

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso
contenido de mi trabajo recepcional

00550
1

NOMBRE: Cuauhtémoc
Alvarado Sánchez
FECHA: 21. Feb. 2003
FIRMA: [Firma]

UN/M
POSGRADO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

"Experimentos Encaminados a la Síntesis de la Tetrazina A"

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. CUAUHTÉMOC ALVARADO SÁNCHEZ

TUTOR: Dr. Ángel Guzmán Sánchez



Ciencias
Químicas

México, D.F. 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A



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.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Ángel Guzmán, quien siempre me ha brindado un gran apoyo.

A todo el personal de espectroscopia del Instituto de Química de la UNAM, especialmente a la M. en C. Isabel Chávez Uribe y a la Química Rocío Patiño Maya.

A mis sinodales, por sus consejos y la paciente revisión de este trabajo.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la dirección del Dr. Ángel Guzmán Sánchez y con apoyo de una beca del CONACYT, con número de registro 129959.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS.

A mis padres, a mis hermanos y sus familias, a mi nueva familia, a mi futura esposa Blanca Estela y muy especialmente a la memoria de mi abuelita, la señora María Trinidad Olivares Arias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA DE CONTENIDO.

		PAG.
1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	ANTECEDENTES	3
2.1.	Antibióticos y Antimicóticos	3
2.2.	Distribución y usos de las Pirazinas	11
2.3.	Métodos de Síntesis de Pirazinas	15
2.4.	Diseño de Síntesis de la Tetrazina A	21
3.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	24
4.	PARTE EXPERIMENTAL	49
4.1.	Metodología General	49
4.2.	Métodos de Preparación	51
5.	CONCLUSIONES	75
6.	BIBLIOGRAFÍA	76

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

D

1. INTRODUCCION.

Los antibióticos y antimicóticos son sustancias químicas producidas por hongos y bacterias, y se utilizan terapéuticamente para la cura de las enfermedades microbianas en humanos.

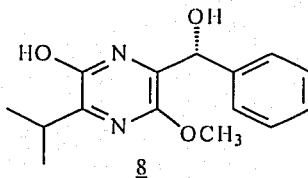
En 1877 Pasteur y Joubert reconocieron las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos en seres humanos y con el descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1928 y su producción en gran escala en 1941 que permitió hacer ensayos clínicos ilimitados por primera vez, se inició la edad de oro de la terapéutica antimicrobiana. Desde entonces han sido introducidos una gran cantidad de agentes antibióticos y antimicóticos.¹

El mal uso que se le ha dado a estos compuestos, ha provocado que en la actualidad muchas especies bacterianas y/o micóticas hayan desarrollado resistencia a muchos de los fármacos ya existentes. Esto ha motivado la búsqueda de nuevas sustancias que sean eficaces contra esas especies resistentes.

Entre las nuevas sustancias encontradas podemos mencionar a la Tetrizina A, compuesto obtenido de los cultivos líquidos del hongo coprofilico *Sporormiella teretispora* y que en pruebas con discos STD, se observó que poseía buena actividad antibiótica y antimicótica.²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las cantidades de Tetrazina A que se pueden obtener a partir de los cultivos del hongo son muy limitadas e impiden ampliar sus estudios biológicos y farmacológicos, por lo cual, la alternativa de prepararla por síntesis total nos interesó y es el tema de la presente tesis.



Tetrazina A.

2. ANTECEDENTES.

2.1. Antibióticos y Antimicóticos.

Se ha observado antagonismo entre diferentes especies de hongos y se ha propuesto que tales interacciones son factores importantes que determinan la organización, composición y patrones de sucesión dentro de los ecosistemas micóticos. El mecanismo de este antagonismo involucra la producción de un agente químico conocido como antibiótico y/o antimicótico, sustancia que inhibe el crecimiento de los competidores, ya sean hongos o bacterias, y puede eventualmente llegar a destruirlos.³

Este hecho fue observado primeramente por Fleming, quien así descubrió la penicilina en 1928; aunque los primeros investigadores que reconocieron las potencialidades clínicas de los microorganismos como agentes terapéuticos en seres humanos, fueron Pasteur y Joubert en 1877, estudiando los bacilos del ántrax.

La era moderna de la quimioterapia de la infección empezó con el uso clínico de la sulfanilamida en 1936. La edad de oro de la terapéutica antimicrobiana comenzó con la producción de la penicilina en 1941, cuando este compuesto se produjo en gran escala y fue sometido a ensayos clínicos ilimitados por primera vez.

Actualmente el número de sustancias con estas propiedades llega a varios cientos y más de 60 se han desarrollado hasta alcanzar un valor inapreciable en la

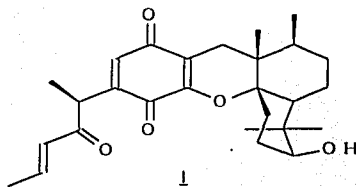
terapéutica de las enfermedades infecciosas. Aproximadamente el 30% de todos los pacientes hospitalizados reciben uno o más tratamientos con antibióticos y muchas infecciones que antes eran fatales, ahora se pueden curar. Al mismo tiempo, estos agentes farmacéuticos figuran entre los peores usados de todos los medicamentos y como consecuencia de ello han aparecido microbios antibiótico-resistentes, lo cual a su vez ha creado la necesidad cada vez mayor de encontrar nuevos fármacos.

La elaboración de sustancias antibióticas y/o antimicóticas por hongos, está acompañada generalmente por la producción de otros compuestos o metabolitos secundarios, los cuales pueden ó no estar relacionados estructuralmente con el producto principal y presentar también propiedades farmacológicas.⁴ Por ejemplo, el *Streptomyces fradiae* produce dos sustancias estrechamente relacionadas, las Neomicinas B y C y además la Fradicina que no guarda relación estructural con las primeras;⁵ el *Streptomyces aureofaciens* produce la Tetraciclina y la Clorotetraciclina y el *Streptomyces griseus* produce Estreptomina, Mannosidestreptomina, Hidroxiestreptomina, Actidiona y Condicionina.⁶⁻⁸ Por lo tanto, de una sola especie de hongo pueden encontrarse no solamente uno, sino varios productos con actividad farmacológica.

En la actualidad se continúa con la búsqueda de nuevos fármacos con propiedades antibióticas y/o antimicóticas, debido al ya mencionado desarrollo de resistencia microbiana a algunos de los ya existentes. Estos fármacos se buscan entre nuevas especies de hongos y en sus metabolitos secundarios, existiendo una gran

cantidad de referencias al respecto.⁹ Algunos de los compuestos recientemente encontrados son:

La Podosporina A. (1)



Es una nueva quinona sesquiterpénica tetracíclica, obtenida de cultivos del hongo coprofílico *Podospora decipiens*¹⁰ y exhibe actividad antimicótica y antibacteriana.

Los Appenólidos A-C (Figura 1).

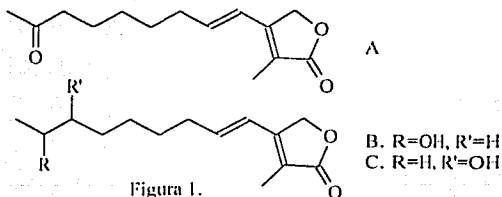


Figura 1.

Son furanonas con propiedades antimicóticas, obtenidas de cultivos líquidos del hongo *Podospora appendiculata*.¹¹

Las Preusomerinas A-F. (Figura 2)

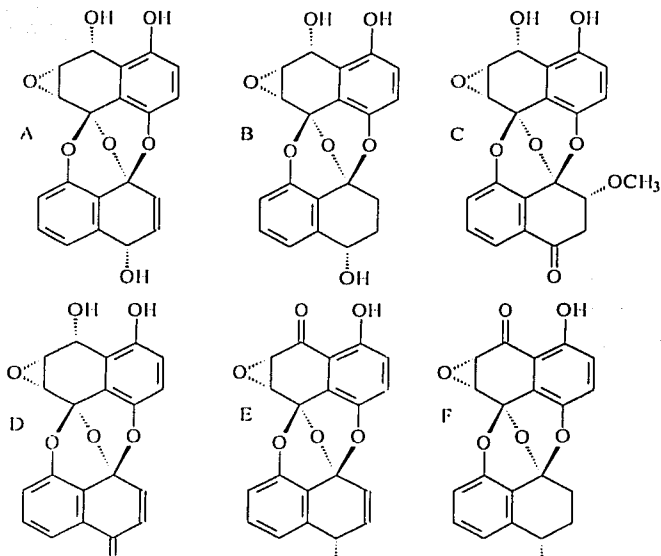
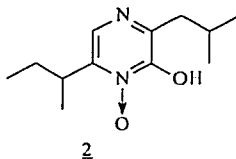


Figura 2.

Obtenidas del hongo *Preussia isomera*,^{12, 13} estos nuevos bis-cetales presentan actividades antibacteriana y antimicótica.

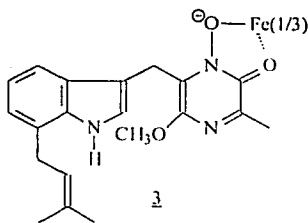
La cantidad y diversidad de metabolitos provenientes de hongos con actividad antibiótica y/o antimicótica es muy grande y entre ellos, los provenientes del

metabolismo de los aminoácidos ocupan un lugar muy importante. El ácido aspergílico (2) es un metabolito proveniente del hongo *Aspergillus flavus* que posee propiedades antibióticas⁴ y fue el primer compuesto derivado del metabolismo de los aminoácidos que posee una estructura pirazínica.



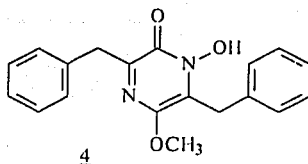
Después del descubrimiento del ácido aspergílico, en otras especies de *Aspergillus* se han encontrado una gran cantidad de pirazinas y pirazinonas con actividad farmacológica¹⁴ relacionadas estructuralmente con él. Algunas de ellas son:

El Astecromo. (3)



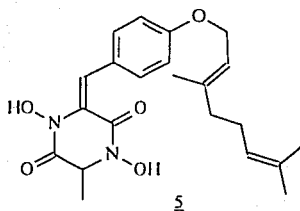
Fue aislado del hongo *Aspergillus terreus* y es un análogo de la emestrina, antimicótico aislado del hongo *Emericella striata*.^{15, 16}

La Eimcheterona. (4)



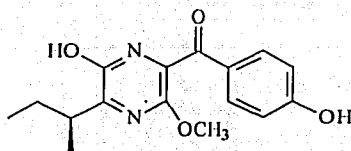
Es un nuevo derivado pirazinónico, obtenido del filtrado de cultivos del hongo *Emericella heterotallica*.¹⁷

La Miclianamida. (5)



Antimicótico obtenido a partir del hongo *Penicillium griseofulvum*.¹⁸

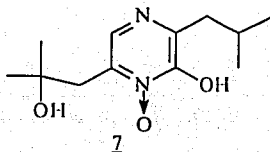
La Septorina. (6)



6

Es una fitotoxina obtenida de los cultivos del hongo coprofílico *Septoria nodorum*, un parásito del trigo.¹⁹⁻²¹

Sasaki y cols. han hecho investigaciones exhaustivas de las pirazinas producidas por mohos, encontrando que el ácido deoxineo- β -hidroxiaspergílico (7), es uno de los constituyentes de *Aspergillus ochraceus*.^{22, 25}

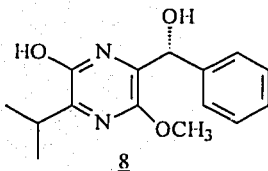


7

Gloer y cols. en Canadá se han dedicado al estudio sistemático de los hongos coprofílicos y sus metabolitos y en 1995 informaron el aislamiento de 4 nuevos compuestos con propiedades antimicóticas a partir del hongo coprofílico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sporormiella teretispora, a los cuales llamaron Tétrazinas A-D. La Tétrazina A (**8**)² mostró buenas propiedades antibióticas y antimicóticas en ensayos de antibiogramas en discos estándar, por lo cual, se hace necesario ampliar sus estudios biológicos y farmacológicos, para determinar su potencial como un nuevo y efectivo fármaco, auxiliar en la cura de las enfermedades microbianas.

