



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

23
24^o

"SÍNTESIS GENERAL DE LOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS
IMIDAZO 1,5-a E IMIDAZO 1,2-a PIRAZINA
A PARTIR DEL IMIDAZOL."

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:
MARIA DE LOURDES GONZALEZ SANCHEZ

A S E S O R:
M. EN C. RENE MIRANDA RUALCABA

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 esta 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
SECRETARIA ACADÉMICA
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KELLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E .

ATN: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

"
Síntesis General de los Sistemas Heterocíclicos
Imidazo 1,5-a e Imidazo 1,2-a Pirazina a par-
tir del Imidazol."
que presenta la pasante: María de Lourdes González Sánchez
con número de cuenta: 8138411-2 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 9 de Abril de 1982

PRESIDENTE M.en C. Rene Miranda Rivalcaba
VOCAL Q. José Guillermo Peneiros Carrillo
SECRETARIO M.en C. Enrique R. Angeles Anguiano
PRIMER SUPLENTE M.en C. José Luis Arias Teller
SEGUNDO SUPLENTE Q.E.R. Olivia Garcia Mellado

DEDICO ESTA TESIS

A Tí Papá por tu apoyo incondicional y por haberme enseñado a salir adelante siempre en los momentos más difíciles de mi vida.

A Tí Mamá por darme esos consejos tan tuyos que llevo guardados como un tesoro en mi corazón, gracias por tu apoyo y comprensión.

A mi abuelita porque siempre estuvo a mi lado cuando más la necesite y porque me brindo toda la ternura, comprensión y amor desde que nací.

A mis hermanas y hermano: Chago, Lupe, Susi y Ene, por ser como son y por quererme tanto.

A Tí Rafael por ser mi compañero inseparable, por estar presente en mis momentos de Alegría y Tristeza y por apoyarme siempre.

Te quiero.

A mis amigos sinceros y verdaderos.

GRACIAS A TODOS.

AGRADECIMIENTOS.

A los laboratorios Syntex S.A. de C.V. por darme la oportunidad de haber aportado parte de mis esfuerzos y conocimientos en la realización de éste trabajo de tesis.

Al Dr. Armando Castañeda Castañeda por ser mi asesor de tesis, por haberme apoyado siempre desinteresadamente y por brindarme su amistad incondicional.

Al Dr. Angel Guzman por brindarme la oportunidad de seguir con el avance del trabajo de tesis.

A mis compañeros investigadores Fidencio y Susana por sus consejos y experiencia.

Al Profesor Rene Miranda por apoyarme en la terminación y aceptación de éste trabajo de tesis.

A mis profesores de la FES-C por darme parte de sus experiencias.

ABREVIATURAS

ATP-asa	Adenosintrifosfatasa.
SNAr	Sustitución Nucleofílica Aromática.
MeOH	Metanol.
U.V.	Ultravioleta.
I.R.	Infrarrojo.
RMN H ¹	Resonancia Magnética Nuclear Protonica.
TMS	Trimetilsulfonamida.
DMF	Dimetilformamida.
THF	Tetrahidrofurano.
NaI	Ioduro de Sodio.
EM	Espectro de Masas.
PCC	Clorocromatopiridina.
c.c.f.	cromatografía en capa fina.
n-hex.	n-hexano.
AcOEt	Acetato de Etilo.
ppm	partes por millón.

SINTESIS GENERAL DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS
IMIDAZO [1,5-a] E IMIDAZO [1,2-a]
PIRAZINA
A PARTIR DEL IMIDAZOL.

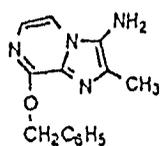
INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	3
PARTE EXPERIMENTAL.....	14
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	43
ESQUEMAS.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	48

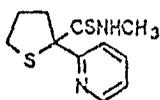
INTRODUCCION

Este trabajo forma parte de uno de los proyectos de investigación desarrollados en la División de Investigación de SYNTEX S.A. de C.V. cuyo objetivo es la elaboración y evaluación de compuestos heterocíclicos como posibles inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATP-asa de las células parietales de la mucosa gástrica.

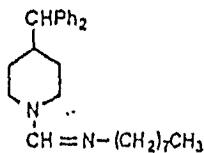
Por ésta razón se decidió el ampliar más estos estudios tomando como base algunos compuestos que presentaran cierta similitud con los ya reportados¹, así como elaborar y evaluar una serie de compuestos con diferente estructura^{29,32}. Actualmente es difícil saber con exactitud la correlación estructural existente entre los diversos compuestos inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATP-asa¹ ya conocidos (Esquema I).



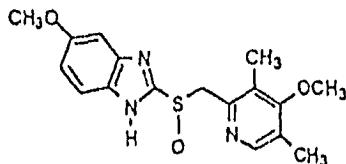
SCH - 32651



Picartamida



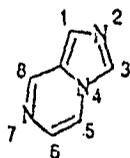
Fenocitmina



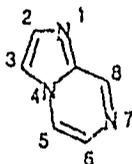
Omepraxasol

(ESQUEMA I)

Por éste motivo se decidió estudiar los sistemas heterocíclicos: imidazo [1,5-a] pirazina (1) e imidazo [1,2-a] pirazina (2); debido a que se ha encontrado que tienen cierta actividad biológica ^{1,25,28,30,4}. En éste trabajo de tesis se presenta la preparación de derivados de 1 y 2, a partir del imidazol con el fin de obtener nuevos compuestos químicos con posible actividad antiulcerante; los cuales se sintetizarón mediante una ruta de reacción diferente a las previamente reportadas ^{15,17,28,32}. Por tal efecto se realizaron una serie de modificaciones en 1 y 2 obteniéndose compuestos que aún no se encuentran reportados en la literatura.



(1)



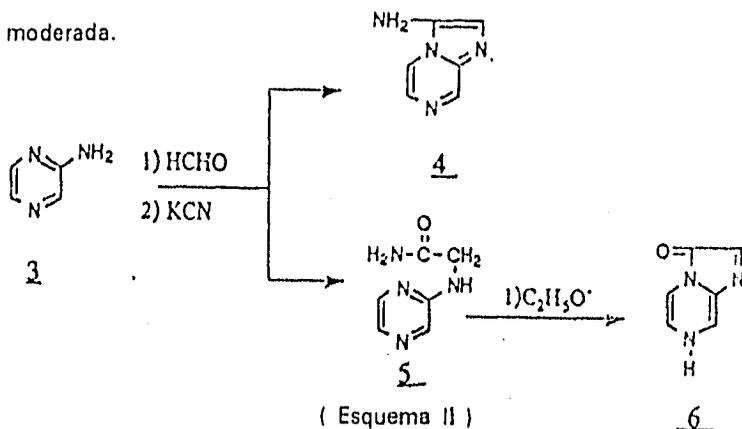
(2)

ANTECEDENTES.

QUIMICOS.

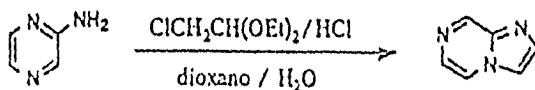
La obtención de especies derivadas de 1 y 2 se puede llevar a cabo mediante la participación de la pirazina como molécula base. En el mayor número de estas rutas de síntesis se parte de la 2-aminopirazina para la obtención del sistema imidazo [1,2-a] pirazina, en cambio para la obtención del sistema imidazo [1,5-a] pirazina, se parte de la 2-metilpirazina ó de la 2-metilaminopirazina. A continuación se presentan algunos métodos sintéticos previamente reportados en la literatura:

1) Ruta de Toshio Goto^{20,21}. - La materia prima 2-aminopirazina (3) es condensada con formaldehído y cianuro de potasio, dando como resultado la 3-aminoimidazo [1,2-a] pirazina (4) y la 2-pirazilaminoacetamida (5), el tratamiento de ésta amida con etóxido de sodio en etanol da el compuesto 6 (Esquema II). Se obtienen dos compuestos diferentes en cuanto al sustituyente en C-3. Por otra parte 6 presenta actividad bioluminiscente moderada.



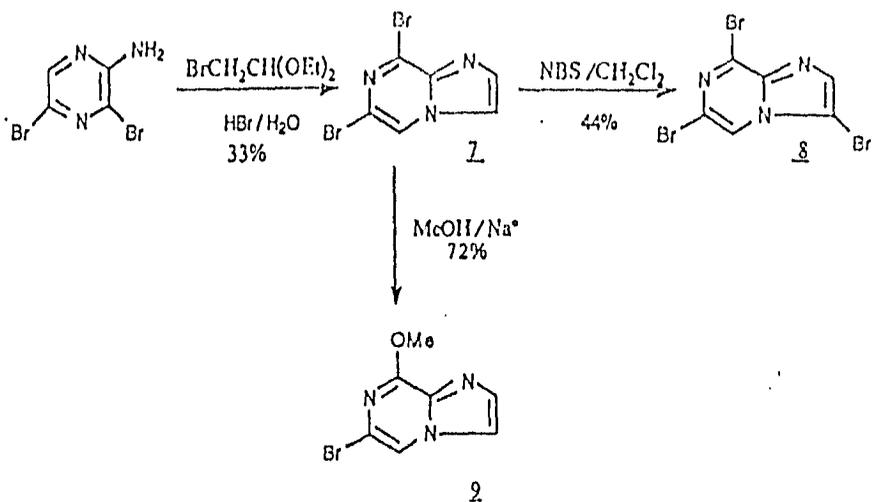
(Esquema II)

2) Reacción de Depompei-Paudle^{5,17}. - Análogamente se condensa la 2-aminopirazina con el α -clorodietilacetal del acetaldehído en condiciones de reflujo, utilizando dioxano/agua como disolvente en presencia de ácido clorhídrico concentrado. Con éste procedimiento se obtiene imidazo [1,2-a]pirazina con un rendimiento del 39.2%. (Esquema III).



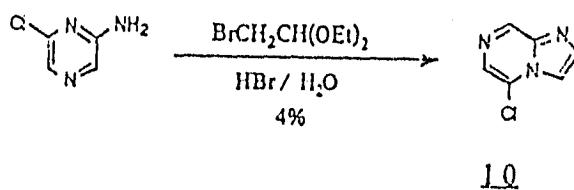
(Esquema III)

3) Método de Bradac-Furek¹⁸. - Varian los grupos sustituyentes de las diferentes posiciones del sistema imidazo [1,2-a] pirazina. Pero al igual que en las rutas anteriores condensan una aminopirazina y un compuesto α -halocarbonilacetalizado (2-amino-3,5-dibromopirazina y dietilacetal del bromoacetaldehído) para la síntesis del 6,8-dibromopirazina [1,2-a]pirazina (7) para después bromarlo con NBS y obtener un derivado tribromado 8. Por otro lado el tratamiento de 7 con metóxido de sodio genera el correspondiente producto de SNAr 9 (Esquema IV).



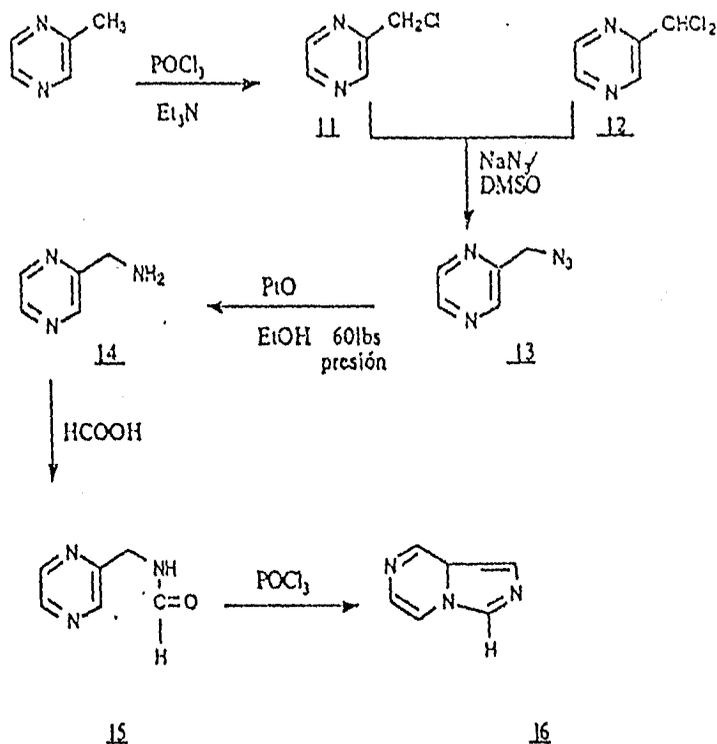
(Esquema IV)

4) Otra alternativa propuesta por Bradac *et al* para la obtención del 5-cloroimidazo [1,2-a] pirazina (10) implica una mezcla del dietilacetal del bromoacetaldehído en medio ácido (bromhídrico acuoso) (Esquema V).



