

126
204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 1-ALQUIL-6-CIANOMETIL
PIRROLO(1,2-a)PIRAZINAS COMO
POTENCIALES AGENTES
ANTIULCERANTES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

LETICIA CONCEPCION SANDOVAL MINERO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	No. Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. GENERALIDADES	
1. ANTECEDENTES	5
2. DATOS BIOLÓGICOS	16
3. MÉTODOS DE SÍNTESIS	20
III. DISCUSION Y RESULTADOS	32
IV. PARTE EXPERIMENTAL	58
V. CONCLUSIONES	83
VI. BIBLIOGRAFIA	85

I. INTRODUCCION

Las úlceras duodenales y gástricas, colectivamente conocidas como úlceras pépticas, constituyen un estado patológico muy común entre la población occidental. De hecho la ulceración péptica es la enfermedad del tracto gastrointestinal con más alto índice de frecuencia y se estima que aproximadamente entre el 10 y 20 % de la población adulta la padece en algún momento de su vida.

Las úlceras duodenales y gástricas son erosiones localizadas en la membrana mucosa del duodeno y del estómago, respectivamente, las cuales dejan expuestas las capas inferiores de las membranas a la acción de las secreciones ácidas del estómago y de la pepsina, causando dolor e indisposición del paciente; estas erosiones causan en algunos casos la muerte ¹.

Aunque la causa de la úlcera péptica aguda no está del todo entendida, durante muchos años el principal tratamiento médico para controlarla ha sido empírico y se ha basado en que el mecanismo de alivio sintomático y cicatrización de la úlcera es por neutralización o inhibición de la secreción de jugo gástrico ².

Actualmente podemos agrupar los medicamentos antiúlcera en cuatro tipos principales:

- 1) antiácidos, que combinan hidróxido de aluminio y magnesio, y cuya función sólo es de neutralización;

- 2) antagonistas de las moléculas mediadoras de la secreción (histamina, muscarina y gastrina);

3) sustancias citoprotectoras que estimulan la producción del moco gástrico, promoviendo una barrera entre la mucosa gástrica y el ácido; y

4) inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATPasa gástrica, la cual está involucrada en el paso final del mecanismo de secreción en las células parietales del estómago.

En el presente trabajo se ha desarrollado una nueva síntesis de 1-alkil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazinas para ser evaluadas como posibles inhibidores de la H^+/K^+ ATPasa gástrica. Estas sustancias se han diseñado por analogía a compuestos activos preparados anteriormente 3.4.5.6.

El objetivo principal de esta investigación fue la obtención del 1-fenoximetil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina (48), para el cual se habían intentado otros métodos de síntesis con resultados negativos.

En los compuestos (49), (50) y (51) se propuso cambiar el sustituyente de la posición C-1 de la pirrolopirazina por cadenas alifáticas, con el objeto de observar el efecto que tiene un aumento en su carácter lipófilico sobre la actividad biológica.

II. GENERALIDADES

II. 1 ANTECEDENTES

El término de úlcera péptica se ha aplicado comúnmente a las lesiones de alguna porción del tracto gastrointestinal producidas, entre otros factores, por los efectos corrosivos del ácido gástrico, la pepsina, la bilis y agentes infecciosos ^{3, 4}.

La etiología más simple puede entenderse por la pérdida de la habilidad de protección de la mucosa contra el ácido gástrico y/o la excesiva secreción del mismo ⁷.

El ácido clorhídrico es secretado a partir de las células parietales por un proceso de fosforilación oxidativa. Dichas células, localizadas en las glándulas mucosas del cuerpo y del fondo del estómago, secretan el ácido por medio de la bomba catiónica que involucra la enzima hidrógeno-potasio adenosintrifosfatasa (H^+/K^+ ATPasa), en respuesta a por lo menos tres diferentes estímulos biológicos interrelacionados:

a) acetilcolina de las neuronas colinérgicas, que se libera por reflejos largos (postganglionares), o reflejos cortos por distensión gástrica, ambos de origen nervioso;

b) gastrina, hormona polipeptídica producida por las células G del antro gástrico, que responde también a vías nerviosas largas (centrales) o cortas (locales) por distensión gástrica; y

c) histamina, potente estimulador de la secreción del ácido clorhídrico en los mamíferos, la cual incide directamente sobre el AMP cíclico de la célula parietal ^{2, 7, 8}.

Dado que el proceso involucra una continua interrelación entre estímulos nerviosos y hormonales, es útil conocer la fisiología de la secreción gástrica, aún cuando su medición tenga poco valor diagnóstico o pronóstico en situaciones patológicas. Dicho control fisiológico consta de tres fases:

a) fase céfálica, en la cual las vías vagales aferentes, activadas por pensamiento, olfato, gusto y sabor de los alimentos, estimulan a las células parietales de manera directa por medio de la liberación de acetilcolina, y de manera indirecta por estimulación de las células G para que liberen gastrina;

b) fase gástrica, en la cual la distensión del estómago produce estimulación directa (neural) e indirecta (hormonal) de la secreción del ácido por medio de reflejos vagovagales. En esta fase, el contacto del epitelio con el producto de la digestión proteínica produce además, estimulación directa e indirecta de las células parietales; y

c) fase intestinal, en la cual la liberación de la gastrina duodenal, lo mismo que de otras hormonas intestinales (secretina, enteroglucagon, colecistocinina, pancreocimina, etc.), estimulan la secreción gástrica 2. 9.

DIFERENTES ALTERNATIVAS PARA COMBATIR LA ULCERA GASTRICA.

El tratamiento para controlar la úlcera péptica ha sido empírico y se ha basado en la suposición de que el mecanismo de alivio sintomático y cicatrización de la úlcera es por neutralización o inhibición de la producción del jugo gástrico ácido ².

Una alternativa de alivio del dolor consiste en la neutralización continuada de los jugos gástricos mediante la administración de antiácidos, entre los que se encuentran el trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio y carbonato de calcio. Todas, sin embargo, tomadas en cantidades suficientes pueden causar efectos colaterales indeseables. Para una neutralización real se requieren grandes cantidades de antiácido; se ha calculado, por ejemplo, que se necesitarían 60 g de bicarbonato de sodio diariamente para mantener en 4 el nivel de pH del estómago en pacientes con ulceración gástrica ¹.

Otra manera de bloquear parcialmente la secreción del ácido es utilizando antagonistas de uno de los tres (o más) mediadores de la secreción gástrica: histamina, acetilcolina y gastrina ¹⁰.

La mediación de la secreción ácida se efectúa mediante la acción de dichas biomoléculas sobre sitios específicos localizados en la membrana celular, conocidos como receptores. Los receptores específicos para la célula parietal están constituidos, en su mayor

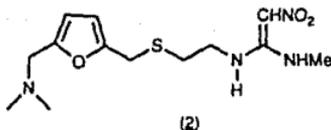
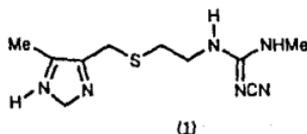
parte, por los receptores H-2 de histamina, los M-1 de acetilcolina o muscarínicos y los receptores G de gastrina.

Los receptores H-2 son estimulados por la histamina, provocando la activación de la adenil-ciclase, la cual, a su vez, actúa sobre el AMP cíclico. El AMP proteínquinasa cíclico estimula la proteínquinasa, también activada por el fósforo de ciertas proteínas y, finalmente, la proteínquinasa activa la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, la cual, actuando como bomba de protones, provoca la salida de iones hidrógeno y la entrada de iones potasio a la célula. Simultáneamente, el cloruro estimulado también a nivel de la membrana celular por la proteínquinasa se une a los iones hidrógeno liberados para formar el ácido clorhídrico ¹¹.

La mediación de la secreción gástrica de la acetilcolina consiste en estimular los receptores muscarínicos a nivel de la membrana, lo cual permite el paso del calcio al interior de la célula. El calcio, uniéndose a una proteína, constituye la calmodulina, que a su vez estimula a la bomba de protones para la producción de iones hidrógeno. Mediante un mecanismo semejante, los receptores de gastrina de la célula parietal son estimulados por ésta, favoreciendo también la entrada de calcio que estimula, finalmente, la bomba de protones.

Los inhibidores de los receptores H-2 de la histamina, tales como la Cimetidina (1) y la Ranitidina (2), resultan un tratamiento efectivo contra la úlcera péptica, debido a que la ruta histaminérgica constituye el estímulo dominante en la secreción gástrica. No obstante, el empleo de Cimetidina ha mostrado efectos

secundarios reversibles, como granulocitopenia, elevaciones de creatinina y aminotransferasas en el suero. En los ancianos se han reportado confusión reversible y coma cuando su administración se ha prolongado mucho 2, 12.

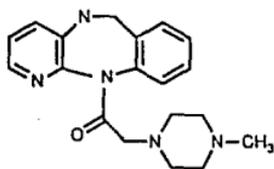


Una complicación frecuente en pacientes tratados con esta clase de bloqueadores es que presentan recurrencia de la ulceración, cicatrización incompleta y, en algunos casos, falla la inhibición de la secreción durante la terapia.

Para la acetilcolina hay diferentes receptores que desencadenan diversos efectos; no obstante parece ser que los receptores que son activados por la muscarina son los que estimulan la actividad secretora del estómago, así como de los intestinos y del páncreas. Los agentes anticolinérgicos actúan inhibiendo los efectos de la acetilcolina sobre receptores muscarínicos. Su uso en el tratamiento de la ulceración péptica es

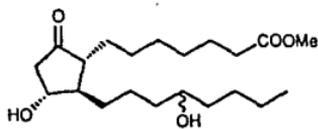
limitado ya que las dosis requeridas para disminuir la secreción gástrica también bloquean la acción de la acetilcolina sobre otros sitios receptores, causando efectos colaterales como boca seca, visión borrosa, arritmias cardíacas y retención urinaria.

Se han encontrado evidencias de la existencia de dos clases de receptores muscarínicos en las células parietales (M-1 y M-2). Uno de los agentes anticolinérgicos bajo estudio es la Pirenzepina (3). Esta constituye un antagonista selectivo al receptor M-1 y muestra gran especificidad en la inhibición de la secreción gástrica, con menores efectos indeseables que otros agentes anticolinérgicos. En general, este tipo de compuestos disminuyen la secreción gástrica, pero no son tan efectivos como los antagonistas del receptor H-2 de la histamina. Sin embargo, la Pirenzepina puede tener efectos citoprotectores mayores que los antagonistas de la histamina ya que, al igual que las Prostaglandinas, previene las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por etanol, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y taurocolato. La Cimetidina sólo previene las inducidas por etanol 1,3,4,9 .

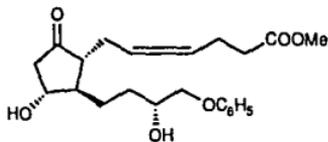


(3)

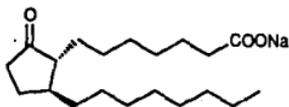
Se ha introducido, aunque no correctamente, el término de citoprotección, que se refiere específicamente a la protección de la mucosa gástrica realizada por las prostaglandinas tipo E (PGE), a dosis menores que las requeridas para inhibir la secreción del ácido. Terapéuticamente se han indicado las PGE para prevenir daños en la mucosa gastroduodenal causados por dieta o estilos de vida (alcohol, cigarro, stress). Está demostrado que las PGE fomentan el ritmo de cicatrización de las úlceras gástricas; sin embargo, su efecto indeseable es que provocan diarrea y dolor abdominal durante su administración. Entre muchos agentes terapéuticos de este tipo pueden mencionarse al Misoprostol (4), el Enprostil (5) y el Rosaprostol (6) 2,3,4.



(4)

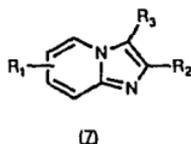


(5)



(6)

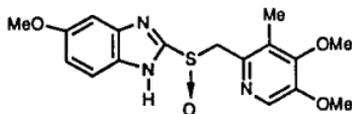
Aunque las úlceras pépticas son el resultado del desequilibrio entre agentes agresivos (ácido y pepsina) y las fuerzas de resistencia (bicarbonato, moco, flujo sanguíneo, bombas iónicas, etc.), sólo el 30% de los pacientes con úlcera se han identificado como hipersecretores. Por esta razón se han hecho estudios con ciertas imidazo[1,2-a]piridinas (Z) ¹³, cuya acción es estimular la producción del moco gástrico (glicoproteínas poliméricas largas) para promover una barrera entre la mucosa gástrica y el ácido, presentando a la vez actividad antisecretora. Esta sustancia también inhibe la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, la cual finalmente produce la secreción gástrica (ver adelante).



