dio lugar a las benzodiazepinonas **15** con buenos rendimientos químicos en tiempos muy cortos. La reducción se llevó a cabo tratando la suspensión del aducto Ugi **14** correspondiente en etanol con el cloruro de estaño (II) (5eq) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 0.6 M (10 eq) a reflujo durante 45 min, siendo en este tiempo la conversión completa (Esquema 2.8, Tabla 2.2).



**ESQUEMA 2.8.** Síntesis de benzodiazepin-5-onas **15** a partir de los aductos Ugi **14**

<sup>67</sup> G. Sheng, X. Wu, X. Cai, W. Zhang, *Synthesis*, **2015**, 47, 949.

<sup>68</sup> S. Marcaccini, M. Miliciani, R. Pepino, *Tetrahedron, Lett.*, **2005**, 46, 711.

<sup>69</sup> A. L. Korich, T. S. Hughes, *Synlett*, **2007**, 2602

<sup>70</sup> M. G. Uchuskin, N. V. Molodtsova, V. T. Abaevb, I. V. Trushkov, A. V. Butin, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 4252.

<sup>71</sup> B. Morgan, O. Lahav, *Chemosphere*, **2007**, 68, 2080.

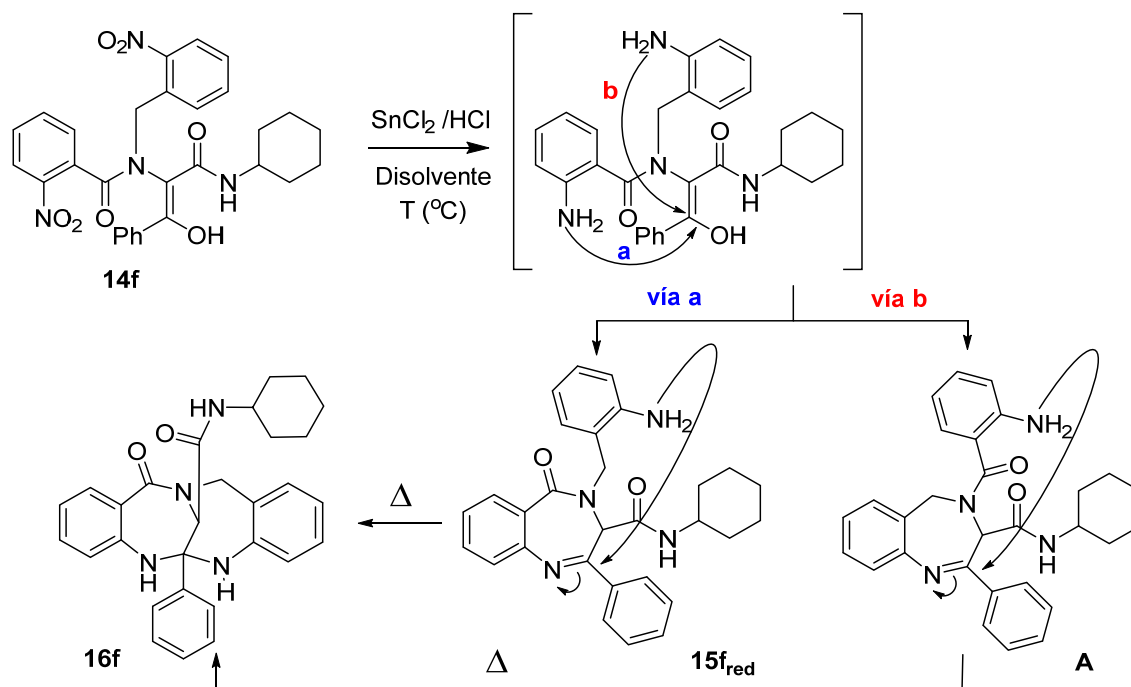
TABLA 2.2. Resultados en la obtención de las benzodiazepinas 15

Ent	14 (Ar, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> )	15 (%) <sup>a</sup>
1	14a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15a (85)
2	14b (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	15b (84)
3	14c (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	15c (91)
4	14d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 4-FC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15d (84)
5	14e (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15e (87)
6	14f (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , 2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15f <sup>b</sup>
7	14g (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> )	15g (77)
8	14h (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	15h (70)
9	14i (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , CH≡CCH <sub>2</sub> )	15i (82)
10	14j (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> )	15j (75)
11	14k (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15k (83)
12	14l (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	15l (81)
13	14m (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	15m (83)
14	14n (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> , 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> )	15n (87)
15	14o (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15o (82)
16	14p (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	15p (95)
17	14q (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, Cl, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , CH≡CCH <sub>2</sub> )	15q (84)
18	14r (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , Cl, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> , BrCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )	15r (71)

a. Rendimiento tras la purificación. b. Se obtiene el producto 16. Esquema 2.9, Tabla 2.3.

Es muy interesante destacar el resultado obtenido en la reducción del aducto Ugi 14f derivado de la 2-nitrobencilamina 4f. En este caso la presencia de un segundo grupo nitro en el aducto originó, en la reducción con el cloruro de estaño a reflujo de etanol, una mezcla de dos productos. En un principio se pensó en la posibilidad de que se hubieran generado dos benzodiazepinas isómeras resultado del ataque de cada grupo amino sobre la posición carbonílica del aducto Ugi, la 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin(4*H*)-5-ona 15f<sub>red</sub> (vía a, esquema 2.9) o la 4-benzoil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepina A (vía b, esquema 2.9), aunque tras analizar los espectros de RMN, se pudo determinar que esta última no se formaba. Al llevar a cabo la reacción de reducción/ciclación a diferentes temperaturas se pudieron obtener esos dos productos de forma selectiva, y

pudieron ser identificados como la benzodiazepina **15f<sub>red</sub>**, obtenida como único producto a 50 °C, y el sistema tetracíclico **16f** formado selectivamente a 120 °C. Este sistema, en el que se observan dos núcleos de diazepina fusionados a través de un grupo aminoril, podría generarse tanto a partir de la benzodiazepina **A** como de la **15f<sub>red</sub>** en un ataque intramolecular de la segunda amina sobre la imina del núcleo de diazepina (Esquema 2.9, Tabla 2.3).



ESQUEMA 2.9. Reducción del producto 5f

TABLA 2.3. Resultado de la reducción del producto 14f

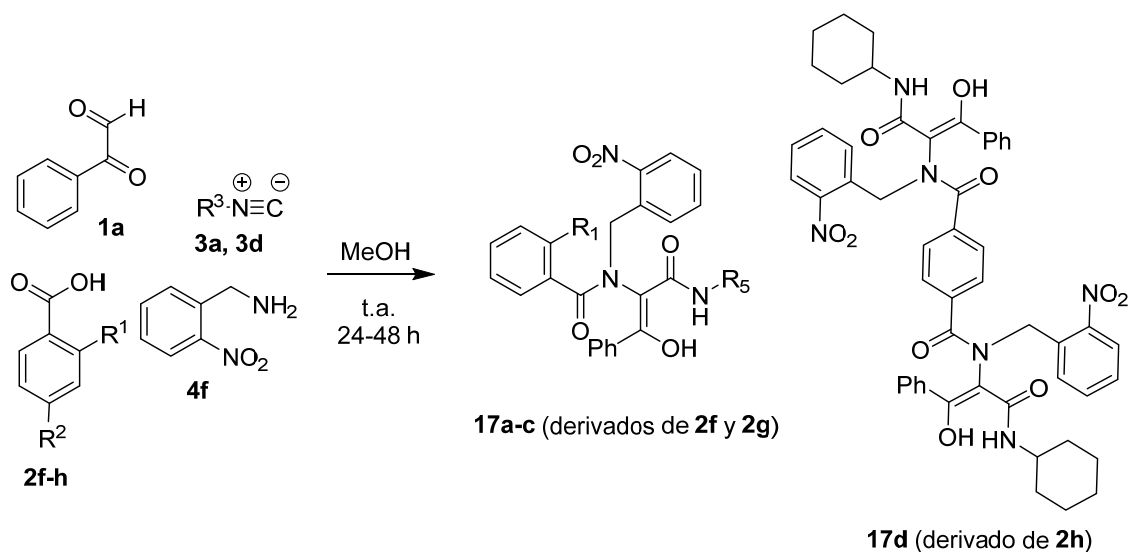
Entrada	Disolvente	T (°C)	15f:16f	15f <sub>red</sub> (%)	16f (%)
1	Etanol	50	100:0	77 <sup>a</sup>	-
2	Etanol	78	62:38	- <sup>b</sup>	- <sup>b</sup>
3	1-Butanol	120	0:100	-	73 <sup>a</sup>

a. Rendimiento tras la purificación. b. No se aislaron de la mezcla de reacción.

Estos resultados demuestran que la secuencia Ugi/reducción/ciclación, en la síntesis de 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin(4*H*)-5-onas, es una alternativa a la secuencia Ugi/Staudinger/aza-Wittig, ya que elimina muchos de sus inconvenientes. Se trata de una metodología en dos etapas, sencilla y escalable, que tiene lugar a partir de reactivos comerciales, económicos y seguros, con una alta economía atómica.

2.3.1.2. SÍNTESIS DE 4-BENZOIL-4,5-DIHI-DRO-3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPINAS A PARTIR DE 2-NITROBENCILAMINA Y ARILGLIOXALES

En la síntesis descrita anteriormente (Esquema 2.9) se observa como la combinación de dos nitroderivados, el ácido 2-nitrobenzoico **2c** y la 2-nitrobencilamina **4f**, conduce, tras la etapa de reducción/ciclación, a la 3H-benzo[e][1,4]diazepin(4H)-5-ona **15f<sub>red.</sub>** Sin embargo, si no existe competencia en la ciclación sí que se obtienen las 4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepinas **18**, tal como se demuestra al utilizar la 2-nitrobencilamina **4f**, como único reactivo con un grupo nitro, en una secuencia análoga a la descrita en el apartado anterior. Así, su reacción con el fenilgloxal **1a**, ácidos carboxílicos **2f-h** e isonitrilos **3a,3b** dio lugar a los aductos Ugi correspondientes (Esquema 2.10).



ESQUEMA 2.10. Síntesis de aductos Ugi derivados de la 2-nitrobencilamina

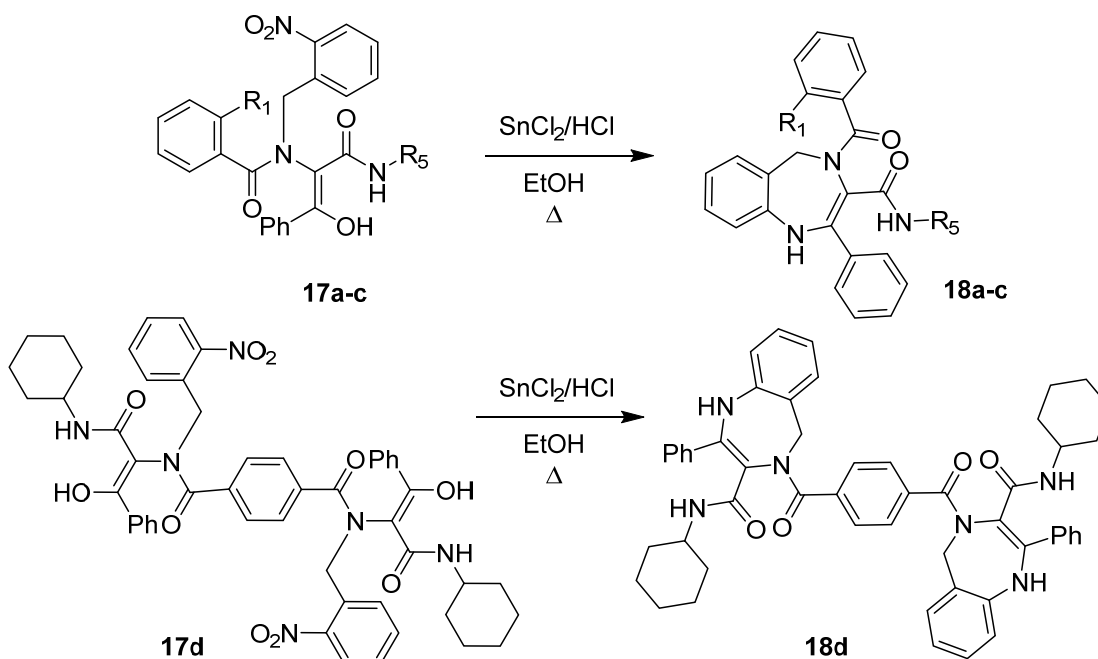
TABLA 2.4. Resultados en la síntesis de los aductos Ugi **17**

Ent.	2 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	17 (%) <sup>a</sup>
1	2f (H, H)	3b (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	17a (46)
2	2g (Br, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	17b (38)
3	2g (Br, H)	3b (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	17c (41)
4	2h (H, CO <sub>2</sub> H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	17d (68)

a. Rendimiento tras la purificación.

La reducción de los aductos Ugi **17a-d** en las condiciones optimizadas para la síntesis de las benzodiazepin-5-onas **15** dio lugar a la nueva familia de benzodiazepinas **18a-d** con buenos rendimientos químicos (Tabla 2.5), pudiendo obtenerse la bis-benzodiazepina

**18d** con un espaciador fenilo, al utilizarse el ácido tereftálico **2h** como reactivo de partida (Esquema 2.11).

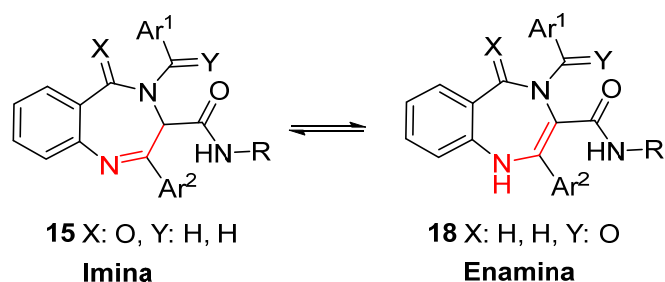


**ESQUEMA 2.11.** Síntesis de benzodiazepinas a partir de los aductos Ugi 9

**TABLA 2.5.** Resultados en la reducción de los aductos Ugi 17

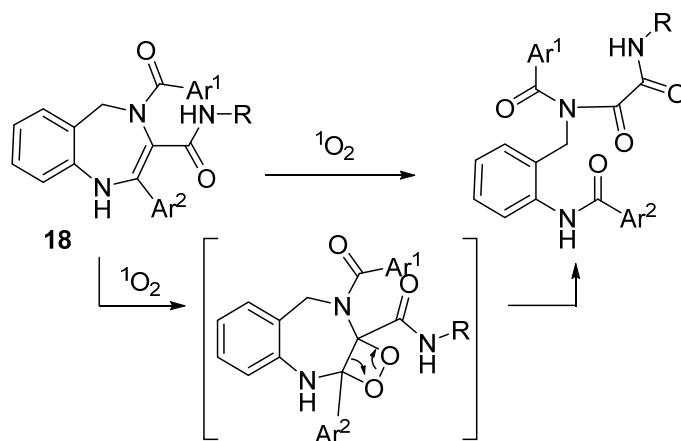
Ent.	17 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> )	18 (%)
1	17a (H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	18a (59)
2	17b (Br, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	18b (61)
3	17c (Br, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	18c (62)
4	17d	18d (87)

Es interesante el comparar la estructura de las benzodiazepin-2-onas **15** con la de la nueva familia, las 4-acilbenzodiazepinas **18**, ya que mientras las primeras se encuentran como tautómero imina, las segundas se encuentran como tautómeros enamina, lo que parece que está marcado por la posición del grupo carbonilo de la amida en la que interviene el N4 de la benzodiazepina (Esquema 2.12).



**ESQUEMA 2.12.** Tautomería en las benzodiazepinas sintetizadas

Esta tautomería no sólo influye en la diferente estructura de las benzodiazepinas sintetizadas, sino en su estabilidad. Así, las benzodiazepinas **18** son muy inestables y degradan rápidamente en presencia del oxígeno del aire (Esquema 2.13). Esa fragmentación oxidativa se puede explicar por la alta densidad de carga del doble enlace de la enamina en **18**, lo que favorece la adición [2+2] de oxígeno singlete, formándose 1,2-dioxetanos inestables que rápidamente evolucionan a los productos de fragmentación.<sup>72</sup>



**ESQUEMA 2.13.** Fragmentación oxidativa en las 4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepinas

Por último, señalar la efectividad de la secuencia Ugi/post-condensación en la síntesis de una nueva familia de benzodiazepinas, las 4-benzoil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepinas **18**, regioisómeras de las descritas en la sección anterior. Sin embargo, se observa que la posición del grupo carbonilo en estos sistemas condiciona la posición del equilibrio tautomérico imina-enamina, lo que afecta no sólo a su conformación, sino también a su estabilidad, y por tanto a su potencial uso como fármacos. La importancia de este hecho hizo que estudiásemos este equilibrio en mayor profundidad.

<sup>72</sup> M. García-Valverde, R. Pedrosa, M. Vicente, *Synlett*, **2002**, 2092.



### 2.3.1.3. ESTUDIO TEÓRICO DEL EQUILIBRIO TAUTOMÉRICO IMINA/ENAMINA EN BENZODIAZEPINAS

De acuerdo con los resultados experimentales expuestos en los apartados anteriores, se observa que la presencia o no del grupo carbonilo en la posición 5 de la 1,4-benzodiazepina es clave en la evolución del equilibrio tautomérico imina/enamina (Esquema 2.12). Esto puede definir no sólo la estabilidad del sistema, sino también su actividad biológica. Así, por ejemplo, se ha descrito que la actividad antitumoral de algunas 1,4-benzodiazepinas se debe a la presencia del grupo imina, posición electrófila a través de la cual se une al ADN, explicando su acción antitumoral.<sup>73</sup>

Para entender cómo afecta la posición del grupo carbonilo al equilibrio de tautomérico en las benzodiazepinas sintetizadas, decidimos llevar a cabo un estudio teórico DFT utilizando Gaussian 09,<sup>74</sup> eligiendo como modelos la 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin(4*H*)-5-ona **15k** y la 4-benzoil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina **18a** (Figura 2.4), dos estructuras isómeras de las que disponemos datos experimentales. Las geometrías de todas las especies fueron optimizadas a nivel B3LYP/6-31G\*\*.<sup>75</sup>

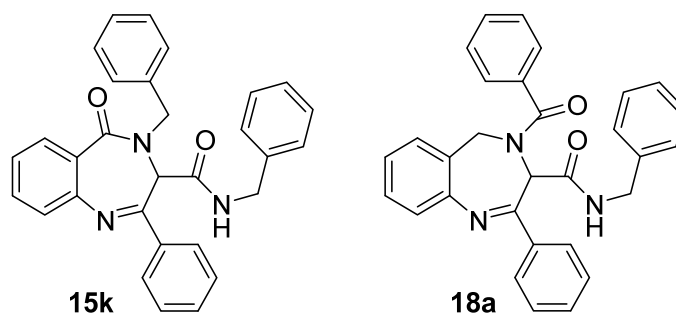


FIGURA 2.4. Estructuras de benzodiazepinas estudiadas

Primero se llevó a cabo un estudio del equilibrio de tautomerización para cada una de las benzodiazepinas en condiciones neutras. Los cálculos confirmaron la diferente estabilidad de los tautómeros en función de la posición relativa del carbonilo adyacente al nitrógeno en posición 4 de la benzodiazepina. Así, el tautómero imina en la benzo[*e*][1,4]diazepina-5-ona **15k** es 7.0 Kcal mol<sup>-1</sup> más estable que el tautómero enamina en etanol, mientras que en el 4,5-dihidrobenczo[*e*][1,4]diazepina **18a** la enamina es 2.3 Kcal mol<sup>-1</sup> más estable que la forma tautomérica imina. Además, se

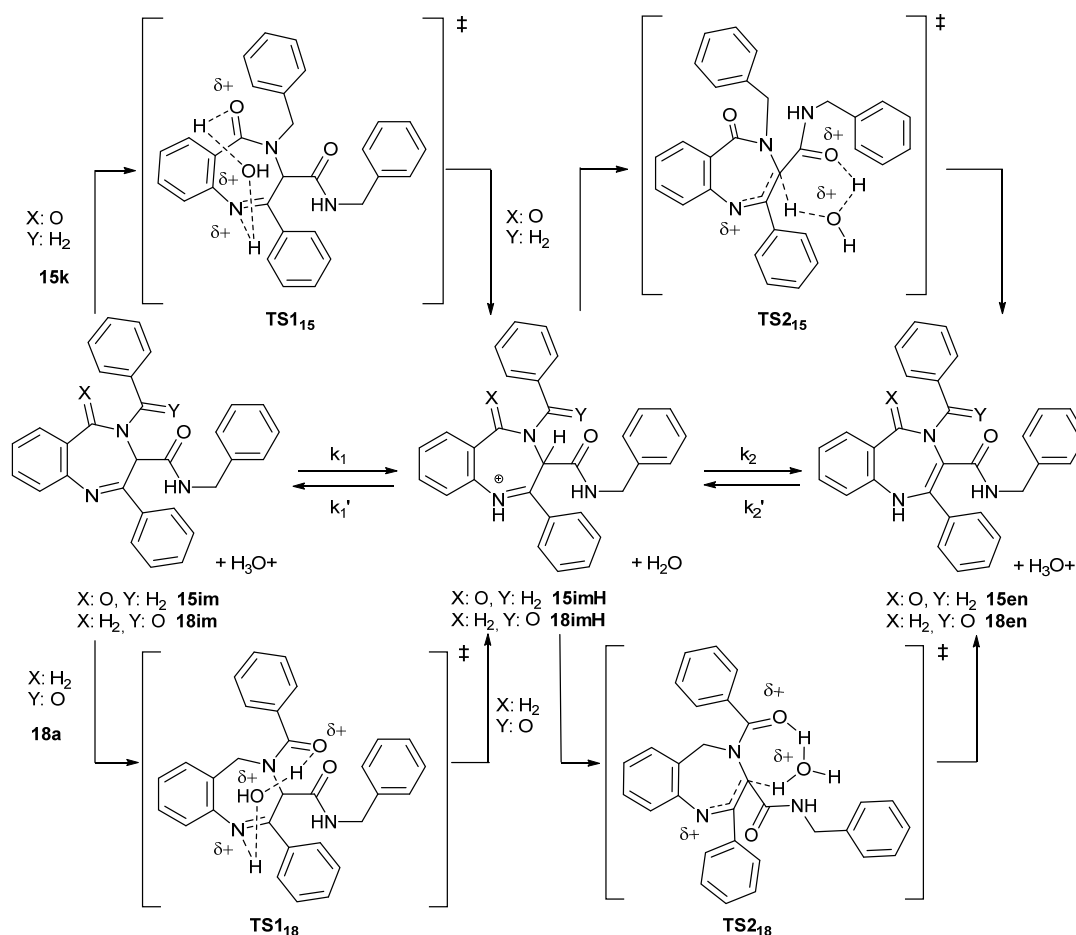
<sup>73</sup> K. M. Rahman, C. H. James, D. E. Thurston, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 1632.

<sup>74</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks et al., GAUSSIAN 09 program package, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

<sup>75</sup> Todas las geometrías se han optimizado en etanol, empleando la Variante del Formalismo Integral de Ecuaciones (IEFPCM) del Modelo Polarizable Continuo (PCM). La naturaleza de todas las estructuras optimizadas fue determinada a partir de un análisis de la frecuencia armónica sin frecuencia imaginaria para aquellas geometrías que fueran mínimos de energía y con una frecuencia imaginaria para los estados de transición. Todos los estados de transición y los mecanismos de reacción fueron validados por medio de cálculos de las coordenadas de reacción intrínseca (IRC) en sentidos progresivo e inverso.

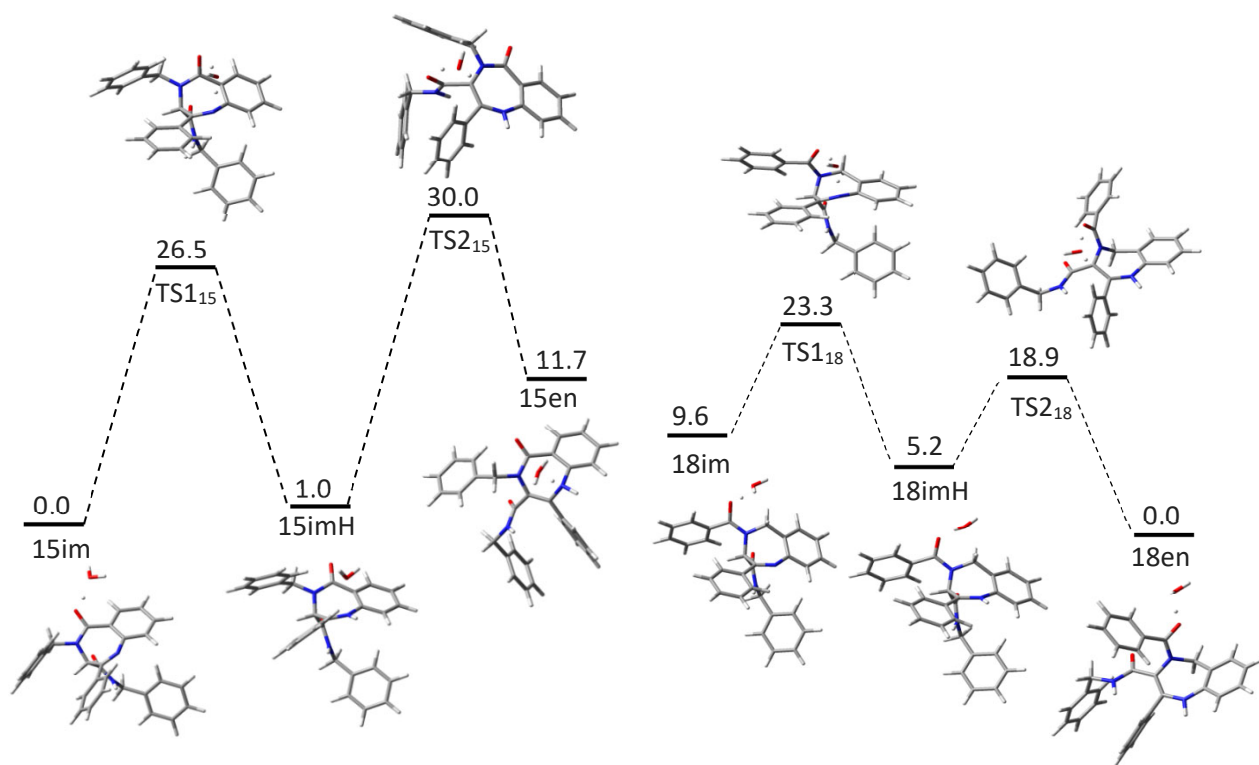
comprueba que la interconversión entre los dos tautómeros en ese medio neutro, a temperaturas moderadas, no es posible ya que la energía libre calculada es muy alta en ambos casos (58.7 y 49.0 kcal mol<sup>-1</sup> para **15k** y **18a** respectivamente, en procesos de tautomerización asistidos por una molécula de agua).

De esta forma, los resultados experimentales obtenidos en la síntesis de las dos familias de benzodiazepinas pueden explicarse como consecuencia del medio ácido empleado en la reducción, ya que en caso contrario ambas benzodiazepinas deberían obtenerse en la misma forma tautomérica como resultado de la ciclación intramolecular sin que pudieran interconvertirse una vez formadas. Por ello se estudió cómo afectaba el medio ácido al equilibrio. Por un lado, se demostró que si bien la estabilidad relativa de cada tautómero se mantenía para los dos sistemas en ese medio (**15k** más estable como imina que como enamina - 11.7 kcal mol<sup>-1</sup>- y **18a** más estable como enamina que como imina - 9.6 kcal mol<sup>-1</sup>). Por otro lado, se observa que la tautomerización transcurre en dos etapas (desde la imina sería la protonación y la conversión en enamina con desprotonación simultánea en un proceso asistido por una molécula de agua) (Esquema 2.14), estando mucho más favorecida en este medio ácido.



ESQUEMA 2.14. Etapas en el equilibrio de tautomerización en medio ácido

Así, para la benzo[e][1,4]diazepina-5-ona **15k** la energía de activación de las etapas del equilibrio en medio ácido (en el sentido de la transformación imina a enamina) es de 26.5 kcal mol<sup>-1</sup> (TS1<sub>15</sub>, protonación) y 29.0 kcal mol<sup>-1</sup> (TS2<sub>15</sub>, isomerización), muy inferior que la barrera calculada para la interconversión en medio neutro (58.7 kcal mol<sup>-1</sup>). Estos valores permiten calcular la constante de velocidad para cada etapa aplicando la ecuación de Eyring-Polanyi, valores que indican que la tautomerización no es posible a temperatura ambiente ( $k_1 = 2.45 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_2 = 3.35 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ ) y es un proceso muy lento a la temperatura de ebullición del etanol ( $k_1 = 3.26 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_2 = 1.09 \times 10^{-9} \text{ s}^{-1}$ ). Además, la conversión de la imina en enamina en este compuesto está también desfavorecida termodinámicamente, especialmente en la segunda etapa ( $K_2 = 1.57 \times 10^{-8}$ )<sup>76</sup> (Figura 2.5). Los resultados obtenidos para la 4-benzoil-4,5-dihidrobenzo[e][1,4]diazepina **18a** demuestran de nuevo la importancia del medio de reacción. En este caso la conversión de la imina en enamina está favorecida tanto termodinámicamente ( $K_1 = 1.87 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$  y  $K_2 = 6.23 \times 10^3$  para las etapas de protonación y isomerización respectivamente), como cinéticamente (energía de activación en cada etapa en torno a 14 kcal mol<sup>-1</sup>) con constantes de velocidad para cada etapa a temperatura ambiente de  $k_1 = 6,51 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$  y  $k_2 = 5,50 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$  (Figura 2.5).



**FIGURA 2.5.** Diagramas de energía para la interconversión imina/enamina en medio ácido para las benzodiazepinas **15k** (izquierda) y **18a** (derecha). Los valores de energía (en kcal mol<sup>-1</sup>) se refieren a la energía libre de Gibbs

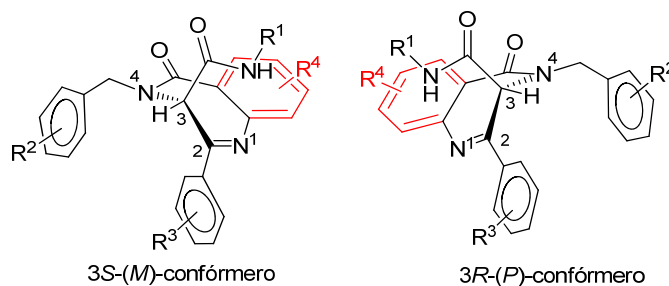
<sup>76</sup> Constante de equilibrio calculada mediante la ecuación de Arrhenius

De esta forma se comprueba que, aunque el mecanismo de tautomerización para las dos familias de benzodiazepinas es muy similar, cinética y termodinámicamente el comportamiento es muy diferente, lo que se observa claramente al comparar los diagramas de energía de ambos procesos.

Este estudio teórico apoya los resultados experimentales observados, y demuestran que la presencia del grupo carbonilo en la posición 5 de la benzodiazepina es clave para favorecer el tautómero imina, muy importante no solo por su participación en procesos biológicos, sino para su estabilidad, característica necesaria en el desarrollo de nuevos fármacos.

#### 2.3.1.4. SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE 1,4-BENZODIAZEPINAS EN SECUENCIAS UGI/REDUCCIÓN/CICLACIÓN

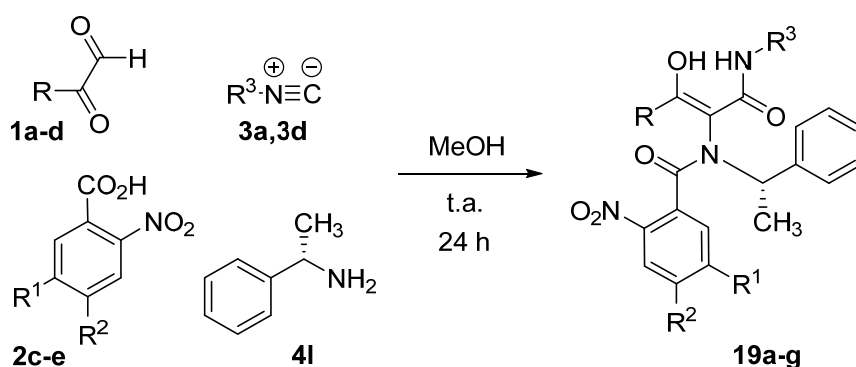
Aunque las 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-(4*H*)-5-onas **15** descritas anteriormente se obtuvieron en forma de racemato, la estructura determinada por difracción de Rayos X sobre un monocristal en la benzodiazepina **A** descrita previamente en nuestro grupo (Figura 2.3)<sup>51</sup> permitió observar un aspecto estereoquímico muy interesante en estos sistemas, y es que a diferencia de lo que ocurre en las 1,4-benzodiazepin-2-onas con centros quirales en C3 en las que el grupo más voluminoso se sitúa en una disposición pseudoecuatorial,<sup>63</sup> en las 1,4-benzodiazepin-5-onas ese grupo adopta una orientación pseudoaxial, probablemente para reducir el impedimento estérico con los sustituyentes de C2 y N4. Esto hace que el equilibrio conformacional esté restringido, por lo que controlar la configuración de ese centro quiral en C3 permitiría controlar la conformación del núcleo benzodiazepina. Así, los estereoisómeros 3*S* adoptarían una conformación *M* mientras que aquellos con configuración 3*R* adoptarían la conformación *P* (Figura 2.6), lo que tiene una gran importancia en el desarrollo de nuevos fármacos con estructuras pseudopeptídicas.



**FIGURA 2.6.** Conformaciones de las 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-(4*H*)-5-onas según la estereoquímica en C3

Teniendo en cuenta el resultado químico de esta reacción decidimos introducir información quiral en uno de los reactivos de partida y determinar cómo afectaba al resultado estereoquímico, tanto en la reacción de Ugi en el que se genera un eje quiral, como en la etapa de reducción/ciclación en la que se obtiene un centro estereogénico.

Inicialmente se eligió como reactivo quiral una amina comercial, la (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina **4I**, y se combinó con los otros tres componentes, los glicoxales **1a-d**, el ácido 2-nitrobenzoico y derivados **2c-e** y los isonitrilos **3a,3d** (Esquema 2.15). La reacción de Ugi se llevó a cabo de forma similar a la descrita anteriormente, se preformó la imina al hacer reaccionar la amina y el glicoxal en metanol (excepto cuando se utilizó el aldehído pirúvico, ya que en este caso no se preformó la imina, sino que se adicionó el aldehído en último lugar), posteriormente se adicionó el ácido y el isonitrilo, y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, apareciendo un precipitado que correspondía al aducto Ugi, siendo en la mayoría de los casos el tautómero enólico el único tautómero observado.



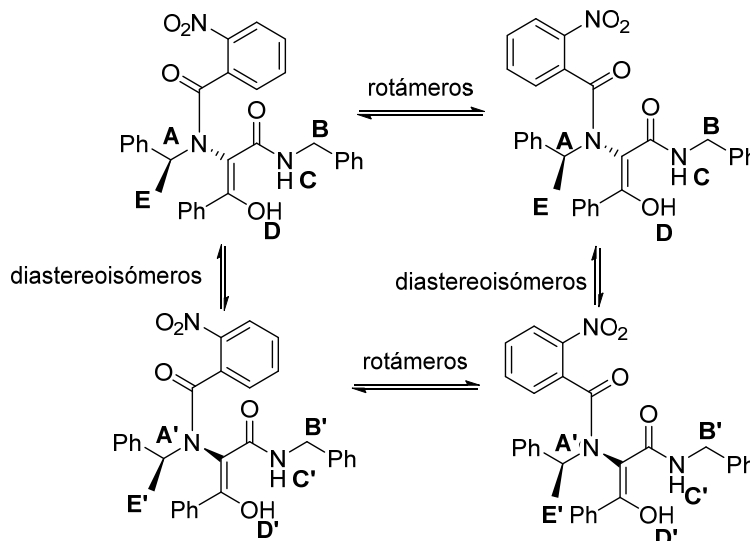
**ESQUEMA 2.15.** Síntesis de aductos Ugi derivados de la (S)- $\alpha$ -metilbencilamina

**TABLA 2.6.** Resultados de la síntesis de aductos Ugi derivados de la (S)- $\alpha$ -metilbencilamina

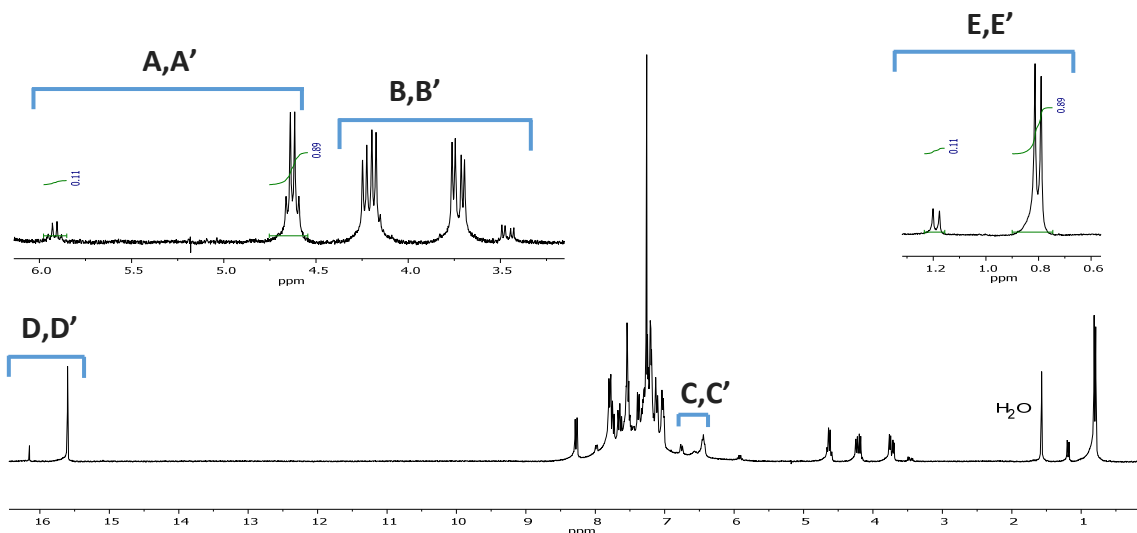
Ent	1 (R)	2 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	19 (%)	Relación isómeros <sup>a</sup>
1	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	19a (80)	94/6
2	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	19b (70)	89/11
3	1b (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2c (H, H)	3a (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	19c (75)	93/7
4	1c (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2c (H, H)	3a (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	19d (75)	78/22
5	1d (CH <sub>3</sub> )	2c (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	19e (68)	>97/3 <sup>b</sup>
6	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2d (Cl, H)	3a (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	19f (76)	87/13
7	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2e (H, Cl)	3a (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	19g (73)	50:50 <sup>c</sup> (89/11) <sup>d</sup>

a. Diastereoisómeros y/o rotámeros. b. Sólo se observa el tautómero ceto, como único diastereoisómero. c. Relación de tautómeros. d. Relación de isómeros en el enol.

Un estudio detallado de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón de los aductos Ugi **19** muestra que, en la mayoría de los casos, una de las señales es muy mayoritaria respecto a las otras, apareciendo sólo un segundo grupo de señales, de las cuatro que pueden aparecer (Esquema 2.16). Es difícil determinar si ese segundo grupo corresponde a un rotámero o a un diastereoisómero del primero. Aunque se trate de un segundo diastereoisómero llama la atención este resultado, ya que la estereoselectividad en las reacciones de Ugi en las que se generan nuevos centros quirales, y no ejes, suele ser normalmente muy pobre.<sup>77</sup>



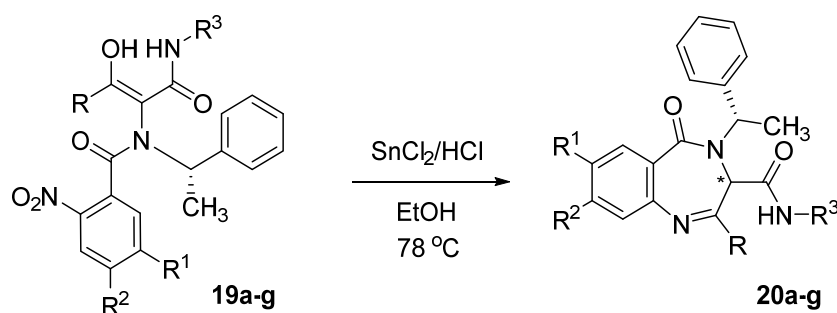
ESQUEMA 2.16. Rotamería y atropoisomería en el aducto Ugi **19b**



ESPECTRO 2.2. Resonancia Magnética Nuclear de protón del aducto Ugi **19b**

<sup>77</sup>*Asymmetric Isocyanide-based MCRs*, L. Banfi, A. Basso, G. Guanti, R. Riva in *Multicomponent Reactions*, Ed. J. Zhu, H. Bienaymé, Wiley-VCH 2005, pp 1-32.

Los aductos Ugi **19** se trataron con cloruro de estaño (II) (10 equiv) en presencia de ácido clorhídrico (10 equiv) en etanol durante 45 min, condiciones óptimas encontradas en la síntesis de las benzodiazepinas racémicas **15**. Al igual que en el caso anterior, el rendimiento químico en la secuencia reducción/ciclación fue bueno, independientemente de la naturaleza de los sustituyentes de los reactivos de partida (Esquema 2.17, Tabla 2.7). Se probó la reducción con hierro y ácido clorhídrico para los aductos Ugi **19a** y **19b** y se comprobó que, aunque el rendimiento químico era bueno, la estereoselectividad de la reacción era peor (Entradas 1 y 2, Tabla 2.7).



ESQUEMA 2.17. Síntesis diastereoselectiva de benzodiazepinas

TABLA 2.7. Resultados de la reducción/ciclación de los aductos Ugi **19**

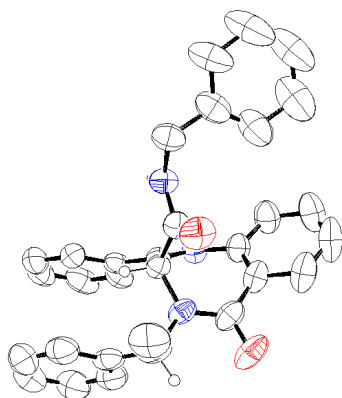
Ent.	<b>19</b> (R, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> )	<b>20</b> (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>c</sup> ( <i>l</i> : <i>u</i> ) <sup>b</sup>
1	<b>19a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>20a</b> (87)	6:94 (21:79) <sup>d</sup>
2	<b>19b</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	<b>20b</b> (83)	7:93 (22:78) <sup>d</sup>
3	<b>19c</b> (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>20c</b> (85)	4:96
4	<b>19d</b> (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>20d</b> (84)	>3:97
5	<b>19e</b> (CH <sub>3</sub> , H, H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	<b>20e</b> (91)	25:75
6	<b>19f</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , Cl, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>20f</b> (86)	3:97
7	<b>19g</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, Cl, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>20g</b> (88)	3:97

a. Rendimiento químico en la obtención del diastereoisómero mayoritario. b. Configuración *l*( $\alpha$ S, $\beta$ S):*u*( $\alpha$ S, $\beta$ R) asignada en base a la difracción de Rayos X del diastereoisómero mayoritario de **20b**. c. Determinado por el análisis del RMN de protón del crudo de reacción. d. Relación de diastereoisómeros obtenida en la reducción con Fe/HCl.

Como era de esperar, la imina fue el único tautómero observado, por lo que en la ciclación se genera un nuevo centro quiral. La ciclación tuvo lugar de forma estereoselectiva (Tabla 2.7), consiguiéndose una diastereoselectividad desde moderada (e.d. 50 %, Entrada 5) a excelente (e.d. >94 %, Entrada 4) al utilizar SnCl<sub>2</sub>/HCl, siendo peor

al utilizar como sistema reductor Fe/HCl (e.d. 88 % frente a 58 % en la reducción de **20a** -entrada 1 - y 86 % frente a 56 % en la reducción de **20b** - entrada 2). La relación de diastereoisómeros pudo ser determinada por RMN de protón en el crudo de las masas de reacción (Espectro 2.3). Los diastereoisómeros se separaron por cromatografía en columna o por recristalización, lo que permitió obtener las benzodiazepinas enantioméricamente puras.

La obtención de un monocristal del diastereoisómero mayoritario de la benzodiazepina **20b** permitió llevar a cabo un análisis por difracción de Rayos X, obteniendo su configuración absoluta ( $\alpha S, 3R$ ), con la esperada *P*-conformación (Figura 2.7). De esta forma se pudo determinar la configuración absoluta de todas las benzodiazepinas sintetizadas, siendo el diastereoisómero mayoritario en todas ellas el isómero  $\alpha, 3$ -*unlike*.

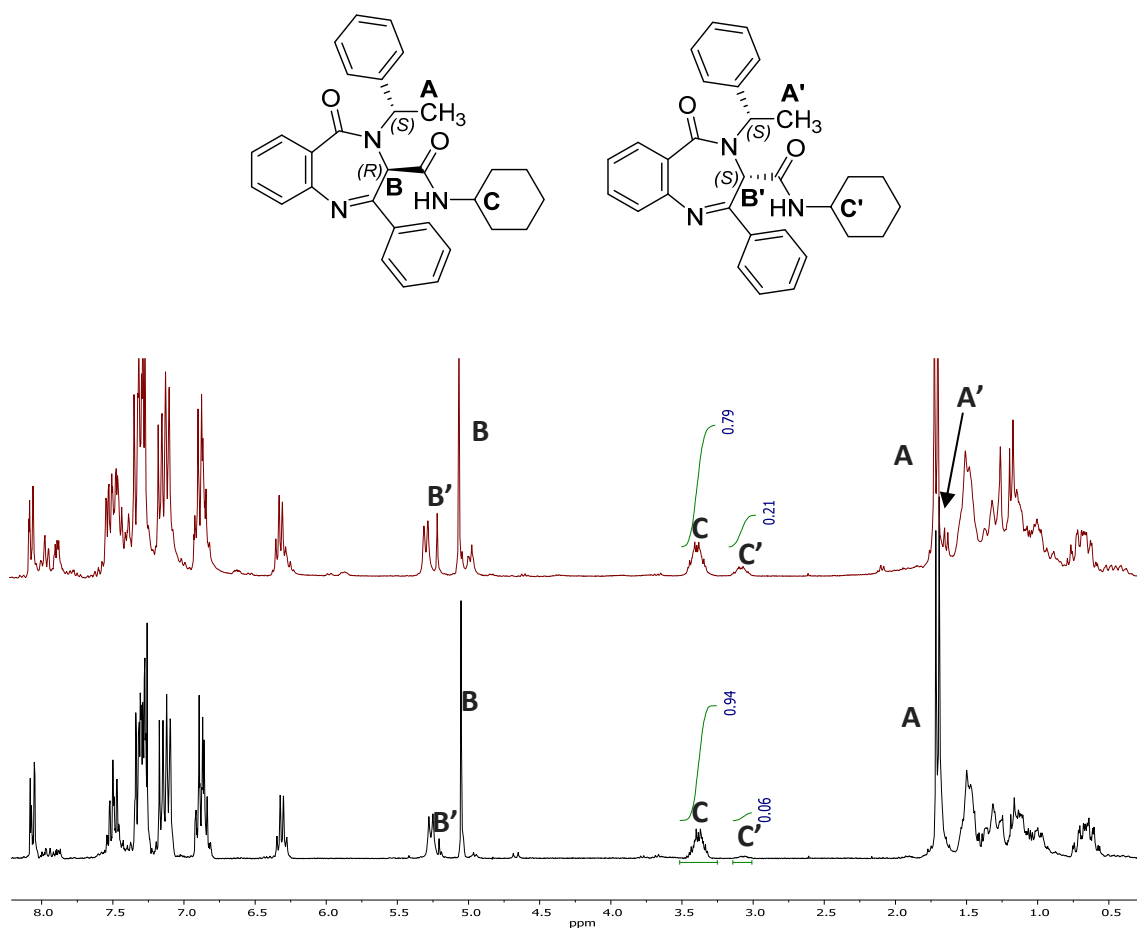


**FIGURA 2.7.** Estructura del diastereoisómero mayoritario de la benzodiazepina **20b** obtenido por difracción de Rayos X. Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto NH y CH de centros quirales

Esa disposición pseudoaxial del sustituyente amida en C3 también se observa en disolución por la posición que ocupa la señal del protón en C3 en el espectro de RMN de protón, bastante más desapantallada al encontrarse con una orientación ecuatorial, es decir, hacia fuera del núcleo de benceno, ya que en caso contrario se encontraría dentro del cono de apantallamiento de este núcleo y por tanto mucho más apantallado.<sup>78</sup> Por otro lado, la señal de ese protón en el diastereoisómero mayoritario ( $\alpha S, 3R$ ) aparece a menor desplazamiento químico (en torno a 0,2 ppm) que en el diastereoisómero minoritario ( $\alpha S, 3S$ ) (**B** y **B'** en el Espectro 2.3).

<sup>78</sup> P. Salvadori; C. Bertucci; G. Ascoli; G. Uccello-Barretta; E. Rossi, *Chirality* **1997**, *9*, 495.

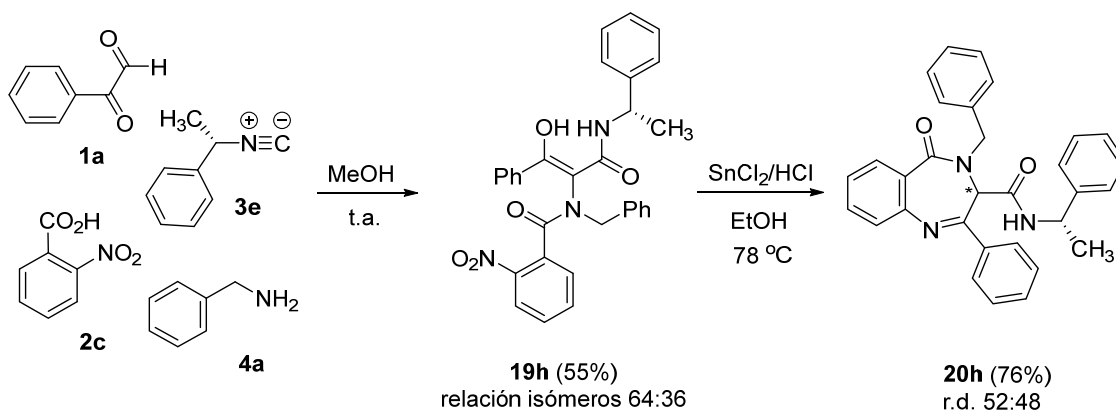




**ESPECTRO 2.3.** Resonancia Magnética Nuclear de protón de las masas de reacción de la reducción de **20a** con  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  (abajo) y con  $\text{Fe}/\text{HCl}$  (arriba)

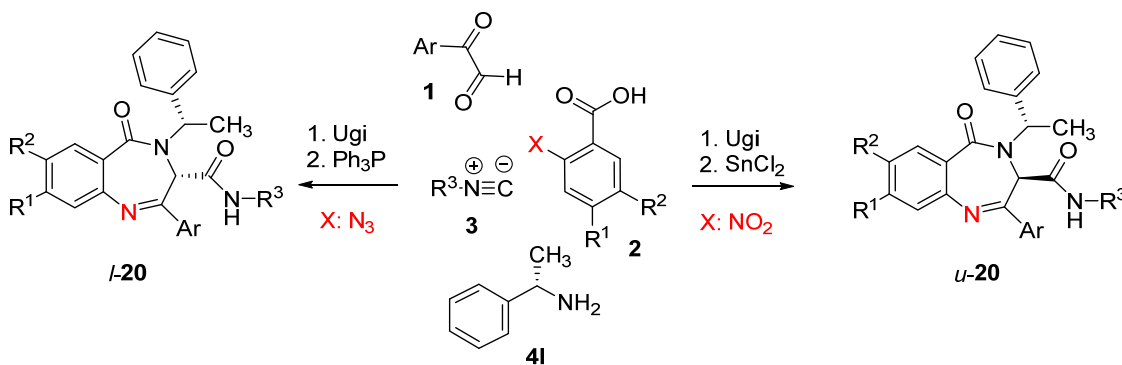
Para completar el estudio sobre la diastereoselectividad en la ciclación, se eligió otro reactivo quiral, el (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilisocianuro, y se operó de forma idéntica a la descrita anteriormente, reacción de Ugi seguida de reducción con  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  a reflujo de etanol (Esquema 2.18). El resultado químico fue bueno pero la estereoselectividad en la ciclación fue muy baja, obteniéndose los dos diastereoisómeros en una relación prácticamente equimolar. Debido a este peor resultado utilizando el (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilisocianuro (unido a su precio)<sup>79</sup> sólo se sintetizó a partir de él la benzodiazepina **20h**.

<sup>79</sup> (S)-(-)- $\alpha$ -Metilbencilamina 25g, 38.5 €; (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilisocianuro 1g, 76.5 € en Sigma-Aldrich (24 de mayo de 2021).

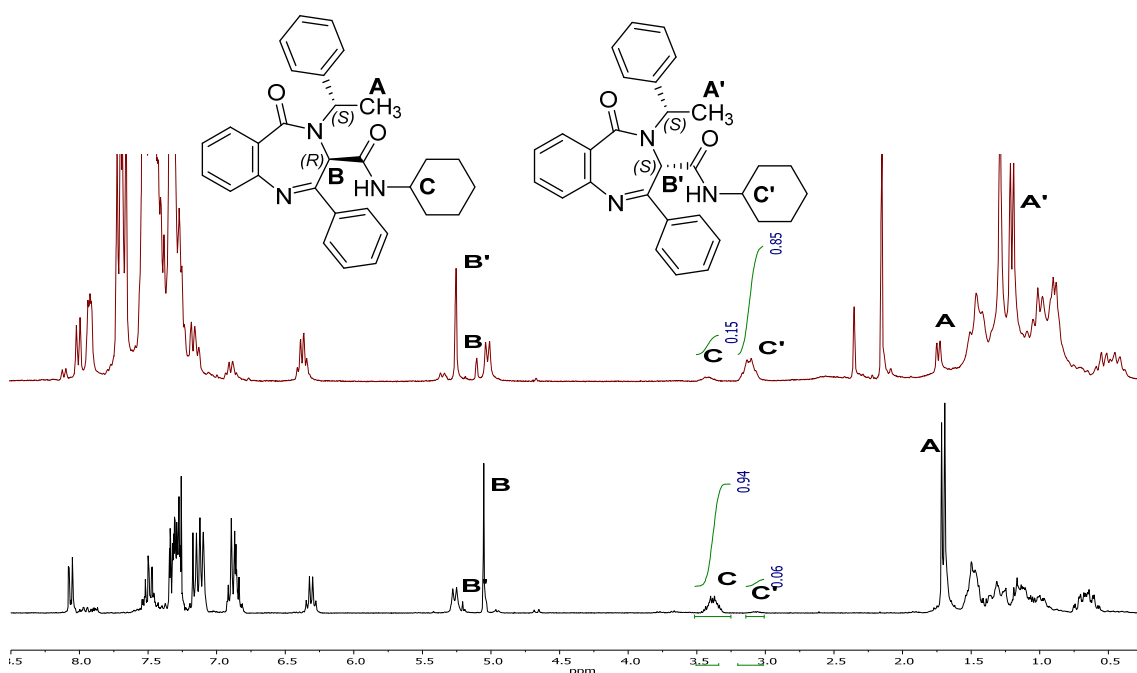


**ESQUEMA 2.18.** Síntesis de la benzodiazepina **20h** utilizando el (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilisocianuro como reactivo quiral

Un aspecto muy interesante del resultado estereoquímico obtenido al utilizar la (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina **4l** como reactivo de partida en la síntesis de las benzodiazepinas **20** se encuentra, no sólo en la alta diastereoselectividad obtenida en la mayoría de los casos (Tabla 2.7), sino en el sentido de la diastereoselectividad (configuración relativa *unlike* en el diastereoisómero mayoritario), ya que cuando se utiliza esa misma amina en la secuencia Ugi/Staudinger/aza-Wittig, junto al ácido 2-azidobenzoico, la configuración del nuevo centro quiral en C3 es la contraria (configuración relativa *like* en el diastereoisómero mayoritario)(Esquema 2.19, Espectro 2.4).

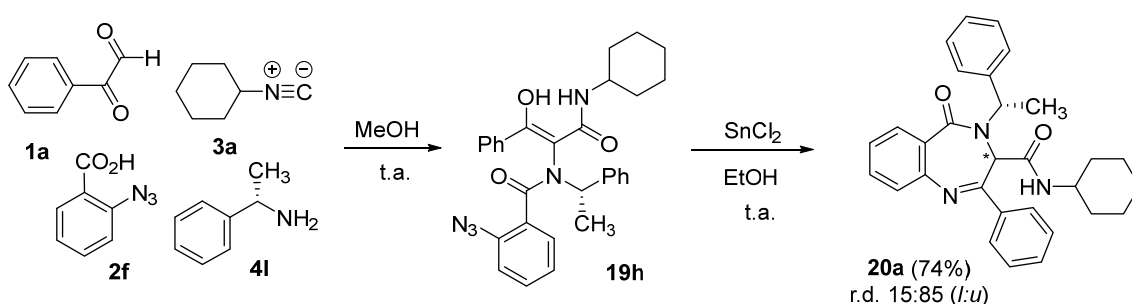


**ESQUEMA 2.19.** Síntesis de benzodiazepinas mediante secuencias complementarias desde el punto de vista estereoquímico



**ESPECTRO 2.4.** Resonancia Magnética Nuclear de protón de las masas de reacción en la obtención de **20a** en la etapa de las secuencias reducción/ciclación a partir del nitro derivado (abajo) y Staudinger/aza-Wittig (arriba)

Para determinar la influencia de la metodología empleada en el resultado estereoquímico en estas ciclaciones, se decidió reducir el grupo azida en el aducto Ugi **19h**, obtenido a partir del ácido 2-azidobenzoico **2f**, utilizando una metodología similar a la empleada en la reducción del grupo nitro, es decir, con cloruro de estaño (II) en etanol a temperatura ambiente, esta vez en ausencia de ácido (Esquema 2.20).<sup>80</sup> Aunque con menor diastereoselectividad, el sentido de la inducción fue similar al obtenido con la reducción del nitroderivado.



**ESQUEMA 2.20.** Síntesis estereoselectiva de benzodiazepinas mediante secuencias Ugi/reducción/ciclación a partir del ácido 2-azidobenzoico

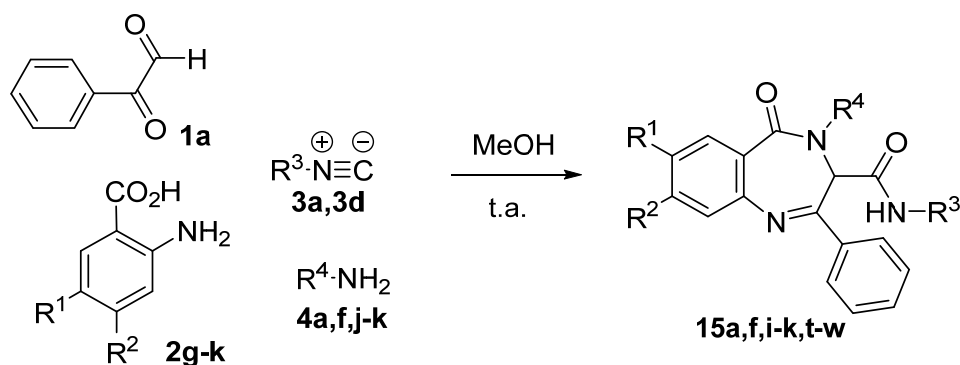
<sup>80</sup>S. N. Maiti; M.P. Singh; R.G. Micetich. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1423.

### 2.3.2. SÍNTESIS ONE-POT DE 1,4-BENZODIAZEPINAS

#### 2.3.2.1. SÍNTESIS DE 3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN(4H)-5-ONAS A PARTIR DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

La sustitución del ácido 2-azidobenzoico por el ácido 2-nitrobenzoico ha permitido desarrollar una metodología para la síntesis de benzodiazepinas con muchas ventajas respecto a la anterior, como la economía atómica del proceso, la sencillez del método o la disponibilidad de los reactivos de partida. Siguiendo con este planteamiento, decidimos evaluar la posibilidad de sintetizar las benzodiazepinas en un solo paso, sustituyendo el ácido 2-nitrobenzoico por el ácido antranílico, es decir, utilizando directamente el grupo amina y no un precursor de él. El grupo amino en el ácido antranílico tiene una nucleofilia reducida al tratarse de una amina aromática con un grupo atractor de electrones en *orto*, lo que permitiría formar el aducto Ugi sin su participación.

Se eligieron como reactivos de partida el ácido antranílico y algunos derivados **2g-j**, diferentes aminas no aromáticas (aminas bencílicas **4a** y **4f**, propargílica **4j** y alílica **4k**), el fenilglioxal **1a** y el isonitrilo (ciclohexilisonitrilo **3a** y el bencilisonitrilo **3d**). La reacción se llevó a cabo preformando la imina, haciendo reaccionar el fenilglioxal con la amina correspondiente en metanol durante 15 min, adicionándose posteriormente el ácido y el isonitrilo. Tras 24 horas de agitación se eliminó el disolvente. En el análisis de la masa de reacción por Resonancia Magnética Nuclear de protón se observó que el producto final era la benzodiazepina **15** (Esquema 2.21), es decir, tras la reacción de Ugi, la amina proveniente del ácido antranílico atacaría al grupo carbonilo de la  $\beta$ -cetoamida del aducto Ugi de forma espontánea. Así, en una reacción de Ugi de 6 centros y 4 componentes (U-6C-4CR) se llega a las benzodiazepinas correspondientes.