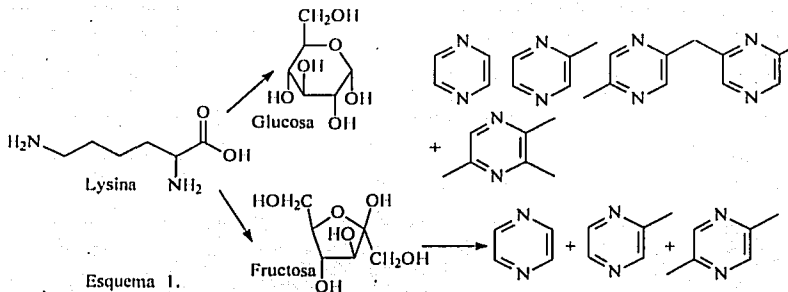


Desafortunadamente, la cantidad de (**8**) obtenida por medio de cultivos del hongo es muy baja y todo esto nos motivó a intentar realizar su síntesis total, siendo éste el tema central de esta tesis.

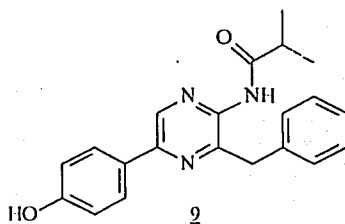
2.2. Distribución y usos de las Pirazinas.

Las pirazinas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, aunque en bajas concentraciones y los alimentos son una fuente muy importante de ellas. En los alimentos de origen vegetal,²⁷ se encuentran una gran cantidad de alquil y alcoxipirazinas, las cuales actúan como aromatizantes y saborizantes. Las semillas son el lugar predominante donde se almacenan las pirazinas y se sabe también que su concentración aumenta al ser tostada la semilla.²⁸ Se ha demostrado que en muchos alimentos en los cuales no existen pirazinas o su concentración es baja, estas se forman al ser cocido el alimento, mediante una reacción conocida como reacción de Maillard.²⁹ Esta reacción se da en cualquier alimento que posea a la vez azúcares y aminoácidos.

Arnoldi y Coran,³⁰ tratando de probar la reacción de Maillard, encontraron que las pirazinas formadas por reacción de la lisina con fructosa y glucosa son las mostradas en el Esquema 1.



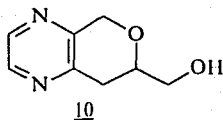
También entre los insectos se han encontrado una gran cantidad de pirazinas, las cuales desempeñan diversas funciones. Numerosos coelenterados pertenecientes a los géneros: *Obdia*, *Mnemiopsis*, *Renilla*, *Pelagia*, *Campanularia*, *Ptilosarcus*, *Clytia*, *Lovenella*, etc., se caracterizan por su notable bioluminiscencia, siendo responsables de tal fenómeno pirazinas simples como (9).^{23-25, 31, 32}



En hormigas argentinas se han encontrado: la 3-isopentil-2,5-dimetilpirazina; la 2,5-dimetil-3-propilpirazina y los isómeros E y Z de la 2,5-dimetil-3-estirilpirazina. Se ha demostrado que las secreciones mandibulares de hormigas de las especies *Odontomachus hastatus*, *O. clarus* y *O. bruneus* contienen alquilpirazinas. Por ejemplo, se ha encontrado la 3-isopentil-2,5-dimetilpirazina en *O. hastatus* y *O. clarus*.^{33, 34}

En secreciones de la glándula metasternal de escarabajos del género *Cerambycid*, se han encontrado la 3-isopentil-2,5-dimetilpirazina y en menor proporción los análogos 3-propil, 3-butil, 3-pentil y 3-(2'-metilbutil) pirazínicos. Estos mismos compuestos se han encontrado también como componentes en muchos otros géneros.²⁴

La Clavulazina (10) es un nuevo derivado pirazínico, aislado de la porción polar del extracto metanólico del coral suave de Okinawa, *Clavularia viridis*.³⁵



Derivados pirazínicos tales como la 2-s-butil-3-metoxipirazina y la 2-isobutil-3-metoxipirazina, son atrayentes de *Coccinellidae*, usados para el control de áfidos.³⁶ También se ha encontrado que la 2,5-dimetil y la trimetilpirazina son compuestos volátiles atrayentes de la mosca mexicana de la fruta.³⁷

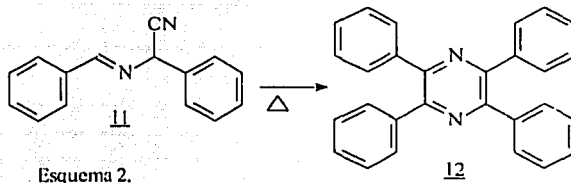
Entre las diversas actividades farmacológicas que exhiben algunas pirazinas se encuentran:

La 2-carbamoilpirazina y otros derivados pirazínicos son usados en el tratamiento de la tuberculosis.³⁸⁻⁴⁰ En animales, la pirazinamida fue al menos 2 veces más activa que el ácido p-amino salicílico y también es altamente activa contra *M. lepraerium* en ratones.⁴¹ La Etiltiocarbonilpirazina muestra igualmente una apreciable actividad antituberculosa. La 2-p-aminobencensulfonamido-3-metoxipirazina es una sulfonamida de actividad prolongada,⁴² que ha demostrado buenos efectos en el tratamiento clínico contra *Falciparium malaria*.⁴³ También se ha encontrado un importante grupo de diuréticos pirazínicos entre los que destacan las 2-amidinocarbamoil-3-amino-pirazinas sustituidas y la 2-amidinocarbamoil-3,5-diamino-6-cloropirazina que son usadas clínicamente.^{44, 45}

2.3. Métodos de Síntesis de Pirazinas.

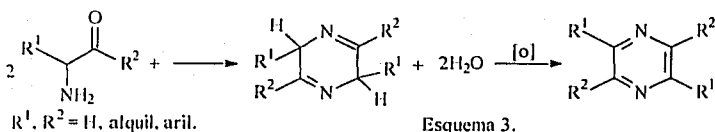
Debido a su importancia farmacológica se han desarrollado una gran cantidad de métodos sintéticos para la obtención de pirazinas²⁶ y a continuación se presentan algunos de ellos.

La primera síntesis de pirazinas fue realizada por Laurent en 1855. En esta síntesis, el α -fenil- α -(bencilidenamino)-acetonitrilo (**11**) se sometió a destilación seca, produciéndose la tetrafenilpirazina (**12**).²⁴ (Esquema 2)



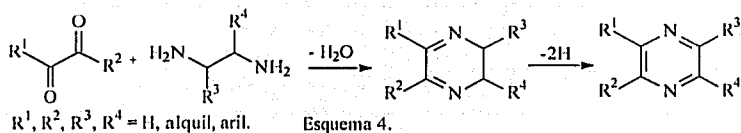
El método más general para la síntesis de pirazinas 2,5-disustituidas y 2,3,5,6-tetrasustituidas simétricas, depende de la autocondensación de compuestos α -aminocarbónicos para formar dihidropirazinas, las cuales son subsecuentemente oxidadas a pirazinas, tal como se muestra en la siguiente transformación: (Esquema 3)

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



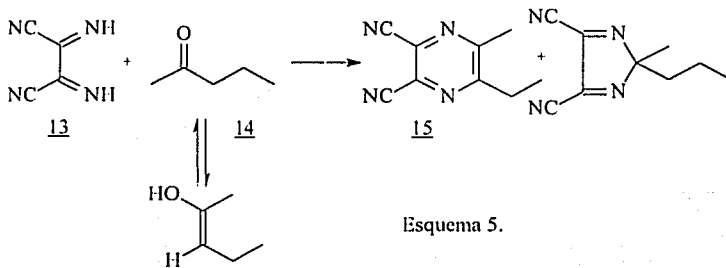
La oxidación de las dihidropirazinas a las pirazinas ocurre fácilmente con agentes oxidantes suaves tales como: aire, peróxido de hidrógeno, iones metálicos (Cu^{2+} , Fe^{3+} ó Hg^{2+}), bromo en agua ó ácido acético y ácido nítrico acuoso. Existen muchas variantes para preparar los compuestos α -amino-carbonílicos de partida y llevar a cabo esta reacción.⁴⁶⁻⁶¹

La condensación de α -dicetonas con 1,2-diaminas se ha utilizado ampliamente para la preparación de pirazinas, y procede también a través de la formación inicial de dihidropirazinas. Usualmente este tipo de reacciones son llevadas a cabo en metanol, etanol o éter, en presencia de hidróxido de sodio o potasio. Las 2,3-dihidropirazinas intermediarias se pueden aislar o ser oxidadas directamente *in situ* a la pirazina. Los agentes deshidrogenantes que han sido utilizados incluyen: al oxígeno (aire) en álcali acuoso, el amilato de sodio en alcohol amílico, el cloruro férrico alcohólico y el cromito de cobre a 300°C.⁶² (Esquema 4)



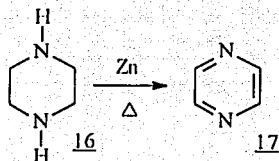
Esquema 4.

Las reacciones de condensación del diaminomalononitrilo (DAMN) y el diiminosuccinonitrilo (DISN) con reactivos apropiados, diferentes a los compuestos α, β -dicarbonílicos, han sido extensamente estudiadas por Begland y cols.⁶³⁻⁶⁴ Así, la condensación del DISN (13) con la 2-pentanona (14), produce una pequeña cantidad de la 2,3-diciano-5-etil-6-metilpirazina (15) junto con un diazacicloptadieno. (Esquema 5)



Esquema 5.

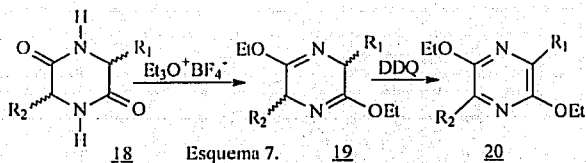
La deshidrogenación de piperazinas a pirazinas fue llevada a cabo inicialmente por Stoehr, quien calentó la piperazina (16) o su clorhidrato, con zinc pulverizado para obtener un rendimiento aproximado de 10% de la pirazina (17). (Esquema 6)



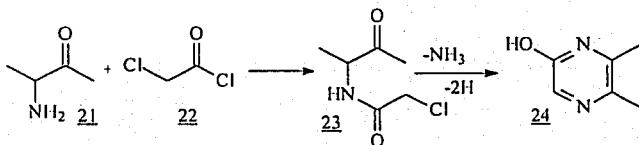
Esquema 6.

Hasta la fecha, se han publicado una gran cantidad de referencias y patentes que describen la conversión de piperazinas a pirazinas por calentamiento a altas temperaturas con diversos catalizadores, los cuales contienen usualmente cromito de cobre,⁶⁵ Pd/C, Pt en medio alcalino y otros reactivos.^{66, 67} Otro agente deshidrogenante ampliamente utilizado en la actualidad es el oxiclorigenato de fósforo.

Sammes y cols. han mostrado también, que algunas piperazin-2,5-dionas (18) reaccionan con exceso de fluoroborato de trietiloxonio para producir mezclas de cis y trans-2,5-dietoxi-3,6-dihidropirazinas (19), las cuales pueden ser oxidadas con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) para dar 2,5-dietoxipirazinas (20) en altos rendimientos.⁶⁰ (Esquema 7)



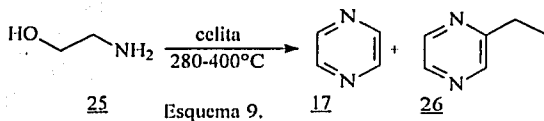
Tota y Elderfield⁴⁸ han descrito una síntesis general para 5-hidroxipirazinas 2,3-disustituidas y 2,3,6-trisustituidas. En esta reacción, un compuesto α -(haloacetilamido)-carbonílico (preparado a partir de un compuesto α -aminocarbonílico con un halogenuro de haloenoacetilo), se trata con amoniaco alcohólico, produciéndose la pirazina correspondiente. Así, la 3-amino-2-butanona (21) se condensó con cloruro de cloroacetilo (22), para producir la 3-cloroacetamido-2-butanona (23), la cual al tratarse con amoniaco alcohólico produjo la 5-hidroxi-2,3-dimetilpirazina (24). (Esquema 8)



Esquema 8.