Otra alternativa en el tratamiento de la úlcera consiste en la inhibición farmacológica de la bomba catiónica gástrica, que al ser el estado final del mecanismo de secreción del ácido en las células parietales, ha mostrado excelentes resultados.

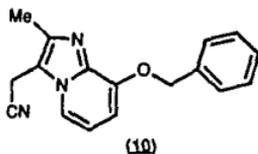
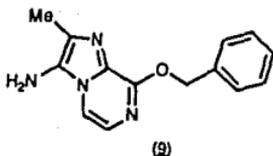
Un factor distintivo de los inhibidores de la H⁺/K⁺ ATPasa es que bloquean la secreción ácida independientemente del estímulo que la active (histaminérgico, gastrinérgico o vagal) y que son marcadamente selectivos a nivel tisular.

El Omeprazol (8), el primer antiulcerante inhibidor de esta enzima que fue introducido a la práctica clínica, resulta un medicamento muy efectivo contra las úlceras duodenales. Este compuesto no es el inhibidor activo de la enzima, sino que sufre una modificación química en el medio ácido de las túbulo vesículas de las células parietales, y el producto reacciona con los grupos sulfhidrilos de la H⁺/K⁺ ATPasa ¹², con lo cual queda bloqueada. Al igual que otros bencimidazoles, se acumula selectivamente en las células parietales, alquila la ATPasa bajo condiciones ácidas y, por lo tanto, actúa como potente inhibidor de la secreción; sin embargo se ha encontrado que este compuesto muestra efectos colaterales tóxicos.



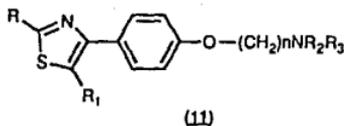
(8)

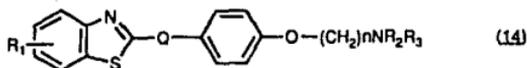
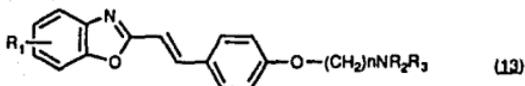
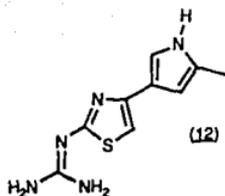
Dos agentes inhibidores de la enzima antes mencionada, el SCH 32651 (9) y el SCH 28080 (10)¹⁴, presentan actividad antisecretora al reaccionar competitivamente con el potasio de la H⁺/K⁺ ATPasa y muestran reversibilidad al permitir la inhibición de la secreción sin abolirla.



La selectividad de estos antisecretores se debe a que la enzima está presente únicamente en las células parietales y a que el pH de los canaliculos secretores (aproximadamente 1) favorece la acumulación de las bases débiles.

Otro tipo de compuestos ya reportados consisten en una serie de tiazoles sustituidos (11), guanidinothiazoles (12), benzoxazoles (13) y benzotiazoles (14), que muestran potencia antisecretora comparable con la Ranitidina (2), y que actúan también por inhibición enzimática ¹⁰.



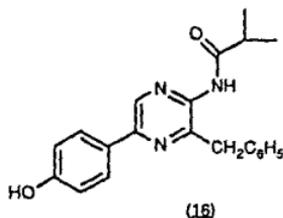
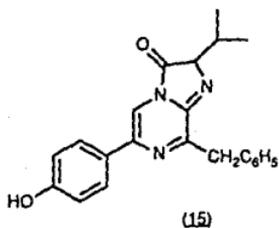


En la última década se han introducido gran número de nuevos fármacos en la terapia contra la úlcera péptica; sin embargo, su efectividad no es la misma en todos los pacientes, permaneciendo algunos totalmente refractarios al tratamiento y otros mostrando reincidencia, por lo que continúa siendo un reto la búsqueda de nuevos y mejores agentes terapéuticos en esta área.

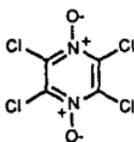
II. 2 DATOS BIOLÓGICOS

Hasta el momento se ha publicado poco acerca de la actividad biológica del sistema pirrolo[1,2-a]pirazina. Podría decirse que su estudio fue iniciado a partir de derivados pirazínicos, los cuales se han aislado abundantemente de aceites esenciales vegetales (papa, café, cacahuates, nueces, etc), de extractos animales (saborizantes de carne asada, diferentes tipos de quesos) y de muchas otras fuentes como bebidas alcohólicas y el cigarro. Al parecer, cualquier producto comestible conteniendo carbohidratos y aminoácidos produce alquilpirazinas durante su proceso de cocimiento.

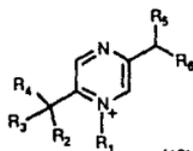
Algunos derivados pirazínicos (15) y (16) se han encontrado en secreciones de insectos y compuestos bioluminiscentes y quimioluminiscentes de numerosos celenterados.



Los derivados de la pirazina se han asociado con un amplio espectro de actividad biológica como la actividad herbicida del compuesto (17) y la actividad antibiótica de los ácidos aspergílicos (18).

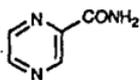


(17)

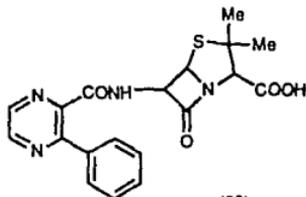


(18)

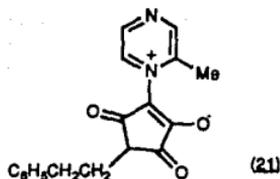
Después de la estreptomina, la pirazinamida (19) representó un compuesto importante en el tratamiento de la tuberculosis. Otro tipo de actividad antibacteriana se ha observado en las penicilinas sintéticas (20) y en otros derivados pirazínicos (21) 15,16.



(19)



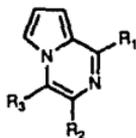
(20)



Debido a la observación de que algunos compuestos pirazínicos estaban íntimamente ligados con los aromas y sabores característicos de los materiales con los que se asocian, se inició su extracción e identificación. Flament, Sonnay y Oloff ¹⁷⁻²¹ publicaron inicialmente la identificación de pirazinas y piridinas presentes en diversos alimentos, asociándolos con alquilpirazinas y alquil-5H-6,7-dihidrociclopenta[b]pirazinas. En 1976, estos investigadores identificaron siete compuestos de este tipo en el aroma de la carne de bovino asada y lograron aislarlos por termólisis de los precursores hidrosolubles de la carne cruda.

La estructura de estos compuestos heterocíclicos nitrogenados estuvo en duda durante algún tiempo, debido a la similitud de sus espectros de masas con los de otros derivados de diazaindenos y diazanaftalenos como los bencimidazoles, indazoles y dihidroquinoxalinas. El aislamiento de estos compuestos en cantidades suficientes para ser analizados por espectrometría de resonancia magnética nuclear permitió determinarles la estructura correcta, encontrándose que correspondió a las pirrolo[1,2-a]

pirazinas no sustituidas (22) y con diferentes grupos alquilo (23) 22.



	R1	R2	R3
(22)	H	H	H
(23)	H	H	Me
	Me	H	H
	H	Me	H
	Me	Me	H
	Me	H	Me
	H	Me	Me

Aún no existen reportes de ningún tipo de actividad farmacológica asociada específicamente a las pirrolo[1,2-a]pirazinas. Por lo anterior, la determinación de la actividad antiúlcera gástrica de los compuestos reportados en la presente investigación, representa un estudio inicial de su acción sobre sistemas biológicos.

II.3 METODOS DE SINTESIS

Los diversos métodos para la obtención de alquil pirrolo[1,2-a]pirazinas, informados en la literatura, se pueden agrupar en tres categorías generales de acuerdo a la forma de construcción del sistema bicíclico:

- A. A partir del ciclo pirrólico;
- B. A partir del ciclo pirazínico; y
- C. A partir de un precursor diferente al pirrol o a la pirazina 22.

A. SINTESIS A PARTIR DE PIRROL.

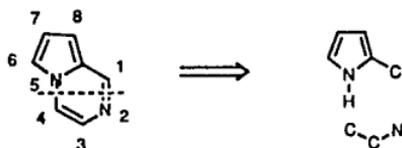
Dentro de este grupo existen tres posibilidades diferentes de síntesis dependiendo de cuales enlaces se forman durante la secuencia de reacciones.

Un análisis del sistema bicíclico de las pirrolo pirazinas, da lugar a tres estrategias de síntesis en las cuales se forma un anillo de pirazina, aprovechando las funcionalidades que puede presentar el anillo de pirrol.

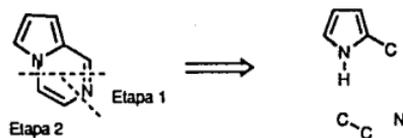
Para la construcción del anillo de pirazina se podrían formar, en principio, cinco enlaces diferentes mediante las correspondientes operaciones sintéticas. Sin embargo, desde el

punto de vista práctico, los métodos indicados a continuación serían los más recomendables:

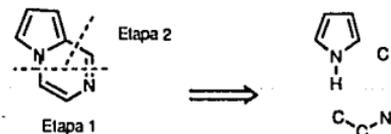
Método 1



Método 2

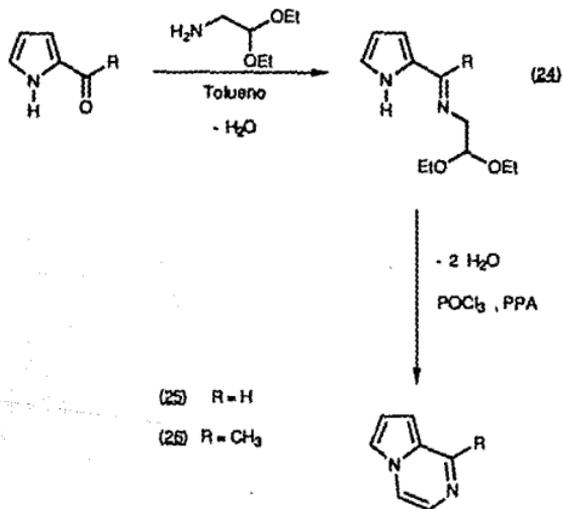


Método 3

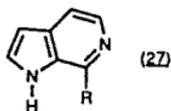


A.1. Método 1.

En este método, el pirrol proporciona el átomo de carbono C-1, debido a la relativa facilidad para introducir sustituyentes en esa posición del anillo de pirrol. Si este sustituyente presenta la funcionalidad adecuada, se pueden construir los enlaces C(1)-N(2) y C(4)-N(5) en una sola etapa:

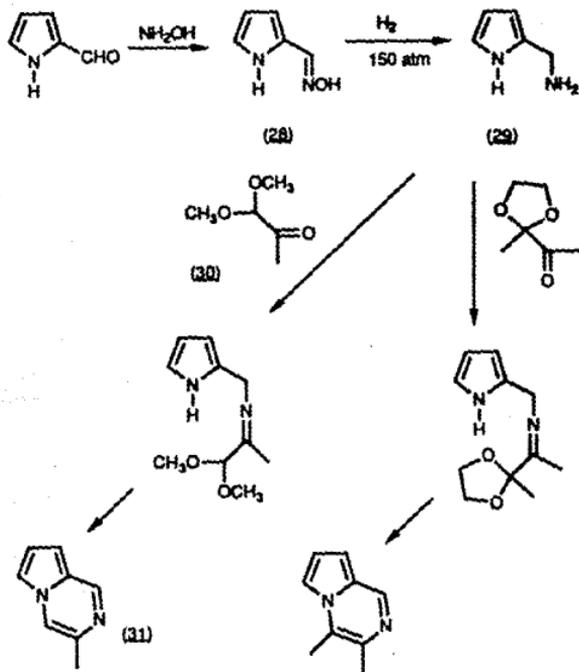


Los compuestos (25) y (26) se han preparado según el método de Herz y Tocker ²³, condensando el 2-acil pirrol con la 2,2-dietoxietilamina ²⁴. El intermediario (24) se cicla por calentamiento en una mezcla de oxiclورو de fósforo y ácido polifosfórico. En esta reacción se obtienen también pirrolo[2,3-c]piridinas (27), aunque en rendimientos muy bajos .



A.2. Método 2.

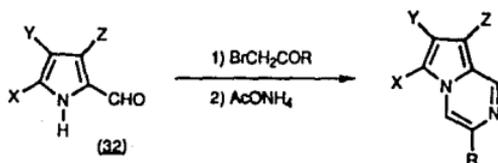
Para este método se requiere de un precursor similar al del método anterior, solo que en este caso la construcción del sistema pirazínico consta de dos etapas: 1) construcción del enlace C(1)-N(2) y 2) introducción de la cadena -C(3)-C(4)-:



La oxima (28) se puede reducir a la amina primaria correspondiente (29) mediante tres procedimientos diferentes: con hidruro de litio y aluminio ^{25,26}, con zinc en ácido acético o mediante una hidrogenación catalítica bajo presión, para evitar la formación de aminas secundarias o terciarias.