**ESQUEMA 2.21.** Síntesis de 1,4 benzodiazepinas-5-onas **15** a partir del ácido antranílico

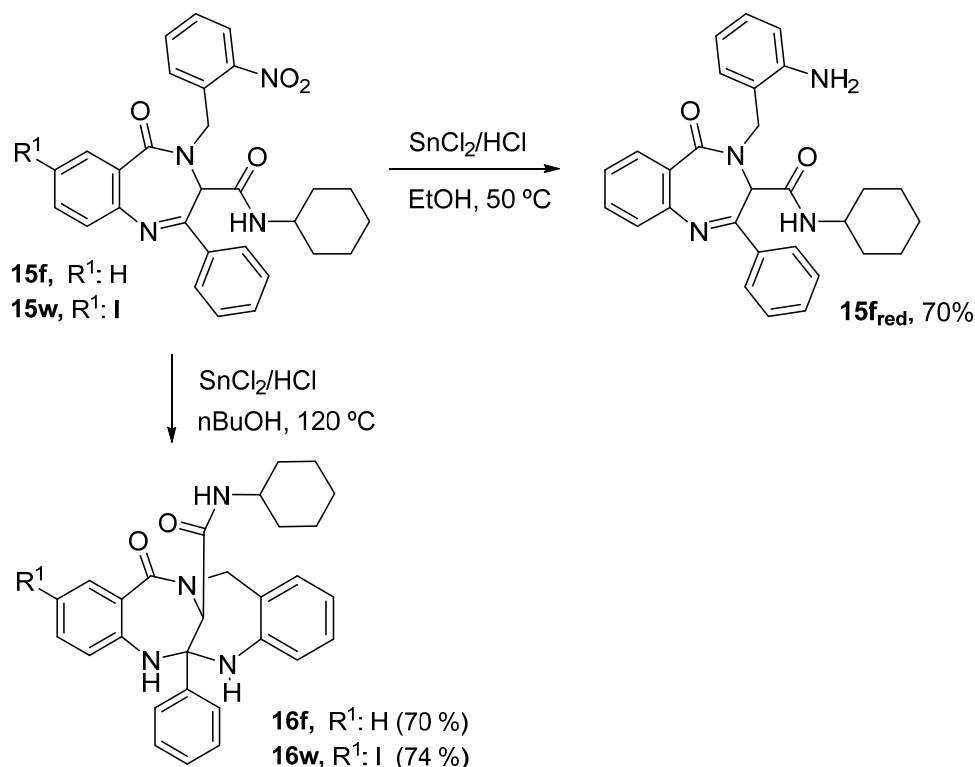
**TABLA 2.8.** Resultados en la síntesis de benzodiazepinas a partir del ácido antranílico

Ent.	2 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	4 (R <sup>4</sup> )	15 (%)
1	2g (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15a (66)
2	2g (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4f (2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15f (80)
3	2g (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4j (CH≡CCH <sub>2</sub> )	15i (55)
4	2g (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4k (CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> )	15j (57)
5	2g (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15k (63)
6	2h (H, NO <sub>2</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15t (58)
7	2i (NO <sub>2</sub> , H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15u (63)
8	2j (I, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15v (57)
9	2j (I, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4f (2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	15w (61)

Se trata de reacciones que transcurren con un rendimiento químico mayor que el rendimiento global de las secuencias descritas anteriormente. Así, la síntesis directa de **15a** transcurre con un rendimiento químico del 66 % (Tabla 2.8), mientras que el rendimiento global de la secuencia Ugi/reducción/ciclación es del 55 % (65 % en la reacción de Ugi -Entrada 1, Tabla 2.1- y 85 % en la reducción - Entrada 1, Tabla 2.2) y el de la secuencia Ugi/Staudinger/aza-Wittig del 42 %.<sup>51</sup>

La reducción a 50 °C del derivado de la 2-nitrobencilamina **15f**, con cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico en etanol, permitió confirmar la formación de la 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin(4*H*)-5-ona **15f<sub>red</sub>** en lugar de la 4-benzoil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepina **A** en la secuencia Ugi/reducción/ ciclación descrita en la primera sección de este capítulo (Esquema 2.6), ya que el producto de reducción era idéntico al obtenido en este caso (Esquema 2.22).

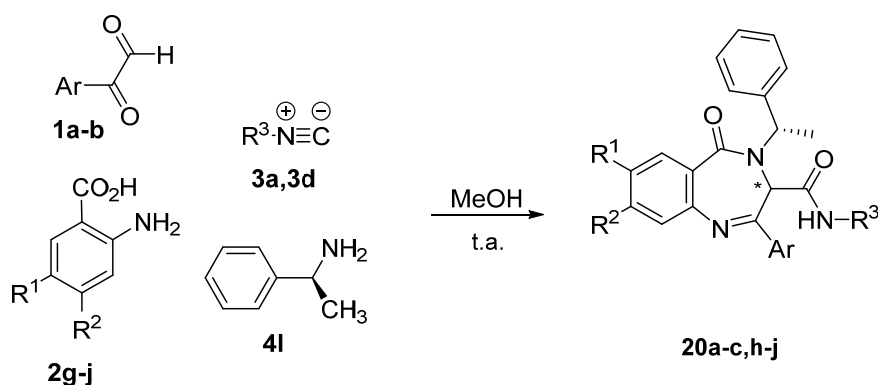
Al igual que en ese caso, cuando la reacción de reducción se llevó a cabo a reflujo de *n*-butanol se obtuvo el aminal resultado del ataque intramolecular del grupo amino sobre el carbono electrófilo de la imina en la benzodiazepina, reacción que se puede extender a otros sustratos como el derivado yodado **15w** (Esquema 2.22) y que tiene lugar con buenos rendimientos químicos.



ESQUEMA 2.22. Reducción de las benzodiazepinas **16c**,**16i**

### 2.3.2.2. SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE 3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN(4H)-5-ONAS A PARTIR DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

Teniendo en cuenta el buen resultado químico obtenido en la síntesis de las 3H-benzo[e][1,4]diazepin(4H)-5-onas **15** en un paso, a partir del ácido antranílico, pensamos explorar el aspecto estereoquímico introduciendo, al igual que en la secuencia Ugi/reducción/ciclación, un reactivo enenatioméricamente puro. Para ello se utilizó la metodología a la descrita anteriormente, pero con la (S)-(-)- $\alpha$ -metilbencilamina **4I** (Esquema 2.23).

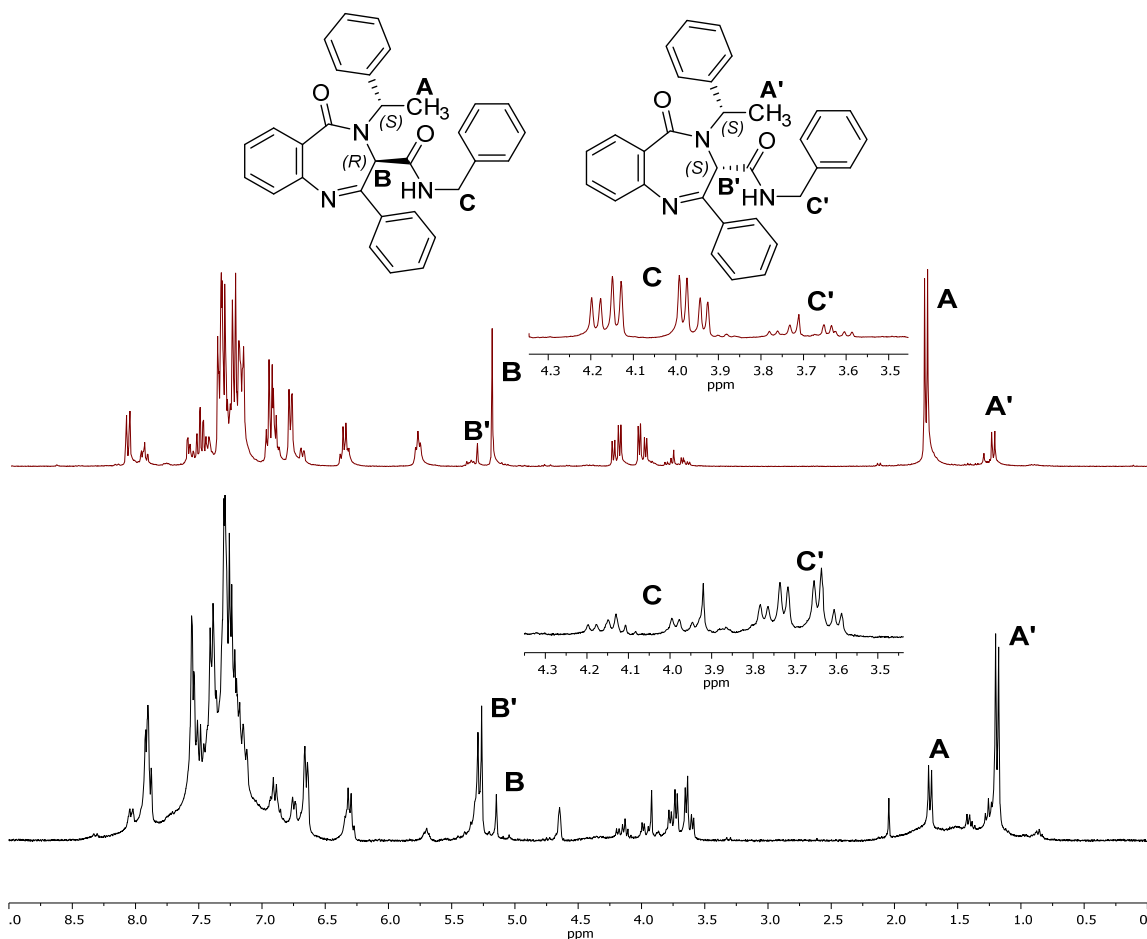


ESQUEMA 2.23. Síntesis estereoselectiva de 1,4-benzodiazepinas a partir del ácido antranílico

**TABLA 2.9.** Resultados en la síntesis estereoselectiva de 1,4-benzodiazepinas a partir del ácido antranílico

Ent	1 (Ar)	2 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	18 (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>c</sup> (l:u) <sup>b</sup>
1	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2g (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	20a (61)	79:21
2	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2g (H, H)	3d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	20b (58)	76:24
3	1b (4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2g (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	20c (59)	74:26
4	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2h (H, NO <sub>2</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	20h (63)	72:28
5	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2i (NO <sub>2</sub> , H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	20i (55)	68:32
6	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2j (I, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	20j (63)	76:24

a. Rendimiento químico referido al diastereoisómero mayoritario tras la purificación. b. Configuración l(αS,3S):u(αS,3R) asignada en base a la difracción de Rayos X del diastereoisómero mayoritario de **20b** (Figura 2.7). c. Determinado por el análisis del RMN de protón del crudo de reacción.


**ESPECTRO 2.5.** Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón de las masas de reacción en la síntesis de la benzodiazepina **20b**, en la segunda etapa de la secuencia Ugi/reducción/ciclación (arriba) y en un paso (abajo)

Este nuevo método para la síntesis de 1,4-benzodiazepin-5-onas es un proceso que se acerca a una síntesis ideal, ya que transcurre con una alta quimio- y estereoselectividad y con una gran eficiencia atómica, además transcurre de forma muy sencilla, y al tratarse de un proceso *one-pot* sólo se requiere una etapa de purificación.

Por último, teniendo en cuenta el resultado estereoquímico de las secuencias descritas en este capítulo para la formación de las benzodiazepinas, es difícil establecer los mecanismos a través de los cuales tiene lugar la formación de las iminas, pudiendo establecerse algunas consideraciones:

1. Si la reacción de ciclación en la secuencia reducción/ciclación tuviera lugar una vez formada la amina, el resultado estereoquímico de esta secuencia debería ser similar al obtenido en la secuencia *one-pot*, al contrario de lo que tiene lugar.
2. La estereoselectividad de la ciclación podría estar condicionada por la estereoquímica del eje quiral en el aducto Ugi; sin embargo, el hecho de que a partir de un mismo aducto Ugi, derivado del ácido 2-azidobenzoico, se llegue a una relación de diastereoisómeros contraria dependiendo de la metodología empleada en la ciclación, hace pensar que la estereoquímica en la segunda etapa está dirigida por la naturaleza de especie intermedia para la obtención de la imina.
3. El hecho de que en las secuencias que implican la reducción con metales (sobre el grupo nitro o la azida) se obtenga de forma mayoritaria el diastereoisómero con configuración relativa *u* contraria a la obtenida en las secuencias Staudinger/aza-Wittig y *one-pot*, hace pensar que la ciclación en las primeras pueda tener lugar a través de un mecanismo de adición radicalario.



## 2.4. CONCLUSIONES

1. Se han desarrollado dos nuevas metodologías para la síntesis de 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin(4*H*)-5-onas a partir de la reacción de Ugi, una secuencia en dos pasos Ugi/reducción/ciclación a partir del ácido 2-nitrobenzoico y otra en un paso Ugi/ciclación (U-6C-4CR) a partir del ácido antranílico.
2. Estas secuencias reducen los inconvenientes de la secuencia Ugi/Staudinger/aza-Wittig, al tratarse de metodologías más sencillas, llevadas a cabo en atmósfera abierta, a partir de reactivos comerciales y económicos, lo que hace que se trate de procesos fácilmente escalables.
3. La secuencia Ugi/ciclación (U-6C-4CR) tiene lugar con una alta economía atómica, ya que prácticamente todos los átomos de los reactivos se incorporan al producto final (excepto dos moléculas de agua, la primera generada en la reacción de Ugi y la segunda en la formación de la imina).
4. Se ha desarrollado una metodología para la síntesis de 4-benzoil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepinas, regioisómeras de las anteriores, lo que ha permitido determinar la importancia de la posición del grupo carbonilo en la tautomería imina-enamina, y por tanto en su conformación y estabilidad, tanto a nivel experimental como teórico.
5. Se han desarrollado síntesis estereoselectivas de las 3*H*-benzo[e][1,4]diazepin(4*H*)-5-onas utilizando aminas quirales como reactivos de partida, obteniéndose distinta relación de diastereoisómeros dependiendo de la metodología empleada. Así, las secuencias Ugi/reducción con metales/ciclación conduce de forma mayoritaria a benzodiazepinas con una configuración relativa *unlike*, mientras que la secuencia Ugi/Staudinger/aza-Witig o la secuencia *one-pot* Ugi-6C-4CR lleva de forma mayoritaria a aquellas con configuración *like*.



## **CAPÍTULO III**

### ***Síntesis de pirrolobenzodiazepinas***

---



## CAPÍTULO 3. SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS

### 3.1. INTRODUCCIÓN

Dentro de los derivados de las benzodiazepinas, las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas (PBDs) forman un grupo de compuestos ampliamente estudiado debido fundamentalmente a su actividad como antibióticos antitumorales.<sup>81</sup> Entre ellos se encuentran la antramycin, <sup>82</sup> la chicamicina<sup>83</sup> o la sibanomicina,<sup>84</sup> compuestos aislados de fuentes naturales (Figura 3.1), que se caracterizan por tener un carbono imínico (o equivalente) en C11. Esta funcionalización explica la citotoxicidad de estos compuestos, ya que a través de ella se unen covalentemente al grupo NH<sub>2</sub> de la guanina en el surco menor de la doble hélice del ADN. La importancia de este grupo imina se demuestra en aquellos análogos en los que dicho grupo ha sido sustituido por una amida (PBD dilactama) o por una amina secundaria, ya que pasan a ser compuestos con una citotoxicidad insignificante.<sup>85</sup>

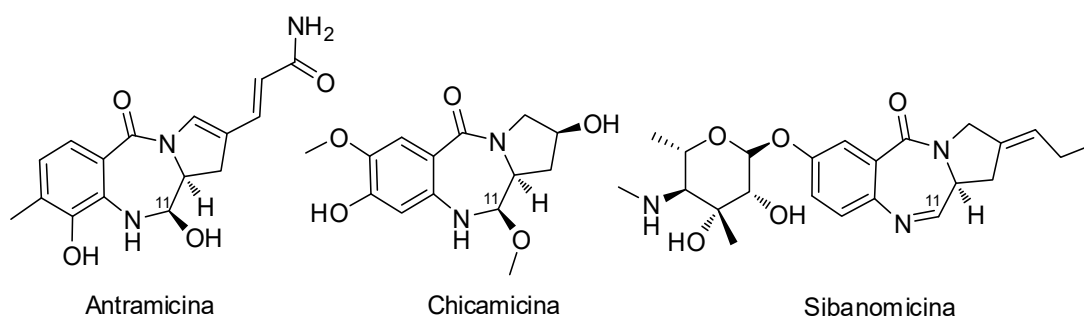


FIGURA 3.1. Pirrolobenzodiazepinas aisladas de fuentes naturales

<sup>81</sup> (a) B. Gerratana, *Med. Chem. Rev.* **2012**, 32, 254. (b) L. Cipolla, A. C. Araujo, C. Airoidi, D. Bini, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2009**, 9, 1.

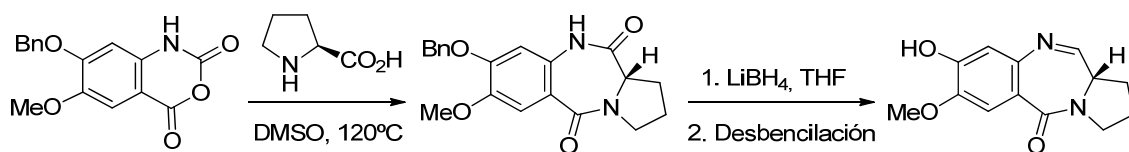
<sup>82</sup> (a) W. Leimgruber, V. Stefanovic, F. Schenker, A. Karr, J. Berger, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5791. (b) L. H. Hurley, C. Gairola, M. Zmijewski, *Biochim. Biophys. Acta* **1977**, 475, 521.

<sup>83</sup> M. Konishi, M. Hatori, K. Tomita, M. Sugawara, C. Ikeda, Y. Nishiyama, H. Imanishi, T. Miyaki, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1984**, 37, 191.

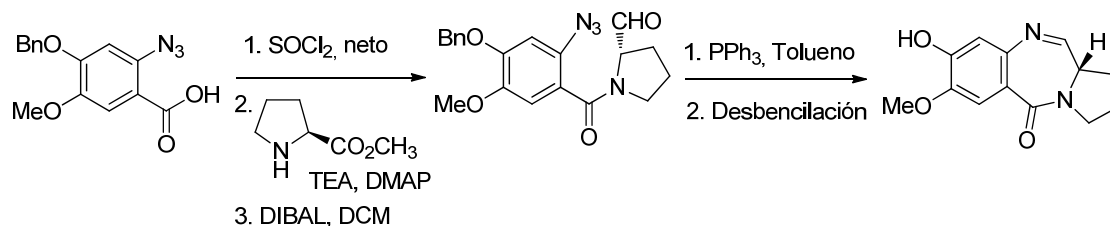
<sup>84</sup> J. Itoh, H.-O. Watabe, S. Ishii, S. Gomi, M. Nagasawa, H. Yamamoto, T. Shomura, M. Sezaki, S. Kondo, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1281.

<sup>85</sup> J. Mantaj, P. J. M. Jackson, K. M. Rahman, D. E. Thurston, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 462.

El interés de estos compuestos se refleja en el gran número de metodologías descritas para su síntesis,<sup>86</sup> siendo la más habitual la que utiliza la L-prolina (o derivados de ésta) como reactivo de partida para la introducción del núcleo de cinco eslabones. Es el caso de la síntesis del DC-81, o bien en secuencias en las que la formación del sistema PBD es anterior a la reducción del grupo carboxílico de la prolina, con la formación de la PBD dilactama como intermedio en la reacción (Esquema 3.1),<sup>87</sup> o bien en secuencias en las que el sistema PBD se forma en la última etapa, ya sobre una forma reducida del grupo carboxílico de la prolina (Esquema 3.2).<sup>88</sup>



ESQUEMA 3.1. Síntesis de DC-81 a partir un derivado del anhídrido isoatoico



ESQUEMA 3.2. Síntesis de DC-81 a partir un derivado del ácido 2-azidobenzoico

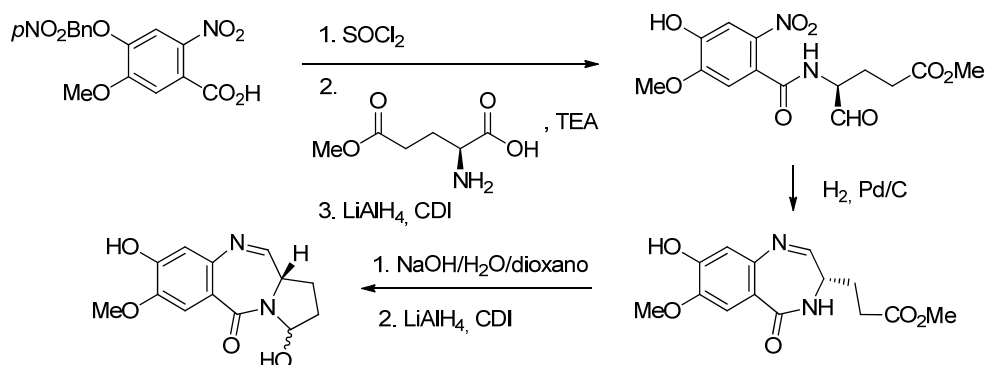
Hay sin embargo muy pocas metodologías en las que se parta de un sistema acíclico como precursor del núcleo pirrólico, utilizando normalmente derivados del ácido L-glutámico para su construcción, siendo lo más frecuente que éste se construya tras la obtención del sistema benzodiazepina (Esquema 3.3).<sup>89</sup>

<sup>86</sup> (a) D. E. Thurston, D. S. Bose, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 433. (b) D. Antonow, D E. Thurston, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2815

<sup>87</sup> W.-P Hu, J.-J. Wang, F.-L. Lin, Y.-C. Lin, S.-R. Lin, M.-H. Hsu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2881.

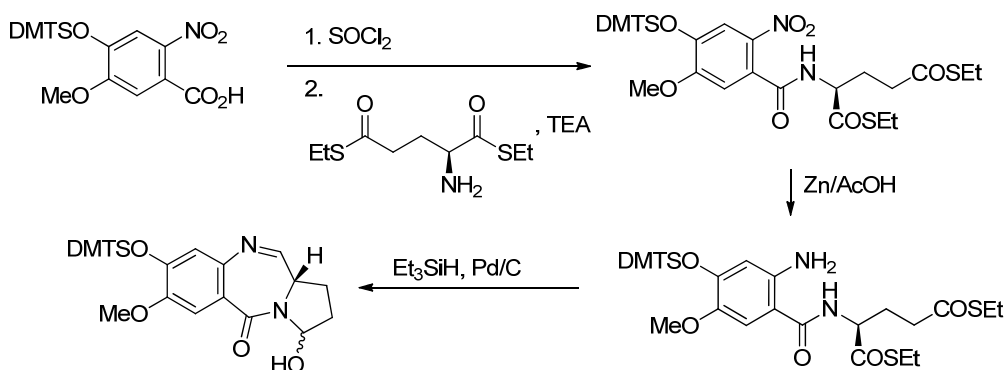
<sup>88</sup> S. Eguchi, K. Yamashita, Y. Matsushita, A. Kakehi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4006.

<sup>89</sup> M. Miyamoto, S. Kondo, H. Naganawa, K. Maeda, M. Ohno, H. Umezawa, *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 340.



**ESQUEMA 3.3.** Síntesis de PDB en la que el núcleo pirrólico se construye en la última etapa

Una modificación de esta síntesis es la que utiliza el ditioéster derivado del ácido L-glutámico (derivado inestable), lo que permite la construcción simultánea de los anillos de 5 y 7 eslabones, incrementando enormemente el rendimiento global de la síntesis, pasando del 10 % de la secuencia anterior al 70 % (Esquema 3.4).<sup>90</sup>

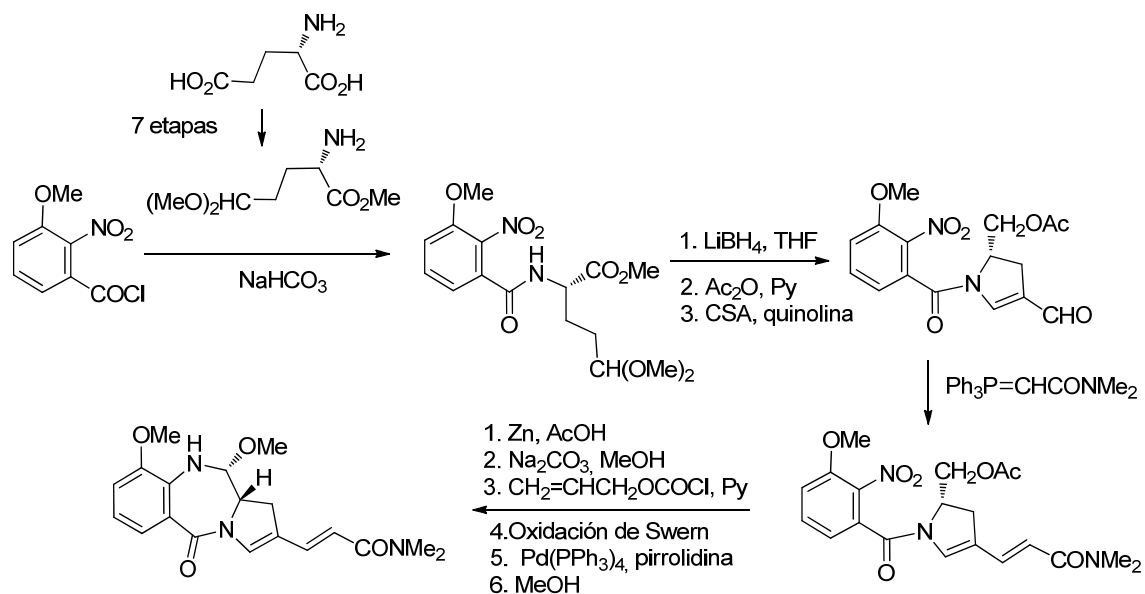


**ESQUEMA 3.4.** Síntesis de PDB en la que los núcleos diazepina y pirrólico se construyen simultáneamente

También se han descrito algunas secuencias en las que, tras conectar todos los fragmentos que van a formar la PBD, primero se construye el núcleo pirrólico y posteriormente el núcleo de diazepina. Sin embargo, las metodologías descritas hasta ahora implican un gran número de etapas, de sustratos específicos y/o el empleo de grupos protectores, como lo ilustra la síntesis de la (+)-protramicina B a partir de nuevo de un derivado del ácido glutámico (Esquema 5).<sup>91</sup>

<sup>90</sup> T. Fukuyama, S.-C. Lin, L. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.

<sup>91</sup> T. Fukuyama, G. Liu, S. D. Linton, S.-C.; Lin, H. Nishino, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2577.



ESQUEMA 3.5. Síntesis de la (+)-porotramicina

Es interesante, además, destacar el hecho de que el grado de insaturación del núcleo pirrólico afecta a la afinidad de estos sistemas a unirse al ADN, así como a su citotoxicidad, tanto en sistemas con insaturación *exo*<sup>92</sup> (sibanomicina) como *endo*<sup>93</sup> (antramicina) (Figura 3.1).

<sup>92</sup> S. J. Gregson, P. W. Howard, K. E. Corocoran, S. Barcella, M. M. Yasin, A. A. Hurst, T. C. Jenkins, L. R. Kelland, D. E. Thurston *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1845.

<sup>93</sup> S. J. Gregson, P. W. Howard, S. Barcella, A. Nakamya, T. C. Jenkins, L. R. Kelland, D. E. Thurston *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1849.



### 3.2. OBJETIVOS

En el primer apartado del capítulo anterior se han descrito metodologías sintéticas basadas en la reacción de Ugi para la obtención de diferentes 1,4-benzodiazepinas, 3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5-onas **A** y 4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepinas **B** (Figura 3.2).

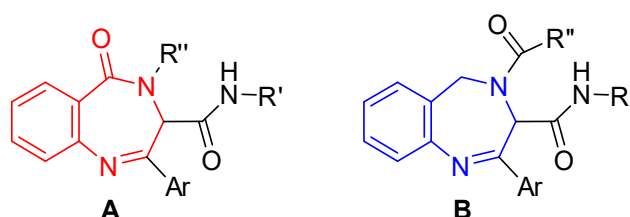


FIGURA 3.2. Benzodiazepinas descritas previamente

El interés de las pirrolo[2,1-*c*][1,4]benzodiazepinas como antibióticos antitumorales nos hizo pensar en la posibilidad de obtener estos sistemas aplicando metodologías sintéticas análogas a las descritas anteriormente, sintetizando de nuevo estructuras regioisómeras 2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5(11*aH*)-onas **C** y 5,11*a*-dihidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-3(2*H*)-onas **D** (Figura 3.3) al haberse demostrado en el capítulo anterior la importancia de la posición del grupo carbonilo en la estabilidad y conformación de estos sistemas.

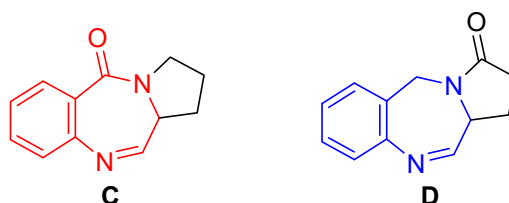


FIGURA 3.3. Pirrolobenzodiazepinas objetivo de este capítulo

Así, tras la reacción de Ugi se construiría el núcleo pirrólico y posteriormente el núcleo de diazepina. Para ello, siguiendo las metodologías descritas, para la síntesis de las benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-3(2*H*)-onas **D** se partiría de derivados de la 2-nitrobenilamina y de un ácido carboxílico adecuadamente funcionalizado para lograr la ciclación al núcleo de pirrolidinona; mientras que para la síntesis de las benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5(11*aH*)-onas **C** habría que utilizar derivados del ácido 2-nitrobenzoico como uno de los reactivos de partida para introducir la funcionalización 5-oxo, junto a aminas adecuadamente funcionalizadas para poder obtener el núcleo de 5 eslabones, siendo el tipo de funcionalización muy importante,

para poder obtener núcleos tanto saturados I como insaturados, con insaturaciones tanto en *endo* II como en *exo* III (Figura 3.4).

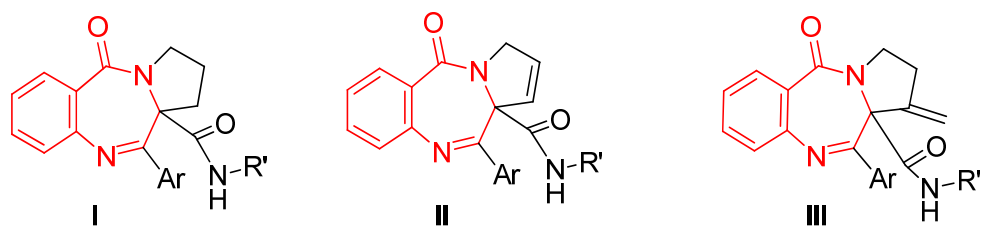
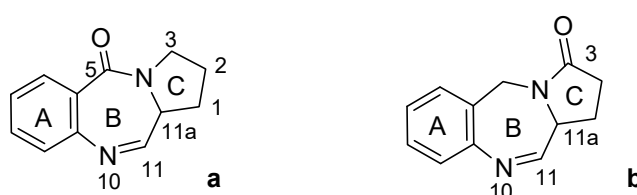


FIGURA 3.4. Pirrolobenzodiazepin-5-onas con distinto grado de insaturación

### 3.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

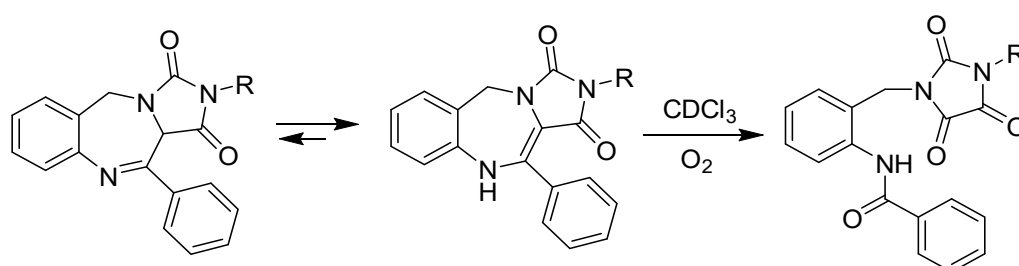
#### 3.3.1. SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPIN-3-ONAS Y PIRROLOQUINAZOLINAS

La familia de pirrolobenzodiazepinas más estudiada es la de 2,3-dihidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5(11aH)-onas (Figura 3.5.a). El diseño de nuevas familias de PBDs normalmente implica la modificación del anillo aromático A o del pirrolo C; sin embargo, el número de PBDs descritas con un grupo carbonilo adicional en C3, situado en el anillo de pirrolo C (Figura 3.5.b), es limitado. Además, ninguno de ellos presenta el resto imina en N10-C11, pero si amina<sup>94</sup>, amida<sup>95</sup>, iminoéter o amidina.<sup>96</sup>



**FIGURA 3.5.** (a) Pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5-onas y (b) pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-3-onas

La limitación en el estudio de este tipo de sistemas puede deberse a su baja estabilidad, de acuerdo con lo visto en el capítulo anterior, ya que esta sustitución favorece el tautómero enamina y por tanto su oxidación. Esto se observa en las benzodiazepinas fusionadas con hidantoínas,<sup>97</sup> comparables a las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-3-onas, que sufren de forma espontánea una reacción con el oxígeno del aire originando la apertura del ciclo B (Esquema 3.6).



**ESQUEMA 3.6.** Benzodiazepina fusionada con una hidantoína y su oxidación

<sup>94</sup> L. M. Pardo; I. Tellitu; E. Domínguez. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5811.

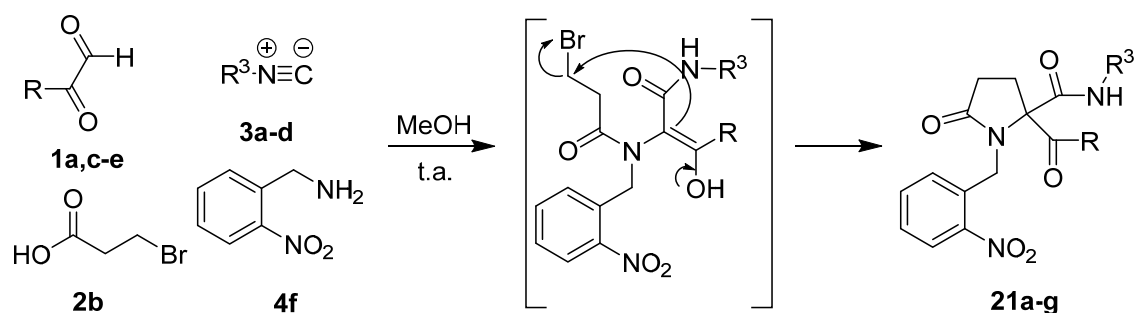
<sup>95</sup> J. K. Mishra; P. Garg; P. Dohare; A. Kumar; M. I. Siddiqi; M. Ray; G. Panda. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1326.

<sup>96</sup> T. Okawa; T. Sugimori; S. Eguchi; A. Kakehi. *Heterocycles*, **1998**, *47*, 375.

<sup>97</sup> S. Gunawan; G. S. Nichol; S. Chappeta; J. Dietrich; C. Hulme. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4689.

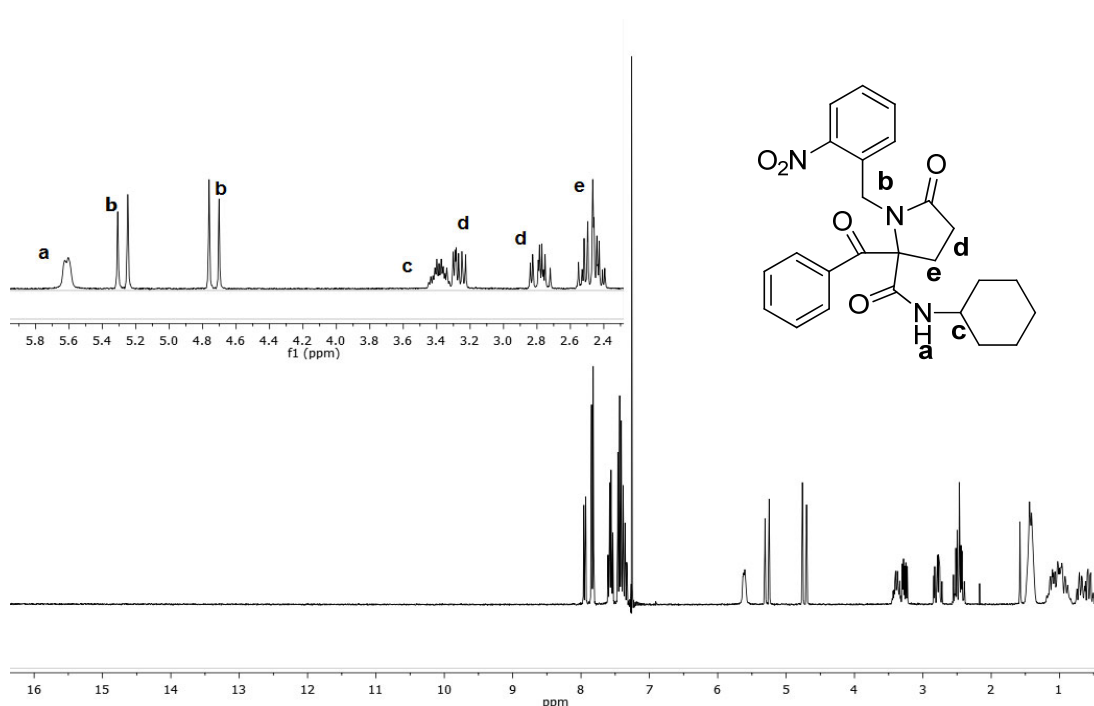
Para obtener pirrolo [2,1-c] [1,4] benzodiazepin-3-onas con un grupo imina N10-C11 es necesario evitar la posibilidad de tautomerización, lo que se puede conseguir eliminando el hidrógeno en C11a, es decir, introduciendo en su lugar un sustituyente. Esto daría lugar a una nueva familia de PBDs con potenciales propiedades farmacológicas.

Siguiendo las síntesis descritas en el capítulo 1 para la síntesis de  $\gamma$ -lactamas (Esquema 1.6) y en el capítulo 2 para la síntesis de 4,5-dihidro-3*H*-benzo[e][1,4]diazepinas (Esquemas 2.10 y 2.11), se planteó llevar a cabo la reacción de Ugi combinando los reactivos doblemente funcionalizados utilizados en esas secuencias, el ácido 3-bromopropiónico **2b** y glioxales **1**, necesarios para la ciclación hasta pirrolidina, y la 2-nitrobenilamina **4f**, para formar la diazepina en una etapa posterior. Tras llevar a cabo la reacción de Ugi en las condiciones habituales, se pudo comprobar que, tal como esperábamos, el único producto que se obtenía era la pirrolidinona **21**, resultado de la reacción de sustitución nucleófila intramolecular en el tautómero enólico (Esquema 3.7).



ESQUEMA 3.7. Secuencia Ugi/ciclación para la síntesis de  $\gamma$ -lactamas **21**

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón de la  $\gamma$ -lactama **21a** se observa que no aparecen las señales características del aducto Ugi, ni como tautómero enólico (OH en torno a 15 ppm) ni como forma ceto (singlete del grupo metino en torno a 6 ppm), sin embargo, aparece el grupo de señales correspondiente a la agrupación etileno en la pirrolidinona, señales entre 2.5 y 3.5 ppm, que pudieron ser asignadas mediante técnicas de RMN bidimensional (Espectro 3.1).



**ESPECTRO 3.1.** Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de protón de la pirrolidinona **21a**

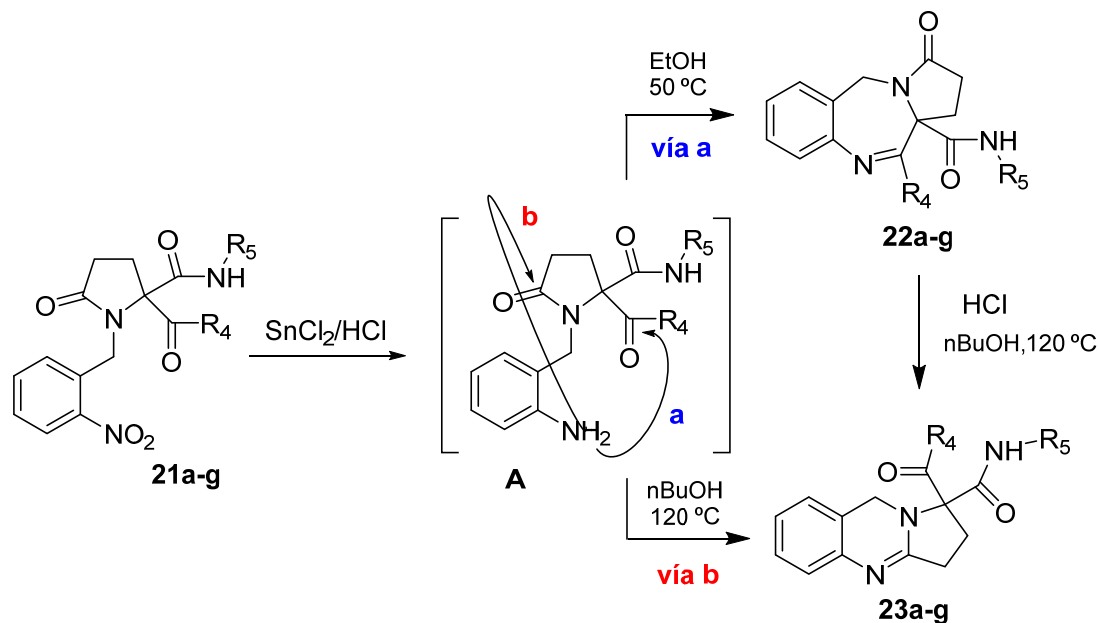
Se sintetizaron una serie de pirrolidinonas **21** modificando la naturaleza del glioxal **1** y del isonitrilo **3** (Tabla 3.1). El rendimiento más bajo se obtuvo con el metilglioxal, lo que se puede explicar bien por la competencia entre las dos posiciones carbonílicas en la formación de la imina en la reacción de Ugi o porque esté más favorecido en el equilibrio tautomérico la forma carbonílica, como se observaba en la formación del aducto Ugi **19e** derivado de ese glioxal (Capítulo 2, Entrada 5 en Tabla 2.6), aunque en este caso no se aisló el aducto Ugi sin reaccionar.

**TABLA 3.1.** Resultados en la síntesis de pirrolidinonas **21**

Ent	<b>1</b> (R)	<b>3</b> (R <sup>3</sup> )	<b>21</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	<b>1a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>3a</b> (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>21a</b> (78)
<b>2</b>	<b>1a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>3b</b> (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	<b>21b</b> (75)
<b>3</b>	<b>1a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>3c</b> (tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	<b>21c</b> (85)
<b>4</b>	<b>1a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>3d</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	<b>21d</b> (83)
<b>5</b>	<b>1c</b> (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>3a</b> (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>21e</b> (81)
<b>6</b>	<b>1d</b> (CH <sub>3</sub> )	<b>3a</b> (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>21f</b> (53)
<b>7</b>	<b>1e</b> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	<b>3a</b> (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	<b>21g</b> (75)

a. Rendimiento químico tras la purificación

La segunda etapa, reducción/ciclación, se llevó a cabo en las condiciones descritas en el capítulo anterior para la síntesis de benzodiazepinas a partir de nitro derivados. En el estudio preliminar se trató la *N*-(2-nitrobencil)pirrolidin-2-ona **21a** con cloruro de estaño (II) en condiciones ácidas a reflujo de etanol (70 °C). Sin embargo, en estas condiciones se obtuvo una mezcla equimolar de dos productos que pudieron ser identificados como la pirrolobenzodiazepina **22a** esperada, resultado de la reacción entre el grupo amino generado en la reducción y la cetona (vía a, Esquema 3.8), y la pirroloquinazolina **23a** resultado de la reacción con el grupo carboxílico de la lactama (vía b, Esquema 3.8).



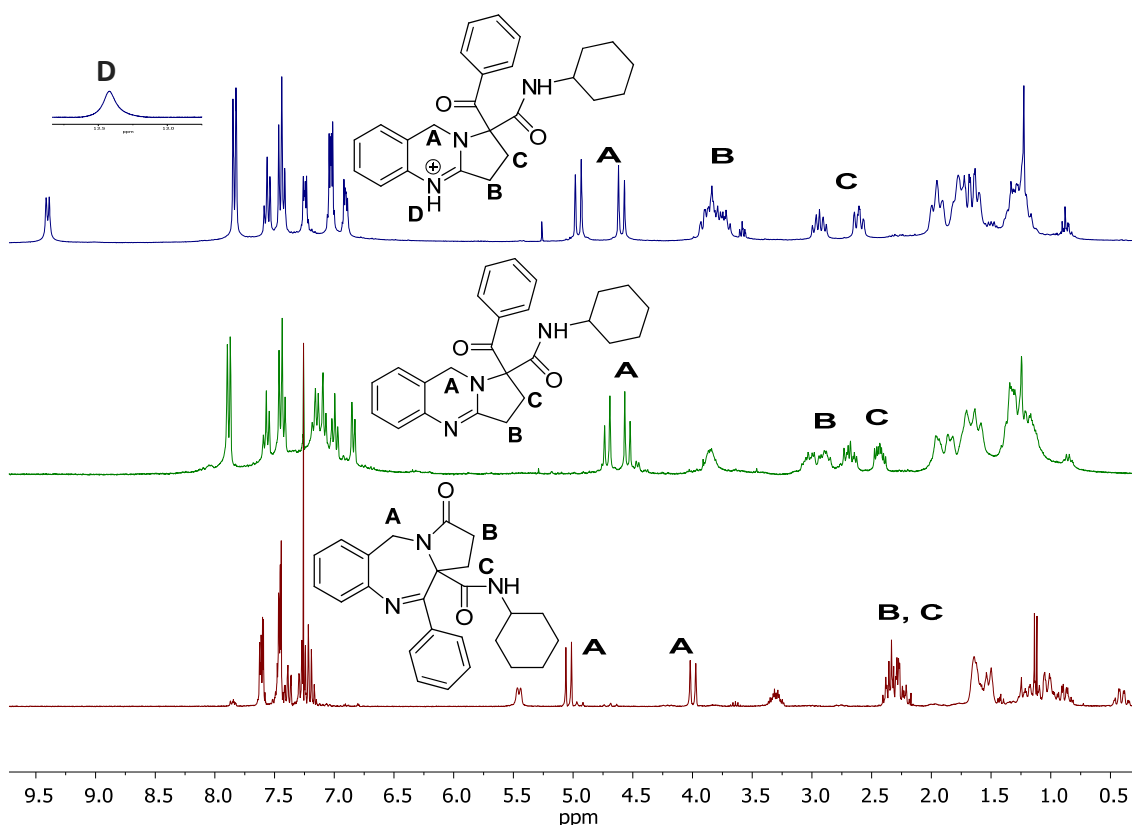
ESQUEMA 3.8. Reducción/ciclación de *N*-(2-nitrobencil)pirrolidinonas **21**

La diferente reactividad de esos dos grupos nos hizo pensar en la posibilidad de controlar la quimioselectividad de esta etapa de ciclación controlando la temperatura. De esta forma, cuando la reacción se llevó a cabo en etanol a 50 °C se obtuvo la pirrolobenzodiazepina **22a** como único producto, mientras que la reducción a 120 °C dio lugar exclusivamente a la pirroloquinazolina **23a**, es decir, controlando la temperatura de reacción se puede obtener fácilmente dos productos diferentes a partir de un mismo aducto Ugi (Tabla 3.2). Estos resultados indican que la formación de las pirrolobenzodiazepinas está favorecida cinéticamente, mientras que la formación de las pirroloquinazolinonas está controlada termodinámicamente. De hecho, cuando las pirrolobenzodiazepinas **22** se llevaron a reflujo de *n*-butanol en presencia de ácido clorhídrico se produjo la isomerización a la correspondiente pirroloquinazolina **23** (Esquema 3.8); sin embargo, cuando el calentamiento se llevó a cabo en condiciones neutras se recuperó la pirrolobenzodiazepina cuantitativamente, lo que demuestra su estabilidad.

**TABLA 3.2.** Resultado químico en la reducción de las *N*-(2-nitrobenzil)pirrolidinonas **21**

Ent	<b>21</b> (R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub> )	T (°C)	<b>22</b> (%)	T (°C)	<b>23</b> (%)
1	<b>21a</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	50	<b>22a</b> (75)	120	<b>23a</b> (68)
2	<b>21b</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	50	<b>22b</b> (63)	120	<b>23b</b> (55)
3	<b>21c</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	50	<b>22c</b> (65)	120	<b>23c</b> (54)
4	<b>21d</b> (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> )	50	<b>22d</b> (72)	120	<b>23d</b> (58)
5	<b>21e</b> (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	50	<b>22e</b> (65)	120	<b>23e</b> (70)
6	<b>21f</b> (CH <sub>3</sub> , cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	50	<b>22f</b> (75)	120	<b>23f</b> (61)
7	<b>21g</b> (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	50	<b>22g</b> (77)	120	<b>23g</b> (71)

Por espectrometría de masas se pudo determinar que los compuestos obtenidos eran isómeros, siendo clave el dato proporcionado por el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de carbono en el que se observaba que en los compuestos **22** la señal del grupo carbonilo había desaparecido mientras que en los compuestos **23** esta señal se mantenía.


**ESPECTRO 3.2.** Espectros de RMN de protón de los diferentes productos generados en la secuencia reducción/ciclación de **21a**

Más difícil fue la determinación de la estructura de unos nuevos compuestos obtenidos cuando la reacción se llevaba a cabo a 90 °C. Se trataba de compuestos con espectros análogos a los de los compuestos anteriores, el sistema AB del grupo metileno proveniente de la 2-nitrobenzilamina y la agrupación del grupo etileno del núcleo de la pirrolidina y una nueva señal muy desapantallada en torno a 13.5 ppm (Espectro 3.2 superior). Inicialmente se pensó en la posibilidad de que se formase una nueva pirrolobenzodiazepina, isómera de la anterior, resultado del ataque intramolecular sobre la tercera posición electrófila en la molécula, la amida secundaria proveniente del isonitrilo, ya que el grupo carbonilo se seguía manteniendo (determinado por RMN de carbono) (Figura 3.6). Sin embargo, la obtención de un monocristal de cada una de los tres sistemas permitió confirmar la estructura de los dos primeros, la 5,11a-dihidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2*a*][1,4]diazepin-3(2*H*)-ona **22** y la 1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-*b*]quinazolina **23**, y descartar la formación de la última, ya que en este caso se trataba de la forma protonada de la pirroloquinazolina **23** en el nitrógeno N-1 de la amidina (Figura 3.7).

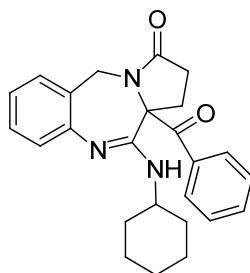


FIGURA 3.6. Estructura propuesta como tercer producto en la ciclación

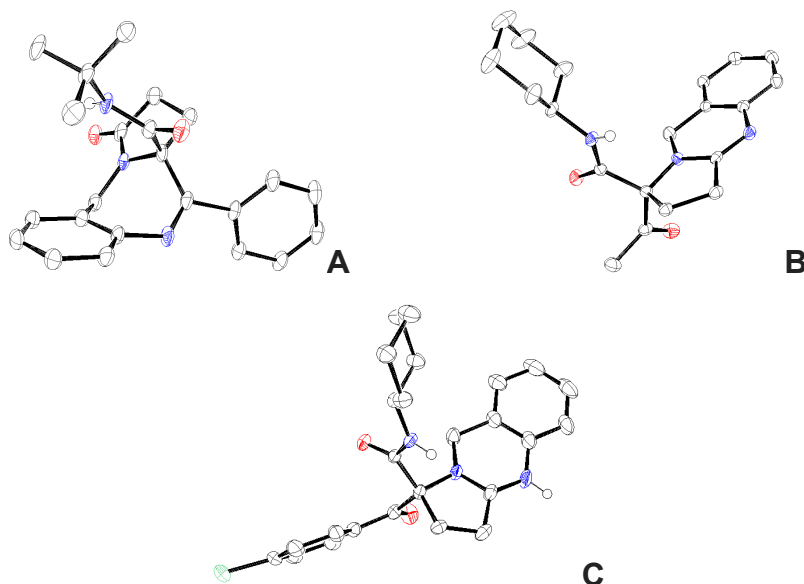


FIGURA 3.7. Difracción de Rayos X de la pirrolobenzodiazepina **22c** (A), la pirroloquinazolina **23f** (B) y la forma protonada de la pirroloquinazolina **23e** (C). Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto los NH.



Las pirroloquinazolininas **23** son análogas al ácido linarínico (Figura 3.8), un producto natural aislado de *Linaria vulgaris*,<sup>98</sup> cuyos derivados han sido evaluados por sus propiedades farmacológicas.<sup>99</sup>

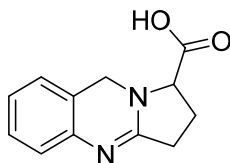
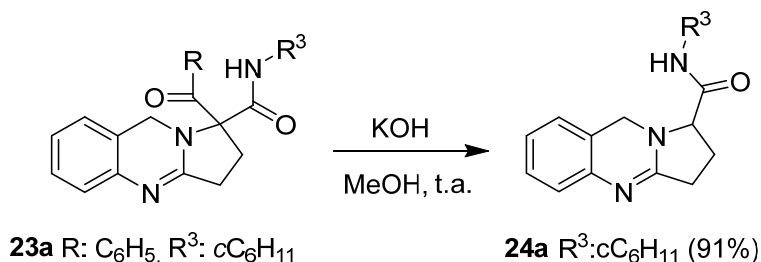


FIGURA 3.8. Ácido linarínico

La posibilidad de sintetizar estos derivados a través de una síntesis total más eficiente que la descrita en bibliografía (5 etapas)<sup>99</sup> hizo que estudiáramos la posibilidad de llevar a cabo la desbenzoilación sobre las pirroloquinazolininas sintetizadas a través de una reacción retro-Claisen. Para ello se trató el derivado **23a** con una disolución de hidróxido potásico en etanol a temperatura ambiente, obteniéndose tras 15 minutos de agitación en ultrasonidos la amida derivada del ácido linarínico **24a** con un alto rendimiento, sin observarse la hidrólisis de la amida (Esquema 3.9).



ESQUEMA 3.9. Síntesis de derivados del ácido linarínico

Con el fin de racionalizar los resultados experimentales observados en la etapa de ciclación se llevaron a cabo cálculos DFT (B3LYP/6-31G\*\*) utilizando Gaussian 09,<sup>100</sup> tomando la forma reducida del compuesto **21a** (A en esquema 3.10) como modelo para la reacción de ciclación hasta la pirrolobenzodiazepina **22a** y la pirroloquinazolinina **23a**.

Inicialmente se llevó a cabo el estudio en condiciones neutras, observando que en este medio las energías de activación eran muy altas, tanto para la síntesis como para la

<sup>98</sup> H. Hua, M. Cheng, X. Li and Y. Pei, *Chem. Pharm. Bull.*, **2002**, *50*, 1393.

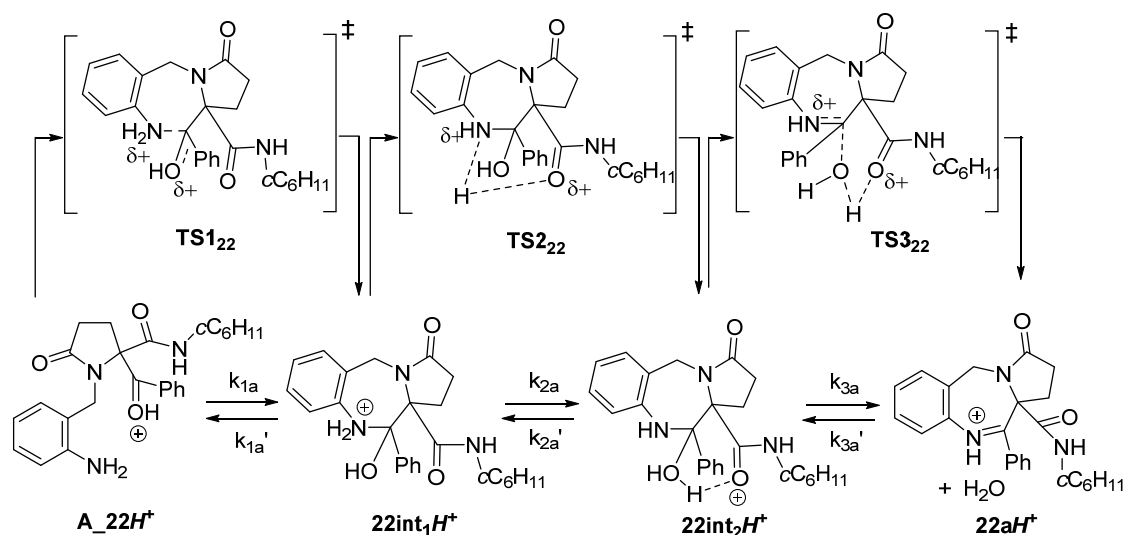
<sup>99</sup> (a) L. Zhang; Y. Zhao; J. Wang; D. Yang; C. Zhao; C. Wang; C. Ma; M. Cheng, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 27. (b) Y. Wang; C. Shao; Q. Wang; H. Wen; Y. Gu; L. Fan; C. Ma; M. Cheng; Y. Zhang, *Asian J. Pharm. Sci.* **2017**, *165*. (c) Y. Tian; C. Ma; L. Feng; L. Zhang; F. Hao; L. Pan; M. Cheng, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 423.

<sup>100</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks et al., GAUSSIAN 09 program package, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

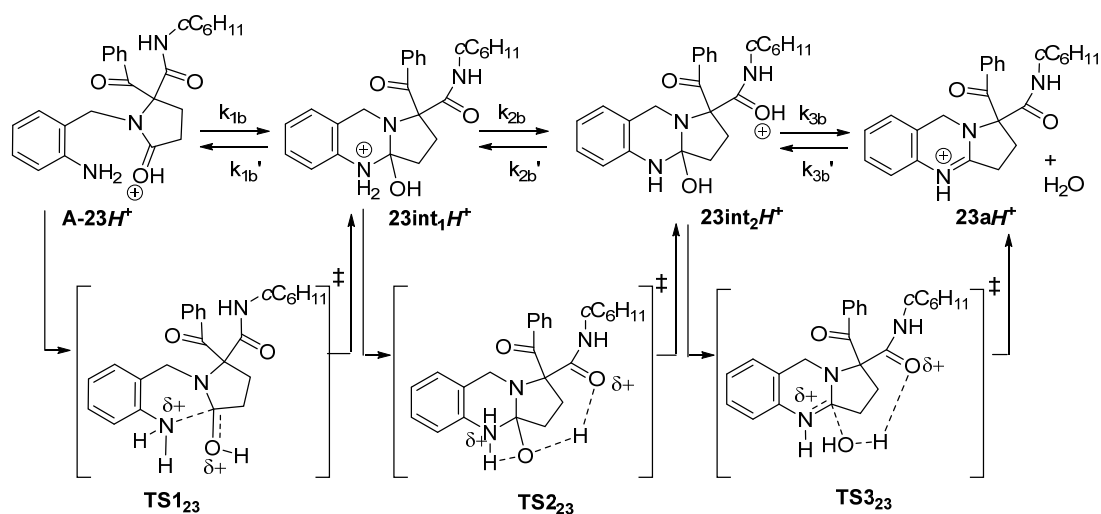
hidrólisis del sistema formado, lo que explica su gran estabilidad en medios acuosos neutros, incluso a altas temperaturas. Así, las energías de activación de las etapas de hidrólisis de la imina en la pirrolobenzodiazepina **22a**, adición de agua y apertura del anillo, eran de 56.6 y 35.5 kcal/mol, mientras que la hidrólisis de la amidina en la pirroloquinazolina **23a** eran de 47.3 y 36.3 kcal/mol.

Sin embargo, cuando las pirrolobenzodiazepinas **22** son tratadas con ácido clorhídrico a reflujo de n-butanol éstas se transforman en las correspondientes pirroloquinazolinas isómeras **23**, lo que está de acuerdo con la disminución de las barreras energéticas determinadas por cálculos DFT. Se observa cómo disminuye la energía de activación en etanol para la hidrólisis de la imina en la pirrolobenzodiazepina protonada **22a** a 18.8, 4.6 y 2.3 kcal mol<sup>-1</sup> para la hidratación, migración del protón y apertura del ciclo respectivamente, siendo un proceso lento a temperatura ambiente, como se observa por los valores de las constantes de velocidad (en la primera etapa) calculadas por la ecuación de Eyring-Polanyi para cada una de las etapas ( $k_{3a}' = 1.01 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{2a}' = 2.94 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{1a}' = 1.41 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$ ), mientras que a la temperatura de ebullición del n-butanol es un proceso rápido ( $k_{3a}' = 2.85 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{2a}' = 2.46 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{1a}' = 4.64 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$ ). Estos valores, junto a las energías calculadas para la síntesis de las pirroloquinazolinas **23a** (ver más adelante) explica esa reacción de isomerización.

En la formación de los dos productos, las pirrolobenzodiazepinas **22** y las pirroloquinazolinas **23**, la reacción tiene lugar sobre la especie **A** protonada en una secuencia en tres pasos, que implica la formación intramolecular de un hemiaminal, migración de un protón y deshidratación (Esquemas 3.10 y 3.11).