Las pirazinas pueden prepararse también a partir de los anillos de piridazinas, pirroles, oxazinas, imidazoles y otros heterociclos, mediante calentamiento, irradiación con luz ultravioleta y/o los reactivos necesarios. También se han obtenido por el rompimiento de los anillos de pteridinas y otros heterociclos relacionados.⁶⁸⁻⁷⁰

Recientemente se llevó a cabo la síntesis de pirazinas con zeolitas o celitas modificadas con óxido de zinc. Así, la autocondensación de monoetanolamina (25) en fase de vapor sobre 3 celitas modificadas, en rangos de temperatura que varían de 280-400°C, dio lugar a una mezcla de la pirazina (17) y la 2-etilpirazina (26).⁷¹ (Esquema 9)



Ohta y cols., en Japón, se han dedicado a estudiar la química de las pirazinas y sus derivados. Sus publicaciones son una buena guía para aquel que desee realizar síntesis de compuestos que contengan este heterociclo ó bien informarse acerca de las pirazinas en general.²⁶ Entre sus más recientes síntesis de pirazinas naturales se encuentran la de la septorina (6),^{19-21, 72} y la del astecromo (3).^{15, 16}

2.4. Diseño de Síntesis de la Tetrazina A.

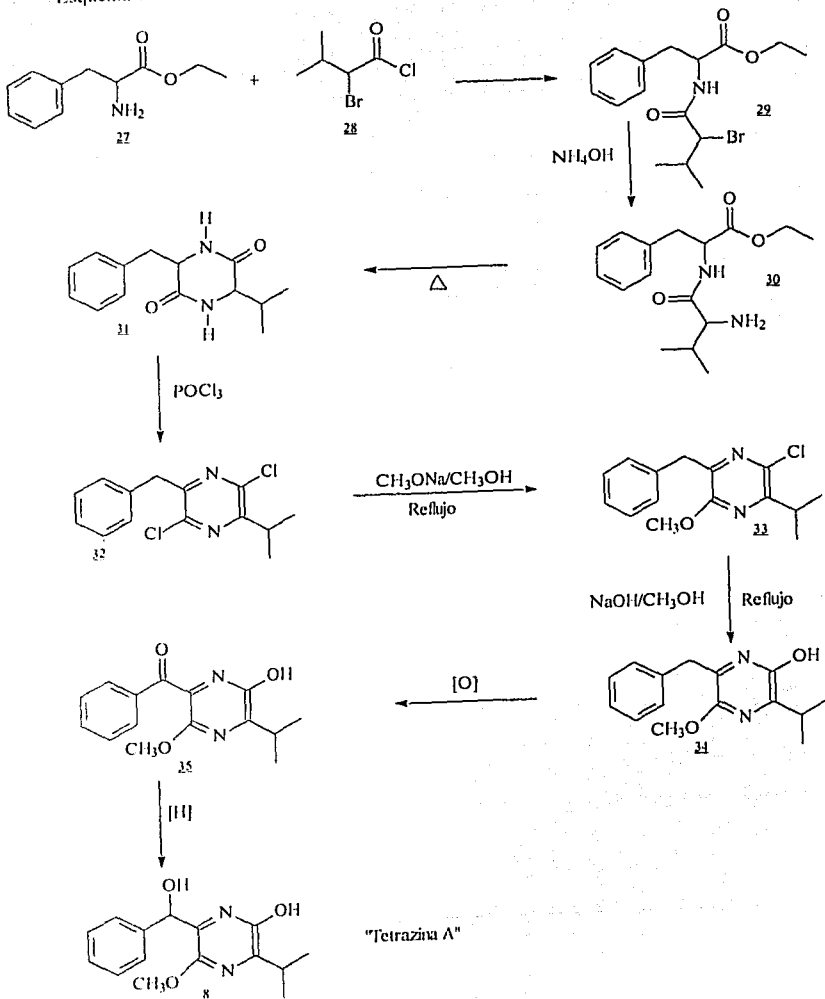
La Tetrazina A (8) es una pirazina tetrasustituída y su diseño sintético se realizó de la siguiente forma: ¹⁹ (Esquema 10)

Primer paso: debido a que se reconoció que (8) provenía de la condensación de dos aminoácidos, la valina y la fenilalanina, se pensó en condensar el cloruro de α -bromo-isovalerilo (28) (un precursor de la valina) con el éster etílico de la fenilalanina (27), esperando obtener (29). Esta reacción de amidación es ampliamente conocida y se puede realizar en medio acuoso (según el método de Schotten-Bauman), o no acuoso.⁷³

El segundo paso consiste en la sustitución del bromo por un grupo amino, la cual se pensó llevar a cabo inicialmente con amoníaco acuoso, esperando obtener (30).

El tercer paso planeado fue la formación del anillo de piperazina y para ello se pensó que podría formarse directamente durante la sustitución del bromo por el amino o bien mediante calentamiento de (30) en un alcohol de punto de ebullición de alrededor de 100°C y ácido acético, para dar (31).

Esquema 10. Diseño de Síntesis de la "Tetrazina A".



En el cuarto paso el anillo heterocíclico de (31), se aromatizaría con oxícloruro de fósforo solo o en solución de benceno, esperando obtener (32).

El quinto paso sería la sustitución del átomo de cloro en la posición 2 del anillo pirazínico por un grupo metoxi, usando metóxido de sodio en metanol a reflujo con lo cual se obtendría (33).

Por una reacción similar a la anterior se podría introducir el grupo OH en la posición 5 de (33) para obtener (34).

Una vez efectuada la doble sustitución nucleofílica aromática el sexto paso consistiría en la oxidación del carbono bencílico con trióxido de cromo en ácido acético⁷⁴⁻⁷⁶ por ejemplo, esperando obtener (35).

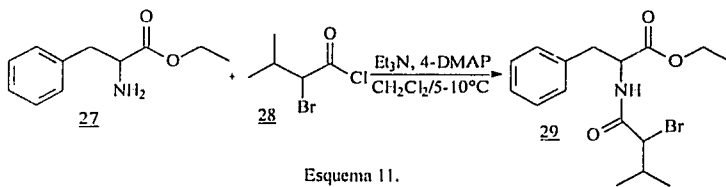
El paso final en el diseño de la síntesis sería la reducción de la cetona (35) al alcohol, para obtener finalmente la Tetrazina A (8).

El objetivo inicial de la tesis era la síntesis total de (8) usando el esquema de síntesis anterior. Sin embargo, durante el desarrollo experimental surgieron diferentes problemas que nos obligaron a realizar cambios en el esquema sintético original, en particular al tratar de efectuar la doble sustitución nucleofílica aromática. Aunque se hicieron muchos intentos y modificaciones para lograrlo, esto no fue posible, e impidió lograr la síntesis total de (8).

3. DISCUSION DE RESULTADOS.

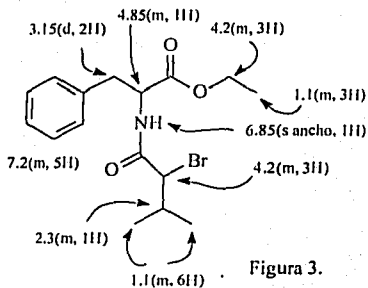
Nuestro intento de síntesis de la Tetrazina A se inició con la preparación de algunas materias primas. A partir del ácido isovalérico, se preparó el ácido α -bromo isovalérico mediante las condiciones de la reacción de Hell-Volhard-Zellinsky, descritas en la literatura,⁷⁷ y este se convirtió en el cloruro de α -bromoisovalerilo (28) mediante reacción con cloruro de tionilo.

Una vez obtenido (28), se acopló con el éster etílico de la fenilalanina (27) en medio no acuoso, en presencia de trietilamina. Esta reacción es rápida y produjo altos rendimientos (93%) del compuesto de condensación (29). (Esquema 11)



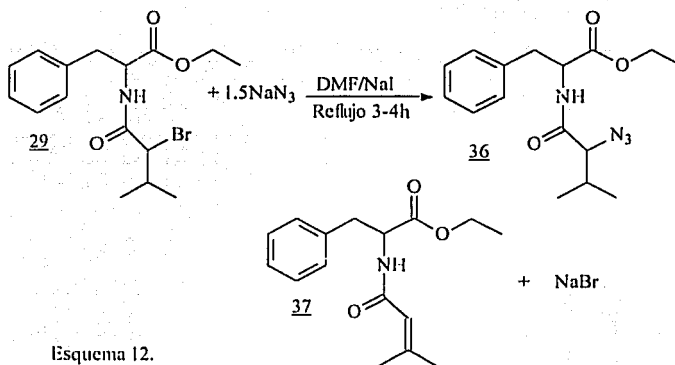
Esquema 11.

La espectroscopía de RMN-¹H para (29) mostró las siguientes señales. (Figura 3)



La señal en $\delta=1.1$ es un multiplete en el cual se enciman las señales debidas a los 3 CH₃ presentes en la molécula (2 de la porción isopropilica y el otro del etilo del éster). En $\delta=4.2$ se enciman las señales provenientes del hidrógeno que se encuentra unido en el mismo átomo de carbono que el bromo y de 2 hidrógenos provenientes del etilo de la porción del éster de (27); lo mismo sucede con la señal en $\delta=7.2$ proveniente de los 5 hidrógenos aromáticos. Finalmente, en $\delta=6.85$ se encuentra la señal característica del NH de la amida como un singulete ancho. En IR se encontraron las siguientes absorciones: una banda ancha en 3307, característica del enlace N-H; y las bandas para los dos carbonilos, en 1741 la del éster y en 1660 la de la amida.

El segundo paso de la síntesis consistió en la sustitución del bromo de (29) por un grupo amino, lo cual se trató de realizar inicialmente, con hidróxido de amonio concentrado. Sin embargo, como después de un mes a temperatura ambiente en estas condiciones no se observó reacción, se optó por sustituir primero al bromo por un grupo azido, tratando (29) con azida de sodio en dimetilformamida (DMF) como disolvente. Esta reacción produjo buenos rendimientos (83%) del producto de sustitución (36), aunque también se obtuvo como subproducto el producto de eliminación (37), en 15.9% de rendimiento. (Esquema 12)



La espectroscopía de RMN-¹H para (36) mostró las siguientes señales.

(Figura 4)

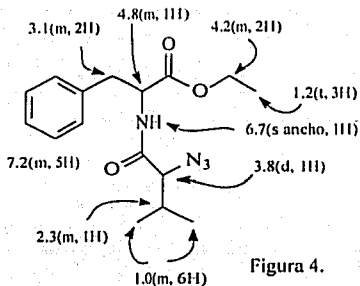


Figura 4.

En comparación con su precursor (29) (Figura 3), la señal en $\delta=4.2$ se desplazó a campo más alto $\delta=3.8$, debido a que el grupo azido es menos electroattractor. En IR se observó la aparición de una banda en 2110, que corresponde a las vibraciones de estiramiento del enlace N-N del grupo azido.

Para (37) se encontraron las siguientes señales en su espectro de RMN- ^1H . (Figura 5)

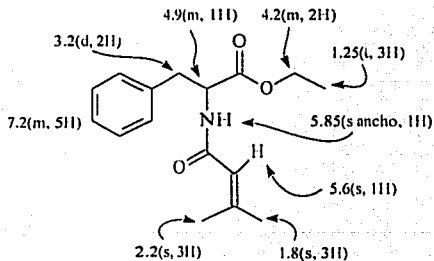
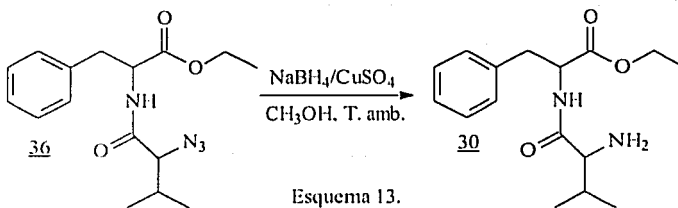


Figura 5.

Como puede observarse, comparando con el espectro de RMN-¹H de (36) (Figura 4), la señal en $\delta=3.8$ aparece ahora a campo más bajo ($\delta=5.6$), desplazamiento que es característico para un hidrógeno vinílico. Por otro lado, la señal en $\delta=2.3$ desaparece, y los 2 metilos isopropílicos se vuelven no equivalentes, apareciendo sus señales en $\delta=1.8$ y $\delta=2.2$ lo cual nos indica claramente la presencia de un alqueno. En IR se observa la desaparición de la banda en 2110 debida al grupo azido.

A continuación se efectuó la reducción del grupo azido y para ello se usaron diferentes agentes reductores como: estaño o cloruro de estaño (II) en metanol, en cloruro de hidrógeno metanólico, o en metanol y ácido clorhídrico y también con magnesio en metanol, pero en ninguno de los casos se logró obtener la amina. Finalmente se encontró que el borohidruro de sodio en presencia de sulfato de cobre en metanol como disolvente era el reductor adecuado, obteniéndose (30) en 45.7% de rendimiento. (Esquema 13)



La RMN-¹H para (30) mostró las siguientes señales. (Figura 6)

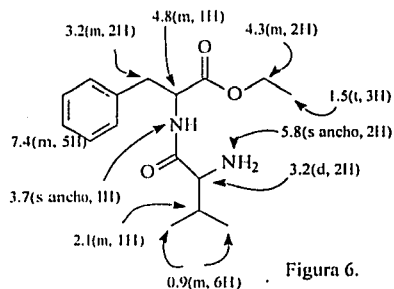


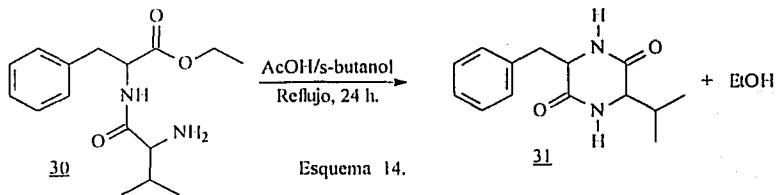
Figura 6.