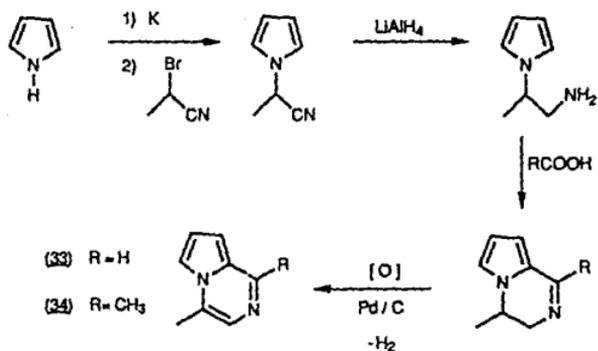
La condensación de la 1,1-dimetoxi-2-propanona (30) con la 2-pirrolil metilamina (29), seguida de la ciclación del intermediario correspondiente, forma la 3-metil pirrolo [1,2-a]pirazina (31).

Un método más versátil para formar pirrolo pirazinas consiste en la alquilación de la sal de sodio del 2-formil pirrol (32) con un compuesto α -halocarbonílico, seguida de la ciclación del producto resultante en presencia de acetato de amonio 27.28.



A.3. Método 3.

A diferencia de los otros métodos, primero se introduce la cadena -N(2)-C(3)-C(4)- mediante la formación del enlace C(4)-N(5)-. El átomo de carbono C-1 se introduce sobre el anillo de pirrol y, posteriormente, se lleva a cabo la ciclación al formarse el enlace C(1)-N(2).



La N-alkilación del pirrol se lleva a cabo mediante la formación de la sal de potasio y utilizando 2-bromopropionitrilo ²⁹ como agente alquilante. La reducción del grupo nitrilo, con hidruro de litio y aluminio, es seguida por la formación del ciclo pirazínico en medio ácido. Los intermediarios así obtenidos, dan lugar a la 4-metil pirrolo[1,2-a]pirazina (33) y la 1,4-dimetil pirrolo[1,2-a]pirazina (34) por medio de una oxidación con Pd/C.

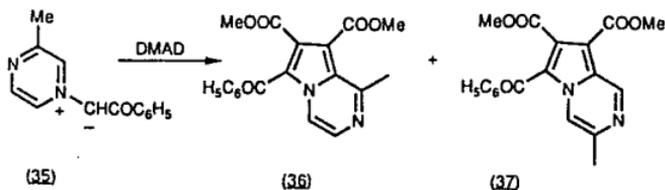
B. SINTESIS A PARTIR DE PIRAZINA.

Se han dividido, a su vez, en dos métodos diferentes:

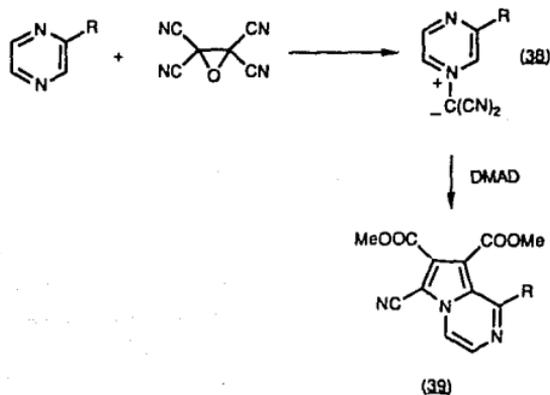
1. A partir de la pirazina N-sustituída y
2. A partir de la pirazina C-sustituída.

B.1. Método 1

Se lleva a cabo a través de adiciones 1,3-dipolares. Sasaki³⁰ obtuvo rendimientos muy bajos (4-8%) de los diésteres (36) y (37) cuando trató el 3-metil pirazinio-N-fenaciluro (35) con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD):

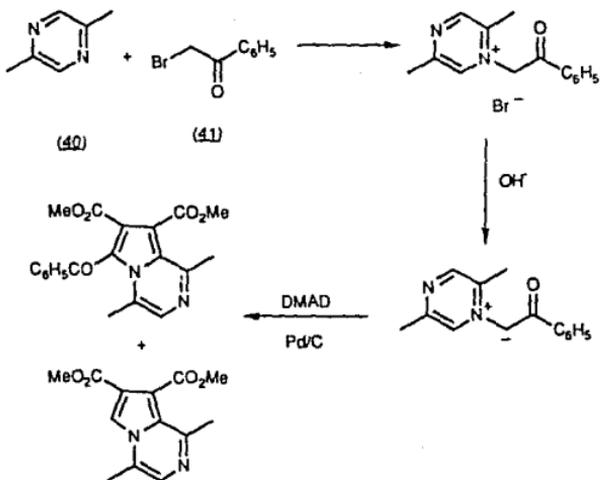


En otro caso, haciendo reaccionar (38) con DMAD, se obtuvieron rendimientos satisfactorios del derivado 6-nitrilo (39).

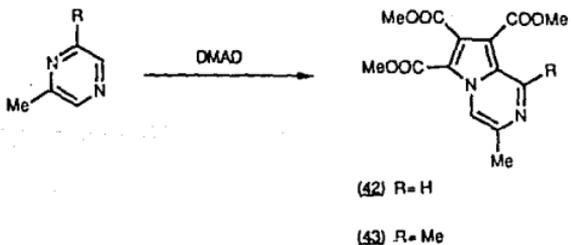


B.2. Método 2.

Consiste en tratar una pirazina C-sustituída (40) con una α -bromocetona (41), para formar la sal cuaternaria, la cual, con base forma la sal que dará lugar a la correspondiente pirrolo[1,2-a]pirazina, después de tratarla con DMAD ^{31,32}.

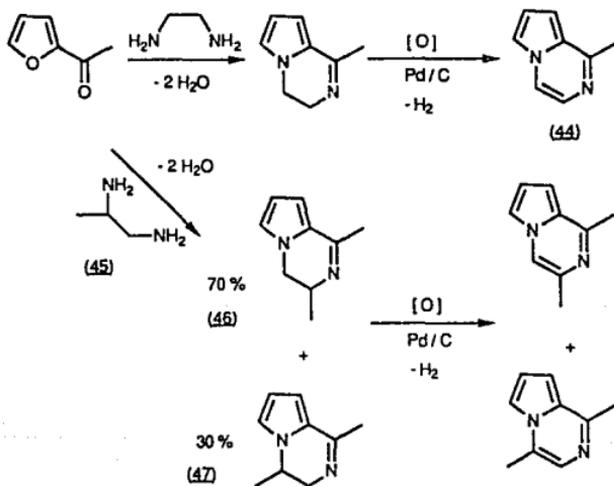


En otros experimentos, Acheson y Foxton ³³ obtuvieron rendimientos bajos de los triésteres (42) y (43) a partir de las pirazinas correspondientes y DMAD.



C. SINTESIS A PARTIR DE UN PRECURSOR DIFERENTE AL PIRROL O A LA PIRAZINA.

En este método los ciclos pirrólico y pirazínico se forman simultáneamente a partir de un furano sustituido en C-2. La ciclación se realiza introduciendo la cadena -N(2)-C(3)-C(4)-N(5)- formándose directamente una pirrolo[1,2-a]pirazina ²².



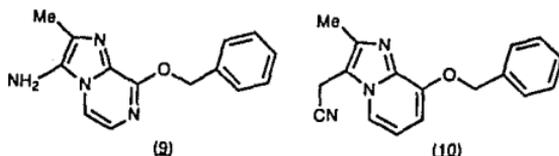
Utilizando este método, se preparó (44) a través del intermediario 1-metil-3,4-dihidro pirrolo[1,2-a]pirazina. La condensación del 2-acetilfurano con la propilendiamina (45) da como

resultado una mezcla de dihidro derivados (46) y (47), los cuales se pueden oxidar a las pirazinas correspondientes.

La síntesis de pirrolo[1,2-a]pirazinas sustituidas, propuesta en esta investigación corresponde al primer tipo de construcción del sistema bicíclico (Método A.2), ya que se parte del pirrol acilado y se realiza la formación del núcleo pirazínico en una sola etapa ^{27,28}, lo cual se describe detalladamente en el siguiente capítulo.

III. DISCUSION Y RESULTADOS

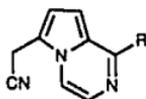
Entre la gran variedad de compuestos heterocíclicos reportados como agentes antiulcerantes activos, los compuestos SCH 32651 (9) y el SCH 28080 (10) ³⁴ constituyen dos de los más interesantes, pues muestran actividad antsecretora selectiva al reaccionar competitivamente con el potasio de la enzima H⁺/K⁺ ATPasa gástrica y se consideran reversibles, pues permiten la inhibición de la secreción sin abolirla completamente. Su estructura química básica consiste en una imidazopirazina e imidazopiridina sustituidas en la posición C-8 con el grupo benciloxi y en la posición C-3 con grupos amino y cianometilo respectivamente:



Recientemente, basándose en este tipo de estructuras, en los Laboratorios SYNTEX se sintetizaron y sometieron a pruebas biológicas pirrolo[1,2-a]pirazinas con diversos sustituyentes, para determinar su actividad como inhibidores de la enzima antes mencionada. Después de determinar su actividad, se planeó preparar un gran número de derivados, entre los cuales se incluyeron los compuestos sintetizados en este trabajo y que corresponden a 6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazinas alquiladas en

la posición C-1. Se pensó que estas sustancias resultarían buenos inhibidores de la ATPasa gástrica. La característica en común de los compuestos sintetizados es la sustitución en la posición C-1 con diversos grupos alifáticos, para poder observar que efecto produciría sobre la actividad biológica el aumento de la lipofilicidad de la molécula.

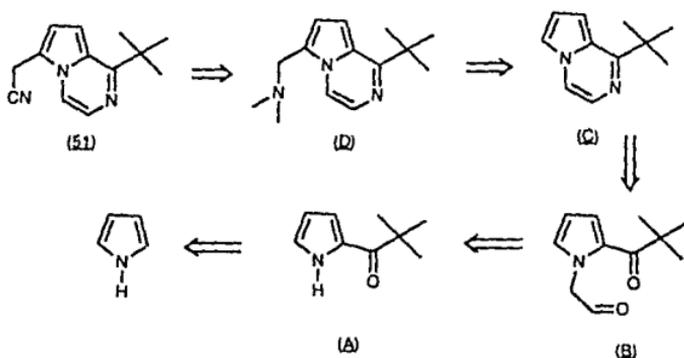
El objetivo de esta investigación consistió en la síntesis de los siguientes compuestos:



- (48) R= CH₂OC₆H₅
(49) R= CH₂CH₃
(50) R= CH(CH₃)₂
(51) R= C(CH₃)₃

ANALISIS RETROSINTETICO

Existen diversas rutas sintéticas potenciales que conducen a la molécula objetivo, pero dado que los tres primeros compuestos, (48), (49) y (50), difieren en características estructurales con el cuarto compuesto (51), se plantearon dos diferentes análisis retrosintéticos. Para la obtención de la 1-t-butil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina (51) se efectuó el siguiente análisis:

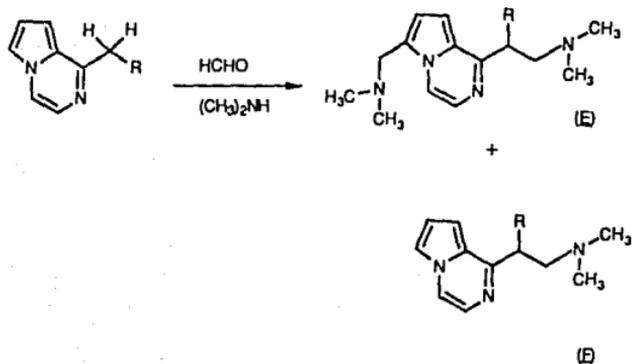


ESQUEMA 1

Si se parte del pirrol, puede obtenerse el compuesto acilado (A), aprovechando la regioselectividad de la reacción de sustitución electrofílica hacia la posición C-2 del anillo del pirrol. Esto es debido a que el estado de transición necesario para el ataque de este sitio es de menor energía que el de la posición C-3³⁵. La N-alquilación de (A), con el agente alquilante adecuado, dará lugar a la formación de un compuesto 1,5-dicarbonílico (B).