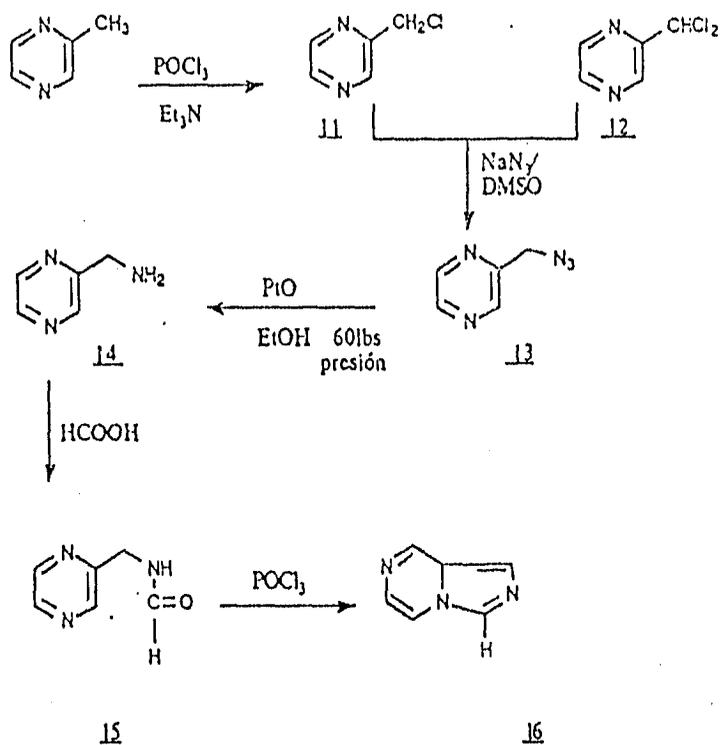
(Esquema V)

5) La primer síntesis de un derivado del sistema imidazo [1,5-a] pirazina fué la realizada por Abushanab - Bindra^{28,31,32}. Con la 2-metilpirazina efectúan inicialmente una cloración de la cual obtienen 11 y 12. A partir de 11 forman la azida correspondiente 13, para después realizar una hidrogenación formando una amina (14), ésta es aislada como clorhidrato para evitar su descomposición. De su tratamiento con ácido fórmico se obtiene la correspondiente formamida 15; de la ciclodeshidratación de 15 que se efectua con oxiclورو de fósforo se obtiene el sistema del imidazopirazina esperado (16) (Esquema VI).



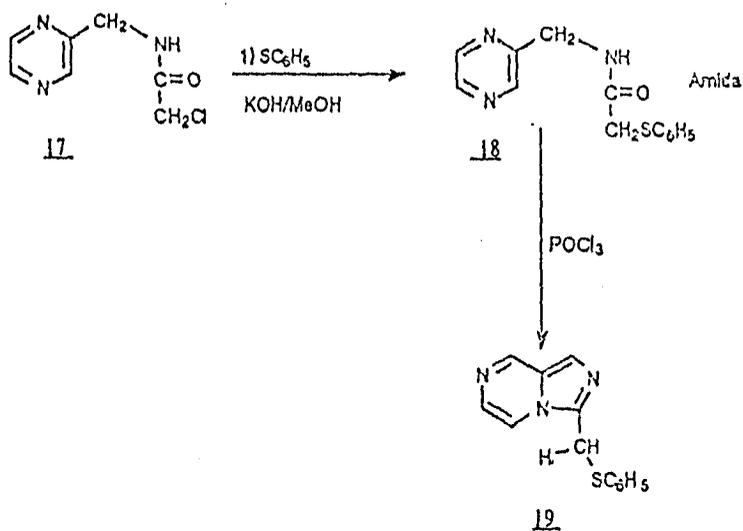
(Esquema VI)

5) La primer síntesis de un derivado del sistema imidazo [1,5-a] pirazina fué la realizada por Abushanab - Bindra^{28,31,32}. Con la 2-metilpirazina efectúan inicialmente una cloración de la cual obtienen 11 y 12. A partir de 11 forman la azida correspondiente 13, para después realizar una hidrogenación formando una amina (14), ésta es aislada como clorhidrato para evitar su descomposición. De su tratamiento con ácido fórmico se obtiene la correspondiente formamida 15; de la ciclodeshidratación de 15 que se efectua con oxiclorigo de fósforo se obtiene el sistema del imidazopirazina esperado (16) (Esquema VI).



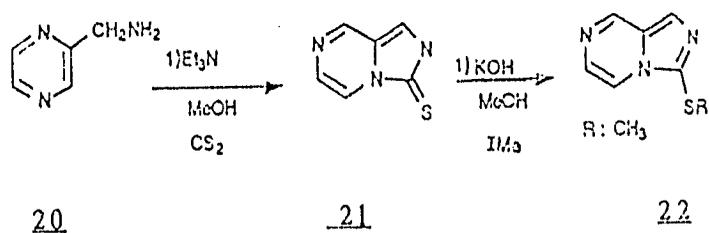
(Esquema VI)

6) Otra forma de obtención para éste tipo de sistemas, propuesto por los mismos autores, parte de la N-(2-pirazinilmetil) cloroacetamida (17) para lo obtención del N-2-pirazinilmetil-S-fenilmercaptoacetamida (18) que es ciclizada con oxicloruro de fósforo para la obtención del 3-(feniltienilimidazo [1,5-a] pirazina (19) (Esquema VII).



(Esquema VII)

7) Finalmente, de la 2-aminometilpirazina (20) efectúan una ciclización mediante la adición de la trietilamina con HCl/MeOH, obteniéndose (21) en un rendimiento del 80%, seguida de una alquilación se obtiene un tiometilo en la posición 3 (22). (Esquema VIII).



(Esquema VIII)

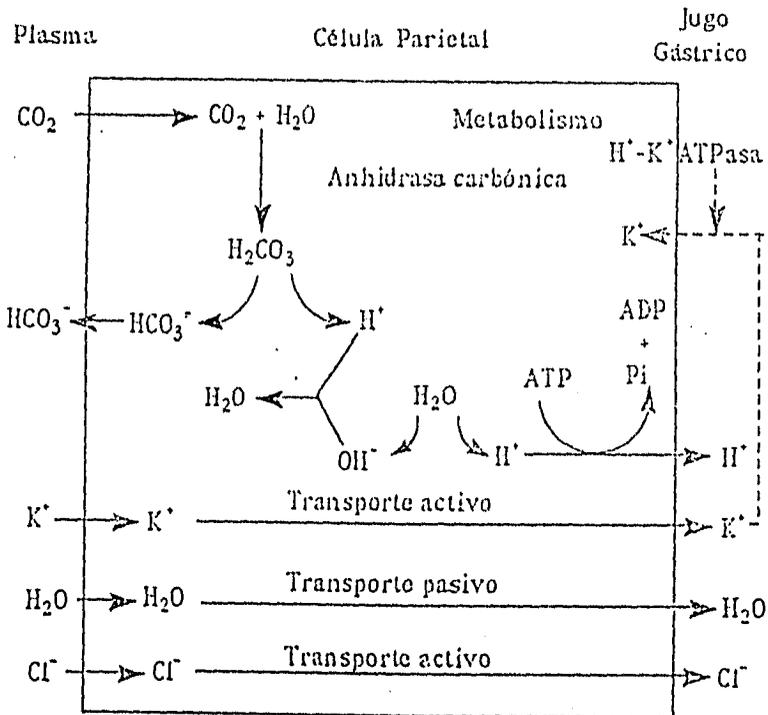
BIOLOGICOS.

El tracto gastrointestinal. En dicho sistema tenemos que la mucosa gástrica posee tres clases de glándulas a) las glándulas cardíacas, que secretan moco; b) las glándulas pilóricas, que secretan un jugo alcalino rico en moco; y c) las glándulas principales ó fúndicas; las cuales tienen tres tipos de células, a saber; las células principales ó pépticas que secretan pepsinógenos, las células parietales u oxínticas que producen ácido clorhídrico y las células mucosas que secretan mucina.

Una úlcera péptica se define como una corrosión extendida a través de la mucosa, que puede penetrar completamente la pared gastrointestinal; se designa como úlcera gástrica o duodenal dependiendo de su localización. Los factores agresivos que desencadenan una úlcera péptica incluyen agentes ácidos, pepsina, bilis y microorganismos infecciosos; todos ellos se encuentran en balance con los mecanismos protectores del tracto gastrointestinal. Una deficiencia en el sistema de defensa puede dar como consecuencia una predisposición a una úlcera péptica.

Formación del Acido Clorhídrico. La formación de ácido clorhídrico por las células oxínticas, ocurre como sigue: La célula secreta H^+ hacia la luz gástrica por un proceso activo en contra de un gradiente de concentración (bomba de hidrógeno), como el H^+ parte del agua, se produce OH^- que es neutralizado con protones provenientes del H_2CO_3 ; éste se

produce a partir del CO_2 que entra del plasma a la célula o proviene del metabolismo celular por intermedio de la anhidrasa carbónica. El Cl^- que pasa a la luz gástrica para acompañar al protón proveniente del plasma sanguíneo y es secretado por un mecanismo activo (Bomba de Cl^-), el agua pasa pasivamente al jugo gástrico, produciendo un líquido isotónico. Al disociarse H_2CO_3 en H^+ y HCO_3^- , el HCO_3^- pasa a la sangre venosa del estómago para reemplazar al Cl^- . (Ver figura anexa)., Representación esquemática de la formación de HCl por células oxínticas.

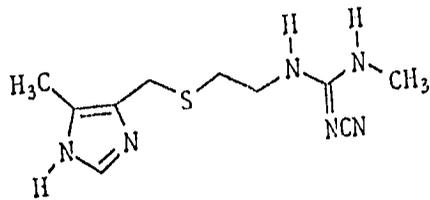


Agentes para el tratamiento de la úlcera péptica. Por mucho tiempo, el tratamiento principal contra la úlcera péptica estaba basado en la terapia con sustancias antiácidas, las cuales bajan la acidez neutralizando el ácido clorhídrico. Su extenso uso se debe a que alivian el dolor casi inmediatamente, alivian la hipermotilidad asociada (antiespasmódicos) y evitan la corrosión de la mucosa. Ahora bien, los antiácidos traen consigo varios efectos indeseables, como son: acción laxante ($Mg(OH)_2$); estreñimiento ($Al(OH)_3$); alcalosis ($NaHCO_3$) y , sobre todo, pueden afectar la absorción de otros fármacos, ya que alteran el pH del contenido gástrico.

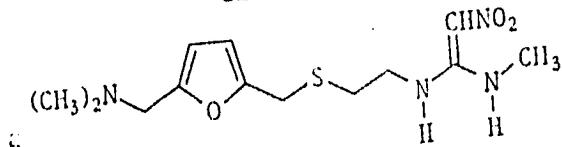
En los últimos años, la investigación en el campo de los antiulcerantes, se ha enfocado a diseño de fármacos que mejoren la protección de la mucosa; para ello se ha estudiado: la secreción del ión bicarbonato, la calidad y cantidad del moco producido así como su secreción, el flujo sanguíneo, las uniones celulares y bombas iónicas.

Antagonistas de receptores H-2 Histamina. Recientemente, los receptores de histamina han sido divididos en dos tipos: H-1 y H-2.