En comparación con su precursor (36) (Figura 4), la señal en $\delta=3.8$ se desplazó a campo más alto ($\delta=3.7$), debido a que el nitrógeno es menos electroatrayente que el grupo azido, y la señal de la amina primaria aparece en $\delta=5.8$ como un singulete ancho. En IR se observó la desaparición de la banda en 2110, y la aparición de la banda ancha en 3307, correspondiente a la amina.

Una vez obtenida la amina (30), se procedió a la formación del anillo de dicetopiperazina para lo cual era importante encontrar las condiciones adecuadas que evitaran la reacción competitiva de polimerización. Con este fin se probaron varias condiciones, entre ellas: benceno o xileno a reflujo en presencia de ácido p-toluensulfónico (APTS); benceno a reflujo en presencia de trifluoruro de boro y dioxano a reflujo en presencia de cianuro de sodio, pero en ningún caso se obtuvo el

producto deseado. Se probó entonces una mezcla de alcohol sec-butílico y ácido acético a reflujo, obteniéndose finalmente (31) en excelente rendimiento (91%).

(Esquema 14)



La RMN-¹H para (31) presentó las siguientes señales. (Figura 7)

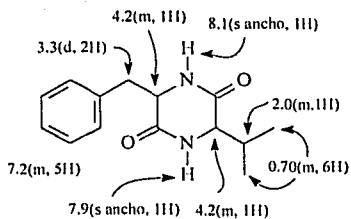


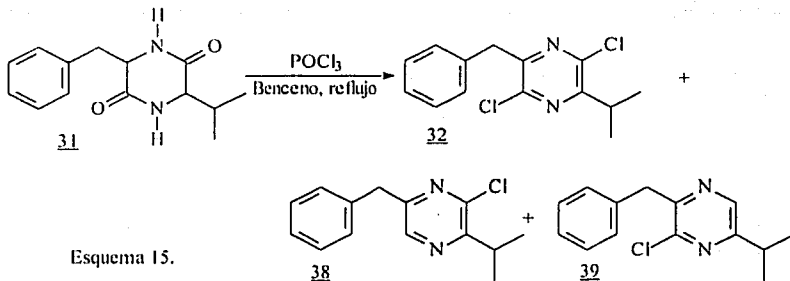
Figura 7.

Por comparación con su precursor (30), se pueden notar las siguientes diferencias: desaparecieron las señales en $\delta=1.5$ y $\delta=4.3$, provenientes de los 5 hidrógenos del etilo y la señal en $\delta=3.7$ se desplaza a menor campo, igualándose con la ya existente en ese mismo valor ($\delta=4.2$). En IR se observa la desaparición de la banda en 1741, proveniente del carbonilo del éster.

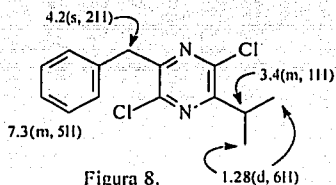
Estos datos demuestran inequívocamente que el grupo éster ya no está presente y por lo tanto fue convertido a la dicetopiperazina (31).

El compuesto (31) resultó ser tan polar e insoluble en los disolventes convencionales, que se utilizó sin purificación alguna para la siguiente reacción.

La aromatización del anillo de dicetopiperazina (31), a la dicloropirazina (32) se llevó a cabo fácilmente mediante el oxiclورو de fósforo. A fin de encontrar las mejores condiciones de reacción, se realizaron varias pruebas calentando a reflujo en oxiclورو de fósforo neto, en reflujo de oxiclورو de fósforo en solución de benceno y en ampollitas cerradas de vidrio con oxiclورو de fósforo a 150°C. En los dos primeros casos los rendimientos fueron similares aunque bajos (27.3%), pero en el último de ellos disminuyó, por lo cual se optó por el segundo de los casos que nos pareció el menos vigoroso. Además de la dicloropirazina (32), se obtuvieron otros dos subproductos en un rendimiento combinado de 23.7% que se identificaron como las pirazinas monocloradas (38) y (39). (Esquema 15)



Con la aromatización del anillo heterocíclico el espectro de RMN-¹H de (32) se simplificó notablemente y permitió asignar fácilmente su estructura. (Figura 8)



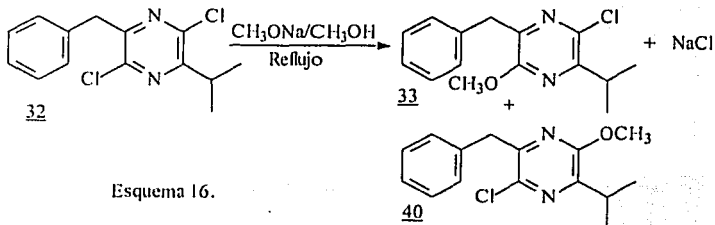
En IR se observa la desaparición de la banda en 1670, debida a los carbonilos de las amidas y aparecen las bandas en 1602, 1494 y 1407 del anillo pirazínico.

Hasta este punto la síntesis había transcurrido sin grandes contratiempos, siendo el único problema los bajos rendimientos obtenidos en algunas de las reacciones anteriores. Sin embargo, como aún en estos casos los intermediarios

deseados se pudieron aislar y purificar satisfactoriamente, decidimos continuar explorando nuestra propuesta sintética.

El siguiente paso de la ruta sintética consistía en la sustitución de los dos átomos de cloro por los nucleófilos oxigenados, el MeO⁻ y el OH⁻. Este tipo de reacciones es relativamente común en la química heterocíclica, pero en nuestro caso, por tratarse de una dicloropirazina no simétrica, la regioquímica de la primera sustitución resultaba difícil de predecir. Sin embargo, razonando que la aparente diferencia estérica de los sustituyentes presentes (el bencilo primario contra el isopropilo secundario) podría ser un factor a nuestro favor, decidimos usar como primer nucleófilo al MeO⁻ para aclarar este punto.

Cuando la dicloropirazina (32) se calentó con 5 equivalentes de MeONa en MeOH a la temperatura de reflujo por 2-3 horas se obtuvo una mezcla aproximadamente 1:1 de los dos posibles productos monometoxilados (33) y (40) en 43.4% y 50.6% de rendimiento respectivamente. (Esquema 16)



Como era de esperar, los espectros de RMN-¹H de ambos isómeros fueron muy parecidos y de ninguna utilidad para asignar las estructuras de los mismos. Esto se hizo a través de experimentos de NOE diferencial sobre cada isómero ya que cuando se irradió la señal del MeO⁻ ($\delta=3.9$) de (40), se observó el crecimiento de las señales del iso-propilo (el CH benílico en $\delta=3.4$ y los 2 CH₃ en $\delta=1.2$). Esto sólo es posible si en (40) los grupos CH₃O⁻ e iso-propilo están vecinos.* (Figura 9)

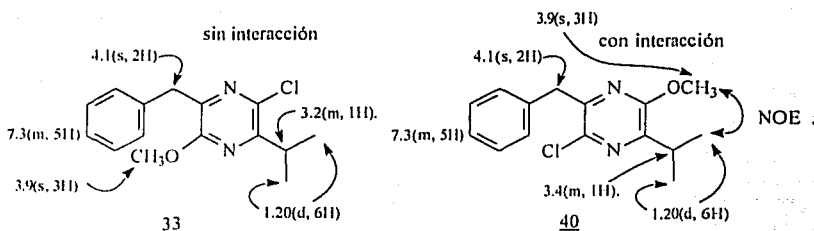


Figura 9.

El resultado anterior indica por lo tanto que la reacción de monosustitución no fue regioselectiva, pero además, que el átomo de cloro vecino al iso-propilo está más accesible que el vecino al benílico, una situación opuesta a nuestras expectativas. Esto significa que en el sustituyente benílico a pesar de ser primario, el grupo C₆H₅ resulta más voluminoso que los 2 grupos CH₃ del isopropilo, prefiriendo el nucleófilo (MeO⁻) atacar la posición vecina a este último.

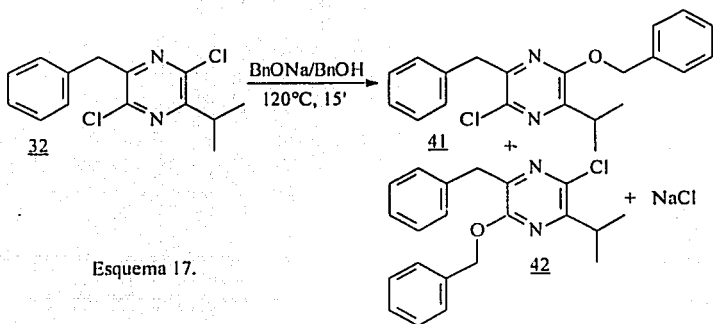
* Las asignaciones estructurales de los regioisómeros obtenidos en esta tesis durante las reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre diferentes dicloropirazinas, se hicieron por experimentos de NOE diferencial en RMN-¹H irradiando las señales apropiadas y ya no se volverán a detallar.

Por otro lado, también es importante hacer notar que a pesar del exceso de MeONa empleado (2.5 equivalentes por cada cloro) no se formó el producto dimetoxilado. Es decir, el primer átomo de cloro en la dicloropirazina (32) es sustituido fácilmente, no así el segundo. Como se verá más adelante estas dos observaciones resultaron definitivas para impedir la realización de nuestro proyecto de síntesis de la Tetrazina A.

Una vez identificados los isómeros, el isómero necesario para continuar la síntesis (33) se sometió a diferentes condiciones con el objetivo de sustituir el cloro residual por el OH. Las pruebas realizadas fueron: hidróxido de sodio o potasio a reflujo en metanol, etanol, acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, sec-butanol, n-butanol y dimetilformamida, pero en ningún caso se logró introducir el grupo hidroxilo al anillo pirazínico. Se pensó entonces en usar un mejor nucleófilo como el grupo benciloxi para efectuar después una debencilación y para ello se utilizó el bencilóxido de sodio en alcohol bencilico a 120, 150 y 180°C, solo ó en presencia de CuBr como catalizador, pero una vez más, en ninguno de los casos se logró realizar la sustitución.

En otro grupo de experimentos similares se prepararon los isómeros monobenciloxi (41) y (42) por tratamiento de (32) con bencilóxido de sodio en alcohol bencilico a 120°C. La reacción fue muy rápida (15 minutos), obteniéndose el isómero adecuado para la síntesis, (41) en 64% de rendimiento, mientras que el otro

isómero (42) en 32% de rendimiento (Esquema 17). La obtención de una proporción más favorable para el isómero resultante del ataque del nucleófilo a la posición orto al iso-propilo, con respecto a la misma reacción cuando se usó MeONa (pág. 33), probablemente se deba al mayor tamaño del nucleófilo en este caso, que dificulta aún más el ataque a la posición alternativa orto al bencilo.



En comparación con su precursor (32) (Figura 8), el espectro de RMN-¹H de (41) mostró una señal adicional en $\delta=5.4$, proveniente de los 2 hidrógenos bencilícos del grupo benciloxi, duplicándose además los hidrógenos aromáticos en $\delta=7.3$. (Figura 10)

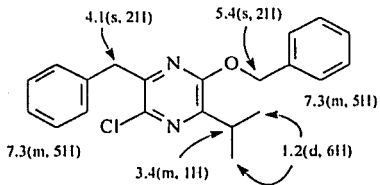
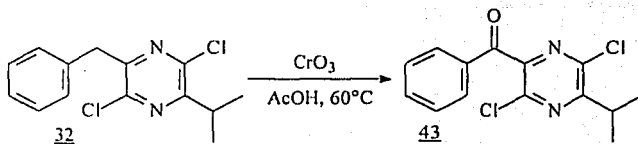


Figura 10.

Un espectro de RMN-¹H parecido al del isómero (41) se obtuvo para (42).

Se trató de introducir entonces el grupo MeO⁻ necesario en (41) por tratamiento con metóxido de sodio en metanol, pero incluso después de 3 días a temperatura de reflujo no hubo reacción. Tampoco hubo transformación cuando se usó metóxido de sodio y CuBr como catalizador en DMF a reflujo.