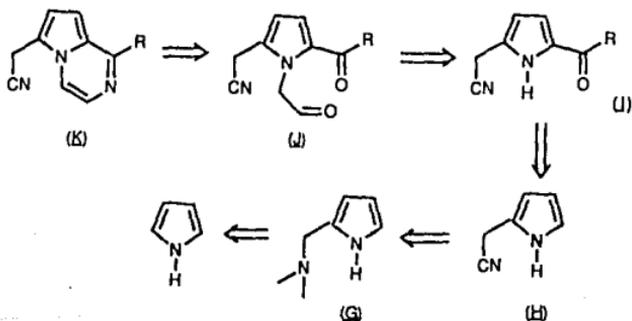
que constituye el intermediario necesario para la obtención del anillo pirazínico vía una reacción de aminación. Una vez obtenido el biciclo (C), es conocido que su mayor reactividad frente a electrófilos se conserva en la parte pirrólica, en el carbono α al heteroátomo (posición C-6), lo cual permitirá obtener el derivado (D) bajo las condiciones de la reacción de Mannich. El grupo dimetilamino podrá transformarse a su sal cuaternaria y desplazarse nucleofílicamente con el ion cianuro dando el producto final deseado (51).

Debido a que se tienen antecedentes ³⁶ de que la reacción de Mannich se lleva a cabo eficientemente solo cuando el sustituyente de la posición C-1 no posee protones ácidos, para la preparación de los compuestos (48), (49) y (50) fue necesario modificar la ruta sintética. Lo que se ha observado en ejemplos anteriores, en los que se tiene un metileno o metino en posición α al carbono 1 del sistema bicíclico, es que se obtienen en mayor proporción los derivados (E) y (F) :



En ninguno de los experimentos efectuados se obtuvo solamente el derivado alquilado en la posición C-6.

En base a esto, el análisis retrosintético para la obtención de los tres compuestos restantes se planteó de la siguiente manera:

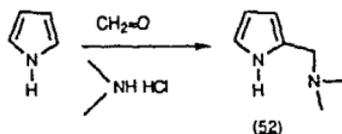


ESQUEMA 2

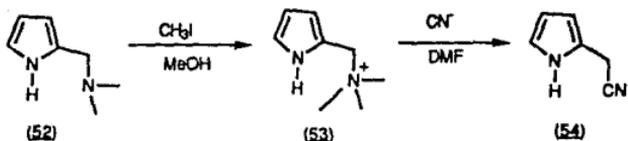
Está reportado en la literatura que el 2-cianometil pirrol (H) se puede preparar a partir de pirrol vía una reacción de Mannich ³⁷ seguido de la formación de la sal cuaternaria y su desplazamiento con cianuro ³⁸. Una vez obtenido (H) como materia prima común para la obtención de (48), (49) y (50), una reacción de acilación con el reactivo adecuado daría lugar a los compuestos del tipo (I), los cuales por alquilación con un α -haloacetaldehído o alguno de sus derivados, producirían (J). Compuestos del tipo de (J) se podrían ciclar fácilmente para dar lugar al compuesto deseado (K).

RESULTADOS

La aminometilación de Mannich se efectuó con formalina al 40% y clorhidrato de N,N dimetilamina según el procedimiento reportado ³⁷:

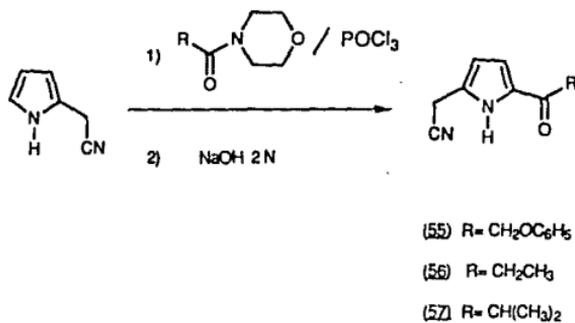


A partir de la amina resultante (52) se formó la sal cuaternaria de amonio, la cual reacciona con compuestos nucleofílicos por ser un grupo fácilmente desplazable ³⁹. La sal cuaternaria se formó utilizando un exceso de yoduro de metilo en solución de metanol. Una vez formada la sal (53), el metanol se evaporó sin calentar para evitar la formación del éter metílico. La sustitución nucleofílica se efectuó modificando el procedimiento informado ³⁸. Se utilizó DMF en vez de agua, lográndose mejorar el rendimiento. De esta manera se obtuvo el 2-cianometilpirrol (54) en 85 % de rendimiento. Todas sus constantes físicas son idénticas a las reportadas en la literatura ³⁸.



El siguiente paso fue la acilación del 2-cianometil pirrol (54), la cual se efectuó mediante dos métodos diferentes: reacción de Vielsmeier Haack y acilación directa con el correspondiente cloruro de ácido.

Mediante una reacción tipo Vielsmeier Haack se obtuvieron el 2-fenoxiacetil-5-cianometilpirrol (55), el 2-propionil-5-cianometilpirrol (56) y el 2-isobutiril-5-cianometilpirrol (57):



Esta ruta es considerada como la más general para la síntesis de formilpirroles y en ella, pirroles sustituidos en la posición C-2 o C-3 reaccionan con el electrófilo, formado de la reacción de dimetilformamida con oxiclorigo de fósforo (sal de iminio) ⁴⁰. En nuestro caso se efectuó la reacción sobre el pirrol

2-sustituído (54), utilizando carboxamidas N,N-disustituídas para obtener el derivado acilado. A pesar del amplio uso de las N,N-dimetilamidas en esta reacción, se ha reportado que las morfolidas resultan ser de 8 a 10 veces más reactivas. Esto quizás pueda explicarse por el efecto activante del oxígeno coordinado con el exceso de oxiclورو de fósforo ⁴¹. Por esta razón, se decidió utilizar las morfolidas correspondientes, según el procedimiento reportado ⁴¹, que consiste en emplear un equivalente de cloruro de ácido, dos equivalentes de trietilamina y un equivalente y medio de morfolina. Los cloruros se obtuvieron comercialmente, a excepción del cloruro de fenoxiacetilo (58) el cual se preparó a partir del ácido fenoxiacético, haciéndolo reaccionar con cloruro de tionilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida. Se obtuvieron la N-fenoxiacetilmorfolina (59), la N-propionil morfolina (60) y la N-isobutirilmorfolina (61), en rendimientos de 82, 75 y 83 % respectivamente. Todas ellas mostraron constantes físicas iguales a las reportadas en la literatura ^{42, 43}.

En la preparación del reactivo de Vilsmeier Haack (amida-oxiclورو de fósforo), no se utilizó disolvente sino un exceso de oxiclورو, que no provoca efectos adversos y favorece la reducción de la viscosidad y la formación del reactivo ⁴¹.

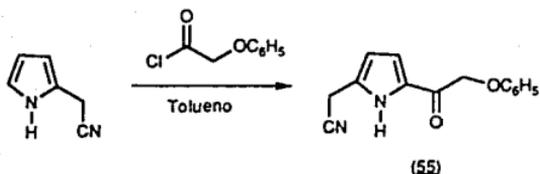
Tanto la amida (60) como la (61) se dejaron reaccionar durante 24 horas con el oxiclورو de fósforo, tiempo que se consideró suficiente para completar su reacción. En el caso de la amida (59) se aumentó el tiempo de reacción ya que, al tratarse de

un sólido, pudo apreciarse que no había reaccionado a las 24 horas. El tiempo total de reacción fue de 48 horas.

El azafulveno, intermediario de la reacción de Vielsmeier Haack, se formó tratando el reactivo amida-oxicloruro de fósforo con el 2-cianometil pirrol (54), disuelto en 1,2-dicloroetano anhidro, a temperatura ambiente durante 24 horas. En este paso no afecta la presencia del disolvente, puesto que la disociación del reactivo es considerablemente más lenta que la formación del azafulveno ⁴¹.

La hidrólisis de este intermediario, para obtener el derivado acilado del pirrol, se realizó modificando los métodos reportados ^{41, 44, 45} en los cuales el intermediario se calienta a reflujo en una solución acuosa de carbonato de sodio. La modificación consistió en gotear el azafulveno en una solución de hidróxido de sodio 2N con agitación vigorosa. El hecho de ser una reacción altamente exotérmica favorece la hidrólisis evitando tener que realizar calentamiento posterior. Una ventaja de esta modificación es que se reduce considerablemente la formación de polímero de pirrol, lo cual facilita la purificación del producto.

Otra manera de obtener el acil pirrol es por acilación directa del 2-cianometilpirrol con el correspondiente cloruro de ácido en solución de tolueno a reflujo. Este método se intentó con el cloruro de fenoxiacetilo con el fin de mejorar el rendimiento obtenido vía la reacción de Vielsmeier Haack, pero no se observó diferencia significativa.



Durante esta acilación se provocó la polimerización intensa del 2-cianometil pirrol , catalizada por el ácido clorhídrico liberado en la reacción. Esto interfiere no solo bajando el rendimiento, sino que también dificulta un reflujo homogéneo. No fue posible la adición de una base que contrarreste al ácido que se forma, pues existe el riesgo de que la acilación se lleve a cabo en la posición C-1 del pirrol. Tampoco se recuperó materia prima sin reaccionar, por lo que la única ventaja del método es que requiere menor tiempo y el costo de los reactivos es menor.

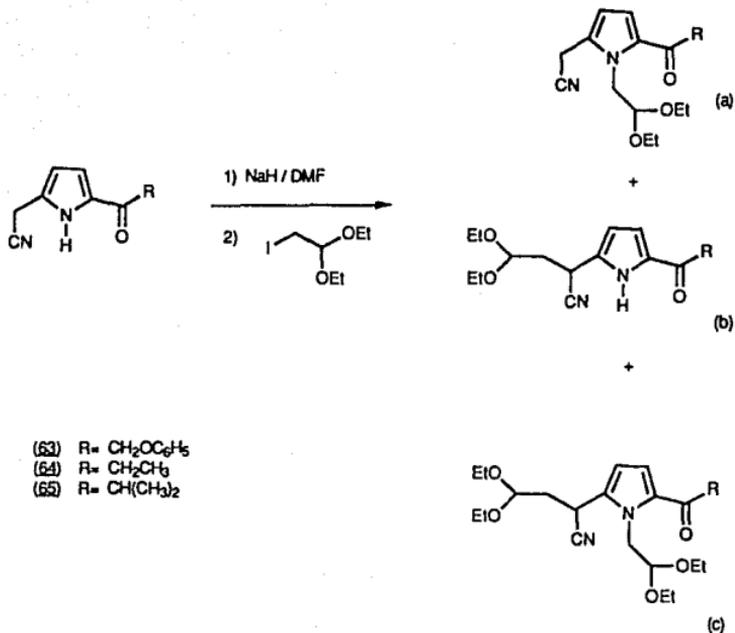
El compuesto (55), obtenido por ambos métodos (4 y 5 % de rendimiento respectivamente), mostró en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) el singulete del metileno α al nitrilo en 3.5 ppm, el singulete del metileno α al fenoxi en 5.13 ppm, dos multipletes asignados a los protones bencénicos y pirrólicos (6.85- 7.4 ppm) y un singulete ancho que intercambia con agua deuterada (D_2O) y corresponde al N-H pirrólico. En su espectro de Infrarrojo (IR) se observó una banda débil a 2260 cm^{-1} (CN), una banda intensa a 1665 cm^{-1} (C=O) y dos bandas medias a 3420 y 3260 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión del N-H.

El 2-propionil-5-cianometil pirrol (56), obtenido vía la reacción de Vilsmeier Haack, muestra en su espectro de RMN el triplete del metilo en 1.21 ppm, el cuarteto del metileno α al carbonilo en 2.73 ppm y el singulete del metileno α al nitrilo en 3.91 ppm. Se observan los tripletes de los protones pirrólicos en 6.28 y 6.91 ppm con una constante de acoplamiento de 3.9 Hz, característica para este tipo de protones. Finalmente, un singulete ancho centrado en 11.4 ppm que intercambia con D₂O fue asignado al N-H. En el espectro de IR aparece el nitrilo a 2254 cm⁻¹ como una banda de absorción débil; el carbonilo se observa a 1640 cm⁻¹ como una banda intensa y las bandas de absorción del N-H a 3428 y 3253 cm⁻¹.

El 2-isobutiril-5-cianometil pirrol (57), se obtuvo mediante la reacción de Vilsmeier Haack en 30% de rendimiento. Básicamente, se observan las mismas constantes espectroscópicas que para el compuesto (56), a excepción de las señales del isopropilo en el espectro de RMN, donde se observa el doblete de los dos metilos en 1.2 ppm y el multiplete del metino en 3.35 ppm.