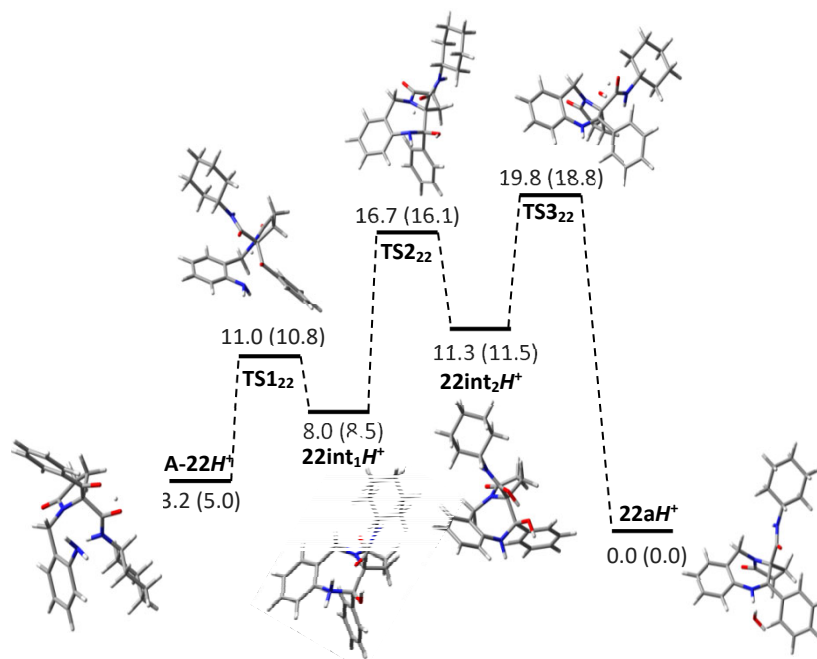
ESQUEMA 3.10. Proceso de ciclación y apertura de la pirrolobenzodiazepina **22a**



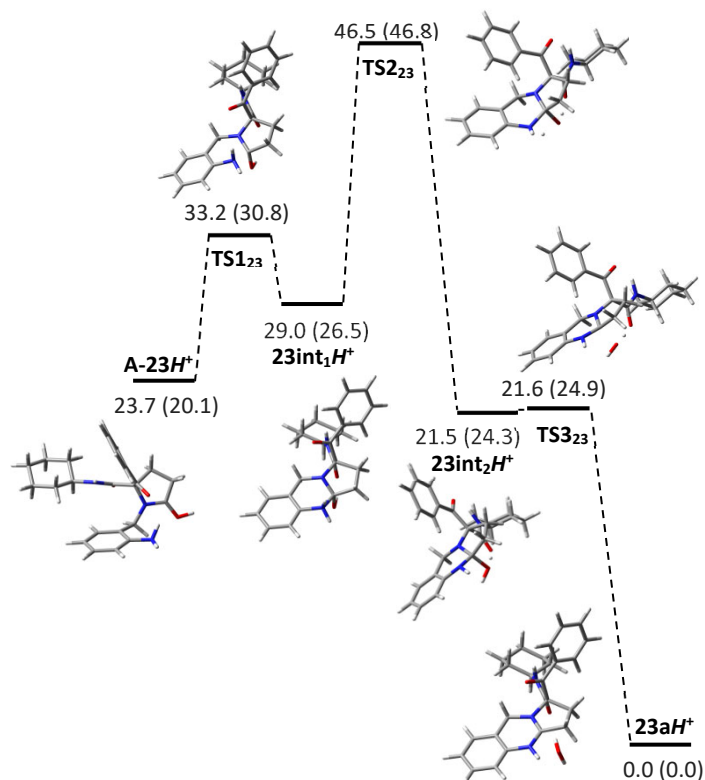
ESQUEMA 3.11. Proceso de ciclación y apertura de la pirroloquinazolinona **23a**

La distribución de la carga calculada para el intermedio neutro **A** por análisis NBO (Natural Bond Orbital) confirmó una mayor densidad de carga sobre el oxígeno de la lactama (-0.609e) que sobre el oxígeno del grupo benzoilo (-0.595e), lo que favorecería la protonación del primer grupo. Sin embargo, al comparar las barreras de la primera etapa de ciclación a partir de los intermedios protonados (**A-22H<sup>+</sup>** y **A-23H<sup>+</sup>**) la formación de la pirrolobenzodiazepina está más favorecida (energía de activación de la primera etapa 5.8 kcal/mol, Figura 3.9) que la pirroloquinazolinona (energía de activación de 10.7 kcal/mol, Figura 3.10).

De este modo, las energías de activación calculadas para la síntesis de la pirrolobenzodiazepina **22a** en medio ácido en etanol son 5.8, 7.6 y 7.3 kcal mol<sup>-1</sup> para la ciclación, migración del protón y deshidratación, respectivamente ( $k_{1a} = 8.58 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{2a} = 5.05 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  y  $k_{3a} = 7.21 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$  a 50 °C), es decir, lo suficientemente bajas para que tenga lugar la reacción a temperaturas moderadas (cinéticamente favorable) (Esquema 3.10). Sin embargo, las energías calculadas para la síntesis de pirroloquinazolinona **23a** son 10.7, 20.3 y 0.6 kcal mol<sup>-1</sup> para esas etapas, es decir, muy altas en la primera y segunda etapa, por lo que la ciclación hasta pirroloquinazolinona debe llevarse a cabo a altas temperaturas ( $k_{1b} = 9.81 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{2b} = 4.43 \times 10^1 \text{ s}^{-1}$  y  $k_{3b} = 3.82 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$  a 120 °C) (Esquema 3.11).



**FIGURA 3.9.** Diagrama de energía de la síntesis (y apertura) de la pirrolo benzodiazepina **22a** en medio ácido. Los valores tienen unidades de Kcal/mol<sup>-1</sup> y se refieren a los cálculos en fase gas y etanol (en paréntesis)



**FIGURA 3.10.** Diagrama de energía de la síntesis (y apertura) de la pirroloquinazolina **23a** en medio ácido. Los valores tienen unidades de Kcal/mol<sup>-1</sup> y se refieren a los cálculos en fase gas y etanol (en paréntesis)

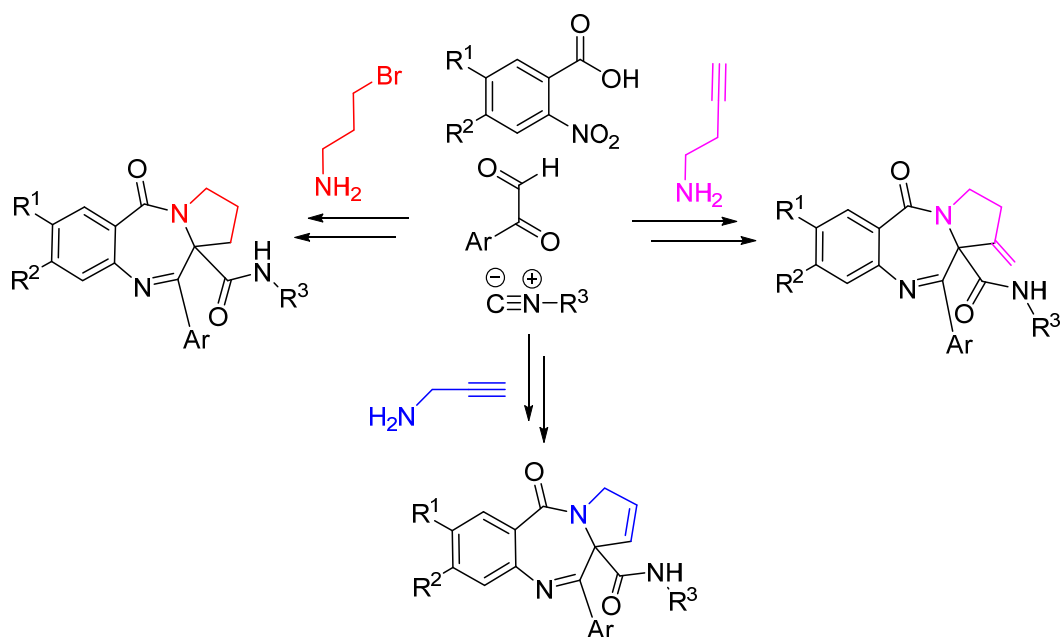
Además, las síntesis de ambos sistemas son termodinámicamente favorables (Figuras 3.9 y 3.10) con constantes de equilibrio de  $3.96 \times 10^3$  y  $5.78 \times 10^{14}$  para la síntesis de la pirrolobenzodiazepinona **22a** y la pirroloquinazolina **23a**, respectivamente (calculado a partir de la ecuación de Arrhenius). La mayor estabilidad de la pirroloquinazolina **23a** explica los resultados químicos cuando la ciclización se realiza en medio ácido en ebullición n-butanol (control termodinámico).

De esta forma, las energías calculadas para la síntesis de estos sistemas heterocíclicos explican como la quimioselectividad de la reacción puede ser controlada por la temperatura en la etapa de reducción.

### 3.3.2. SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPIN-5-ONAS

Como se ha señalado en la introducción de este capítulo, son pocas las metodologías descritas en bibliografía para la síntesis de pirrolobenzodiazepin-5-onas en las que el núcleo pirrólico no se incorpore directamente, en forma de derivado de prolina, como reactivo de partida. Las rutas descritas incorporan normalmente derivados del ácido glutámico como precursores del núcleo pirrólico, y a menudo precisan largas secuencias de reacción, reactivos no comerciales y/o etapas adicionales de protección/desprotección (Esquemas 3.3-3.5). El poder desarrollar metodologías que utilicen la reacción de Ugi como eje central en la construcción de estos sistemas permitiría eliminar muchos de estos problemas, al poder utilizar reactivos de partida comerciales sin necesidad de derivatización, llevar a cabo la síntesis en condiciones suaves o reducir el uso de grupos protectores, debido en parte a la compatibilidad del grupo isonitrilo con un gran número de grupos funcionales.

Para la construcción del sistema de 1,4-benzodiazepin-5-ona se eligieron los reactivos utilizados previamente en la construcción de este sistema (apartado 2.3.1.1, capítulo 2), el ácido nitrobenzoico y derivados **2c-e**, y arilglioxales **1a-d**, mientras que para la construcción del núcleo pirrólico, dependiendo del grado de insaturación deseado, se eligieron diferentes aminas, para la síntesis del núcleo saturado la 3-bromopropilamina **4k**, para la síntesis de la pirrolina (insaturación *endo*) la propargilamina **4i** y para la síntesis de la pirrolidina con una insaturación *exo*, la 1-amino-3-butino **4m** (Esquema 3.12).

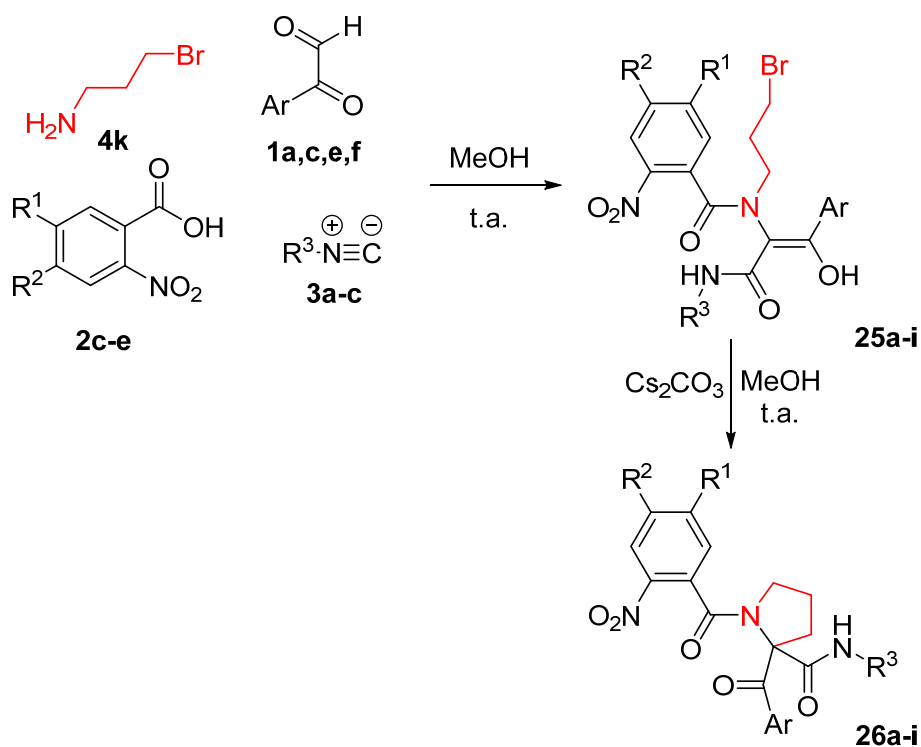


ESQUEMA 3.12. Reacción de Ugi en la síntesis de pirrolobenzodiazepinas

### 3.3.2.1. SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS CON EL NÚCLEO PIRRÓLICO SATURADO

En la síntesis de las pirrolobenzodiazepin-5-onas con el núcleo pirrólico saturado, se planteó una secuencia análoga a la llevada a cabo en la síntesis de las pirrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-3-onas (Apartado 3.3.1), introduciendo en este caso el bromo en la cadena lateral de la amina, utilizando para ello el hidrobromuro de la 3-bromopropionamina **4k**, forma comercial en la que se encuentra la amina.

Al igual que en casos anteriores en los que se trabajaba con una sal de la amina, se trató inicialmente el hidrobromuro de la 3-bromopropionamina **4k** disuelto en metanol con una cantidad subestequiométrica de hidróxido sódico para liberar la amina pero no llegar a tener un medio básico, perjudicial para la reacción de Ugi. Sobre ella se adicionó el arilglioxal **1** para preformar la imina, seguido de la adición del ácido 2-nitrobenzoico **2** y del isonitrilo **3**. Tras la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas se observó que el aducto Ugi **25** se había formado, sin tener lugar la ciclación espontánea hasta la pirrolidina correspondiente. Sin embargo, no fue necesario aislar dicho aducto, sino que la adición de carbonato de cesio al medio de reacción, y una agitación durante 1 hora a temperatura ambiente condujo, tras el *work-up* correspondiente, a las pirrolidinas **26** con buenos rendimientos químicos (Esquema 3.13, Tabla 3.3).

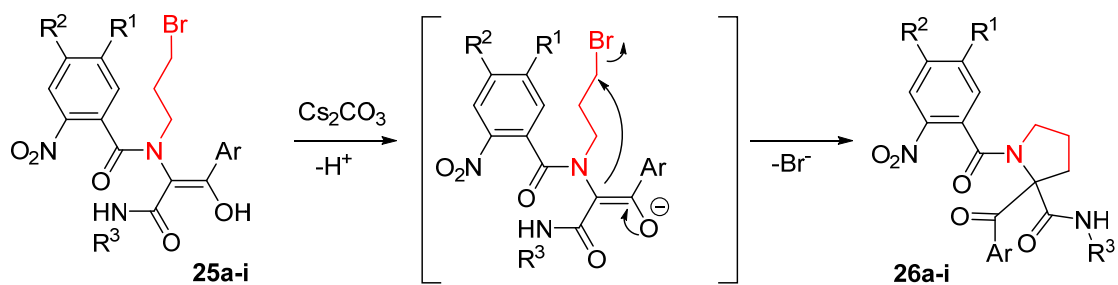


**ESQUEMA 3.13.** Síntesis de las pirrolidinas **26** en secuencias Ugi/ciclación al utilizar la 3-bromopropionamina **4k**

**TABLA 3.3.** Resultados en la síntesis de las pirrolidinas **26** en secuencias Ugi/ciclación

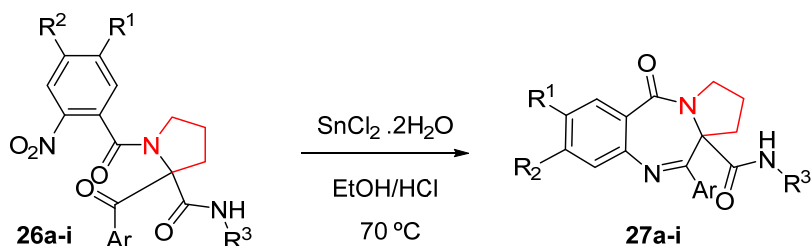
Entrada	1 (Ar)	2 ( $\text{R}^1, \text{R}^2$ )	3 ( $\text{R}^3$ )	26 (%)
1	<b>1a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )	<b>2c</b> (H, H)	<b>3a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	<b>26a</b> (86)
2	<b>1a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )	<b>2c</b> (H, H)	<b>3b</b> ( $n\text{C}_4\text{H}_9$ )	<b>26b</b> (87)
3	<b>1a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )	<b>2c</b> (H, H)	<b>3c</b> ( $t\text{C}_4\text{H}_9$ )	<b>26c</b> (80)
4	<b>1a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )	<b>2d</b> (Cl, H)	<b>3a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	<b>26d</b> (84)
5	<b>1a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )	<b>2e</b> (H, Cl)	<b>3c</b> ( $t\text{C}_4\text{H}_9$ )	<b>26e</b> (76)
6	<b>1c</b> (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ )	<b>2c</b> (H, H)	<b>3a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	<b>26f</b> (89)
7	<b>1c</b> (4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ )	<b>2e</b> (H, Cl)	<b>3a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	<b>26g</b> (87)
8	<b>1e</b> (4- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ )	<b>2c</b> (H, H)	<b>3a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	<b>26h</b> (81)
9	<b>1f</b> (4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ )	<b>2e</b> (H, Cl)	<b>3a</b> ( $\text{C}_6\text{H}_{11}$ )	<b>26i</b> (86)

La reacción de ciclación tiene lugar a través de un mecanismo de sustitución nucleófila intramolecular, en la que el enolato generado en medio básico actúa como C-nucleófilo desplazando al bromuro (Esquema 3.14).



**ESQUEMA 3.14.** Formación del núcleo de pirrolidina a partir de aductos Ugi

En la siguiente etapa, común para la síntesis de las tres familias de PBD descritas en este apartado, se llevó a cabo la formación del núcleo de diazepina en una secuencia reducción/ciclación en la que el grupo nitro fue reducido según las condiciones ya descritas en apartados anteriores, con cloruro de estaño en medio ácido a reflujo de etanol, lográndose de nuevo tras la reducción la ciclación espontánea en una reacción de adición nucleófila de la amina sobre el compuesto carbonílico, reacción que tuvo lugar con buenos rendimientos químicos (Esquema 3.15, Tabla 3.4).



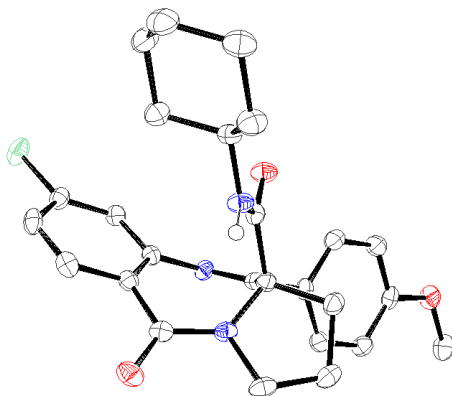
**ESQUEMA 3.15.** Síntesis de pirrolobenzodiazepin-5-onas **27** a partir de las pirrolidinas sustituidas **26**

**TABLA 3.4.** Resultados en la obtención de pirrolobenzodiazepin-5-onas **27** a partir de las pirrolidinas **26**

Entrada	26 (Ar, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> )	27 (%)
1	26a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	27a (80)
2	26b (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	27b (95)
3	26c (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	27c (94)
4	26d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , Cl, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	27d (70)
5	26e (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, Cl, tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	27e (76)
6	26f (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	27f (82)
7	26g (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, Cl, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	27g (80)
8	26h (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	27h (80)
9	26i (4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, Cl, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	27i (82)

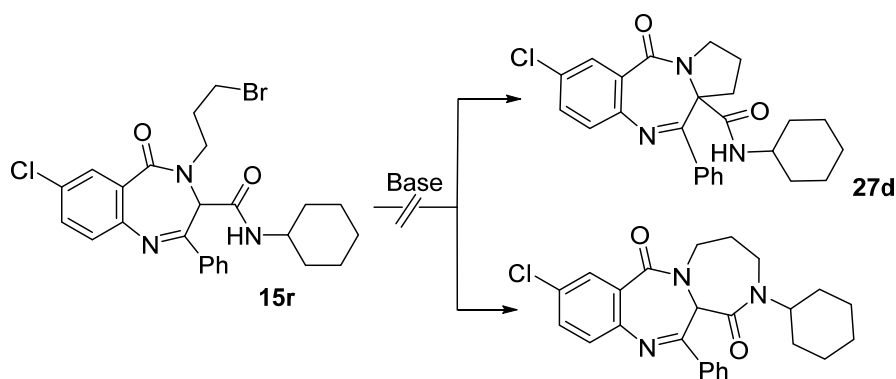


De esta forma, eligiendo como reactivos de partida en la reacción de Ugi el hidrobromuro de la 3-bromopropionamina, junto a otros compuestos doblemente funcionalizados como derivados del ácido nitrobenzoico y arilglioxales, seguido primero de una sustitución nucleófila intramolecular promovida en medio básico y posteriormente de una reducción/adición nucleófila, se llega en sólo tres etapas (las dos primeras en un paso), a las pirrolobenzodiazepin-5-onas **27** (Figura 3.1) con el núcleo pirrólico saturado.



**FIGURA 3.11.** Estructura determinada por difracción de Rayos X de **27i**, Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto el NH

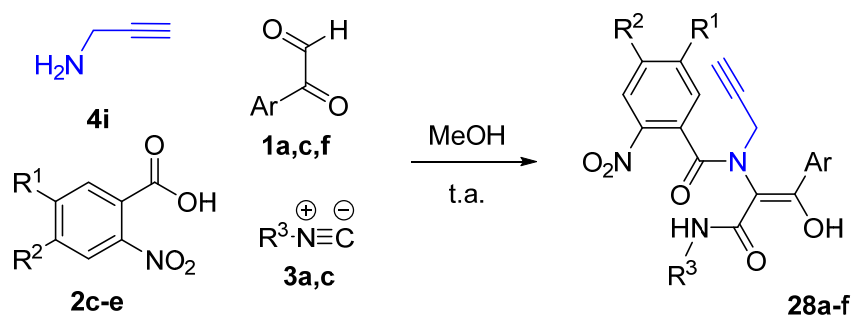
Por último, indicar que se intentó una segunda estrategia para la síntesis de estos sistemas. Algunos aductos **25** ya habían sido aislados en la síntesis de las benzodiazepin-5-onas descritas en el capítulo anterior (productos **14p** y **14r** en Tabla 2.1, corresponden a **26d** y **26f** en Tabla 3.3) y sometidos a reacciones de reducción para generar la *N*-(3-bromopropil)benzodiazepina (productos **15p** y **15r** en Tabla 2.2). En este caso, es interesante comentar que aunque podría haber tenido lugar, tras la reducción, una reacción competitiva con el ataque de la amina formada a la posición electrófila contigua al bromo (en lugar de la reacción de adición nucleófila con el carbonilo) no se observó en ningún caso la formación de la diazozina, que resultaría en dicho ataque. Así, al mantener esa posición electrófila en estas benzodiazepinas **15** pensamos en llevar a cabo una segunda ciclación, promovida en medio básico. Sin embargo, aunque se probaron diferentes condiciones de reacción no se logró en ningún caso ni la *C*-alquilación que conduciría a las pirrolobenzodiazepinonas **27** por ataque de un *C*-anión generado en posición *C*-3 de la benzodiazepina **15**, ni la *N*-alquilación que conduciría a un segundo núcleo de diazepina, por ataque del *N*-anión generado sobre la amida secundaria (Esquema 3.16).



**ESQUEMA 3.16.** Ensayos de ciclación sobre las *N*-(3-bromopropil)1,4-benzodiazepin-5-onas

### 3.3.2.2. SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS CON INSATURACIÓN ENDO EN EL NÚCLEO PIRRÓLICO

La etapa decisiva en el diseño de síntesis de las nuevas familias de pirrolobenzodiazepinas es la elección de los reactivos de partida. La única diferencia entre la familia de PBD descrita en el apartado anterior y la que es objeto de este nuevo apartado se encuentra en el núcleo pirrólico, fragmento aportado por la amina de partida. En este caso se quiso introducir una insaturación en dicho núcleo, por lo que se eligió la propargilamina **4i**, para poder construir la pirrolina deseada, manteniendo el resto de los reactivos de partida (Esquema 3.17, Tabla 3.5).



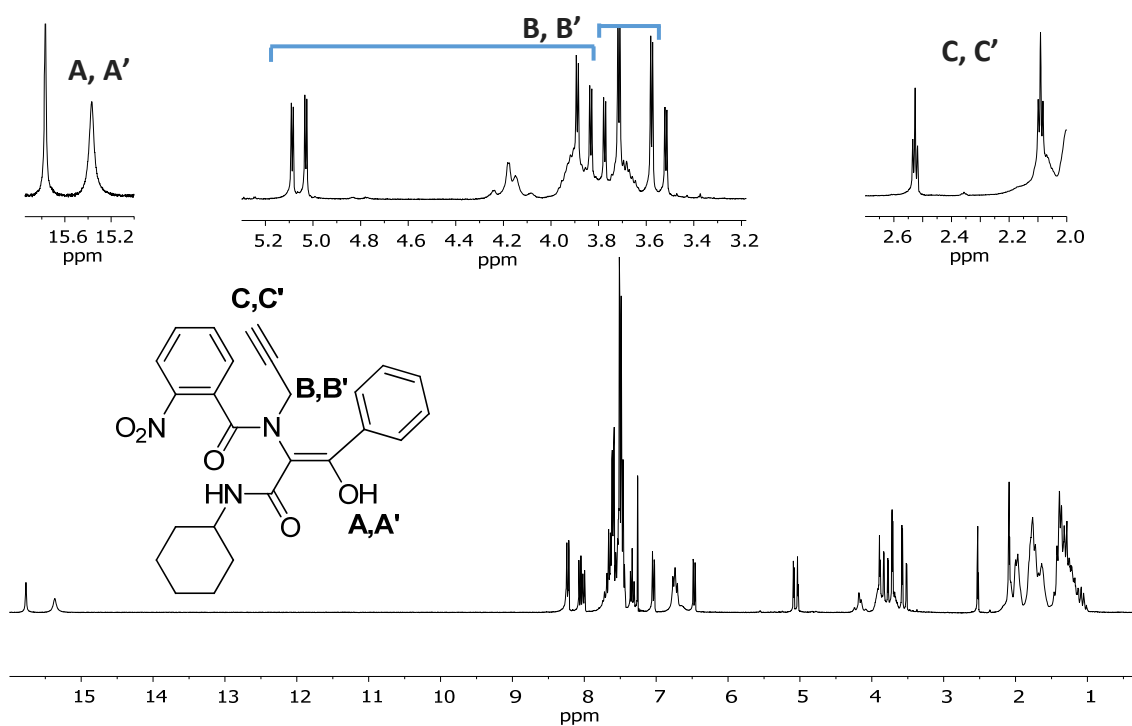
**ESQUEMA 3.17.** Síntesis de aductos Ugi **28** derivados de la propargilamina

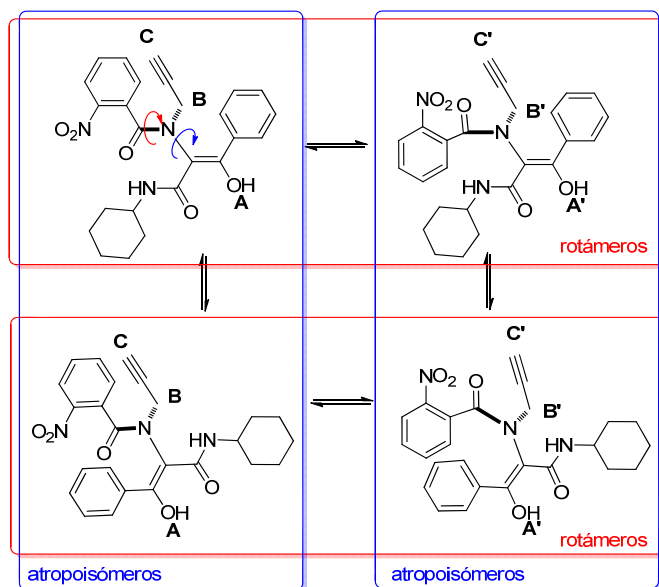
La reacción de Ugi se llevó a cabo de forma idéntica a la descrita anteriormente, excepto por el hecho de que al encontrarse la propargilamina comercial en su forma libre, se pudo utilizar directamente. Además, en este caso, transcurrido el tiempo de reacción, los aductos Ugi **28** precipitaron en el medio, por lo que pudieron ser fácilmente aislados y caracterizados.

**TABLA 3.5.** Resultados en la obtención de los aductos Ugi **28** derivados de la propargilamina

Entrada	1 (Ar)	2 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	35 (%)
1	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	28a (65)
2	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2c (H, H)	3c (tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	28b (53)
3	1a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2d (Cl, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	28c (70)
4	1d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2e (H, Cl)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	28d (72)
5	1c (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	28e (79)
6	1f (4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	2c (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	28f (37)

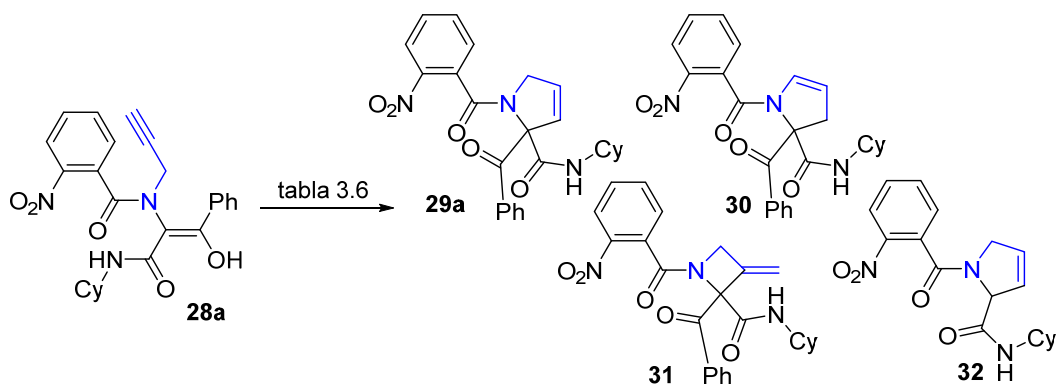
Se observa de nuevo, por el espectro de RMN de protón que, en todos los casos, el aducto Ugi se encuentra como tautómero enólico (Espectro 2.5) observándose de nuevo la restricción de giro en torno al enlace N-C<sub>enol</sub> (atropoisomería) al aparecer los protones de los grupos metileno del grupo *N*-propargilamida como protones no equivalentes, (**B** y **B'** como dobles dobletes, en Espectro 3.3) y en torno al enlace C-N de la amida (rotamería) al aparecer todas las señales duplicadas (**A-C** y **A'-C'**, en Espectro 3.3) (Esquema 3.18).


**ESPECTRO 3.3.** Resonancia Magnética Nuclear de protón del aducto Ugi **28a**



ESQUEMA 3.18. Rotamería y atropoisomería en los aductos Ugi **28**

Para determinar cuáles eran las condiciones óptimas para la ciclación de los aductos Ugi **28** hacia los dihidropirroles **29** o **30** se llevó a cabo un estudio preliminar sobre el sustrato **28a** (Esquema 3.19, Tabla 3.6). Se probaron dos estrategias, por un lado, la utilización de sales metálicas para hacer electrófilo al alquino al coordinarse al metal y más nucleófilo al enol al formarse un complejo entre el metal y el sistema dicarbonílico<sup>101</sup> y, por otro lado, la utilización de bases para favorecer la formación del aleno a partir del anión propargílico, haciendo al carbono terminal electrófilo debido a un efecto hiperconjugativo,<sup>102</sup> y la formación del enolato sobre el sistema dicarbonílico.



ESQUEMA 3.19. Ciclación de los aductos Ugi **28** derivados de la propargilamina

<sup>101</sup> F. Dénès, A. Pérez-Luna, F. Chemla, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2366.

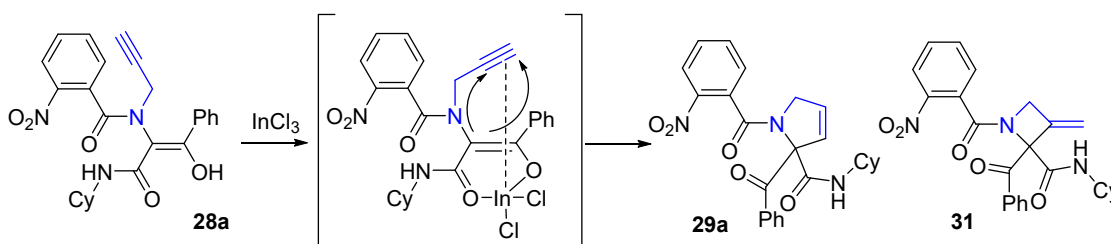
<sup>102</sup> R. Zimmer, H.-U. Reissig en *Modern Allene Chemistry*, N. Krause, A. S. Hashmi, Eds. Wiley-VCH, 2004, cap. 8, pp. 425-492.

**TABLA 3.6.** Optimización de la síntesis de la 3-pirrolina **29a** a partir del aducto Ugi **28a** derivado de la propargilamina

Ent	Reactivo	Equiv	Disolvente	t (h)	T (°C)	Productos <sup>a</sup>			
						29a	30	31	32
1	InCl <sub>3</sub>	0.05	Cloroformo	24	60	74	-	26	-
2	AgClO <sub>4</sub>	0.05	Cloroformo	24	60	87	-	-	13
3	AgClO <sub>4</sub>	0.05	Tolueno	24	110	100	-	-	-
4	<i>t</i> BuOK	2.5	THF	1	20	34	-	-	66
5	<i>t</i> BuOK	1	THF	1	20	66	-	-	34
6	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	Acetonitrilo	6	80	100	-	-	-

a. Relación obtenida por RMN de protón sobre la masa de reacción

Como sal metálica, inicialmente se eligió el cloruro de indio (III) aprovechando sus características como ácido de Lewis.<sup>103</sup> Se probaron distintas condiciones de reacción, aunque no se obtuvo la 3-pirrolina deseada **29a** como único producto, obteniéndose siempre como producto secundario la 3-metilenazetidionona **31** (Tabla 3.6, Entrada 1). Llama la atención la formación de este último, ya que si bien el mecanismo para la formación de ambos heterociclos sería similar, doble activación por parte del indio,  $\sigma$  coordinación con el sistema 1,3-dicarbonílico formando un enolato de indio, y  $\pi$  coordinación con el triple enlace, con el posterior ataque intramoleculare del enolato sobre el triple enlace, la formación de la 3-pirrolina **29a** estaría favorecida al tratarse de un ataque 5-*endo*-dig mientras que la formación de la 3-metilenazetidionona **31** supone un ataque 4-*exo*-dig, ataque desfavorecido según las reglas de Baldwin (Esquema 3.20).<sup>104</sup>


**ESQUEMA 3.20.** Mecanismo de ciclación de los aductos Ugi derivados de la propargilamina promovida por cloruro de indio (III)

<sup>103</sup> (a) J. Pérez-Sestelo, L. A. Sarandeses, M. M. Martínez, L. Alonso-Marañón, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5733. (b) S. R. Pathipati, A. van der Werf, N. Selander, *Synthesis*, **2017**, *49*, 4931.

<sup>104</sup> I. V. Alabugin, K. Gilmore, M. Manoharan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608.

El tratamiento del aducto Ugi **28a** con perclorato de plata (I) dio mejores resultados, ya que al llevar a cabo la reacción en unas condiciones similares (5% de sal en cloroformo a reflujo) sólo se producía la ciclación 5-*endo* dig, aunque junto a la 3-pirrolina **29a** de interés, se obtenía la 3-pirrolina desbenzoilada **32** (Tabla 3.6, Entrada 2). Para evitar esta reacción secundaria se decidió llevar a cabo la reacción en un disolvente con menor contenido en agua, pero sin ser anhidro, por lo que se eligió el tolueno, obteniéndose en este caso la 3-pirrolina **29a** de forma exclusiva (Tabla 3.6, Entrada 3).

Para el estudio de la ciclación en medio básico, la primera base elegida fue el *tert*-butóxido potásico, ya que éste se utiliza frecuentemente en la obtención de alenos a partir de sistemas propargílicos. Para ello se trató el aducto **28a** con 2.5 equivalentes de *tert*-butóxido a temperatura ambiente, esperando obtener el 2,3-dihidropirrol **30**;<sup>105</sup> sin embargo, en este caso se obtenía de nuevo una mezcla de productos, la 3-pirrolina **29a** y la 3-pirrolina desbenzoilada **32**, siendo este último el producto mayoritario (Tabla 3.6, Entrada 4). Se redujo la cantidad de *tert*-butóxido hasta un equivalente, y aunque el producto mayoritario pasó a ser la 3-pirrolina **29a**, se seguía produciendo algo de producto desbenzoilado (Tabla 3.6, Entrada 5).

Para explicar la formación de la 3-pirrolina en lugar de la 2-pirrolina esperada, el grupo de Polindara propone, para un sistema análogo, el ataque del enolato formado sobre el carbono terminal del alquino en el sistema propargílico,<sup>106</sup> sin embargo es poco probable que en este caso la reacción tenga lugar según este mecanismo, a temperatura ambiente y en tiempo reducido, ya que se trata de una reacción termodinámicamente poco favorecida.<sup>107</sup> Al tratarse de una *N*-propargilamida los hidrógenos del grupo metileno son bastante ácidos, por lo que lo más probable es que se genere un anión propargílico **A**, lo que permitiría la formación de un aleno **B**. A partir de aquí se produciría el ataque intramolecular desde el enolato al carbono terminal electrófilo del aleno en una ciclación 5-*endo-trig*, generándose inicialmente el carbanión vinílico de la 2-pirrolina **C**. La migración del protón alílico (translocación), originaría un anión alílico **D** que explicaría la isomerización del doble enlace, originándose en la protonación la 3-pirrolina **29a** como único producto, debido a la mayor estabilidad de éstas frente a las 2-pirrolinas.<sup>108</sup> La nucleofilia de la base empleada (a pesar de su tamaño) provocaría su desbenzoilación en una reacción de retro-Claisen dando lugar al 1-(2-nitrobenzoil)-2-ciclohexilcarbamoil-2,3-dihidropirrol **32** (Esquema 3.21).

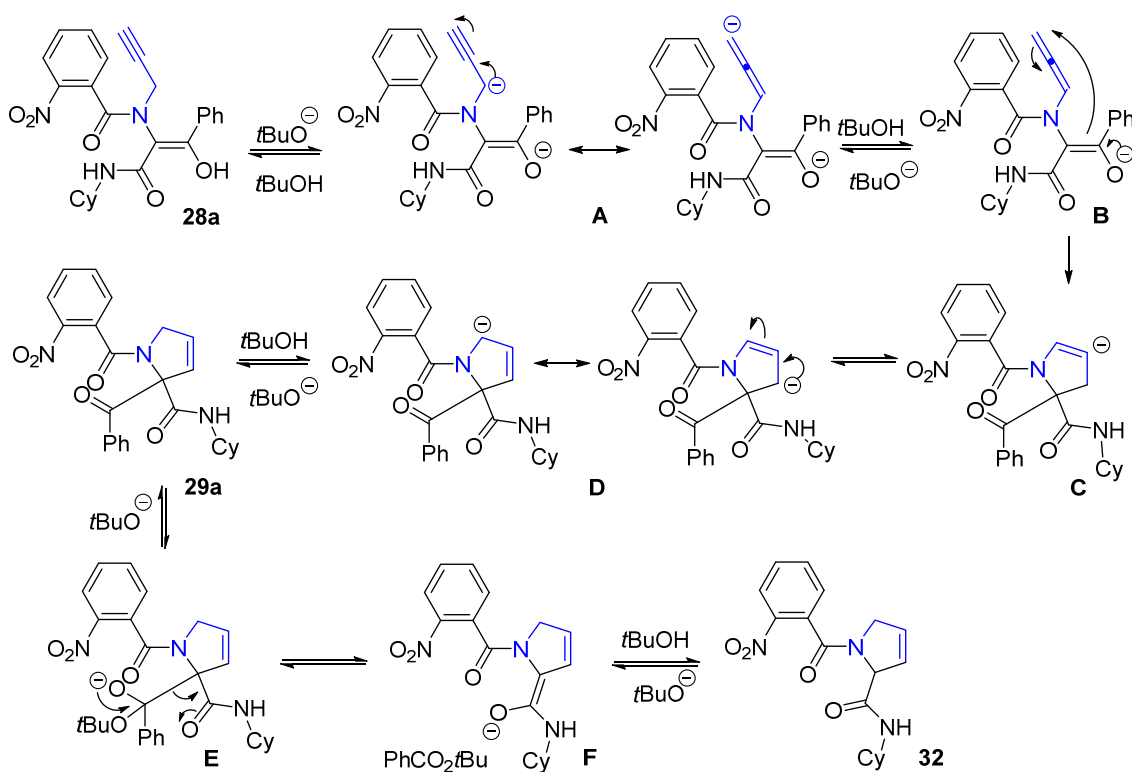
---

<sup>105</sup> L. A. Polindara-García, L. D. Miranda, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5408.

<sup>106</sup> L. A. Polindara-García, A. Vazquez, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 7068

<sup>107</sup> Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Fujiwara, H.; Fujita, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4585.

<sup>108</sup> Boggs, J.E.; Kim, M. G. *J. Mol. Struct.* **1985**, *119*, 271.



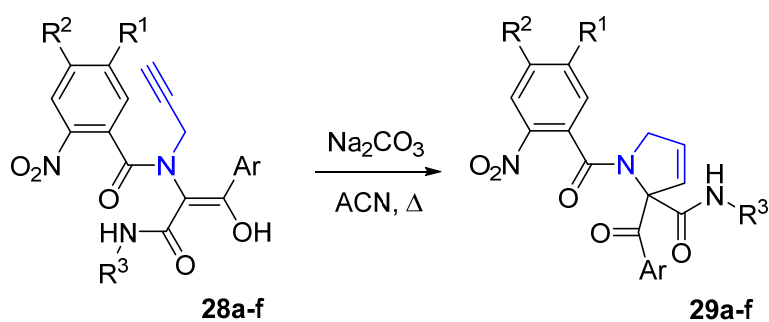
**ESQUEMA 3.21.** Mecanismo de formación de la 3-pirrolina **29a** y su derivado desbenzoilado **32**

Para evitar la desbenzoilación, se decidió llevar a cabo la reacción de ciclación utilizando una base menos nucleófila. Se eligió el carbonato sódico, menos básico, por lo que la reacción tuvo que llevarse a cabo a mayor temperatura. A pesar de que en el uso de bases de esta naturaleza normalmente implican trabajar a reflujo de DMF<sup>109</sup> o en THF con calentamiento en microondas,<sup>110</sup> en nuestro caso obtuvimos una conversión completa hasta la 3-pirrolina **29a** al trabajar a reflujo de acetonitrilo (Tabla 3.6, Entrada 6).

Teniendo en cuenta estos resultados se eligió el carbonato sódico para la obtención de una serie de 3-pirrolinas a partir de los aductos Ugi anteriormente sintetizados (Esquema 3.17). Para ello se trataron los aductos Ugi **28a-f** con carbonato sódico en acetonitrilo a reflujo durante 6h. Tras el *work up* se obtuvieron las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos químicos (Esquema 3.22, Tabla 3.7).

<sup>109</sup> (a) J. K. Vandavasi, W. -P. Hu, G. C. Senadi, S. S. K. Boominathan, H. -Y. Chen, J.-J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6219. (b) S. Pandey, S. Vinod, Kumar, R. Kant, P. M. S. Chauhan, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5346.

<sup>110</sup> Flores-Constante, G.; Sanchez-Chávez, A.; Polindara-García, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4586.

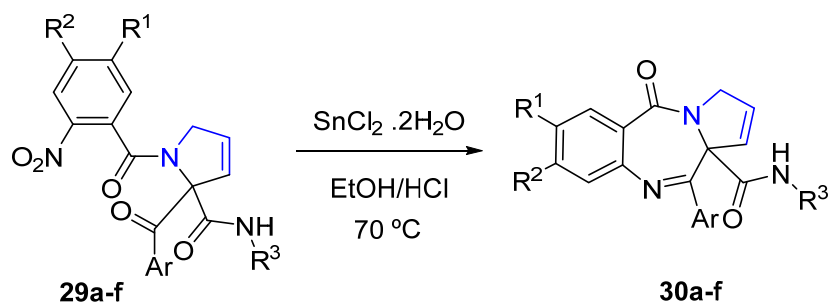


**ESQUEMA 3.22.** Síntesis de las 3-pirrolinas **29** a partir de los aductos Ugi derivados de la amina propargílica

**TABLA 3.7.** Resultado en la obtención de las 3-pirrolinas **29**

Entrada	<b>28</b> (Ar, $R^1$ , $R^2$ , $R^3$ )	<b>29</b> (%)
1	<b>28a</b> ( $C_6H_5$ , H, H, $cC_6H_{11}$ )	<b>29a</b> (81)
2	<b>28b</b> ( $C_6H_5$ , H, H, $tC_4H_9$ )	<b>29b</b> (72)
3	<b>28c</b> ( $C_6H_5$ , H, Cl, $cC_6H_{11}$ )	<b>29c</b> (77)
4	<b>28d</b> ( $C_6H_5$ , Cl, H, $cC_6H_{11}$ )	<b>29d</b> (87)
5	<b>28e</b> (4- $CH_3C_6H_4$ , H, H, $cC_6H_{11}$ )	<b>29e</b> (73)
6	<b>28f</b> (4- $CH_3OC_6H_4$ , H, H, $cC_6H_{11}$ )	<b>29f</b> (82)

Una vez obtenidas las 3-pirrolinas se llevó a cabo la construcción del núcleo de diazepina en la secuencia reducción/ciclación descrita anteriormente, obteniéndose el sistema de benzodiazepina de nuevo con buenos rendimientos químicos (Esquema 3.23, Tabla 3.8).



**ESQUEMA 3.23.** Síntesis de pirrolobenzodiazepin-5-onas **30** con insaturación *endo* en el núcleo pirrólico



**TABLA 3.8.** Resultados en la obtención de las benzodiazepin-5-onas **30** a partir de las pirrolinas **29**

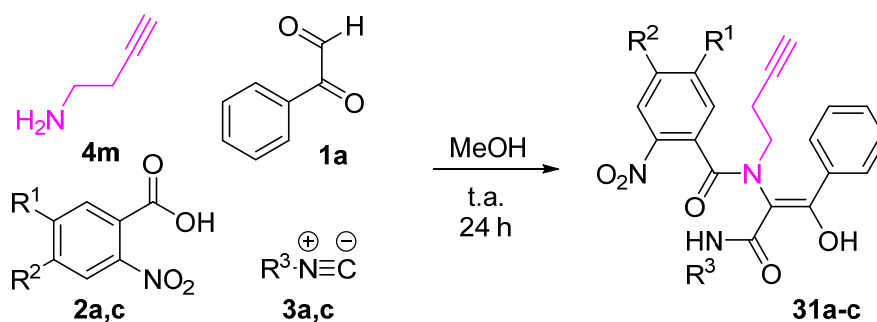
Entrada	29 (Ar, R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> )	30 (%)
1	29a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	30a (95)
2	29b (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, H, <i>t</i> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	30b (75)
3	29c (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H, Cl, <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	30c (70)
4	29d (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , Cl, H, <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	30d (65)
5	29e (4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	30e (84)
6	29f (4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> , H, H, <i>c</i> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	30f (68)

De esta forma, cambiando únicamente la naturaleza de la amina respecto a la secuencia anterior, eligiendo en este caso la amina propargílica, y utilizando reactivos similares (carbonato de sodio frente a carbonato de cesio en la formación del ciclo de cinco eslabones) se llega en sólo tres etapas, a las pirrolobenzodiazepin-5-onas **30** con una insaturación *endo* en el núcleo pirrólico.

### 3.3.2.3. SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS CON INSATURACIÓN *EXO* EN EL NÚCLEO PIRRÓLICO

Para la obtención de este último grupo de pirrolobenzodiazepin-5-onas, aquellas con una insaturación *exo* sobre el núcleo pirrólico, nos basamos en los resultados obtenidos anteriormente. Para ello, sustituimos la propargilamina **14i** por el 1-amino-3-butino **4m**, así una ciclación 5-*exo*-dig sobre los nuevos aductos Ugi, mediada por sales metálicas, conduciría a las 3-metilenpirrolidinas correspondientes.

Siguiendo la metodología de las síntesis anteriores, inicialmente se llevó a cabo la reacción de Ugi, obteniéndose de nuevo los aductos Ugi **13**, en su forma enólica, con buenos rendimientos químicos (Esquema 17, Tabla 7).

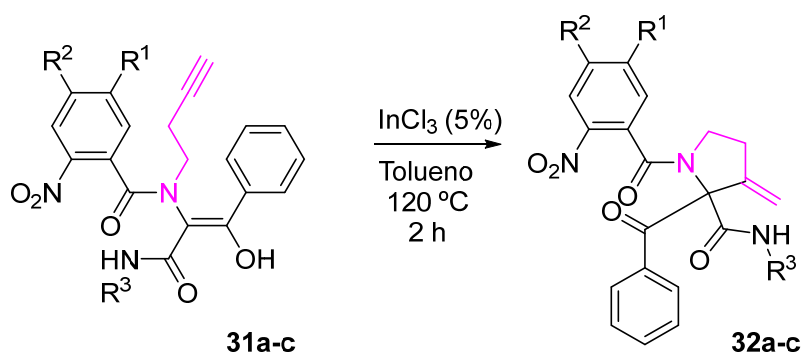


**ESQUEMA 3.24.** Síntesis de aductos Ugi **31** derivados del 1-amino-3-butino

**TABLA 3.9.** Resultados en la obtención de los aductos Ugi **31** derivados del 1-amino-3-butino

Entrada	2 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> )	3 (R <sup>3</sup> )	31 (%)
1	2a (H, H)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	31a (87)
2	2a (H, H)	3c (tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	31b (82)
3	2c (H, Cl)	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	31c (82)

Para la siguiente etapa de ciclación, se probaron diferentes metodologías. Inicialmente se hizo un tratamiento de los aductos Ugi en medio básico, utilizando tanto carbonato de cesio como hidróxido sódico. Como era previsible, el producto de partida se recuperó sin transformar, al no estar favorecida la formación del aleno en esas condiciones, ya que en este caso el grupo metileno contiguo al triple enlace es mucho menos ácido que la de la posición propargílica descrita anteriormente. De esta forma, además, se pudo confirmar que la reacción de ciclación por ataque del enolato al triple enlace no se encuentra favorecida. Posteriormente se hizo un estudio con las sales metálicas utilizadas en el apartado anterior, cloruro de indio (III) y perclorato de plata (I) (5%), a reflujo de tolueno. En ambos casos, tuvo lugar la reacción de ciclación 5-*exo*-dig de forma regioselectiva generándose de forma exclusiva la 3-metilenpirrolidina. Con estos resultados, se eligió el cloruro de indio (III) y se sintetizó una pequeña familia de las 3-metilenpirrolidinas **32**, con un buen rendimiento químico (Esquema 3.25, Tabla 3.10).

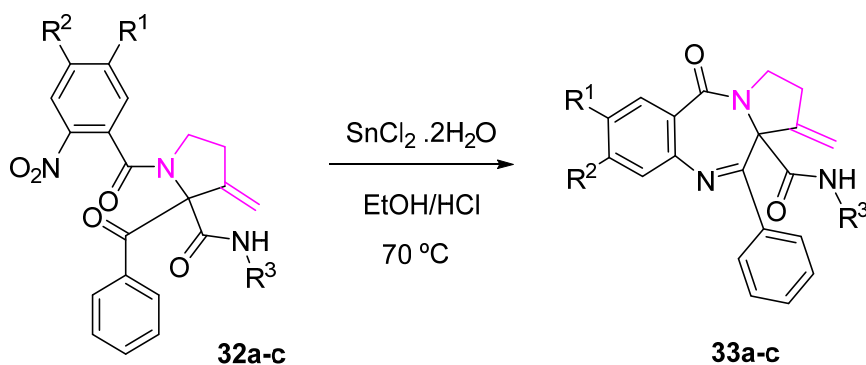


**ESQUEMA 3.25.** Síntesis de las 3-metilenpirrolidonas **32** a partir de los aductos Ug derivados del 1-amino-3-butino

**TABLA 3.10.** Resultados en la obtención de las 3-metilenpirrolidinas **32**

Entrada	31 (R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> )	32 (%)
1	31a (H, H, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	32a (88)
2	31b (H, H, tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	32b (78)
3	31c (H, Cl, cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	32c (70)

Por último, al igual que en los apartados anteriores, se llevó la última etapa de reducción/ciclación utilizando cloruro de estaño (II). De esta forma se obtuvieron las pirrolobenzodiazepinas **33a-c** con una insaturación *exo* en el núcleo pirrólico, aunque en este caso el rendimiento químico de esta última etapa es algo inferior al observado en los apartados anteriores (Esquema 3.26, Tabla 3.11).



**ESQUEMA 3.26.** Síntesis de las pirrolobenzodiazepin-5-onas **33** con insaturación *exo* en el núcleo pirrólico

**TABLA 3.11.** Resultados en la obtención de las pirrolobenzodiazepin-5-onas **33** a partir de las 3-metilenpirrolidinas **32**

Entrada	<b>32</b> ( $R^1$ , $R^2$ , $R^3$ )	<b>33</b> (%)
1	<b>32a</b> (H, H, $cC_6H_{11}$ )	<b>33a</b> (60)
2	<b>32b</b> (H, H, $tC_4H_9$ )	<b>33b</b> (58)
3	<b>32c</b> (Cl, H, $cC_6H_{11}$ )	<b>33c</b> (62)

De esta forma se han sintetizado tres familias diferentes de pirrolobenzodiazepinas con distinto grado de insaturación en el núcleo pirrólico. Para ello, se han seguido secuencias Ugi/post-condensación en las que el único reactivo que se ha modificado es la amina de partida.



## **CONCLUSIONES**

1. La metodología Ugi /post-condensación ha permitido la obtención de nuevas familias de heterociclos fusionados con núcleos pirrólicos, en secuencias Ugi/ciclación/reducción, utilizando reactivos de partida comerciales y económicos sin necesidad de derivatización o de grupos protectores, lo que supone una gran mejora respecto a las metodologías descritas hasta ahora.
2. A partir de los mismos aductos Ugi, obtenidos a partir de glioxales, ácido 3-bromopropiónico, 2-nitrobencilamina e isonitrilos, se han sintetizado de forma selectiva dos sistemas diferentes, pirrolobenzodiazepin-3-onas y pirroloquinazolininas, controlando la temperatura en la etapa de reducción. Estudios computacionales han permitido racionalizar estos resultados e identificar a las pirrolobenzodiazepinas como producto cinético y a las pirroloquinazolininas como producto termodinámico.
3. Se ha descrito una nueva ruta sintética para la síntesis de derivados del alcaloide ácido linarínico.
4. Se ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de tres familias de pirrolobenzodiazepin-5-onas con distinto grado de saturación en el anillo pirrólico, modificando únicamente la naturaleza de la amina de partida.



## **CAPÍTULO IV**

### ***Síntesis de pirrolo piperazinas***

---

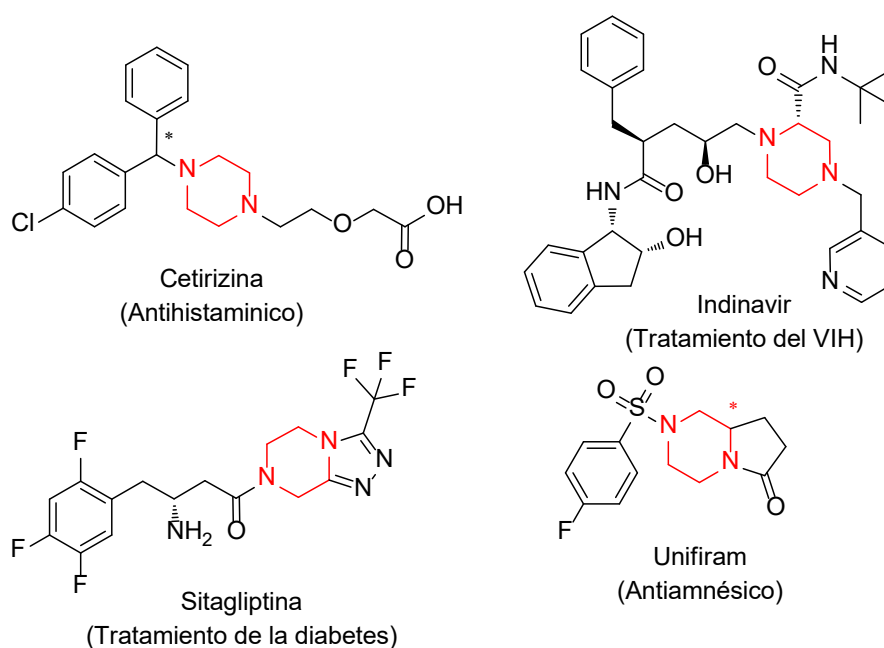




## CAPÍTULO 4. SÍNTESIS DE PIRROLOPIPERAZINAS

### 4.1. INTRODUCCIÓN

El núcleo de piperazina es quizá uno de los sistemas heterocíclicos más importantes dentro de la industria farmacéutica, encontrándose en muchos fármacos con diferente actividad farmacológica<sup>103</sup> (Figura 4.1), esta característica lo convierte en uno de los ejemplos más representativos de estructura privilegiada.



**FIGURA 4.1.** Fármacos que contienen el núcleo de piperazina en su estructura

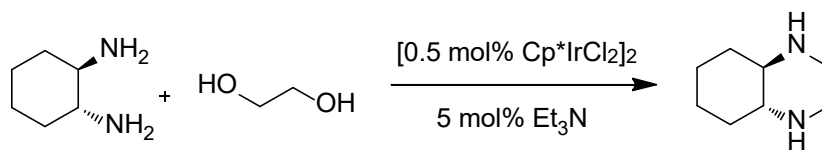
El interés de estos sistemas explica el gran número de metodologías descritas para su síntesis,<sup>104</sup> muchos de ellos partiendo de diaminas no protegidas, como la aminación reductora de compuestos dicarbonílicos,<sup>105</sup> la ciclocondensación con dioles por

<sup>103</sup> (a) P. S. Girase, S. Dhawan, V. Kumar, S. R. Shinde, M. B. Palkar, R. Karpoormath, *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, 112967. (b) A. Sharma, S. Wakode, F. Fayaz, S. Khasimbi, F. H. Pottoo, A. Kaur, *Curr. Pharm. Design* **2020**, *26*, 4373. (c) K. Walayat, N.-U.-A. Mohsin, S. Aslam, M. Ahmad, *Turk. J. Chem.* **2019**, *431*. (d) A. K. Rathi, R. Syed, H.-S. Shin, R. V. Patel, *Exp. Opin. Ther. Pat.*, **2016**, *26*, 777. (e) M. Shaquiquzzaman, G. Verma, A. Marella, M. Akhter, W. Akhtar, M. F. Khan, S. Tasneem, M. M. Alam. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 487.

<sup>104</sup> K. E. Gettys, Z. Ye, M. Dai, *Synthesis* **2017**, *49*, 2589.

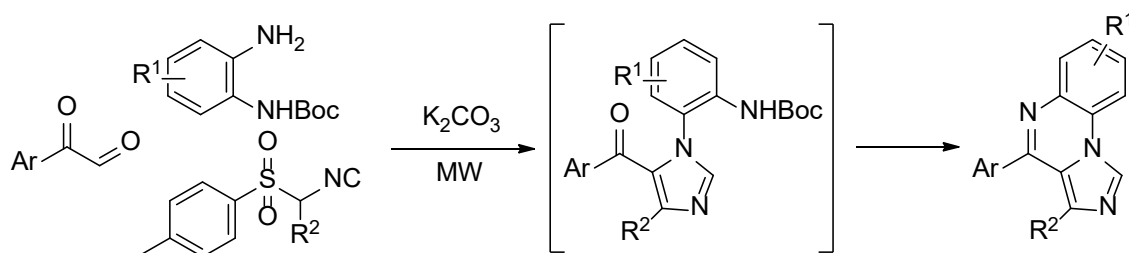
<sup>105</sup> N. Borlinghaus, S. Gergel, B. M. Nestl, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3727.

autotransferencia de hidrogeno<sup>106</sup> (Esquema 4.1), el acoplamiento reductivo de diiminas,<sup>107</sup> o la diaminación de alenos.<sup>108</sup>



**ESQUEMA 4.1.** Síntesis de piperazinas en reacciones de autotransferencia de hidrógeno

Las reacciones multicomponente basadas en la química del isonitrilo han demostrado una gran versatilidad en la síntesis de piperazinas.<sup>109</sup> Los ejemplos más numerosos son los que utilizan 1,2-diaminas protegidas en uno de sus grupos. Así, el uso de *o*-fenilendiaminas *N*-Boc monoprotegidas junto a arilglioxales en la síntesis de imidazoles de van Leusen (vL-3CR) permite la obtención en un paso de fenilimidazoquinoxalinas al producirse la desprotección/ciclación de forma espontánea (Esquema 4.2).<sup>110</sup>



**ESQUEMA 4.2.** Síntesis de fenilimidazoquinaxolinas en secuencias van Leusen/desprotección/ciclación

Las diaminas mono-*N*-Boc protegidas también se han utilizado como reactivos de partida en secuencias Ugi/de-Boc/ciclación (UDC) para la obtención de núcleos de piperazina,<sup>111</sup> como la síntesis de pirazin-2-onas a partir de las diaminas protegidas junto al isonitrilo convertible de Armstrong (Esquema 4.3).

<sup>106</sup> (a) K. O. Marichev, J. M. Takacs, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2205. (b) L. U. Nordstrøm, R. Madsen, *Chem. Commun.* **2007**, 5034. (c) G. Jenner, G. Bitsi, *J. Mol. Cat.* **1988**, *45*, 165.

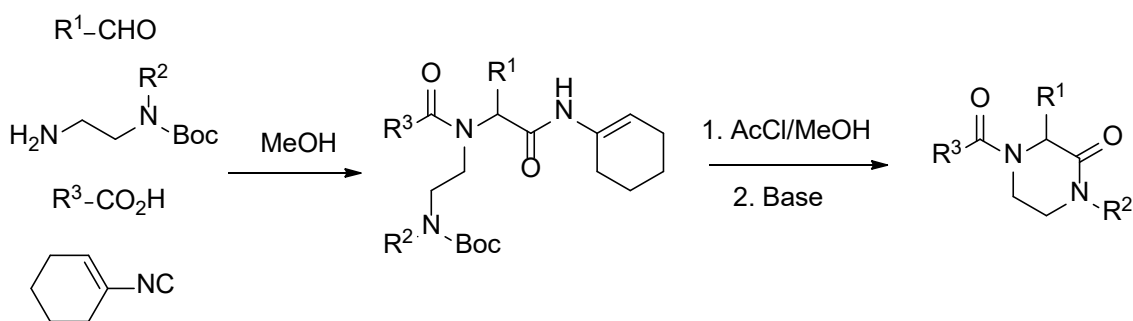
<sup>107</sup> P. Vairaprakash, M. Periasamy, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3636.

<sup>108</sup> Z. Ye, S. Adhikari, Y. Xia, M. Dai, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 721.

<sup>109</sup> A. Dömling, Y. Huang, *Synthesis* **2010**, 2859.

<sup>110</sup> F. De Moliner, C. Hulme, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1354.