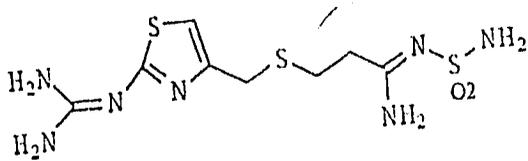
La estimulación de los receptores H-2 por histamina incrementan la secreción ácida. Los antagonistas de dichos receptores tales como la cimetidina, ranitidina, famotidina, loxidina, etc. inhiben de manera competitiva la secreción ácida inducida por la histamina. Dichos compuestos se muestran a continuación:



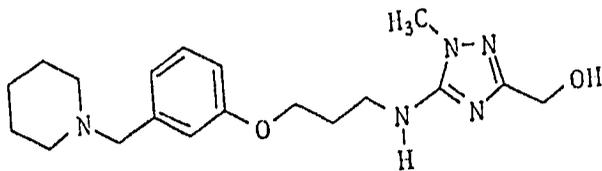
Cimetidina



Ranitidina



Famotidina



Loxitidina

Antagonistas de los receptores muscarínicos M-1 (anticolinérgicos).

Son fármacos que bloquean la acción de la acetilcolina en la unión neuroefectora del vago. La pirenzepina, un antagonista selectivo de receptores M-1, reduce la secreción ácida basal y la estimulada; éste compuesto puede tener mejores efectos citoprotectores que los antagonistas H-2 de la histamina.

Inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATP-asa. Como sabemos la secreción ácida de las células parietales ésta regulada por histamina, gástrina y estimulación vagal; pero la vía histaminérgica es dominante; efectivamente, los antagonistas H-2, tales como la cimetidina y ranitidina, bloquean la secreción ácida. Sin embargo, los pacientes tratados con esos bloqueadores, frecuentemente experimentan ulceración recurrente, alivio incompleto y ocasionalmente la inhibición de la secreción ácida falla durante la terapia. Un camino alternativo involucra la inhibición farmacológica de la bomba de protones, localizada en la membrana de las células parietales. Las ventajas de ésta terapia incluyen: 1) La neutralización completa de la acidez estomacal sin importar si el estímulo es histaminérgico, gastrinérgico ó vagal y 2) La marcada selectividad tisular. Estas ventajas se deben añadir al alivio completo y a los mínimos efectos indeseables que producen los inhibidores de la enzima H^+/K^+ ATP-asa.

PARTE EXPERIMENTAL.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Melt-Temp y no están corregidos. Los espectros de U.V. se obtuvieron con un espectrofotómetro Beckman DU-7 Ultravioleta Visible, utilizándose como disolvente al Metanol en todos los casos. Los espectros de I.R. fueron realizados en espectrofotómetros Perkin-Elmer 1420 y 197, utilizándose cloroformo como disolvente, la intensidad de las bandas se indica de la siguiente manera: d, débil; m, media; i, intensa. Los espectros de RMN H' se determinarán a 90MHz en un espectrofotómetro analítico Varian EM-390 y a 200MHz en un espectrofotómetro Varian Gemini 200 (GEM-200), empleándose como disolventes CDCl_3 y el sistema $\text{CDCl}_3 / \text{D}_2\text{O}$, según fuera necesario. Los desplazamientos químicos se encuentran expresados en ppm (δ) con respecto al TMS, las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz). Los patrones de acoplamiento se encuentran expresados como se indica a continuación: s = señal simple, sa = señal simple ancha, d = señal doble, t = señal triple, c = señal cuádruple, dd = señal doble de doble, m = señal múltiple, mc = señal múltiple compleja y sp = sobrepuestas. Las determinaciones para los porcentajes de halógenos se hicieron por potenciometría utilizándose un potenciómetro COLE-PALMER, empleándose como electrodos de referencia e indicador al electrodo de calomelanos y al electrodo de plata respectivamente.

Todos las determinaciones (p.f.; U.V.; I.R.; % Br; RMN H') se efectuaron en el departamento analítico de la división de investigación de

los laboratorios SYNTEX S.A. de C.V. A su vez los espectros de masas se determinaron por impacto electrónico a 70eV en el departamento analítico de Syntex Research en Palo Alto California. Por otra parte los análisis elementales se llevarón a cabo en Midwest Microlab 7212N Shadeland Ave. Indianapolis. In., 4625, USA.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f) usando como adsorbente sílice GF254 tipo 60 de Merck, utilizándose como reveladores: radiaciones U.V. y/o vapores de yodo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en placas preparativas o en cromatografía en columna según el requerimiento.

En las reacciones efectuadas en condiciones anhidras, el material fué secado en estufa (110⁰C) con un día de anticipación, antes de efectuar la reacción diseñada. Los disolventes utilizados y/o reactivos se tratarón como sigue: La DMF se destiló de óxido de bario y se conservó seca mediante la utilización de mallas moleculares, el THF se secó sobre sodio-benzofenona, la piridina fué destilada de potasa y mantenida seca igual que la DMF, el cloruro de metileno se secó con hidruro de sodio. Los compuestos yodados y sulfurados se percolaron sobre alumina básica y carbonato de potasio antes de ser utilizados. El reactivo de Niquel-Raney se activo lavándose con agua y metanol efectuándose cada lavado por triplicado para activarlo.

1.- Yodoacetaldehído dietilaceta (23). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 5 L, provisto con agitación magnética y refrigerante, se

colocarón 500g de NaHCO_3 en 3 L de acetona agitándose vigorosamente, posteriormente se adicionaron 1000 g de NaI y 263 g de bromoacetaldehído dietilacetil. La mezcla se reflujo durante 8 hrs, se filtro y concentró en un rotavapor, se hizo una extracción con Et_2O , esta disolución se secó al alto vacío pasándose por una columna de alúmina básica. (10 g). El producto obtenido (rendimiento 85 %) se comparó con una muestra auténtica.

2.- 1-(2,2-dietoxietil)imidazol (24a). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 L bien seco, equipado con termómetro, agitación magnética, embudo de adición con tubo de diédrita y corriente de nitrógeno, se colocaron 22.91 g de NaH, disolviéndose en DMF anh., adaptando al matraz de reacción a un baño frío (-5°C a 0°C), se agregaron lentamente y con agitación vigorosa, 50 g del imidazol (24) disuelto en la DMF. Al término de la reacción c.c.f. ($\text{SiO}_2:\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8:2). Se retiró el baño dejando subir la temperatura hasta aproximadamente 27°C . Una vez que finalizó el desprendimiento de hidrógeno. Se adicionaron 1.1 eq de dietilacetil yodoacetaldehído (23), se retiró la corriente de nitrógeno y se reemplazó el embudo de adición por un refrigerante, se reflujo, siguiendo el avance de la reacción por c.c.f: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (8:2). Al concluir la reacción, se añadió agua dejándose enfriar a temperatura ambiente, se extrajo con AcOEt, secándose con MgSO_4 anh. El producto se evaporó y posteriormente se purificó por cromatografía en columna, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95:5). Rendimiento 70%. Líquido; UV λ_{max} nm (c): 208.5 (3838), 211.5 (3933); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2960, 1500, 1280, 1130, 900, 810; RMN ^1H (CHCl_3) δ ppm: 1.10-1.23 (t, 6H, OCH_2CH_3); 3.31-3.76 (c, 2H c/u, OCH_2CH_3); 3.96 (d, 2H, NCH_2CH); 4.58 (t, H, CH_2CH [OEt] $_2$); 6.92-7.21 (d, 2H, H-4, H-5); 7.59 (s, H, H-2); EM (70eV)

m/z (% ab rel): 184 (30) M⁺.

3.- 1-(2,2-dietoxietil)-2-tienilimidazol (24b). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1L totalmente seco, provisto de agitación magnética, embudo de adición con tubo de diédrita, termómetro y corriente de nitrógeno, se colocaron 20 g de 24a disueltos en THF anh.; llevándose a una temperatura de -70°C, a ésta temperatura se adicionaron 1.2 eq de n-Butillitio llevándose hasta -50°C, después de 10-20min. se llevó nuevamente a -70°C (con baño de hielo seco/acetona) adicionándose 1.2 eq de disulfuro de difenilo disuelto en THF anh. en forma semirápida, terminada la adición la mezcla de reacción se llevó a 0°C. El avance de reacción se siguió mediante c.c.f (SiO₂:AcOEt/n-hexano 8:2). Al término de la reacción se lavó con NH₄Cl (solc. sat.), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 500mL), lavándose con NaCl (Solc.sat.), secándose la fase orgánica con Na₂SO₄ anh. y se evaporó. El producto 24b se purificó por cromatografía en columna medianten-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 64%. Líquido; UV λmax nm (c): 206 (13061), 240.5 (14740), 260 (11456); IR (CHCl₃)cm⁻¹: 2960, 1920, 2860, 1570, 1440, 1370, 1270, 1120, 1160; RMNH'(CDCl₃) δppm: 1.08-1.15 (t, 6H, J = 7 Hz, OCH₂CH₃), 3.21-3.64 (2c, 2H, c/u, OCH₂CH₃), 4.10-4.12 (d, 2H, J = 6 Hz NCH₂CH), 4.21-4.26 (t, H, J = 10 Hz CH₂CH(OEt)₂), 7.19-7.21 (m, 5H, C₆H₅ y 2H, H-4, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 292(56) M⁺.

4.- 1-(2,2-dietoxietil)-2-tienil-5-(1-hidroxietil)imidazol (24c). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1L provisto de embudo de adición con tubo de diédrita, previamente secos, termómetro, corriente de nitrógeno, y agitación magnética, se adicionaron 16.70 g del compuesto 24b disueltos en

THF anh. llevándose a -70°C . A dicha temperatura se adicionó disolución de *n*-butillitio (1.2 eq) en forma lenta evitándose que la temperatura se elevará a más de -50°C , terminada la adición se dejó agitando por un lapso de 25 minutos, la reacción se llevó nuevamente a -70°C para adicionarle (2.5 eq) de acetaldehido (previamente disuelto en THFanh.), se dejó reaccionando por un lapso de 10-20min siguiéndose la reacción por c.c.f en un sistema n-hexano/AcOEt 1:1 hasta llevarse la reacción a 0°C . Al término de ésta se trato con una disolución de NH_4Cl sat., extrayéndose la fase orgánica con CH_2Cl_2 (2x500mL) secándose con Na_2SO_4 anh. y evaporándose. El producto se purificó por cromatografía en columna AcOEt/n-hexano 8:2. Rendimiento 62%. Líquido; UV λ_{max} nm (ϵ): 206.5(14275), 239(7579), 243.5(7840), 250.5(7176); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3420, 2960, 1440, 1370, 1120, 1060; RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1.05-1.23 (2t, sp, 3H c/u, OCH_2CH_3), 1.61-1.64 (d, 3H, CH_3CHOH), 3.09-3.29 (C, H, OHCHCH_3), 3.41-3.73 (2c, sp, 2H c/u, OCH_2CH_3), 3.91-4.09 (C,H, OHCH_3CH), 4.28-4.40 (d, 2H, NCH_2CH), 4.45-4.60 (t, H, $\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), 4.80-4.90 (sa, H, H-4), 7.16-7.39 (m, 5H, SC_6H_5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 336 (61) M^+ .

5.- Clorocromatopiridinio/óxido de aluminio. En un matraz de fondo redondo de 2L provisto de agitador magnético con un adaptador de doble entrada con tubo de diédrita y termómetro que contenía piridina se adicionó óxido de cromo y HCl 6N, dejándose a la temperatura de la reacción durante 10 minutos, terminado ese lapso de tiempo se disminuyó la temperatura y se llevó a 10°C , hasta la aparición de un precipitado de color naranja. Ya formado el precipitado, se llevó nuevamente a 40°C y se adicionó el óxido de aluminio, se agitó vigorosamente y se evaporó el agua

al alto vacío, el sólido se secó a 100°C por 2 hrs. (El reactivo permanece activo durante meses si se mantiene en la oscuridad y en el desecador; 1mmol/g).