Para la preparación del biciclo pirrolo-pirazínico se sintetizó un compuesto 1,5 dicarbonílico a partir de los acil pirroles ya obtenidos. La síntesis se efectuó mediante la formación del anión N-pirrólico y su posterior alquilación con el dietil acetal del yodoacetaldehído (62). Dado que el pirrol es un ácido muy débil (pK_a 17.5), el protón del nitrógeno sólo puede ser abstraído con bases fuertes como alcóxidos de sodio, sodamida en amoniaco

líquido o n-butil litio en hexano ⁴⁶. Para formar el anión de los compuestos (55), (56), (57) se utilizó hidruro de sodio como base y la reacción se efectuó en dimetilformamida anhidra, ya que su polaridad favorece la disociación del par iónico y la solvatación del catión, mejorando las condiciones para la alquilación. En estudios previos, con diferentes 2-acilpirroles, se observó que el hidruro de sodio es una base suficientemente fuerte para abstraer el protón N-pirrólico, obteniéndose muy buenos rendimientos en la alquilación con el dietil acetal del yodoacetaldehído (62); sin embargo, en el caso de los compuestos (55), (56) y (57), los rendimientos en esta reacción fueron más bajos, debido a que existe competencia de reactividad entre el protón N-pirrólico y los protones del metileno α al nitrilo, formándose tres tipos de derivados:



ESQUEMA 3

	RENDIMIENTO %		
	(a)	(b)	(c)
(63)	8	11	13
(64)	12	15	9
(65)	13	15	10

En los tres casos, la reacción de alquilación resultó ser muy sucia, formándose gran cantidad de productos de descomposición y solamente tres productos bien definidos en placa

de cromatografía, menos polares que la materia prima y que corresponden a los tres derivados indicados en el Esquema 3. Por los resultados obtenidos inferimos que la acidez de los protones metilénicos era muy similar a la del protón del pirrol. Su reactividad puede explicarse por estar entre un fuerte grupo atractor de electrones (nitrilo) y un grupo aromático, lo que aumenta su acidez por efectos inductivo y de resonancia.

Se efectuaron diversos experimentos para hacer más selectiva la alquilación, cambiando las condiciones de reacción y las bases utilizadas en la formación del anión (K_2CO_3 o piridina), pero los resultados fueron muy similares a los mencionados anteriormente.

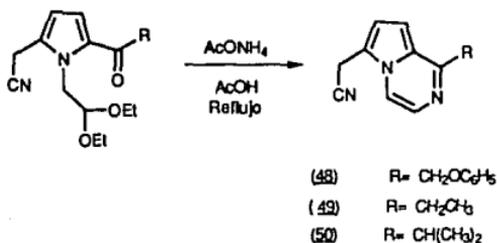
Los productos (63a), (64a) y (65a), únicamente alquilados en el pirrol, se obtuvieron en 8, 12 y 13 % de rendimiento respectivamente. La identificación de estas substancias no presentó ninguna dificultad, ya que en sus espectros de RMN se observan prácticamente las mismas señales y constantes de acoplamiento que los compuestos sin alquilar ya descritos, desapareciendo únicamente el singulete ancho del protón del nitrógeno pirrólico en 10.7-11.9 ppm y observándose las señales correspondientes al dietoxietilo, es decir, un triplete entre 1.08 y 1.3 ppm que integra para los seis protones de los metilos, un multiplete de los cuatro protones metilénicos entre 3.3 y 3.85 ppm, un doblete del metileno unido al nitrógeno pirrólico en 4.3 ppm, y un triplete del protón base del acetal en 4.6 ppm. En los espectros de IR desaparecen las bandas del N-H en 3248 y 3400 cm^{-1} , y se observan dos bandas de

absorción de intensidad media que corresponden a la vibración de tensión de los enlaces C-O de los grupos etóxico.

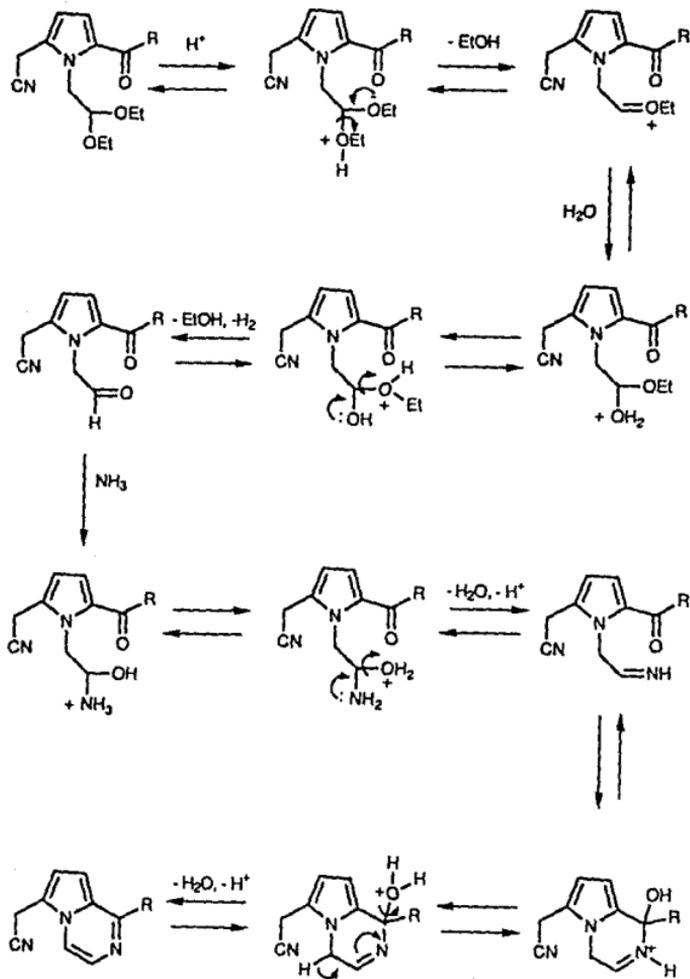
Los derivados alquilados (63b), (64b) y (65b) se obtuvieron en 11, 15 y 15 % de rendimiento respectivamente. Para efectuar su identificación, nos basamos en los compuestos sin alquilar (55), (56) y (57), los cuales muestran en su espectro de RMN un singlete para el grupo metileno α al nitrilo en 3.5, 3.9 y 3.9 ppm respectivamente, el cual desaparece en el espectro de los compuestos alquilados (63b), (64b) y (65b), y en su lugar se observa un triplete en 4.3 ppm que integra para un protón. Otra evidencia en el mismo espectro, es que se observa el singlete ancho del protón N-pirrólico entre 10.7 y 11.9 ppm, el cual intercambia con agua deuterada. El espectro de IR confirma este resultado pues muestra las bandas de absorción correspondientes al enlace N-H del pirrol aproximadamente en 3250 y 3420 cm^{-1} .

En cuanto a los derivados dialquilados (63c), (64c) y (65c), su caracterización fue posible, ya que en sus espectros de RMN desaparece el singlete del metileno α al nitrilo observado en los compuestos sin alquilar (3.5, 3.9 y 3.9 ppm), apareciendo en su lugar un triplete que integra para un protón en 4.3 ppm. No se ve el singlete ancho del N-H pirrólico en 10.7-11.9 ppm y las señales del fragmento correspondiente al dietoxietilo integran para el doble de lo esperado. Así mismo, sus espectros de IR tampoco muestran las bandas de absorción en 3250 y 3420 cm^{-1} , típicas del N-H pirrólico.

Una vez obtenido el compuesto 1,5 dicarbonílico con el grupo aldehído protegido como acetal, se prosiguió a su ciclación según el procedimiento reportado 27, 28, utilizando acetato de amonio en ácido acético.



El mecanismo de reacción propuesto (Esquema 4) consiste en la desprotección del aldehído, en condiciones ácidas, seguida de la adición de amoniaco para formar la imina correspondiente, la cual presenta la funcionalidad adecuada para formar el sistema cíclico pirrolo-pirazínico bajo las condiciones de reacción utilizadas.



ESQUEMA 4

De esta manera se obtuvo la 1-fenoximetil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina (48) en 88% de rendimiento. Su espectro de RMN mostró en 3.97 ppm una señal simple que integra para dos protones y que se asignó al grupo metileno junto al nitrilo, y otro singlete en 5.4 ppm, asignado al metileno α a la posición C-1 de la pirrolopirazina. Los protones del anillo pirrólico se desplazaron a campo más bajo, comparados con el compuesto que le precede (55), empalmándose con los protones bencénicos, por lo que se observa un multiplete que integra para siete protones entre 6.95 y 7.38 ppm. Los dos dobletes correspondientes a los protones de las posiciones C-3 y C-4 del bicyclo se detectaron en 7.67 y 7.82 ppm respectivamente, ambos con una constante de acoplamiento de 3.8 Hz. En el espectro de IR se observa la desaparición de la banda del carbonilo en 1680 cm^{-1} y las bandas en 1130 y 1050 cm^{-1} correspondientes a los enlaces C-O del fragmento dietoxietilo en el compuesto (55). La banda de absorción del nitrilo no se modifica. El espectro de masas de (48) dió un ion molecular M^+ a m/z 263, correspondiente a su peso molecular.

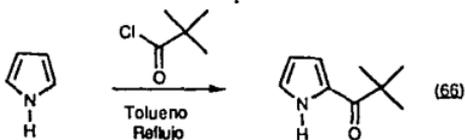
La 1-etil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina (49) se obtuvo como un aceite en 86 % de rendimiento. En su espectro de RMN se observó el grupo etilo (tripleto en 1.37 ppm para el metilo y un cuarteto en 3.0 ppm para el metileno) y el singlete correspondiente al metileno entre el pirrol y el nitrilo con un desplazamiento químico de 3.93 ppm. También se observaron dos multipletes en 6.83 y 7.6 ppm, correspondientes a los cuatro protones del pirrol y la pirazina. Por otro lado, en su espectro de

IR observamos que se conserva la banda de absorción débil en 2259 cm^{-1} , asignada al grupo nitrilo y la desaparición de la banda intensa del carbonilo en 1640 cm^{-1} que se observaba en el compuesto sin ciclizar (64), así como las dos bandas en 1138 y 1053 cm^{-1} que correspondían a los enlaces C-O del fragmento del dietoxietilo.

La 1-isopropil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina (50) es un aceite que se obtuvo en 70 % de rendimiento. Las señales características para el grupo isopropilo fueron evidentes en el espectro de RMN de esta sustancia, esto es, aparece un doblete que integra para seis protones en 1.4 ppm y un multiplete que integra para un protón entre 3.32 y 3.42 ppm . Los protones pirrólicos y pirazínicos aparecen como dos multipletes en 6.86 y 7.6 ppm respectivamente. La evidencia de la formación del biciclo en el espectro de IR consistió en la desaparición de la banda del carbonilo en 1668 cm^{-1} y de las bandas en 1127 y 1052 cm^{-1} del enlace C-O del fragmento dietoxietilo del compuesto antes de ciclar (65); además en el espectro de (50) aparece una banda débil en 1616 cm^{-1} asignada a las dobles ligaduras aromáticas y también se conserva la banda correspondiente al grupo nitrilo en 2250 cm^{-1} .

Síntesis de la 1-t-butil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina
(51).

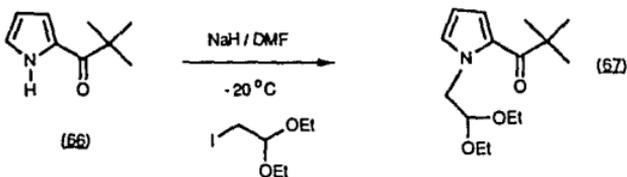
De acuerdo al análisis retrosintético realizado al inicio de esta discusión, el compuesto (51) puede ser sintetizado mediante una modificación a la ruta antes descrita, ya que difiere estructuralmente de los tres compuestos finales anteriores (48), (49) y (50). La modificación consistió en preparar inicialmente el sistema bicéflico pirrolopirazínico sustituido en la posición C-1, dejando hasta el final la introducción del sustituyente en la posición C-6, pues en este caso tenemos un átomo de carbono cuaternario en la posición α a C-1, fuera del anillo, lo cual evita el problema de alquilaciones colaterales que nos impidan alcanzar nuestro objetivo. El primer paso fue la acilación del pirrol, la cual se llevó a cabo haciéndolo reaccionar directamente con el cloruro de trimetilacetilo en solución de tolueno y calentando a reflujo. Se obtuvo el 2-trimetilacetil pirrol (66) en 30% de rendimiento.