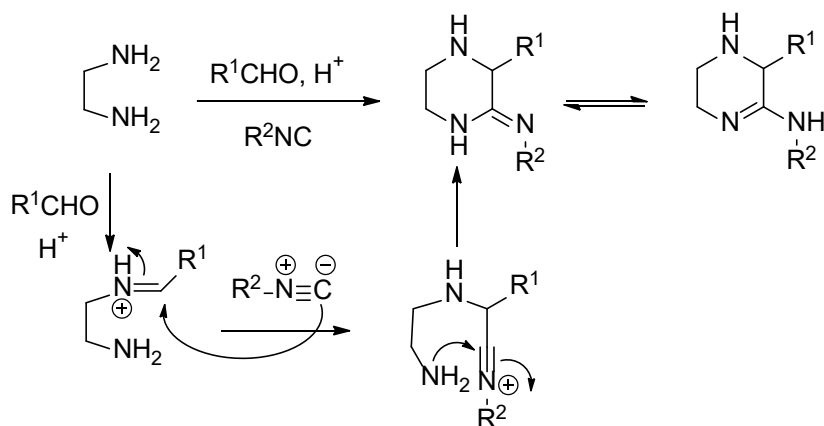
<sup>111</sup> (a) J. Azuaje, A. El Maatougui, X. García-Mera, E. Sotelo, *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 403. (b) C. Hulme, M. P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295. (c) C. Hulme, J. Peng, B. Louridas, P. Menard, P. Krolkowski, N. V. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8047.



**ESQUEMA 4.3.** Síntesis de piperazinas en secuencias Ugi/de-Boc/ciclación

El uso de diaminas no protegidas en reacciones multicomponente con isonitrilos es bastante más limitado. En el caso de la reacción de Ugi, las diaminas no protegidas se han utilizado fundamentalmente en la construcción de polímeros<sup>112</sup> y macrociclos,<sup>113</sup> al combinarse con otros reactivos, uno de ellos también doblemente funcionalizado tipo AA.

Cuando ninguno de los otros reactivos de la reacción de Ugi es bifuncional, las 1,2-diaminas primarias no protegidas normalmente originan 2-aminopirazinas, sistemas en los que el componente carboxílico no se incorpora, al tener lugar una reacción de Ugi interrumpida.<sup>114</sup> En ella, el ión nitrilo, intermedio en la reacción de Ugi, reacciona intramolecularmente de forma rápida con el segundo grupo amina, lo que impide la entrada del carboxilato (Esquema 4.4).



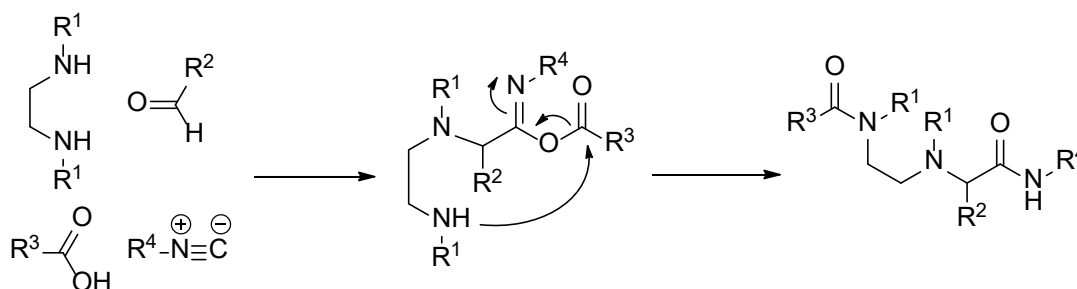
**ESQUEMA 4.4.** Síntesis de 2-aminopirazinas en la reacción de Ugi interrumpida

<sup>112</sup> P. Stiernet, P. Lecomte, J. De Winter, A. Debuigne, *ACS Macro Lett.* **2019**, *8*, 427. (b) A. Llevot, A. C. Boukis, S. Oelmann, K. Wetzel, M. A. R. Meier, *Top. Curr. Chem.* **2017**, *375*, 66. (c) M. Hartweg, C. R. Becer, *Green Chem.* **2016**, *18*, 3272. (d) A. Sehlinger, P. Dannecker, O. Kreye, M. A. R. Meier, *Macromolecules* **2014**, *47*, 2774. (e) A. Sehlinger, R. Schneider, M. A. R. Meier, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 1866.

<sup>113</sup> (a) P.-K. Dannecker, A. Sehlinger, M. A. R. Meier, *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, *40*, 1800748. (b) A. Wessjohann, B. Voigt, D. G. Rivera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4785.

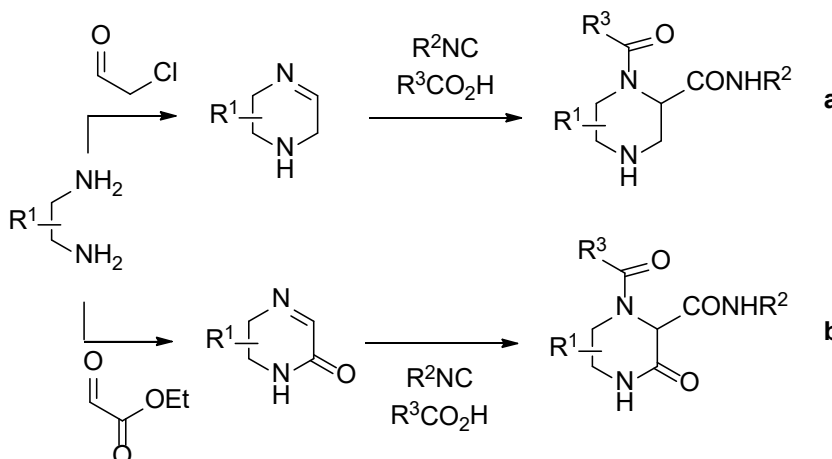
<sup>114</sup> V. Kysil, A. Khvat, S. Tsurulnikov, S. Tkachenko, C. Williams, M. Churakova, A. Ivachtchenko, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1525. (b) A. Shaabani, A. Maleki, J. Moghimi-Rad, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6309.

El empleo de diaminas secundarias no protegidas permite la incorporación de los cuatro componentes, pero con una conectividad diferente a la que tiene lugar en la reacción de Ugi, tiene lugar la denominada reacción Ugi-split.<sup>115</sup> En este caso, al reaccionar los cuatro componentes se genera una amina terciaria que no es capaz de desencadenar la transposición de Mumm habitual en la reacción de Ugi, por lo que la migración del grupo acilo se produce sobre la amina secundaria que no ha intervenido en la primera reacción (Esquema 4.5).



ESQUEMA 4.5. Reacción de Ugi-Split al utilizar diaminas secundarias

Hay muy pocas reacciones de Ugi clásica que utilicen diaminas no protegidas como reactivo de partida en la síntesis de moléculas de tamaño pequeño. Todas ellas comparten una característica común, el uso de aldehídos funcionalizados para bloquear el segundo grupo amina en la etapa de formación de la imina. Así, al utilizar como compuesto carbonílico el cloroacetaldehído se genera como intermedio una 1,2,3,6-tetrahidropirazina (Esquema 4.6a),<sup>116</sup> mientras que al utilizar un glioxalato el intermedio es una 5,6-dihidropirazin-2(1H)-ona (Esquema 4.6b).<sup>117</sup>



ESQUEMA 4.6. Reacción de Ugi utilizando diaminas primarias no protegidas y aldehídos funcionalizados

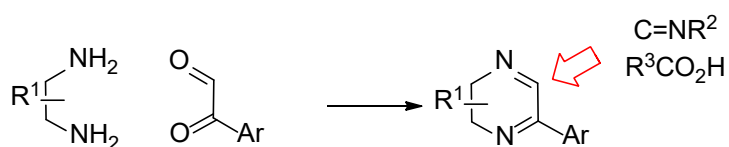
<sup>115</sup> G. B. Giovenzana, G. C. Tron, S. Di Paola, I. G. Menegotto, T. Pirali, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1099.

<sup>116</sup> K. Rossen, J. Sager, L. M. DiMichele, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3183.

<sup>117</sup> (a) C. Hulme, M.-P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5295. (b) A. V. Zychlinski, I. Ugi, *Heterocycles* **1998**, *49*, 29.

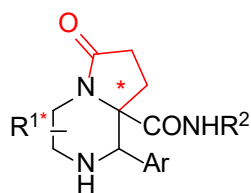
## 4.2. OBJETIVOS

El objetivo inicial de este apartado era estudiar las posibilidades sintéticas de la combinación de diaminas primarias no protegidas con arilglioxales, como aldehídos doblemente funcionalizados, en la reacción de Ugi. Esa combinación generaría en la primera etapa diiminas de diferente reactividad, pudiendo llevar a cabo la reacción de Ugi sobre la aldimina de forma selectiva, y generar así nuevos sistemas de piperazina (Esquema 4.7).



**ESQUEMA 4.7.** Diaminas no protegidas y arilglioxales en la reacción de Ugi

El resultado obtenido en los estudios preliminares, en los que se generaba una enamina cíclica, permitió plantear un objetivo más ambicioso, la síntesis de pirrolopirazinas (Figura 4.2) enantioméricamente puras en un solo paso, al incorporar en la síntesis un tercer reactivo doblemente funcionalizado, el ácido 3-bromopropiónico.



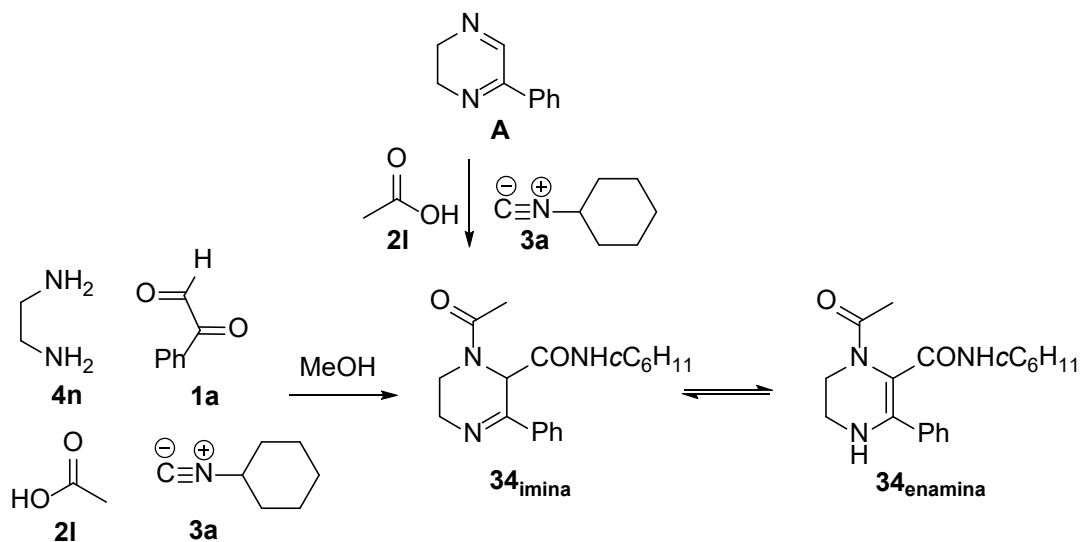
**FIGURA 4.2.** Estructura de pirrolopirazinas objetivo de este trabajo



### 4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

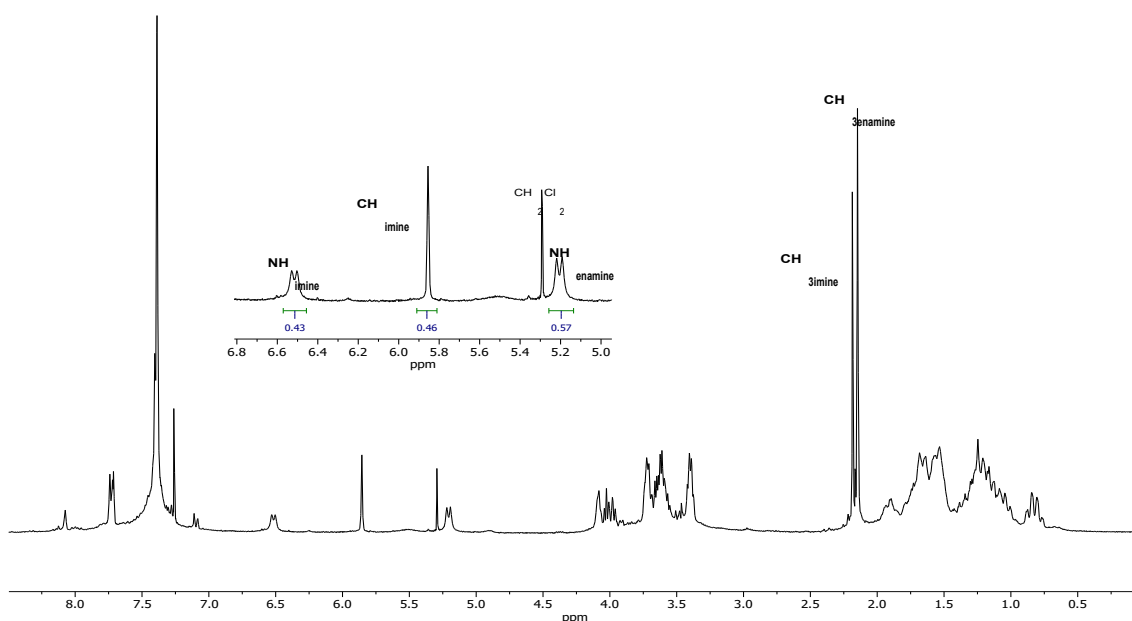
Como se ha indicado en los objetivos, planteamos la síntesis de piperazinas utilizando, junto a 1,2-diaminas primarias no protegidas, arilglioxales para generar diiminas cíclicas (2,3-dihidropirazinas) y de esta forma, al tratarse de dos iminas de diferente reactividad, una aldimina y una cetimina aromática, llevar a cabo de forma selectiva la reacción de Ugi sobre la posición más reactiva, concretamente la aldimina.

Inicialmente se eligieron la etilendiamina **4n**, el fenilglioxal **1a**, el ácido acético **2l** y el ciclohexilisonitrilo **3a**, llevando a cabo la reacción de Ugi en las condiciones habituales. Así, se hizo reaccionar la diamina con el fenilglioxal en metanol durante diez minutos, adicionándose posteriormente el ácido y el isonitrilo. Tras agitar la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente se analizó la masa de reacción por RMN, observando que se había formado la piperazina **34** como mezcla de tautómeros imina/enamina (1,2,3,6-tetrahidropirazina y 1,2,3,4-tetrahidropirazina) (Espectro 4.1). El resultado de la reacción fue idéntico al obtenido al partir de la diimina **A** sintetizada previamente,<sup>118</sup> lo que demuestra que la reacción transcurre a partir de dicho intermedio (Esquema 4.8).



**ESQUEMA 4.8.** Síntesis de piperazinas utilizando etilendiamina y fenilglioxal en la reacción de Ugi

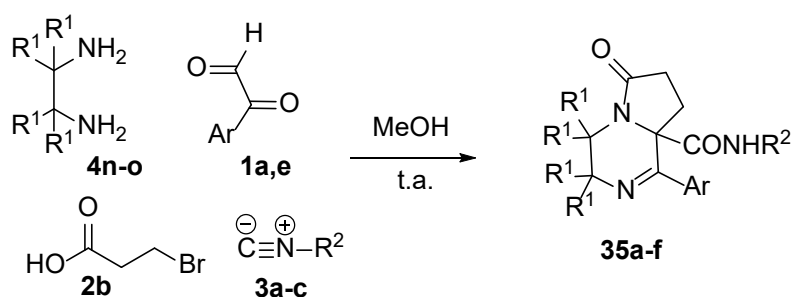
<sup>118</sup> Y. Li, Y. He, F. Chen, Q. Fan, *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 991.



**ESPECTRO 4.1.** Resonancia Magnética Nuclear de protón de la masa de reacción en la síntesis de la piperazina **34**

Este resultado nos llevó a explorar la reactividad característica de la enamina como nucleófilo<sup>119</sup> con el fin de construir sistemas más complejos. Para ello, llevamos a cabo una reacción de Ugi, análoga a la anterior, utilizando como componente carboxílico el ácido 3-bromopropiónico **2b** para que, una vez formada la piperazina, la enamina actuara como nucleófilo atacando a la posición electrófila contigua al bromo, generando de esta forma una lactama.

Así, al sustituir el ácido acético **2i** por el ácido 3-bromopropiónico **2b**, pudimos sintetizar en un solo paso pirrolo-piperazinas **35**. Se utilizaron dos diaminas diferentes, la etilendiamina **4n** y la 2,3-dimetil-2,3-butanodiamina **4o**, siendo el rendimiento químico inferior con esta última debido al mayor impedimento estérico (Esquema 4.9, Tabla 4.1).



**ESQUEMA 4.9.** Síntesis de pirrolo-piperazinas **35** a partir de diaminas en un solo paso

<sup>119</sup> G. Stork, R. Terrell, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2029.

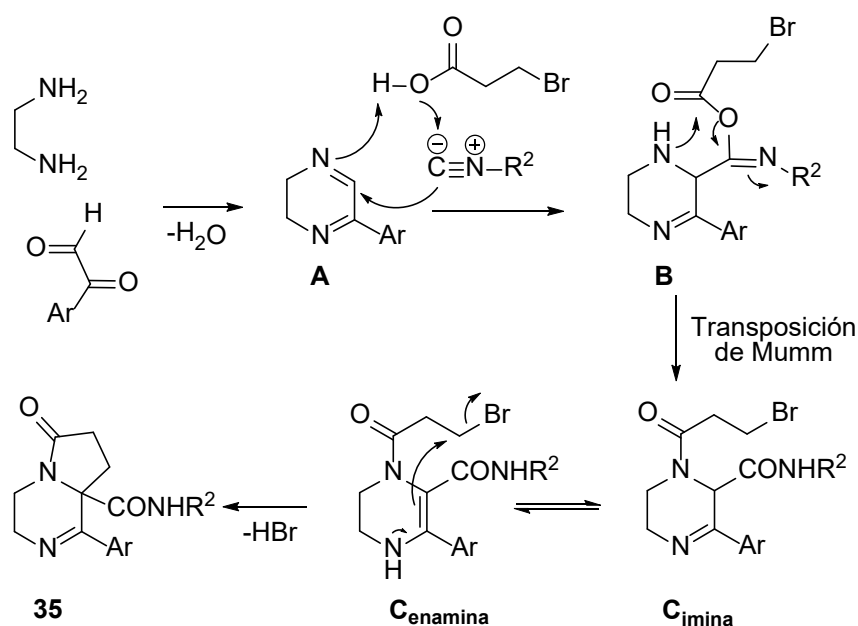


TABLA 4.1. Resultados en la síntesis de pirroloperazinas

Entrada	1 (Ar)	3 (R <sup>2</sup> )	4 (R <sup>1</sup> )	35 (%) <sup>a</sup>
1	2a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4n (H)	35a (92)
2	2a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3c (tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	4n (H)	35b (88)
3	2e (4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4n (H)	35c (89)
4	2a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3a (cC <sub>6</sub> H <sub>11</sub> )	4o (CH <sub>3</sub> )	35d (72)
5	2a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3b (nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	4o (CH <sub>3</sub> )	35e (68)
6	2a (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3c (tC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	4o (CH <sub>3</sub> )	35f (58)

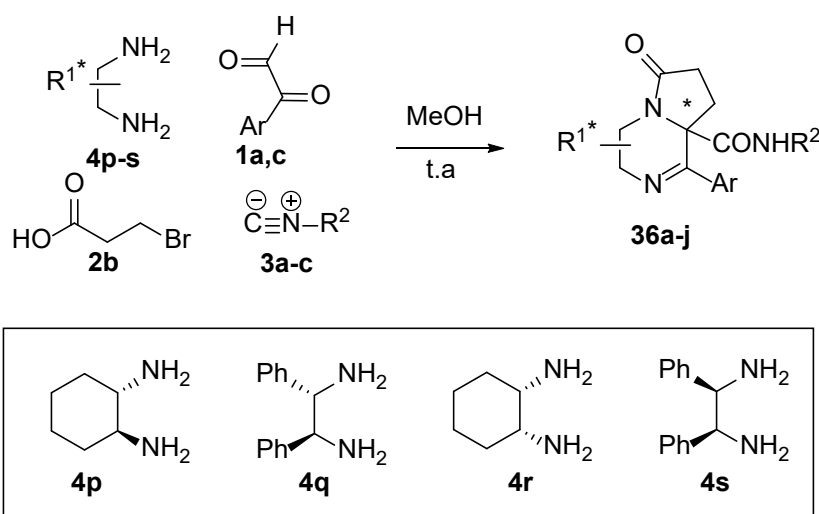
a. Rendimiento global tras la purificación

Teniendo en cuenta estos resultados se propuso un mecanismo de reacción que comenzaría por la formación de la diimina cíclica **A**. La quimioselectividad observada se explica por la diferente reactividad de las dos iminas del intermedio **A**, actuando como electrófilo en la reacción de Ugi la aldimina, originándose en la reacción de  $\alpha$ -adición el intermedio **B**. Tras la transposición de Mumm se generaría la tetrahidropirazina **C**, como mezcla de tautómeros imina/enamina (observado previamente en la síntesis de las piperazinas **34**). Esta tautomería explicaría la formación espontánea de la pirroloperazina **35**, al producirse el ataque intramolecular desde la posición nucleófila de la enamina a la posición electrófila contigua al bromo. Se trata por tanto de una reacción de Ugi de seis centros y cuatro componentes (U-6C-4CR). (Esquema 4.10).


 ESQUEMA 4.10. Mecanismo propuesto para la síntesis de pirroloperazinas **35**

El hecho de que, según el mecanismo propuesto, el nuevo centro estereogénico se genere en la última etapa. y no en la reacción de Ugi, es un resultado muy interesante, ya que, como se ha comentado previamente, la estereoselectividad conseguida normalmente en la reacción de Ugi es muy reducida.<sup>120</sup> De esta forma planteamos controlar la estereoquímica de la reacción mediante el uso de derivados de diamina con información quiral.

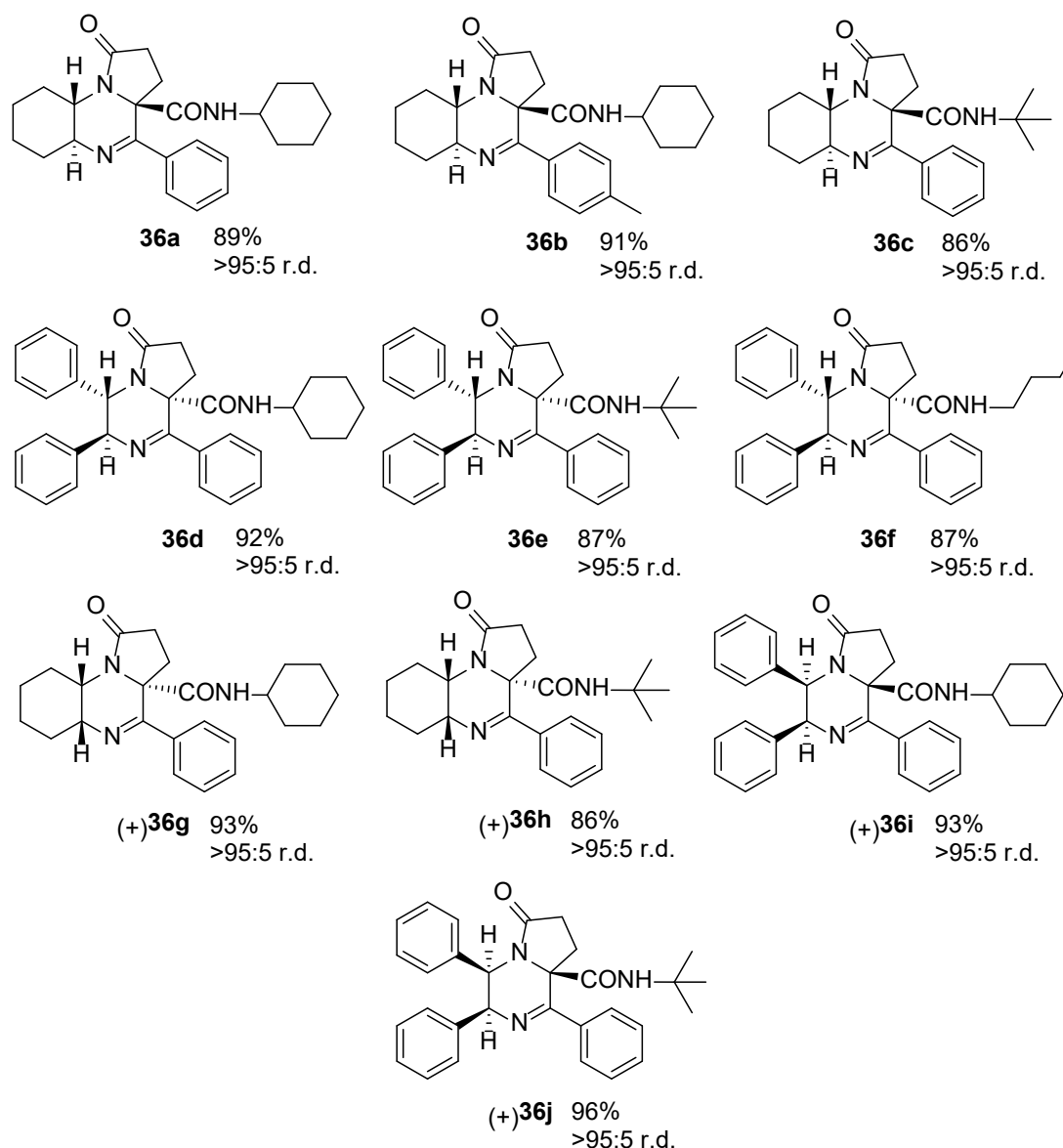
Para ello elegimos dos diaminas ópticamente activas, la (1*S*,1*S*)-1,2-ciclohexanodiamina **4p** y la (1*S*,1*S*)-1,2-difeniletildiamina **4q**, y dos *meso*-diaminas, la *cis*-ciclohexanodiamina **4r** y la *meso*-1,2-difeniletildiamina **4s** (Esquema 4.11), llevando a cabo la síntesis de las pirroloperazinas en condiciones análogas a las descritas anteriormente. Las nuevas pirroloperazinas se obtuvieron con un alto rendimiento químico y completa diastereoselectividad (Figura 4.3), tal como pudo determinarse mediante experimentos de Resonancia Magnética Nuclear llevados a cabo sobre la masa de reacción, es decir, en una secuencia Ugi/sustitución nucleófila en un paso se pudo obtener una serie de pirroloperazinas enantioméricamente puras (**36a-f** en Figura 4.3).



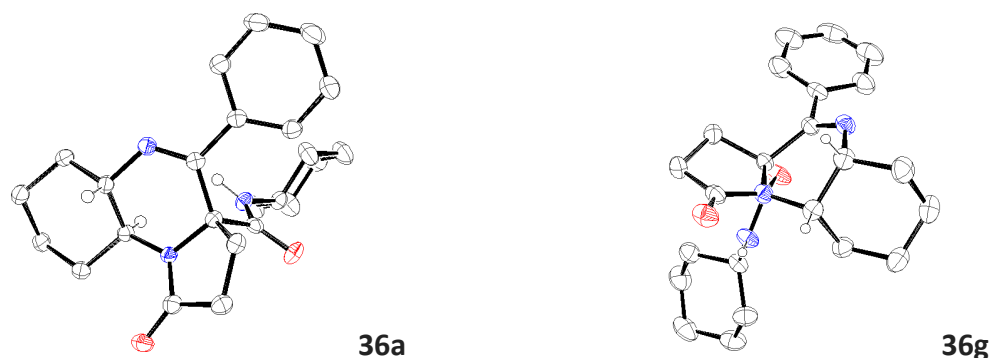
ESQUEMA 4.11. Síntesis diastereoselectiva *one-pot* de pirroloperazinas y diaminas utilizadas

La configuración de los nuevos centros estereogénicos se determinó mediante experimentos NOESY. Además, se pudo confirmar la estereoquímica de los derivados de las ciclohexanodiaminas por el análisis por difracción de rayos X de los compuestos **36a** y **36g** (Figura 4.4).

<sup>120</sup> L. Banfi, A. Basso, R. Guanti, R. Riva, *Asymmetric Isocyanide-Based MCRs*. En *Multicomponent Reactions*; Zhu, J. P.; Bienaymé, H., Eds.; Wiley: Weinheim, 2005; pp 1–32.



**FIGURA 4.3.** Pirrolobenzodiazepinas sintetizadas en secuencias *one-pot* a partir de diaminas con centros quirales.



**FIGURA 4.4.** Estructuras de las pirroloperazinas **36a** y **36g** obtenidas por difracción de Rayos X. Para simplificar se han eliminado todos los átomos de hidrógeno excepto NH y CH de centros quirales

Para explicar la diastereoselectividad observada en cada caso se llevó a cabo un estudio computacional, cálculos DFT utilizando Gaussian 09 y eligiendo de nuevo el funcional B3LYP/6-31G\*\*.<sup>121</sup>

En este caso se optimizaron las geometrías de dos conformeros para las enaminas intermedias en la síntesis de **36a**, **36d**, **36g** y **36i**, derivados de las cuatro diaminas con información quiral, variando la disposición del sustituyente 3-bromopropanoilo respecto al doble enlace de la enamina. Así, en la síntesis del derivado de la (1*S*,1*S*)-1,2-ciclohexanodiamina, el conformero más estable de la enamina favorece el ataque desde la cara *Si* de la enamina a la posición contigua al bromo, mientras que, en la síntesis de los derivados de las otras tres diaminas, el conformero más estable en esa enamina intermedia favorece el ataque desde la cara *Re* (Tabla 4.2).

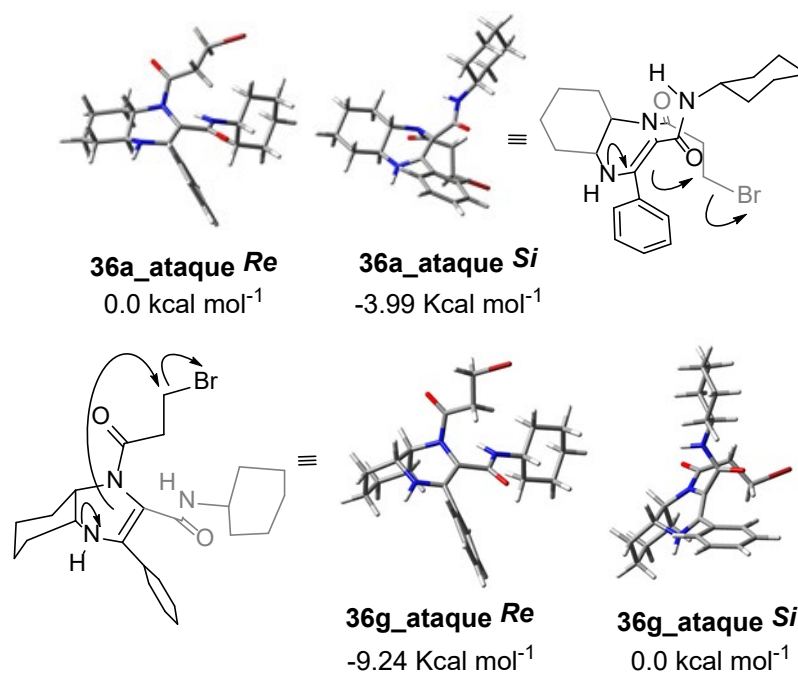
**TABLA 4.2.** Energías de los conformeros de las enaminas intermedias en la síntesis de las pirroloperazinas y las constantes de equilibrio

Ent	Diamina	36	$\Delta G_{\text{conf ataque re}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$\Delta G_{\text{conf ataque si}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	$K_{\text{eq}}$ <sup>b</sup>
1	(1 <i>S</i> ,1 <i>S</i> )-1,2-ciclohexanodiamina	<b>36a</b>	3.99	0.0	$8.5 \times 10^2$
2	(1 <i>S</i> ,1 <i>S</i> )-1,2-difeniletildiamina	<b>36d</b>	0.0	1.26	$1.2 \times 10^{-1}$
3	<i>Cis</i> -ciclohexanodiamina	<b>36g</b>	0.0	9.24	$1.7 \times 10^{-7}$
4	<i>meso</i> -difeniletildiamina	<b>36i</b>	0.0	11.41	$4.3 \times 10^{-9}$

<sup>a</sup> Energía de Gibbs referida al conformero más estable. <sup>b</sup> Constante del equilibrio conformacional calculada a partir de la ecuación de Arrhenius.

Este estudio teórico indica que, probablemente, la estereoquímica en la formación de la pirroloquinazolina está controlada por la conformación mayoritaria de la enamina intermedia. La diferencia de estabilidad entre los conformeros que conducen a un diastereoisómero u otro es suficientemente grande, para explicar el alto grado de diastereoselectividad observado (Figura 4.4).

<sup>121</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks et al., GAUSSIAN 09 program package, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.



**FIGURA 4.5.** Energía calculada en fase gas de las conformaciones más estables de 36a y 36g

Se trata de una nueva metodología sintética para la construcción de pirroloperazinas que transcurre con un alto rendimiento químico y alta economía atómica, que además transcurre con una completa diastereoselectividad cuando se trabaja con diaminas con centros quirales.



#### 4.4 CONCLUSIONES

1. De nuevo la metodología Ugi/post-condensación ha demostrado ser una herramienta eficaz en la construcción de sistemas heterocíclicos nitrogenados de forma sencilla, con una alta economía atómica.
2. La combinación de diaminas primarias simétricas con arilglioxales en la reacción de Ugi da lugar a 1,2,3,6-tetrahidropirazinas (imina) que se encuentran en equilibrio con su forma tautomérica 1,2,3,4-tetrahidropirazina (enamino). La reactividad de esta última ha permitido desarrollar una síntesis *one-pot* de pirroloperazinas al introducir un tercer reactivo doblemente funcionalizado, el ácido 3-bromopropiónico.
3. La incorporación de información quiral sobre las diaminas permite obtener la pirroloperazinas con una completa diastereoselectividad. Estudios teóricos indican que es la conformación más estable de la enamino intermedia la que controla el resultado estereoquímico.





## **CONCLUSIONES GENERALES**

---



## CONCLUSIONES GENERALES

---

1. Se ha demostrado la gran versatilidad de las  $\beta$ -cetoamidas obtenidas en las reacciones multicomponente Passerini y Ugi al utilizar arilgloxales como uno de los reactivos de partida.
2. La metodología IMCR/post-condensación ha demostrado ser una herramienta eficaz en la construcción de sistemas heterocíclicos complejos de forma sencilla, con una alta economía atómica, a partir de reactivos de partida comerciales y económicos.
3. Se ha llevado a cabo la síntesis diastereoselectiva de diferentes heterociclos nitrogenados, como benzodiazepinas y pirrolo piperazinas, algunas de ellas en reacciones *one-pot*. La alta diastereoselectividad se consigue al generarse los nuevos centros estereogénicos en etapas de post-condensación, y no en la reacción multicomponente, concretamente en la reacción de Ugi.
4. Los resultados experimentales obtenidos en las diferentes secuencias sintéticas se han estudiado desde el punto de vista teórico.

5.

## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

---



## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

---

### **PROCEDIMIENTOS GENERALES**





## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

### **Procedimientos generales**

#### **Cromatografía y técnicas analíticas**

Cromatografía. La cromatografía en capa fina fue llevada a cabo en placas de sílica gel Merk F<sub>254</sub>. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice Merk 60 (230-400 mesh ASTM) y gel de sílice Scharlab (230-400 mesh ASTM).

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Los espectros se han registrado en los equipos VARIAN MERCURY PLUS 300 MHz, BRUKER AVANCE III HD 300 MHz y VARIAN UNITY INOVA 400 MHz, utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>), acetonitrilo deuterado (CD<sub>3</sub>CN) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) como disolventes, tomando como referencia el pico residual de los disolventes no deuterados. Los desplazamientos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hertzios (Hz). La multiplicidad en <sup>13</sup>C RMN se han determinado mediante experimentos DEPT.

Espectrometría de masas (MS). Los espectros de masas se han registrado en el espectrómetro Micromass AutoSpec, utilizando técnicas de fragmentación de impacto electrónico (EI), o el espectrómetro 6545 Q-TOF acoplado a un cromatógrafo de líquidos 1260 Infinity (Agilent Technologies), con una fuente de ionización electrospray y modo de ionización positivo (ESI (+)).

Difracción de Rayos X. Los difractómetros empleados han sido registrados en los instrumentos BRUKER KAPPA APEXII CCD, BRUKER SMART APEX CCD y BRUKER D8 Venture.

Espectroscopia Infrarroja (IR). Los espectros de infrarrojo con transformada de Fourier se han registrado en un espectrofotómetro JASCO FT/IR-4200 con intervalo de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>.

Puntos de fusión. Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp Melting Point, se dan en grados centígrados y no están corregidos.

Rotación específica. La rotación específica se ha determinado en un polarímetro manual Zeiss (Kreipol 0.05°)-

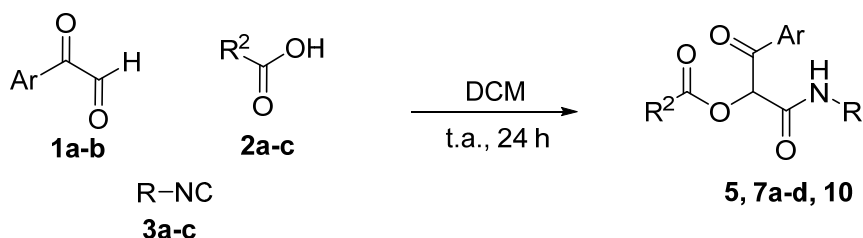


## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

---

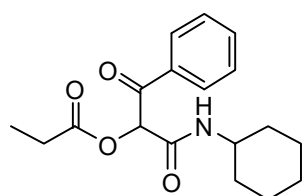
### **TAUTOMERÍA CETOENÓLICA EN ADUCTOS PASSERINI Y UGI**



**SECCIÓN EXPERIMENTAL****Capítulo 1. Tautomería cetoenólica en aductos Ugi y Passerini****1. Síntesis de aductos Passerini**

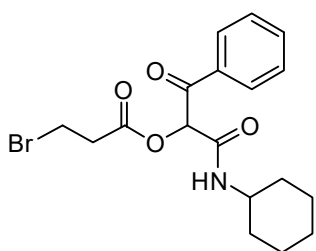
*Método A:* El arilgloxal **1a-b** (1 mmol) se disuelve en 10 ml de diclorometano, sobre ello se añade el ácido **2a-c** (1 mmol) y el isonitrilo **3a-c** (1 mmol). La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, tras lo cual se lava primero con una disolución acuosa de HCl y luego con una disolución de carbonato sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidrido, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. Los productos se purifican por cromatografía en columna utilizando mezclas de hexano:acetato de etilo como eluyente. En el caso del producto **5** se purifica por recristalización en una mezcla cloroformo: hexano (1:1).

*Método B:* El aducto Passerini **10** también se obtuvo por tratamiento de una disolución del aducto Passerini **7a** (1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) con trietilamina (1.1 mmol) durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se lava con una disolución acuosa ácida. La fase orgánica se seca y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna con una mezcla hexano:acetato de etilo como eluyente (4:1).

**1-(Ciclohexilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il propionato. 5**

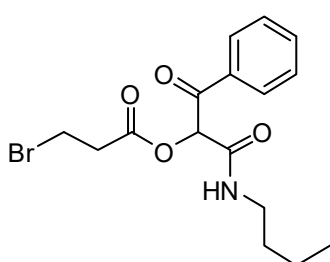
Sólido blanco. P.f. 110–111 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.17–8.11 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NH), 3.79–3.67 (m, 1H), 2.55 (qd,  $J = 15.2, 7.6$  Hz, 1H), 2.54 (qd,  $J = 15.2, 7.6$  Hz, 1H), 1.97–1.54 (m, 4H), 1.42–1.09 (m, 6H), 1.20 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.9 (Cq), 172.2 (Cq), 162.7 (Cq), 134.4 (Cq), 133.8 (CH), 129.5 (CH), 128.4 (CH), 76.1 (CH), 48.5 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 8.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 318.1700, encontrado 318.1703.

**1-(Ciclohexilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il 3-bromopropanoato. 7a**



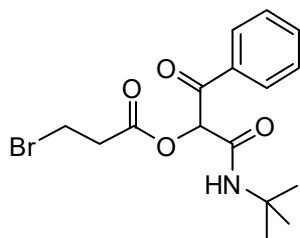
Sólido amarillo pálido. P.f. 114–115 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.16–8.09 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.30 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NH), 3.78–3.66 (m, 1H), 3.61 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.98–1.06 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.5 (Cq), 168.6 (Cq), 162.4 (Cq), 134.4 (Cq), 134.3 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 76.6 (CH), 48.9 (CH), 37.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrNO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 396.0805, encontrado 396.0805.

**1-(Butilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il 3-bromopropanoato. 7b**



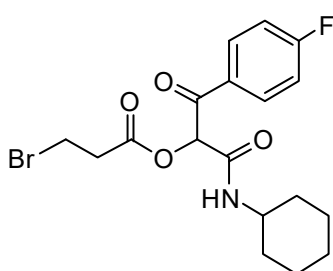
Aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.10–8.04 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 6.66 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, NH), 6.33 (s, 1H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.27–3.09 (m, 2H), 3.08–3.02 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 2H), 1.29–1.17 (m, 2H), 0.82 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.3 (Cq), 168.6 (Cq), 163.2 (Cq), 134.2 (Cq), 134.1 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 76.3 (CH), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 37.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 370.0648, encontrado 370.0651.

**1-(tert-Butilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il 3-bromopropanoato. 7c**



Aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.10–8.04 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 1H), 7.46–7.40 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H, NH), 6.23 (s, 1H), 3.55 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.54 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.06 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.29 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.7 (Cq), 168.5 (Cq), 162.4 (Cq), 134.4 (Cq), 134.1 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 76.4 (CH), 52.0 (Cq), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 370.0648, encontrado 370.0650.

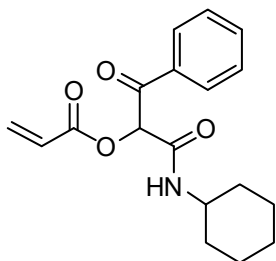
**1-(Ciclohexilamino)-3-(4-fluorofenil)-1,3-dioxopropan-2-il-3-bromopropanoato. 7d**



Aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.22–8.15 (m, 2H), 7.20–7.12 (m, 2H), 6.35–6.28 (m, 1H, NH), 6.31 (s, 1H), 3.78–3.66 (m, 1H), 3.62 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.61 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.14 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.97–1.08 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 189.6 (Cq), 168.5 (Cq), 166.2 (Cq, d,  $^1J = 257$  Hz), 162.2 (Cq), 132.5 (CH, d,  $^3J = 9.6$  Hz), 130.6 (Cq, d,  $^4J = 2.8$  Hz), 115.7 (CH, d,  $^2J = 22$  Hz), 76.2 (CH), 48.7

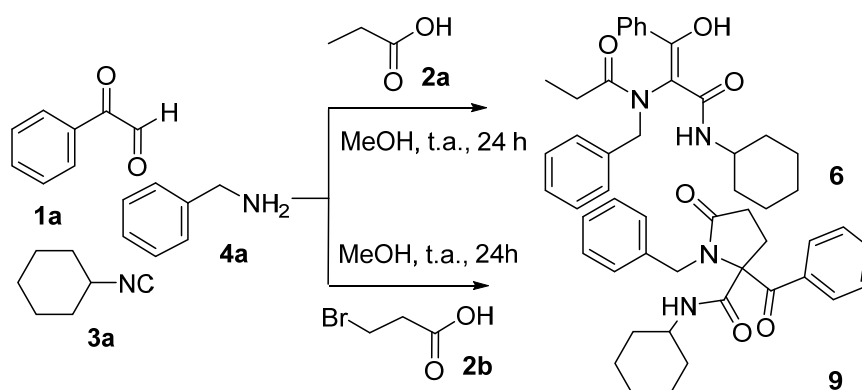
(CH), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 102.8 (tt, *J* = 8.3, 5.4 Hz). HRMS (ESI): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrFNO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>] 414.0711, encontrado 414.0714.

### 1-(Ciclohexilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il acrilato. 10



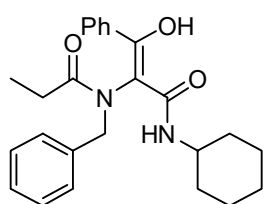
Aceite rosa. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.18–8.13 (m, 2H), 7.64–7.57(m, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 6.53 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.3, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (bs, 1H, NH), 5.99 (dd, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 3.80–3.68 (m, 1H), 1.98–1.07 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.8 (Cq), 164.0 (Cq), 162.7 (Cq), 134.5 (Cq), 134.2 (CH), 133.4 (CH<sub>2</sub>), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 126.8 (CH), 76.4 (CH), 48.8 (CH), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> [MH<sup>+</sup>] 316.1543, encontrado 316.1549.

## 2. Síntesis de aductos Ugi y lactamas



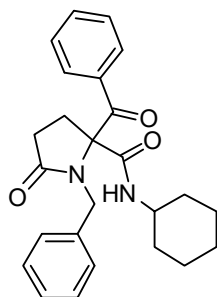
Sobre una disolución de fenilglioal **1a** (1 mmol) en metanol (10 ml) se añade la bencilamina **4a** (1 mmol), el ácido carboxílico **2a-b** y el isonitrilo **3a** (1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se elimina y el residuo se disuelve en diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución de ácido clorhídrico y posteriormente con una disolución de carbonato sódico, y se seca con sulfato sódico, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto **6**, se purifica por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo, 4:1). El producto **9**, precipita en acetato de etilo, que se aísla por filtración y se recrystaliza en acetona.

### (E)-2-(*N*-Bencilpionamido)-*N*-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. **6**



Sólido marrón. P.f. 90-92 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.26 (s, 1H, OH), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 5H), 5.45 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, NH), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.31 (d,  $J = 13.7$  Hz, 1H), 2.49 (dq,  $J = 16.7, 7.5$  Hz, 1H), 2.27 (dq,  $J = 16.7, 7.5$  Hz, 1H), 1.72-1.07 (m, 7H), 1.14 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.07-0.71 (m, 2H), 0.36-0.23 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.6 (Cq), 170.3 (Cq), 167.9 (Cq), 137.9 (Cq), 133.6 (Cq), 130.8 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 108.1 (Cq), 52.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 9.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ] 407.2329, encontrado 407.2333.

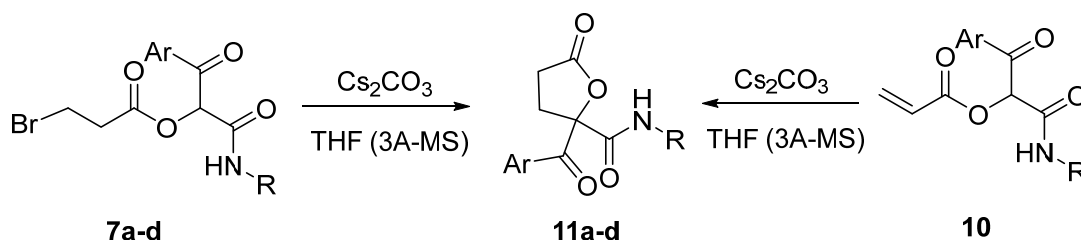
### 2-Benzoil-1-bencil-*N*-ciclohexil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida. **9**



Sólido blanco. P.f. 184-186 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.83-7.78 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 5H), 5.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 5.04 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 3.42-3.28 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 1.57-0.62 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.9 (Cq), 176.5 (Cq), 167.2 (Cq), 136.9 (Cq), 133.9 (Cq), 133.8 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 76.7 (Cq), 49.2 (CH), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ] 405.2173, encontrado 405.2176.

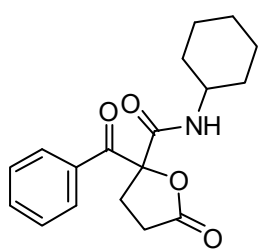


## 3. Síntesis de lactonas a partir de aductos Passerini



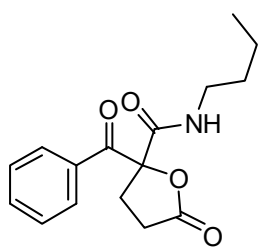
**Método A.** El aducto Passerini **7** (1 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (10 ml), disolvente que previamente se había mantenido durante 10 min sobre tamices moleculares (3 Å-MS). Sobre esa disolución se añade carbonato de cesio (1.2 mmol), la suspensión se lleva a reflujo hasta que reacciona todo el producto Passerini (1-1.5 horas). Posteriormente se filtra la sal que no ha reaccionado y el disolvente se elimina a vacío. El crudo se disuelve en diclorometano y se extrae dos veces con agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y concentra a presión reducida. Se purifica en columna de silica gel utilizando como eluyente una mezcla hexano: acetato de etilo (4:1). Sobre el producto obtenido, la adición de hexano da lugar en algunos casos a un precipitado. El sólido se filtra y se seca a vacío. El producto **11b** se recrystaliza en una mezcla cloroformo:hexano 1:1.

**Método B:** El producto **11a** se prepara a partir del aducto Passerini **10**, siguiendo una metodología análoga a la descrita anteriormente.

2-Benzoil-*N*-ciclohexil-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxamida. **11a**

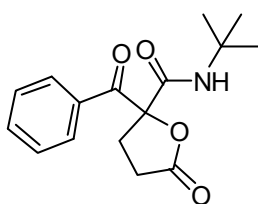
Sólido blanco. P.f. 105–106 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03–7.99 (m, 2H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.46–7.40 (m, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, NH), 3.80–3.71 (m, 1H), 3.34–3.27 (m, 1H), 2.64 (dd,  $J$  = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 2.62 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.49–2.41 (m, 1H), 1.90–1.08 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.2 (Cq), 174.9 (Cq), 167.1 (Cq), 134.1 (CH), 133.5 (Cq), 129.7 (CH), 128.7 (CH), 89.1 (Cq), 48.7 (CH), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 316.1543, encontrado 316.1547.

**2-Benzoil-N-butil-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxamida. 11b**



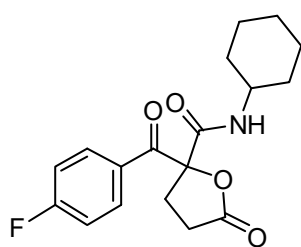
Sólido blanco. P.f. 89–90 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.09–7.99 (m, 2H), 7.61–7.55 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 6.65–6.50 (m, 1H, NH), 3.42–3.18 (m, 3H), 2.67–2.61 (m, 2H), 2.56–2.46 (m, 1H), 1.53–1.43 (m, 2H), 1.36–1.23 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.3 (Cq), 175.0 (Cq), 167.9 (Cq), 134.0 (CH), 133.5 (Cq), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 89.3 (Cq), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 290.1387, encontrado 290.1391.

**2-Benzoil-N-(tert-butil)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxamida. 11c**



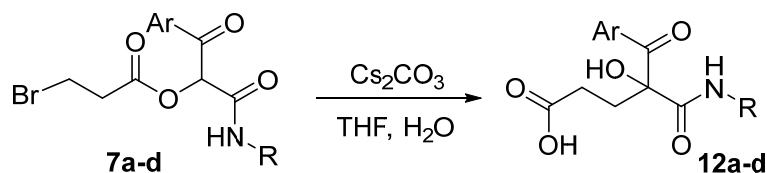
Aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03–7.99 (m, 2H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 2H), 6.33 (s, 1H, NH), 3.32–3.23 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 2H), 2.50–2.39 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 191.4 (Cq), 174.9 (Cq), 167.1 (Cq), 134.0 (CH), 133.5 (Cq), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 89.1 (Cq), 52.2 (Cq), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 290.1387, encontrado 290.1393.

**N-Ciclohexil-2-(4-fluorobenzoyl)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxamida. 11d**

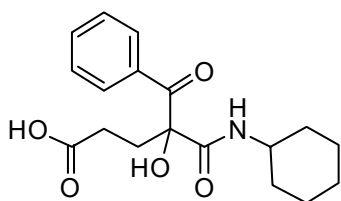


Aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.10–8.03 (m, 2H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, NH), 3.82–3.69 (m, 1H), 3.36–3.27 (m, 1H), 2.66–2.61 (m, 2H), 2.48–2.38 (m, 1H), 1.93–1.07 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 189.6 (Cq), 174.7 (Cq), 167.0 (Cq), 166.3 (Cq, d,  $^1J = 257$  Hz), 132.6 (CH, d,  $^3J = 9.5$  Hz), 129.9 (Cq, d,  $^4J = 3.0$  Hz), 116.0 (CH, d,  $^2J = 22$  Hz), 89.0 (Cq), 48.8 (CH), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>).  $^{19}\text{F}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 102.9 (tt,  $J = 8.2, 5.3$  Hz). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FNO}_4$  [ $\text{MH}^+$ ] 334.1449, encontrado 334.1458.

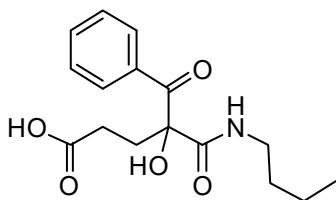
## 4. Síntesis de derivados del ácido 2-hidroxi-5-oxopentanoico a partir de aductos Passerini



El producto Passerini **7a-d** (0.5 mmol) se disuelve en una mezcla de tetrahidrofurano/agua (5ml THF-1ml H<sub>2</sub>O) y se adicionan 1.2 mmoles de carbonato de cesio. La disolución se agita a reflujo hasta el consumo del producto Passerini (aproximadamente 4 horas). La sal que no ha reaccionado se elimina por filtración y el disolvente se elimina a vacío. Se añaden 10 ml de agua al crudo y se extrae dos veces con 20 ml de diclorometano. La fase orgánica se descarta y sobre la fase acuosa se añaden 10 ml de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de diclorometano, la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. El producto se purifica en silica gel, incrementando la polaridad del eluyente desde 4:1 hexano-acetato de etilo hasta el 100% acetato de etilo. En el caso del compuesto **12c**, por lenta evaporación en acetonitrilo, se obtienen cristales incoloros.

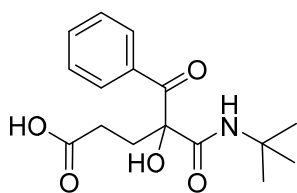
**Ácido 4-benzoil-5-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-oxopentanoico. 12a**

Sólido blanco. P.f. 137–138 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.26–8.21 (m, 2H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.30 (bs, 1H, OH), 3.77–3.65 (m, 1H), 2.63–2.36 (m, 4H), 1.93–1.06 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.6 (Cq), 178.8 (Cq), 168.7 (Cq), 134.0 (Cq), 133.9 (CH), 130.7 (CH), 128.5 (CH), 83.3 (Cq), 49.2 (CH), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 334.1649, encontrado 334.1654.

**Ácido 4-benzoil-5-(butilamino)-4-hidroxi-5-oxopentanoico 12b.**

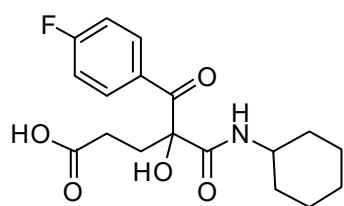
Sólido blanco. P.f. 135–136 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.15 (bs, 1H, OH), 8.36 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, NH), 8.05–8.00 (m, 2H), 7.61–7.54 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 6.75 (bs, 1H, OH), 3.18–2.99 (m, 2H), 2.40–2.02 (m, 4H), 1.45–1.33 (m, 2H), 1.29–1.17 (m, 2H), 0.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 196.0 (Cq), 174.4 (Cq), 170.4 (Cq), 134.8 (Cq), 132.9 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 81.3 (Cq), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 308.1492, encontrado 308.1480.

**Ácido 4-benzoil-5-(tert-butilamino)-4-hidroxi-5-oxopentanoico. 12c**



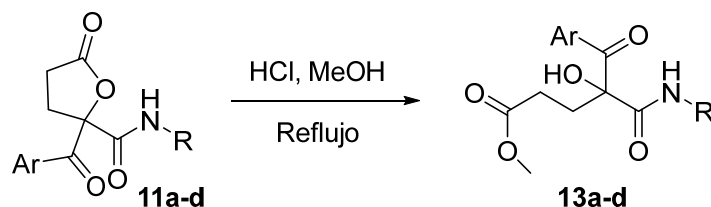
Sólido blanco. P.f. 125–127 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.21–8.15 (m, 2H), 7.60–7.53(m, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 6.60 (s, 1H, NH), 5.24 (bs, 1H, OH), 2.55–2.35 (m, 4H), 1.32 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.3 (Cq), 168.7 (Cq), 134.4 (Cq), 133.8 (CH), 130.5 (CH), 128.5 (CH), 83.4 (Cq), 52.0 (Cq), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 308.1492, encontrado 308.1494.

**Ácido 5-(ciclohexilamino)-4-(4-fluorobenzoil)-4-hidroxi-5-oxopentanoico. 12d**



Sólido blanco. P.f. 136–137 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 8.16–8.11 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 3H), 3.62 (bs, 1H), 2.40–2.25 (m, 4H), 1.85–1.07 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 196.5 (Cq), 175.5 (Cq), 170.3 (Cq), 166.5 (Cq, d,  $^1J = 253$  Hz), 133.5 (CH, d,  $^3J = 9.4$  Hz), 132.4 (Cq, d,  $^4J = 3.0$  Hz), 116.2 (CH, d,  $^2J = 21$  Hz), 83.2 (Cq), 49.6 (CH), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7( $\text{CH}_2$ ).  $^{19}\text{F}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 107.1 (tt,  $J = 8.9, 5.4$  Hz). HRMS (ESI): calculado parar  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FNO}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 352.1555, encontrado 352.1559.

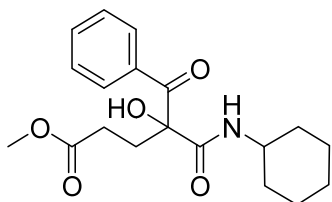
## 5. Síntesis de ésteres metílicos derivados del ácido 2-hidroxi-5-oxopentanoico a partir de lactonas



Sobre la lactona **11** (1 mmol) disuelta en metanol (10 ml) se añaden 4 mmoles de HCl 0.5 M. La mezcla se calienta a reflujo hasta que se consume el reactivo de partida (2-3 horas). Posteriormente el disolvente se elimina a vacío y el crudo resultante se disuelve en 20 ml de diclorometano. Esta disolución se lava dos veces con una disolución de carbonato de sodio, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y la disolución se concentra a vacío. El residuo se purifica con sílica gel utilizando como eluyente mezcla de hexano-acetato de etilo. En el caso de **13c** la adición de hexano da lugar a un precipitado que se filtra y seca a vacío.

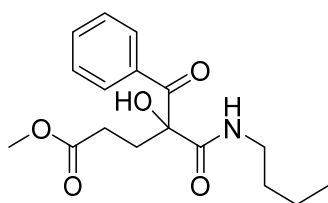
### 4-Benzoil-5-(ciclohexilamino)-4-hidroxi-5-oxopentanoato de metilo. **13a**

Aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24–8.19 (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH), 5.34 (s, 1H, OH), 3.78–3.62 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.60–2.30 (m, 4H), 1.96–1.04 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5 (Cq), 173.9 (Cq), 168.8 (Cq), 134.1 (Cq), 133.7 (CH), 130.6 (CH), 128.4 (CH), 83.3 (Cq), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 49.1 (CH), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 348.1805, encontrado 348.1816.

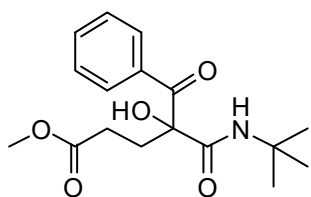


### 4-Benzoil-5-(butilamino)-4-hidroxi-5-oxopentanoato de metilo **13b**.

Aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.26–8.20 (m, 2H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 6.88 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H, NH), 5.34 (s, 1H, OH), 3.63 (s, 3H), 3.28–3.20 (m, 2H), 2.65–2.29 (m, 4H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.33–1.21 (m, 2H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.5 (Cq), 173.8 (Cq), 169.7 (Cq), 134.1 (Cq), 133.8 (CH), 130.7 (CH), 128.4 (CH), 83.5 (Cq), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 322.1649, encontrado 322.1652.

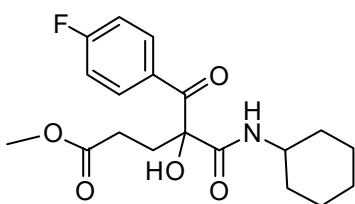


**4-Benzoil-5-(*tert*-butilamino)-4-hidroxi-5-oxopentanoato de metilo. 13c**



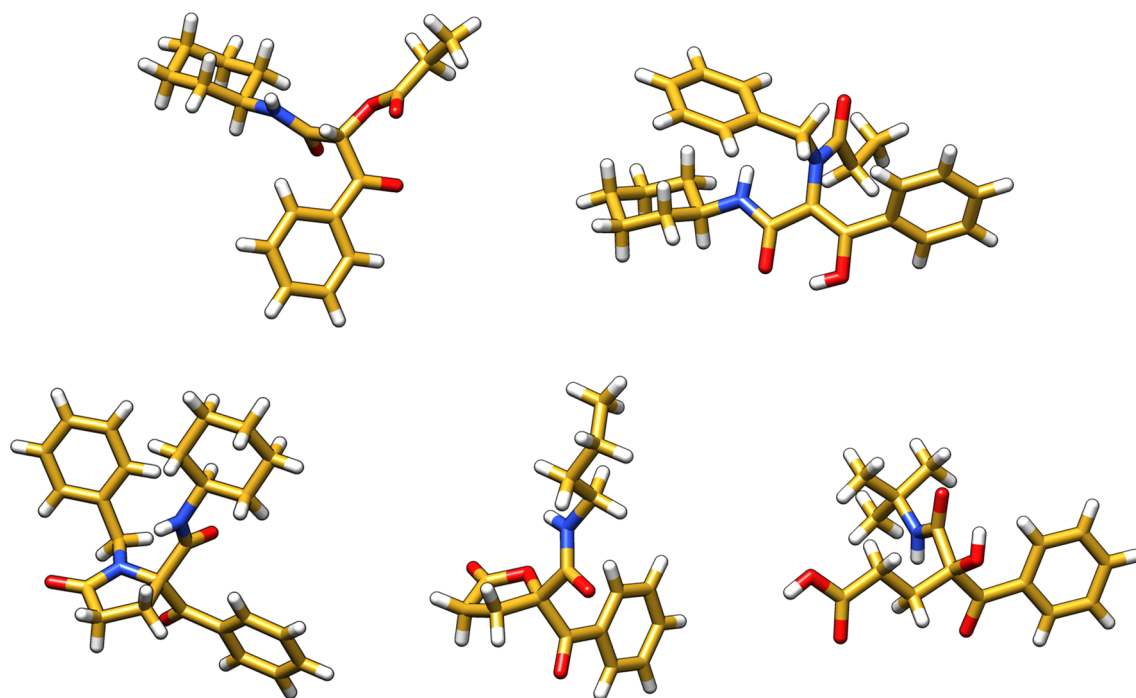
Sólido blanco. P.f. 135–136 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.18–8.11 (m, 2H), 7.57–7.48(m, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 6.63 (s, 1H, NH), 5.29 (s, 1H, OH), 3.61 (s, 3H), 2.52–2.30 (m, 4H), 1.29 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 200.1 (Cq), 173.8 (Cq), 168.7 (Cq), 134.4 (Cq), 133.6 (CH), 130.4 (CH), 128.3 (CH), 83.3 (Cq), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 322.1649, encontrado 322.1654.