Se pensó entonces en oxidar el CH₂ benílico de (32) a la diazabenzofenona correspondiente (43) ya que con un nuevo grupo electroattractor sobre el anillo de pirazina quizás ahora ya se pudieran sustituir los dos átomos de cloro. La oxidación se realizó de manera sencilla con trióxido de cromo en ácido acético, obteniéndose (43) con un rendimiento de 73.4%. (Esquema 18)

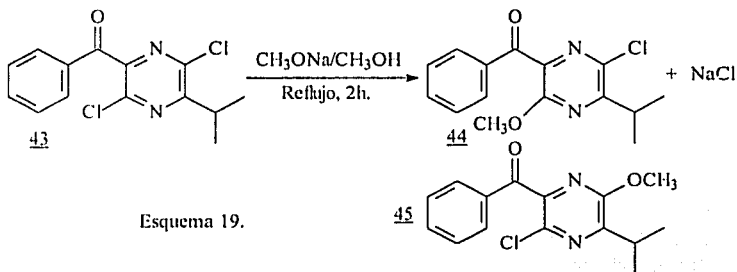


Esquema 18.

El espectro de RMN-¹H de (43) mostró las mismas señales que su precursor (32) (Figura 8), excepto la señal en $\delta=4.2$, que ya no está presente. En IR aparece la banda del carbonilo en 1674.

Un aspecto interesante del compuesto (43) es que el grupo benzilo puede por resonancia activar para la sustitución nucleofílica aromática al cloro orto a él, pero no al cloro meta. Por lo tanto, en teoría al menos, ahora se podría lograr un buen control regioquímico durante la primera sustitución.

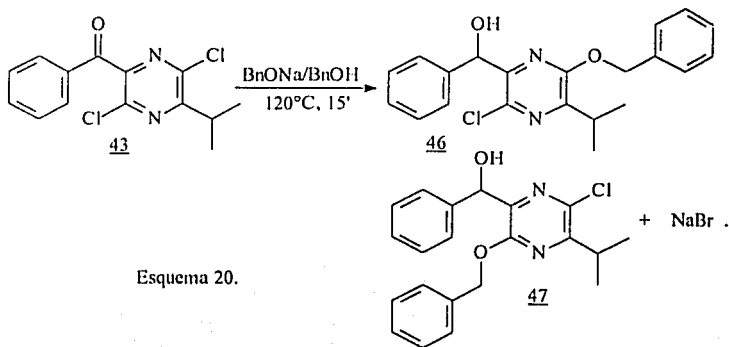
Ya en la práctica, cuando (43) se trató con MeONa a la temperatura de reflujo del metanol, si bien la reacción fue muy rápida, se volvieron a obtener los dos posibles isómeros monometoxilados (44) y (45) en prácticamente la misma proporción (45% y 48% de rendimiento, respectivamente) (Esquema 19). Por lo tanto, nuestra expectativa de lograr un mejor control regioquímico con (43) no se cumplió.



Los espectros de RMN-¹H de (44) y (45) son prácticamente iguales mostrando solo pequeñas diferencias en los desplazamientos químicos del metoxilo y el CH bencílico.

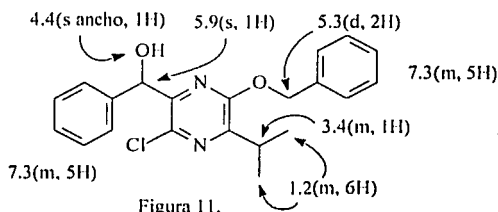
Desafortunadamente los intentos por introducir los grupos hidroxilo ó benciloxi en (44) usando condiciones similares a las usadas para (32) también en este caso resultaron negativos.

Estando el sustrato (43) disponible también se probó la introducción inicial de un grupo benciloxi, siendo de nuevo la reacción de monosustitución muy rápida (bencilóxido de sodio en alcohol bencilico a 120°C por 15 minutos). En este caso la regioquímica de la monosustitución resultó favorable para nuestros propósitos obteniéndose una proporción de isómero deseado a no deseado de casi 5:1, aunque es importante hacer notar que en este experimento ocurrió la reducción simultánea del grupo carbonilo. (Esquema 20)



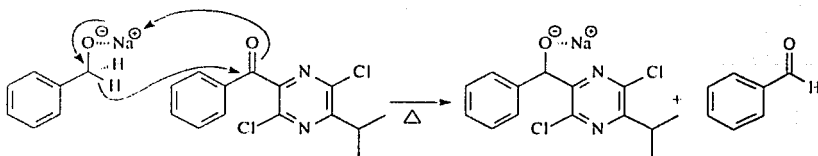
Esquema 20.

En la Figura 11 se muestran las señales del espectro de RMN-¹H de (46) donde las de $\delta = 5.90$ y $\delta = 4.40$ (esta última que desaparece por intercambio con agua deuterada), se han asignado al grupo CH-OH. El espectro de IR de (46) ya no presenta al grupo carbonilo, pero sí el OH en 3471.



Los espectros de IR y RMN-¹H del isómero (47) son muy parecidos a los de (46) (ver parte experimental).

Es probable que la reducción del grupo carbonilo haya ocurrido por la transferencia de un hidruro proveniente del grupo benciloxi mediante un mecanismo tipo reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley. (Esquema 21)



Esquema 21

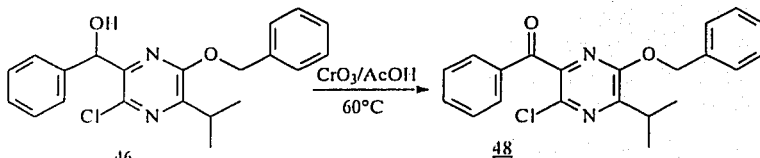
Además, pensamos que la reducción es previa a la sustitución nucleofílica aromática ya que siendo así se puede explicar también el aumento de regioselectividad observado a favor del isómero deseado. En efecto, el alcohol bencílico secundario resultante de la reducción del carbonilo es un sustituyente muy voluminoso lo que debe dificultar aun más el ataque del anión benciloxi a la posición orto a él.

Por otro lado y a pesar de lo inesperado, la reducción del grupo carbonilo nos pareció favorable ya que era una transformación que en algún momento de la síntesis tendríamos que realizar.

El compuesto (46) se calentó a reflujo con metóxido de sodio y bromuro cuproso en metanol durante 3 días; con metóxido de sodio en hexametilfosforamida (HMPA) a 120°C durante 24h y con metóxido de sodio y bromuro cuproso en DMF a 120-150°C durante 24h para tratar de sustituir el cloro de la posición 5, con resultados negativos.

Pensando en incrementar la reactividad del anillo pirazínico hacia la sustitución nucleofílica aromática, se trató de preparar el N-óxido de (46) por oxidación con peróxido de hidrógeno y ácido trifluoroacético, pero solo se observó la descomposición del sustrato.

Finalmente y con el mismo propósito de aumentar la reactividad del anillo pirazínico hacia la sustitución nucleofílica aromática, se oxidó (46) con trióxido de cromo en ácido acético, obteniéndose (48) en 84% de rendimiento. (Esquema 22)

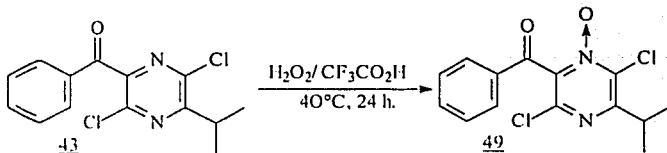


Esquema 22.

El espectro de RMN-¹H para (48) mostró las mismas señales que su precursor (46) (Figura 11), desapareciendo únicamente las señales $\delta=5.87$ y $\delta=4.4$ correspondientes al grupo CH-OH. En IR se observa la aparición de una banda en 1670, correspondiente al grupo carbonilo.

La cetona (48) se hizo reaccionar con metóxido de sodio en metanol a reflujo durante 3 días para tratar de realizar la sustitución del átomo de cloro de la posición 5, pero en su lugar ocurrió una transesterificación, ya que se obtuvo (45).

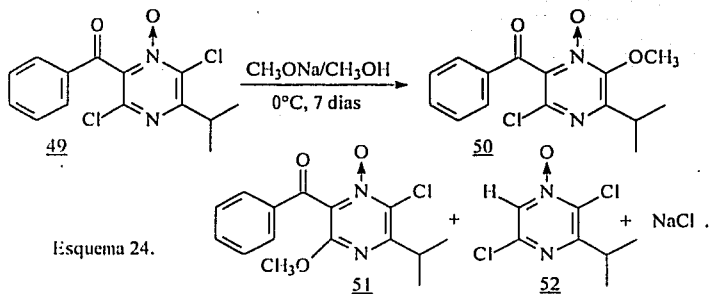
Debido a los resultados negativos obtenidos con (46) regresamos a (43) el cual se hizo reaccionar con peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético, obteniéndose (49), en 50.4% de rendimiento. (Esquema 23)



Esquema 23.

Los espectros de RMN-¹H y de IR de (49) mostraron casi las mismas señales que las correspondientes para (43) (página 37), pero su espectro de masas mostró el ión molecular (M⁺) esperado en $m/z=311$ (no se hicieron los experimentos de RMN necesarios para saber cual fue el nitrógeno en el cual se formó el N-óxido).

Aunque el compuesto (49) resultó demasiado inestable cuando se hizo reaccionar con metóxido de sodio en metanol a reflujo ó a temperatura ambiente, a 0°C se pudieron aislar (50), (51) y (52) en rendimientos de 24, 24 y 43% respectivamente. (Esquema 24)



El espectro de RMN-¹H de (51) (Figura 12) muestra las señales de su precursor (49), más una señal en $\delta=3.93$ que integra para 3 hidrógenos, proveniente del grupo metoxilo. Un espectro similar se obtuvo para (50), en tanto que para el de

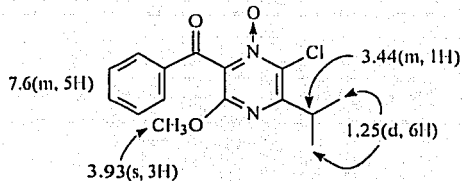
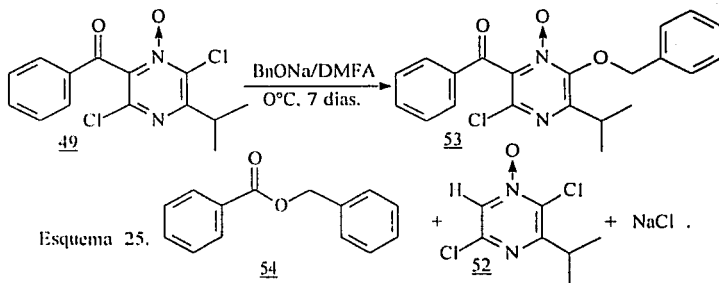


Figura 12.

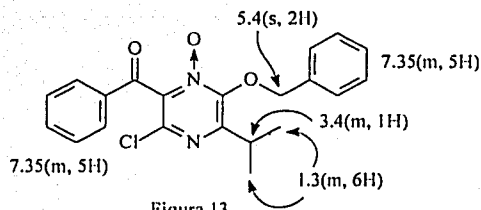
(52) se observó la pérdida de la señal en $\delta=7.6$, correspondiente a los hidrógenos aromáticos, siendo reemplazados por una señal sencilla en $\delta=8.15$ que integra para un hidrógeno, correspondiente al hidrógeno pirazínico.

Desafortunadamente cuando el compuesto (51) se trató con bencilóxido de sodio en alcohol bencílico, se observó únicamente la descomposición del sustrato. De igual forma, cuando se trató de introducir primero el grupo benciloxi en (49) (bencilóxido de sodio en DMF a 0°C durante 7 días) se obtuvo una mezcla de (53) (6.5%), benzoato de bencilo (54) (74%) y la pirazina diclorada (52) (72.5%). (Esquema 25)



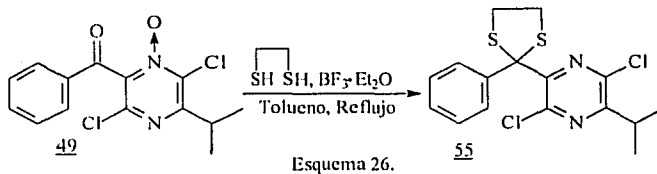
Esquema 25.

Los espectros de IR y RMN-¹H (Figura 13) de (53) fueron muy parecidos a los de (48) pero ambos compuestos se pudieron distinguir por espectrometría de masas ya que (53) mostró el ión molecular esperado (M⁺) en ^{m/z}=383.