Aunque se formó una gran cantidad de polímero, el rendimiento es aceptable y la reacción se consideró un método de acilación mejor que la reacción tipo Vilsmeier Haack, ya que esta última requiere mayor tiempo y cantidad de reactivos. La

estructura de (66) fue corroborada por el espectro de RMN, al observar un singulete en 1.4 ppm para los tres metilos equivalentes; en cuanto a los protones pirrólicos, se ve un multiplete en 6.3 ppm para el protón H-4, un multiplete en 6.97 ppm para los protones H-3 y H-5 y un singulete ancho en 9.2-10.5 ppm que intercambia con agua deuterada y corresponde al protón unido al nitrógeno. Por lo que respecta al espectro de IR, se detecta una banda intensa en 1630 cm^{-1} , característica del carbonilo de la cetona.

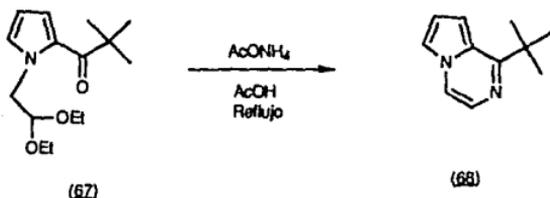
Para la N-alkilación del compuesto (66), se obtuvieron mejores resultados que en los casos anteriores, ya que se formó únicamente el N-dietoxietil-2-trimetil acetil pirrol (67) en 88 % de rendimiento y se recuperó 9% materia prima sin reaccionar.



El espectro de RMN del compuesto (67) mostró un singulete en 1.42 ppm, que integra para los nueve protones equivalentes del grupo terbutilo. Las señales del fragmento dietoxietilo se detectaron en las mismas posiciones que en los tres derivados N-alkilados anteriores y, también en este caso, desaparece la señal ancha en 9.2-10.5 ppm que se observa en el espectro del compuesto (66), típica del N-H pirrólico, lo cual se

confirma con el espectro de IR, ya que no se detectó ninguna absorción en la región de $3500-3400\text{ cm}^{-1}$.

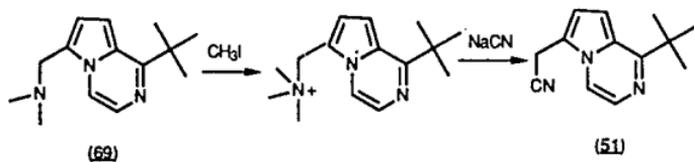
Una vez obtenido el compuesto (67) se prosiguió a la ciclación para obtener la correspondiente pirrolopirazina (68), sustituida en la posición C-1. Esta transformación se realizó en 82% de rendimiento bajo las condiciones anteriormente citadas, utilizando acetato de amonio en solución de ácido acético glacial y calentando a reflujo.



Las constantes espectroscópicas en RMN para (68) fueron las siguientes: un singlete en 1.54 ppm, que integra para los nueve protones del grupo terbutilo, un multiplete entre 6.73 y 6.83 ppm asignado al protón H7, un multiplete entre 6.85 y 6.95 ppm para H8, un tercer multiplete en 7.34 ppm para H6 y dos dobletes en 7.44 y 7.70 ppm de los protones H3 y H4. Su espectro de IR no muestra la banda del carbonilo que se veía en el espectro del compuesto (67) en 1630 cm^{-1} .

Para introducir el fragmento del acetonitrilo en la posición C-6 del bicyclo se modificó el método experimental original de la reacción de Mannich, en el cual se utiliza formalina y

clorhidrato de *N,N*-dimetilamina ³⁷. Se hizo reaccionar el compuesto (68) con el bis(dimetil-aminometil)metano, activado por la presencia de ácido trifluoroacético; bajo estas condiciones se genera el ion intermediario *N,N*-dimetiliminio ⁴⁷. De esta manera se obtuvo la 1-*t*-butil-6-dimetilaminometil pirrolo[1,2-*a*]pirazina (69) como un aceite en 85%. En el espectro de RMN de (69) aparece un singlete en 2.2 ppm, que integra para los seis protones del grupo *N,N*-dimetilamino y un singlete en 3.70 ppm, asignado al metileno. Los protones pirazínicos se desplazaron ligeramente a campo más bajo, comparados con el compuesto sin sustituir (68), apareciendo en este caso como dos dobletes en 7.46 y 8.15 ppm. La formación de la sal cuaternaria y su posterior sustitución se efectuaron bajo las mismas condiciones descritas para la obtención del 2-cianometil pirrol (54), esto es, metilación con yoduro de metilo y desplazamiento nucleofílico con cianuro de sodio.



La 1-*t*-butil-6-cianometil pirrolo[1,2-*a*]pirazina (51), se obtuvo en 64% de rendimiento para las dos reacciones. En su espectro de RMN no se observan los dos metilos que se veían en el espectro de la amina (69) y que se localizaban en 2.2 ppm

(singulete). El metileno, que se localizaba en 3.70 ppm en el compuesto (69), se desplaza a campo más bajo (3.97 ppm) en el caso del compuesto (51), a causa de que el nitrilo es un grupo más electronegativo que la amina. En el espectro de infrarrojo se observa claramente la aparición de una banda de absorción débil a 2252 cm^{-1} que corresponde al grupo nitrilo. El espectro de masas de (51) dió un ion molecular a m/z 213, correspondiente al peso molecular del compuesto.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

METODOS GENERALES.

Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Mel-Temp y se reportan en °C sin corregir.

Los análisis espectrométricos se efectuaron en el Departamento Analítico de la División de Investigación de los Laboratorios Syntex, S.A. de C.V. Para determinar los espectros de IR se utilizó un aparato Perkin-Elmer modelo 1420 usando cloroformo como disolvente. La intensidad de las bandas se asigna como sigue: d, débil; m, media; i, intensa.

Los espectros de absorción ultravioleta fueron determinados en un espectrofotómetro de absorción modelo Beckman DU-7, usando como disolvente metanol grado espectrofotométrico.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno se determinaron en un aparato modelo Varian EM-390 a 90 MHz, empleando como disolventes CDCl_3 y $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

El desplazamiento químico está expresado en ppm (δ). Las constantes de acoplamiento J se expresan en ciclos por segundo (Hz). Se utilizó la siguiente terminología: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; dd, doblete de dobletes; m, multiplete.

Los espectros de masas de baja resolución se determinaron en espectrómetros Atlas CH-4 y Varian Match CH-7.

Se dan los fragmentos principales (m/z) y su intensidad relativa (%).

Los análisis elementales de los compuestos nuevos fueron efectuados por Midwest Microlab, LTD, Indianapolis, E. U. A.

El progreso de las reacciones fue observado por cromatografía en capa fina (CCF), usando como adsorbente sílice G-F-254 de Merck y como reveladores luz ultravioleta y vapores de yodo.

La dimetilformamida (DMF) fue destilada sobre BaO y almacenada con mallas moleculares activadas. El cloroformo y el 1,2-dicloroetano se destilaron sobre P₂O₅, y el tolueno sobre Na°. El pirrol y el oxiclورو de fósforo fueron purificados por destilación simple. Los compuestos yodados (yoduro de metilo y el dietil acetal del yodoacetaldehído) fueron percolados en una columna de alúmina básica y carbonato de potasio para eliminar trazas de ácido yodhídrico.

Los disolventes y reactivos restantes mostraron buena calidad comercial y fueron utilizados sin purificación.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice GF 254 tipo

60 de Merck, por cromatografía en columna de gel de sílice 236-400 mallas, por extracción ácido-base, o por recristalización, según el caso.

Los rendimientos de las reacciones no fueron optimizados

2-cianometil pirrol (54)

80 g (0.64 moles, 1 eq) de 2-dimetilaminometil-pirrol (52)⁵⁰ se disolvieron en 300 ml de metanol absoluto. La solución se enfrió a 0°C y se le gotearon durante 30 minutos 183 g (1.3 moles, 2 eq) de yodometano, con agitación vigorosa. Una vez terminada la adición, se dejó agitando durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y el exceso de yodometano al vacío sin calentar. Se obtuvieron 170 g de la sal cuaternaria, la cual se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

La sal cuaternaria de amonio (170 g, 0.64 moles, 1 eq), se disolvió en condiciones anhidras en un litro de DMF y se le agregaron 126.3 g (2.6 moles, 4 eq) de cianuro de sodio. La mezcla se colocó en un baño de aceite y se calentó a 70°C con agitación vigorosa durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 500 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se purificó por destilación a presión reducida (2 mmHg) 105-115 °C (2 mm Hg)³⁸ obteniéndose 63 g del producto (54) como un aceite (85%).

RMN (CDCl₃) δ 3.7 (s, 2H, CH₂CN), 6.18 (m, 2H, H pirrólicos),
6.8 (dd, 1H, H pirrólico).

IR (CHCl₃) λ max 3440 i, 3330 m, 2240 m, 1570 m, 1400
m, 1240 cm⁻¹.

ANALISIS Calculado % C, 67.92; H, 5.70

Encontrado % C, 67.70; H, 5.82.

2-fenoxiacetil-5-cianometilpirrol (55)

Método a.

Una mezcla de 16.7 g (75.5 mmoles, 1.1 eq) de N-fenoxiacetil-morfolina (59)⁴² y 21 g (137 mmoles, 2 eq) de oxiclورو de fósforo, se dejó agitando en condiciones anhidras, bajo atmósfera inerte, durante 48 horas a 25°C y, posteriormente, se agregó gota a gota y agitando, una solución de 2-cianometilpirrol (54) (7.28 g 69 mmoles, 1 eq) en 30 ml de 1,2-dicloroetano anhidro. La mezcla de reacción se dejó agitando 24 horas más y se adicionó gota a gota sobre una solución de NaOH 2N, agitando vigorosamente (pH 12) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml), los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con Na₂SO₄ y evaporaron. El residuo se purificó en columna de sílice (hexano-acetato de etilo, 80:20) ; se obtuvieron 0.75 g del compuesto (55) (4%).

Método b.

El 2-cianometil pirrol (54) (3.5 g 33 mmoles, 1 eq) se disolvió en 150 ml de tolueno anhidro. A esta solución se le adicionaron 14 g (83 mmoles, 2.5 eq) de cloruro de fenoxiacetilo y se calentó a reflujo suave durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se alcalinizó con solución saturada de K₂CO₃ (pH 10)

(300 ml) , se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con Na_2SO_4 y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (hexano-acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 0.34 g (5%) del compuesto (55).

p.f. 135-138°C (éter-hexano).

RMN (CDCl_3) δ 3.5 (s, 2H, NC-CH₂), 5.13 (s, 2H, CH₂-O),
6.30 (m, 1H, J=3.9 Hz, H₃), 6.85-7.4 (m, 6H Ar, 1 H,
J=3.9 Hz, H₄, 5H bencénicos), 10.7-11.7 (s ancho, 1H,
intercambia con D_2O , NH).

IR (CHCl_3) 3420 d, 3260 m, 3020 d, 2260 d, 1655 i, 1600
m, 1490 i, 1430 m, 1200 m, 1040 cm^{-1} .

UV (CH_3OH) λ max 218.5(h), 246(h), 292.5 nm (ϵ 9645,
4583, 2178).

ANALISIS Calculado %: C 69.98, H 5.04, N 11.66.

Encontrado %: C 69.89, H, 5.04, N 11.71.

2-propionil-5-cianometil pirrol (56) .

Se sintetizó según el método 1, usado para preparar el compuesto (55), con 11.4 g (79 mmoles, 1.1 eq) de N-propionilmorfolina (60)⁴³, 7.0 g (66 mmoles, 1 eq) de 2-cianometilpirrol (54) y 20.2 g (132 mmoles, 2 eq) de oxiclورو de fósforo. El tiempo de formación del reactivo de Vilsmeier Haack fue de 24 horas y el tiempo de reacción con el 2-cianometil pirrol de 24 horas. Se obtuvieron 3.03 g del producto (56) (29 %).

p.f. 132-134 °C (éter- hexano).

RMN (CDCl₃) δ 1.21 (t, 3H, CH₃), 2.73 (c, 2H, COCH₂), 3.91 (s, 2H, NC-CH₂), 6.28 (m, 1H, J=3.9, H4), 6.91 (m, 1H, J=3.9 Hz, H3) 10.9-11.9 (s ancho, 1H, intercambia con D₂O, NH).

IR (CHCl₃) 3428 d, 3253 m, 3018d, 2970 d, 2932 d, 2254 d, 2212 d, 1640 i, 1570 d, 1490 m, 1420 m, 900 m cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 223(h), 264 nm (ε 3461,14709).

ANALISIS Calculado % C,66.64; H,6.22; N,17.27.

Encontrado % : C, 66.78; H, 6.30; N, 17.32.