**5-(Ciclohexilamino)-4-(4-fluorobenzoyl)-4-hidroxi-5-oxopentanoato de metilo. 13d**



Aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.33–8.25 (m, 2H), 7.10–7.01 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NH), 5.38 (s, 1H, OH), 3.73–3.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.54–2.28 (m, 4H), 1.91–1.03 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 197.5 (Cq), 173.8 (Cq), 168.7 (Cq), 166.0 (Cq, d, <sup>1</sup>*J* = 257 Hz), 133.7 (CH, d, <sup>3</sup>*J* = 9.4 Hz), 130.3 (Cq, d, <sup>4</sup>*J* = 3.0 Hz), 115.5 (CH, d, <sup>2</sup>*J* = 22 Hz), 83.2 (Cq), 51.9 (CH<sub>3</sub>), 49.0 (CH), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). <sup>19</sup>F RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 103.5 (tt, *J* = 8.3, 5.6 Hz). HRMS (ESI): calculado para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FNO<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 366.1711, encontrado 366.1714.

## DIFRACCIÓN DE RAYOS X



Estructura de Rayos X de las moléculas **5**, **6**, **9**, **11b** y **12c** ordenadas de arriba abajo y de izquierda a derecha.

Datos cristalográficos de los sistemas **5**, **6**, **9**, **11b** y **12c**.

	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>11b</b>	<b>12c</b>
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>
MW	317.37	406.51	404.49	289.32	307.34
crystal system	Ortorhombic	Triclinic	Triclinic	Monoclinic	Triclinic
space group	<i>Pbca</i>	<i>P</i> -1	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> -1
<i>T</i> /K	180(2)	180(2)	300(2)	180(2)	300(2)
<i>a</i> /Å	18.006(7)	8.2365(3)	10.213(3)	15.244(3)	8.7365(4)
<i>b</i> /Å	9.256(4)	10.4096(3)	11.006(3)	9.440(2)	9.1829(4)
<i>c</i> /Å	21.003(8)	14.2434(4)	11.207(3)	10.755(3)	10.7628(4)
$\alpha$ /deg	90	83.253(2)	105.448(9)	90	93.773(2)
$\beta$ /deg	90	74.934(2)	114.550(8)	93.678(16)	96.241(2)

**Sección Experimental****Capítulo 1. Tautomería cetoenólica en aductos Passerini y Ugi**

$\gamma/\text{deg}$	90	80.851(2)	91.981(9)	90	98.258(2)
$V/\text{\AA}^3$	3500(2)	1160.51(6)	1089.2(5)	1544.5(6)	846.53(6)
$F(000)$	1360	436	432	616	328
$Z$	8	2	2	4	2
$\lambda, \text{\AA}$	1.54178	1.54178	0.71073	1.54178	0.71073
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.204	1.163	1.233	1.244	1.206
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.691	0.608	0.081	0.735	0.090
$\theta \text{ range}/\text{deg}$	4.87–65.18	5.18–68.23	2.22–36.50	2.90–66.56	2.86–30.58
$R_{\text{int}}$	0.0623	0.0742	0.0620	0.0832	0.0747
reflections measured	44626	28031	33628	10975	24160
unique reflections	2946	4229	10478	2705	5170
reflections observed	2606	2277	5728	1390	2689
GOF on $F^2$	1.062	1.046	1.025	1.021	1.020
$R1^a$	0.0511	0.0601	0.0643	0.0711	0.0536
$wR2^b$	0.1359	0.2378	0.1916	0.2489	0.1653
Largest $\neq$ peak & hole/ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$	0.145 and -0.191	0.235 and -0.173	0.274 and -0.194	0.376 and -0.270	0.146 and -0.158

$$^a R1 = \sum ||F_0| - |Fc|| / \sum |F_0|. \quad ^b wR2 (\text{all data}) = \{ \sum [w(|F_0|^2 - |Fc|^2)^2] / \sum [w(F_0^4)] \}^{1/2}$$

Los cristales **5** y **11b** se obtuvieron por lenta evaporación en una disolución cloroformo:hexano 1:1, **6** por evaporación en una disolución de éter isopropílico, **9** por evaporación de una disolución de acetona y **12c** por evaporación en una disolución de acetonitrilo.



## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

---

### **SÍNTESIS DE 1,4-BENZODIAZEPINAS**

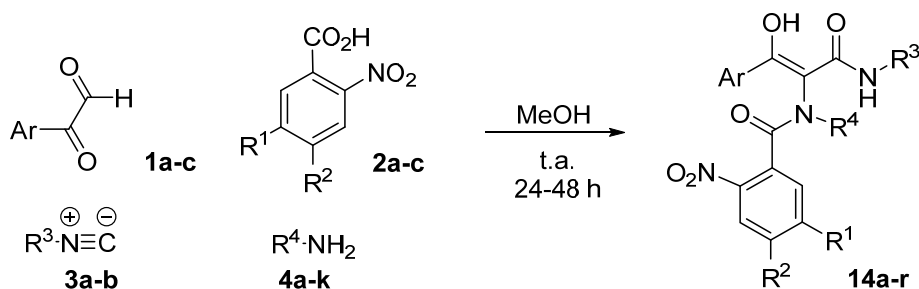


## SECCIÓN EXPERIMENTAL

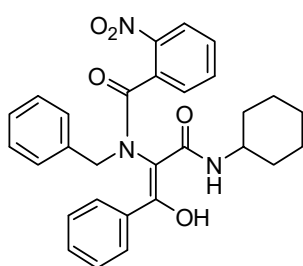
## Capítulo 2. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas

## SÍNTESIS DE 3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN(4H)-5-ONAS A PARTIR DE ÁCIDO 2-NITROBENZOICO Y ARILGLIOXALES

## 1. Síntesis de aductos Ugi derivados del ácido 2-nitrobenzoico

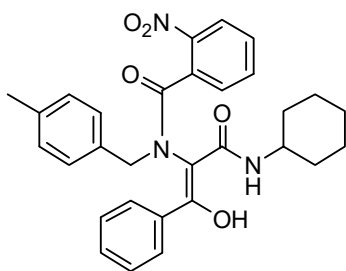


Sobre el glioxal **1** (1 mmol) disuelto en metanol (10 ml) se adiciona la amina correspondiente **4** (1 mmol) (en el caso de que la amina comercial fuera una sal, ésta se trata previamente con una disolución de hidróxido sódico 1M en metanol) y la mezcla se agita durante 15 min. Transcurrido este tiempo se adiciona el ácido 2-nitrobenzoico o derivado **2** (1 mmol) y el isonitrilo **3** (1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24-48 horas. Pasado este tiempo aparece un precipitado que se separa por filtración. El sólido se recristaliza en una mezcla éter isopropílico/isopropanol.

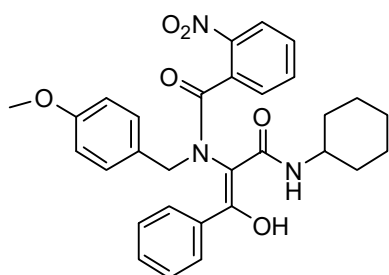
**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-bencil-N-(2-nitrobenzoyl)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14a**

Sólido blanco. P.f. 192–193 °C. (rotámetros: 77/23). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418(OH), 2937, 2855, 1651 (CO), 1538, 1350.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.97 (s, 0.23H), 15.36 (s, 0.77H), 8.35–6.80 (m, 13H), 6.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.77H), 5.87 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.23H), 5.86 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.23H), 4.12 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.77H), 3.77 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.77H), 3.62 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.23H), 3.70–3.55 (m, 0.77H), 3.25–3.10 (m, 0.23H), 2.05–0.30 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$

RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.4 (Cq), 169.0 (Cq), 168.5 (Cq), 168.4 (Cq), 145.5 (Cq), 135.0 (CH), 133.7 (Cq), 133.5 (CH), 132.0 (Cq), 131.6 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 105.1 (Cq), 56.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 (CH), 48.7 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 499 ( $\text{M}^+$ , 5); 349 (20); 224 (10); 150 (53); 105 (49); 91 (100); 77 (19). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 499.2107 encontrado 499.2094.

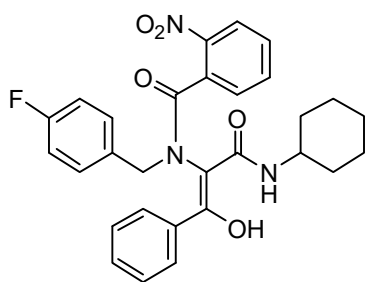
**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-(4-metilbencil)-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14b**

Sólido blanco. P.f. 185–186 °C (rotámeros: 63/37). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425 (OH), 2928, 2856, 1651 (CO), 1538, 1349.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.96 (s, 0.37H), 15.37 (s, 0.63H), 8.33–6.66 (m, 13H), 6.33 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 0.63H), 5.89 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 0.37H), 5.82 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 0.37H), 4.08 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 0.63H), 3.73 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 0.63H), 3.58 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 0.37H), 3.70–3.60 (m, 0.63H), 3.30–3.06 (m, 0.37H), 2.33 (s, 1.11H), 2.28 (s, 1.89H), 2.02–0.21 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.3 (Cq), 169.0 (Cq), 168.3 (Cq), 145.4 (Cq), 138.5 (Cq), 135.1 (CH), 134.5 (Cq), 133.5 (CH), 133.4 (Cq), 131.6 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 105.0 (Cq), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 (CH), 48.7 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 513 ( $\text{M}^+$ , 4); 363 (16); 269 (9); 150 (71); 105 (100); 77 (13). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 513.2264 encontrado 513.2258.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-(4-metoxibencil)-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14c**

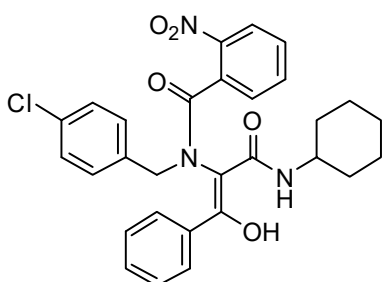
Sólido blanco. P.f. 192–193 °C (rotámeros: 57/43). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3425 (NH), 2937, 2855, 1651 (CO), 1538, 1351.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.95 (s, 0.43H), 15.37 (s, 0.57H), 8.33–6.63 (m, 13H), 6.36 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 0.57H), 5.86 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 0.43H), 5.80 (d,  $J = 13.7\text{Hz}$ , 0.43H), 4.07 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 0.57H), 3.79 (s, 1.3 H), 3.76 (s, 1.7 H), 3.73 (d,  $J = 13.9\text{ Hz}$ , 0.57H), 3.69–3.62 (m, 0.43H), 3.58 (d,  $J = 13.7\text{ Hz}$ , 0.43H), 3.31–3.16 (m, 0.57H), 2.10–0.27 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.3 (Cq), 169.5 (Cq), 169.0 (Cq), 168.4 (Cq), 168.3 (Cq), 168.1 (Cq), 160.0 (Cq), 159.8 (Cq), 146.7 (Cq), 145.4 (Cq), 135.1 (CH), 135.0 (CH), 133.8 (CH), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 131.4 (CH), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 114.7 (CH), 114.1 (CH), 107.9 (Cq), 104.9 (Cq), 55.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 49.3 ( $\text{CH}_3$ ), 48.9 (CH), 48.7 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 529 ( $\text{M}^+$ , 4.4), 408 (9), 285 (14), 150 (45), 121 (100), 105 (22). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$  [ $\text{M}^+$ ] 529.2213 encontrado 529.2208.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-(4-fluorobencil)-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14d**

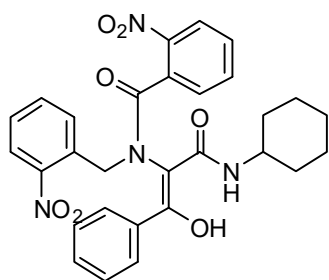


Sólido blanco. P.f. 182–183 °C (rotámeros: 56/44). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419 (OH), 2927, 2855, 1651 (CO), 1530, 1347.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.98 (s, 0.44H), 15.37 (s, 0.56H), 8.30–6.71 (m, 13H), 6.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.56H), 5.89 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.44H), 5.76 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.44H), 4.08 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.56H), 3.77 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.56H), 3.74–3.63 (m, 0.44H), 3.58 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.44H), 3.30–3.19 (m, 0.56H), 2.05–0.26 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.7 (Cq), 171.6 (Cq), 169.4 (Cq), 169.0 (Cq), 168.6 (Cq), 168.3 (Cq), 163.1 (d,  $1J = 247.8$  Hz), 162.9 (d,  $1J = 247.8$  Hz), 146.9 (Cq), 145.5 (Cq), 135.2 (Cq), 135.1 (CH), 134.9 (Cq), 134.8 (Cq), 133.7 (Cq), 133.5 (CH), 133.4 (CH), 133.4 (CH), 132.6 (Cq), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 116.0 (d,  $2J = 21.5$  Hz), 115.8 (d,  $2J = 21.5$  Hz, CH), 107.8 (Cq), 104.7 (Cq), 55.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 (CH), 48.7 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 517 ( $\text{M}^+$ , 4.6), 367(13), 150 (87), 109 (100), 105 (54). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 517.2013 encontrado 517.2002.

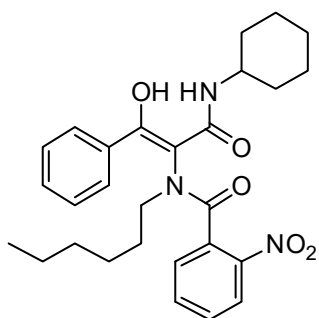
**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-(4-clorobencil)-N-(2-nitrobenzoyl)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14e**



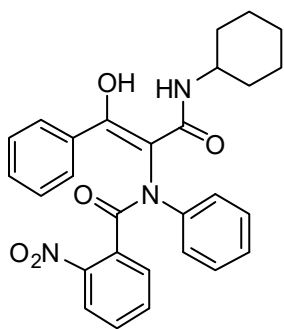
Sólido blanco. P.f. 197–198 °C (rotámeros: 55/45). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3424 (OH), 2930, 2857, 1651 (CO), 1538, 1350.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.00 (s, 0.45H), 15.40 (s, 0.55H), 8.30–6.71 (m, 13H), 6.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.55H), 5.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.45H), 5.81 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.45H), 4.09 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.55H), 3.79 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.55H), 3.75–3.72 (m, 0.45H), 3.57 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.45H), 3.34–3.14 (m, 0.55H), 2.10–0.90 (m, 10 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.2 (Cq), 169.4 (Cq), 168.9 (Cq), 168.6 (Cq), 168.4 (Cq), 168.1 (Cq), 146.8 (Cq), 145.5 (Cq), 135.2 (CH), 134.8 (CH), 133.6 (CH), 133.3 (CH), 132.1 (CH), 131.7 (CH), 131.6 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 125.7 (CH), 125.2 (CH), 107.7 (Cq), 104.5 (Cq), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 49.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 533 ( $\text{M}^+$ , (27)), 408 (16), 410 (13), 383 (100), 288 (39), 245 (44), 150 (83), 125 (74), 105 (51). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 533.1717 encontrado 533.1717.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-2-nitrobenzil-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14f**

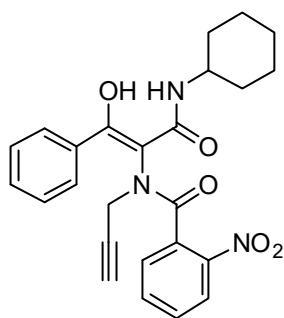
Sólido blanco. P.f. 120-121 °C (rotámeros: 58/42)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.87 (s, 0.58H), 15.37 (s, 0.42H), 8.53 – 6.97 (m, 13H), 6.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.58H), 5.98 (d,  $J = 8.3$  Hz, 0.42H), 5.79 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.42H), 4.85 (d,  $J = 14.0$  Hz, 0.58H), 4.28 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.42H), 4.16 (d,  $J = 14.0$  Hz, 0.58H), 3.75 – 3.57 (m, 0.58H), 3.29 (m, 0.42H), 2.16 – 0.19 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.6 (Cq), 169.1 (Cq), 168.9 (Cq), 168.7 (Cq), 168.6 (Cq), 168.2 (Cq), 149.7 (Cq), 149.2 (Cq), 146.9 (Cq), 145.4 (Cq), 134.7 (CH), 134.2 (Cq), 133.6 (CH), 133.4 (Cq), 133.3 (CH), 133.0 (CH), 132.1 (Cq), 131.4 (CH), 131.1 (Cq), 130.7 (CH), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (Cq), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 107.3 (Cq), 104.1 (Cq), 50.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 (CH), 48.3 (CH), 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$  [ $\text{M}^+$ ] 544.1958 encontrado 544.1966.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-hexil-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14g**

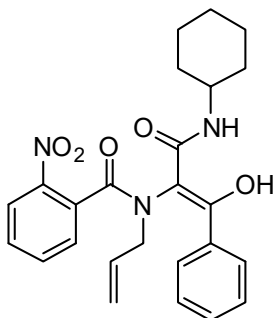
Sólido pegajoso. (Isómeros conformacionales 78:18:4).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.74 (s, 0.18H), 15.48 (s, 0.04H), 15.26 (s, 0.78H), 8.19–6.98 (m, 9H), 6.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 0.18H), 6.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.82H), 3.90–3.67 (m, 0.82H), 3.63–3.47 (m, 0.18H), 3.31–, 2.52 (m 2H), 2.14–0.50 (m, 21H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.4 (Cq), 171.0 (Cq), 169.7 (Cq), 169.2 (Cq), 168.7 (Cq), 168.6 (Cq), 167.5 (Cq), 146.5 (Cq), 144.8 (Cq), 144.8 (Cq), 134.8 (CH), 134.7 (Cq), 134.5 (CH), 133.3 (CH), 133.1 (Cq), 131.2 (Cq), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 130.2 (CH), 129.4 (Cq), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (Cq), 125.3 (Cq), 125.1 (CH), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.8 (CH), 48.8 (CH), 48.7 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 493.2577 encontrado 493.2583.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-fenil-N-(2-nitrobenzoi)amino]-3-hidroxi-3-fenil acrilamida. 14h**

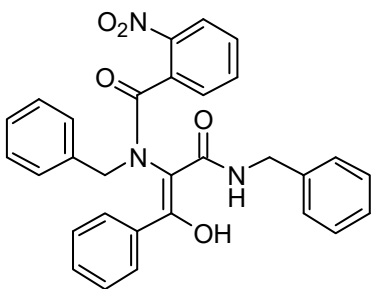
Sólido blanco. P.f. 126-127 °C (isómeros conformacionales 46:41:13).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.62 (s, 0.13H), 15.20 (s, 0.41H), 8.29–6.68 (m, 14H), 6.40 (s, 0.46H), 5.84 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.41H), 5.66 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.13H), 4.00–3.86 (m, 0.46H), 3.78 (m, 0.41H), 3.50 (m, 0.13H), 2.25–0.51 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 194.3 (Cq), 171.8 (Cq), 169.1 (Cq), 168.4 (Cq), 168.3 (Cq), 167.8 (Cq), 164.8 (Cq), 145.5 (Cq), 145.3 (Cq), 141.6 (Cq), 139.9 (Cq), 136.1 (Cq), 134.8 (Cq), 134.2 (CH), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 132.8 (Cq), 132.1 (Cq), 130.5 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (Cq), 129.6 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 122.8 (CH), 108.3 (Cq), 67.9 (CH), 53.5 (CH), 49.0 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI): masa calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 485.1951 encontrado 544.1966.

**(E)-N-(3-(Ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida. 14i**

Sólido pegajoso. (rotámeros: 55/45).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.77 (s, 0.45 H), 15.36 (s, 0.55 H), 8.23 (dd,  $J = 8.1, 1.4$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.72-7.44 (m, 4H), 7.33 (td,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.45H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 0.45H), 6.47 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 0.55H), 5.06 (dd,  $J = 17.0, 2.5$  Hz, 0.55H), 3.95-3.85 (m, 0.45H), 3.89 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.55H), 3.83 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 3.77 (d,  $J = 2.5$  Hz, 0.5H), 3.75-3.65 (m, 0.5H), 3.71 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 3.58 (d,  $J = 2.5$  Hz, 0.5H), 3.52 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 2.53 (t,  $J = 2.5$  Hz, 0.5H), 2.09 (t,  $J = 2.5$  Hz, 0.5H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.42-1.05 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.7 (Cq), 170.2 (Cq), 144.9 (Cq), 134.8 (CH), 134.5 (CH), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 106.2 (Cq), 77.6 (Cq), 74.9 (Cq), 74.6 (Cq), 49.3 (CH), 49.0 (CH), 42.6 ( $\text{CH}_2$ ), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ).

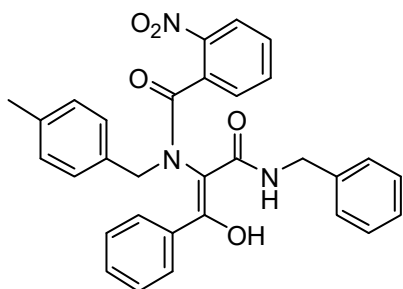
**(E)-N-Alil-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitrobenzamida. 14j**

Sólido blanco. P.f. 169-170 °C (rotámeros: 78/22).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$ : 15.74 (s, 0.22H), 15.27 (s, 0.78H), 8.33 – 6.97 (m, 9H), 6.64 (dd,  $J = 12.8, 5.1$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.28H), 6.29 (tdd,  $J = 14.1, 9.0, 5.0$  Hz, 0.22H), 5.65 (dd,  $J = 17.0, 10.1$  Hz, 0.22H), 5.52 – 5.21 (m, 0.78H), 5.10 – 4.65 (m, 1.56H), 3.90 (s, 1H), 3.69 – 3.41 (m, 1.22H), 3.31 (dd,  $J = 14.7, 7.3$  Hz, 0.78H), 2.23 – 0.83 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CHCl}_3$ )  $\delta$ : 193.4 (Cq), 186.2 (Cq), 171.27 (Cq), 169.5 (Cq), 169.2 (Cq), 168.6 (Cq), 144.9 (Cq), 144.8 (Cq), 134.9 (CH), 134.7 (Cq), 134.5 (CH), 133.5 (CH), 133.0 (Cq), 131.7 (CH), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 121.0 (CH), 120.2 (CH), 107.9 ( $\text{CH}_2$ ), 105.4 (Cq), 55.8 (Cq), 55.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 (CH), 48.9 (CH), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 449.1951 encontrado 449.1963.

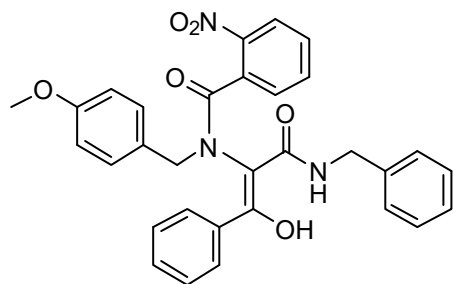
**(E)-N-Bencil-2-[N-bencil-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14k**

Sólido blanco. P.f. 148–149 °C (rotámeros: 58/42). IR ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3427(OH), 3064 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 3032, 2923, 1651 (CO), 1529, 1402, 1346.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.76 (s, 0.42H), 15.13 (s, 0.58H), 8.31–6.70 (m, 19H), 7.02–6.94 (m, 0.58H), 6.51–6.39 (m, 0.42H), 5.80 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.42H), 4.49 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 0.58H), 4.39 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 0.58H), 4.11 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.58H), 4.07 (dd,  $J = 14.5, 5.5$  Hz, 0.42H), 3.81 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.58H), 3.62 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.42H), 3.55 (dd,  $J = 14.5, 5.5$  Hz, 0.42H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.6 (Cq), 170.2 (Cq), 170.0 (Cq), 168.5 (Cq), 146.8 (Cq), 145.5 (Cq), 137.9 (Cq), 137.2 (Cq), 136.1 (Cq), 135.1 (CH), 134.8 (CH), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 131.8 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 107.6 (Cq), 105.0 (Cq), 56.1 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.1 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 507 ( $\text{M}^+$ , 6.6), 357 (17), 150 (43), 91 (100). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 507.1794 encontrado 507.1796.

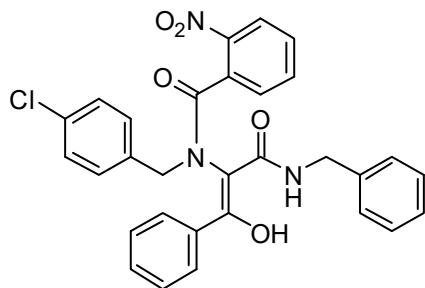


**(E)-N-Bencil-2-[N-(4-metilbencil)-N-(2-nitrobenzoi)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14l**

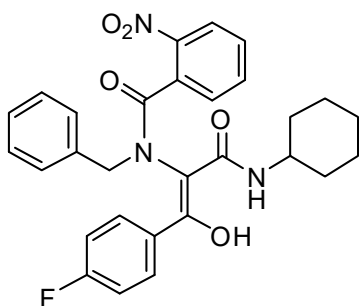
Sólido blanco. P.f. 144–145 °C (rotámeros: 64/36). IR (KBr,cm<sup>-1</sup>): 3441 (OH), 3065 (C<sub>Ar</sub>), 3031, 2934, 2859, 1651 (CO),1393, 1348.<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.71 (s, 0.36H), 15.09 (s, 0.64H), 8.29–6.52 (m, 18H),7.03–6.95 (m, 0.64H), 6.51–6.39 (m, 0.36H), 5.77 (d, *J* = 13.5 Hz, 0.36H), 4.49 (dd, *J* = 15.0, 6.2Hz, 0.64H), 4.37 (dd, *J* = 15.0, 6.2 Hz, 0.64H), 4.07 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.64H), 4.04 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 0.36H), 3.76 (d, *J* = 13.8 Hz,0.64H ), 3.61 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 0.36H), 3.60 (d, *J* = 13.5 Hz, 0.36H), 2.30 (s,1.08H), 2.28 (s, 1.92H).<sup>13</sup>C RMN (75 MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.5 (Cq), 170.0 (Cq), 169.9 (Cq), 168.5 (Cq), 145.5 (Cq), 138.4 (Cq), 138.4 (Cq), 137.9 (Cq), 137.2 (Cq), 135.1 (CH), 134.8 (CH), 133.6 (CH), 133.4 (CH), 131.1 (Cq), 131.7 (CH), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 130.4 (Cq), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (Cq), 129.8 (Cq), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7(CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 107.7 (Cq), 105.0 (Cq), 55.8 (CH<sub>2</sub>), 53.4 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 521 (M<sup>+</sup>, 6.4), 371 (14), 269 (10), 150 (73), 105 (100), 91 (26). HRMS (EI): calculado para C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>] 521.1951 encontrado 521.1937.

**(E)-N-Bencil-2-[N-(4-metoxibencil)-N-(2-nitrobenzoi)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14m**

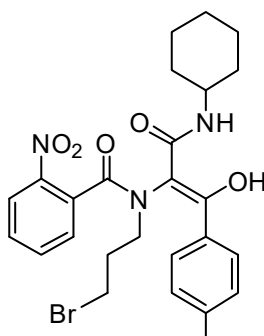
Sólido blanco. P.f. 142–143 °C (rotámeros: 57/43). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3440 (OH), 1658 (CO), 1526, 1398, 1348.<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.71 (s, 0.43H), 15.09 (s, 0.57H), 8.29–6.52 (m, 18H), 7.07–6.94 (m, 0.57H), 6.51–6.43 (m, 0.43H), 5.72 (d, *J* = 13.6 Hz,0.43H), 4.50 (dd, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 0.57H), 4.39 (dd, *J* = 14.9, 6.3 Hz, 0.57H), 4.06 (dd, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 0.43H), 4.04 (d, *J* = 13.9 Hz,0.57H), 3.76 (d, *J* = 13.9 Hz, 0.57H), 3.75 (s, 1.32H), 3.72 (dd, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 0.43H), 3.72 (s, 1.68H), 3.67 (dd, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 0.43H), 3.60 (d, *J* = 13.6 Hz, 0.43H).<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.5 (Cq), 170.3 (Cq), 170.0 (Cq), 168.5 (Cq), 168.5 (Cq), 167.8 (Cq), 159.8 (Cq), 159.7 (Cq), 146.8 (Cq), 145.5 (Cq), 137.9 (Cq), 137.1 (Cq), 135.2 (Cq), 134.9 (Cq), 133.6 (CH), 133.5 (Cq), 133.2 (Cq) 131.7 (CH), 131.4 (CH), 131.1 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.1(CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 114.3 (CH), 114.0 (CH), 107.7 (Cq), 104.9 (Cq), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 537 (M<sup>+</sup>, 0.6), 121 (32), 105 (100), 91 (48).

**(E)-N-Bencil-2-[N-(4-clorobencil)-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 14n**

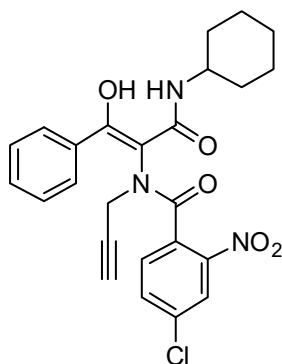
Sólido blanco. P.f. 152–153 °C (rotámeros: 58/42). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3427 (OH), 1651 (CO), 1538, 1393, 1353.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.76 (s, 0.42H), 15.13 (s, 0.58H), 8.31–6.60 (m, 18H), 7.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 0.58H), 6.45 (t,  $J = 5.9$  Hz, 0.42H), 5.72 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.42H), 4.56 (dd,  $J = 14.8, 6.5$  Hz, 0.58H), 4.37 (dd,  $J = 14.8, 6.5$  Hz, 0.58H), 4.07 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.58H), 4.04 (dd,  $J = 14.3, 6.5$  Hz, 0.42H), 3.79 (d,  $J = 13.8$  Hz, 0.58H), 3.72 (dd,  $J = 14.3, 6.5$  Hz, 0.42H) 3.60 (d,  $J = 13.6$  Hz, 0.42H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.8 (Cq), 170.1 (Cq), 169.9 (Cq), 168.7 (Cq), 168.6 (Cq), 167.9 (Cq), 145.5 (Cq), 137.8 (Cq), 137.0 (Cq), 135.2 (CH), 134.7 (Cq), 133.4 (CH), 133.2 (Cq), 131.9 (CH), 131.8 (Cq), 131.5 (CH), 131.2 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 125.7 (CH), 125.4 (CH), 107.7 (Cq), 104.6 (Cq), 55.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 43.4 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 541 ( $\text{M}^+$ , 24), 543 ( $\text{M}^{+2}$ , 10), 391 (65), 393 (23), 253 (26), 150 (100), 125(98), 105 (63), 91 (57), 77 (30). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5[\text{M}^+]$  541.1404 encontrado 541.1412.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-bencil-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-(4-fluoro)fenilacrilamida. 14o**

Sólido blanco. P.f. 154–155 °C (rotámeros: 63/37). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422 (OH), 2928, 2855, 1651 (CO), 1538, 1403, 1349.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.08 (s, 0.37H), 15.42 (s, 0.63H), 8.42–6.75 (m, 13H), 6.46 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.63H), 5.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.37H), 5.85 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.37H), 4.13 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.63H), 3.87 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.63H), 3.76–3.65 (m, 0.63H), 3.62 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.37H), 3.27–3.09 (m, 0.37H), 2.05–0.26 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.7 (Cq), 169.4 (Cq), 168.8 (Cq), 168.6 (Cq), 167.4 (Cq), 164.0 (d,  $^1J = 250.4$  Hz, Cq), 145.4 (Cq), 135.2 (CH), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 133.5 (CH), 133.4 (CH), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 116.3 (d,  $^2J = 21.5$  Hz), 116.0 (d,  $^2J = 21.5$  Hz, CH), 107.6 (Cq), 104.7 (Cq), 56.0 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 (CH), 48.7 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 517 ( $\text{M}^+$ , 4); 367 (20); 278 (22); 277 (31); 150 (53); 123 (50); 98 (25); 91 (100). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}[\text{M}^+]$  517.2013 encontrado 517.2009.

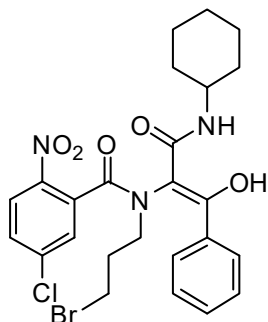
**(E)-N-(3-Bromopropil)-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-p-tolilprop-1-en-2-il)-2-nitrobenzamida. 14p**

Sólido blanco. P.f. 96-97 °C (rotámeros: 86/14)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.77 (s, 0.14H), 15.32 (s, 0.86H), 8.35 – 6.86 (m, 8H), 6.65 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 0.14H), 3.98-3.70 (m, 1H), 3.67 – 3.33 (m, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 1.86H), 3.08-2.85 (m, 3H), 2.43 (s, 2.58H), 2.39 (s, 0.42H), 2.19 – 0.67 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5 (Cq), 169.7 (Cq), 169.2 (Cq), 169.0 (Cq), 144.8 (Cq), 141.0 (Cq), 135.0 (CH), 134.7 (Cq), 132.9 (Cq), 131.7 (Cq), 130.4 (Cq), 130.3 (Cq), 130.2 (CH), 129.9 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 125.3 (CH), 125.0 (Cq), 50.8 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 49.03 (CH), 49.0 (CH), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_5$  [M<sup>+</sup>] 543.1369 encontrado 543.1370.

**(E)-4-Cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida. 14q**

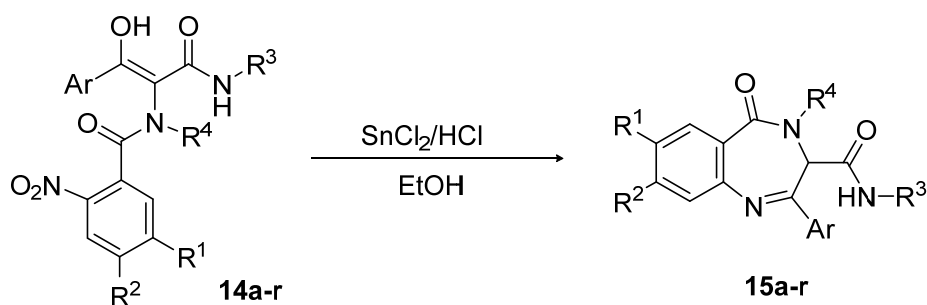
Sólido blanco. P.f. 168-170 °C. (rotámeros: 52/48)  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.80 (s, 0.52H), 15.32 (s, 0.48H), 8.29 – 7.12 (m, 6H), 6.94 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 6.26 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J$  = 17.0, 2.4 Hz, 0.52H), 3.97-3.82 (m, 0.48H), 3.97-3.82 (m, 0.52H), 3.89 (dd,  $J$  = 17.0, 2.4 Hz, 0.52H), 3.72 (dd,  $J$  = 18.0, 2.5 Hz, 0.48H), 3.56 (dd,  $J$  = 18.0, 2.5 Hz, 0.48H), 2.56 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 2.10 (t,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 2.00 – 0.83 (m, 30H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.80 (Cq), 170.5 (Cq), 169.2 (Cq), 168.7 (Cq), 167.3 (Cq), 166.9 (Cq), 136.6 (Cq), 136.1 (Cq), 134.9 (CH), 133.4 (CH), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 125.4 (CH), 124.7 (CH), 107.4 (Cq), 106.3 (Cq), 77.5 (Cq), 76.4 (Cq), 75.1 (Cq), 74.8 (Cq), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-3-bromopropano-N-(5-cloro-2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenil acrilamida. 14r**



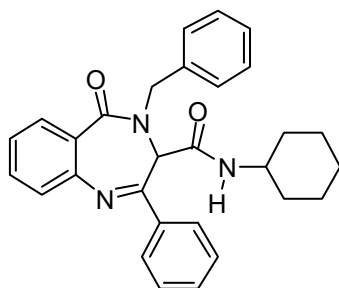
Sólido blanco. P.f. 145-146 °C (rotámetros: 87/13).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.69 (s, 0,13H), 15.28 (s, 0,87H), 8.31 – 6.14 (m, 8H), 4.41 – 4.21 (m, 0.13H), 3.86 (m, 0.87H), 3.75 – 3.25 (m, 0.65H), 3.21 – 2.69 (m, 4.15H), 2.20 – 0.86 (m, 11H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.6 (Cq), 169.0 (Cq), 167.6 (Cq), 142.9 (Cq), 142.0 (Cq), 134.4 (Cq), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 130.3 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (Cq), 104.8 (Cq), 52.5 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BrClN}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 563.0823 encontrado 563.0820.

## 2. Reducción/ciclación sobre los aductos Ugi derivados del ácido 2-nitrobenzoico



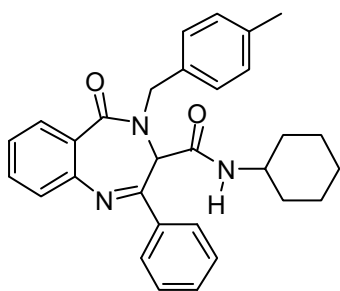
Sobre una disolución del enol **14** (0.5 mmol) en etanol (10 ml) se adiciona SnCl<sub>2</sub> 2H<sub>2</sub>O (5 mmol) y 2.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 0.6 M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar y el etanol se elimina a presión reducida. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una solución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío. Se obtiene un sólido que se recristaliza en metanol.

**4-Bencil-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15a**



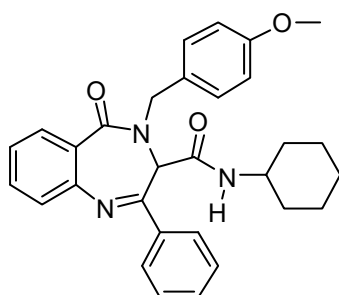
Sólido blanco. P.f. 168-169 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3297 (NH); 3057 (C); 2948; 2856; 1652 (C=O); 1532; 1451. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.07-7.13 (m, 14H), 5.29 (s, 1H), 5.27 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 8.2 Hz, NH), 4.46 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.28-3.07 (m, 1H), 1.53-0.87 (m, 8H), 0.61-0.34 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.3 (Cq), 164.5 (Cq), 164.4 (Cq), 146.2 (Cq), 137.8 (Cq), 136.4 (Cq), 132.0 (CH), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 129.2 (CH), 128.9, 128.7 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 59.2 (CH), 52.7 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 451 (M<sup>+</sup>, 8); 327 (24); 326 (100); 325 (16); 235 (40); 91(59); HRMS (EI): calculado para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 451.2260 encontrado 451.2258.

**N-Ciclohexil-4-(4-metilbencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15b**



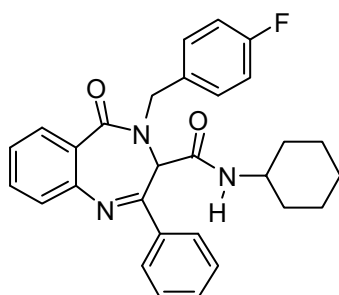
Sólido blanco. P.f. 155-156 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325 (NH); 3057 (C); 2927; 2850; 1679 (C=O); 1630 (C=O); 1527; 1456.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.16-6.92 (m, 13 H), 5,28 (s, 1H), 5.20 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.32-3.05 (m, 1 H), 2.27 (s, 3H), 1.55-0.86 (m, 8H), 0.68-0.34 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.2 (Cq), 164.7 (Cq), 164.5 (Cq), 146.1 (Cq), 138.4 (Cq), 137.8 (Cq), 133.4 (Cq), 132.0 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (Cq), 59.0 (CH), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 (CH), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 465 ( $\text{M}^+$ , 13); 340 (82); 277 (48); 235 (86); 179 (38); 105 (100); 77 (44); HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$  465.2416 encontrado 465.2418.

**N-Ciclohexil-(4-metoxibencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15c**



Sólido blanco. P.f. 160-161 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327 (NH); 3057 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 2931; 2853; 1673 (C=O); 1633 (C=O); 1515; 1462; 1253.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.13-6.58 (m, 13 H), 5.28 (s, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 5.08 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.32-3.07 (m, 1H), 1.70-0.87 (m, 8H), 0.67-0.38 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 165.0 (Cq), 164.8 (Cq), 159.9 (Cq), 146.5 (Cq), 138.1 (Cq), 132.7 (Cq), 131.2 (CH), 130.8 (CH), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (CH), 126.1 (CH), 59.2 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.2 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 481 ( $\text{M}^+$ , 29); 357 (23); 356 (91); 235 (79); 179 (23); 121(100) HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$  481.2365 encontrado 481.2354.

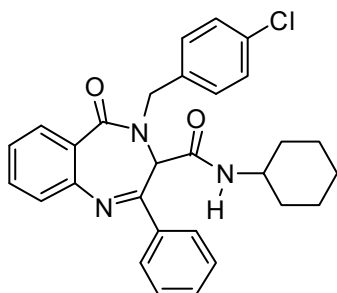
**N-Ciclohexil-4-(4-fluorobencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15d**



Sólido blanco. P.f. 160-161 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3315 (NH), 3068 (CH), 2929, 2853, 1674 (C=O), 1636 (C=O), 1507.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (td,  $J = 1.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.45-7.18 (m, 8H), 6.77 (dt,  $J = 1.5, 8.5$  Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 5.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 1.40-0.84 (m, 8H), 0.56-0.41 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 164.8 (Cq), 164.6 (Cq), 162.8 (d,  $^1J = 247.7$  Hz, Cq), 146.3 (Cq), 137.9 (Cq), 132.5 (d,  $^4J = 3.2$  Hz, Cq), 132.4 (CH), 131.3 (CH), 130.9 (CH), 130.9 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (CH),

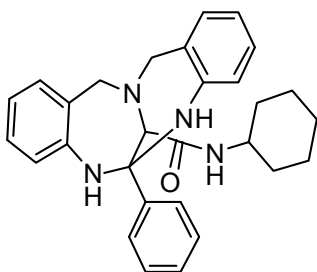
116.1 (CH), 162.8 (d,  $^2J = 247.7$  Hz, CH), 59.7 (CH), 52.4 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 469 (M<sup>+</sup>, 12); 344 (100); 277 (32); 235 (50); 109 (71); HRMS (EI): calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F 469.2166 encontrado 469.2159.

**4-(4-Clorobencil)-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15e**



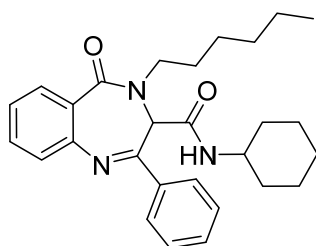
Sólido blanco. P.f. 186-187°C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3315 (NH); 3062 (C); 2925; 2848; 1676 (C=O); 1622 (C=N); 1520; 1462; 1092. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.93-7.89 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.45-7.12 (m, 8H), 7.04-7.02 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 5.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 1.38-0.87 (m, 8H), 0.56-0.41 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.4 (Cq), 164.5 (Cq), 164.2 (Cq), 146.0 (Cq), 137.5 (Cq), 134.8 (CH), 134.3 (Cq), 132.1 (CH), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 125.8 (Cq), 59.5 (CH), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 485 (M<sup>+</sup>, 9); 362 (34); 361 (28); 360 (100); 235 (56); 179 (27); 125 (49). HRMS (EI): calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl 485.1870 encontrado 485.1868.

**N-Ciclohexil-6-fenil-5,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanodibenzo[d,i][1,3,7]triazecin-15-carboxamida. 16f**



Sólido pegajoso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90-6.71 (m, 13H), 4.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.36-3.23 (m, 1H), 1.78-0.11 (m, 10H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.6 (Cq), 162.1 (Cq), 146.0 (Cq), 143.2 (Cq), 139.0 (Cq), 134.1 (CH), 132.7 (Cq), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 119.0 (CH), 116.2 (Cq), 114.8 (CH), 77.2 (Cq), 64.9 (CH), 48.0 (CH), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS calculado para C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 466.2369 encontrado 466.2374.

**N-Ciclohexil-4-hexil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15g**



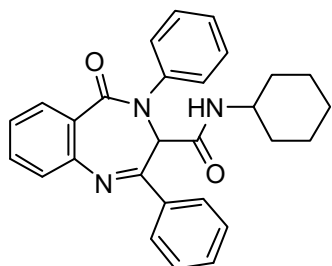
Sólido pegajoso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04-7.07 (m, 9H), 5.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.86-3.71 (m, 1H), 3.52 (dt,  $J = 13.7, 6.9$  Hz, 1H), 3.44-3.27 (m, 1H), 1.70-0.39 (m, 21H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ: 167.2 (Cq), 164.8 (Cq), 164.7 (Cq), 146.0 (Cq), 138.0 (Cq), 131.9 (CH), 131.2 (CH), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH),

## Sección Experimental

### Capítulo 2. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas

126.3 (Cq), 60.9 (CH), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 48.9 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>). HRMS (EI): calculado para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M<sup>+</sup>] 445.2729 encontrado 445.2733.

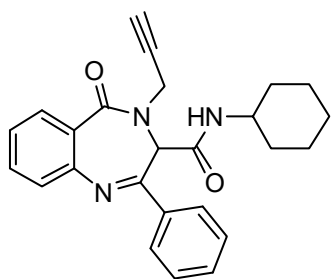
#### **N-Ciclohexil-5-oxo-2,4-difenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15h**



Sólido pegajoso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.17–7.16 (m, 14H), 5.63 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.54–3.30 (m, 1H), 1.78–0.47 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.1 (Cq), 164.5 (Cq), 164.4 (Cq), 145.9 (Cq), 143.3 (Cq), 137.4 (Cq), 132.23 (CH), 131.5 (CH), 131.0 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 63.5 (CH), 48.6 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>),

24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 437.2103 encontrado 437.2103.

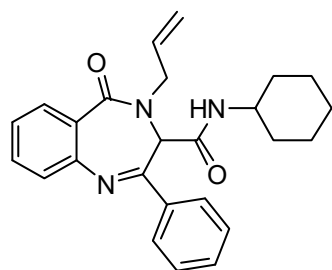
#### **N-Ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4-(prop-2-inil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15i**



Sólido pegajoso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.39–6.97 (m, 9H), 5.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 17.7, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 17.7, 2.5 Hz, 1H), 3.48–3.30 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.04–0.53 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.9 (Cq), 164.4 (Cq), 164.3 (Cq), 146.4 (Cq), 137.8 (Cq), 132.4 (CH), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 78.1 (Cq), 74.4 (Cq),

59.0 (CH), 48.3 (CH), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculada para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 339,1947 encontrada 399.1943.

#### **4-Alil-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15j**

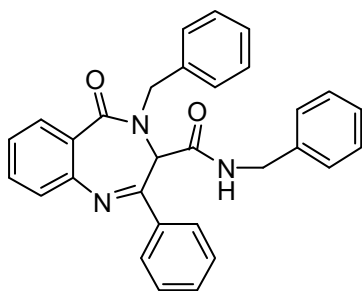


Sólido blanco. P.f. 141-142 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08–7.12 (m, 9H), 5.76 (ddt, *J* = 16.7, 9.8, 6.6 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32–5.24 (m, 2H), 5.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 14.8, 6.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.8, 7.0 Hz, 1H), 3.44–3.24 (m, 1H), 1.66–0.43 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CHCl<sub>3</sub>) δ: 167.2 (Cq), 164.6 (Cq), 164.6 (Cq), 146.0 (Cq), 137.7 (Cq), 132.3 (CH), 132.1 (CH), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (Cq),

120.7 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH), 52.2 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 401.2103 encontrado 401.2103.

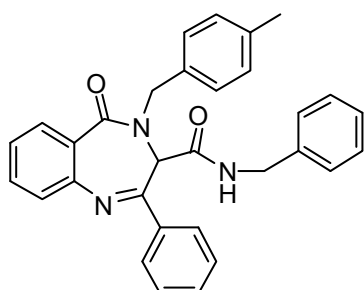
#### **N,4-Dibencil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15k**





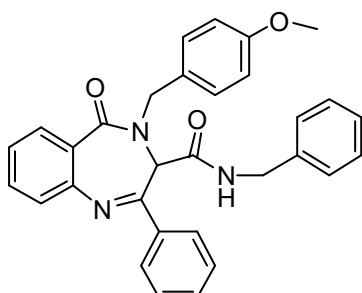
Sólido blanco. P.f. 180-181 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327 (NH); 3027; 1682 (C=O); 1633.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03-6.67 (m, 19H), 5.67-5.48 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1H), 4,70 (d,  $J = 14.6\text{Hz}$ , 1 H), 3.95-3.79 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.7 (Cq), 165.8 (Cq), 164.4 (Cq), 146.2 (Cq), 137.9 (Cq), 136.9 (Cq), 136.4 (Cq), 132.4 (CH), 131,4 (CH), 130.9 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128,8 (CH), 128,7 (CH) 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126,7 (Cq), 125.0 (Cq), 59.7 (CH), 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 459 ( $\text{M}^+$ ) (22); 326 (47); 325 (31); 235 (22); 179 (13); 91 (100); 69 (15). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  459.1947 encontrado 459.1943.

**N-Bencil-4-(4-metilbencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15l**

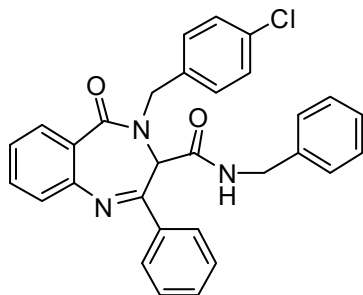


Sólido blanco. P.f. 139-140 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3327 (NH); 3027; 1682 (C=O); 1633.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02-6.65 (m, 18H), 5.65-5.54 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 5,01 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H), 4,67 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H), 3.94-3.84 (m, 2H), 2.22 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 165.9 (Cq), 164.5 (Cq), 146.2 (Cq), 138.5 (Cq), 137.9 (Cq), 136.9 (Cq), 133.4 (Cq), 132.4 (CH), 131.1 (Cq), 130.8 (CH), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128,8 (CH), 128,0 (CH) , 127.8 (CH), 127.7 (CH), 126,0 (Cq), 59.1 (CH), 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 473 ( $\text{M}^+$ ) (27); 340 (33); 339 (21); 235 (31); 179 (21); 105 (100); 91 (37). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  473.2103 encontrado 473.2108.

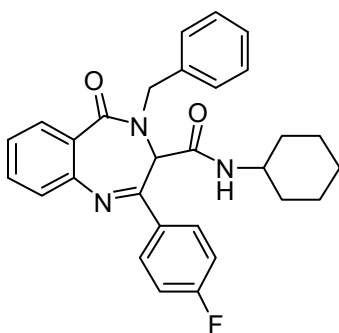
**N-Bencil-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15m**



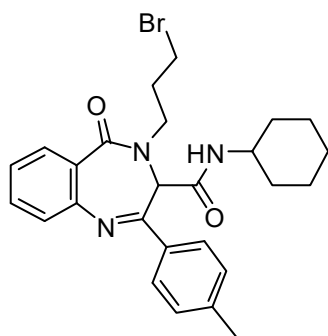
Sólido blanco. P.f. 144-145 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333 (NH); 3027; 1673 (C=O); 1514; 1455; 1248.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08-6.48 (m, 18H), 5.66-5.53 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 4.94 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 165.9 (Cq), 164.5 (Cq), 159.8 (Cq), 146.2 (Cq), 138.0 (Cq), 136.9 (Cq), 132.4 (CH), 131.2 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 128.9 (CH), 128,8 (CH), 128,6 (Cq) ,128.4 (Cq), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 126.7 (CH), 126.0 (Cq), 114.7 (CH), 59.0 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 44.0 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 489 ( $\text{M}^+$ ) (13); 356 (12); 235 (19); 121 (100); 91 (22); 83 (18). HRMS: calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$  489.2052 encontrado 489.2042.

**N-Bencil-4-(4-clorobencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15n**

Sólido blanco. P.f. 177-178 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3272 (NH); 1682 (C=O); 1633; 1538; 1455.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.14-6.59 (m, 18 H), 5.78-5.61 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 14.5, 5.6$  Hz, 1 H), 3.90 (dd,  $J = 14.5, 5.6$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.7 (Cq), 165.7 (Cq), 164.3 (Cq), 146.0 (Cq), 137.6 (Cq), 136.9 (CH), 134.9 (CH), 134.5 (CH), 132.5 (CH), 131.4 (CH), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6, 126.9 (CH), 125.9 (CH), 59.6 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_2$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 493 ( $\text{M}^+$ ) (30); 360 (72); 235 (57); 179 (31); 150 (31); 127 (32); 125 (100); 121(90) 91 (68). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$  493.1548 encontrado 493.1557.

**4-Bencil-N-ciclohexil-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15o**

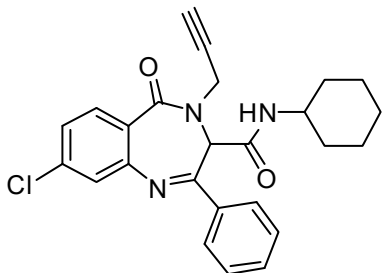
Sólido blanco. P.f. 176-177 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3323 (NH); 3065 (C); 2931; 2855; 1681 (C=O); 1622 (C=O); 1515; 1454.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08-7.02 (m, 13H), 5.23 (s, 1H), 5.12 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1 H), 5.11 (m, 1H NH), 4.60 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.29-3.11 (m, 1H), 1.95-0.34 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 164.4 (Cq), 163.7 (Cq), 146.3 (Cq), 136.6 (Cq), 134.3 (Cq), 132.5 (CH), 130.8 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (Cq), 116.0 (d,  $^2J = 21.7$  Hz, CH), 59.4 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 469 ( $\text{M}^+$ ) (7); 345 (23); 344 (100); 343 (15); 253 (48); 227 (15); 197 (16); 91 (45). HRMS (EI): calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$  469.2166 encontrado 469.2168.

**4-(3-Bromopropil)-N-ciclohexil-5-oxo-2-p-tolil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15p**

Sólido pegajoso.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03-7.10 (m, 8H), 5.31 (s, 1H), 5.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28-1.85 (m, 1H), 1.70-0.46 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.5 (Cq), 164.4 (Cq), 163.9 (Cq), 145.8 (Cq), 142.4 (Cq), 134.6 (Cq), 131.9 (CH), 130.6 (CH), 129.9 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 126.4 (Cq), 61.0 (CH), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 (CH), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ),

25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 21.5 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M<sup>+</sup>] 495.1521 encontrado 495.1523.

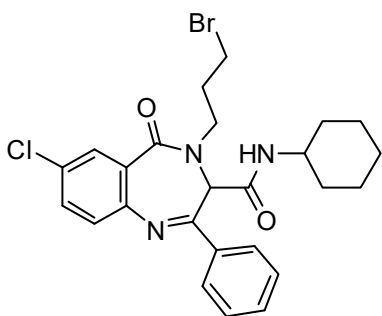
**8-Cloro-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4-(prop-2-inil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15q**



Sólido blanco. P.f. 140-141 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.48–7.06 (m, 8H), 5.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.94 (dd, *J* = 17.7, 2.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 17.7, 2.0 Hz, 1H), 3.50–3.27 (m, 1H), 2.32 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.85–0.45 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.0 (Cq), 165.3 (Cq), 164.1 (Cq), 147.3 (Cq), 138.2 (Cq), 137.2 (Cq), 132.0 (CH), 131.8 (CH), 128.9 (CH), 127.9 (CH), 126.9 (CH),

126.4 (CH), 123.8 (Cq), 77.9 (CH), 74.7 (Cq), 58.9 (CH), 48.4 (CH), 38.3 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M<sup>+</sup>] 433.1557 encontrado 433.1566.

**4-(3-Bromopropil)-7-cloro-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15r**

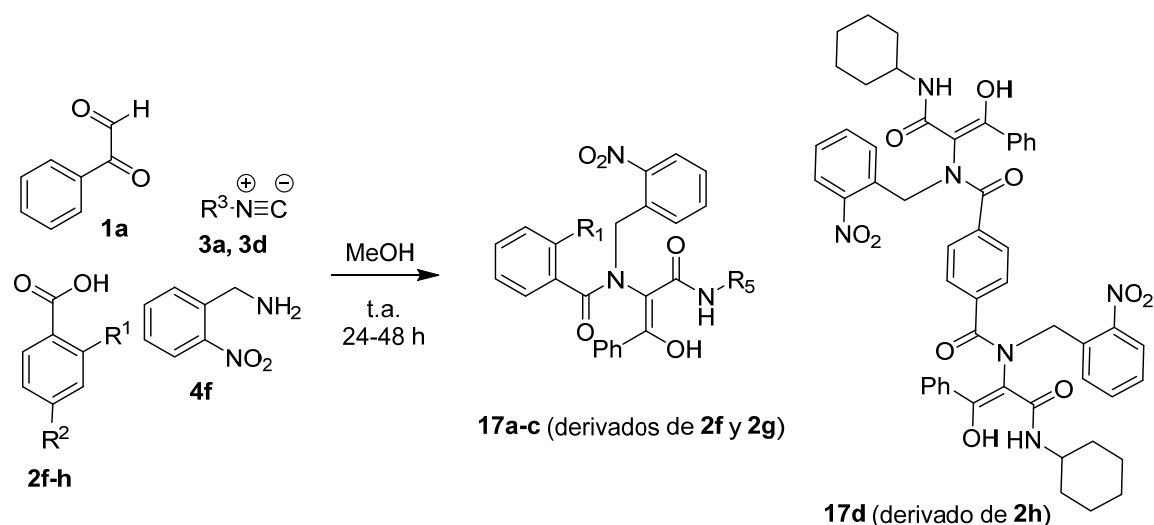


Sólido pegajoso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.23–7.15 (m, 8H), 5.49–5.26 (m, 2H), 3.96–3.61 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 2.33–1.93 (m, 2H), 1.72–0.57 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2 (Cq), 164.4 (Cq), 164.0 (Cq), 144.2 (Cq), 137.0 (Cq), 132.2 (Cq), 132.0 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 61.0 (CH), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI):

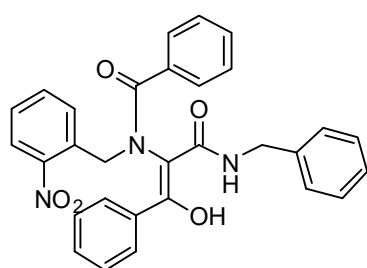
calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>[M<sup>+</sup>] 515.0975 encontrado 515.0972.

## SÍNTESIS DE 4-BENZOIL-4,5-DIHI-DRO-3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPINAS A PARTIR DE 2-NITROBENCILAMINA Y ARILGLIOXALES

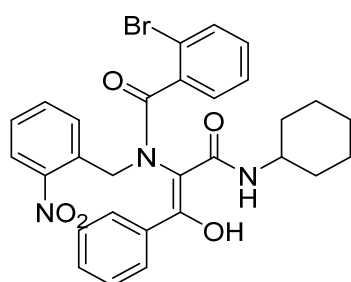
## 1. Síntesis de aductos Ugi derivados de la 2-nitrobencilamina



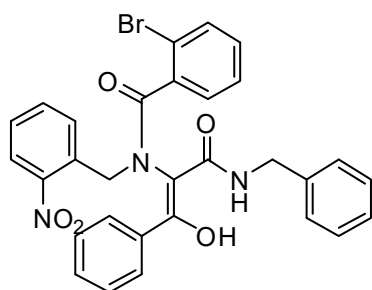
Sobre el hidrocloreto de nitrobencilamina (1.1 mmol) disuelto en metanol se adiciona 1 ml de una disolución de KOH 1 M en metanol, la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación, se añade el arilglioxal **1a** (1 mmol) y se agita durante 15 minutos para que se preforme la imina. Una vez transcurrido ese tiempo se añade el correspondiente ácido carboxílico **2** (1 mmol) y el isonitrilo **3** (1mmol), agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 1-2 días hasta la aparición de un precipitado. El precipitado se filtra y se recrystaliza con éter isopropilico/isopropanol.

**(E)-N-Bencil-2-[N-(2-nitrobencil)-N-benzoilamino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 17a**

Sólido blanco P.f. 177–178 °C (isómeros conformacionales: 50/37/13). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3483 (OH), 1670 (CO), 1543, 1393.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 15.38 (s, 0.50H), 15.34 (s, 0.13H), 9.46 (t,  $J = 5.3$  Hz, 0.50H), 9.24 (t,  $J = 5.0$  Hz, 0.37H), 9.06 (t,  $J = 5.1$  Hz, 0.13H), 8.00–6.63 (m, 19H), 6.08 (s, 0.37H), 5.39–4.78 (m, 2H), 4.58–3.65 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 194.7, 193.2, 173.1, 172.9, 171.6, 170.6, 165.4, 148.5, 147.9, 138.6, 138.4, 135.8, 135.5, 135.1, 134.5, 134.3, 134.0, 133.9, 133.7, 130.7, 129.6, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.7, 127.1, 126.6, 125.5, 125.0, 109.2, 68.0, 64.8, 49.6, 46.0, 43.1. MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 400 (18), 104 (100), 90 (36).