6.- 1-(2,2-dietoxietil)-2-tienil-5-carboximetilimidazol(24d). En un matraz de fondo redondo de 500mL de una sola boca, se colocaron 8.29 g del compuesto a oxidar (24c) disuelto en CH_2Cl_2 anh. con previa agitación y se le adicionaron 49.34 g de $\text{CCP}/\text{Al}_2\text{O}_3$, tapándose para favorecer las condiciones anhidras con un tubo de CaCl_2 con diedrita a temperatura ambiente por un lapso de 5 minutos después se calentó a 40°C siguiéndose la reacción c.c.f (SiO_2 : n-hexano/AcOEt 1:1). Al término de la reacción se enfrió y se filtró al alto vacío y se lavó con CH_2Cl_2 , se evaporó la fase orgánica que contenía al producto 24d y se purificó por cromatografía en columna n-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 47 % Líquido; UV λ_{max} nm (ϵ): 242 (8678), 247.5 (8773), 255(9118), 290(1284); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2960, 2900, 1650, 1510, 1350, 1250, 1170 1050; RMNH' (CDCl_3) δ ppm: 1.11-1.18 (t, 6H, OCH_2CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3CO), 3.36-3.77 (2c, 2H c/u, OCH_2CH_3), 4.56-4.59 (d, 2H NCH_2CH), 4.63-4.69 (t, H, NCH_2CH), 7.27-7.47 (m, 5H, C_6H_5), 7.82 (s, H, H-4); EM (70 eV) m/z (%ab rel): 334 (20.8) M^+ .

7.- 8-metil-3-tienilimidazol1,5-a]pirazina (25). En un matraz de fondo redondo de una boca, provisto de agitación magnética, se colocaron 3.87 g de 24d, 20 eq del acetato de amonio disueltos en ácido acético y se pusieron a reflujo, siguiendo la reacción por c.c.f (SiO_2 : n-hexano/AcOEt 2:8). Después de 24 hrs se llevó a cabo la reacción, la cual se neutralizó con NaOH 10M, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL) se separaron

las fases secándose la fase orgánica con Na_2SO_4 anh. y purificándose por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 2:8. Rendimiento 88%. Sólido; p.f.: 76-78^oC; UV λ_{max} nm (ε): 223 (26087), 236(19145), 288(8752), 296.5(8380); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3320, 3060, 2960, 1610, 1510, 1080, 940; RMN H' (CDCl_3) δ ppm: 2.75 (s, 3H, Ar- CH_3), 7.12-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 7.54-7.56 (d, H, J = 5 Hz H-6), 7.85-7.88 (d, H, J = 5 Hz H-5), 7.93 (s, H, H-1); Formula condensada $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$: calculado C = 64.71%, H = 4.59%, N = 17.41%, S = 13.29% encontrado C = 64.45%, H = 4.53%, N = 17.28%, S = 13.17%.

8.- 8-(2-feniletil)-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25a). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL provisto de embudo de adición con tubo de didrita previamente secos, termómetro, corriente de nitrógeno y agitación magnética, se colocaron 223.1 mg del compuesto 25 disuelto en THF anh. llevándose a una temperatura de -70^oC a ésta temperatura se adicionaron 1.2 eq del n-butillitio en forma lenta. Terminada su adición se varió la temperatura a -50^o C dejándose en agitación durante 10-20 min. después se bajó nuevamente a -70^o C y se adicionó 1 eq del bromuro de bencilo disuelto en THF anh. agitándose de 15-20 min. y llevándose a 0^oC. La mezcla de reacción se siguió por c.c.f (SiO_2 : n-hexano/AcOEt 1:1). Esta mezcla se sometió a tratamiento con NH_4Cl (solc.sat.), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), se separaron las fases, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anh., se evaporó y se purificó por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 42%. Líquido; UV λ_{max} nm (ε): 225(28781), 236.5(25102), 289(8742), 297(8411), 337.5(2344); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3320, 3040, 2960, 2900, 2840, 1580, 1360, 1070, 950; RMN H' (CDCl_3) δ ppm: 3.14-3.38 (2c, 2H, c/u, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.10-7.31 (mc, 10H, (C_6H_5)₂), 7.59-7.62 (d,

las fases secándose la fase orgánica con Na_2SO_4 anh. y purificándose por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 2:8. Rendimiento 88%. Sólido; p.f.: 76-78 $^\circ\text{C}$; UV λ_{max} nm (ϵ): 223 (26087), 236(19145), 238(8752), 296.5(8380); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3320, 3060, 2960, 1610, 1510, 1080, 940; RMN H^1 (CDCl_3) δ ppm: 2.75 (s, 3H, Ar- CH_3), 7.12-7.27 (m, 5H, C_6H_5), 7.54-7.56 (d, H, J = 5 Hz H-6), 7.85-7.88 (d, H, J = 5 Hz H-5), 7.93 (s, H, H-1); Formula condensada $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$: calculado C = 64.71%, H = 4.59%, N = 17.41%, S = 13.29% encontrado C = 64.45%, H = 4.53%, N = 17.28%, S = 13.17%.

8.- 8-(2-feniletil)-3-tienimidazo[1,5-a]pirazina (25a). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL provisto de embudo de adición con tubo de didrita previamente secos, termómetro, corriente de nitrógeno y agitación magnética, se colocaron 223.1 mg del compuesto 25 disuelto en THF anh. llevándose a una temperatura de -70 $^\circ\text{C}$ a ésta temperatura se adicionaron 1.2 eq del n-butilitio en forma lenta. Terminada su adición se varió la temperatura a -50 $^\circ\text{C}$ dejándose en agitación durante 10-20 min. después se bajó nuevamente a -70 $^\circ\text{C}$ y se adicionó 1 eq del bromuro de bencilo disuelto en THF anh. agitándose de 15-20 min. y llevándose a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se siguió por c.c.f (SiO_2 ; n-hexano/AcOEt 1:1). Esta mezcla se sometió a tratamiento con NH_4Cl (solc.sat.), se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL), se separaron las fases, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anh., se evaporó y se purificó por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 42%. Líquido; UV λ_{max} nm (ϵ): 225(28781), 236.5(25102), 289(8742), 297(8411), 337.5(2344); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3320, 3040, 2960, 2900, 2840, 1580, 1360, 1070, 950; RMN H^1 (CDCl_3) δ ppm: 3.14-3.38 (2c, 2H, c/u, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.10-7.31 (mc, 10H, (C_6H_5)₂), 7.59-7.62 (d,

H, H-6), 7.86-7.88 (d, 2H, H-1, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 331 (100) M⁺.

9.- 8-pentil-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25b). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL provisto de embudo de adición con tubo de didrita, previamente seco, termómetro, corriente de nitrógeno y agitación magnética, se colocaron 112.3 mg de 25 previamente disuelto en THF anh. la mezcla fué llevada a -70°C, acto seguido se adicionaron 1.2 eq de disolución n-Butillitio en forma lenta, terminada la adición se llevó la temperatura aproximadamente a -50°C, dejándose en agitación durante 10-20 min. al termino de ese tiempo se procedió a bajar la temperatura a -70°C, adicionándose 1 eq del iodobutano disuelto en THF anh. en forma rápida evitando que la temperatura se elevará y fuera mayor de -60°C. Terminada la adición, se incrementó la temperatura a 0°C, la reacción se siguió mediante c.c.f (SiO₂: n-hexano/AcOEt 1:1). La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl (solc.sat.), y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 500 mL), se separaron las fases, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se evaporó y purificó por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 73%. Líquido; UV λmaxnm(ε): 288(8010), 297(7587), 278(6736), 330(2222); IR(CDCl₃)cm⁻¹: 2940, 2920, 2850, 1610, 1370, 1160, 1080; RMNH' (CDCl₃) δ ppm: 0.87-0.95 (t, 3H, CH₃CH₂-), 1.36-1.45 (c, 4H, CH₃CH₂CH₂-), 1.83-1.90 (c, 2H, -CH₂CH₂C8), 2.97-3.01 (t, 2H, -CH₂CH₂C8), 7.13-7.27 (m, 5H, SC₆H₅), 7.56-7.59 (d, H, J = 5 Hz H-6), 7.85-7.88 (d, H, J = 5 Hz H-5), 7.94 (s, H, H-1); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 297 (48) M⁺.

10.- 8-(α-etilbenzilhidroxi-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25c). La

metodología utilizada en ésta reacción fue similar a la anterior variándose sólo en las cantidades a agregar por lo que se adicionaron en éste caso 111.7 mg de 25, 1.2 eq de *n*-butillitio y 1.0 eq del benzaldehído, la reacción se siguió por c.c.f (SiO₂:*n*-hexano/AcOEt 2:8) y se purificó por cromatografía preparativa se eluyó con *n*-hexano/AcOEt 2:8, al término de su elución se secó y reveló con luz U.V. y se extrajo mediante un sistema (AcOEt/MeOH 8:2), después se evaporó y se pesó. Rendimiento 65%. Líquido; UV λ_{max} nm (ε): 234(25532), 289(8679), 295(8367), 329(2768); IR (CHCl₃)cm⁻¹: 3370, 2980, 1730, 1370; RMN H' (CDCl₃) δ ppm: 3.33-3.37 (c, 2H, C₆H₅CHOHCH₂-), 5.19-5.30 (d, H, C₆H₅CHOHCH₂-), 5.33-5.40 (d, H, C₆H₅CHOHCH₂-), 7.13-7.50 (m, 10H, C₆H₅;SC₆H₅), 7.51-7.57 (d, H, H-6), 7.88 (s, H, H-1), 7.90-7.94 (d, H, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 347 (14) M⁺.

11.- 8-metilientienil-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25d). Al igual que la reacción anterior se realizó la misma metodología. En éste caso se agregarón 134.4 mg de 25, 1.2 eq del *n*-butillitio y 1.1 eq del disulfuro de difenilo, la reacción se siguió por c.c.f (SiO₂:*n*-hexano/AcOEt 4:6) y se purificó por cromatografía en placa *n*-hexano/AcOEt 2:8 Rendimiento 45%. Líquido; UV λ_{max} nm (ε): 228(26992), 238(25794), 289(9712), 295.5(9103), 339.5(2223); IR (CHCl₃), cm⁻¹: 3060, 2980, 1600, 1560, 1475, 1440, 1360; RMN H' (CDCl₃) δ ppm: 4.43 (s, 2H, C₆H₅SCH₂C8), 7.11-7.43 (mc, 10 H, C₆H₅SCH₂-; C3 SC₆H₅), 7.53-7.55 (d, H, H-6), 7.86-7.88 (d, H, H-5), 7.92 (s, H, H-1); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 349 (63) M⁺.

12.- 8-p-tolil-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25e). En ésta reacción

se utilizó la misma metodología que la anterior, las cantidades que se utilizarón fuerón las siguientes 250 mg de 25, 1.2 eq del η -butillitio y 1.0 eq del α -bromo-p-xileno, la reacción se siguió por c.c.f (SiO_2 ; n-hexano/AcOEt 1:1) y se purificó por cromatografía en placa preparativa n-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 57 %. Sólido; p.f.: 82-84 °C; UV λ_{max} nm (ϵ): 222(4849), 234(3908), 269.5(11469), 288.5(11706), 297.5(13502); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2960, 2920, 2840, 1600, 1510, 1440, 1360; RMN H' (CDCl_3) δ ppm: 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2\text{C8}$), 3.10-3.35 (2c, 2H c/u, $(\text{CH}_2)_2\text{C8}$), 7.11-7.26 (mc, 9H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$; SC_6H_5), 7.59-7.61 (d, H, H-6), 7.86-7.87 (d, H, H-5), 7.88 (s, H, H-1); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 345 (74) M^+ .

13.- 8-etil-3-tienilimidazol1,5-a)pirazina (25f). Siguiendo el mismo procedimiento se adicionaron 118.5 mg de 25, 1.2 eq del η -butillitio, 2.0 eq de iodometano, la reacción se siguió por c.c.f (SiO_2 ; n-hexano/AcOEt 2:8) y se purificó por cromatografía en placa usándose el mismo sistema descrito con anterioridad. Rendimiento 82%. Líquido; UV λ_{max} nm (ϵ): 223.5(25014), 237(18508), 277(6562), 287.5(7747), 297(7336), 334(2129); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2960, 2920, 2860, 1610, 1580, 1510, 1438, 1360; RMN H' (CDCl_3) δ ppm: 1.39-1.46 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C8}$), 3.01-3.12 (c, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C8}$), 7.13-7.27 (m, 5H, C3 SC_6H_5), 7.57-7.60 (d, H, J = 5 Hz, H-6), 7.86-7.88 (d, H, J = 5 Hz, H-5), 7.94 (s, H, H-1); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 255 (100) M^+ .