2-isobutiril-5-cianometilpirrol (57)

Se sintetizó según el método 1, usado para preparar el compuesto (55), utilizando 13.7 g (87 mmoles, 1 eq) de N-isobutirilmorfolina (61)⁴², 8.4 g (79 mmoles, 1 eq) de 2-cianometil pirrol (54) y 24.3 (158 mmoles, 2 eq) de oxiclورو de fósforo. El tiempo de formación del reactivo de Vielsmeier-Haack fue de 24 horas y el tiempo de reacción con el 2-cianometil pirrol de 24 horas. Se obtuvieron 4.1 g del compuesto (57) (30%).

p.f. 116-117 °C (éter-hexano).

RMN (CDCl₃) δ 1.2 (d, 6 H, CH-(CH₃)₂), 3.35 (m, 1H, CH), 3.94 (s, 2H, CH₂), 6.33 (m, 1H, J=3.9 Hz, H4), 6.96 (m, 1H, J=3.9 Hz, H3), 11.2-11.9 (s ancho, 1H, intercambia con D₂O, NH).

IR (CHCl₃) 3426 d, 3248 m, 2968 d, 2926 d, 2370 d, 2258 d, 1668 i, 1568 d, 1490 i, 1048 m cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 245 (h), 288 nm (ε 3494, 17183).

ANALISIS . Calculado % : C, 68.15; H, 6.87; N, 15.90.

Encontrado % : C, 68.30; H, 7.02; N, 15.89

dietil acetal del yodoacetaldehído (62)

A una solución de 343 g (1.7 moles, 1 eq) de dietil acetal del bromoacetaldehído en un litro de acetonitrilo, se agregaron 55 g (3.2 moles, 2 eq) de yoduro de sodio y 360 g (3.2 moles, 2 eq) de bicarbonato de sodio. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas, con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se filtró, se evaporó el filtrado y el residuo se vertió sobre 200 ml de agua. Se extrajo con éter (2 x 200 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El aceite residual se secó hasta peso constante, obteniéndose 410 g del compuesto (62) que fue utilizado sin purificar en las siguientes reacciones.

N-(2',2'-dietoxietilen)-2-fenoxiacetil-5-cianometil pirrol (63a).

Una suspensión de hidruro de sodio (0.07 g, 2.85 mmoles, 1 eq) en 30 ml de DMF se enfrió a -20 °C y se le agregaron 0.7 g (2.85 mmoles, 1 eq) de 2-fenoxiacetil-5-cianometil pirrol (55). La mezcla se dejó agitando durante una hora, se le agregaron 1.04 g (4.27 mmoles, 1.5 eq) de dietil acetal del yodoacetaldehído (62), y se calentó a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (3x 50ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (hexano-acetato de etilo 90:10), obteniéndose 90 mg del compuesto (63a) en 8 % de rendimiento, en forma de aceite.

RMN (CDCl₃) δ 1.14 (t, 6H, CH(OCH₂CH₃)₂), 3.34-3.79 (m, 4H, CH(OCH₂CH₃)₂), 3.92 (s, 2H, NC-CH₂), 4.31 (d, 2H, N-CH₂), 4.6 (t, 1H, CH), 5.03 (s, 2H, COCH₂), 6.34 (d, 1H, J= 4.5, H4), 6.9-7.33 (m, 1H, H4, 5H Ar, H Bencénicos).

IR (CHCl₃) 3970 d, 3930 d, 2260 d, 1668 m, 1600 m, 1495 m, 1130 m, 1050 m cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 216 (h), 292.5 nm (ε 9214, 16487).

E. Masas m/z (%) M⁺ 356 (3), 311 (5), 103 (100).

N-(2',2'-dioxietilen)-2-propionil-5-cianometil pirrol

(64a).

Se obtuvo según el procedimiento usado para preparar el compuesto (63a), utilizando 2.3 g (14.18 mmoles, 1 eq) de 2-propionil-5-cianometil pirrol (56), 0.34 g (14.18 mmoles, 1 eq) de hidruro de sodio y 5.2 g (21.3 mmoles, 1.5 eq) de dietil acetal del yodoacetaldehído (62). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se purificó por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo, 90:10), obteniéndose 0.45 g del compuesto (64a) (12 %). p. f. 43-44 °C

RMN (CDCl₃) δ 1.08-1.3 [m, 3H, CH₃, 6H, CH(OCH₂CH₃)₂], 2.8 (c, 2H, COCH₂), 3.38-3.85 [m, 4H, CH(OCH₂CH₃)₂] 3.9 (s, 2H, NC-CH₂), 4.3 (d, 2H, N-CH₂), 4.64 (t, 1H, CH), 6.27 (d, 1H, J=3.9 Hz, H4), 6.97 (d, 1H, J=3.9 Hz, H3).

IR (CHCl₃) 2998 m, 2928 m, 2254 d, 1640 i, 1470 i, 1380 m, 1253 m, 1138 i, 1053 i cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 252 (h), 287 nm (ε 5596, 15369).

ANALISIS . Calculado % : C, 64.72; H, 7.96; N, 10.07.

Encontrado % : C, 64.70; H, 7.70; N, 9.94.

N-(2',2'-dietoxietilen)-2-isobutiril-5-cianometil_pirrol

(65a).

Se siguió el método usado para preparar el compuesto (63a) con 2.8 g (15.9 mmoles, 1 eq) de 2-isobutiril-5-cianometil pirrol (57), 0.38 g (15.9 mmoles, 1 eq) de hidruro de sodio y 5.8 g (23.83 mmoles, 1.5 eq) de dietil acetal del yodoacetaldehído (62). La mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas y se purificó por cromatografía en capa fina (hexano-acetato de etilo 90:10). Se obtuvieron 0.6 g del compuesto (65a) en forma de un aceite (13%).

RMN (CDCl₃) δ 1.2 [d, 6H, CH(CH₃)₂], 3.3-3.85 [m, 1H, COCH, 4H, CH(OCH₂CH₃)₂], 3.93 (s, 2H, NC-CH₂), 4.3 (d, 2H, N-CH₂), 4.63 (t, 1H, CH₂CH), 6.31 (d, 1H, J=4.2 Hz, H4), 7.03 (d, 1H, J=4.2 Hz, H3).

IR (CHCl₃) 2962 m, 2922 m, 2258 d, 1668 i, 1482 m, 1252 m, 1127 m, 1052 i cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 253, 287.5 nm (ε 5471,16121).

E. Masas m/z (%) M⁺ 292 (4), 247 (10), 203 (4), 175 (5), 103 (100).

1-fenoximetil-6-cianometil pirrolo[1,2-alpirazina (48).

A una solución de 28 mg (0.08 mmoles, 1 eq) de N-(2',2'-dietoxtiilen)-2-fenoxiacetil-5-cianometil pirrol (63a), en 10 ml de ácido acético, se agregaron 0.15 g (1.96 mmoles, 25 eq) de acetato de amonio. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se vertió en 30 ml de solución de hidróxido de sodio al 25 % (pH 12). Se extrajo con cloruro de metileno (3 X 50 ml), se juntaron las fracciones orgánicas, se lavaron con agua hasta pH neutro, se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 20g, hexano-acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 15 mg del compuesto (48) en forma de un aceite (80%).

RMN (CDCl_3) δ 3.97 (s, 2H, NC-CH₂), 5.40 (s, 2H, CH₂O),
6.95-7.38 (m, 7 H, H₇, H₈, 5H bencénicos), 7.67 (d, 1H,
J=3.8 Hz, H₃), 7.82 (d, 1H, J=3.8 Hz, H₄).

IR (CHCl_3) 2920 m, 2850 m, 2260 d, 1600 m, 1500 m,
1250 m cm^{-1} .

UV (CH_3OH) λ max 223 (h), 236, 264 (h), 270 (h), 277,
286, 295, 340 nm (ϵ 20415, 23788, 3662, 4190,
4761, 5064, 4637, 1819).

E. Masas m/z (%) M^+ 263 (58), 170 (100), 116 (17).

1-etil-6-cianometil pirrolo[1,2-a]pirazina. (49).

Se obtuvo según el método usado para preparar el compuesto (48), con 0.24 g (0.86 mmoles, 1 eq) de N-(2',2'-dietoxietileno)-2-propionil-5-cianometil pirrol (64a), y 1.7 g (21.55 mmoles, 25 eq) de acetato de amonio en 20 ml de ácido acético, calentando a reflujo durante una hora. Se vertió en 60 ml de solución de hidróxido de sodio al 25 % (pH 12), se extrajo con cloro de metileno (3 x 100 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua hasta pH neutro, se secaron con Na₂SO₄ y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 50g, hexano-acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 0.137 g del compuesto (49) en forma de aceite (86%).

RMN (CDCl₃) δ 1.37 (t, 3H, CH₂CH₃), 3.0 (s, 2H, CH₂CH₃),

3.93 (s, 2H, NC-CH₂), 6.83 (m, 2H, H7, H8), 7.6 (m, 2H, H3, H4).

IR (CHCl₃) 2961 m, 2929 m, 2259 d, 1619 m, 1489 m,
1434 m, 1379 m, 1312m, 1040 m, 921 m cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 228(h), 234.5, 273.5 (h), 283.5, 294,
332.5 nm (ε 26980, 28955, 2701, 3709, 3913, 2579).

E. Masas m/z (%) M⁺ 185 (88), 184 (100), 170 (6), 157
(22), 145 (8).

1-isopropil-6-cianometil pirrolo[1,2-a] pirazina. (50).

Se obtuvo según el método usado para preparar el compuesto (48), a partir de 0.3 g (1.02 mmoles, 1 eq) de N-(2',2'-dietoxietilen)-2-isobutiril-5-cianometil pirrol (65a), y 1.97 g (25.5 mmoles, 25 eq) de acetato de amonio, en 20 ml de ácido acético y calentando a reflujo durante una hora. Se vertió en 60 ml de solución de hidróxido de sodio al 25 % (pH 12). Se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua hasta pH neutro, se secaron con Na₂SO₄ y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 50g, hexano-acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 0.15 g de (50) en forma de aceite (70 %).

RMN (CDCl₃) δ 1.4 [d, 6H, CH(CH₃)₂], 3.32-3.42 (m, 1H, CH), 3.97 (s, 2H, NC-CH₂), 6.86 (m, 2H, H7, H8), 7.5-7.7 (m, 2H, J=5.7, H3, H4).

IR (CHCl₃) 2968 i, 2928 m, 2868 d, 2250 d, 1616 d, 1498 m, 1458 m, 1316 i, 1048 d cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 220 (h), 225.5, 265 (h), 274.5, 285, 322.5 nm (ε 23059, 24455, 2418, 3166, 3259, 2199).

E. Masas m/z (%) M⁺ 199 (60), 184 (100), 157 (20), 131 (9).

2-(2',2'-dimetilpropionil)pirrol (66).

20 g (0.3 moles, 1 eq) de pirrol se disolvieron, bajo condiciones anhidras, en 300 ml de tolueno. Se agregaron 90 g (0.75 moles, 2.5 eq) de cloruro de trimetil acetilo y se calentó a reflujo durante una hora. Se alcalinizó (pH 11) con una solución de hidróxido de sodio al 25%, se extrajo con cloruro de metileno (3 X 200 ml), los extractos orgánicos se lavaron con agua hasta pH neutro, se secaron con Na₂SO₄, y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (400g, hexano-acetato de etilo, 80:20). Se obtuvieron 13.5 g del compuesto (66) (30 %).

p.f. 53-54 °C (éter-hexano).

RMN (CDCl₃) δ 1.4 [s, 9H, C-(CH₃)₃], 6.3 (m, 1H, J=2.3 Hz, H₄), 6.97 (m, 2H, J=2.7 Hz, H₃, H₅), 9.2-10.5 (s ancho, 1H, intercambia con D₂O, N-H).

IR (CHCl₃) 3422 m, 3310 d, 2963 m, 2930 d, 2892 d, 2870 d, 1630 i, 1540 m, 1400 m, 1090 i, 900 i cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 246, 287.5, 316 nm (ε 3255, 14105, 1571).

ANALISIS Calculado % : C, 71.49; H, 8.66; N, 9.26.
Encontrado % : C, 71.22; H, 8.55; N, 9.18.

N-(2',2'-dietoxietil)-2-(2',2'-dimetilpropionil) pirrol

(67)

2 g (82 mmoles, 1 eq) de hidruro de sodio se suspendieron bajo condiciones anhidras en 100 ml de DMF. La suspensión se enfrió a -20 °C y se le gotearon lentamente, con agitación vigorosa, 12.5 g (82 mmoles, 1 eq) de 2-(2',2'-dimetilpropionil) pirrol (66). Una vez terminada la adición se agitó durante 30 minutos a -20 °C, se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y se agregaron 30.2 g (124 mmoles, 1.5 eq) de dietil acetal de yodoacetaldehído y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Se vertió sobre 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua (2 x 100 ml), se secaron con Na₂SO₄ y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 150 g, hexano-acetato de etilo, 90:10), obteniéndose 19.5 g del compuesto (67) en forma de aceite (88%).