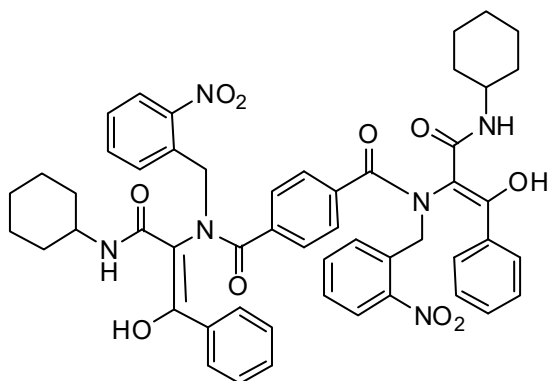
**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-(2-nitrobenzil)-N-(2-bromobenzoil)-amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 17b**

Sólido blanco. P.f. descompone ( $>180$  °C). (rotámeros: 61/39). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3393 (OH), 1651(CO), 1632 (CO), 1537, 1524, 1381, 1344.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.68 (s, 0.39H), 15.13 (s, 0.61H), 7.91–6.99 (m, 13H), 6.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.61H), 5.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.39H), 5.85 (d,  $J = 14.1$ Hz, 0.61H), 4.73 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.39H), 4.19 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.39H), 4.05 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.61H), 3.71–3.62 (m, 0.61H), 3.33–3.22 (m, 0.39H), 2.01–0.56 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 171.3 (Cq), 170.4 (Cq), 170.0 (Cq), 169.4 (Cq), 168.4 (Cq), 168.9 (Cq), 168.5 (Cq), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 133.1 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (CH), 127.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 109.9 (Cq), 50.7 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 (CH), 46.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 577 ( $\text{M}^+$ , 0.07), 579( $\text{M} + 2$ , 0.09), 269 (28), 183 (92), 185 (88), 105 (100), 77 (28). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_5$  577.1212, encontrado 577.1202.

**(E)-N-Bencil-2-[N-(2-nitrobenzil)-N-(2-bromobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 17c**

Sólido blanco. P.f. 157–158 °C (rotámeros: 60/40). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3273 (OH), 1699 (CO), 1677 (CO), 1449, 1343, 1288, 1258.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.41 (s, 0.4H), 14.91 (s, 0.6H), 7.94–6.85 (m, 18.4H), 6.51 (t,  $J = 5.2$  Hz, 0.6H), 5.79 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.4H), 4.66 (d,  $J = 14.1$ Hz, 0.6H), 4.45–4.24 (m, 2H), 4.26 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.6H), 4.08 (d,  $J = 13.9$  Hz, 0.4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.7 (Cq), 170.7 (Cq), 170.1 (Cq), 170.0 (Cq), 169.4 (Cq), 168.3 (Cq), 149.6 (Cq), 149.4 (Cq), 137.2 (Cq), 137.0 (Cq), 136.5 (Cq), 134.1 (Cq), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 133.5 (Cq) 133.4 (CH), 133.3 (CH), 133.1 (CH), 132.9 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 131.0 (CH), 130.9 (CH), 130.0 (Cq), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (Cq), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (CH) 120.5 (Cq), 120.0 (Cq), 106.9 (Cq), 104.0 (Cq), 50.6 ( $\text{CH}_2$ ), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 43.0 ( $\text{CH}_2$ ).MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa):585 ( $\text{M}^+$ , 0.3), 587 ( $\text{M}+2$ ,28), 185 (100), 105 (86), 91 (53), 77(29). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_5$  585.0899, encontrado 585.0903.

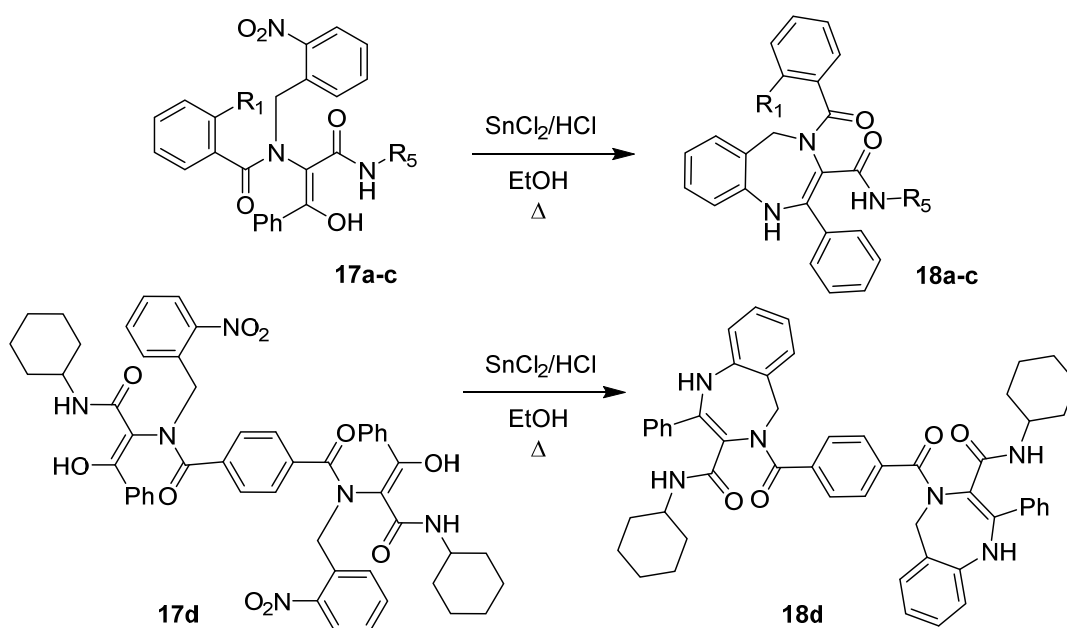
***N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-Bis((*E*)-1-ciclohexilaminocarbonil-2-hidroxi-2-fenileténil)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(2-nitrobencil)tereftalamida. 17d**



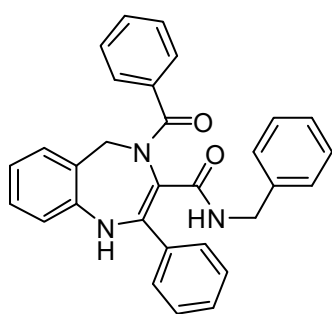
Sólido blanco. P.f. 214-216 °C. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3333 (OH), 1650 (CO), 1609, 1377, 1530, 1314. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (rotámero mayoritario) δ: 15.32 (s, 2 H), 8.42–6.70 (m, 22 H), 5.88-5.78 (m, 3H), 4.16 (d, *J* = 15 Hz, 2 H), 3.62-3.40 (m, 2H), 1.62–0.72 (m, 20 H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (rotámero mayoritario) δ:171.2 (Cq), 169.7 (Cq), 169.5 (Cq), 137.3 (Cq), 133.8 (CH), 132.2 (CH),

131.2 (CH), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (CH), 108.5 (Cq), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z* (intensidad relativa): 921 (M<sup>+1</sup>, 32), 922 (M<sup>+2</sup>, 23), 822 (100), 823 (49), 526 (54).

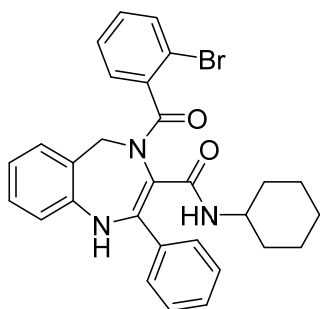
## 2. Reducción/ciclación sobre los aductos Ugi derivados de la 2-nitrobenilamina



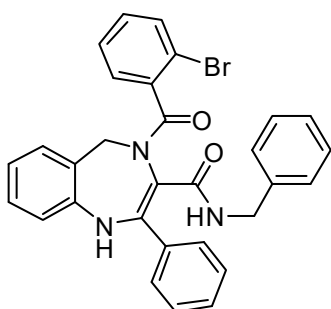
Sobre una disolución del enol **17** (0.5 mmoles) en etanol (10 ml) se adiciona  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 0.6M (3 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos. Tras enfriar, el etanol se elimina a presión reducida. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se lava con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (Hexano: Acetato de etilo).

4-(Benzoil)-*N*-bencil-2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]-diazepino-3-carboxamida.**18a**

Aceite amarillo (enamina/imina: 69/31). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423 (NH), 3280 (NH), 1653, 1628.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37–8.34 (m, 1H), 7.99 (s, 0.69H<sub>enam</sub>) 7.86 (t,  $J = 5.3$  Hz, 0.69H, NH<sub>enam</sub>), 7.55–6.77 (m, 18H), 6.00 (s, 0.31 H<sub>imin</sub>), 5.71 (d,  $J = 14.2$  Hz, 0.31 H<sub>imin</sub>), 5.62 (t,  $J = 5.4$  Hz, 0.31 H, NH<sub>imin</sub>), 4.71 (d,  $J = 14.6$  Hz, 0.69 H<sub>enam</sub>), 4.51–3.96 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 190.6 (Cq), 172.9 (Cq), 171.5 (Cq), 169.1 (Cq), 164.2 (Cq), 146.2 (Cq), 145.4 (Cq), 139.0, (Cq) 138.2 (Cq), 137.7 (Cq), 137.1 (Cq), 136.6 (Cq), 136.0 (Cq), 134.2 (Cq), 132.9 (CH), 131.3 (CH), 130.6 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 122.8 (CH), 122.3 (CH), 119.6 (CH), 115.3 (Cq), 114.4 (Cq), 85.0 (Cq), 53.6 (CH<sub>2</sub>), 48.8 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 459 ( $\text{M}^+$ , 7), 460 ( $\text{M}+1$ , 4), 370 (22), 264 (24), 105 (100), 91 (24), 77 (40). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  459.1947, encontrado 459.1943.

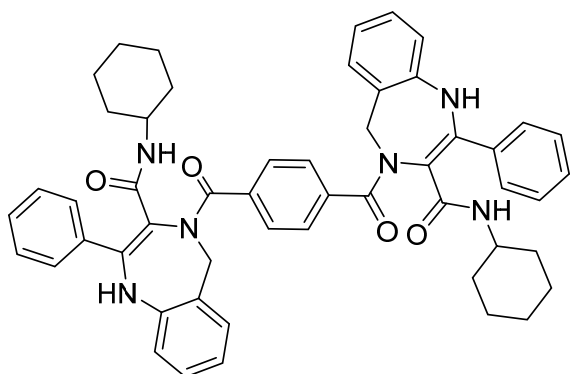
**N-Bencil-4-(bromobenzoil)-2-fenil-4,5-dihidro-1H-benzo-[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 18b**

Sólido amarillo, P.f. 96–97 °C (enamina/imina: 20/80). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3404 (NH), 3198, 1703 (CO), 1677 (CO), 771, 753, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.70–6.65 (m, 13.8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$  + NHimin), 6.23(d,  $J = 7.3$  Hz, 0.2H, NHenam), 6.00 (s, 0.8 Himin), 5.88 (s, 0.2 Henam), 5.67 (d,  $J = 14.0$  Hz, 0.8 Himin), 4.71 (d,  $J = 15.1$  Hz, 0.2 Henam), 4.56 (d,  $J = 15.1$  Hz, 0.2 Henam), 4.23 (d,  $J = 14.0$  Hz, 0.8 Himin), 3.67–3.56 (m, 0.2 Henam), 3.26–3.161 (m, 0.8 Himin), 1.93–0.29 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.8, 164.1, 140.5, 138.8, 137.8, 137.6, 133.5, 132.4, 131.5, 131.0, 130.4, 130.2, 129.9, 129.6, 129.4, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2, 122.1, 119.9, 119.2, 113.6, 53.8, 53.4, 47.9, 33.0, 32.2, 25.8, 25.5, 25.0, 24.8. MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 529 ( $\text{M}^+$ , 4), 531 ( $\text{M}+2$ , 4), 456 (5), 458 (5), 378 (34), 183 (39), 185 (39), 105 (100), 77 (27). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2$  529.1365, encontrado 529.1362.

**4-(Bromobenzoil)-N-ciclohexil-2-fenil-4,5-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 18c**

Sólido amarillo. P.f. 124–125 °C (enamina/imina: 20/80). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434(NH), 3296 (NH), 1650, 1644, 1633, 1606, 1591, 753, 699.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.60–6.66 (m, 18.8H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$  + NHimin), 6.22 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.2H, NHenam), 6.04 (s, 0.8Himin), 5.93 (s, 0.2 Henam), 5.66 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.8 Himin), 4.71 (d,  $J = 15.6$  Hz, 0.2 Henam), 4.50 (d,  $J = 15.6$  Hz, 0.2Henam), 4.42–3.86 (m, 2.8H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182.8, 182.1, 169.3, 137.8, 137.4, 132.7, 130.7, 130.4, 129.99, 129.2, 128.9, 128.6, 128.5, 128.1, 127.5, 127.0, 122.4, 119.8, 119.2, 112.9, 57.0, 53.4, 43.9. MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 537 ( $\text{M}^+$ , 19), 539 ( $\text{M} + 2$ , 19), 407 (18), 405 (18), 246 (30), 219(42), 183 (61), 185 (60), 105 (100), 91 (75). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{O}_2$  537.1052, encontrado 537.1047.



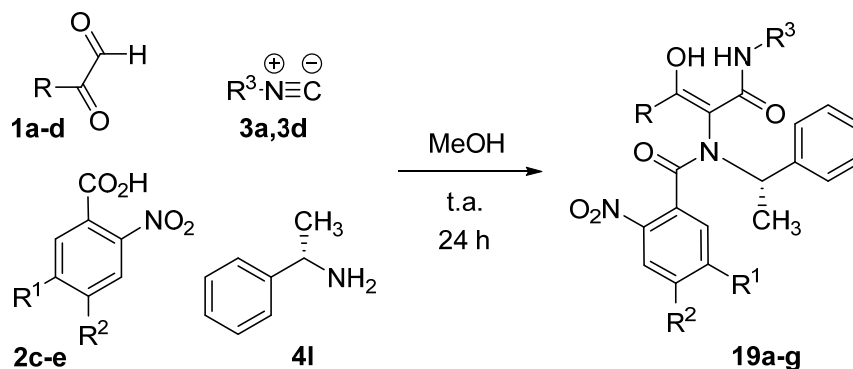
**4,4'-Tereftaloil bis(*N*-ciclohexil-2-fenil-4,5-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida). 18d**

Sólido blanco. P.f 176-177 °C. (enamina/imina: 85/15) IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324 (NH), 1693, 1681, 1651.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (tautómero mayoritario)  $\delta$ : 8.33-6.89 (m, 23 H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$  + NH), 4.56 (d,  $J = 14.8$  Hz, 2 H), (d,  $J = 14.8$  Hz, 2 H), 3.71-3.61 (m, 2 H), 1.79-0.85 (m, 20 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (tautómero mayoritario)  $\delta$ : 190.2 (Cq),

171.8 (Cq), 136.8 (Cq), 135.9 (Cq), 133.1 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 125.5 (CH), 123.3 (Cq), 84.8 (Cq), 48.8 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 388 (25), 361 (26), 256 (78), 235 (87), 149 (100), 105 (93).

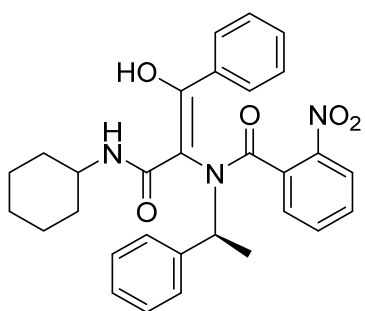
## SÍNTESIS DE ESTEREOSELECTIVA DE 1,4-BENZODIAZEPINAS EN SECUENCIAS UGI/REDUCCIÓN/CICLACIÓN

## 1. Síntesis de aductos Ugi derivados del ácido 2-nitrobenzoico y (S)-metilbencilamina

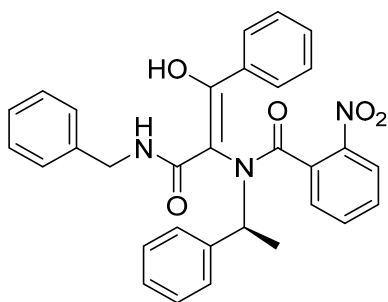


Una mezcla de la amina **4I** (1 mmol) y el correspondiente arilgloxal **3** (1 mmol) en metanol (10 ml) se agita durante 15 minutos para preformar la imina. Posteriormente se añade el ácido benzoico **2** (1 mmol) y el isonitrilo **4** (1 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas hasta que se produce la precipitación de los derivados enólicos. La filtración de los sólidos da lugar a los aductos Ugi **19**.

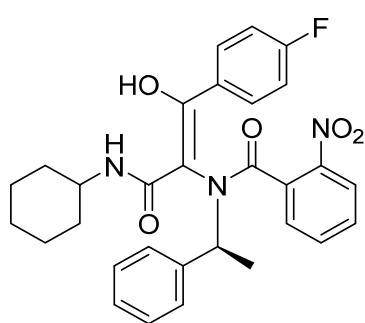
Para la síntesis del derivado del aldehído pirúvico **1d** se procede de forma diferente. En este caso, sobre la disolución del ácido benzoico **2c** (1 mmol) en metanol (5 ml) se añade la amina **4I** (1 mmol) y el isonitrilo **3d** (1 mmol). A continuación, se añade gota a gota el aldehído pirúvico **1d** (1.5 mmol). La agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. La filtración del sólido origina el aducto Ugi **19e**.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-1-(S)-metilbencil-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 19a**

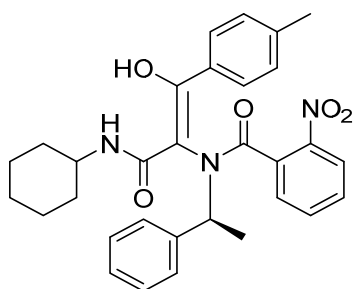
Sólido blanco. P.f. 199-200 °C (Isómeros: 94/6). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442 (OH); 2935; 2854; 1681 (C=O); 1633; 1504; 1452.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.37 (s, 0.06H), 15.94 (s, 0.94H), 6.86-8.39 (m, 14H), 6.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.06H), 5.98 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.94 H), 5.82 (q,  $J = 6.9$  Hz, 0.06H), 4.61 (q,  $J = 6.9$  Hz, 0.94H), 3.43-3.17 (m, 1H), 1.92-0.92 (m, 8H), 0.78 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.75-0.54 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.5 (Cq), 169.5 (Cq), 169.0 (Cq), 138.0 (CH), 136.4 (CH), 135.1 (CH), 134.1(CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 102.6 (Cq), 62.2 (CH), 49.0 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 513 ( $\text{M}^+$ ); 465 (23); 340 (58); 236 (58); 235 (100); 208 (317); 179 (17). HRMS: calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$  513.2264 encontrado 513.2244.

**(E)-N-Bencil-2-[N-1-(S)-metilbencil-N-(2-nitrobenzoi)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 19b**

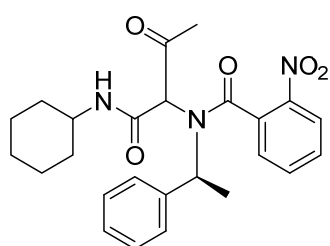
Sólido blanco. P.f. 184-185 °C. (Isómeros: 88/12). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3444 (OH); 2988; 2856; 1651 (C=O); 1606; 1538; 1453; 1353.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.15 (s, 0.12H), 15.60 (s, 0.88H), 8.40-6.72 (m, 19H) 6.69-6.54 (m, 0.12H), 6.54-6.36 (m, 0.88H), 5.92 (q,  $J = 7.3$  Hz, 0.12H), 4.63 (q,  $J = 7.3$  Hz, 0.88H), 4.21 (dd,  $J = 15$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J = 15.0, 5.0$  Hz, 0.88H), 3.46 (dd,  $J = 15.0, 5.0$  Hz, 0.12H), (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.36H), 0.81(d,  $J = 7.3$  Hz, 2.64H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.6 (Cq), 170.5 (Cq), 169.1 (Cq), 145.5 (Cq), 137.6 (Cq), 137.6 (Cq), 136.0 (Cq), 135.1 (CH), 133.8 (Cq), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 102.6 (Cq), 62.2 (CH), 43.3 ( $\text{CH}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 521 ( $\text{M}^+$ , 3); 417 (8); 416 (13); 150 (78); 106 (16); 105 (100); 91 (30); 77 (18).

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-1-(S)-metilbencil-N-(2-nitrobenzoi)amino]-3-hidroxi-3-(4-fluoro)fenilacrilamida. 19c**

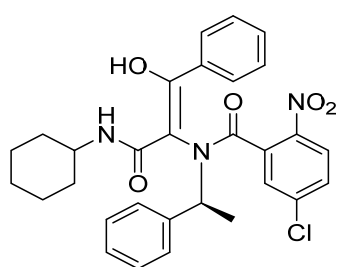
Sólido blanco. P.f. 182-183 °C: (Isómeros: 93/7) IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3428 (OH); 2938; 2856; 1651 (C=O); 1606; 1526; 1352.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.45 (s, 0.07H), 15.99 (s, 0.93H), 8.40-6.96 (m, 13H), 6.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.07H), 5.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.93 H), 5.79 (q,  $J = 7.0$  Hz, 0.07H  $E_2$ ), 4.64 (q,  $J = 7.0$  Hz, 0.93H), 3.73-3.58 (m, 0.07H), 3.39-3.22 (m, 0.93H), 1.95-0.94 (m, 8H), 0.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.75-0.76 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.5 (Cq), 169.4 (Cq), 169.0 (Cq), 164.2 (d,  $^1J = 251.2$  Hz), 145.5 (Cq), 137.8 (Cq), 135.1 (CH), 133.9 (CH), 132.6 (CH), 132.6 (Cq), 130.7 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (Cq), 128.8 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (CH), 116.3 (d,  $^2J = 21.6$  Hz), 102,4 (Cq), 62.2 (CH), 49.1 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 531 ( $\text{M}^+$ ); 426 (19); 302 (9); 151 (16); 150 (100); 123 (41); 105 (56). HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$  531.2169 encontrado 531.2174.

**(E)-N-Ciclohexil-2-[N-1-(S)-metilbencil-N-(2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-(4-metil)-fenilacrilamida 19d**

Sólido blanco. P.f. 190-192 °C : (Isómeros: 78/22).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37–6.94 (m, 13H), 6.09 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.22H), 5.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.78H), 5.82 (q,  $J = 7.3$  Hz, 0.22H), 4.61 (q,  $J = 7.0$  Hz, 0.78H), 3.41–3.23 (m, 1H), 2.46 (s, 2.34H), 2.44 (s, 0.56H), 1.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 0.22H), 2.01–0.49 (m, 10H), 0.80 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.5 (Cq), 169.6 (Cq), 168.9 (Cq), 145.5 (Cq), 141.0 (Cq), 138.1 (Cq), 135.0 (CH), 134.1(CH), 133.6 (CH), 130.5 (CH), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.1 (CH), 125.8 (CH), 102.2 (Cq), 62.2 (CH), 49.0 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.2( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 527 ( $\text{M}^+$ , 2); 442 (13); 151 (14); 150 (100); 119 (85); 105 (63); 91 (13). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$  527.2420 encontrado 527.2419.

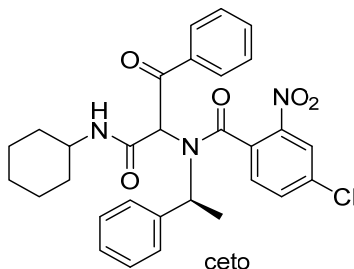
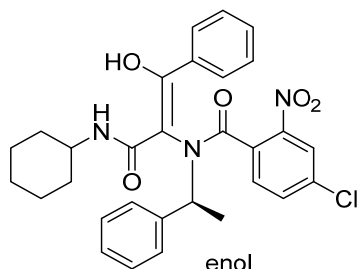
**N-(1-(Ciclohexilamino)-1,3-dioxobutan-2-il)-2-nitro-N-((S)-1-feniletil)benzamida. 19e**

Sólido blanco. P.f. 189-190 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46–7.18 (m, 9H), 6.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.71 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.63–3.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.01–1.00 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 200.6 (Cq), 168.7 (Cq), 166.2 (Cq), 145.0 (Cq), 137.3 (Cq), 135.2 (CH), 132.0 (Cq), 130.8 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 125.4 (CH), 68.7 (CH), 58.6 (CH), 48.8 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 16.7 ( $\text{CH}_3$ ).MS (EI). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] 451.2107 encontrado 451.2106.

**(E)-N-Bencil-2-[1-(S)-metil-bencil-N-(4-cloro-2-nitrobenzoil)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida. 19f**

Sólido blanco. P.f. 183-184 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.38 (s, 0.12H), 15.90 (s, 0.88H), 8.40–6.81 (m, 13H), 5.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.12H), 5.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.88H), 5.80 (q, 0.12H), 4.56 (q,  $J = 7.0$  Hz, 0.88H), 3.32 (m, 1H), 1.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 0.12H), 1.93–0.36 (m, 10H), 0.76 (d,  $J = 9.7$  Hz, 0.88H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.3 (Cq), 169.1 (Cq), 167.34(Cq), 143.3 (Cq), 141.7 (Cq), 137.6 (Cq), 136.0 (Cq), 135.3 (Cq), 130.8 (CH), 130.2 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 102.1 (Cq), 62.1 (CH), 48.8 (CH), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ).EM (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) :547 ( $\text{M}^+$ , 1) ; 442 (9); 318 (6); 185 (20); 184 (71); 105 (100); 105 (65); 77 (16).EMAR: calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$  547.1874 encontrado 547.1873.

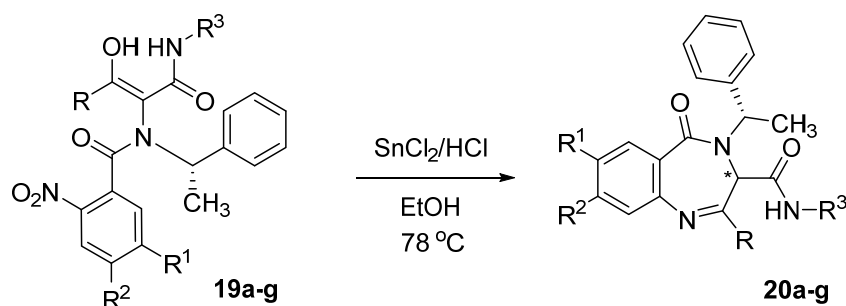
**(E)-N-Bencil-2-[1-(S)-metilbencil-N-(5-cloro-2-nitrobenzoyl)amino]-3-hidroxi-3-fenilacrilamida, 5-cloro-N-(1-(ciclohexilamino)-1,3-dioxo-3-fenilpropan-2-il)-2-nitro-N-((S)-1-feniletil)benzamida. 19g**



Sólido blanco. P.f. 164-165 °C. (Ceto:Enol 50:50) (isómeros en enol: 89/11).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.27 (s, 0.05H), 15.89 (s, 0.45H), 8.46–6.87 (m, 13H), 6.45 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.05H), 6.38 (d,  $J = 2.1$  Hz, 0.45H),

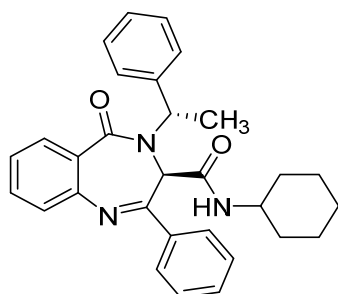
5.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.5H cetona), 5.82 (q,  $J = 7.1$  Hz 0.05H), 5.00 (s, 0.5H cetona), 4.78 (q,  $J = 7.1$  Hz, 0.5H cetona), 4.54 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.44–3.25 (m, 1H), 1.74 (d,  $J = 7.1$  Hz, 0.5H cetona), 2.13–0.46 (m, 10H), 0.78 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.3 (Cq), 173.0 (Cq), 172.3 (Cq), 170.4 (Cq), 170.0 (Cq), 169.2 (Cq), 168.5 (Cq), 167.8 (Cq), 167.7 (Cq), 167.6 (Cq), 164.8 (Cq), 145.8 (Cq), 145.5 (Cq), 145.4 (Cq), 138.0 (Cq), 137.6 (Cq), 137.4 (Cq), 137.0 (Cq), 136.6 (Cq), 136.4 (Cq), 136.2 (Cq), 136.2 (Cq), 136.0 (Cq), 134.9 (CH), 134.8 (CH), 134.7 (CH), 134.6 (Cq), 133.0 (Cq), 132.9 (Cq), 132.7 (CH), 132.1 (Cq), 132.0 (Cq), 131.9 (Cq), 130.6 (Cq), 130.5 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 102.1 (Cq), 100.9 (Cq), 66.5 (CH), 62.0 (CH), 61.0 (CH), 59.5 (CH), 49.2 (CH), 48.8 (CH), 48.7 (CH), 48.5 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.8 ( $\text{CH}_3$ ). EM (EI)  $m/z$  (intensidad relativa): 547 ( $\text{M}^+$ , 2); 442 (16); 186 (21); 184 (72); 105 (100); 77 (17). EMAR: calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5$  547.1874 encontrado 547.1874.

## 2. Reducción/ciclación sobre los aductos Ugi derivados del ácido 2-nitrobenzoico y la (S)- $\alpha$ -metilbencilamina



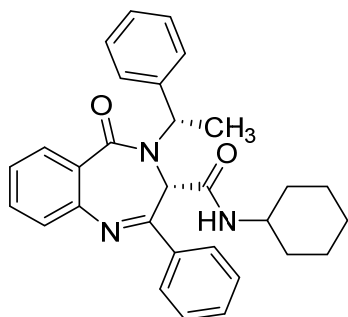
Sobre una disolución de enol **19** (0.5 mmol) en etanol (10 ml) se adiciona  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 0.6M (3 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar y el etanol se elimina a presión reducida. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se lava con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna (Hexano:Acetato etilo).

### (3R)-N-Ciclohexil-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20a-u) (mayoritario)



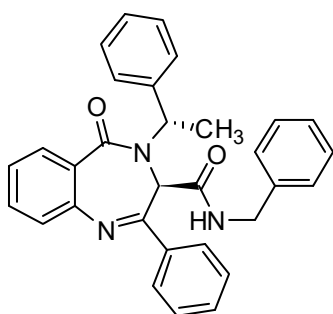
Sólido amarillo P.f. 163-164 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -765$  (c =0.37, acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442 (NH); 3055; 3032; 2936; 2854; 1681; 1633 (C=O); 1504; 1453; 1421; 1282; 1212.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08-8.05 (m, 1H), 7.52-6.83 (m, 13H), 6.31 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 1.70 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.50-0.94 (m, 8H), 0.75-0.56 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

167.5 (Cq), 165.7 (Cq), 165.5 (Cq), 145.8 (Cq), 139.0 (Cq), 137.5 (Cq), 132.1 (CH), 131.2 (CH), 130.6 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (Cq), 55.9 (CH), 53.2 (CH), 48.6 (CH), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 465 (M<sup>+</sup>, 13); 340 (44); 236 (55); 235 (100); 208 (20); 179 (22); 105 (63). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$  [M<sup>+</sup>] 465.2416 encontrado 465.2424.

**(3S)-N-Ciclohexil-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20a-l) (minoritario)**

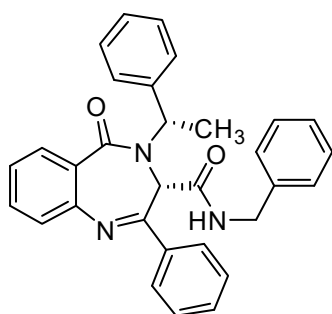
Sólido amarillo P.f. 105-107 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +628$  (c = 0.35, acetona). IR. 3399 (NH); 2931; 1678; 1681; 1632 (C=O); 1542; 1452.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.96 (dd,  $J = 7.8$ , 0.6 Hz, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H, H), 7.52-7.22 (m, 11 H, H), 6.33 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.13-3.00 (m, 1 H), 1.53-0.84 (m, 10H), 1.16 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.53-0.33 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.4 (Cq), 166.2 (Cq), 165.0 (Cq), 146.7 (Cq), 139.6

(Cq), 138.5 (Cq), 132.3 (CH), 131.2 (CH), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 126.1(Cq), 55.6 (CH), 53.0 (CH), 48.0 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 465 (M<sup>+</sup>, 14); 340 (46); 236 (58); 235 (100); 208 (20); 179(19). HRMS (EI): calculado para C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 465.2416 encontrado 465.2405.

**(3R)-N-Bencil-5-oxo-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20b-u) (mayoritario).**

Sólido amarillo. P.f. 191-192 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -734$  (c = 0.33, acetona). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3352 (NH); 3061; 3029; 2981; 2929; 1678; 1633 (C=O); 1504; 1454; 1291; 1214.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48-7.12 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>), 6.92-6.73 (m, 5H), 6.74 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.32 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.73-5.62 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.16 (dd,  $J = 14.6$ , 6.1 Hz, 1 H), 3.96 (dd,  $J = 14.6$ , 5.2 Hz, 1H), 1.72 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.4 (Cq), 166.6 (Cq), 165.0 (Cq),

145.4 (Cq), 139.1 (Cq), 137.3 (Cq), 137.0 (Cq), 132.2 (CH), 131.3 (CH), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (Cq), 55.8 (CH), 53.2 (CH), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 473 (M<sup>+</sup>, 16); 340 (20); 236 (39); 235 (100); 223 (15); 105 (81). HRMS (EI): calculado para C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 473.2103 encontrado 473.2120.

**(3S)-N-Bencil-5-oxo-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20b-l) (minoritario).**

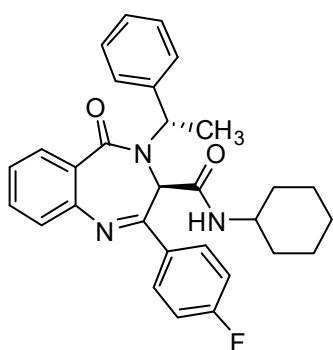
Sólido amarillo P.f. 79-81 °C  $[\alpha]_D^{20} = +610$  (c = 0.57, acetona). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3405 (NH); 3061; 2973; 1681; 1633 (C=O); 1515; 1453.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93-7.88 (m, 3H), 7.56-7.18 (m, 14H), 6.67-6.64 (m, 2H), 6.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.5$ , 5.7 Hz, 1 H), 3.63 (dd,  $J = 14.5$ , 5.3 Hz, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.4 (Cq), 166.0 (Cq), 165.7

## Sección Experimental

### Capítulo 2. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas

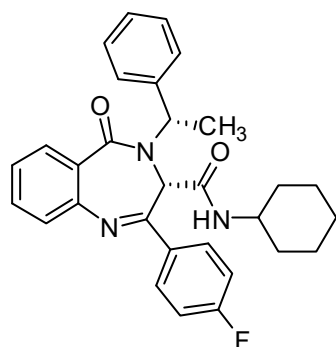
(Cq), 146.5 (Cq), 139.3 (Cq), 138.3 (Cq), 136.9 (Cq), 132.4 (CH), 131.4 (CH), 130.7 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (Cq), 55.6 (CH), 53.3 (CH), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 17.5 (CH<sub>3</sub>). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 473 (M<sup>+</sup>, 37); 340 (25); 235 (100); 179 (26); 105 (56); 91 (39). HRMS (EI): calculado para C<sub>31</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 473.2103 encontrado 473.2089.

#### **(3R)-N-Ciclohexil-2-(4-fluoro)-fenil-4-(1-(S)-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20c-u) (mayoritario)**



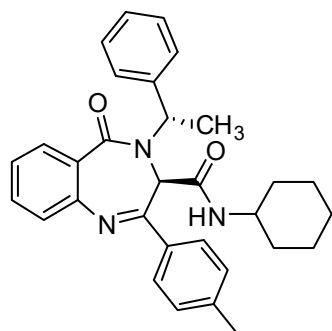
Sólido amarillo. P.f. 178-179 °C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -594 (c = 0.35, acetona). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2930; 1693; 1637 (C=O), 1514, 1340. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.08-6.70 (m, 13H, H<sub>Ar</sub>), 6.28 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.54-0.42 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.5 (Cq), 165.4 (Cq), 164.6 (Cq), 164.3 (d, <sup>1</sup>J = 251.7 Hz, C-F), 145.7 (Cq), 133.9 (Cq), 133.8 (Cq, d, <sup>4</sup>J = 3.1 Hz), 132.3 (CH), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (Cq), 115.4 (d, <sup>2</sup>J = 21.9 Hz, C-F), 55.9 (CH), 53.0 (CH), 48.6 (CH), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>). MS EM (EI) m/z (intensidad relativa) 483 (M<sup>+</sup>, 10); 358 (23); 254 (27); 253 (46); 169 (100); 111 (42), 105 (82), 97 (66). HRMS (EI): calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 483.2322 encontrado 483.2322.

#### **(3S)-N-Ciclohexil-2-(4-fluoro)-fenil-4-(1-(S)-metilbencil)-5-oxo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida (20c-l) (minoritario).**

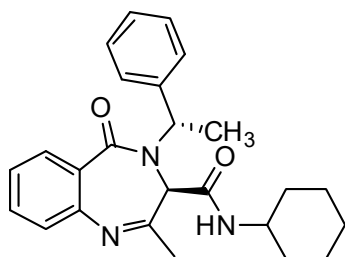


Sólido amarillo. P.f. 136-138 °C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +542 (c = 1.06, acetona). IR. 3413; 2930; 2856; 1693; 1638 (C=O), 1514, 1340. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.01-7.83 (m, 3H), 7.53-7.2 (m, 10H), 6.32 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.19-2.92 (m, 1H), 1.59-0.18 (m, 10H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.3 (Cq), 166.3 (Cq), 165.0 (Cq), 164.6 (d, <sup>1</sup>J = 252.4 Hz, C-F), 145.5 (Cq), 139.5 (Cq), 134.8 (Cq), 134.8 (Cq), 132.4 (CH), 130.7 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 127.9 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 126.1 (Cq), 116.2 (d, <sup>2</sup>J = 21.9 Hz, C-F), 55.5 (CH), 53.0 (CH), 48.0 (CH), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>3</sub>). MS EM (EI) m/z (intensidad relativa) 483 (M<sup>+</sup>, 14); 358 (46); 254 (61); 253 (100); 105 (90); 83 (36). HRMS (EI): calculado para C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 483.2322 encontrado 483.2328.

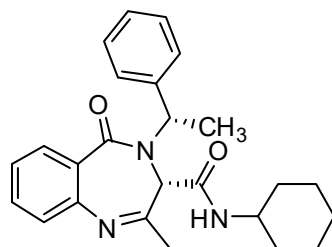


**(3R)-N-Ciclohexil-5-oxo-4-((S)-metilbencil)-2-p-tolil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida (20d-u) (mayoritario)**

Sólido amarillo. P.f. 95-97 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -574$  (c = 0.32, acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2936; 1681; 1632 (C=O); 1520.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H), 7.51-6.86 (m, 12H, H), 6.30 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.63-0.56 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 165.5 (Cq), 145.9 (Cq), 145.3 (Cq), 141.0 (Cq), 139.0 (Cq), 134.8 (Cq), 132.0 (CH), 131.2 (CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 55.9 (CH), 53.2 (CH), 48.6 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 479 ( $\text{M}^+$ , 17); 354 (48), 250 (49), 249 (100), 119 (38), 105 (71). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 479.2573 encontrado 479.2573.

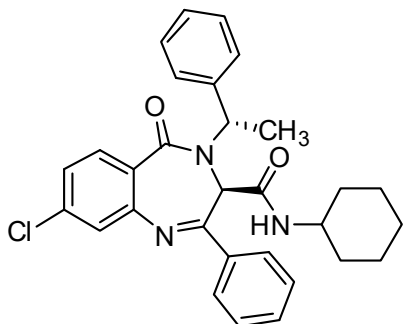
**(3R)-N-Ciclohexil-2-metil-5-oxo-4-((S)-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20e-u) (mayoritario).**

Sólido marrón pegajoso.  $[\alpha]_D^{20} = -350$  (c = 0.72, acetona).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.99-7.01 (m, 9H), 6.44 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.63 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.51-0.06 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.7 (Cq), 167.3 (Cq), 164.8 (Cq), 146.1 (Cq), 139.8 (Cq), 132.3 (CH), 130.8 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 127.7 (CH), 126.6 (CH), 126.0 (CH), 57.5 (CH), 52.3 (CH), 47.9 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 (CH), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 17.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 403.2260 encontrado 403.2257.

**(3S)-N-Ciclohexil-2-metil-5-oxo-4-((S)-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida (20e-l) (minoritario).**

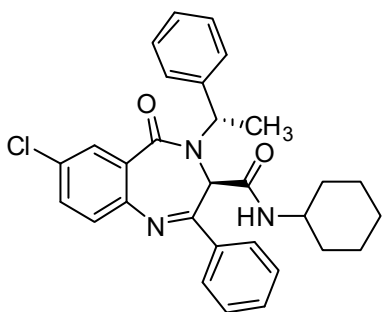
Sólido marrón pegajoso.  $[\alpha]_D^{20} = +362$  (c = 0.16, acetona).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00-7.09 (m, 1H), 6.46 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 1.64 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.59-0.40 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.6 (Cq), 167.4 (Cq), 165.3 (Cq), 145.6 (Cq), 140.6 (Cq), 132.3 (CH), 130.9 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 126.7 (CH), 126.4 (CH), 58.2 (CH), 52.2 (CH), 48.3 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 (CH), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI): HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 403.2260 encontrado 403.2266.

**(3R)-7-Cloro-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4] diazepin-3-carboxamida. (20f-u)(mayoritario).**



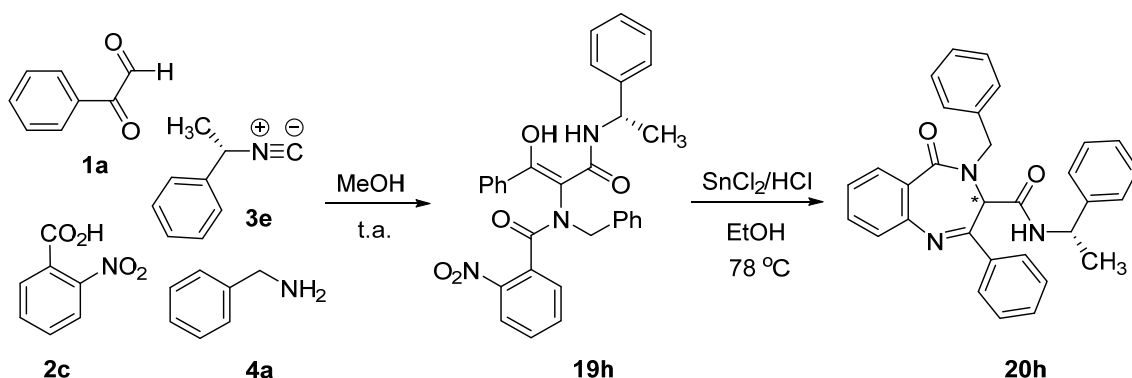
Sólido amarillo P.f. 204-205 °C  $[\alpha]_D^{20} = -523$  ( $c = 0,40$ , acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930; 1680; 1633 (C=O).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.04 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.45-6.84 (m, 12H), 6.26 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.69 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.54-0.63 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.3 (Cq), 166.0 (Cq), 165.2 (Cq), 144.3 (Cq), 138.6 (Cq), 137.2 (Cq), 132.4 (Cq), 132.1 (CH), 130.8 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.1 (Cq), 127.9 (CH), 127.3 (CH), 55.8 (CH), 53.4 (CH), 48.7 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 499 ( $\text{M}^+$ , 8); 501 ( $\text{M}^+ + 2$ , 3.4), 376 (16), 374 (48), 270 (74), 269 (100), 105 (96). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 499.2027 encontrado 499.2028.

**(3R)-8-Cloro-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20g-u) (mayoritario)**



Sólido amarillo. P.f. 151-152 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -537$  ( $c = 0.11$ , acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930; 1681; 1637 (C=O), 1514.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.46-6.78 (m, 12H), 6.20 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.42-3.30 (m, 1H), 1.63 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.54-0.57 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.7 (Cq), 165.2 (Cq), 146.7 (Cq), 138.8 (Cq), 137.9 (Cq), 137.0 (Cq), 132.8 (CH), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.4 (Cq), 55.8 (CH), 53.3 (CH), 48.8 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 16.2 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 499 ( $\text{M}^+$ , 7); 501 ( $\text{M}^+ + 2$ , 2.5), 376 (11), 374 (33), 270 (53), 269 (59), 105 (100). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 499.2027 encontrado 499.2021.

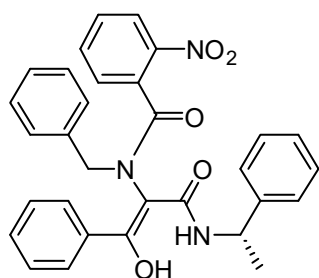
### 3. Síntesis de benzodiazepinas a partir del ácido 2-nitrobenzoico y el (S)- $\alpha$ -metilbencilisonitrilo



En 10 ml de metanol se disuelven el fenilgloxal **1a** (1 mmol) y la bencilamina **4a** (1 mmol). La mezcla se agita durante 15 min, tras lo cual se adiciona el ácido 2-nitrobenzoico **2c** (1 mmol) y el  $\alpha$ -metilbencilisonitrilo **3e** (1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Pasado este tiempo aparece un precipitado que se separa por filtración y que corresponde al enol **19h**.

Sobre una disolución del enol **19** (0.5 mmol) en etanol (10 ml), se adiciona  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 2.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 0.6 M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar y el etanol se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto **20h**.

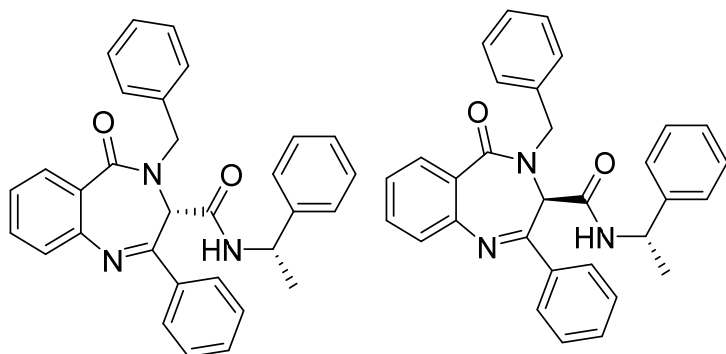
#### (S,E)-N-Bencil-N-(1-hidroxi-3-oxo-1-fenil-3-(1-feniletilamino)prop-1-en-2-il)-2-nitrobenzamida. **19h**



Sólido Blanco. P.f. 140-142 °C (Isómeros 64/36).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.91 (s, 0.36H), 15.11 (s, 0.64H), 8.55–6.27 (m, 19H), 6.83 (d,  $J = 8.2$  Hz, 0.36H), 6.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.64H), 5.78 (d,  $J = 13.5$  Hz, 0.36H), 5.00–4.79 (m, 0.64H), 4.76–4.57 (m, 0.36H), 4.18 (d,  $J = 13.7$  Hz, 0.64H), 3.77 (d,  $J = 13.7$  Hz, 0.64H), 3.51 (d,  $J = 13.5$  Hz, 0.36H), 1.32 (d,  $J = 7.0$  Hz, 0.64H), 0.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 0.36H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.4

(Cq), 169.3 (Cq), 169.3 (Cq), 168.4 (Cq), 168.3 (Cq), 145.5 (Cq), 143.8 (Cq), 142.0 (Cq), 136.4 (Cq), 135.1 (CH), 134.8 (Cq), 133.7 (Cq), 133.4 (Cq), 132.9 (CH), 131.7 (CH), 130.8 (CH), 130.6 (Cq), 130.4 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.3 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 107.3 (Cq), 105.3 (Cq), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 53.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.3 (CH), 47.8 (CH), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**4-Bencil-5-oxo-2-fenil-N-((S)-1-metilbencil)-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 20h**

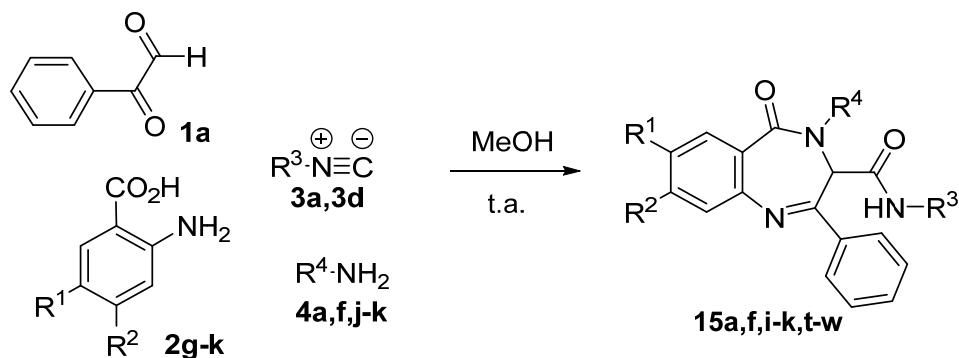


Aceite amarillo. (r.d. 52:48).

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.15–6.52 (m, 19H), 5.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 0.52H), 5.42 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 0.48H), 5.36 (s, 0.48H), 5.32 (s, 0.52H), 5.37–5.22 (m, 0.96H), 4.59–4.40 (m, 1H), 4.47 (d,  $J$  = 14.2 Hz,

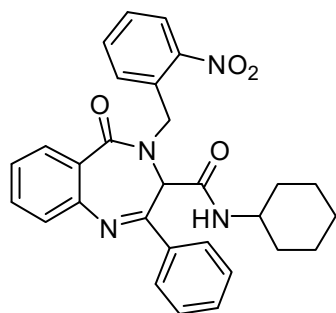
0.52H), 4.36 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 0.52H), 0.91 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1.44H), 0.83 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1.56H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.7 (Cq), 167.6 (Cq), 165.0 (Cq), 164.8 (Cq), 164.8 (Cq), 164.3 (Cq), 146.6 (Cq), 146.1 (Cq), 141.8 (Cq), 141.6 (Cq), 138.1 (Cq), 138.0 (Cq), 136.8 (Cq), 136.5 (Cq), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 131.4 (CH), 131.4 (CH), 131.0 (CH), 130.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 126.1 (CH), 125.6 (CH), 59.5 (CH), 59.4 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.9 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 (CH), 49.0 (CH), 20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 473.2103 encontrado 473.2108.

## SÍNTESIS DE 3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN(4H)-5-ONAS A PARTIR DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO.

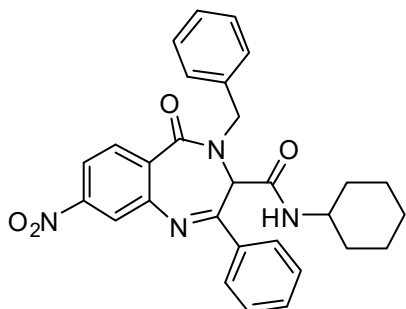
1. Síntesis *one-pot* de benzodiazepinas

En un matraz se disuelve el fenilglioxal **1a** (1 mmol) en metanol (5 ml) y sobre ello se añade la amina **4** (1 mmol) agitándose durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añade el ácido **2** (1 mmol) y el isonitrilo **4** (1 mmol) correspondientes. La mezcla se agita durante 24 horas. Trascurrido este tiempo se elimina el disolvente y la mezcla se purifica por cromatografía en columna utilizando Hexano: Acetato de etilo como eluyente.

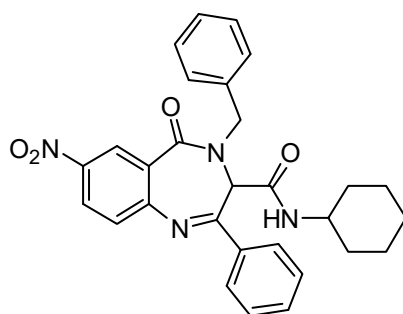
Las benzodiazepinas **15a,i-k** han sido descritas previamente.

***N*-Ciclohexil-4-(2-nitrobenzil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15f**

Sólido Blanco.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.15–.00 (m, 13H), 5.47 (s, 1H), 5.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 3.39–3.22 (m, 1H), 1.80–0.48 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.0 (Cq), 164.7 (Cq), 164.2 (Cq), 148.7 (Cq), 146.0 (Cq), 137.4 (Cq), 133.6 (CH), 132.2 (CH), 131.4 (CH), 131.24 (CH), 131.2 (Cq), 130.7 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (Cq), 124.7 (CH), 60.0 (CH), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 496.2111 encontrado 496.2116.

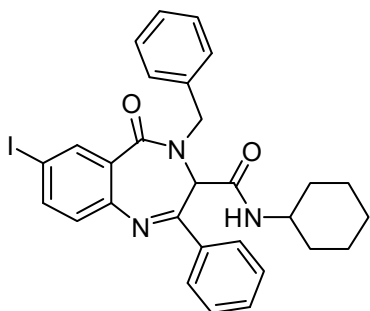
**4-Bencil-N-ciclohexil-8-nitro-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15t**

Sólido amarillo. P.f. 133-135 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334 (NH); 2932; 2856; 1634 (C=O); 1525; 1350.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 8.7, 2.2$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.57-7.31 (m, 8H), 5.37 (s, 1H), 5.30 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 1.46-0.93 (m, 8H), 0.56-0.42 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.7 (Cq), 166.0 (Cq), 163.9 (Cq), 149.9 (Cq), 147.1 (Cq), 137.0 (Cq), 136.1 (Cq), 132.7 (CH), 132.3 (CH), 131.3 (Cq), 129.8 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 122.8 (CH), 120.2 (CH), 58.9 (CH), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 496 ( $\text{M}^+$ , 5); 372 (56); 371 (65); 371 (75); 281 (19); 280 (100); 91 (69). HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 496.2111 encontrado 496.2114.

**4-Bencil-N-ciclohexil-7-nitro-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15u**

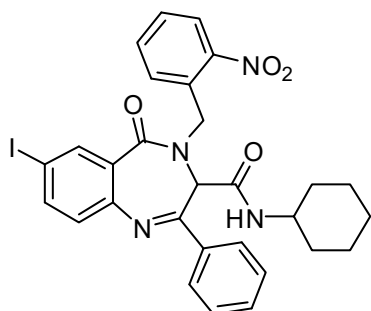
Sólido amarillo. P.f. 169-171 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3334 (NH); 2929; 1650 (C=O); 1632; 1519; 1343.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.89 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 8.31 (dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.61-7.33 (m, 9H), 5.45 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 1.45-0.95 (m, 8H), 0.57-0.36 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.0 (Cq), 165.7 (Cq), 164.0 (Cq), 151.1 (Cq), 145.2 (Cq), 137.0 (Cq), 136.2 (Cq), 132.5 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (Cq), 126.6 (CH), 59.1 (CH), 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.4 (CH), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 496 ( $\text{M}^+$ , 3); 372 (28); 371 (100); 280 (62); 178 (17); 91 (60); 91 (54). HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 496.2111 encontrado 496.2100.

**4-Bencil-*N*-ciclohexil-7-iodo-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15v**



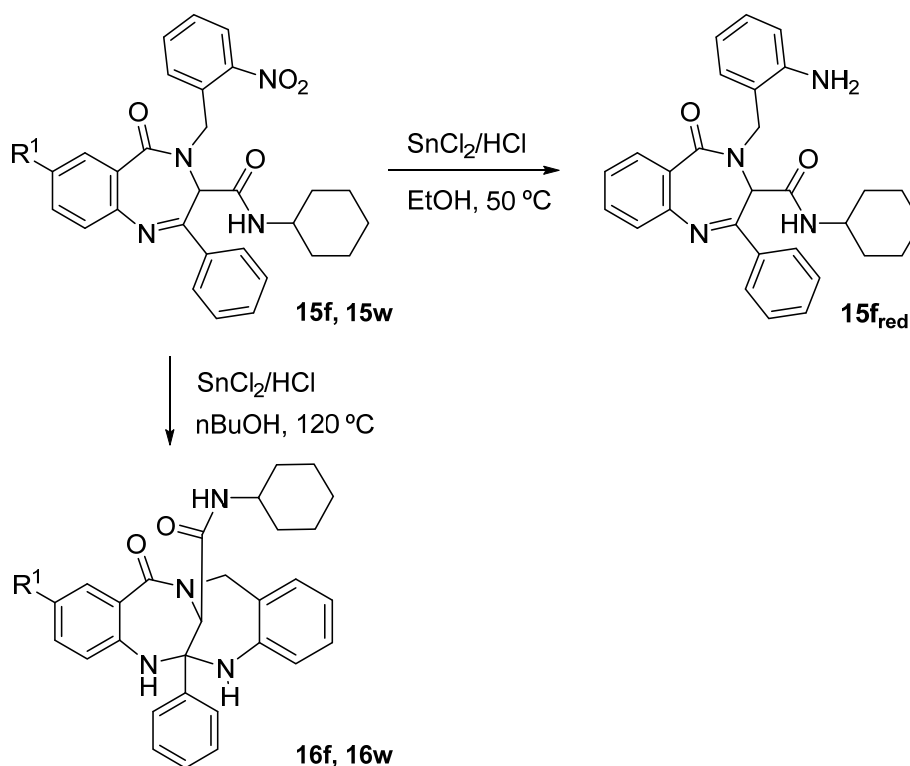
Sólido Blanco. P.f. 186-187 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3324 (NH); 2931; 2854; 1674; 1625 (C=O); 1520; 1453; 1259.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.52-7.29 (m, 8H), 7.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 1.48-1.03 (m, 8H), 0.60-0.46 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.2 (Cq), 165.3 (Cq), 164.4 (Cq), 146.1 (Cq), 141.1 (CH), 139.4 (CH), 137.8 (Cq), 136.5 (Cq), 131.7 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 127.8 (CH), 90.7 (Cq), 59.3 (CH), 53.1 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (intensidad relativa) 577 ( $\text{M}^+$ , 16); 453 (60); 452 (86); 452 (78); 361 (100); 272 (40); 271 (52); 178 (29); 91(85); 91(69). HRMS calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{I}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 577.1226 encontrado 577.1221.

***N*-Ciclohexil-7-iodo-4-(2-nitrobencil)-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15w**



Sólido amarillo. P.f. 95-96°C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.41-7.00 (m, 12H), 5.50 (s, 1H), 5.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 3.52-3.19 (m, 1H), 1.72-0.50 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.6 (Cq), 165.2 (Cq), 164.0 (Cq), 148.8 (Cq), 145.6 (Cq), 141.0 (CH), 139.1 (CH), 137.1 (Cq), 133.7 (CH), 131.6 (CH), 131.5 (CH), 130.8 (Cq), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (Cq), 127.6 (CH), 124.8 (CH), 90.9 (Cq), 59.7 (CH), 49.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{I}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 622.1077 encontrado 622.1072.

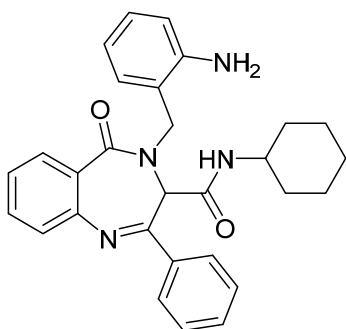
## 2. Reacciones de reducción de grupos nitro presentes en benzodiazepinas



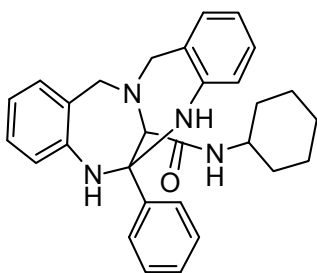
El producto **15f** (0.5 mmol) se disuelve en etanol y sobre la disolución resultante se añaden  $\text{HCl}$  1M (1.5 mmol) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol). La mezcla se agita a  $50^\circ\text{C}$  durante 45 minutos, tras lo cual se enfría y el disolvente se elimina a vacío. El extracto resultante se disuelve en 20 ml diclorometano y se lava con disolución acuosa básica, el diclorometano se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y posteriormente se elimina a vacío, obteniéndose el producto **15f**.

Las benzodiazepinas **15** (0.5 mmol) se disuelven en 1-butanol y sobre la disolución resultante se añaden  $\text{HCl}$  1M (1.5 mmol) y  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol). La mezcla se agita a  $120^\circ\text{C}$  durante 45 minutos, tras lo cual se enfría y el disolvente se elimina a presión reducida. El extracto resultante se disuelve en 20 ml diclorometano y se lava con disolución acuosa básica, el diclorometano se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y, tras el filtrado, se elimina a vacío, dando lugar a los sistemas **16**.

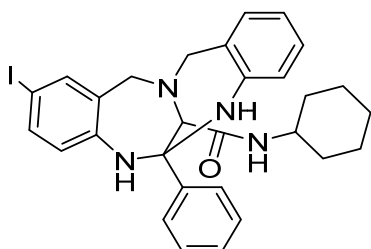


**4-(2-Aminobencil)-N-ciclohexil-5-oxo-2-fenil-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. 15f<sub>red</sub>**

Sólido pegajoso.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08–6.64 (m, 13H), 5.85 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.69 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.23–3.02 (m, 1H), 1.68–0.34 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.8 (Cq), 164.9 (Cq), 164.7 (Cq), 146.9 (Cq), 144.8 (Cq), 138.1 (Cq), 132.3 (CH), 131.7 (CH), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 128.9 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (Cq), 119.5 (Cq), 119.4 (CH), 116.5 (CH), 57.6 (CH), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 466.2369 encontrado 463.2370.

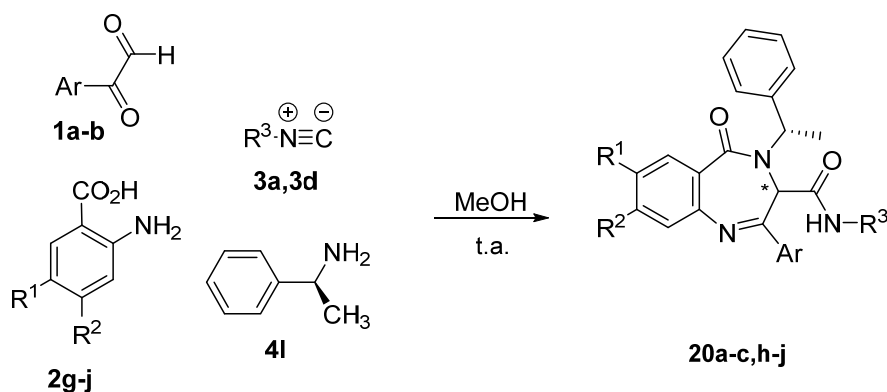
**N-Ciclohexil-6-fenil-5,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanodibenzo[d,i][1,3,7]triazecin-15-carboxamida. 16f**

Sólido pegajo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90–6.71 (m, 13H), 4.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.36–3.23 (m, 1H), 1.78–0.11 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.6 (Cq), 162.1 (Cq), 146.0 (Cq), 143.2 (Cq), 139.0 (Cq), 134.1 (CH), 132.7 (Cq), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.5 (CH), 119.0 (CH), 116.2 (Cq), 114.8 (CH), 77.2 (Cq), 64.9 (CH), 48.0 (CH), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 466.2369 encontrado 466.2374.