14.- 8-p-tolilimidazol1,5-a)pirazina (25e'). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL provisto de agitación magnética y refrigerante se colocaron 100 mg de 25e disueltos en tolueno, la mezcla se

reflujó, y se le adicionó poco a poco el reactivo de Niquel-Raney hasta la desaparición de la materia prima c.c.f (SiO₂: AcOEt/n-hexano 8:2), al término de la reacción se enfrió y se filtró al alto vacío, lavándose con metanol, evaporándose la fase orgánica y purificándose por cromatografía en placa, AcOEt/n-hexano 7:3. Rendimiento 72%. Sólido; p.f.: 93-95^oC; UV λ_{max} nm (ε): 260(3318), 265.5(3388), 268.5(3576), 279(2814), 323.5(2267); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2940, 2905, 2840, 1610, 1510, 1450, 1370, 1260, 1120, 1090, 1020, 920; RMNH'CDCl₃) δ ppm: 2.32 (s, 3H, CH₃C₆H₄-), 3.12-3.31 (2c,sp,2H c/u, CH₂CH₂C8), 7.09-7.29 (m, 4H, CH₃C₆H₄-), 7.50-7.53 (d, H, H-6), 7.71 (d, H, H-5), 7.74 (s, H, H-1), 8.18 (s, H,H -3; EM (70 eV) m/z (% ab rel): 237 (100) M⁺; que concuerda para C₁₅H₁₅N₃; Calculado 237.12596, Encontrado 237.12569.

15.- 1-bromo-3-tienil-8-(2-feniletimidazol[1,5-a]pirazina (25a'). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100mL provisto de agitación magnética, termómetro y embudo de adición previamente secos, además de la corriente de nitrógeno, se colocaron 60.3 mg de 25a disueltos en THF anh. se llevó a 0^oC (baño de hielo/agua) y se adicionaron 1.2 eq de n-bromosuccinimida disuelta en THF anh. en forma lenta, evitando que la temperatura fuera mayor de 0^o C, la reacción se siguió por c.c.f (SiO₂:AcOEt/n-hexano 8:2), después se dejó subir la temperatura aproximadamente a 22^oC, se neutralizó con NaOH 10M, se extrajo con AcOEt, y se purificó por cromatografía preparativa, AcOEt/n-hexano 8:2. Rendimiento 85 %. Sólido; p.f.: 103 -105^o C; Br%: 27.06; UV λ_{max} nm (ε): 227.5(24681), 287(6611), 295.5(8087), 305(7607), 331.5(2999); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3040, 2980, 2920, 2840, 1600, 1580, 1360, 1290; RMN H' (CDCl₃) δ

ppm: 3.09-3.67 (2c, sp, 2H c/u, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C8}}$), 7.21-7.34 (mc, 10H, $\underline{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2}$; $\underline{\text{SC}_6\text{H}_5}$), 7.58-7.60 (d, H, J = 5 Hz, H-6), 7.90-7.93 (d, H, J = 5Hz, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 409(80) M^+ ; correspondiente a $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}_1\text{Br}_1$; Calculado 409.024829 Encontrado 409.024432.

16.- 1-(2,2-dietoxietil)-2-(hidroxietil)imidazol [27]. La preparación de éste compuesto nos facilitó la obtención de la nueva ruta de síntesis para la obtención del sistema imidazo [1,2-a] pirazina. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1L totalmente seco, provisto de embudo de adición con tubo de diédrita también secos, termómetro, corriente de nitrógeno y agitación magnética, se adicionaron 20 g del 1-(2,2-dietoxietil)imidazol, disueltos en THF anh., llevándose a una temperatura de -78°C a la cual se adicionaron 1.5 eq del *n*-butillitio en forma lenta cuidando de que la temperatura no fuera mayor de -40°C terminada su adición, dejándose agitando por un lapso de 20-30 min, al terminó de éste se bajó nuevamente a -78°C , adicionándose 2.5 eq del acetaldehído disuelto en THF anh. en forma lenta evitándose el aumento de la temperatura de -40°C . La mezcla de reacción se dejó agitando durante 15 min. para después llevarla a 0°C , se retiró el baño de hielo seco/acetona, siguiéndose el avance de reacción por c.c.f (SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) tratándose con NH_4Cl (solc. sat.), y lavándose con NaCl (solc. sat.), se extrajo con AcOEt (2 x 500 mL), se separaron las fases y se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 anh. se filtró, evaporó y purificó mediante cromatografía en columna por gradientes $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ aumentándose la polaridad hasta 95:5. Rendimiento 58%. L(liquido); UV λ_{max} nm (ε): 270(1530), 333.5(553), 368(332); IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3400, 3060, 2910, 2860, 1480, 1440, 1370, 1270, 1120, 1050; RMNH'

(CDCl₃) δ ppm: 1.03-1.33 (t, 6H, OCH₂CH₃), 1.5-1.7 (d, 3H, CH₃CHOH), 3.36-3.86 (2c, sp, 2H c/u, OCH₂CH₃), 3.88-4.05 (d, H, OHCHCH₃), 4.10-4.20 (d, H, OHCHCH₃), 4.50-4.70 (c, 2H, NCH₂CH), 4.80-5.10 (t, H, CH₂CH(OEt)₂), 6.83-7.03 (s, 2H, H-4, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 228 (22) M⁺.

17.- 2-acetil-1-(2,2-dietoxietil)imidazol (28). En un matraz de fondo redondo de 500mL de una sola boca previamente seco, se colocaron 14.37 g del compuesto 27 disueltos en CH₂Cl₂ anh. con previa agitación, se adicionaron 2.2 eq del agente oxidante (CCP/Al₂O₃), tapándose con un tubo de CaCl₂ con didrita a 22^o C, se dejó en agitación por un lapso de 5 min. después se elevó la temperatura a 40^o C, siguiéndose la reacción por c.c.f (SiO₂:AcOEt/n-hexano 1:1), hasta la desaparición de la materia prima. Al término de la reacción se enfrió, filtró al alto vacío y lavó con CH₂Cl₂, se evaporó la solución orgánica y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna, AcOEt/n-hexano 8:2. Rendimiento 36% Líquido; UV λ_{max} nm (ε): 216(2617), 221.5(2831), 332.5(548); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2950, 2900, 2860, 1670, 1450, 1400, 1370, 1050; RMNH' (CDCl₃) δ ppm: 1.13-1.33 (t, 6H, OCH₂CH₃), 2.73-2.76 (s, 3H, COCH₃), 3.33- 3.93 (2c, sp, 4H, OCH₂CH₃), 4.43-4.53 (d, 2H, NCH₂CH), 4.60-4.73 (t, H, CH₂CH(OEt)₂), 7.06-7.26 (sa, 2H, H-4, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 226 (4) M⁺.

18.- 8-metilimidazo[1,2-a]pirazina (29). En un matraz de fondo redondo de una boca se colocaron 5.12 g de 28, 20 eq del acetato de amonio disueltos en ácido acético, se puso a reflujo durante 3 hrs; la reacción se siguió por c.c.f (SiO₂ : n-hexano/AcOEt 1:1). Al término de la reacción se enfrió un poco y se evaporó el ácido acético, pero no a sequedad, se

neutralizó con NaOH 10M, después se extrajo con AcOEt (2 x 250 mL), se separaron las fases, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄anh., se evaporó y se purificó por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 1:1. Rendimiento 59%. Líquido; UV λ_{max} nm (ε): 213(1885), 273(4296), 281(4822), 294.5(4425); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2960, 1610, 1480, 1370, 1320, 1140, 950; RMN H¹ (CDCl₃) δ ppm: 2.91 (s, 3H, CH₃Ar) 7.66-7.67 (s, H, H-2), 7.75-7.76 (dd, 2H, H-3, H-6, J=5Hz), 7.96-7.99 (d, H, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 133 (100)M⁺.

19.- 8-(2-feniletillimidazo[1,2-a]pirazina (29a)). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 L, con agitador magnético, corriente de nitrógeno, termómetro, embudo de adición, con tubo de cloruro de calcio con didrita, todo ello en condiciones anhidras, se colocaron 136.3 mg de 29 disuelto en THFanh. llevándose a una temperatura de -70°C a la cual se le adicionaron 1.2 eq del n-butillitio en forma lenta procurando que la temperatura no fuera mayor de -50°C, al término de la adición se dejó reaccionando durante 20 min. para favorecer la formación del anión, dejándose la reacción a -40°C, disminuyendola a -70°C se adicionó 1.0 eq de bromuro de bencilo disuelto en THF anh., terminada la adición se esperaron 10 min. antes de retirar el baño de hielo seco/acetona y se llevó a T.A. (22°C), se trató con NH₄Cl (solc. sat.), se extrajo con AcOEt (2 x 250mL), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄anh., se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna, n-hexano/AcOEt 1:1, Rendimiento 72%. Sólido; p.f.: 107-109°C ; UV (CHCl₃) λ_{max} nm (ε): 210(25009), 222.5(21406), 276(5003), 282.5(5558), 293.5(5007); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3060, 3020, 2940, 2840, 1590, 1480, 1440, 1380, 1320, 1240, 1140,

1280, 910, 870; RMNH⁺ (CDCl₃) δ ppm: 3.13-3.76 (2c, 2H c/u, CH₂CH₂C₆H₅), 7.19 -7.39 (m, 5H, -CH₂C₆H₅), 7.63 - 7.66 (d, H, H-2), 7.73 -7.83 (d, 2H, H-3, H-6, J=5Hz), 7.91-8.03 (d, H, H-5); EM (70 eV) m/z (% ab rel): 223(100)M⁺; C₁₄H₁₃N₃: Calculado 223.110946, Encontrado 223.110258; que concuerda para un Analisis Elemental C₁₄H₁₃N₃: Calculado C = 73.31%, H = 5.86%, N = 8.81 % Encontrado C = 74.63%, H = 5.80%, N = 18.6%

20.- 8-(α)-etilbenzilhidroxiimidazol[1,2-a]pirazina (29b). En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL provisto de embudo de adición con tubo de didrita previamente seco, termómetro, corriente de nitrógeno y agitación magnética, se colocaron 0.39 g de 29 disueltos en THFanh. llevándose a una temperatura de -70^o C a ésta temperatura se adicionaron 1.2 eq del n-butillitio en forma lenta evitándose que la temperatura fuera mayor a -50^o C, terminada su adición se dejó en agitación durante un período de 10-20 min al término de éste, se bajó nuevamente a -70^o C; a ésta temperatura se adicionaron 1.2 eq del benzaldehido disueltos en THF anh. terminada su adición se dejó agitando durante 10-15 min. después se llevó a 0^o C, la reacción se siguió por c.c.f (SiO₂:AcOEt/n-hexano 8:2), se trató con NH₄Cl (solc. sat.), se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), se separaron las fases, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se evaporó y purificó por cromatografía preparativa, AcOEt/n-hexano 8:2, Rendimiento 47%. Líquido; UV λmax nm (ε): 209(15960), 232(14364), 267(4364), 274.5(4335), 284(4148), 307(3504); IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3287, 3029, 2927, 1671, 1496, 1454, 1338, 1244, 1217, 1159, 1049, 902, 756, 700, 667; RMNH⁺ (CDCl₃) δ ppm: 3.49-3.79 (c, 2H, CH₂CHOHC₆H₅), 5.09-5.25 (d, H, CH₂CHOHC₆H₅), 5.29-5.39(d, H, CH₂CHOHC₆H₅), 7.26-7.51 (mc, 7H, C₆H₅, H-2, H-6), 7.76 (d, H, H-3), 8.08 (d, H, H-5).

DISCUSION.

De acuerdo a la ruta de síntesis efectuada, esta se discute a continuación: Primero la obtención del sistema heterocíclico 1 a partir del imidazol así como también la preparación del sistema 2 y la realización de sustituciones de metalación en el grupo metilo situado en C-8 de los dos sistemas heterocíclicos en estudio (Ver esquema IX ,X y XI). así como tambien la proposición de llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica aromática en C-1 y la realización de reacciones de desprotección en C-3 en el sistema heterocíclico 1. Al igual de la utilización y evaluación de agentes oxidantes comparando su fuerza y actividad oxidante tanto en 1 como en 2.

1-(2,2-dietoxietil)imidazol (24a).

La preparación de éste compuesto implica una de las etapas más importantes de nuestra secuencia de reacciones debido a que es el primer paso de una nueva síntesis que se sigue en este estudio para la obtención de 1.