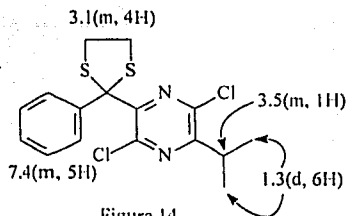


También en este caso el óxido de pirazina (53) resultó inestable cuando se trató con metóxido de sodio en metanol, observándose únicamente su descomposición.

Dado que durante la preparación de (53) se habían formado simultáneamente los subproductos (52) y (54) por el ataque preferencial del bencilóxido de sodio sobre el carbonilo de (49), se pensó entonces en proteger el carbonilo de este para así suprimir esta reacción lateral. Primeramente se trató de realizar la protección con etilenglicol y APTS como catalizador a la temperatura de reflujo del metanol, benceno ó tolueno pero con resultados negativos. Finalmente se logró la protección con 1,2-etanoditiol y éterato de trifluoruro de boro como catalizador, a reflujo de tolueno durante 4 días, aunque desafortunadamente en estas condiciones, el N-óxido se redujo obteniéndose el compuesto (55) en 83% de rendimiento. (Esquema 26)

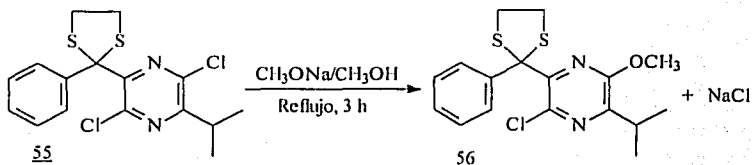


El espectro de RMN-¹H de (55) (Figura 14) muestra la aparición de un multiplete en $\delta=3.1$, que integra para 4 hidrógenos, correspondientes al grupo protector. Su espectro de masas muestra un ión molecular M⁺ en $m/z=371$, lo cual nos permitió establecer la reducción del grupo N-óxido.



Aunque la desaparición simultánea de los dos grupos activadores del anillo pirazínico no era precisamente lo que deseábamos, la inesperada disponibilidad de (55) hizo que intentáramos en este sustrato la reacción de sustitución nucleofílica aromática con metóxido de sodio en metanol a reflujo. No del todo inesperado, la

reacción fue completamente regioselectiva hacia la formación del isómero no deseado, obteniéndose (56) en 71% de rendimiento. (Esquema 27)

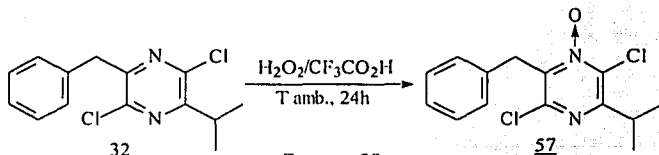


Esquema 27.

El espectro de RMN-¹H de (56) mostró las mismas señales que su precursor (55) (Figura 14), más una señal en $\delta=4$ que integra para tres hidrógenos y corresponde al grupo metoxilo introducido.

Como este compuesto no era útil para nuestros propósitos, se abandonó definitivamente esta ruta.

Finalmente, se preparó el N-óxido de (32) por oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 24 h, obteniéndose (57) en rendimiento de 45.61%. (Esquema 28)



Esquema 28.

El compuesto (57) mostró en RMN-¹H las mismas señales que su precursor (32) (Figura 8), la espectrometría de masas nos permitió diferenciarlos, pues se obtuvo para (57) el valor esperado del ión molecular (M⁺) en $m/z=297$.

En teoría el anillo de pirazina de este compuesto sería más reactivo que (32) para la sustitución nucleofílica aromática, pero al mismo tiempo estaría libre de las complicaciones que presentaron los sustratos de otras rutas como (49) (reactividad del grupo benzofilo hacia los alcóxidos) y (56) (efecto estérico del sustituyente fenil, 1,3-ditiolano).

Sin embargo, el sustrato (57) resultó ser muy inestable ya que cuando se trató con bencilóxido de sodio en alcohol bencilico a 60-90°C no reaccionó, pero a 100°C se descompuso totalmente.

Como puede verse, a pesar de los extensos esfuerzos por realizar la doble sustitución del anillo pirazínico esto no fue posible y este hecho impidió terminar la síntesis de la Tetrazina A por la ruta inicialmente planeada.

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.1. Metodología general.

El progreso de todas las reacciones se siguió por Cromatografía en Capa Fina (CCF), usando como adsorbente sílica gel 60F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor de Merck o Machery-Nagel Se usaron como reveladores vapores de yodo y/o lámpara de luz ultravioleta.

La purificación de los productos se hizo por:

- a) Cromatografía en columna usando gel de sílice "flash" (malla 200-400), como adsorbente, en cantidades de 20 a 50 g de sílice por gramo de compuesto.
- b) Cromatografía en placa preparativa, usando placas preparativas de gel de sílice 60F₂₅₄ de 20x20x0.2 cm Merck o Machery-Nagel.
- c) Cristalización. Las cristalizaciones se hicieron en los disolventes indicados en la parte experimental.

TESIS CON
FECHA DE ORIGEN

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN-¹H), se determinaron en un espectrómetro Varian Unity 300. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) o δ .

Como estándar interno se utilizó tetrametilsilano (TMS), los disolventes usados fueron cloroformo o dimetilsulfóxido deuterados.

Los espectros de masas por Impacto Electrónico (IE) se determinaron a 70 volts y se realizaron en un espectrómetro de masas JEOL, modelo IMS-AX505 HA. El valor del ión molecular se da como $M^+(m/z)$.

Los espectros de Infrarrojo (IR), se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet, modelo Magna 750, en película, en solución de cloroformo o en pastilla de KBr, utilizando poliestireno para la calibración.

Los puntos de fusión se determinaron en un instrumento Büchi 510, y no están corregidos.

4.2. Métodos de Preparación.

Ácido α -bromoisovalérico.

En un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con agitador magnético, condensador y trampa para gases; se mezclaron 196.8 g (1.93 mol, 210 mL) de ácido isovalérico, 353.6 g (2.2 mol, 114 mL) de bromo y 8.18 g (0.06 mol, 5.2 mL) de PCl_3 . Se calentó con un baño de aceite a 70-80°C durante 24 horas, se adicionó otra porción de 12.4 g (0.08 mol, 4 mL) de bromo y se dejó a la misma temperatura durante 2 horas más. Finalmente la temperatura del baño se elevó a 100-105°C y se mantuvo así por otras 2 horas.

El ácido α -bromo isovalérico se purificó por destilación a presión reducida (119°C/15 mmHg), obteniéndose 276 g (79.1 %) de un aceite amarillo.

Cloruro de α -bromoisovaleroilo (28).

En un matraz seco de fondo redondo de 250 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 40 g (0.22 mol) de ácido α -bromoisovalérico y 65.24 g (0.44 mol, 40 mL) de cloruro de tionilo. La mezcla se calentó a reflujo por 5 horas y el exceso de cloruro de tionilo se destiló a presión atmosférica (67-70°C).

El residuo se purificó por destilación a presión reducida (59°C/15 mmHg), obteniéndose 35.3 g (80.1 %) de (28) como un aceite amarillo.

α -(2-bromoisovaleroilamido)-dihidrocinnamato de etilo (29).

En un matraz seco de fondo redondo de 500 mL y tres bocas, equipado con agitador magnético, embudo de adición, termómetro y tubo con drierita se suspendieron 25 g (0.11 mol) del clorhidrato del éster etílico de la L o DL fenilalanina (27) en 300 mL de diclorometano seco. La mezcla se enfrió a 0-5°C y se adicionaron 33g (0.33 mol, 45.5 mL) de trietilamina y 13.32 g (0.11 mol) de 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (4-DMAP), manteniendo la temperatura por debajo

de 5°C. Se adicionaron gota a gota mediante el embudo de adición 22.8 g (0.114 mol) de (28) y al termino de la adición, la mezcla se dejó agitando durante 1 hora a 0-5°C y después 30 minutos a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de diclorometano y se lavó con solución de HCl al 10 %. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente.

El producto crudo se purificó por cristalización con hexano y acetato de etilo, obteniéndose 36 g (93 %) de un polvo blanco con punto de fusión de 75-78°C.

IR (cm⁻¹): 3307, 2968, 1741, 1660.

RMN-¹H δ (ppm): 1.1 (m, 9H, 3CH₃), 2.3 (m, 1H, CH), 3.15 (d, 2H, CH₂), 4.2 (m, 3H, CH Y CH₂), 4.85 (m, 1H, CH), 6.85(sa, 1H, NH), 7.2 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 356 (M⁺).

α -(2-azidoisovaleroilamido)-dihidrocinnamato de etilo (36) y α -seneciolamido dihidrocinnamato de etilo (37).

En un matraz de fondo redondo de 500 mL equipado con agitador magnético y refrigerante, se pusieron 31 g (0.087 mol) de (29), 8.5 g (0.13 mol) de azida de sodio, 1.31 g (0.0087 mol) de yoduro de sodio y 100-150 mL de DMF seca. La mezcla se calentó a reflujo por 3-4 horas.

La DMF se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. Se lavó con agua la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5). Obteniéndose 23.1 g (83 %) del compuesto (36) como un polvo blanco, p.f. 86-90°C y 3.8 g (15.9 %) del compuesto (37) como un aceite amarillo.

Compuesto (36).

IR (cm^{-1}): 3307, 2968, 2110, 1741, 1660, 1527, 1211, 1030.

RMN-¹H δ (ppm): 1.0 (m, 6H, 2CH₃), 1.2 (t, 3H, CH₃), 2.3 (m, 1H, CH), 3:1 (m, 2H, CH₂), 3.8 (d, 1H, CH), 4.2 (m, 2H, CH₂), 4.8 (m, 1H, CH), 6.7 (sa, 1H, NH), 7.2 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 318 M⁺.

Compuesto (37).

IR (cm⁻¹): 3307, 2978, 2933, 1737, 1668, 1635, 1527, 1255, 1180.

RMN-¹H δ (ppm): 1.25 (t, 3H, CH), 1.8 (s, 3H, CH₃), 2.2 (s, 3H, CH₃), 3.2 (d, 2H, CH₂), 4.2 (m, 2H, CH₂), 4.9 (m, 1H, CH), 5.6 (s, 1H, vinílico), 5.85 (sa, 1H, NH), 7.2 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 275 M⁺.

α-(2-aminoisovaleroilamido)-dihidrocinnamato de etilo (30).

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético, se colocaron 4.8 g (0.015 mol) de (36), 400 mg de sulfato de cobre pentahidratado y 25 mL de metanol. A la mezcla anterior se le adicionaron inicialmente 200 mg de borohidruro de sodio y después se realizaron otras 6 adiciones de 100 mg cada una del mismo, a intervalos de 10 minutos.

La mezcla de reacción se aciduló a pH=1, se vertió en un embudo de separación y se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL). La fase acuosa se basificó con solución al 20 % de hidróxido de sodio hasta pH=12-14 y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente.

Se obtuvieron 2.01 g (45.7%) de (30) crudo como un aceite incoloro que se utilizó sin purificación para la siguiente reacción.

IR (cm⁻¹): 3307, 2965, 1741, 1654, 1522, 1250, 1210.

RMN-¹H δ (ppm): 0.9 (m, 6H, 2CH₃), 1.5 (t, 3H, CH₃), 2.1 (m, 1H, CH), 3.2 (d, 2H, CH₂), 3.7 (sa, 2H, NH₂), 4.3 (m, 2H, CH₂), 4.8 (m, 1H, CH), 5.8 (sa, 1H, NH), 7.4 (m, 5H, arom).

EM (IE)^m/₂: 292 M⁺.

3-Bencil-6-isopropilpiperazin-2,5-diona (31).

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con agitador magnético y refrigerante, se colocaron 6.7 g (0.0204 mol) de (30), 15 mL de sec-butanol y 7 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24

horas. Se evaporó el disolvente, el sólido residual se dispersó con hexano, se filtró al vacío y se lavó con una mezcla de hexano-diclorometano (2:1, 2 x 15 mL).

Se obtuvieron 4.56 g (91%) de (31) como un polvo blanco que descompone entre 190-200°C.

IR (cm⁻¹): 3190, 2965, 1672.

RMN-¹H δ (ppm): 0.70 (m, 6H, 2CH₃), 2.0 (m, 1H, CH), 3.3 (d, 2H, CH₂), 4.2 (m, 2H, 2CH), 7.2 (m, 5H, arom), 7.9 (sa, 1H, NH), 8.1 (sa, 1H, NH).

EM (1E) ^m/_z: 228 M⁺.