**N-Ciclohexil-6-fenil-2-iodo-5,7,12,14-tetrahidro-6H-6,13-metanodibenzo[d,i][1,3,7]triazecin-15-carboxamida 16w**

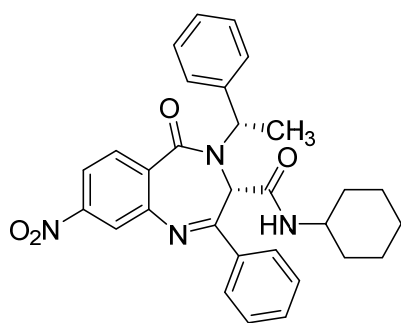
Sólido blanco. P.f. 222–223°C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06–7.08 (m, 12H), 6.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 11$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.36–3.20 (m, 1H), 1.71–0.14 (m, 12H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.6 (Cq), 160.7 (Cq), 145.5 (Cq), 142.8 (Cq), 142.3 (CH), 138.7 (Cq), 137.8 (CH), 132.6 (Cq), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 126.4 (CH), 118.2 (Cq), 117.0 (CH), 80.0 (Cq), 77.3 (Cq), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 47.4(CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>).HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{IN}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 592.1335 encontrado 592.1326

## SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE 3H-BENZO[e][1,4]DIAZEPIN(4H)-5-ONAS A PARTIR DEL ÁCIDO ANTRANÍLICO

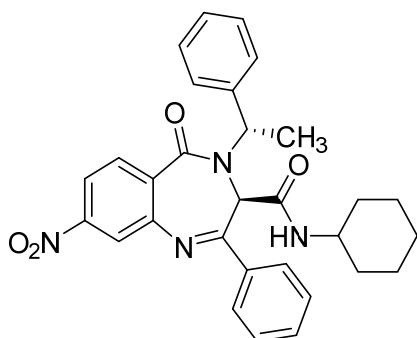


En un matraz se disuelve el glioxal **1** (1 mmol) en metanol (5 ml), y sobre la disolución se añade la amina **4I** (1 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente para preformar la imina. A continuación, se añade ácido carboxílico **2** (1 mmol) y el isonitrilo **3** (1 mmol) y la mezcla se agita durante 24 horas. Trascurrido este tiempo se elimina el disolvente y el residuo se purifica por cromatografía en columna utilizando Hexano:Acetato de etilo como eluyente.

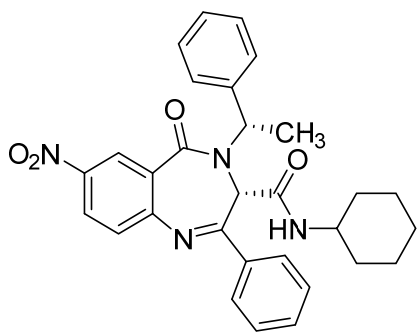
Las benzodiazepinas **20-c** han sido descritas previamente.

**(3S)-N-Ciclohexil-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-5-oxo-8-nitro-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20h-l) (mayoritario).**

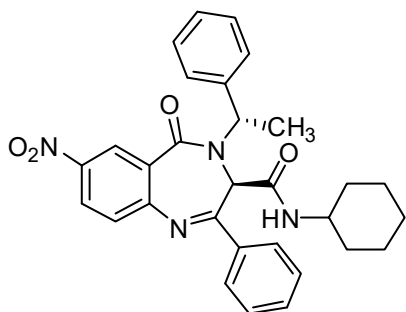
Sólido amarillo. P.f. 94-96 °C  $[\alpha]_D^{20} = +623$  (c = 0.73, acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3396 (NH); 2931; 2854; 1682; 1644 (C=O); 1525; 1349.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.23-7.90 (m, 5H), 7.62-7.39 (m, 8H), 6.32 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.88 (d,  $J = 8.3$  Hz 1H), 3.12-3.00 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.42-0.84 (m, 8H), 0.47-0.38 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.2 (Cq), 165.7 (Cq), 164.2 (Cq), 149.9 (Cq), 147.3 (Cq), 139.1 (Cq), 137.6 (Cq), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 131.3 (Cq), 130.0 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 123.0 (CH), 120.1 (CH), 55.3 (CH), 53.5 (CH), 48.3 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 510 ( $\text{M}^+$ , 16); 386 (18); 385 (53); 282 (18); 281 (100); 280 (32), 105 (51). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 510.2267 encontrado 510.2263.

**(3R)-N-ciclohexil-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-5-oxo-8-nitro-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20h-u) (minoritario)**

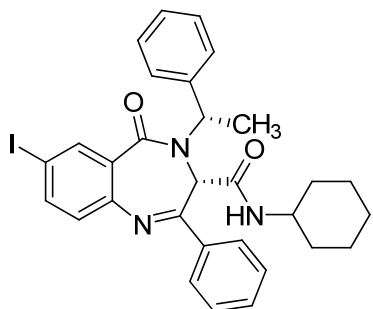
Sólido amarillo. P.f. 182-183 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -460$  (c = 0.33, acetona). IR. 3325 (NH); 2929; 2854; 1679; 1626 (C=O); 1520; 1349.  $^1\text{H}$  RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ : 8.26-8.07 (m, 3H), 7.42-6.86 (m, 10H), 6.28 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 8.3$  Hz 1H), 5.11 (s, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 1.72 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.65-0.60 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (Cq), 166.0 (Cq), 164.6 (Cq), 149.7 (Cq), 146.2 (Cq), 138.4 (Cq), 136.4 (Cq), 133.1 (CH), 132.2 (Cq), 131.5 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 123.0 (CH), 120.6 (CH), 55.6 (CH), 53.7 (CH), 49.0 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 510 ( $\text{M}^+$ , 20); 385 (58); 366 (17); 281 (100); 280 (36); 105 (15). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 510.2267 encontrado 510.2265.

**(3S)-N-ciclohexil-2-fenil-4-((1-(S)-metilbencil)-5-oxo-7-nitro-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepino-3-carboxamida. (20i-l)(mayoritario)**

Sólido amarillo. P.f. 130-132 °C  $[\alpha]_D^{20} = +698$  (c = 0.42, acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3397 (NH); 2932; 2854; 1650 (C=O); 1519; 1343; 1421.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.85 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.28 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 2H), 7.68-7.33 (m, 9H), 6.34 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.15-2.96 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.73-0.79 (m, 8H), 0.54-0.31 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.6 (Cq), 165.5 (Cq), 164.4 (Cq), 151.2 (Cq), 145.2 (Cq), 139.2 (Cq), 137.6 (Cq), 132.2 (CH), 130.1 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 55.5 (CH), 53.4 (CH), 48.3 (CH), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 510 ( $\text{M}^+$ , 36); 511 ( $\text{M}^+ + 1$ , 22), 385 (77); 281 (100); 280 (40); 105 (59), 105 (49). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 510.2267 encontrado 510.2257.

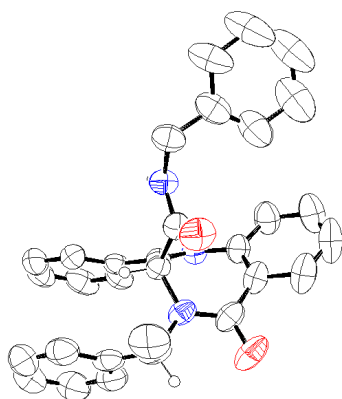
**(3R)-N-Ciclohexil-2-fenil-4-(1-(S)-metilbencil)-5-oxo-7-nitro-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20i-u)(minoritario)**

Sólido amarillo. P.f. 222-223 °C  $[\alpha]_D^{20} = -607$  (c = 0,35, acetona). IR. 3413 (NH); 2932; 2856; 1694; 1633 (C=O); 1519; 1337.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.95 (d,  $J = 2.7$  Hz 1H), 8.29 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.7 Hz 1H), 7.40-7.06 (m, 11 H), 6.30 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, NH), 5.14 (s, 1H), , 3.51-3.28 (m, 1H), 1.71 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.61-0.31 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168.1 (Cq), 165.7 (Cq), 164.7 (Cq), 150.2 (Cq), 145.5 (Cq), 138.3 (Cq), 136.5 (Cq), 131.6 (CH), 129.0 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.3 (CH), 55.8 (CH), 53.8 (CH), 48.8 (CH), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 510 ( $\text{M}^+$ , 17); 511 ( $\text{M}^+ + 1$ , 6.5), 385 (46); 282 (16); 281 (100); 280 (31); 105 (54). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 510.2267 encontrado 510.2240.

**(3S)-N-Ciclohexil-2-fenil-4-((S)-metilbencil)-5-oxo-7-yodo-4,5-dihidro-3H-benzo[e][1,4]diazepin-3-carboxamida. (20j-l)(mayoritario)**

Sólido amarillo. P.f. 87-88 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +460$  (c = 0,21 , acetona). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3442 (NH); 2930; 2853; 1681; 1633 (C=O).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.89-6.89 (m, 12H), 6.31 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 1.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.04-0.83 (m, 8H), 0.58-0.42 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.8 (Cq), 165.9 (Cq), 164.8 (Cq), 146.3 (Cq), 141.0 (CH), 139.5 (Cq), 139.2 (CH), 138.2 (Cq), 135.5 (Cq), 131.5 (CH), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (Cq), 127.9 (CH), 55.5 (CH), 53.0 (CH), 48.1 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 17.5 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI) m/z (intensidad relativa) 591 ( $\text{M}^+$ , 19); 467 (17); 466 (19); 361 (57); 360 (88); 304 (19), 178 (20), 105 (100). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{IN}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 591.1383 encontrado 591.1369.

## DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Diastereoisómero mayoritario de la benzodiazepina **20b**

<b>20b</b>	
formula	C <sub>31</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
MW	473.56
crystal system	Monoclinic
space group	<i>P</i> 2(1)
<i>T</i> /K	298(2)
<i>a</i> /Å	7.6192(7)
<i>b</i> /Å	12.0803(11)
<i>c</i> /Å	14.0233(12)
$\alpha$ /deg	90
$\beta$ /deg	102.1580(1)
$\gamma$ /deg	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1261.8(2)
<i>F</i> (000)	500
<i>Z</i>	2
$\lambda$ , Å (MoK $\alpha$ )	0.71073
<i>D</i> <sub>calc</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.246
$\mu$ /mm <sup>-1</sup>	0.079

**Sección Experimental**Capítulo 2. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas

---

$\theta$ range/deg	1.49-25.00
$R_{\text{int}}$	0.0352
reflections collected	12510
Independent reflections	2333
GOF on $F^2$	1.065
$R1^a$	0.0381
$wR2^b$	0.1007

---

$$^a R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad . \quad ^b wR2 \text{ (all data)} = \left\{ \frac{\sum [w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum [w(F_o^4)]} \right\}^{1/2}$$

El cristal **20b** se obtuvieron por lenta evaporación en una disolución éter isopropílico/isopropanol

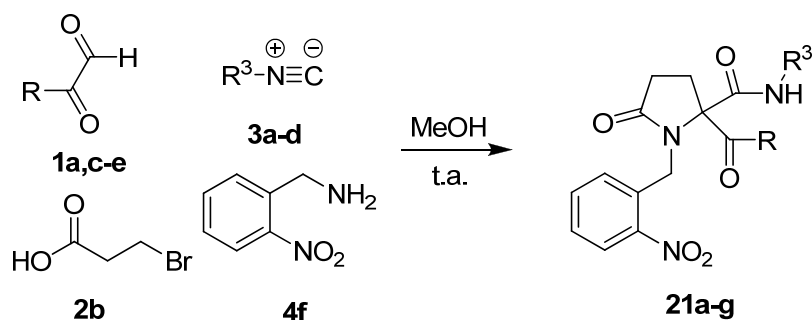
## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

---

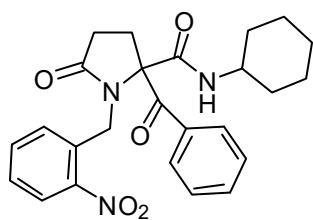
### **SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS**





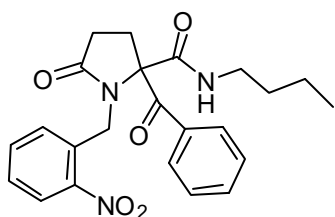
**SECCIÓN EXPERIMENTAL****Capítulo 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas****SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPIN-3-ONAS Y PIRROLOQUINAZOLINAS****1. Síntesis de  $\gamma$ -lactamas**

Sobre una disolución del clorhidrato de nitrobencilamina **4f** (1.1 mmol) en metanol (10 ml), se añade gota a gota 1 ml de una disolución 1 M de NaOH en metanol. Transcurridos 10 min se añade el glicoxal **1** (1 mmol) y la mezcla se agitan durante 15 min, tras lo cual se adiciona el ácido 3-bromopropanoico **2b** (1 mmol) y el isonitrilo **3** (1 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado formado se separa por filtración.

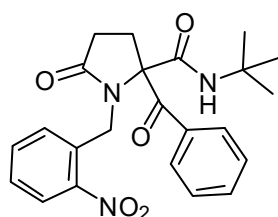
**5-Benzoil-5-(N-ciclohexilcarbamoyl)-1-(2-nitrobenzil)-2-pirrolidinona. 21a**

Sólido blanco. P.f. 187-188 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3320 (NH); 3083 (CAr); 1692 (C=O); 1668 (C=O); 1613 (C=O).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93-7.91 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 5.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH), 5.24 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 3.41-3.24 (m, 2H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 1.41-0.50 (m, 10H) ppm.  $^{13}\text{C}$

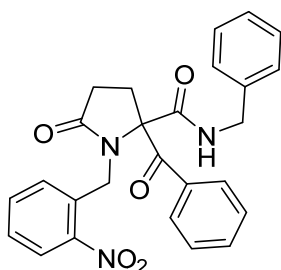
RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.1 (Cq), 176.8 (Cq), 166.1 (Cq), 147.7 (Cq), 134.3 (CH), 133.9 (CH), 133.3 (Cq), 133.0 (Cq), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 127.9 (CH), 124.9 (CH), 77.4 (Cq), 49.6 (CH), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 450 ( $\text{M}^+ + 1$ , 0.7), 344 (100), 136 (83), 105 (72), 78 (37). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 450.2029, encontrado 450.2026.

**5-Benzoil-5-(*N*-butilcarbamoil)-1-(2-nitrobenzil)-2-pirrolidinona. 21b**

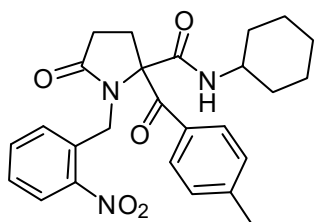
Sólido pegajoso.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93-7.33 (m, 9H), 6.00 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, NH), 5.28 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.73 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 3H), 1.01-0.82 (m, 7H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.8 (Cq), 176.8 (Cq), 166.9 (Cq), 147.6 (Cq), 134.2 (CH), 133.7 (CH), 133.1 (Cq), 132.7 (Cq), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 124.7 (CH), 77.2 (Cq), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 40.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^++1$ ] 424.1867, encontrado 424.1859.

**5-Benzoil-1-(2-nitrobenzil)-5-(*N*-tert-butylcarbamoil)-2-pirrolidinona. 21c**

Sólido Blanco. P.f. 112-113 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.95-7.84 (m, 3H), 7.62-7.33 (m, 6H), 5.41 (s, 1H, NH), 5.31 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 18.0$  Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 2H), 0.85 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.7 (Cq), 176.6 (Cq), 165.5 (Cq), 147.6 (Cq), 134.1 (CH), 133.7 (CH), 132.9 (Cq), 132.8 (Cq), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 124.7 (CH), 78.1 (Cq), 52.6 (Cq), 43.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^++1$ ] 424.1867, encontrado 424.1866.

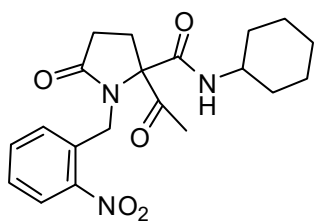
**5-Benzoil-5-(*N*-benzilcarbamoil)-1-(2-nitrobenzil)-2-pirrolidinona. 21d**

Sólido blanco. P.f. 94-96 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93-7.08 (m, 12H), 6.94 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H, NH), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.25 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 17.9$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 14.8$ , 6.3 Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 14.8$ , 5.0 Hz, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.4 (Cq), 177.0 (Cq), 167.0 (Cq), 147.7 (Cq), 136.9 (Cq), 134.0 (CH), 133.8 (CH), 133.2 (Cq), 133.0 (Cq), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (CH), 124.9 (CH), 77.4 (Cq), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 43.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI): 458 ( $\text{M}^+$ , 3), 352 (32), 136 (38), 106 (26), 105 (72), 91 (100), 77 (42). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^++1$ ] 458.1723, encontrado 458.1716.

**5-(*N*-Ciclohexilcarbamoil)-5-(4-metilbenzoil)-1-(2-nitrobenzil)-2-pirrolidinona. 21e**

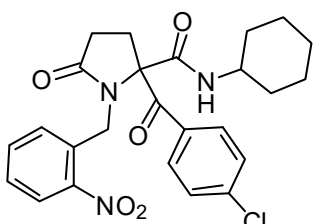
Sólido blanco. P.f. 137-138 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.94-7.20 (m, 8H), 5.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NH), 5.25 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 18.2$  Hz, 1H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.41-0.46 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.4 (Cq), 176.8 (Cq), 166.1 (Cq), 147.5 (Cq), 145.4 (Cq), 133.7 (CH), 133.0 (Cq), 130.5 (Cq),

129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 124.8 (CH), 77.4 (Cq), 49.5 (CH), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>). MS (EI): 464 ( $\text{M}^+ + 1$ , 5), 463 ( $\text{M}^+$ , 0.9), 344 (56), 136 (67), 120 (21), 119 (100), 91 (21), 78 (23). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 464.2185, encontrado 464.2191.

**5-Acetil-5-(*N*-ciclohexilcarbamoil)-1-(2-nitrobenzil)-2-pirrolidinona. 21f**

Sólido blanco. P.f. 170-171 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03-7.91 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 1H), 6.98 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NH), 4.95 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.80-0.83 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 207.1 (Cq), 177.5 (Cq), 166.8 (Cq),

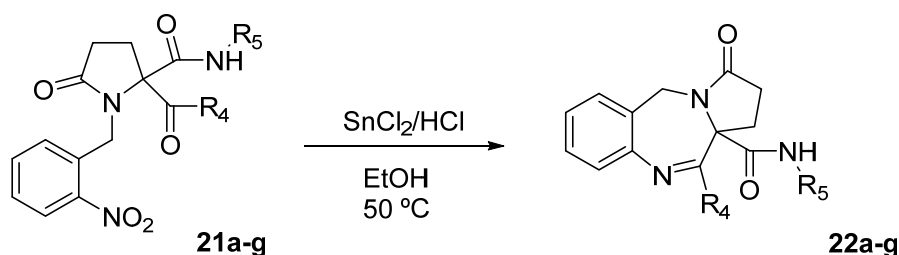
133.8 (CH), 132.5 (Cq), 130.9 (CH), 128.5 (CH), 124.9 (CH), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 44.0 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 29.4 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). MS (EI): 388 (55,  $\text{M}^+ + 1$ ), 344 (100), 262 (38), 219 (49). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 388.1872, encontrado 388.1870.

**5-(4-Clorobenzoil)-5-(*N*-ciclohexilcarbamoil)-1-(2-nitrobenzil)-2-pirrolidinona. 21g**

Sólido blanco. P.f. 195-196 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02-7.90 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 4H), 6.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, NH), 5.21 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 3.49-3.10 (m, 2H), 2.88-2.69 (m, 1H), 2.54-2.34 (m, 2H), 1.52-0.47 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 194.5 (Cq), 176.7 (Cq), 165.6 (Cq), 147.4 (Cq), 140.5

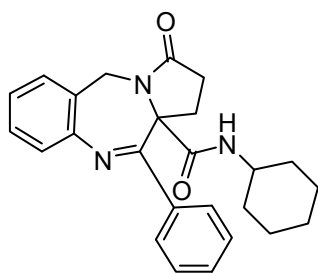
(Cq), 133.7 (CH), 132.7 (Cq), 131.3 (Cq), 130.6 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 124.7 (CH), 77.2 (Cq), 49.4 (CH), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$  436.1786, encontrado 436.1777.

## 2. Síntesis de pirrolobenzodiazepin-3-onas



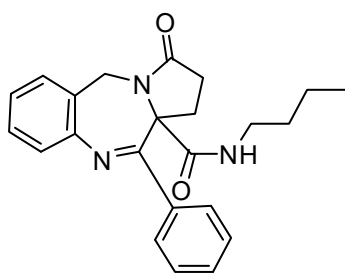
La pirrolidinona **21** (0.5 mmol) se disuelve en etanol (10 ml) y sobre la disolución se adicionan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 2.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos, tras lo cual se deja enfriar y el etanol se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose las pirrolobenzodiazepinas **22** correspondientes.

**11 $\alpha$ -(N-Ciclohexilcarbamoil)-11-fenil-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona. 22a**



Sólido blanco. P.f. 163-164 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7.57-7.54 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.23-7.10 (m, 3H), 5.38 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, NH), 4.98 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.29-3.17 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.60-0.76 (m, 9H, H), 0.40-0.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.0 (Cq), 170.2 (Cq), 169.2 (Cq), 148.1 (Cq), 139.3 (Cq), 130.0 (CH), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 122.8 (Cq), 71.6 (Cq), 48.7 (CH), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI): 401 ( $\text{M}^+$ , 1.8); 275 (100); 277 (10); 193 (15). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 401.2103, encontrado 401.2109.

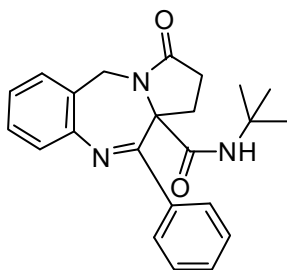
**11 $\alpha$ -(N-Butilcarbamoil)-11-fenil-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona. 22b**



Sólido blanco. P.f. > 230°C  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69-7.14 (m, 9H), 6.01 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH), 5.02 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.39-2.04 (m, 4H), 1.52-0.83 (m, 4H), 0.78 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174.7 (Cq). 171.0 (Cq), 170.0 (Cq). 147.9 (Cq), 138.9 (Cq), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 122.6 (Cq),

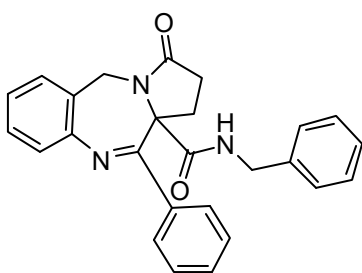
71.4 (Cq), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 376.2020, encontrado 376.2015.

**11-Fenil-11 $\alpha$ -(N-tercbutylcarbamoil)-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona. 22c**



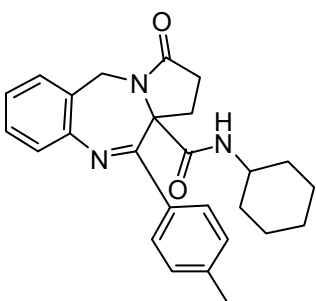
Sólido blanco. P.f. 207-209 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.68-7.10 (m, 9H), 5.36 (s, 1H, NH), 5.01 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.44-2.13 (m, 4H), 0.92 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.7 (Cq), 170.0 (Cq), 169.3 (Cq), 148.1 (Cq), 139.1 (Cq), 129.9 (CH), 129.3 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 126.5 (CH), 125.6 (CH), 122.8 (Cq), 71.7 (Cq), 51.2 (Cq), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>+1] 376.2020, encontrado 376.2014.

**11 $\alpha$ -(N-Bencilcarbamoil)-11-fenil-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona. 22d**

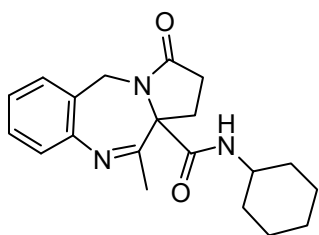


Sólido pegajoso. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.63-6.91 (m, 14H), 6.46 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 1H, NH), 4.94 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (dd,  $J$  = 14.5, 6.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> benzyl), 3.70 (dd,  $J$  = 14.5, 5.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> benzyl), 2.45-2.00 (m, 4H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.9 (Cq), 171.4 (Cq), 169.0 (Cq), 148.0 (Cq), 139.2 (Cq), 137.4 (Cq), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 125.5 (CH), 122.6 (Cq), 71.6 (Cq), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>). MS (EI): 409 (M<sup>+</sup>, 2), 276 (25), 275 (79), 122 (50), 105 (100), 91(64), 96 (225). 77 (62). HRMS (EI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 409.1790, encontrado 409.1793.

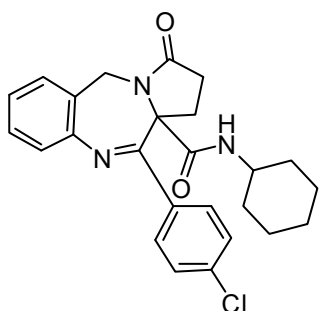
**11 $\alpha$ -(N-Ciclohexilcarbamoil)-11-tolil-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona. 22e**



Sólido blanco. P.f. 208-210 °C. IR. 3321, 2928, 2849, 1695, 1647, 1525, 1392. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.51-7.49 (m, 2H), 7.40-7.14 (m, 6H), 5.51 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.02 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.98 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.41-3.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.41-2.18 (m, 4H), 1.82-0.82 (m, 9H), 0.47-0.32 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.9 (Cq), 170.3 (Cq), 169.2 (Cq), 148.3 (Cq), 139.6 (Cq), 136.5 (Cq), 129.9 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 125.7 (CH), 122.9 (Cq), 71.7 (Cq), 48.7 (CH), 43.7 (CH<sub>2</sub>), 33.9 (CH<sub>2</sub>), 33.1 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). MS (EI): 415 (M<sup>+</sup>, 2), 291 (9), 290 (52), 289 (100), 207 (16), 83 (11). HRMS (EI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 415.2260, encontrado 415.2259.

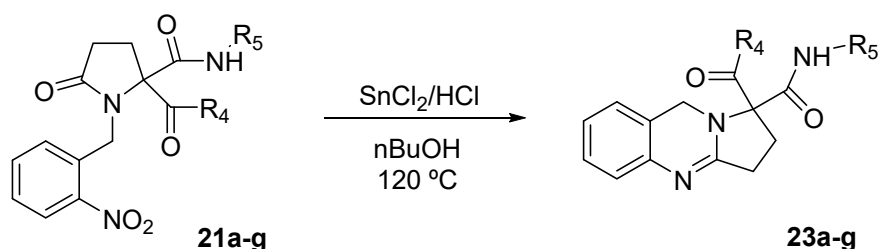
**11 $\alpha$ -(N-Ciclohexilcarbamoil)-11-metil-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona .22f**

Sólido marrón. P.f. 99-100 °C. IR: 3508, 3320, 2928, 2849, 1692, 1641, 1534, 1386. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.34-7.09 (m, 4H), 5.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 3H), 1.75-0.24 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.8 (Cq), 170.0 (Cq), 167.3 (Cq), 148.3 (Cq), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 126.3 (CH), 125.2 (CH), 123.3 (Cq), 70.9 (Cq), 48.4 (CH), 43.8 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 29.1 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>). MS (EI): 339 (M<sup>+</sup>, 4), 215 (11), 214 (78), 213 (100), 130 (13), 84 (25). HRMS (EI): calculado para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>] 339.1947, encontrado 339.1939.

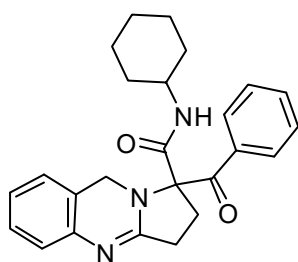
**11-(4-Clorofenil)-11 $\alpha$ -(N-ciclohexilcarbamoil)-2,3,5,11 $\alpha$ -tetrahidro-1H-pirrolo[2,1c][1,4]benzodiazepin-3-ona .22g**

Sólido blanco. P.f. 199-200 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.58-7.17 (m, 8H), 5.66 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.04 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.43-2.17 (m, 1H), 2.41-2.16 (m, 4H), 1.62-0.82 (m, 9H), 0.47-0.34 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.5 (Cq), 169.8 (Cq), 168.0 (Cq), 147.7 (Cq), 137.5 (Cq), 135.5 (Cq), 129.8 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 125.4 (CH), 122.5 (Cq), 71.2 (Cq), 48.5 (CH), 43.5 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 436.1786, encontrado 436.1783.

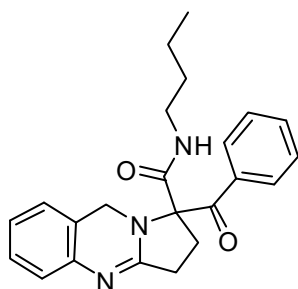
## 3. Síntesis de pirroloquinazolininas



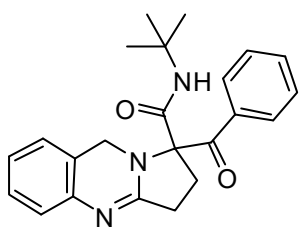
La pirrolidinona **21** (0.5 mmol) se disuelve en n-butanol (10 ml) y sobre la disolución se adicionan  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 2.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos, tras lo cual se deja enfriar y el etanol se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida, obteniéndose las pirrolobenzodiazepinas **22** correspondientes. Estas también se pueden obtener cuando se opera de forma análoga pero partiendo de las pirrolobenzodiazepinas **22**.

1-Benzoil-1-(N-ciclohexilcarbamoil)-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-b]quinazolina. **23a**

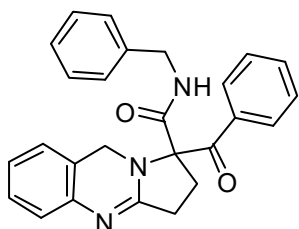
Sólido Blanco. P.f. 210-212 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88-7.85 (m, 2H), 7.74-7.53 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.10 (td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.00 (td,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.86 (dd,  $J = 7.5, 1.3$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.11-2.92 (m, 2H), 2.64 (ddd,  $J = 13.4, 9.6, 4.6$  Hz, 1H), 2.55-2.17 (m, 1H), 2.11-1.05 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.7 (Cq), 166.4 (Cq), 162.4 (Cq), 133.8 (Cq), 133.6 (CH), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 126.2 (CH), 125.1 (CH), 122.4 (CH), 118.9 (Cq), 79.9 (Cq), 49.5 (CH), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado por  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^++1$ ] 402.2176, encontrado 402.2172.

1-Benzoil-1-(N-butilcarbamoil)-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-b]quinazolina. **23b**

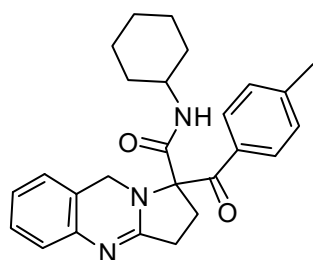
Sólido pegajoso.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91-7.88 (m, 2H), 7.61-7.42 (m, 4H), 7.23-7.09 (m, 2H), 7.01 (td,  $J = 7.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.36 (td,  $J = 7.3, 5.6$  Hz, 2H), 3.27-3.07 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.74 (ddd,  $J = 16.2, 9.7, 5.6$  Hz, 1H), 2.48 (ddd,  $J = 13.2, 9.7, 5.9$  Hz, 1H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.42-1.13 (m, 2H), 0.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.5 (Cq), 166.8 (Cq), 162.4 (Cq), 133.5 (CH), 133.4 (Cq), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 126.0 (CH), 125.1 (CH), 121.8 (CH), 118.5 (Cq), 79.4 (Cq), 44.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 19.9 ( $\text{CH}_2$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado por  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^++1$ ] 376.2020, encontrado 376.2017.

**1-Benzoil-1-(*N*-tert-butilcarbamoil)-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-*b*]quinazolina. 23c**

Sólido Blanco. P.f. 186-187 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92-7.89 (m, 2H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.17 (td,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.9, 1.3$  Hz, 1H), 6.98 (td,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H, NH), 4.62 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197.4 (Cq), 166.3 (Cq), 161.9 (Cq), 134.3 (Cq), 133.8 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 125.8 (CH), 124.5 (CH), 124.2 (CH), 119.3 (Cq), 79.5 (Cq), 52.5 (Cq), 45.2 (CH $_2$ ), 30.2 (CH $_2$ ), 29.9 (CH $_2$ ), 28.5 (CH $_3$ ). HRMS (ESI): calculado por  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^++1$ ] 376.2020, encontrado 376.2015.

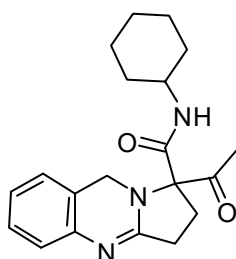
**1-Benzoil-1-(*N*-bencilcarbamoil)-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-*b*]quinazolina. 23d**

Sólido Blanco. P.f. 184-185 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88-6.94 (m, 14H), 6.75 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.66-4.44 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.4 (Cq), 168.0 (Cq), 162.2 (Cq), 138.1 (Cq), 134.1 (Cq), 133.8 (CH), 129.3 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.9 (CH), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 123.7 (CH), 119.6 (Cq), 79.4 (Cq), 45.2 (CH $_2$ ), 44.2 (CH $_2$ ), 29.7 (CH $_2$ ), 29.6 (CH $_2$ ). MS (EI): 409 ( $\text{M}^+$ , 9), 304 (17), 275 (18), 197 (33), 169 (30), 144 (100), 105 (26), 91 (51), 77 (25). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 409.1790, encontrado 409.1800

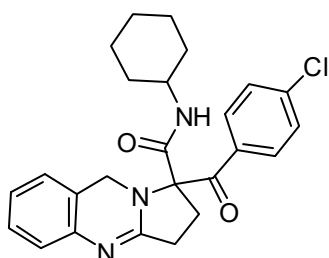
**1-(*N*-Ciclohexilcarbamoil)-1-(4-metilbenzoil)-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-*b*]quinazolina. 23e**

Sólido Blanco. P.f. 212-214 °C. IR: 3239, 2931, 2855, 1720, 1658, 1537.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.86-7.26 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 6.97 (td,  $J = 7.4, 1.5$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, NH), 4.65 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.97-1.06 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 196.5 (Cq), 166.9 (Cq), 162.1 (Cq), 145.0 (Cq), 142.1 (Cq), 131.7 (Cq), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (CH), 126.2 (CH), 124.7 (CH), 124.1 (CH), 119.7 (Cq), 79.3 (Cq), 49.5 (CH), 45.3 (CH $_2$ ), 33.3 (CH $_2$ ), 32.8 (CH $_2$ ), 30.0 (CH $_2$ ), 29.9 (CH $_2$ ), 25.6 (CH $_2$ ), 25.1 (CH $_2$ ), 25.0 (CH $_2$ ), 21.9 (CH $_3$ ). MS (EI): 415 ( $\text{M}^+$ , 6), 289 (21), 197 (32), 169 (28), 144 (100), 119 (41), 91 (27). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 415.2260, encontrado 415.2259.



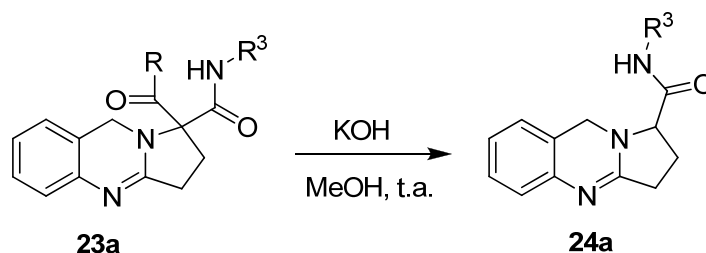
**1-Acetil-1-(N-ciclohexilcarbamoil)-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-b]quinazolina. 23f**

Sólido marrón. P.f. 199-200 °C. IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3165, 2935, 2852, 2721, 1666, 1622, 1593.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.22-6.87 (m, 5H), 4.59 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.43 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.86-3.74 (m, 1H), 2.88 (ddd,  $J = 16.7, 9.0, 7.7$  Hz, 1H), 2.70 (ddd,  $J = 16.7, 8.9, 6.4$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.92-1.15 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 207.6 (Cq), 166.7 (Cq), 162.9 (Cq), 141.9 (Cq), 128.8 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (CH), 119.4 (Cq), 78.8 (Cq), 49.0 (CH), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ). MS (EI): 339 ( $\text{M}^+$ , 8), 213 (18), 197 (20), 169 (18), 144 (100). HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ] 339.1947, encontrado 339.1949.

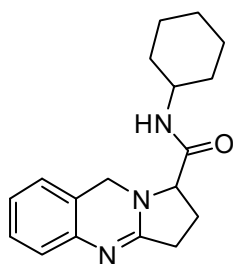
**1-(4-Clorobenzoil)-1-[N-ciclohexilcarbamoil]-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-b]quinazolina. 23g**

Sólido Blanco. P.f.  $>230^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.84-7.80 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.20-6.84 (m, 4H), 4.70 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92-3.80 (m, 1H), 2.91-2.59 (m, 3H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.99-0.79 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.2 (Cq), 166.6 (Cq), 161.8 (Cq), 140.2 (Cq), 132.3 (Cq), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 126.1 (CH), 124.9 (CH), 123.5 (CH), 119.2 (Cq), 79.1 (Cq), 49.4 (CH), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$  [ $\text{M}^+ + 1$ ] 436.1786, encontrado 436.1781.

## 4. Desbenzoilación de las pirroloquinazolininas



Sobre una disolución de la pirroloquinazolinina **23a** (0.5 mmol) en metanol (5 ml), se adiciona una disolución de KOH en metanol (0.05 mmol). La mezcla se agita en el ultrasonidos durante 15 min. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente, el residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una disolución diluida de HCl. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. Se obtiene la pirroloquinazolinina **24a**.

**N-Ciclohexilcarbamoil-1,2,3,9-tetrahidropirrolo[2,1-b]quinazolina 24a.**

Sólido blanco. P.f. > 230 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.26–6.85 (m, 4H), 5.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, NH), 4.41 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.82–3.69 (m, 2H), 2.75, 2.56 (m, 2H), 2.48–2.33 (m, 1H), 1.96–0.76 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7 (Cq), 163.6 (Cq), 142.5 (Cq), 129.0 (CH), 126.1 (CH), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 119.6 (Cq), 66.6 (CH), 48.5 (CH), 46.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ );

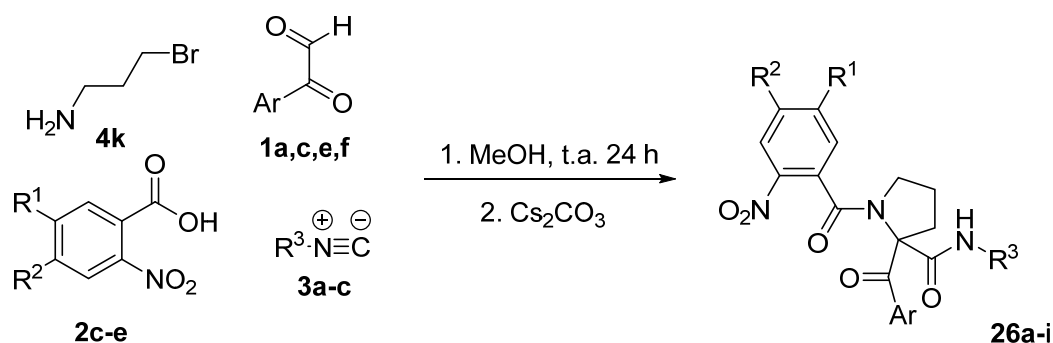
MS (EI)  $m/z$  (%): 297 ( $\text{M}^+$ , 10), 216 (28), 157 (37), 144 (100), 97 (42), 83 (51), 69 (47);

HRMS (EI): calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  [ $\text{M}^+$ ] 297.1841, encontrado 297.1844.

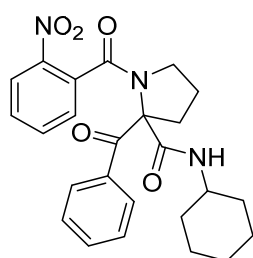
## SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPIN-5-ONAS

## SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS CON EL NÚCLEO PIRRÓLICO SATURADO

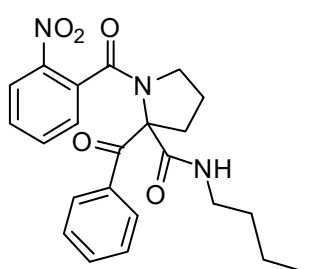
## 1. Síntesis de pirrolidinas



El hidrobromuro de 3-bromopropilamina **4k** (1.1 mmol) disuelto en 10 ml de metanol se trata con 1 ml de disolución metanólica 1M de NaOH, a continuación se añade el arilglioal **1** (1mmol) y se deja 15 minutos agitando. Transcurrido ese tiempo se añade el ácido **2** (1 mmol) y el isonitrilo **3** (1 mmol). Se deja agitando durante 24 horas, tras lo cual se añade carbonato de cesio (1.5 mmol) y se agita durante 1 hora. El disolvente se elimina a vacío y el crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y se lava con una disolución acuosa ácida. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío, dando lugar a las pirrolidinas **26**.

2-Benzoil-*N*-ciclohexil-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. **26a**

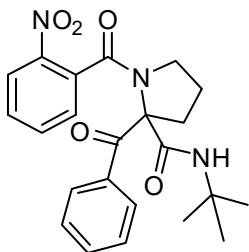
Sólido marrón. P.f. 133-134 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.21–7.30 (m, 9H), 3.80–3.61 (m, 1H), 3.51–3.20 (m, 3H), 2.21–1.87 (m, 3H), 1.85–0.63 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 199.2 (Cq), 171.9 (Cq), 171.2 (Cq), 148.4 (Cq), 140.14 (Cq), 139.1 (CH), 137.1 (Cq), 136.9 (CH), 134.4 (CH), 132.5 (CH), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 128.9 (CH), 82.8 (Cq), 55.3 (CH<sub>2</sub>), 52.6 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 457.1404 encontrado 457.1401.

2-Benzoil-*N*-butil-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. **26b**

Sólido marrón. P.f. 107-108 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.25 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16–7.27 (m, 9H), 3.43–2.97 (m, 5H), 2.00 (tdd, *J* = 20.0, 12.5, 4.7 Hz, 3H), 1.30–1.12 (m, 2H), 1.08–0.89 (m, 2H), 0.65 (td, *J* = 7.2, 3.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 194.8 (Cq), 168.1 (Cq), 167.6 (Cq), 144.2 (Cq), 135.8 (Cq), 134.9 (CH), 132.8 (CH), 132.6 (Cq), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 124.7 (CH), 78.5 (Cq), 51.0 (CH<sub>2</sub>),

39.7 (CH<sub>2</sub>), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 423.1794 encontrado 423.1788.

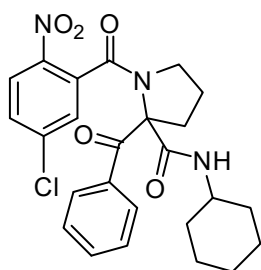
### 2-Benzoil-*N*-ter-cbutil-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. 26c



Sólido marrón. P.f. 106-107 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (s, 1H), 8.26–7.31 (m, 9H), 3.57–3.19 (m, 3H), 2.23–1.77 (m, 3H), 1.16 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 194.9 (Cq), 167.6 (Cq), 166.5 (Cq), 144.2 (Cq), 135.9 (Cq), 134.8 (CH), 132.9 (Cq), 132.7 (CH), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 128.2 (CH), 128.0 (CH), 124.7 (CH), 79.2 (Cq), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 51.2 (Cq), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 423.1794 encontrado

423.1792.

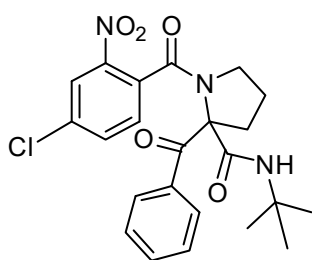
### 2-Benzoil-1-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-*N*-ciclohexilpirrolidin-2-carboxamida. 26d



Sólido marrón. P.f. 151-152 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.15–7.28 (m, 8H), 3.79–3.53 (m, 1H), 3.55–3.11 (m, 3H), 2.28–1.84 (m, 3H), 1.82–0.59 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 194.6 (Cq), 166.6 (Cq), 166.2 (Cq), 142.5 (Cq), 141.6 (Cq), 135.6 (Cq), 134.3 (Cq), 132.9 (CH), 130.3 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 126.3 (CH), 78.7 (Cq), 51.1 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>),

23.9 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 483.1561 encontrado 483.1555.

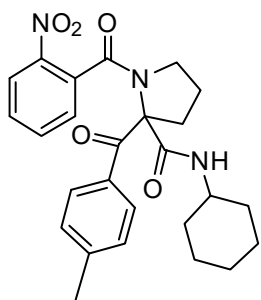
### 2-Benzoil-*N*-tert-butil-1-(4-cloro-2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. 26e



Sólido marrón. P.f. 123-124 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.26 (s, 1H), 8.19–7.31 (m, 8H), 3.55–3.08 (m, 3H), 2.26–1.79 (m, 3H), 1.12 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 194.5 (Cq), 166.7 (Cq), 166.3 (Cq), 144.8 (Cq), 136.1 (Cq), 135.6 (Cq), 134.9 (CH), 132.8 (CH), 131.2 (Cq), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 124.9 (CH), 79.3 (Cq), 51.3 (Cq), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para

C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 457.1404 [MH<sup>+</sup>] encontrado 457.1401.

### *N*-Ciclohexil-2-(4-metilbenzoil)-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida .26f

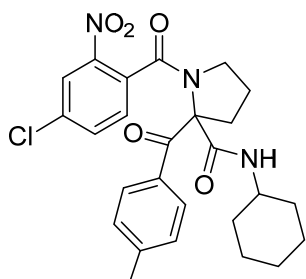


Sólido marrón. P.f. 112-114 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.18–7.07 (m, 8H), 3.80–3.61 (m, 1H), 3.46–3.06 (m, 3H), 2.43–2.22 (m, 3H), 2.15–1.89 (m, 3H), 1.85–0.63 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 193.9 (Cq), 167.7 (Cq), 167.1 (Cq), 144.1 (Cq), 143.7 (Cq), 134.9 (CH), 132.9 (Cq), 130.2 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 124.6 (CH), 78.6 (Cq), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 36.0 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7

(CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 463.2107 encontrado 463.2104.

**1-(4-Cloro-2-nitrobenzoil)-N-ciclohexil-2-(4-metilbenzoil)pirrolidin-2-carboxamida**

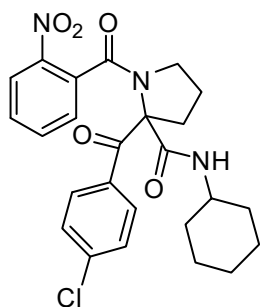
**26g**



Sólido marrón. P.f.135-136 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.23–7.12 (m, 7H), 3.86–3.58 (m, 1H), 3.52–3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.21–1.74 (m, 4H), 2.22–0.59 (m, 19H), 1.63–0.71 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 193.7 (Cq), 166.8 (Cq), 166.8 (Cq), 144.8 (Cq), 143.9 (Cq), 136.1 (Cq), 134.9 (CH), 132.7 (Cq), 131.4 (Cq), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 124.9 (CH), 78.8 (Cq), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 36.1

(CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 497.1717 encontrado 497.1712.

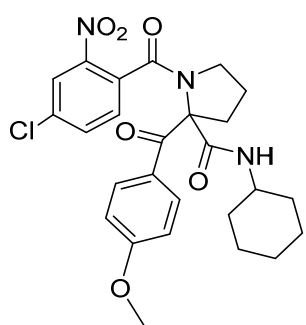
**2-(4-Clorobenzoyl)-N-ciclohexil-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. 26h**



Sólido marrón. P.f.175-176 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44–6.97 (m, 8H), 3.84–3.50 (m, 1H), 3.45–2.91 (m, 3H), 2.26–.59 (m, 13H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 193.9 (Cq), 167.7 (Cq), 166.9 (Cq), 144.1 (Cq), 139.1 (Cq), 134.9 (CH), 134.2 (Cq), 132.6 (Cq), 130.3 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 124.7 (CH), 78.5 (Cq), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [MH<sup>+</sup>] 483.1561 encontrado 483.1557.

**1-(4-Cloro-2-nitrobenzoil)-N-ciclohexil-2-(4-metoxibenzoil)pirrolidin-2-carboxamida.**

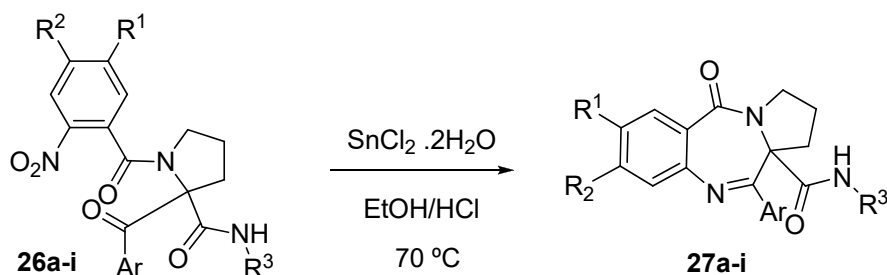
**26i**



Sólido P.f. 112-113 °C <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.45 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02–7.90 (m, 2H), 7.79–7.65 (m, 2H), 6.96–6.84 (m, 2H), 3.88–3.82 (m, 3H), 3.82–3.63 (m, 1H), 3.54–3.13 (m, 3H), 2.25–1.76 (m, 3H), 1.65–0.75 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 191.9 (Cq), 167.0 (Cq), 166.9 (Cq), 163.5 (Cq), 144.8 (Cq), 136.0 (Cq), 134.9 (CH), 131.5 (Cq), 131.1 (CH), 129.4 (CH), 127.8 (Cq), 124.9 (CH), 113.6 (CH), 78.8 (Cq), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 51.4 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 36.1 (CH<sub>2</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>),

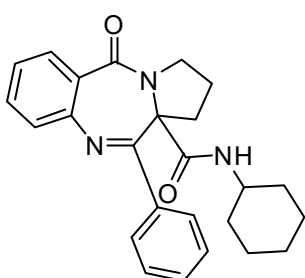
25.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> [MH<sup>+</sup>] 513.1667 encontrado 513.1665.

## 2. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas



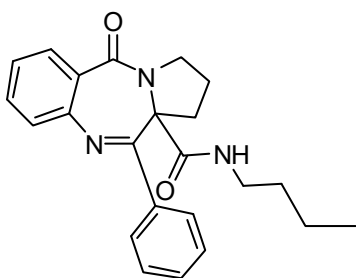
Las pirrolidinas **26** (0.5 mmol) se disuelve en etanol (10 ml) y sobre ella se adiciona se adiciona  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 1.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar y el etanol se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una solución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío dando lugar a las pirrolobenzodiazepinas **27**.

**N-Ciclohexil-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27a**



Sólido marrón. P.f. 79-80 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.98–7.19 (m, 9H), 5.52 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.00–3.77 (m, 2H), 3.33 (dt,  $J = 11.0, 9.7$  Hz, 1H), 2.68 (dt,  $J = 12.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.33–2.15 (m, 1H), 1.76 (tt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H), 1.66–0.37 (m, 11H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.1 (Cq), 169.1 (Cq), 166.0 (Cq), 145.1 (Cq), 138.9 (Cq), 132.1 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.4 (CH), 125.0 (Cq), 70.1 (Cq), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 401.2103 encontrado 401.2106.

**N-Butil-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27b**



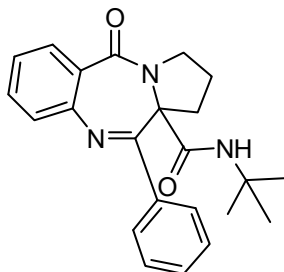
Sólido marrón. P.f. 149-150 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.67–7.12 (m, 8H), 5.98 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.01–3.77 (m, 2H), 2.97 (dq,  $J = 13.7, 7.0$  Hz, 1H), 2.71 (ddd,  $J = 19.8, 10.3, 5.8$  Hz, 2H), 2.33–2.19 (m, 1H), 1.76 (dp,  $J = 12.2, 6.2$  Hz, 1H), 1.68–1.50 (m, 1H), 1.02–0.78 (m, 4H), 0.71 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.0 (Cq), 170.1 (Cq), 165.9 (Cq), 145.0 (Cq), 139.0 (Cq), 132.0 (CH), 129.5 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH),

## Sección Experimental

### Capítulo 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas

126.3 (CH), 124.9 (Cq), 70.1 (Cq), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>2</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 375.1943 encontrado 375.1940.

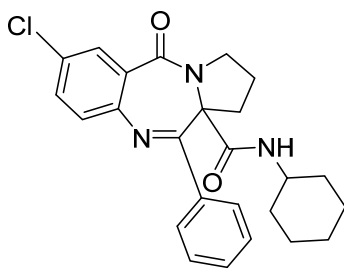
#### **N-tert-Butil-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida 27c**



Sólido marrón. P.f. 105-106 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.17–7.19 (m, 9H), 5.44 (s, 1H), 4.04–3.91 (m, 1H), 3.89–3.69 (m, 1H), 2.72 (dt, *J* = 11.8, 5.8 Hz, 1H), 2.37–2.15 (m, 1H), 1.77 (tt, *J* = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.66–1.50 (m, 1H), 0.91 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.4 (Cq), 169.2 (Cq), 166.2 (Cq), 145.2 (Cq), 138.8 (Cq), 132.0 (CH), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 125.3 (Cq), 70.6 (Cq), 51.4 (Cq),

48.9 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH), 22.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 375.1943 encontrado 375.1943.

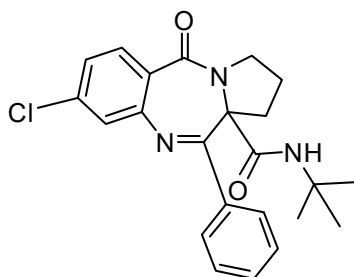
#### **7-Cloro-N-ciclohexil-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27d**



Sólido marrón. P.f. 178-179 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.15–7.17 (m, 8H), 5.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.99–3.78 (m, 2H), 3.48–3.29 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 1H), 2.35–2.17 (m, 1H), 1.77 (tt, *J* = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.68–0.49 (m, 11H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.7 (Cq), 168.8 (Cq), 164.8 (Cq), 143.6 (Cq), 138.7 (Cq), 132.0 (CH), 132.0 (Cq), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.6 (CH), 126.4 (Cq),

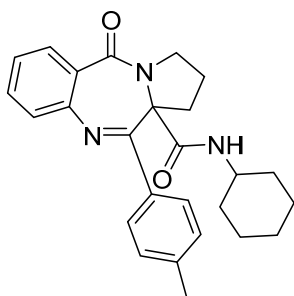
70.2 (Cq), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 435.1714 encontrado 435.1707.

#### **N-tert-Butil-8-cloro-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27e**

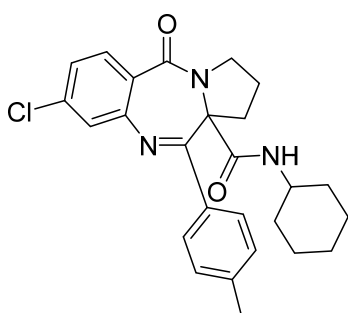


Sólido marrón. P.f. 215-216 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.95–7.12 (m, 8H), 5.29 (s, 1H), 4.01–3.66 (m, 2H), 2.77–2.60 (m, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 13.6, 9.1, 6.6 Hz, 1H), 1.84–1.65 (m, 1H), 1.55 (td, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.7 (Cq), 168.9 (Cq), 165.1 (Cq), 146.1 (Cq), 138.4 (Cq), 137.8 (Cq), 130.9 (CH), 129.3 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 126.6 (CH), 123.8 (Cq), 70.7

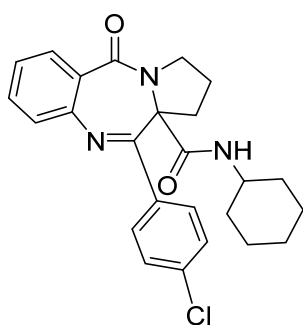
(Cq), 51.6 (Cq), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 409.1557 encontrado 409.1551.

***N*-Ciclohexil-5-oxo-11-*p*-tolil-2,3,5,11a-tetrahidro-1*H*-benzo[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27f**

Sólido marrón. P.f. 120-121 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03–7.06 (m, 8H), 5.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.00–3.71 (m, 2H), 3.41–3.17 (m, 1H), 2.83–2.65 (m, 1H), 2.45–2.08 (m, 5H), 1.82–0.32 (m, 11H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1 (Cq), 169.2 (Cq), 166.0 (Cq), 145.1 (Cq), 139.2 (Cq), 136.1 (Cq), 132.0 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 125.0 (Cq), 70.1 (Cq), 48.9 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 415.2260 [MH<sup>+</sup>] encontrado 415.2262.

***N*-Ciclohexil-5-oxo-11-*p*-clorotolil-2,3,5,11a-tetrahidro-1*H*-benzo[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27g**

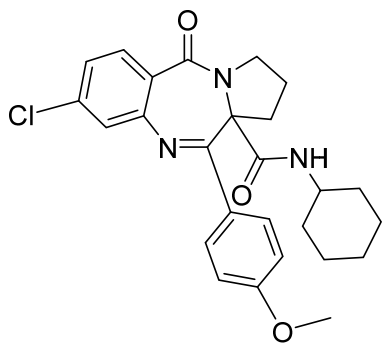
Sólido marrón. P.f. 158-158 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03–7.80 (m, 1H), 7.56–7.15 (m, 7H), 5.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.00–3.71 (m, 2H), 3.52–3.26 (m, 1H), 2.87–2.65 (m, 1H), 2.52–2.15 (m, 5H), 1.91–0.39 (m, 11H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.7 (Cq), 168.9 (Cq), 165.4 (Cq), 146.1 (Cq), 139.51 (Cq), 137.9 (Cq), 135.7 (Cq), 131.0 (CH), 128.9 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 123.5 (Cq), 70.3 (Cq), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 40.1 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 449.1870 encontrado 449.1869.

***N*-Ciclohexil-5-oxo-11-*p*-clorofenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1*H*-benzo[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 27h**

Sólido marrón. P.f. 178-180 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03–7.14 (m, 7H), 5.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.04–3.74 (m, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H), 2.72–2.56 (m, 1H), 2.34–2.19 (m, 1H), 1.91–0.33 (m, 12H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.1 (Cq), 169.0 (Cq), 165.8 (Cq), 144.8 (Cq), 137.4 (Cq), 135.2 (Cq), 132.1 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 124.92 (Cq), 70.0 (Cq), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 435.1714 encontrado 435.1707.



**8-Cloro-N-ciclohexil-11-(4-metoxifenil)-5-oxo-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida 27i**

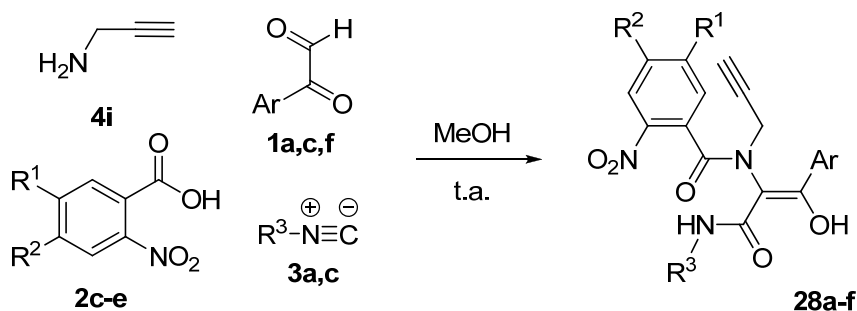


Sólido marrón. P.f. 114-115 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.08–6.75 (m, 7H), 5.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.98–3.71 (m, 1H), 3.51–3.26 (m, 5H), 2.78 (m, 1H), 2.28 (tt,  $J = 17.5, 8.7$  Hz, 1H), 1.87–1.70 (m, 1H), 1.69–0.42 (m, 11H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.8 (Cq), 168.8 (Cq), 165.3 (Cq), 160.5 (Cq), 146.1 (Cq), 137.8 (Cq), 131.1 (CH), 129.4 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 123.4 (Cq), 113.6 (CH), 70.4 (Cq), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 48.5 (CH), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7

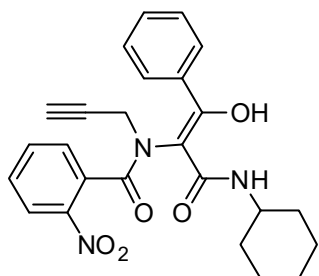
(CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_3$  [ $\text{MH}^+$ ] 465.1819 encontrado 465.1817.

## SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS CON INSATURACIÓN ENDO EN EL NÚCLEO PIRRÓLICO

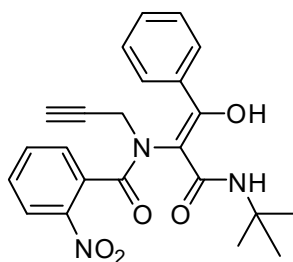
## 1. Síntesis de aductos Ugi derivados de la propargilamina



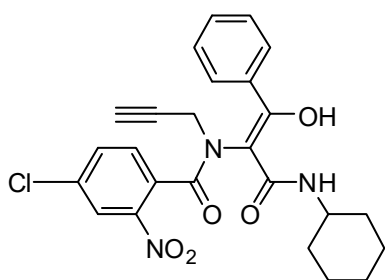
La propargilamina **4i** (1 mmol) se disuelve en metanol (10 ml), a continuación se añade el arilglicoxal **1** (1mmol) y se agita durante 15 minutos. Pasado ese tiempo se añade el ácido **2** (1mmol) y el isonitrilo **3** (1 mmol). Se deja agitando durante 24 horas. El precipitado formado se aísla por filtración, obteniéndose el aducto Ugi **28**.