Para llegar a 24a se procedió a efectuar una N-alkilación en la posición 1 del imidazol (24) tomándose en cuenta algunos estudios previos realizados por Shvedoc⁶(N-alkilaciones en el sistema del pirrol para la síntesis de pirrolo [1,2-a] pirazinas), la semejanza entre estos dos sistemas radica en la presencia de un protón lábil mediante el cual se pueden generar diversas funcionalidades . Así en nuestro caso se partió del grupo del imidazol y se formó su sal con NaH favoreciéndose la

actividad en la posición 1 del imidazol, luego se agregó un α -halogenoacetal. En la realización de ésta reacción se contaba con el dietilacetal bromoacetaldehído, pero se decidió por utilizar el dietilacetal yodoacetaldehído, favoreciéndose de esa manera la N-alquilación en la posición 1 del imidazol. El producto 24a se obtuvo con un rendimiento del 70% .

Tanto en el espectro de RMNH' como el de IR se confirma la N-alquilación, ya que, no presentaron la señal característica del NH; el espectro de RMN H' presenta las siguientes señales: una señal triple a 1.10-1.23 ppm que integra para 6H correspondientes a dos metilos (OCH_2CH_3), dos señales cuadruples a 3.31-3.76 ppm que integran para 2H correspondientes para c/u de los metilenos (OCH_2CH_3), una señal doble a 3.96 ppm que integra para 2H referidos al metileno base del nitrógeno (NCH_2CH), una señal triple a 4.58 ppm que integra para el hidrógeno base de los etoxilos ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$). Por otra parte el espectro de masas presenta un ión molecular de M^+ 184(30) el cual corresponde al peso molecular esperado. Con estos datos se corrobora la N-alquilación.

El siguiente paso de la síntesis de reacción es de sustitución en C-2 del imidazol, para la obtención de 1-(2,2-dietoxietil)-2-tienilimidazol (24b). Esta sustitución se llevó a cabo utilizando una técnica reportada por Brown⁷, variándose las condiciones de temperatura, en lugar de llevarse la reacción a -40°C se llevó a un intervalo de temperatura de -70°C a -50°C , lo cual favoreció la formación del anión en la posición del C-2 para que se llevará a cabo la sustitución nucleofílica aromática;

en ésta reacción se utilizó como electrófilo al disulfuro de difenilo el cual permitió la orientación de la reacción hacia el sistema deseado, comportándose también como grupo protector⁸. Obteniéndose éste compuesto con un 64% de rendimiento.

El compuesto se identificó mediante: RMNH' mostrando el espectro la presencia de una señal múltiple a 7.19-7.21 ppm correspondiente a los 5H del grupo fenilo (C_6H_5), así mismo se manifiesta la ausencia de la señal simple a 7.59 ppm asignada al H-2, dándose por igual las señales de los acetales correspondientes. Por otro lado el espectro de Masas presenta un ión molecular M^+ 292(56) que es el esperado. Este paso fué fundamental para nuestra síntesis, ya que de acuerdo al tipo de sustituyente en C-2 se puede dirigir en forma adecuada, la orientación de las reacciones para obtener el sistema deseado; con ésta secuencia de reacción (Esquema IX) llegamos al sistema 1. Ahora bien como puede verse en el Esquema X; al utilizar otro tipo de sustituyente en la posición del C-2 se favorece la ciclización en esa posición obteniéndose el sistema 2.

Por otra parte para el siguiente paso de reacción (obtención de 24c), se pudo haber acilado directamente la posición C-5 del imidazol¹⁰; pero debido a la inquietud de probar la efectividad de oxidación de algunos agentes oxidantes se decidió por alquilar la posición C-5 eligiéndose como grupo sustituyente a los hidroxilos, ya que estos son fáciles de oxidarse dando como resultado de ello grupos carbonílicos, por lo que se utilizó al acetaldehído como reactivo para la obtención de 24c, y a partir de éste realizar la oxidación para obtener el correspondiente compuesto

carbonílico (24d). Y de esa manera pasar a la condensación de ése compuesto y obtener el sistema heterocíclico buscado 25. Es así que al obtener 24c, debido a la disponibilidad electrónica que hay entre C-4 y C-5 se obtuvo una mezcla de alcoholes; de los cuales el que estuvo en mayor proporción fué el alquilado en la posición C-5, obteniéndose estos en una relación 4:1; dando un rendimiento del 62% para el C-5 y un rendimiento del 16% para el C-4.

El compuesto 24c se caracterizó mediante espectroscopía de RMN H' y espectrometría de masas en donde se obtuvieron los siguientes datos: dos señales triples sobrepuestas obtenidas en 1.05-1.23 ppm que integra para 6H de los dos metilos provenientes de los acetales (OCH_2CH_3), una señal doble a 1.61-1.64 ppm que integra para los 3H del metilo vecino al hidroxilo, dos señales cuadruples sobrepuestas a 3.41-3.73 ppm que integran para 2H de c/u de los metilenos base del oxígeno (OCH_2CH_3), una señal cuadruple a 3.91-4.09 ppm dado por el protón del hidroxilo (OHCH_3), una señal doble a 4.28-4.40 ppm que integra para 2H correspondientes al metileno base del nitrógeno (NCH_2CH), una señal triple a 4.45-4.60 ppm que integra para el protón base de los etoxilos ($\text{CHOCH}_2\text{CH}_3$), una señal simple ancha a 4.80-4.90 ppm que integra para un protón del H-4, una señal múltiple a 7.16-7.39 ppm que integra para 5H, del tiofenilo (SC_6H_5). Dando el correspondiente ión molecular para el espectro de Masas M^+ 336(61).

Una vez obtenido el compuesto 24c, se procedió a oxidarlo, utilizando para ello dos agentes oxidantes diferentes ($\text{CCP}/\text{Al}_2\text{O}_3/47\%$, R. Collin's/16%), obteniéndose así el 1-(2,2-dietoxietil)-2-tiofenil-5-

carboximetilimidazol (24d). Esta nueva entidad química se caracterizó por espectroscopía de RMN H', espectrofotometría infrarroja y espectrometría de masas: una señal simple a 2.46 ppm que integra para 3H correspondiente al metilo del carbonilo (CH_3CO), una señal simple en 7.82 ppm la cual integra para un H asignado para H-4, la presencia de ésta señal es indicativa de la formación de el compuesto propuesto 24d, lo cual se confirma con su espectro de masas, ya que presentó un ión molecular M^+ 334 (20.8) el cual corresponde con el peso molecular teórico. Así mismo el espectro de I.R. muestra una banda a 1650 cm^{-1} , que corresponde inequívocamente al grupo carbonilo generado. Por otro lado como puede observarse de acuerdo al esquema IX, la obtención del compuesto 25; se efectuó mediante una condensación por el método propuesto por Shvedoc⁶, el cual consiste en reflujar 24d con $\text{AcONH}_4/\text{AcOH}$ durante 6 hrs, obteniendo así el producto deseado 25, con un rendimiento del 88%. Este es un sólido cristalino de color amarillo con p.f. de $76-78^\circ\text{C}$, el cual recristalizó de eter-hexano. Su identificación se realizó mediante los siguientes datos espectroscópicos: RMN H' una señal simple a 2.75 ppm que integra para 3H correspondientes al metilo en la posición del C-8 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), una señal múltiple a 7.12-7.27 ppm que integra para 5H correspondientes al tiofenilo (SC_6H_3), una señal doble a 7.54-7.56 ppm que integra para un protón, asignada a H-6, una señal doble a 7.85-7.88 ppm que integra para un protón propuesta para H-5 y una señal simple a 7.93 ppm la cual integra para un protón correspondiente a H-1. De acuerdo a estos datos obtenidos se puede concluir que se llevó a cabo la ciclización, ya que las señales de los acetales desaparecen, mientras que la señal del grupo metilo en el C-8 se hace presente, al igual que las señales correspondientes a el sistema

imidazo-pirazina. Esto se concluye por otro lado con valores de las constantes de acoplamiento: $J_{5,6} = 5 \text{ Hz}$, $J_{6,5} = 5 \text{ Hz}$, lo cual indica que dichas señales son características de estos dos protones. En cambio para el protón del imidazol H-1, se identificó por el tipo de señal que presenta; debido a que no tiene hidrógenos adyacentes, caracterizándose por ser una señal simple.

En el Esquema X se presenta un cambio de estrategia para la obtención del sistema Imidazo [1,2-a] Pirazina. Para éste efecto se alquilo 24a en C-2 con un electrófilo como el acetaldehído dándonos el 1-(2,2-dietoxietil)-2-hidroxietyl imidazol (27), esto con un rendimiento del 58% y el que a su vez se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H' presenta las siguientes señales: una señal triple a 1.03-1.33 ppm que integra para 6H, correspondiente a dos metilos (OCH_2CH_3), una señal doble a 1.50-1.70 ppm que integra para 3H asignable al metilo gem a oxhidrilo (CH_3CHOH), dos señales cuádruples superpuestas a 3.36-3.38 ppm que integran para 2H correspondiente a c/u de los metilenos base de oxígeno (OCH_2CH_3), una señal doble a 4.10-4.20 ppm que integra para un protón correspondiente al hidroxilo (CH_3CHOH), una señal doble a 4.50-4.70 ppm que integra para 2H base del nitrógeno (NCH_2CH), una señal triple a 4.80-5.10 ppm que integra para el metino base de los etoxilos ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$), y una señal simple a 6.83-7.03 ppm que integra para 2H (H-4, H-5), el espectro de masas presenta un ion molecular de M^+ 288(22), el cual corresponde al peso molecular calculado. El espectro de infrarrojo muestra una banda a 3420 cm^{-1} característica de los grupos OH.

Con este último producto se efectuaron igualmente dos oxidaciones (CCP/ Al_2O_3 /36 %, R.Collin's/6 %), obteniéndose análogamente el compuesto carbonílico correspondiente (1-(2,2-dietoxietil)-2-carboximetilimidazol (28), cuyos datos espectroscópicos son congruentes con su estructura: espectro de RMN H' presenta las siguientes señales: una señal triple a 1.13-1.33 ppm que integra para 6H correspondientes a dos metilos del etoxilo (OCH_2CH_3) una señal simple a 2.73-2.76 ppm que integra para 3H asignados al metilo del carbonilo (COCH_3), dos señales cuádruples superpuestas a 3.33-3.93 ppm que integra para 2H pertenecientes c/u a los metilenos del etoxilo (OCH_2CH_3), una señal doble a 4.43-4.53 ppm que integra para 2H correspondientes al metileno base del nitrógeno (NCH_2CH), una señal triple a 4.60-4.73 ppm que integra para un protón perteneciente al metino base de los etóxilos ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt})_2$), una señal simple-ancha entre 7.06-7.26 ppm que integra para 2H (H-4, H-5), el espectro de I.R. presentó una banda característica del grupo carbonilo a 1670 cm^{-1} , el espectro de masas presentó un ion molecular de M^+ 226(4), el cual corresponde con el esperado.

Una vez obtenido el compuesto 28 se procedió a realizar la condensación correspondiente, utilizando la técnica previamente descrita por Shvedoc⁶, para así obtener el correspondiente producto de ciclización (29) con un rendimiento del 59 %. De sus datos espectroscópicos resultan: para el espectro de RMN H': una señal simple a 2.91 ppm que integra para 3H correspondientes al metilo del sistema heterocíclico situado en C-8, una señal simple a 7.66-7.67 ppm que integra para un protón asignado para el H-2, una señal doble de doble a 7.75-7.76 ppm que integra para 2H

pertenecientes a (H-3 y H-6) y una señal doble a 7.96-7.99 ppm que integra para H correspondiente a (H-5), el espectro de masas presento un ion molecular de M^+ 133, (100) lo cual corrobora la obtención del producto.

Con este sistema heterocíclico (29) se efectuaron dos reacciones de metalación en el grupo metilo, obteniéndose los respectivos productos 29a y 29b. Como puede verse en el esquema de síntesis el compuesto 29a es el producto de sustitución de la especie metalada con el bromo del bromuro de bencilo, rendimiento del 72%, producto que a su vez fué caracterizado por los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H^1 : dos señales cuadruples a 3.13-3.76 ppm que integran para c/u de los 2H correspondientes a metilenos ($CH_2CH_2C_6H_5$) una señal múltiple a 7.19-7.39 ppm que integra para 5H perteneciente a los protones del fenilo ($-CH_2C_6H_5$), una señal doble a 7.63-7.66 ppm que integra para un protón asignado para H-2, una señal doble a 7.73-7.83 ppm que integra para 2H asignables para (H-3, H-6), una señal doble a 7.91-8.03 ppm que integra para H correspondiente a H-5, el espectro de masas presentó un ion molecular de M^+ 223(100).