3-bencil-2,5-dicloro-6-isopropil pirazina (32), 3-bencil-5-cloro-6-isopropil pirazina (38) y 3-bencil-2-cloro-6-isopropil pirazina (39).

En un matraz seco de fondo redondo de 250 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 17 g (0.11 mol) de (31), 42.8 g (0.28 mol, 26 mL) de POCl₃, unos miligramos de PCl₅ y 100 mL de tolueno seco. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se evaporaron el tolueno y el

POCl_3 , el sólido residual se disolvió en 200 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1), obteniéndose 5.3 g (27.3%) de (32) como un aceite incoloro o ligeramente amarillo y 4.03 g (23.7%) de un aceite amarillo que es una mezcla de los subproductos (38) y (39).

Compuesto (32).

IR (cm^{-1}): 2974, 1602, 1494, 1407, 1074.

RMN- ^1H δ (ppm): 1.28 (d, 6H, 2CH_3), 3.4 (m, 1H, CH), 4.2 (s, 2H, CH_2), 7.3 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z : 281 M^+ .

Mezcla de (38) y (39).

IR (cm^{-1}): 2969, 1600, 1494, 1407, 1062.

RMN- ^1H δ (ppm): 1.3 (d, 6H, 2CH_3), 3.05 (m, 1H, CH), 4.3 (s, 2H, CH_2), 8.3 (s, 1H, arom).

EM (IE) m/z : 246 M^+ .

3-bencil-5-cloro-2-metoxi-6-isopropil pirazina (33) y 3-bencil-2-cloro-5-metoxi-6-isopropil pirazina (40).

En un matraz seco de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita; se colocaron 580 mg (2 mmoles) de (32) y 540 mg (10 mmoles) de metóxido de sodio disueltos en 10 mL de metanol anhidro y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas.

Se evaporó el metanol, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1).

Se obtuvieron 240 mg (43.4%) de (33) y 280 mg (50.6%) de (40) como aceites amarillos.

Compuesto (33).

IR (cm^{-1}): 2967, 1600, 1489, 1402, 1258, 1070.

RMN- ^1H δ (ppm): 1.2 (d, 6H, 2CH₃), 3.2 (m, 1H, CH), 3.9 (s, 3H, CH₃), 4.1 (s, 2H, CH₂), 7.3 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z : 276 M⁺.

Compuesto (40).

IR (cm^{-1}): 2968, 1600, 1491, 1400, 1261, 1072.

RMN- ^1H δ (ppm): 1.2 (d, 6H, 2CH₃), 3.4 (m, 1H, CH), 3.9 (s, 3H, CH₃), 4.1 (s, 2H, CH₂), 7.3 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z : 276 M⁺.

3-Bencil-5-benciloxi-2-cloro-6-isopropil pirazina (41) y 3-bencil-2-benciloxi-5-cloro-6-isopropil pirazina (42).

En un matraz seco de fondo redondo de 10 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 560 mg (2 mmoles) de (32) y 1 mL de alcohol bencílico. La solución se calentó a 110-120°C y se adicionaron 810 mg (6 mmoles) de bencilóxido de sodio disueltos en 2 mL de alcohol bencílico. La reacción se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se evaporó el alcohol bencílico, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizándose como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1), obteniéndose 451 mg (64%) de (41)

como un aceite amarillo y 225.7 mg (32%) de (42) como un sólido blanco, p.f. de 50-51°C.

Compuesto (41).

IR (cm⁻¹): 2969, 1602, 1494, 1399, 1259, 1073

RMN-¹H δ (ppm): 1.2 (d, 6H, 2CH₃), 3.4 (m, 1H, CH), 4.1 (s, 2H, arom), 5.4 (s, 2H, CH₂), 7.3 (m, 10H, arom).

EM (IE) m/z: 352 M⁺.

Compuesto (42).

IR (cm⁻¹): 2970, 1603, 1497, 1410, 1271, 1089.

RMN-¹H δ (ppm): 1.2 (d, 6H, 2CH₃), 3.3 (m, 1H, CH), 4.1 (s, 2H, CH₂), 5.4 (s, 2H, CH₂), 7.3 (m, 10H, arom).

EM (IE) m/z: 352 M⁺.

3-Benzoil-2,5-dicloro-6-isopropil pirazina (43).

En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron 2.25 g (8 mmoles) de (32) y 5 mL de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 60°C por medio de un baño de aceite y se adicionaron en intervalos de 10 minutos, 10 porciones de 1 mL c/u de solución crómica (10.5g de CrO₃, 95 mL de ácido acético y 5 mL de agua).

Se evaporó el ácido acético, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El sólido residual se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5) y el sólido así obtenido se cristalizó de hexano para dar un sólido blanco, p.f. 110-111°C. El rendimiento de (43) fue de 73.4 % (1.734 g).

IR (cm⁻¹): 2924, 1674, 1594, 1475, 1400, 1075.

RMN-¹H δ (ppm): 1.6 (d, 6H, 2CH₃), 3.6 (m, 1H, CH), 7.6 (m, 5H, arom).

EM (1E) ^{m/z}: 295 M⁺.

3-Benzoil-5-cloro-2-metoxi-6-isopropil pirazina (44) y 3-benzoil-2-cloro-5-metoxi-6-isopropil pirazina (45).

En un matraz seco de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 590 mg (2 mmoles) de (43), 10 mL de metanol anhidro y 540 mg (10 mmoles) de metóxido de sodio disueltos en 10 mL de metanol anhidro. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el metanol, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99.5:0.5). Se obtuvieron 131 mg (45%) del compuesto (44) como cristales blancos, p.f. de 72-74°C y 139 mg (48 %) de (45) como un aceite amarillo.

Compuesto (44).

IR (cm⁻¹): 2944, 1672, 1590, 1473, 1401, 1256, 1073.

RMN-¹H δ (ppm): 1.3 (d, 6H, 2CH₃), 3.5 (m, 1H, CH), 4 (s, 3H, CH₃), 7.7 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 290 M⁺.

Compuesto (45).

IR (cm^{-1}): 2939, 1670, 1593, 1470, 1405, 1252, 1073

RMN- ^1H δ (ppm): 1.3 (d, 6H, 2CH₃), 3.4 (m, 1H, CH), 3.9 (s, 3H, CH₃), 7.7 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z : 290 M⁺.

5-Benciloxi-2-cloro-3-[(hidroxi, fenil) metil]-6-isopropil pirazina (46) y 2-benciloxi-5-cloro-3-[(hidroxi, fenil) metil]-6-isopropil pirazina (47).

En un matraz seco de fondo redondo de 10 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 590 mg (2 mmoles) de (43) y 1 mL de alcohol bencílico y la mezcla se calentó a 110-120°C. Se adicionaron 0.8 g (6 mmoles) de bencilóxido de sodio disueltos en 2 mL de alcohol bencílico y la mezcla de reacción se dejó agitando a la misma temperatura durante 30 minutos.

Se evaporó el alcohol bencílico, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en placa

preparativa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1).

Se obtuvieron 560 mg (76.5%) de (46) y 118 mg (16.1 %) de (47), como aceites amarillos.

Compuesto (46)

IR (cm^{-1}): 3471, 2068, 1600, 1497, 1403, 1250, 1049.

RMN- ^1H δ (ppm): 1.2 (m, 6H, 2CH₃), 3.4 (m, 1H, CH), 4.4 (sa, 1H, OH), 5.3 (d, 2H, CH₂), 5.9 (s, 1H, CH), 7.3 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z : 368 M⁺.

Compuesto (47).

IR (cm^{-1}): 3469, 2970, 1600, 1497, 1403, 1248, 1050.

RMN- ^1H δ (ppm): 1.3 (m, 6H, 2CH₃), 3.5 (m, 1H, CH), 4.3 (sa, 1H, OH); 5.4 (d, 2H, CH₂), 5.9 (s 1H, CH), 7.3 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z : 368 M⁺.

5-Beciloxi-3-benzoil-2-cloro-6-isopropil pirazina (48).

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético y termómetro, se colocaron 370 mg (1 mmol) de (46) y 1 mL de ácido acético glacial. La mezcla se calentó a 60°C por medio de un baño de aceite y se adicionaron en intervalos de 10 minutos, cinco porciones de 0.2 mL c/u de la solución crómica utilizada en la obtención de (43).

Se evaporó el ácido acético, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el sólido residual se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1), para dar 308 mg (84%) del compuesto (48) como un aceite amarillo.

IR (cm⁻¹): 2968, 1670, 1602, 1492, 1398, 1258, 1071.

RMN-¹H δ (ppm): 1.3 (t, 6H, 2CH₃), 3.5 (m, 1H, CH), 5.5 (s, 2H, CH₂), 7.6 (m, 10H, arom).

EM (1E) ^{m/z}: 366 M⁺.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2-Benzoil-3,6-dicloro-5-isopropil-1-óxido pirazina (49).

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con termómetro y agitador magnético, se colocaron 300 mg (1 mmol) de (43) y 10 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se calentó a 40°C en un baño de aceite y se adicionó peróxido de hidrógeno (28 % v/v) en porciones de 0.1 mL cada 15 minutos hasta que la reacción se completó (aproximadamente 8 horas).

Se evaporaron el ácido trifluoroacético y el peróxido de hidrógeno, el residuo se diluyó con agua (20 mL), se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cristalización con hexano y diclorometano. Se obtuvieron 159 mg (50.4%) del compuesto (49) como cristales blancos, p.f. 104-107°C.

IR (cm⁻¹): 2975, 1674, 1600, 1500, 1410, 1306, 1075.

RMN-¹H δ (ppm): 1.4 (d, 6H, 2CH₃), 3.6 (m, 1H, CH), 7.7 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z: 311 M⁺.

2-Benzoil-3-cloro-6-metoxi-5-isopropil-1-óxido pirazina (50), 2-benzoil-6-cloro-3-metoxi-5-isopropil-1-óxido pirazina (51) y 2,5-dicloro-3-isopropil-1-óxido pirazina (52).

En un matraz seco de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético, tubo con drierita y termómetro, se colocaron 310 mg (1 mmol) de (49) y 10 mL de metanol anhidro. La mezcla se enfrió a 0-5°C con un baño de hielo y se adicionaron cada 24 horas durante 7 días, porciones de 108 mg (2 mmoles) cada una de metóxido de sodio disueltos en 2 mL de metanol. Se evaporó el metanol, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en placa preparativa, utilizando como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo (95:5), para dar el compuesto (50) como cristales blancos, p.f. 68-70°C (73 mg, 24 %) y los subproductos (51) (aceite amarillo, 74 mg, 24 %) y (52) (cristales blancos, p.f. 101-103°C, 89 mg, 43 %).

Compuesto (50).

IR (cm⁻¹): 2976, 1670, 1605, 1498, 1472, 1407, 1302, 1263, 1075.

RMN-¹H δ (ppm): 1.25 (d, 6H, 2CH₃), 3.44 (m, 1H, CH), 3.9 (s, 3H, CH₃),
7.6 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 306 M⁺.

Compuesto (51).

IR (cm⁻¹): 2976, 1670, 1605, 1498, 1475, 1407, 1302, 1265, 1075.

RMN-¹H δ (ppm): 1.25 (d, 6H, 2CH₃), 3.44 (m, 1H, CH), 3.93 (s, 3H, CH₃),
7.6 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 306 M⁺.

Compuesto (52).

IR (cm⁻¹): 2970, 1603, 1499, 1407, 1075.

RMN-¹H δ (ppm): 1.3 (d, 6H, 2CH₃), 3.5 (m, 1H, CH), 8.15 (s, 1H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 207 M⁺.

2,5-dicloro-3-isopropil-1-óxido pirazina (52), 2-Benciloxi-6-benzoil-5-cloro-3-isopropil-1-óxido pirazina (53) y benzoato de bencilo (54).

En un matraz seco de fondo redondo de 10 mL equipado con agitador magnético y tubo con drierita, se colocaron 310 mg (1 mmol) de (49) y 1 mL de alcohol bencilico. La mezcla se enfrió a 0-5°C con un baño de hielo y se adicionaron cada 24 horas durante 7 días, porciones de 270 mg (2 mmoles) cada una de bencilóxido de sodio disueltos en 1 mL de alcohol bencilico. Se evaporó el alcohol bencilico, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5), para dar 25 mg (6.5%) del compuesto (53) como un aceite amarillo, 150 mg (72.5%) de (52) y 157 mg (74%) de (54) como un sólido blanco, p.f. 20-22°C.

Compuesto (53).

IR (cm⁻¹): 2975, 1673, 1603, 1499, 1407, 1320, 1269, 1075.