**(E)-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida. 28a**

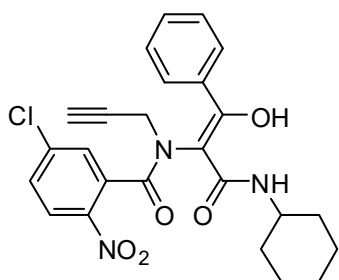
Sólido rosa. P.f. 154-156 °C. (rotámetros 55:45). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.77 (s, 0.45 H, OH), 15.36 (s, 0.55 H, OH), 8.23 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.72-7.44 (m, 4H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5), 6.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5) 6.47 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 0.5H), 5.06 (dd, *J* = 17.0, 2.5 Hz, 0.5H), 3.95-3.85 (m, 0.5H), 3.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 3.83 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 3.77 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 3.75-3.65 (m, 0.5H), 3.71 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 3.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 3.52 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.5H), 2.53 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 2.09 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.42-1.05 (m, 5H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.7 (Cq), 170.2 (Cq), 144.9 (Cq), 134.8 (CH), 134.5 (CH), 131.3 (CH), 130.5 (CH), 129.0 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 106.2 (Cq), 77.6 (Cq), 74.9 (Cq), 74.6 (Cq), 49.3 (CH), 49.0 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-N-(3-(tert-Butilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida. 28b**

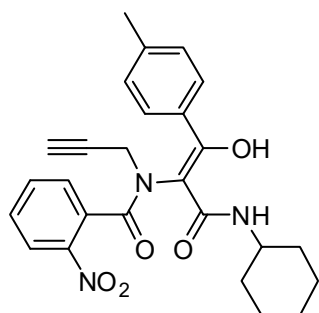
Sólido blanco. P.f. 186-188 °C. (rotámeros 50:50).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.85 (s, 0.50 H, OH), 15.52 (s, 0.50 H, OH), 8.27-7.99 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.75-7.45 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.37-7.28 (m, 0.5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (dd,  $J = 7.3, 1.7$  Hz, 0.5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.24 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 0.5H), 5.05 (dd,  $J = 17.1, 2.5$  Hz, 0.5H), 3.95 (dd,  $J = 17.0, 2.6$  Hz, 0.5H), 3.78 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 3.72 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 3.59 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 3.53 (d,  $J = 2.6$  Hz, 0.5H), 2.55 (t,  $J = 2.5$  Hz, 0.5H), 2.13 (t,  $J = 2.5$  Hz, 0.5H), 1.42 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.9 (Cq), 170.6 (Cq), 170.2 (Cq), 169.8 (Cq), 168.2 (Cq), 144.8 (Cq), 144.4 (Cq), 134.8 (CH), 134.6 (CH), 133.6 (CH), 131.1 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 124.3 (CH), 107.9 (Cq), 106.6 (Cq), 77.7 (Cq), 76.7 (Cq), 75.0 (Cq), 74.5 (Cq), 52.7 (Cq), 52.4 (Cq), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-5-Cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida 28c**

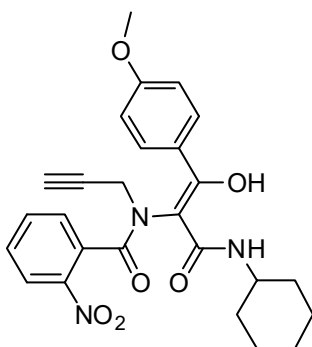
Sólido rosa. P.f. 144-146 °C. (rotámeros 57:43).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.76 (s, 0.57H), 15.29 (s, 0.43H), 8.30-6.80 (m, 7.43H), 6.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.43H), 6.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.57H), 5.88 (d,  $J = 2.2$  Hz, 0.57H), 5.04 (dd,  $J = 17.0, 2.4$  Hz, 0.57H), 4.02 (dd,  $J = 17.0, 2.5$  Hz, 0.57H), 3.97-3.81 (m, 0.43H), 3.74 (dd,  $J = 18.0, 2.5$  Hz, 0.43H), 3.74 (dd,  $J = 18.0, 2.5$  Hz, 0.43H), 3.73-3.65 (m, 0.57H), 2.61 (t,  $J = 2.5$  Hz, 10.57H), 2.13 (t,  $J = 2.5$  Hz, 0.43H), 2.06-0.90 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.8 (Cq), 171.6 (Cq), 169.2 (Cq), 168.7 (Cq), 166.7 (Cq), 166.6 (Cq), 140.5 (Cq), 134.4 (Cq), 133.8 (Cq), 133.6 (Cq), 133.0 (Cq), 131.2 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.7 (CH), 110.0 (Cq), 107.2 (Cq), 106.3 (Cq), 75.4 (Cq), 74.8 (Cq), 49.5 (CH), 49.0 (CH), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-4-Cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida. 28d**

Sólido blanco. P.f. 168-170 °C. (rotámetros 52:48). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.80 (s, 0.52H), 15.32 (s, 0.48H), 8.33–7.11 (m, 7H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.48H), 6.64 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.52H), 5.04 (dd, *J* = 17.0, 2.4 Hz, 0.52H), 3.89 (dd, *J* = 17.0, 2.4 Hz, 0.52H), 3.95-3.85 (m, 0.48H), 3.72 (dd, *J* = 18.0, 2.5 Hz, 0.48H), 3.56 (dd, *J* = 18.0, 2.5 Hz, 0.48H), 2.55 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.52H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.48H), 2.00–0.92 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.8 (Cq), 171.8 (Cq), 170.5 (Cq), 169.2 (Cq), 168.7 (Cq), 145.4 (Cq), 136.6 (Cq), 136.1 (Cq), 134.9 (CH), 134.4 (CH), 133.4 (CH), 131.4 (CH), 130.5 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 125.4 (CH), 124.7 (CH), 106.3 (Cq), 77.5 (Cq), 76.4 (Cq), 75.1 (Cq), 74.8 (Cq), 49.4 (CH), 49.0 (CH), 42.7 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>).

**(E)-N-(3-(Ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-p-tolilprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida .28e**

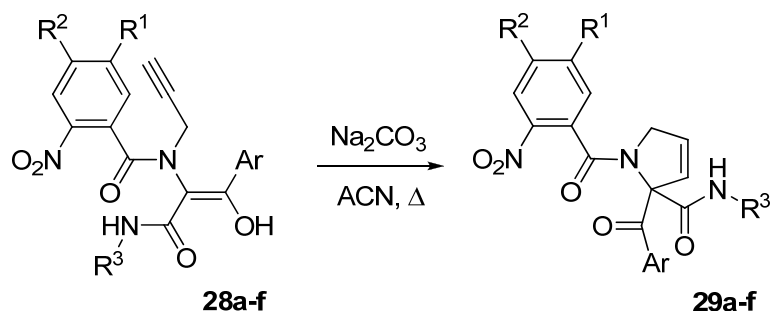
Sólido blanco. P.f. 178-180 °C. (rotámetros 55:45). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.74 (s, 0.55H), 15.38 (s, 0.45H), 8.36 – 6.49 (m, 8H), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.45H), 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.55H), 5.07 (dd, *J* = 17.0, 2.5 Hz, 0.55H), 3.83 (dd, *J* = 17.0, 2.5 Hz, 0.55H), 3.99 – 3.77 (m, 0.45H), 3.76 (dd, *J* = 18.0, 2.5 Hz, 0.45H), 3.75 – 3.60 (m, 0.55H), 3.54 (dd, *J* = 18, 2.5 Hz, 0.45H), 2.51 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.55H), 2.43 (s, 0.55H), 2.43 (s, 0.45H), 2.10 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.45H), 2.03 – 0.83 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 171.7 (Cq), 170.1 (Cq), 169.4 (Cq), 168.9 (Cq), 145.3 (Cq), 144.5 (Cq), 141.9 (Cq), 140.7 (Cq), 134.9 (CH), 134.6 (CH), 133.5 (CH), 133.1 (Cq), 131.6 (Cq), 131.3 (Cq), 131.1 (Cq), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 110.0 (Cq), 107.2 (Cq), 106.0 (Cq), 77.7 (Cq), 76.6 (Cq), 74.8 (Cq), 74.6 (Cq), 49.2 (CH), 49.0 (CH), 49.0 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>).

**(E)-N-(3-(Ciclohexilamino)-1-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-oxoprop-1-en-2-il)-2-nitro-N-(prop-2-inil)benzamida. 28f**

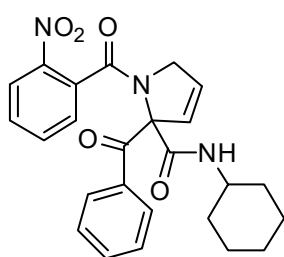
Sólido blanco. P.f. 170-172 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.79 (s, 0.55H), 15.40 (s, 0.45H), 8.33–6.50 (m, 8H), 6.73 (m, 0.45H), 6.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.55H), 5.08 (dd,  $J = 17.0$ , 2.5 Hz, 0.55H), 4.23-4.07 (m, 0.45), 3.88 (s, 1.35H), 3.86 (s, 1.65H), 3.78 (dd,  $J = 17.0$ , 2.5 Hz, 0.55H), 3.95–3.80 (m, 0.45H), 3.75-3.55 (m, 0.55), 3.57 (dd,  $J = 17.9$ , 2.5 Hz, 0.55H), 2.50 (t,  $J = 2.5$  Hz, 0.55H), 2.10 – 2.08 (m, 0.45H), 2.02–0.94 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.4 (Cq), 169.5 (Cq), 164.0 (Cq), 161.8 (Cq), 161.3 (Cq), 134.6 (CH), 133.4 (CH),

130.9 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 125.7 (CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 114.4 (CH), 113.9 (CH), 113.7 (CH), 106.6 (Cq), 77.7 (Cq), 74.7 (Cq), 74.5 (Cq), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>), 49.2 (CH), 49.1 (CH), 49.0 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 40.7 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>).

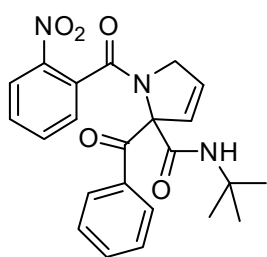
## 2. Síntesis de pirrolinas



El enol **28** (1 mmol) disuelto en 10 ml de acetonitrilo se trata con carbonato sódico (1.0 mmol) y se mantiene a reflujo durante 6 horas. Se elimina el disolvente a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se lava con una disolución acuosa ácida. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío, dando lugar a las pirrolinas **29**.

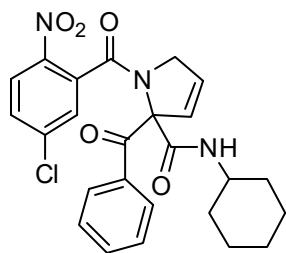
**2-Benzoil-N-ciclohexil-1-(2-nitrobenzoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida. 29a**

Sólido pegajoso marrón.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.33–7.27 (m, 9H), 7.04 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.41–6.18 (m, 1H), 6.12–5.91 (m, 1H), 4.22–3.93 (m, 2H), 3.91–3.60 (m, 1H), 2.03–0.68 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.7 (Cq), 167.3 (Cq), 167.1 (Cq), 144.2 (Cq), 136.8 (Cq), 135.0 (CH), 132.6 (CH), 132.1 (Cq), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 124.7 (CH), 84.9 (Cq), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 447.1794 encontrado 447.1798.

**2-Benzoil-N-tert-butil-1-(2-nitrobenzoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida. 29b**

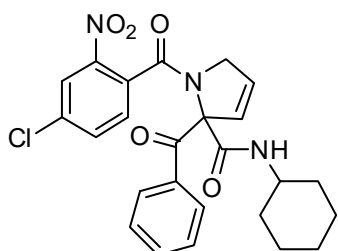
Sólido pegajoso marrón.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.22 (s, 1H), 8.20–7.05 (m, 9H), 6.27 (dt,  $J = 6.3, 2.2$  Hz, 1H), 6.01 (dt,  $J = 6.3, 2.2$  Hz, 1H), 4.18–3.95 (m, 2H), 1.30 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193.4 (Cq), 167.3 (Cq), 167.1 (Cq), 144.2 (Cq), 136.54 (Cq), 135.0 (CH), 132.7 (CH), 132.1 (Cq), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (CH), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 124.7 (CH), 85.6 (Cq), 56.4 (CH), 51.5 (Cq), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 421.1638 encontrado 461.1642.

**2-Benzoil-1-(5-cloro-2-nitrobenzoil)-N-ciclohexil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida. 29c**



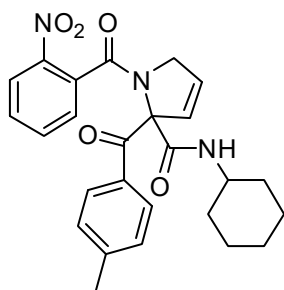
Sólido pegajoso marrón.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.12 (d, 5.8 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H) 7.93–6.83 (m, 6H), 6.30 (dt,  $J = 6.1, 2.1$  Hz, 1H), 6.10–91 (m, 1H), 4.27–3.95 (m, 2H), 3.95–3.62 (m, 1H), 2.00–0.68 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.0 (Cq), 166.8 (Cq), 165.8 (Cq), 142.4 (Cq), 141.8 (Cq), 136.7 (Cq), 133.5 (Cq), 132.8 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.1 (CH), 126.2 (CH), 85.1 (Cq), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 481.1404 encontrado 481.1411.

**2-Benzoil-1-(4-cloro-2-nitrobenzoil)-N-ciclohexil-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida 29d**

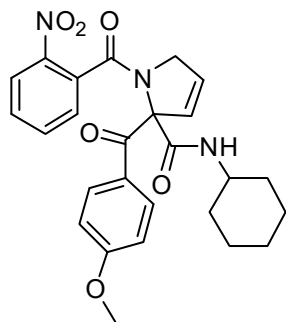


Sólido pegajoso marrón.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24–8.07 (m, 2H), 7.93–6.95 (m, 6H), 6.26 (dd,  $J = 4.1, 2.2$  Hz, 1H), 6.00 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.20–3.97 (m, 2H), 3.90–3.59 (m, 1H), 2.09–0.71 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.7 (Cq), 166.8 (Cq), 166.3 (Cq), 144.7 (Cq), 136.6 (Cq), 136.4 (Cq), 135.0 (CH), 132.7 (CH), 130.4 (Cq), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (CH), 127.2 (CH), 124.8 (CH), 85.0 (Cq), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 481.1404 encontrado 481.1411.

**N-Ciclohexil-2-(4-metilbenzoil)-1-(2-nitrobenzoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida. 29e**



Sólido pegajoso marrón.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.25 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.21–7.17 (m, 8H), 6.27 (dt,  $J = 6.2, 2.1$  Hz, 1H), 5.98 (dt,  $J = 6.4, 1.9$  Hz, 1H), 4.10 (t,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 3.90–3.66 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09–0.76 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 192.4 (Cq), 167.4 (Cq), 167.3 (Cq), 144.2 (Cq), 143.7 (Cq), 135.0 (CH), 133.5 (Cq), 132.3 (Cq), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 126.8 (CH), 124.7 (CH), 85.1 (Cq), 56.4 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 (CH), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.53 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 461.1951 encontrado 461.1958.

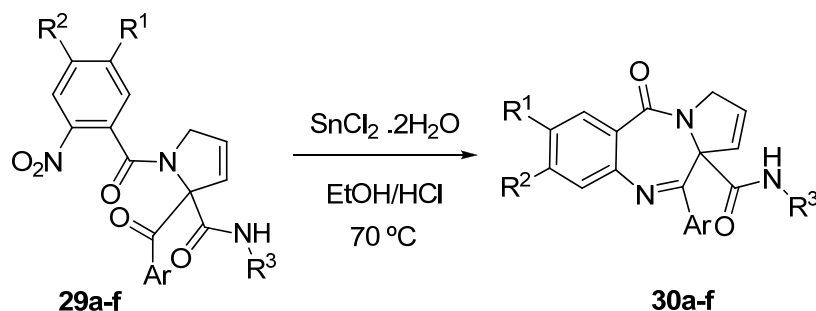
**N-Ciclohexil-2-(4-metoxibenzoil)-1-(2-nitrobenzoil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-carboxamida. 29f**

Sólido pegajoso marrón.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.22–6.69 (m, 8H), 6.25 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.95–3.62 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.07–0.68 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 190.5 (Cq), 167.5 (Cq), 163.4 (Cq), 144.2 (Cq), 135.0 (CH), 132.5 (Cq), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 129.7 (CH), 128.3 (Cq), 128.1 (CH), 126.5 (CH), 124.7 (CH), 113.6 (CH), 85.1 (Cq), 56.5 (CH<sub>2</sub>), 55.5

(CH<sub>3</sub>), 48.5 (CH), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$  [ $\text{MH}^+$ ] 477.1900 encontrado 477.1904.

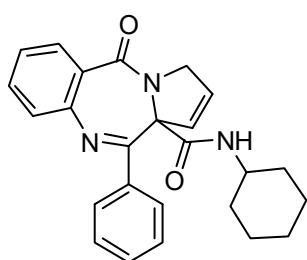


## 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas



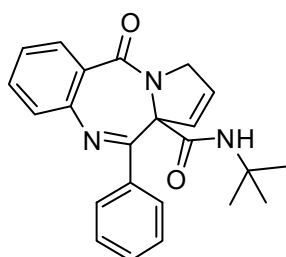
Sobre la pirrolina **29** (0,5 mmol) disuelta en etanol, se adiciona  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 1.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos, tras lo cual se deja enfriar y el etanol se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y se lava con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, dando lugar a las pirrolobenzodiazepinas **30**.

**N-Ciclohexil-5-oxo-11-fenil-5,11a-dihidro-3H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 30a**

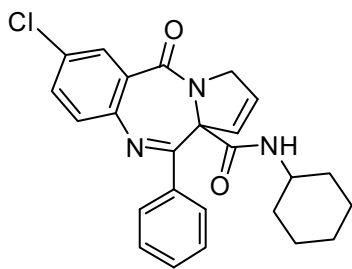


Sólido marrón. P.f. 70-72 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.04–7.18 (m, 9H), 6.01 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.73–4.51 (m, 2H), 3.41–3.18 (m, 1H), 1.79–0.28 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.4 (Cq), 166.8 (Cq), 165.4 (Cq), 145.2 (Cq), 139.2 (Cq), 132.2 (CH), 130.5 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 124.7 (Cq), 76.2 (Cq), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 399.1947 encontrado 399.1951.

**N-Terc-butil-5-oxo-11-fenil-5,11a-dihidro-3H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 30b**

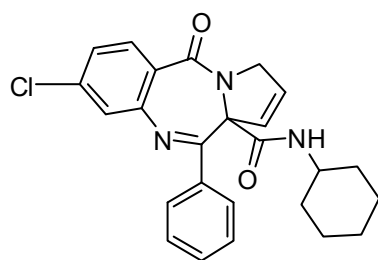


Sólido marrón. P.f. 144-146 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.03–7.16 (m, 9H), 6.01 (dt,  $J = 6.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.85 (dt,  $J = 6.3, 1.8$  Hz, 1H), 5.24 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.72–4.48 (m, 2H), 0.86 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.7 (Cq), 166.8 (Cq), 165.4 (Cq), 145.2 (Cq), 139.2 (Cq), 132.1 (CH), 130.5 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 127.0 (CH), 126.3 (CH), 124.9 (Cq), 76.4 (Cq), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (Cq), 27.9 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 373.1790 encontrado 373.1794.

**7-Cloro-*N*-ciclohexil-5-oxo-11-fenil-5,11a-dihidro-3*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 30c**

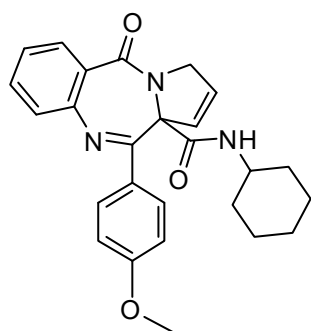
Sólido marrón. P.f. 178-180 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.00–7.21 (m, 8H), 6.01 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.61 (q,  $J = 17.5$  Hz, 2H), 3.52–3.21 (m, 1H), 1.80–0.37 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.9 (Cq), 166.5 (Cq), 164.1 (Cq), 143.8 (Cq), 138.9 (Cq), 132.2 (CH), 131.9 (Cq), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH),

126.1 (Cq), 76.2 (Cq), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 433.1557 encontrado 433.1562.

**8-Cloro-*N*-ciclohexil-5-oxo-11-fenil-5,11a-dihidro-3*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida .30d**

Sólido amarillo. P.f. 78-80 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.06–7.00 (m, 8H), 5.99 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.89–5.73 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.49 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.59 (q,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 3.47–3.03 (m, 1H), 1.72–0.32 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 170.4 (Cq), 166.5 (Cq), 164.5 (Cq), 146.1 (Cq), 138.8 (Cq), 138.0 (Cq), 131.0 (CH), 130.2 (CH), 129.5 (CH), 128.2 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.0

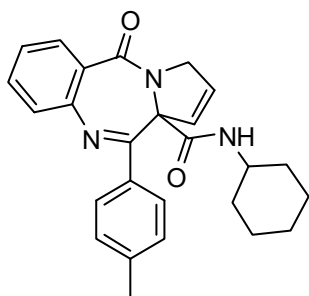
(CH), 126.5 (CH), 123.2 (Cq), 76.3 (Cq), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.6 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 433.1557 encontrado 433.1562.

***N*-Ciclohexil-5-oxo-11-*p*-tolil-5,11a-dihidro-3*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 30e**

Sólido marrón. P.f. 168-170 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02–7.07 (m, 8H), 6.00 (dt,  $J = 6.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.89 (dt,  $J = 6.2, 1.9$  Hz, 1H), 5.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.61 (qt,  $J = 17.6, 1.9$  Hz, 1H), 3.41–3.18 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.74–0.34 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.7 (Cq), 166.9 (Cq), 165.4 (Cq), 145.3 (Cq), 139.4 (Cq), 136.4 (Cq), 132.2 (CH), 130.6 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.9 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (CH), 124.7 (Cq), 76.2 (Cq), 55.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.4 (CH), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4

( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 413.2103 encontrado 413.2104.

***N*-Ciclohexil-11-(4-metoxifenil)-5-oxo-5,11a-dihidro-3*H*-benzo[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 30f**

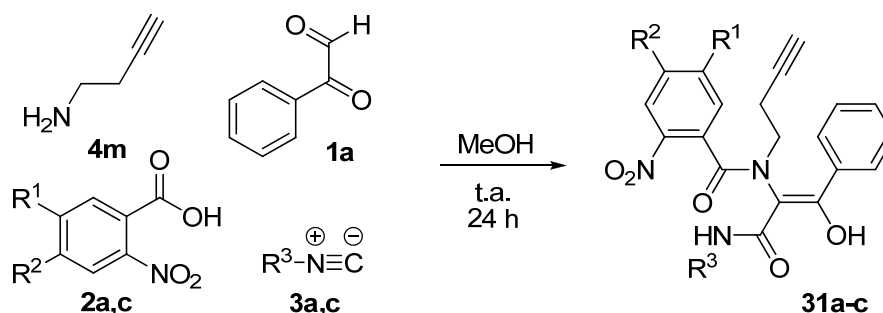


Sólido marrón. P.f. 114-115 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.02–6.78 (m, 8H), 6.07–5.98 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.74–4.47 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 168.7 (Cq), 166.8 (Cq), 165.4 (Cq), 160.5 (Cq), 145.3 (Cq), 132.2 (CH), 131.7 (Cq), 130.6 (CH), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 124.6 (Cq), 113.5 (CH), 76.4 (Cq), 55.3 (CH<sub>3</sub>), 55.2 (CH<sub>2</sub>), 48.4

(CH), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 25.14(CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [MH<sup>+</sup>] 429.2052 encontrado 429.2058.

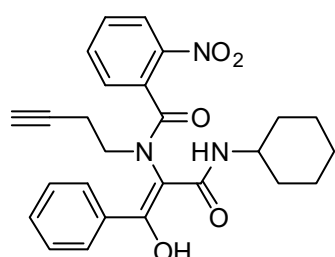
## SÍNTESIS DE PIRROLOBENZODIAZEPINAS CON INSATURACIÓN *EXO* EN EL NÚCLEO PIRRÓLICO

### 1. Síntesis de aductos Ugi derivados de la 1-amino-3-butino

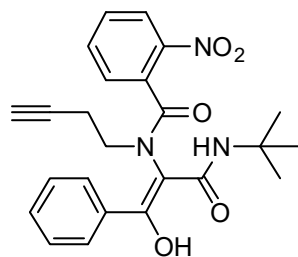


La amina **4m** (1 mmol) se añade sobre el arilglioal **1** (1 mmol) disuelto en metanol (10 ml) y se deja 15 minutos agitando. Pasado ese tiempo se añade el ácido **2** (1mmol) y el isonitrilo **3** (1 mmol), la mezcla se agita durante 24 horas. Se obtiene un precipitado que se aísla por filtración dando lugar al aducto Ugi **31**.

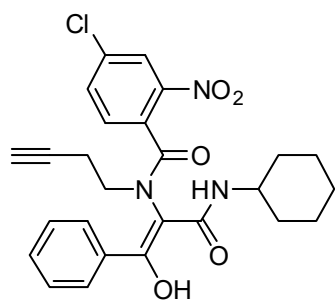
#### (E)-*N*-(But-3-inil)-*N*-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitrobenzamida. **31a**



Sólido blanco. P.f. 178-180 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.90 (s, 0.16H), 15.41 (s, 0.84H), 8.32–7.03 (m, 9H), 6.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.14H), 6.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 0.84H), 4.58–4.41 (m, 0.16H), 3.87 (m, 0.84H), 3.59 (m, 0.16H), 3.50 (m, 0.16H), 3.29–3.08 (m, 0.84H), 2.90 (m, 0.84H), 2.66 (m, 0.16H), 2.59–2.43 (m, 0.16H), 2.35–0.61 (m, 13H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 171.6 (Cq), 169.6 (Cq), 169.2 (Cq), 168.7 (Cq), 168.4 (Cq), 167.7 (Cq), 147.1 (Cq), 145.0 (Cq), 134.8 (CH), 134.4 (Cq), 133.3 (Cq), 133.3 (CH), 132.7 (Cq), 131.5 (Cq), 131.4 (CH), 130.6 (CH), 130.4 (CH), 129.2 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (Cq), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 125.3 (CH), 124.9 (CH), 107.7 (Cq), 104.6 (Cq), 81.0 (Cq), 80.0 (Cq), 70.9 (Cq), 70.6 (Cq), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 49.6 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 (CH), 49.0 (CH), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.4 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 17.6 ( $\text{CH}_2$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 461.1951 encontrado 461.1955.

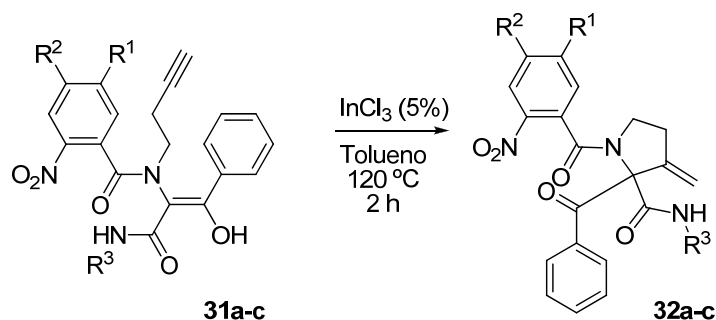
**(E)-N-(But-3-inil)-N-(3-(terc-butilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitrobenzamida. 31b**

Sólido blanco. P.f. 124-126 °C  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.93 (s, 0.18H), 15.59 (s, 0.82), 8.33–6.36 (m, 9H), 4.42 (m, 0.18H), 3.82 (m, 0.18H), 3.50 (m, 1H), 3.15 (m, 0.82H), 2.81 (m, 1H), 2.72 (m, 0.36H), 2.56 (m, 0.82), 2.39 (m, 0.82H), 2.25 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.85 (t,  $J = 2.6$  Hz, 0.82H), 1.52 (s, 7.38 H), 1.31 (s, 0.1.62H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193.0 (Cq), 192.9 (Cq), 171.8 (Cq), 170.2 (Cq), 168.8 (Cq), 144.8 (Cq), 144.8 (Cq), 134.8 (CH), 134.6 (CH), 130.6 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 129.0 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 124.6 (CH), 108.3 (Cq), 104.9 (Cq), 81.2 (Cq), 80.1 (Cq), 70.8 (Cq), 70.6 (Cq), 52.5 (Cq), 51.9 (Cq), 51.2 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH), 28.3 (CH), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 435.1794 encontrado 435.1800.

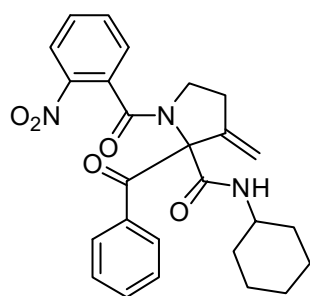
**(E)-N-(But-3-inil)-4-cloro-N-(3-(ciclohexilamino)-1-hidroxi-3-oxo-1-fenilprop-1-en-2-il)-2-nitrobenzamida. 31c**

Sólido blanco. P.f. 122-124 °C  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.93 (s, 0.18H), 15.38 (s, 0.82H), 8.34–6.80 (m, 8H), 6.74 (d,  $J = 7.7$  Hz, 0.18H), 6.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 0.82H), 4.62–4.37 (m, 0.18H), 3.85 (s, 0.82H), 3.61 (s, 0.18H), 3.49 (m, 0.18H), 3.26–3.01 (m, 0.82H), 2.99–2.77 (m, 0.82H), 2.71–0.59 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 195.0 (Cq), 192.8 (Cq), 171.6 (Cq), 169.54 (Cq), 169.0 (Cq), 168.7 (Cq), 167.8 (Cq), 166.9 (Cq), 147.4 (Cq), 145.5 (Cq), 136.5 (Cq), 136.3 (Cq), 136.3 (Cq), 134.9 (CH), 134.7 (CH), 134.3 (Cq), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 131.5 (CH), 130.9 (Cq), 130.7 (CH), 129.9 (Cq), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 107.3 (Cq), 104.5 (Cq), 80.9 (Cq), 80.0 (CH), 71.2 (Cq), 70.8 (CH), 51.1 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH), 48.9 (CH), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>), 17.4 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 495.1561 encontrado 495.1568.

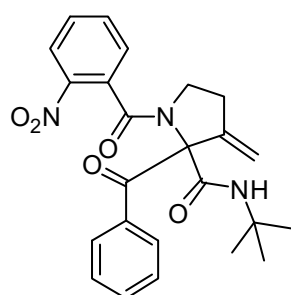
## 2. Síntesis de pirrolidinas com um doble enlace exocíclico



El enol **31** (1 mmol) se disuelve en 10 ml de tolueno y sobre él se añade de cloruro de índio (0.05 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 horas. Pasado este tiempo el disolvente se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una solución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a vacío, dando lugar a la pirrolidina **32**.

**2-Benzoil-N-ciclohexil-3-metilen-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. 32a**

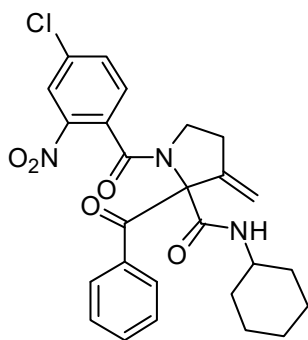
Sólido blanco. P.f. 158-160 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.34 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 8.15–7.23 (m, 8H), 7.00 (s, 1H), 5.40–5.22 (m, 2H), 3.95–3.74 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.58–3.43 (m, 1H), 3.28–3.04 (m, 1H), 3.03–2.82 (m, 1H), 2.11–0.73 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.7 (Cq), 166.7 (Cq), 166.6 (Cq), 144.9 (Cq), 144.4 (Cq), 137.3 (Cq), 134.4 (CH), 131.9 (CH), 131.8 (Cq), 130.1 (CH), 129.0 (Cq), 128.3 (CH), 128.2 (Cq), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 124.3 (CH), 111.8 ( $\text{CH}_2$ ), 78.5 (Cq), 48.8 (CH), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 461.1951 encontrado 461.1954.

**2-Benzoil-N-terc-butil-3-metilen-1-(2-nitrobenzoil)pirrolidin-2-carboxamida. 32b**

Sólido marrón. P.f. 140-142 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (s, 1H), 8.09–7.32 (m, 9H), 6.78 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.65–3.41 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.2 (Cq), 166.7 (Cq), 166.1 (Cq), 144.6 (Cq), 144.4 (Cq), 137.2 (Cq), 134.5 (CH), 131.9 (CH), 131.7 (Cq), 130.2 (CH), 128.2 (CH), 127.9 (CH), 124.4 (CH), 112.1 ( $\text{CH}_2$ ), 79.3 (Cq), 51.4 (Cq), 47.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 435.1794 encontrado 435.1799.

**2-Benzoil-1-(4-cloro-2-nitrobenzoil)-N-ciclohexil-3-metilenepirrolidin-2-carboxamida.**

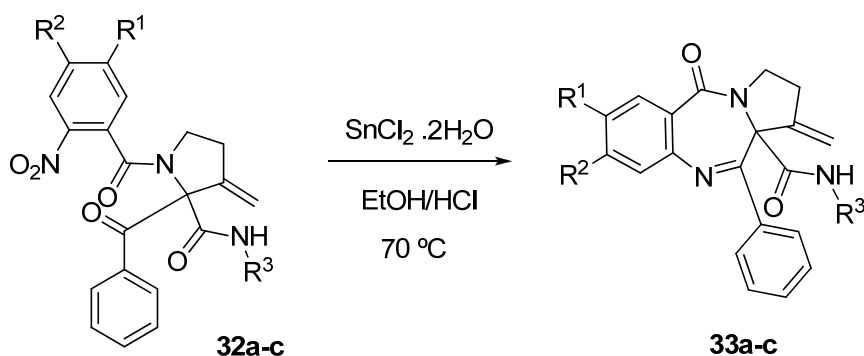
**32c**



Sólido blanco. P.f. 180-182 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 8.14–6.81 (m, 9H), 5.39–5.20 (m, 2H), 3.93–3.72 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.11 (m, Hz, 1H), 3.04–2.85 (m, 1H), 2.16–0.76 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 198.9 (Cq), 166.6 (Cq), 165.7 (Cq), 145.01(Cq), 144.9 (Cq), 137.3 (Cq), 136.0 (Cq), 134.4 (CH), 131.9 (CH), 130.2 (Cq), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 124.5 (CH), 111.6 (CH<sub>2</sub>), 78.3 (Cq), 48.8 (CH), 47.8 (CH<sub>2</sub>), 32.4

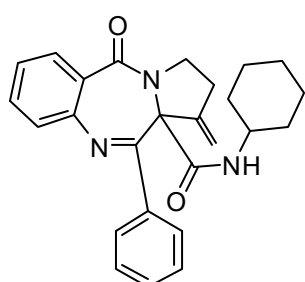
(CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.9(CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>). ). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_5$  [ $\text{MH}^+$ ] 495.1561 encontrado 495.1568.

## 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas



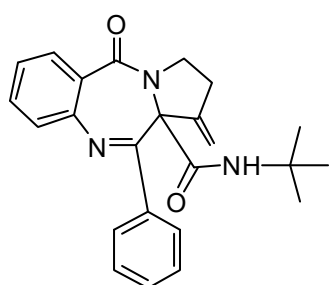
Sobre la pirrolidina **32** disuelta en 10 ml de etanol se adiciona  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 mmol) y 1.5 ml de una disolución de ácido clorhídrico 1M (1.5 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 45 minutos, tras lo cual se deja enfriar y el etanol se elimina a vacío. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una solución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío, de esta forma se obtiene la pirrolobenzodiazepina **33**.

**N-Ciclohexil-1-metilen-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 33a**



Sólido marrón. P.f. 154-156 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.23–7.12 (m, 9H), 5.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.87–3.60 (m, 1H), 3.39–3.16 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.35–2.16 (m, 1H), 1.78–0.36 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.4 (Cq), 166.3 (Cq), 166.2 (Cq), 146.5 (Cq), 145.3 (Cq), 137.8 (Cq), 132.3 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 125.1 (Cq), 114.8 (CH<sub>2</sub>), 73.1 (Cq), 48.5 (CH), 46.9 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$  [ $\text{MH}^+$ ] 413.2103 encontrado 413.2107.

**N-Terc-butil-1-metilen-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11a-carboxamida. 33b**



Sólido marrón. P.f. 118-120 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.02–7.20 (m, 9H), 5.34 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (ddd,  $J = 11.8, 10.0, 2.3$  Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $J = 11.8, 10.0, 2.3$  Hz, 1H), 2.57–2.39 (m, 1H), 2.31–2.14 (m, 1H), 0.97–0.78 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.5 (Cq), 166.0 (Cq), 146.7 (Cq), 145.5 (Cq), 138.1 (Cq), 132.1 (CH), 129.4 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (Cq), 114.1 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (Cq), 51.2 (Cq), 46.4

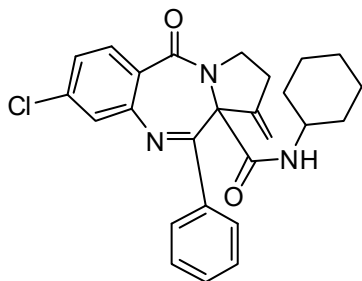


## Sección Experimental

### Capítulo 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas

(CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI): calculado 387.1947 para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] encontrado 487.1954.

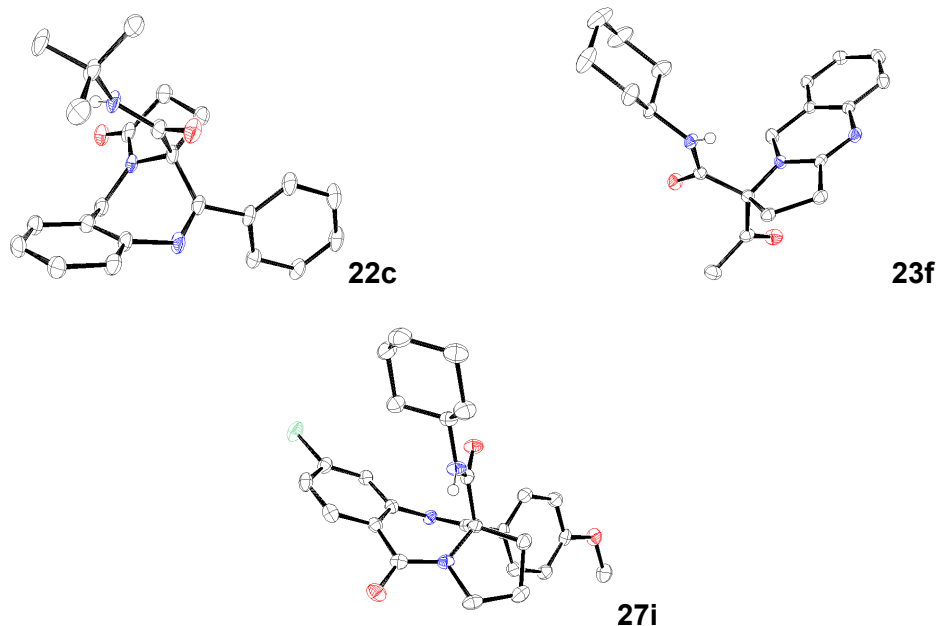
#### 8-Cloro-*N*-Ciclohexil-1-metilen-5-oxo-11-fenil-2,3,5,11a-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-11a-carboxamida 33c



Sólido blanco. P.f. 102-104 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.96–7.18 (m, 8H), 5.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.19–4.03 (m, 1H), 3.72 (dt, *J* = 19.2, 9.7 Hz, 1H), 3.42–3.22 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.2, 6.2 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 15.4, 12.2, 9.6 Hz, 1H), 1.68–0.49 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170.2 (Cq), 166.2 (Cq), 165.3 (Cq), 146.4 (Cq), 138.1 (Cq), 137.7 (Cq), 131.1 (CH), 129.3 (CH)

128.3 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.4 (CH), 123.7 (Cq), 114.6 (CH<sub>2</sub>), 73.2 (Cq), 48.5 (CH), 46.8 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 30.6 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI): calculado para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [MH<sup>+</sup>] 447.1714 encontrado 447.1720 .

## DIFRACCIÓN DE RAYOS X



Datos cristalograficos 22c, 23f y 27i

	<b>22c</b>	<b>23f</b>	<b>27i</b>
formula	C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
MW	375.46	339.43	585.33
crystal system	Monoclinic	Triclinic	Triclinic
space group	Pc	P-1	<i>P</i> -1
<i>T</i> /K	100(2)	100(2)	100(2)
<i>a</i> /Å	9.1046(8)	9.9552(5)	10.1498(15)
<i>b</i> /Å	15.0988(14)	10.5626(5)	11.4460(16)
<i>c</i> /Å	14.5408(15)	10.5690(5)	12.8648(18)
$\alpha$ /deg	90	69.563(3)	110.090(2)
$\beta$ /deg	93.271(6)	62.162(3)	102.591(2)
$\gamma$ /deg	90	69.785(3)	95.859(2)
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1995.6(3)	898.28(8)	1344.1(3)

**Sección Experimental****Capítulo 3. Síntesis de pirrolobenzodiazepinas**

---

$F(000)$	800	364	608
$Z$	4	2	2
$\lambda, \text{\AA} (\text{MoK}\alpha)$	0.71073	0.71073	0.71073
$D_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.250	1.255	1.446
$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.081	0.082	0.476
$\theta$ range/deg	1.95 – 26.37	2.11 – 26.73	1.75 – 28.22
$R_{\text{int}}$	0.1179	0.0346	0.0429
reflections measured	63009	35725	15649
unique reflections	8051	3816	6020
reflections observed	6180	3021	4173
GOF on $F^2$	1.044	1.039	0.954
$R1^a$	0.0618	0.0405	0.0466
$wR2^b$	0.1561	0.1078	0.1181
Largest $\neq$ peak & hole/ $\text{e}\text{\AA}^{-3}$	0.234 and -0.491	0.309 and -0.232	0.843 and -0.657

---

$$^a R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad ^b wR2 (\text{all data}) = \left\{ \frac{\sum [w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum [w(F_o^4)]} \right\}^{1/2}$$

El cristal del compuesto **22c** se obtiene por difusión lenta de una disolución del compuesto en metanol en éter dietílico. El cristal del compuesto **23f** se obtiene por lenta evaporación de una disolución del compuesto en éter isopropílico-diclorometano. El cristal del compuesto **27i** se obtiene por lenta evaporación del compuesto disuelto en cloroformo.



## **SECCIÓN EXPERIMENTAL**

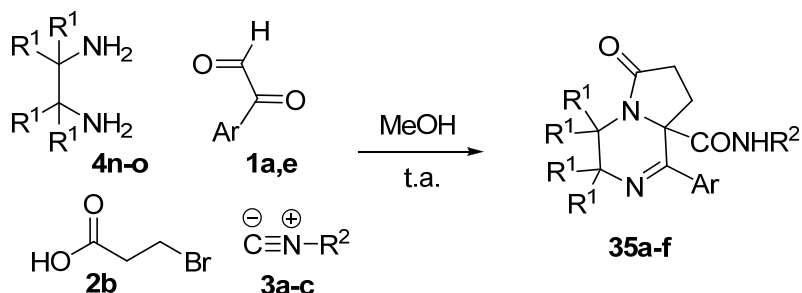
---

### **SÍNTESIS DE PIRROLOPIPERAZINAS**



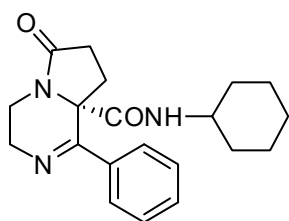
**SECCIÓN EXPERIMENTAL**

**Capítulo 4. Síntesis de pirrolopirazinas**



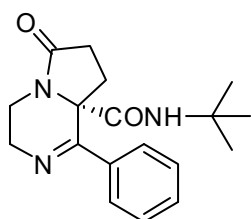
Se disuelven en 10 ml de metanol el glicoxal **1** (1 mmol) y la diamina **4** (1 mmol), se agitan durante 15 min, transcurrido este tiempo se adiciona el ácido 3-bromopropionico **2b** y el isonitrilo **3** (1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Pasado este tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se disuelve en 20 ml de diclorometano y la disolución se extrae con una disolución acuosa básica. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra a vacío. Se obtiene la pirrolopirazina **35**. Estas se purifican por recristalización (isopropanol/éter isopropílico) o por cromatografía en columna con Hexano-Acetato de Etilo.

**N-Ciclohexil-6-oxo-1-fenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 35a**

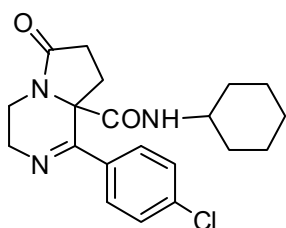


Sólido blanco. P.f. 158-160 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.70–7.66 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 3H), 6.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.99–3.72 (m, 4H), 3.23–3.13 (m, 1H), 2.86–2.67 (m, 2H), 2.27–2.19 (m, 1H), 1.94–0.93 (m, 11H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.3 (Cq), 168.1 (Cq), 166.5 (Cq), 135.8 (Cq), 130.4 (CH), 128.4 (CH), 127.6 (CH), 66.6 (Cq), 49.4 (CH), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O 2340.2020, encontrado 340.2022.

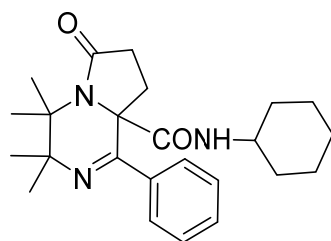
**N-(tert-Butil)-6-oxo-1-fenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo-[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 35b**



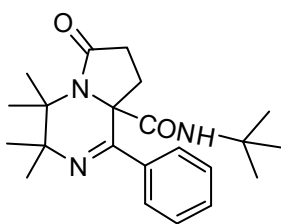
Sólido marrón. P.f. 106-108 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75–7.63 (m, 2H), 7.43–7.31 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.10–3.94 (m, 2H), 3.91–3.80 (m, 1H), 3.26–3.12 (m, 1H), 2.91–2.70 (m, 2H), 2.35–2.11 (m, 1H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.28 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.3 (Cq), 168.1 (Cq), 166.2 (Cq), 135.6 (Cq), 130.5 (CH), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 67.2 (Cq), 52.5 (Cq), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O 2314.1863, encontrado 314.1866.

**1-(4-Clorofenil)-N-ciclohexil-6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 35c**

Sólido blanco. P.f. 188-190 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.06–3.67 (m, 4H), 3.33–3.11 (m, 1H), 2.95–2.65 (m, 2H), 2.42–2.18 (m, 1H), 2.10–0.81 (m, 11H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.4 (Cq), 167.9 (Cq), 165.8 (Cq), 136.7 (Cq), 134.2 (Cq), 129.1 (CH), 128.6 (CH), 66.6 (Cq), 49.4 (CH), 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$  374.1630, encontrado 374.1632.

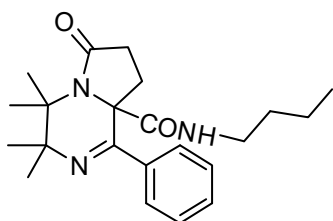
**N-Ciclohexil-3,3,4,4-tetrametil-6-oxo-1-fenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 35d**

Sólido naranja. P.f. 181-182 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90–7.79 (m, 2H), 7.40–7.38 (m, 3H), 5.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.89–3.57 (m, 1H), 2.65 (ddd,  $J = 16.5, 12.3, 8.4$  Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J = 12.7, 8.4$  Hz, 1H), 2.24 (dd,  $J = 16.5, 9.3$  Hz, 1H), 2.01 (td,  $J = 12.3, 9.3$  Hz, 1H), 1.86–1.77 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.63–1.02 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.1 (Cq), 170.7 (Cq), 137.9 (Cq), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 128.4 (CH), 67.9 (Cq), 61.9 (Cq), 59.9 (Cq), 48.7 (CH), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 27.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 23.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$  396.2646, encontrado 396.2658.

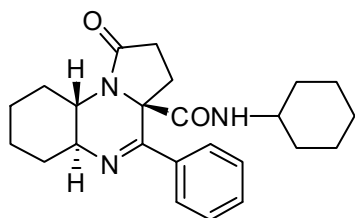
**N-(tert-Butil)-3,3,4,4-tetrametil-6-oxo-1-fenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 35e**

Sólido naranja claro. P.f. 148–150 °C;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.88–7.85 (m, 2H), 7.42–7.40 (m, 3H), 5.78 (s, 1H), 2.72–2.59 (m, 1H), 2.49 (dd,  $J = 12.5, 8.4$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 16.5, 9.5$  Hz, 1H), 2.09–1.98 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.8 (Cq), 170.5 (Cq), 138.1 (Cq), 129.8 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 61.9 (Cq), 59.8 (Cq), 51.8 (Cq), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 27.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado por  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  370.2489, encontrado 370.2499.

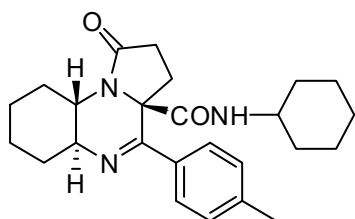


***N*-Butil-3,3,4,4-tetrametil-6-oxo-1-fenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 35f**

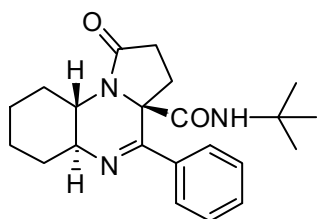
Sólido naranja. P.f. 149–150 °C;  $^1\text{H}$  RMN(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.93–7.81 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 3H), 6.28 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.55–3.04 (m, 2H), 2.66 (ddd,  $J = 16.6, 12.7, 8.4$  Hz, 1H), 2.46 (dd,  $J = 12.7, 8.7$  Hz, 1H), 2.22 (dd,  $J = 16.6, 9.9$  Hz, 1H), 2.07–1.90 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45–1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.31–1.22 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 176.2 (Cq), 171.8 (Cq), 165.6 (Cq), 138.0 (Cq), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 67.9 (Cq), 61.8 (Cq), 60.0 (Cq), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_3$ ), 23.5 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 20.1 ( $\text{CH}_2$ ), 13.6 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  370.2489, calculado 370.2498.

**(3aR,5aS,9aS)-*N*-Ciclohexil-1-oxo-4-fenil-1,2,3,3a,5a,6,7,8,9,9a-decahidropirrolo[1,2-a]quinoxalina-3a-carboxamida. 36a**

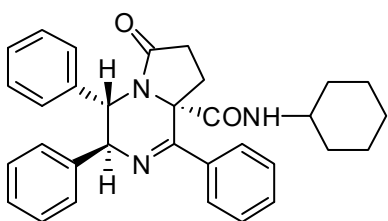
Sólido marrón. P.f. 158–160 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +148.9$  ( $c = 1.41$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.44–7.34 (m, 3H), 5.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.90–3.81 (m, 1H), 3.41 (ddd,  $J = 12.2, 9.8, 3.7$  Hz, 1H), 3.14 (ddd,  $J = 13.0, 9.8, 3.6$  Hz, 1H), 2.92–2.64 (m, 4H), 2.46–2.23 (m, 4H), 1.94–0.93 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.7 (Cq), 168.5 (Cq), 163.5 (Cq), 136.0 (Cq), 130.6 (CH), 128.5 (CH), 127.9 (CH), 70.3 (Cq), 63.1 (CH), 57.3 (CH), 49.1 (CH), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  394.2489, encontrado 394.2492.

**(3aR,5aS,9aS)-*N*-Ciclohexil-1-oxo-4-(*p*-tolil)-1,2,3,3a,5a,6,7,8,9,9a-decahidropirrolo[1,2-a]quinoxalin-3a-carboxamida. 36b**

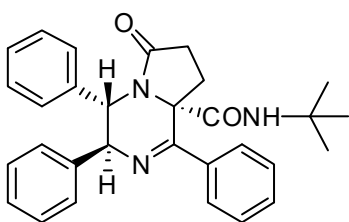
Sólido amarillo. P.f. 69–71 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +123.6$  ( $c = 1.11$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.87–3.77 (m, 1H), 3.36 (ddd,  $J = 12.7, 9.9, 3.7$  Hz, 1H), 3.09 (ddd,  $J = 13.0, 9.9, 3.5$  Hz, 1H), 2.89–2.60 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.43–2.18 (m, 4H), 1.92–0.87 (m, 14H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.6 (Cq), 168.6 (Cq), 163.1 (Cq), 140.7 (Cq), 132.9 (Cq), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 70.2 (Cq), 63.0 (CH), 57.2 (CH), 49.0 (CH), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$  408.2646, encontrado 408.2648.

**(3aR,5aS,9aS)-N-(tert-Butil)-4-fenil-1,2,3,3a,5a,6,7,8,9,9a-decahidropirrolo[1,2-a] quinoxalin-3a-carboxamida. 36c**

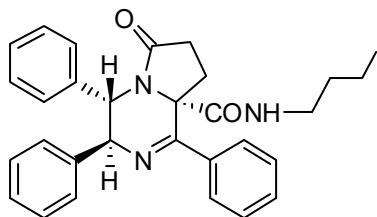
Sólido amarillo pegajoso.  $[\alpha]_D^{25} = +161.4$  ( $c = 0.95$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69–7.65 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 3.39 (ddd,  $J = 12.6, 9.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.14 (ddd,  $J = 12.7, 9.5, 3.4$  Hz, 1H), 2.87–2.63 (m, 3H), 2.45–2.20 (m, 3H), 1.94–1.78 (m, 3H), 1.52–1.17 (m, 3H), 1.27 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.7 (Cq), 168.6 (Cq), 163.6 (Cq), 135.8 (Cq), 130.5 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (CH), 71.0 (Cq), 63.2 (CH), 57.3 (CH), 52.5 (Cq), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$  368.2333, encontrado 368.2345.

**(3S,4S,8aS)-N-Ciclohexil-6-oxo-1,3,4-trifenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 36d**

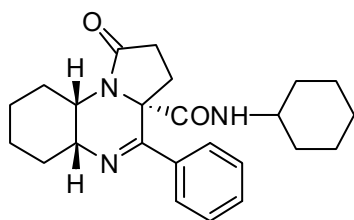
Sólido Amarillo. P.f. 60–62°C;  $[\alpha]_D^{25} = -95.4$  ( $c = 0.49$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$ RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.85–7.81 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.27–7.21 (m, 8H), 7.11–7.07 (m, 2H), 5.74 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.82–3.70 (m, 1H), 2.98–2.70 (m, 2H), 2.38–2.19 (m, 2H), 1.92–0.82 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.3 (Cq), 171.6 (Cq), 169.5 (Cq), 140.1 (Cq), 138.3 (Cq), 136.5 (Cq), 130.5 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 67.3 (Cq), 65.7 (CH), 59.7 (CH), 49.2 (CH), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 25.2 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$  492.2646, encontrado 492.2653.

**(3S,4S,8aS)-N-(tert-Butil)-6-oxo-1,3,4-trifenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-8a-carboxamida. 36e**

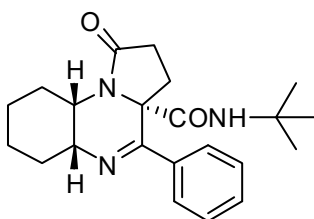
Sólido rojo. P.f. 56–58 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -105.4$  ( $c = 0.57$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$ RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87–7.83 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 3H), 7.33–7.23 (m, 8H), 7.14–7.10 (m, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.02 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 2.92–2.64 (m, 2H), 2.40–2.18 (m, 2H), 1.23 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 175.5 (Cq), 171.4 (Cq), 169.4 (Cq), 140.0 (Cq), 138.5 (Cq), 136.6 (Cq), 130.5 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 67.8 (Cq), 65.1 (CH), 59.2 (CH), 52.1 (Cq), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ); HRMS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$  466.2489, encontrado 466.2496.

**(3S,4S,8aS)-N-Butil-6-oxo-1,3,4-trifenil-3,4,6,7,8,8ahexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-8a-carboxamida.36f**

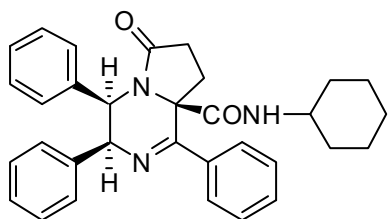
Sólido amarillo. P.f. 141–143 °C;  $[\alpha]_D^{25} = -51.4$  (c = 0.44, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.90–7.78 (m, 2H), 7.50–7.38 (m, 3H), 7.36–7.22 (m, 8H), 7.18–7.05 (m, 2H), 5.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.14 (td, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.98–2.78 (m, 3H), 2.30–2.20 (m, 2H), 1.36–1.04 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.1 (Cq), 170.1 (Cq), 140.0 (Cq), 138.3 (Cq), 136.1 (Cq), 130.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 66.7 (Cq), 64.5 (CH), 58.5 (CH), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 32.1 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 20.0 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) m/z [M+ H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 466.2489, encontrado 466.2504.

**(3aR\*,5aS\*,9aR\*)-N-Ciclohexil-1-oxo-4-fenil-1,2,3,3a,5a,6,7,8,9,9a-decahidropirrolo[1,2-a] quinoxalina-3a-carboxamida 36g**

Sólido amarillo pálido. P.f. 156–158 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.47–7.38 (m, 3H), 5.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43–4.25 (m, 1H), 3.72–3.39 (m, 2H), 3.00–2.77 (m, 2H), 2.48–2.31 (m, 3H), 1.88–0.81 (m, 17H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.8 (Cq), 169.2 (Cq), 163.9 (Cq), 138.3 (Cq), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 66.3 (Cq), 56.6 (CH), 48.6 (CH), 46.7 (CH), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NaN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 416.2308, encontrado 416.2312.

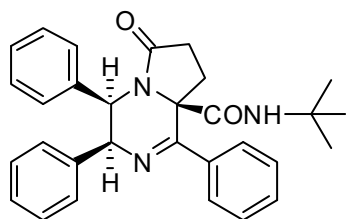
**(3aR\*,5aS\*,9aR\*)-N-(Terc-butil)-1-oxo-4-fenil-1,2,3,3a,5a,6,7,8,9,9a-decahidropirrolo[1,2-a] quinoxalin-3a-carboxamida. 36h**

Sólido blanco. P.f. 102–104 °C; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.76–7.73 (m, 2H), 7.46–7.40 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.38–4.30 (m, 1H), 3.72–3.68 (m, 1H), 2.97–2.81 (m, 2H), 2.46–2.23 (m, 3H), 1.88–0.96 (m, 7H), 1.12 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174.6 (Cq), 168.9 (Cq), 163.7 (Cq), 137.8 (Cq), 130.1 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 66.7 (Cq), 56.5 (CH), 51.5 (Cq), 46.5 (CH), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) m/z [M+ Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NaN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 390.2152, encontrado 390.2156.

**(3R\*,4S\*,8aS\*)-N-Ciclohexil-6-oxo-1,3,4-trifenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-8a-carboxamida. 36i**

Sólido naranja. P.f. 144–145 °C; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.94–7.91 (m, 2H), 7.78–7.75 (m, 2H), 7.45–7.12 (m, 11H), 6.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.9, 7.8 Hz, 1H), 3.09–2.93 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 16.5, 8.8 Hz, 1H), 2.28 (td, *J* = 11.9, 8.8 Hz, 1H), 1.37–0.76 (m, 8H),

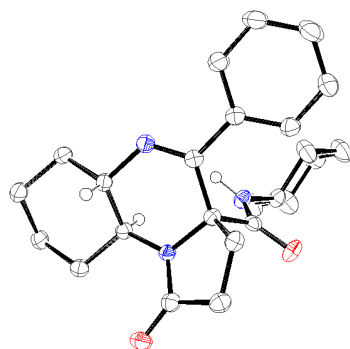
0.21–0.07 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.2 (Cq), 167.2 (Cq), 163.5 (Cq), 140.0 (Cq), 137.1 (Cq), 135.1 (Cq), 130.5 (CH), 130.4 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.4 (CH), 67.2 (Cq), 61.3 (CH), 52.4 (CH), 48.5 (CH), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 492.2646, encontrado 492.2655.

**(3R\*,4S\*,8aS\*)-N-(Ter-cbutil)-6-oxo-1,3,4-trifenil-3,4,6,7,8,8a-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazina-8a-carboxamida. 36j**

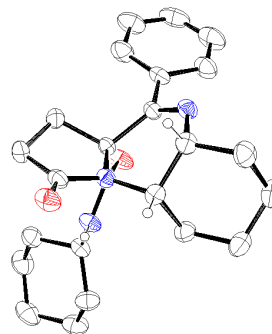
Sólido amarillo pálido. P.f. 194–195 °C; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.96–7.93 (m, 2H), 7.80–7.77 (m, 2H), 7.46–7.12 (m, 11H), 6.30 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H, NH), 3.39 (dd, *J* = 11.9, 8.0 Hz, 1H), 3.11 (ddd, *J* = 16.5, 11.9, 8.0 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 16.5, 9.0 Hz, 1H), 2.24 (td, *J* = 11.9, 9.0 Hz, 1H), 0.60 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.4 (Cq), 167.3 (Cq), 163.5 (Cq), 140.1 (Cq), 136.9 (Cq), 135.2 (Cq), 130.5 (CH), 128.9 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 127.8 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 67.4 (Cq), 61.3 (CH), 52.2 (CH), 51.0 (Cq), 34.3 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>3</sub>); HRMS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 466.2489, encontrado 466.2498.

**DIFRACCIÓN DE RAYOS X**



**36a**



**36g**

**Datos cristalográficos 36a y 36g**

	<b>36a</b>	<b>36g</b>
formula	C <sub>25</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
MW	443.58	393.52
crystal system	Triclinic	Monoclinic
space group	<i>P</i> -1	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
<i>T</i> /K	173(2)	300(2)
<i>a</i> /Å	9.451(5)	14.2557(2)
<i>b</i> /Å	11.197(6)	15.2479(2)
<i>c</i> /Å	12.352(6)	19.7955(3)
$\alpha$ /deg	77.888(9)	90
$\beta$ /deg	69.926(9)	98.2540(10)
$\gamma$ /deg	72.993(9)	90
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1165.3(10)	4258.36(10)
<i>F</i> (000)	480	1696.0
<i>Z</i>	2	8
$\lambda$ , Å (MoK $\alpha$ )	0.71073	1.54178
<i>D</i> <sub>calc</sub> /g cm <sup>-3</sup>	1.264	1.228

**Sección Experimental****Capítulo 4. Síntesis de pirroloperazinas**

---

$\mu/\text{mm}^{-1}$	0.086	0.621
$\theta$ range/deg	1.77-25.00	3.673-72.373
$R_{\text{int}}$	0.0817	0.0473
reflections measured	10821	69988
unique reflections	4098	8326
reflections observed	2478	6788
GOF on $F^2$	0.840	1.032
$R1^a$	0.0502	0.0465
$wR2^b$	0.0923	0.1282

---

$$^a R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad ^b wR2 \text{ (all data)} = \left\{ \frac{\sum [w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum [w(F_o^4)]} \right\}^{1/2}$$

El cristal del compuesto **36a** se obtiene por lenta evaporación del compuesto disuelto en metanol, El cristal del compuesto **36g** se obtiene por lenta evaporación del compuesto disuelto en cloroformo.