Análogamente la formación de 29b se realizó por la condensación de la especie metalada con benzaldehído con un rendimiento del 47% siendo caracterizada su estructura por: el espectro de RMN H^1 presentando: una señal cuadruple a 3.49-3.79 ppm que integra para 2H perteneciente al metileno geminal al oxhidrilo (CH_2CHOH-), una señal doble a 5.09-5.25 ppm que integra para un protón perteneciente al hidroxilo (CH_2CHOH-), una señal doble a 5.29-5.39 ppm que integra para el protón base de hidroxilo

(CH_2CHOH -), una señal múltiple compleja a 7.26-7.51 ppm que integra para 5H correspondientes a los protones del fenilo (C_6H_5) y para 2H correspondientes al H-2 y H-6.

De la ruta de síntesis para la obtención de los diferentes productos, resaltan de manera muy particular los productos obtenidos (Esquema XI) a partir de la 8-metil-3-tienilimidazo [1,5-a] pirazina (25), los cuales se prepararon a expensas del respectivo producto de metalación mediante subsecuentes reacciones de sustitución o de condensación (25a - 25f):

8-(2-feniletíl)-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25a). Reacción de sustitución con bromuro de bencilo, con un rendimiento del 42%. Para su identificación se tomaron en cuenta los siguientes datos espectroscópicos: Espectro de RMNH': dos señales cuádruples a 3.14-3.38 ppm que integran para 2H correspondientes a c/u de los metilenos del feniletilo ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), una señal múltiple compleja a 7.10-7.31 ppm que integra para 10H pertenecientes a los protones de los fenilos [$2(\text{C}_6\text{H}_5)$], una señal doble a 7.59-7.62 ppm que integra para un protón asignado para H-6 una señal doble a 7.86-7.88 ppm que integra para 2H, correspondientes a los protones H-1 y H-5. Por otro lado el espectro de masas presentó un ion molecular de M^+ 331 (100), el cual corresponde con el esperado.

8-pentil-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25b). Reacción de sustitución con iodobutano, con un rendimiento del 73%. Este compuesto se identificó mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H': una señal triple a 0.87-0.95 ppm que integra para 3H correspondiente al metilo

del pentano ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}-8$), una señal cuadruple a 1.36-1.45 ppm que integra para 4H pertenecientes a los metilenos α y β del metilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{C}-8$), una señal cuadruple vecino a C-8 a 1.83-1.90 ppm que integra para 2H asignados al metileno una señal triple a 2.97-3.01 ppm que integra para 2H correspondiente al metileno gem al C-8. El espectro de masas presentó un ion molecular de M^+ 297(48).

8-(α -etilbencilhidroxi-3-tiofenilimidazo[1,5-a]pirazina (25c) Reacción de condensación, en donde se utilizó al benzaldehído como electrófilo, la que se realizó con un rendimiento del 65%. Cuya caracterización se llevó a cabo mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN ^1H : una señal cuadruple a 3.33-3.37 ppm que integra para 2H pertenecientes al metileno gem al oxhidrilo ($\text{CH}_2\text{CHOHC}_6\text{H}_5$) una señal doble a 5.19-5.30 ppm que integra para un protón asignado al hidroxilo ($\text{CH}_2\text{CHOHC}_6\text{H}_5$), una señal doble a 5.33-5.40 ppm que integra para un protón asignado al metino base del hidroxilo ($\text{CH}_2\text{CHOHC}_6\text{H}_5$), una señal múltiple a 7.13-7.50 ppm que integra para 10H pertenecientes a los protones de los fenilos (SC_6H_5 ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOHCH}_2$), una señal doble a 7.51-7.57 ppm que integra para un protón asignado para H-6, una señal simple a 7.88 ppm que integra para un protón correspondiente al H-1, una señal doble a 7.90-7.94 ppm que integra para un protón asignado para H-5. El espectro de masas mostró un ion molecular a M^+ 357(14), el cual corresponde al peso molecular esperado.

8-metilentienil-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25d). Este producto se

obtuvo de una reacción de sustitución sobre disulfuro de difenilo, la cual procedió con un rendimiento del 45%. Los correspondientes datos espectroscópicos fueron: espectro de RMN H': una señal simple a 4.43 ppm que integra para 2H asignados al metileno base de azufre del tiofenilo ($\text{CH}_2\text{SC}_6\text{H}_5$), una señal múltiple-compleja a 7.11-7.43 ppm que integra para 10H pertenecientes a los dos fenilos (SC_6H_5 ; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), una señal doble a 7.53-7.55 ppm que integra para un protón asignado al H-6, una señal doble a 7.86-7.88 ppm que integra para un protón asignado al H-5, una señal simple a 7.92 ppm que integra para un protón correspondiente al H-1.

8-p-tolil-3-tienilimidazo[1,5-a]pirazina (25e). En la obtención de éste producto, el electrófilo utilizado fué el α -bromo-p-xileno dandonos la alquilación esperada, con un rendimiento del 57%. Sólido amarillo con un punto de fusión de 82-84^oC. La caracterización de éste compuesto se llevó a cabo mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H': una señal simple a 2.33 ppm que integra para 3H correspondientes al metilo base del fenilo ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ -), dos señales cuádruples superpuestas a 3.10-3.35 ppm que integra para 4H pertenecientes al etileno del p-tolilo ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$), una señal múltiple compuesta a 7.11-7.26 ppm que integra para 9H pertenecientes a los protones de los grupos fenilo y tiofenilo en C-8 y C-3 respectivamente ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_2$; SC_6H_5), una señal doble a 7.59-7.61 ppm asignada al protón H-6, una señal doble a 7.86-7.87 ppm que integra para el protón H-5, finalmente se observó una señal simple a 7.88 ppm la cual integró para un protón que fué asignado a H-1. En el espectro de masas determinado a 70eV por impacto electrónico presentó un ion

molecular de M^+ 345(74). Obteniéndose los siguientes datos para $C_{21}H_{19}N_3S_1$: masa teórica, 345.129969; masa obtenida, 345.128628 corroborándose de esta manera la obtención del compuesto esperado.

β -etil-3-tienilimidazol1,5-pirazina (25f). En la obtención de esta entidad heterocíclica se utilizó como electrófilo al iodometano, obteniéndose este con un rendimiento del 82%, el cual a su vez se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H^1 : una señal triple a 1.39-1.46 ppm que integra para 3H correspondiente al metilo del grupo etilo en C-8 ($\underline{CH_3}CH_2$), una señal cuadruple centrada en 3.01-3.12 ppm que integra para 2H pertenecientes al metileno del etilo en C-8 ($CH_3\underline{CH_2}$), una señal múltiple a 7.13-7.60 ppm que integra para 5H correspondientes al tiofenilo ($\underline{SC_6H_5}$), una señal doble a 7.57-7.60 ppm que integra para un protón H-6, una señal doble a 7.86-7.88 ppm que integra para un protón H-5, y finalmente una señal simple a 7.94 ppm que integra para un protón H-1. El espectro de masas presentó un ion molecular de M^+ 255(100). Finalmente, las reacciones que a continuación se describen pudieran ser de gran utilidad, ya que con la aplicación de éstas se pueden realizar: En primer instancia, reacciones de protección en C-3 mediante el grupo tiofenilo; por otro lado con la presencia de dicho grupo en C-3 y la asistencia en C-8 por algún otro sustituyente, se puede llevar a cabo la orientación de reacciones de bromación en C-1; con lo cual, a su vez existe la posibilidad de que se realicen sustituciones en dicha posición (C-1); con lo que de ésta manera se obtiene cierta situ-selectividad en la molécula. Este aspecto es de suma importancia ya que es

mínimo el trabajo reportado en la literatura química al respecto (25a', 25e').

8-p-tolilimidazo[1,5-a]pirazina (25e'). Para la obtención de éste compuesto se utilizó el reactivo Niquel-Raney como agente desulfurante. Obteniéndose con un rendimiento del 72%, con un punto de fusión de 93-95°C, el producto se recrystalizó de el sistema CH₂Cl₂/hexano. Este compuesto se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H': una señal simple a 2.32 ppm que integra para 3H correspondiente al metilo bencílico (CH₃C₆H₄CH₂-), dos señales cuádruples superpuestas a 3.12-3.31 ppm que integran para 4H perteneciente al etileno del p-toluenitilo, una señal múltiple a 7.09-7.29 ppm que integra para 4H asignados al fenilideno (CH₃C₆H₄CH₂CH₂), una señal doble a 7.50-7.73 ppm que integra para un protón para H-6, una señal doble a 7.71 ppm que integra para un protón asignado a H-5, una señal simple a 7.74 ppm que integra para un protón asignado a H-1, una señal simple a 8.18 ppm que integra para un protón de H-3. El espectro de masas presentó un ion molecular de M⁺ 237(100).

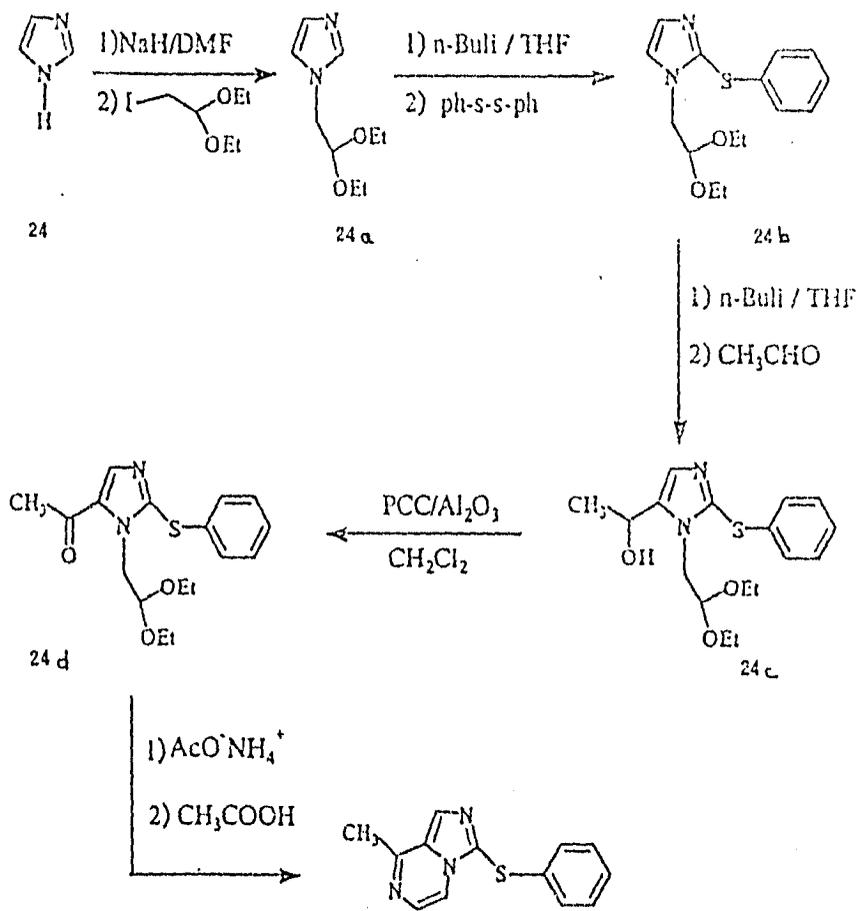
1-bromo-3-tiofenil-8-fenetilimidazo[1,5-a]pirazina (25a'). Para este efecto se utilizó N-bromosuccinamida para realizar la bromación en C-1, la cual procedió con un rendimiento del 85%; la cantidad de bromo presente en esta molécula se determinó mediante la técnica potenciométrica de determinación de halógenos utilizando un potenciómetro Cole-Palmer,

observándose un porcentaje ca del 27.06%. Esta especie química se caracterizó mediante los siguientes datos espectroscópicos: espectro de RMN H': dos señales cuádruples superpuestas a 3.09-3.67 ppm que integran para 4H correspondientes a los protones del etileno en el feniletilo ($C_6H_5CH_2CH_2$), con una $J = 17Hz$, una señal múltiple compleja 7.21-7.34 ppm para 10H pertenecientes a los protones del tiofenilo y del fenetilo que se encuentra en C-3 y en C-8 respectivamente (SC_6H_5 ; $C_6H_5(CH_2)_2$), una señal doble a 7.58-7.60 ppm que integra para un protón asignado para H-6 con una $J = 5 Hz$, una señal doble a 7.90-7.93 ppm que integra para un protón asignado a H-5 con una $J = 5 Hz$. El espectro de masas presentó un ion molecular de M^+ 409(80), lo cual corresponde con el peso molecular esperado.