RMN (CDCl₃) δ 1.05-1.3 [m, 6H, CH(OCH₂CH₃)₂], 1.42 [s, 9H, C-(CH₃)₃], 3.25-3.87 (m, 4H, O(CH₂CH₃)₂), 4.33 (d, 2H, J=5.8 Hz, N-CH₂), 4.68 (t, 1H, CH), 6.13 (dd, 1H, J=4.3, J=2.4, H₄), 6.9 (dd, 1H, J=2.7, J=1.4, H₃), 7.06 (dd, 1H, J=4.2, J=1.4, H₅).

IR(CHCl₃) 2960 i, 2920 m, 2900 m, 1630 i, 1934 d, 1410 i,
125 i, 1092 i, 1053 i, 945 i cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 253(h), 287.5, 315.5 nm (ε 3232,
9521, 1139).

E. Masas m/z (%) M⁺ 267 (6), 222 (10), 210 (3), 164 (8),
103 (100), 75 (40), 57 (4).

1-t-butil pirrolo[1,2-a]pirazina . (68)

Se obtuvo por el método usado para preparar el compuesto (49), con 23.3 g (0.087 moles, 1 eq) de N-(2',2'-dietoxietil)-2-(2',2'-dimetilpropionil) pirrol (67) y 167.6 g (2.17 moles, 25 eq) de acetato de amonio, disueltos en 500 ml de ácido acético glacial. Se calentó a reflujo durante 45 minutos, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 25 % (pH 12), se extrajo con cloruro de metileno (3 X 200 ml), los extractos se secaron con Na₂SO₄, y evaporaron . El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 400 g hexano-acetato de etilo, 80:20), obteniéndose 12.42 g de (68) en forma de aceite (82%).

RMN (CDCl₃) δ 1.54 [s, 9H, C(CH₃)₃], 6.73-6.83 (m, 1H, H7), 6.85-6.95 (m, 1H, J=4.2 Hz, H8), 7.34 (m, 1H, H6), 7.44 (d, 1H, J=4.2 Hz, H3), 7.70 (d, 1H, J=4.2 Hz, H4).

IR (CHCl₃) 2952 i, 2915 d, 2900 d, 2890 d, 1618 d, 1462 m, 1335 m, 1090 m cm⁻¹.

UV (CH₃OH) λ max 229, 273.5, 280, 290.5, 334 nm (ε 27476, 3009, 3880, 3927, 2342).

E. Masas m/z (%) M⁺174 (98), 159 (100), 132 (69).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

1-t-butil-6-dimetilaminometil pirrolo[1,2-a]pirazina .

(69).

A 15 ml de ácido trifluoroacético, enfriados a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadieron lentamente (durante 30 minutos), con agitación y bajo condiciones anhidras, 1.8 g (17.62 mmoles, 1 eq) de Bis (dimetilaminometil)metano, controlando que la temperatura no varíe. En seguida se agregaron 3.07 g (17.62 mmoles, 1 eq) de 1-t-butil pirrolo[1,2-a]pirazina (68); la mezcla se calentó durante 1.5 horas a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$; después se elevó la temperatura a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo así durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con una solución de hidróxido de sodio 5N; se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El producto (69) se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 150 g, hexano-acetato de etilo, 1:1), obteniéndose 3.6 g en forma de aceite (85%).

RMN (CDCl_3 + DMSO) δ 1.5 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.22 [s, 6H,

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3.70 (s, 2H, CH_2), 6.72 (d, 1H, $J=4.3$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J=4.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=4.5$ Hz, H3), 8.15 (d, 1H, $J=4.5$ Hz, H4).

IR (CHCl_3) 2952 i, 2852 m, 2812 m, 2764 m, 1615 d, 1437 i, 1342 i cm^{-1} .

UV (CH₃OH) λ max 231, 270 (h), 278, 289, 315, 331 nm
(ϵ 26184,2451,3101,3207,1541,1737).

E. Masas. m/z (%) M⁺ 231 (20), 187 (100), 172 (18), 157
(6), 131 (4), 58 (4).

1-t-butil-6-cianometil pirrolo[1,2-a] pirazina. (51)

1.55 g (6.7 mmoles, 1 eq) del compuesto (69), se disolvieron en 50 ml de metanol absoluto. La solución se enfrió a 0°C y se gotearon lentamente con agitación vigorosa 1.9 g (13.4 mmoles, 2 eq) de yodometano, con agitación vigorosa. La adición se efectuó durante 10 minutos y una vez terminada se dejó agitando durante 3 horas. Se evaporó el disolvente a temperatura ambiente y el residuo se secó al alto vacío hasta peso constante. La sal cuaternaria resultante se disolvió en 50 ml de DMF y se le agregaron 1.31 g (26.8 mmoles, 4 eq) de cianuro de sodio en condiciones anhidras; la mezcla se dejó agitando a 80 °C durante 1.5 horas. Se vertió en 100 ml de agua, se extrajo con cloruro de metileno (3 X 100 ml), se juntaron los extractos orgánicos, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano-acetato de etilo, 70:30), obteniéndose 0.84 g de (51) (aceite) (64%).

RMN (CDCl₃) δ 1.5 [s, 9H, C(CH₃)₃], 3.97 [s, 2H, NC-CH₂],

6.85 (d, 1H, J=5.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J=5.4 Hz), 7.55 (d,

1H, J=5.7 Hz, H3), 7.67 (d, 1H, J=5.7 Hz, H4).

IR (CHCl₃) cm⁻¹ 2954 m, 2920 d, 2899 d, 2870 d, 2252 d,
1617 d, 1440 m, 1437 m.

UV (CH₃OH) λ max 234, 273 (h), 281.5, 292.5, 315, 333
nm (ϵ 27955, 2717, 3465, 3567, 1559, 1893).

E. Masas m/z (%) M⁺ 213 (66), 198 (100), 171 (77), 157
(21), 131 (11), 56 (16).

V. CONCLUSIONES

Se prepararon cuatro compuestos derivados de la 6-cianometil-pirrolol[1,2-a]pirazina, alquilados con cuatro grupos diferentes en la posición C-1 del bicyclo: fenoximetil (48), etil (49), isopropil (50) y terbutil (51).

Estos cuatro compuestos no han sido reportados en la literatura y presentan estructura química análoga a compuestos inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATPasa citados con anterioridad.

La síntesis de (48), (49) y (50) se efectuó partiendo del 2-cianometil-pirrol, el cual fue acilado en la posición C-5, N-alquilado con un compuesto α -halocarbonílico y finalmente ciclado con acetato de amonio para formar así los productos deseados.

El compuesto (51) difiere estructuralmente de los anteriores, por lo que su síntesis se efectuó a partir del bicyclo sustituido en C-1 para introducir el grupo cianometilo como paso final.

Los cuatro compuestos se sometieron a ensayos de actividad biológica antiulcerante.

VI. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Roberts S.M., Price B.J., Medicinal Chemistry. The Role of Organic Chemistry in Drug Research, Academic Press, U.S.A., 93-118 (1985).
- 2.- Hendrix T. R., Tratado de Medicina Interna, Tomo II, Editorial Interamericana, 612-619, (1984).
- 3.- Muchowsky J. M., Garay G. L., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 20, 93-105, (1985).
- 4.- Bauer R. F., Collins P. W., Jones P. H., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 22, 191-200, (1987).
- 5.- *Drugs of the future*, Vol 12, No. 1, 34-36 (1987).
- 6.- *Ibid*, Vol 10, No. 6, 474-475 (1985).
- 7.- Clissold S. P., Campoli-Richards D. M. , *Drugs*, 32, 15-47 (1986).
- 8.- Medina R., Rubio F., Treviño N., Villalpando J., Prostaglandinas, una nueva etapa en la Terapéutica, SYNTEX, División Farmacéutica, 35-53.
- 9.- Harrison S., Principles of Internal Medicine, Mc Graw Hill, USA, 1239-1253 (1986).
- 10.- Sanfilippo P. J., Urbansky M., Press J. B., Hajos Z. G., Schriver D. A., Scott C. K., *Journal of Medicinal Chemistry*, 31, 1778-1785 (1988).
- 11.- Gastroenterología 85. Semana Nacional del Cincuentenario. Asoc. Mexicana de Gastroenterología, 21-39 (1985).
- 12.- Kats L.B., Tobia A. J., Schriver D. A., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 242, 437-442 (1987).

- 13.- Kaminsky J. J., Bristol J. A., *Journal of Medicinal Chemistry*, 28, 876-892 (1985).
- 14.- Beil W., Staar V., Sewing K. F., *European Journal of Pharmacology*, 139, 349-352 (1987).
- 15.- Katritzky A. R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Vol 3, 191-197 (1984).
- 16.- Katritzky A. R., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, Vol 14, 208 (1963).
- 17.- Flament I., Sonnay P., Ohloff G., *Helvetica Chimica Acta*, 50, 694 (1967).
- 18.- *Ibid* 50, 1754 (1967).
- 19.- *Ibid* 54, 1911 (1971).
- 20.- *Ibid* 56, 610 (1973).
- 21.- *Ibid* 59, 2308 (1976).
- 22.- *Ibid* 60, 1872-1883 (1977).
- 23.- Herz W., Tocker S., *Journal of American Chemical Society*, 77, 6355-6357 (1955).
- 24.- Silverstein R., Ryskiewicz E., Willard C., *Organic Synthesis*, 4, 831-833 (1963).
- 25.- Smith D. R., Maienthal M., Fipton J., *Journal of Organic Chemistry*, 17, 294-297 (1952).
- 26.- Walter C. R., *Journal of American Chemical Society*, 74, 5185-5187, (1952).
- 27.- Schvedov V. I., Altukhova L. B., Grinev A. N., *Chem Abstr.*, 74, 125628v (1971).

- 28.- Schvedov V. I., Altukhova L. B., Bocharnikova A. U., Grinev A. N., *Chem. Abstr.*, 71, 13142p (1969).
- 29.- Herz W., Raden O. S., Murty D. R., *Journal of American Chemical Society*, 21, 896-898 (1956).
- 30.- Sasaki T., Kanematsu K., Yukimoto Y., Ochiai Sh., *Journal of Organic Chemistry*, 36, 813-818 (1971).
- 31.- Boekelheide V., Farenholtz K., *Journal of American Chemical Society*, 83, 458-462 (1961).
- 32.- Buchan R., Fraser M., Kong Thoo Lin P. V. S., *Journal of Organic Chemistry*, 50, 1324-1325 (1985).
- 33.- Acheson R. M., Foxton M. W., *Journal of Chemical Society*, 2218-2222 (1966).
- 34.- a) Chiu P. J. S., Barnett A., Tetzloff G., Kaminski J., *Arch. int. Pharmacodyn*, 270, 116-127 (1984).
b) *Ibid*, 270, 128-140 (1984).
- 35.- Jones R. A., Bean G. P., *The Chemistry of the Pyrroles*, Academic Press, Vol 34, 116 (1977).
- 36.- Comunicación interna. A. Castañeda.
- 37.- Tramontini M., *International Journal of Methods in Synthetic Organic Chemistry*, 12, 703-717 (1973).
- 38.- a) Herz W., Dittmer K., Cristol S., *Journal of American Chemical Society*, 69, 1698-1700 (1947).
b) Herz W., *Journal of American Chemical Society*. Vol 75, 483 (1953).
- 39.- Herz W., Rogers J. L., *Journal of American Chemical Society*, Vol 73, 4921- 4923 (1951).

- 40.- Jones R. A. , Bean G. P., *The Chemistry of Pyrroles*, Academic Press, Vol 34, 157 (1977).
- 41.- White J., Mc Gillivray G., *Journal of Organic Chemistry*, 42, 4248-4251 (1977).
- 42.- Dresler, Volkmar, Bodendark, *Chem. Abstr.*, 70, 877042 (1969).
- 43.- Komori S., Okahira M., Shinsugi E., *Chem. Abstr.*, 18874 c (1959).
- 44.- Candy C. F., Jones R. A., Wright P., *Journal of Chemical Society*, 2563-2567 (1970).
- 45.- Ermili A., Castro A., Westfall P., *Journal of American Chemical Society*, 30, 339-343 (1965).
- 46.- Katritzky A. R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Vol 4, 59 (1984).
- 47.- Gaudry M., Jasor Y., Bui Khac T., *Organic Syntheses*, 59, 153-158 (1963).