RMN-¹H δ (ppm): 1.3 (m, 6H, 2CH₃), 3.4 (m, 1H, CH), 5.4 (s, 2H, CH₂), 7.35 (m, 10H, arom).

EM (IE) m/z : 383 M^+ .

Compuesto (54).

IR (cm^{-1}): 2975, 1740.

RMN- 1H δ (ppm): 3.9 (s, 2H, CH_2), 7.4 (m, 10H, arom).

EM (IE) m/z : 212 M^+ .

2,5-Dicloro-6-[(2-fenil-1,3-ditiolan)-2-il]-3-isopropil pirazina (55).

En un matraz seco de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 311 mg (1 mmol) del compuesto (49), 10 mL de tolueno anhidro, 449 mg (4.8 mmol, 0.4 ml) de 1,2-etanditiol y 0.2 mL de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 días, adicionando al segundo y tercer día 0.224 mg (2.4 mmol, 0.2 mL) de 1,2-etanditiol y 0.1 mL de eterato de trifluoruro de boro cada vez. Se evaporó el disolvente, se diluyó el residuo con 20 mL de diclorometano y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-

acetato de etilo (95:5), para dar 320 mg (83%) del compuesto (55) como cristales amarillos, p.f. 103-105°C.

IR (cm⁻¹): 2970, 1600, 1500, 1405, 1079, 1275.

RMN-¹H δ (ppm): 1.3 (d, 6H, 2CH₃), 3.1 (m, 4H, 2CH₂), 3.5 (m, 1H, CH), 7.4 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z: 371 M⁺.

3-Cloro-2-[(2-fenil-1,3-ditiolan)-2-il]-6-metoxi-5-isopropil pirazina (56).

En un matraz seco de fondo redondo de 25 mL provisto de agitador magnético, refrigerante y tubo con drierita, se colocaron 387 mg (1 mmol) de (55), 10 mL de metanol anhidro y 108 mg (2 mmoles) de metóxido de sodio disueltos en 5 mL de metanol anhidro y la mezcla se calentó a reflujo por 2 días. Se evaporó el disolvente, el residuo se diluyó con 20 mL de diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se evaporó el disolvente y el sólido residual se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5), para dar 272.7 mg (71%) del compuesto (56) como un aceite amarillo.

IR (cm⁻¹): 2968, 1600, 1500, 1405, 1270, 1080.

RMN-¹H δ (ppm): 1.7 (d, 6H, 2CH₃), 3.0 (m, 4H, 2CH₂), 3.3 (m 1H, CH), 4.0 (s, 3H, CH₃), 7.4 (m, 5H, arom).

EM (IE) ^{m/z}: 366 M⁺.

2-Bencil-3,6-dicloro-5-isopropil-1-óxido pirazina (57).

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con agitador magnético, se colocaron 280 mg (1 mmol) de (32) y 4 mL de ácido trifluoroacético. A la mezcla de reacción se le hicieron 6 adiciones de 10 gotas de peróxido de hidrógeno (28 % v/v) cada una, cada 10 minutos. Se evaporó disolvente, se agregó agua y se alcalinizó a pH=11-13 con hidróxido de amonio (28%). Se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL), los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna flash, utilizando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (99:1) para dar 135 mg (45.61%) de (57) como un sólido blanco, p.f. 87-89°C.

IR (cm⁻¹): 2974, 1600, 1494, 1424, 1322, 1074.

RMN-¹H δ (ppm): 1.3 (d, 6H, 2CH₃), 3.4 (m, 1H, CH), 4.4 (s, 2H, CH₂), 7.4 (m, 5H, arom).

EM (IE) m/z: 297 M⁺.

5. CONCLUSIONES.

Se logró obtener con éxito el anillo pirazínico de la Tetrazina A y a partir de este se prepararon una gran cantidad de derivados alcoxi mediante sustituciones nucleofílicas aromáticas y otras modificaciones al anillo; acercándonos en gran medida a la síntesis de la Tetrazina A.

Estos derivados, así como el estudio realizado en esta tesis podrían servir de guía para completar la síntesis de la Tetrazina A usando alguna ruta modificada.

En nuestra opinión, el resultado más importante del presente estudio es la observación de que la doble sustitución nucleofílica aromática con alcóxidos sobre el anillo de 2,5-dicloro-3,6-dialquil pirazinas es un proceso muy difícil de lograr.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Goodman, L. S.; Gilman, A. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica.*, 1ra. ed.; Nueva Editorial Interamericana: México, 1978.
2. Wang, Y.; Gloer, B. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 93.
3. Weber, A. H.; Gloer, B. J. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 879.
4. Masaki, M.; Chigira, Y.; Ohta, M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 4143.
5. Dutcher, J. D.; Hosansky, N.; Donin, M. N.; Wintersteiner, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1384.
6. Fried, J.; Titus, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *70*, 3615.
7. Leach, B. E.; Ford, J. H.; Whiffen, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 474.
8. Stodola, F. H.; Shotwell, O. L.; Borud, A. M.; Benedict, R. G.; Riley, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 2290.
9. Turner, N. B. *Fungal Metabolites II.*; Academic Press: New York, 1983.
10. Weber, A. H.; Baezinger, C. N.; Gloer, B. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4567.
11. Wang, Y.; Gloer, B. J. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 341.
12. Weber, A. H.; Baezinger, C. N.; Gloer, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6718.
13. Weber, A. H.; Gloer, B. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4355.
14. Larsen, O. T. *Phytochemistry.* **1992**, *31*, 1613.
15. Ohta, A. *Heterocycles.* **1992**, *34*, 111.
16. Jing, H.; Aoyagi, Y.; Ohta, A. *Heterocycles.* **1993**, *35*, 1279.
17. Kawahra, N.; Nozawa, K. *Phytochemistry.* **1988**, *27*, 3022.

18. Dutcher, J. D. *J. Biol. Chem.* **1947**, *171*, 321.
19. Ohta, A. *Heterocycles*. **1991**, *32*, 923.
20. Barbier, M.; Davys, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 733.
21. Devys, M.; Barbier, M. *Phytochemistry*. **1992**, *31*, 4393.
22. Sasaki, M.; Kikuchi, T.; Asao, T.; Yokotsuka, T. *Chem. Abstr.* **1967**, *67*, 72428.
23. Katrizky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol 3., *The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds.*, Pergamon Press: New Jersey, 1984.
24. Barlin, G. B. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol 41.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 1982.
25. Acheson, R. M. *An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds.*, 3^a ed., John Wiley & Sons: New York, 1976.
26. Heirtzler, F. R. *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 352194u.; Deng, X.; Yang, S. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 4592z.; Pustejovska, M.; Madera, J.; Cervený, L. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 275848k.; Groziak, M. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 31287g.; Ohta, A.; Aoyagi, Y. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 104024x.; Sato, N. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 144164z.; Ohta, A.; Aoyagi, Y. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 171394f.; Heinisch, G.; Matuszckak, B. *Chem. Abstr.* **1995**, *122*, 187432v.; Hurst, D. *Chem. Abstr.* **1994**, *120*, 270154k.
27. Bohm, V.; Schlesier, K.; Bitsch, R. *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 264378t.; Muresan, S.; Eillebrecht, Y.; De Rijk, T.; De Jorge, H. *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 207072q.; Wagner, R.; Czerny, M.; Bielohradsky, J.; Grosch, W. *Chem. Abstr.* **1999**, *131*,

- 115520k.; Buttery, R.; Orts, W.; Takeoka, G.; Nam, Y. *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 285668g.; Buttery, R.; Ron, G.; Ling, L. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 67068d.; Pustejovska, M.; Madera, J.; Cerveny, L. *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 320683v.; Evershed, R.; Bland, H.; Carter, J. *Chem. Abstr.* **1997**, *127*, 345900f.; Joo, K.; Ho, C. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 198743f.
28. Oruna, C.; Duckham, S.; Ames, J. *Chem. Abstr.* **2001**, *135*, 45393c.; Fadini, A.; García, N. *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, 87107k.; Shu, C. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 27158b.; Yoo, S. *Chem. Abstr.* **1998**, *129*, 66923s.; Yoo, S.; Ho, C.; Raghavan, S. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 316586g.; Cantalejo, M. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 329779x.
29. Arnoldi, A.; Corain, E. *Chem. Abstr.* **1997**, *126*; 250336s.
30. Mc Capra, F. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 201.
31. Mc Capra, F.; Manning, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 467
32. Wheeler, J. W.; Blum, M. S. *Science.* **1973**, *182*, 502.
33. Cavill, G. W. K.; Houghton E. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 879.
34. Watanabe, K.; Iguchi, K.; Fujimori K. *Heterocycles.* **1998**, *49*, 269.
35. Petterson, J.; Birkett, M.; Pickett, J. *Chem. Abstr.* **1999**, *131*, P98842x.
36. Robacker, D.; Martínez, A.; García, J.; Bartelt, R. *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 279505q.; Robacker, D.; Bartelt, R. *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 124838k.
37. Desai, P.; Naik, J.; Desai, C.; Patel, D. *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 153e.; Davis, R. *Chem. Abstr.* **1998**, *128*, 57096b.
38. Kusher, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3617.

39. Rogers, E. F. *Science*. 1952, 116, 253.
40. Kusher, S. J. *Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 1152.
41. Ghione, M.; Bertazzoli, C.; Buogo, A.; Chieli, T.; Zavaglio, V. *Chem. Abstr.* 1964, 68, 2227.
42. Modell, W. *Science*. 1968, 162, 1364.
43. Wilson, C. O.; Jones, T. E. *American Drug Index*. 1976.
44. Sugimoto, C.; Odagiro, R.; Watatsuki, M.; Iwatani, M.; Tasaka, Y. *Chem. Abstr.* 1975, 83, 72037.
45. Beech, W. F. *J. Chem. Soc.* 1955, 3094.
46. Bedford, A. F.; Beezer, A. E.; Mortimer, C. T. *J. Chem. Soc.* 1963, 2039.
47. Tota, Y. A.; Elderfield, R. C. *J. Org. Chem.* 1942, 313.
48. Aston, J. G.; Peterson, T. E.; Holowchak, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1934, 56, 153.
49. Langdon, W. K. *Chem. Abstr.* 1963, 58, 10127; Dorries, H. *Chem. Abstr.* 1961, 55, 16576. Langdon, W. K. *Chem. Abstr.* 1958, 52, 5489.
50. Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, M. *J. Org. Chem.* 1937, 2, 328.
51. Henseke, G.; Dalibor, H. *Chem. Ber.* 1955, 88, 521.
52. Davison, B. K.; Wiggins, L. F. *Chem. and Ind.* 1956, 982.
53. Leslie, W. B.; Watt, G. W. *J. Org. Chem.* 1942, 7, 73.
54. Sharp, W.; Spring, F. S. *J. Chem. Soc.* 1948, 1862.
55. Golombok, E.; Spring, F. S. *J. Chem. Soc.* 1949, 1364.
56. Dakin, H. D.; West, R. *J. Biol Chem.* 1928, 78, 745.
57. Rizzi, G. P. *J. Org. Chem.* 1969, 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

58. Ohta, A.; Fujii, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 851.
59. Markham, J. L.; Sammes, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1979**, 1889.
60. Fischer, R. H.; Weitz, H. M. *Synthesis.* **1976**, 53.
61. Flament, I.; Stoll, M. *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 1754.
62. Begland, R. W.; Hartter, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1235.
63. Begland, R. W.; Cairncross, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4953.
64. Tarailo, S. D. *Chem. Abstr.* **1961**, *55*, 1668. Dixon, J. K. *Chem. Abstr.* **1946**, *40*, 4748.
65. Barot, N. R.; Elvidge, J.A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1973**, 606.
66. Nigam, I. C. *J. Chromatogr.* **1968**, *24*, 188.
67. Allison, C. G.; Chambers, R. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1200.
68. Johnson, D. W.; Austel, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7505.
69. Chambers, R. D.; Mc Bride, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1975**, 396, 1130.
70. Anand, R.; Jyothi, T.; Rao, B. *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 311178t.
71. Ohta, A.; Kojima, A.; Sakuma, C. *Heterocycles.* **1990**, *31*, 1275.
72. Wade, L. G. *Química Orgánica*, 2a ed., Pearson Educación: México, 1993.
73. Burnham, W. J.; Duncan, P. W.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1416.
74. Rangarajan, R.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2435.
75. *Organic Synthesis*, Coll Voll 5., pp. 848.
76. Banik, K. B.; Venkatraman, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7247.
77. Keegstra, A. M.; Petters, H. A.; Brandsma, L. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3633.