CONCLUSIONES.

- 1.- Se logró dirigir en forma acertada, las reacciones que se efectuaron a partir del imidazol para la obtención de los sistemas heterocíclicos (1) y (2), que se propusieron en el presente trabajo de tesis.
- 2.- Se comparó y evaluó la actividad de dos agentes oxidantes ($\text{CCP}/\text{Al}_2\text{O}_3$, R. Collins) mediante su acción en productos intermedios de los sistemas heterocíclicos propuestos en este estudio. Obteniéndose en elección, como mejor agente oxidante al clorocromato de piridonio soportado en alúmina.
- 3.- Se obtuvieron un total de seis compuestos heterocíclicos del sistema imidazo [1,5-a] pirazina como posibles agentes antiulcerantes.
- 4.- Finalmente se propone cierta situ-selectividad de las moléculas sintetizadas, particularmente a C-1, C-3 y C-8.

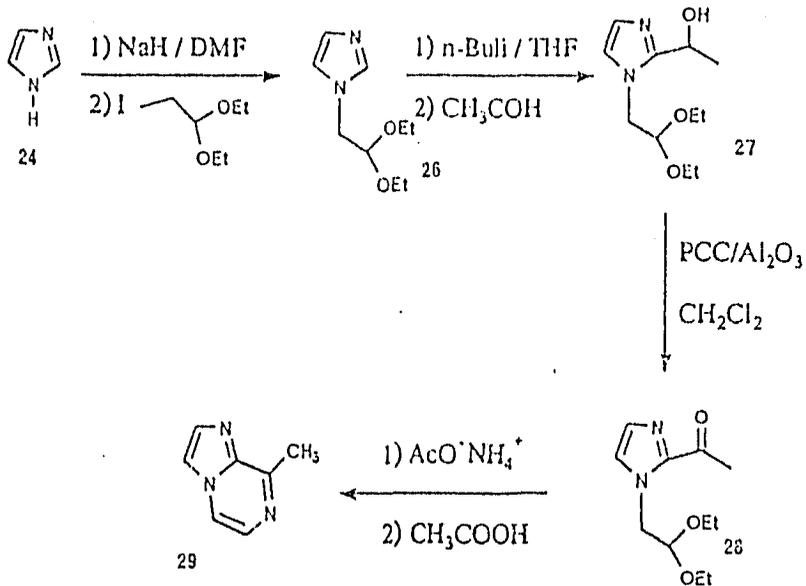
SINTESIS GENERAL DEL SISTEMA
 IMIDAZO [1,5-a] PIRAZINA
 A PARTIR DEL IMIDAZOL
 ESQUEMA IX



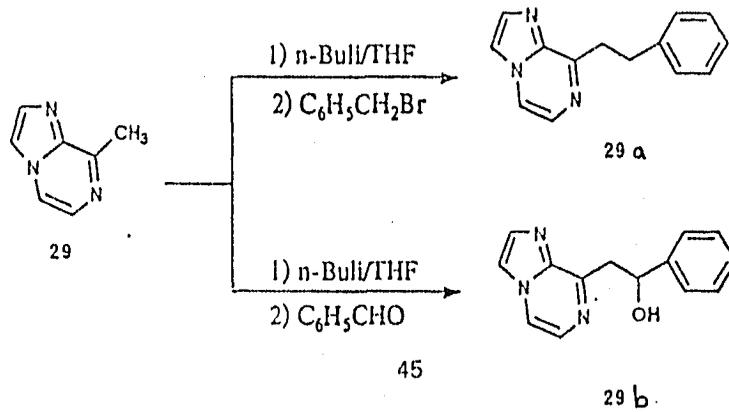
25

44

SINTESIS GENERAL DEL SISTEMA
IMIDAZO [1,2-a] PIRAZINA
A PARTIR DEL IMIDAZOL
ESQUEMA X



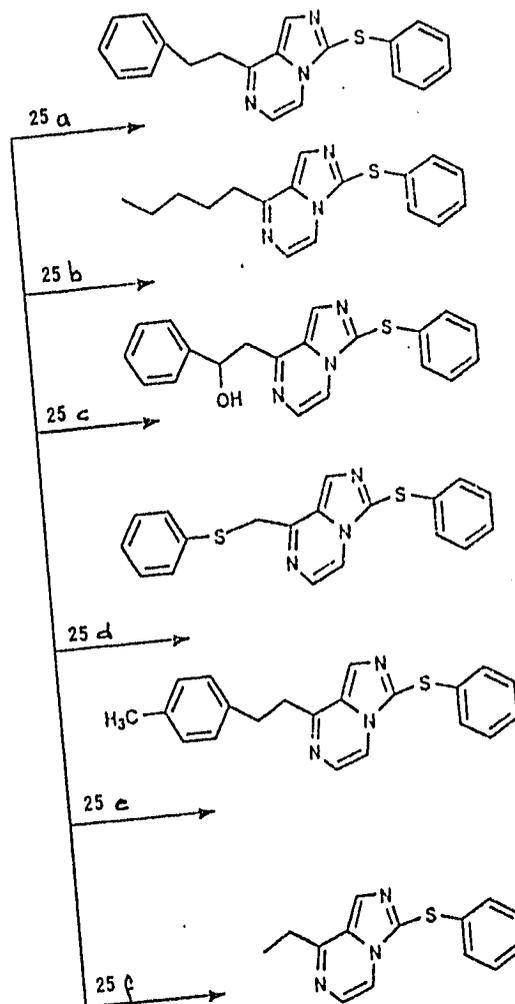
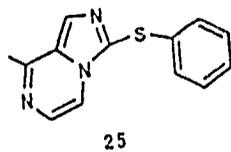
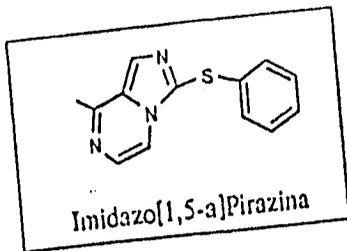
EJEMPLOS:



45

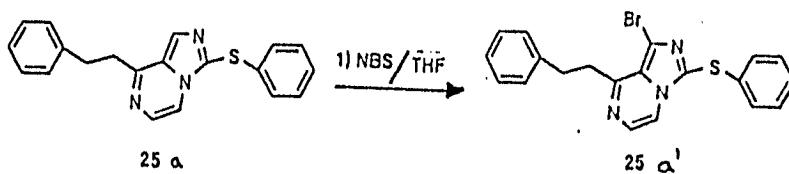
29 b.

ESQUEMA XI

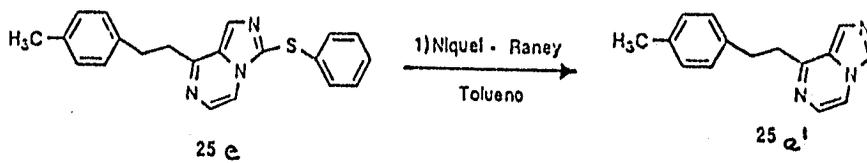


ESQUEMA XII

Reacción de Bromación en la posición del C-1 del sistema heterocíclico



Reacción de Desulfuración en la posición del C-3 del sistema heterocíclico



BIBLIOGRAFIA.

- 1) Garay G.L., Muchowski J.M., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, (1985), 20,(10), 93 .
- 2) Katritzky A.R., *Advances in Heterocyclic Chemistry* , (1980), 27, 241 .
- 3) Katritzky A.R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (1984), 3 , 157 .
- 4) Katritzky A.R.,Montgomery J.A., Secrist J.A., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* , (1984), 5, 619 . *Ibid* 642 .
- 5) Guerret P.,Jacquier R., *J. Heterocyclic Chemistry*, (1971),8, 643 .
- 6) Shvedow V.I.,Altukhova L.B., *Khim Seterotsiki Soedin*, (1970), 8, 1048 .
- 7) Curtis N.J.,Brown R.S., *J. Org. Chem.*, (1980), 45,4038 .
- 8) Lipshutz B.H., *Tetrahedron Letters*, (1988), 29,(28), 3411 .
- 9) Roe A.M., *J. Heterocyclic Chemistry*, (1963), 2, 2195 .
- 10) Brown R.S.,Ulan J.G., *J. Am. Chem. Soc.*, (1983), 105, 2382 .
- 11) Bastiansen L.A., Gosefroi E.F., *J. Org. Chem.*,(1978),43,675 .
- 12) Ratcliffe R.,Rodehorst R.,*J. Org. Chem.*, (1970),35(11),4000.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 13) Tietze L.F., Eicher T.H., *Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, (1989), 91 .
- 14) Coates R.M., Hutchins C.W., *J. Org. Chem.*, (1979), 44, (25), 2477 .
- 15) Werbel L.M., Zamora L.M., *J. Org. Chem.*, (1965), 2, 287 .
- 16) Mitchel H.R., Yee-Hing Lai., Willians R.V., *J. Org. Chem.*, (1979), 44, (25), 4733 .
- 17) Deponpei M.F., William W.P., *J. Heterocyclic Chemistry*, (1975), 12, (5), 861 .
- 18) Leordini R., Martelli G., Spagnolo P., *J. Chem. Soc. (C)*, (1979), 1464 .
- 19) Bradac J., Furek Z., Janezic D., *J. Org. Chem.*, (1977), 42, (26), 4197 .
- 20) Inove S., Sugiura S., *Tetrahedron Letters*, (1968), 6, (36), 3873 .
- 21) Shimomura O., *Tetrahedron Letters*, (1977), 4, (31), 2685 .
- 22) Adrien A., Kyuji O., *J. Chem. Soc. (C)*, (1970), 11, 1540 .
- 23) Ohtsuka Y., Tohma E., *J. Org. Chem.*, (1979), 44, (26), 4871 .
- 24) Armarego W.L.F., *J. Heterocyclic Chem.*, (1965), 2, (3), 287 .
- 25) Abushanab E., *Tetrahedron Letters*, (1971), 2, (18), 1441 .
- 26) Sakakibara J., *Tetrahedron Letters*, (1988), 29, (36), 4607 .

- 27) Vercek B., Stanovnik B., *Heterocycles*, (1976), 4, (5), 943 .
- 28) Abushanab E., Goodman L., *J. Org. Chem.*,(1973), 38,(11),2049.
- 29) Abushanab E., Bindra A.P., *J. Org. Chem.*,(1975), 40,(23),3373 .
- 30) Abushanab E.,Lee D.Y., *J. Org. Chem.*,(1975), 40,(23), 3376 .
- 31) Abushanab E., Bindra A.P., *J. Org. Chem.*,(1975),40,(23) ,3379 .
- 32) Abushanab E., Bindra A.P., *J. Heterocyclic Chem.*,(1975),12,
207.
- 33) Adamson J.,Glover E.E., *J. Chem. Soc.(C)* ,(1971),16, 2748 .
- 34) Yoshito K.,Toshio G., *Tetrahedron Letters* ,(1966),5,(29),3437.
- 35) Vogel A., *Textbook of Quantitative Chemical Analysis* , (1989) ,
Cap. 19 , 741 .
- 36) Lubert S., *Biochemistry* , (1975) , Cap. 32 , 767 .
- 37) Silverstein M.R., *Identificación Espectrométrica de Compuestos
Orgánicos* , (1980) , Cap. 4 , 171 .
- 38) Goodman S., *The Pharmacological Basic of Therapeutics* ,(1955),
Cap.46, 1029 .
- 39) Crossland J., *Lewi's Pharmacology* ,(1981) , 336 .
- 40) Grimmett M.R., *Advances in Heterocyclic Chemistry* ,(1988),
241.