



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

***SÍNTESIS DE PIRAZINAS DISUSTITUIDAS
SIMÉTRICAS VÍA α -AMINONITRILOS***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO

PRESENTA:

JUAN MANUEL VARGAS ALCARAZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Gustavo Alberto García de la Mora

VOCAL: Profesor: José Manuel Méndez Stivalet

SECRETARIO: Profesora: Ana Adela Sánchez Mendoza

1er.SUPLENTE: Profesora: Araceli Patricia Peña Álvarez

2° SUPLENTE: Profesor: Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Gustavo Alberto García de la Mora

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. Nora Ericka Rojas López

SUSTENTANTE:

Juan Manuel Vargas Alcaraz

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar le agradezco íntegramente a la Universidad Nacional Autónoma de México, que desde hace ya más de 8 años me ha envuelto en sus brazos inculcándome mucho más que conocimientos, e influyendo en todos los ámbitos de mi vida de un modo u otro.

Al Dr. Gustavo Alberto García de la Mora, por la gran cantidad de conocimientos mostrados durante la estancia en el laboratorio, el apoyo y la condescendencia reflejados en todo momento.

A la Q. Alejandrina Acosta Huerta y a la Q. Irene Audelo Méndez por la realización de los espectros de RMN- H^1 y RMN- C^{13} , a la Q. Maricela Gutiérrez Franco por la elaboración de los espectros de IR, así como a la Q. Georgina Duarte Lisci y a la QFB Margarita Guzmán Villanueva por la realización de los espectros de Masas.

A la M. en C. Nora Ericka Rojas López por todos los conocimientos compartidos, por todo el apoyo técnico y la supervisión con los que colaboró en la realización de este trabajo.

A la Q. Alejandrina Acosta Huerta por todo el apoyo y la paciencia mostrados durante mi estadía en el trabajo del laboratorio, además de sus consejos y la confianza con los que conté en toda ocasión.

A la Q. Yvonne Grillasca Rangel por sus aportaciones en la revisión de este trabajo, así como por el apoyo técnico brindado.

A la Q. Irene Audelo Méndez, quien siempre estuvo presente con su apoyo y consejo, así como su agradable compañía.

Al grupo de trabajo del laboratorio (Nora, Omar, Erich, Aldo y Jorge) por todo el apoyo y el conocimiento compartidos. Gracias.

A mi mamá, quien siempre ha estado a mi lado en las buenas y las malas, gracias por apoyarme, por inspirarme, por regañarme, por infundirme ánimos y por mucho más. Te debo todo lo que tengo y lo que soy, y te dedico esta pequeña victoria y las que sigan.

A mi papá, por apoyarme siempre, por tus consejos y por los momentos compartidos, por todo. Nunca podré terminar de agradecerte con palabras o con hechos.

A Epi, Héctor, Lupe y Paty, mis hermanos que desde siempre me han apoyado en mil y una formas, y siempre que les necesité han sabido estar a mi lado. Igualmente les agradezco a mis sobrinos Jesús, Fernando y Melany, porque a pesar de todo, ustedes siempre logran ponerme una sonrisa en el rostro tan fácilmente como las rabetas que puedo hacer por culpa de alguno de los tres.

A todo el resto de mi familia por el lado Vargas como por la parte Alcaraz; es tan extensa la lista por ambas partes que no terminaría de nombrarlos con otra tesis. Tienen menciones especiales mi abuelita Melquiades, que quiero mucho y los finados Petra, Casimiro y Juan, que estoy seguro que dondequiera que se encuentren, se alegran de este logro y espero poder dedicarles más.

Andy, te agradezco todo el apoyo, consejos y amistad brindados. Dan, me has ayudado tanto en lo personal como en el laboratorio que no puedo terminar de agradecerte. Nathalli, por todos los momentos compartidos, por escucharme, apoyarme y por toda la diversión, gracias desgraciada. Gerardo, me has escuchado siempre y lograste inducirme a esa bonita adicción, eso si, solo espero que esas eternas pláticas continúen por mucho tiempo más; gracias hermano.

A mis compañeros y amigos químicos, con los que he compartido clases y momentos de esparcimiento: David, Ross, Ray, Colín, Naytzé, Bruno, Thalía, Abel, Danea, Oscar, Lili, Otho, Ana Karen, Sandrita, Lalo, Ernesto, Armando, Samantha, Surya, Ariel, Oscar Vergara, Luis, Adrian, Lalo Méndez. Gracias a todos.

A Verito, Naye, Eli, Ale, y a los demás miembros de la Real Orden de la Macetota. A mis amigos del CELE Judith, Manuel, Mónica, Alejandra y Jorge Arturo. A mis amigos que conservo de Prepa 9 (Omar, Teso, Deyahir, Adriana, Miguel, entre muchos otros). A mis amigos del COSM, América, Julio, Gerardo, Tania, Diana y Rafa. También a mis amigos Warner Brothers, con quienes me he divertido demasiado.

A Alfonso Barrón Maldonado y Vicente Turrubiarte Morales, mis más grandes mentores que han sabido aparecer en el momento adecuado con el comentario preciso que me ayudó a seguir adelante. También al finado Miguel Reyes Gil, que en el corto tiempo en que le conocí me mostró tantas cosas memorables.

Gracias a muchas otras personas que me han apoyado. No es intencional el no nombrarlos, pero saben cuanto se les aprecia.

“Al amor le hace falta líderes y a los líderes les hace falta amor”

SHAKIRA

“Son muchas las manos y los corazones que contribuyen al éxito de una persona”

“No duermas para descansar, duerme para soñar. Porque los sueños están para cumplirse”

WALTER ELIAS DISNEY

“La Educación es el descubrimiento de nuestra propia ignorancia”

WILLIAM JAMES DURANT

ÍNDICE

Abreviaturas.....	7
Introducción.....	8
Objetivos.....	11
Antecedentes.....	12
Discusión y Resultados.....	29
Sección Experimental.....	49
Conclusiones.....	56
Referencias.....	58

ABREVIATURAS

δ : Desplazamiento químico en partes por millón, usando TMS como referencia interna.

ppm: Partes por millón

J: Constante de acoplamiento

IR: Infrarrojo

EM: Espectrometría de Masas

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

c.c.f.: Cromatografía en capa fina

CDCl_3 : Cloroformo deuterado

$^{\circ}\text{C}$: Grados Celsius

TMS: Tetrametilsilano

g: gramos

mL: mililitro

MHz: Megahertz

m/z: relación masa/carga

pH: Potencial hidrógeno

∫: Integración

OXONE[®]: peroximonosulfato de potasio

INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son compuestos cíclicos que contienen enlazado en el anillo, al menos un átomo diferente a carbono. En la naturaleza abundan este tipo de compuestos y otros han sido sintetizados. Este tipo de compuestos presentan una amplia variedad de propiedades, desde organolépticas hasta terapéuticas.

Las pirazinas son un tipo de compuestos heterocíclicos con un gran potencial de uso, ya que muchos de estos heterociclos están presentes como saborizantes en productos naturales y procesados¹, y otros sintéticos se han empleado como fármacos o como insecticidas².

Por otro lado, entre los compuestos de mayor relevancia a nivel biológico, se encuentran los L- α -aminoácidos, algunos de los cuales son monómeros de las proteínas. Los α -aminonitrilos son una serie de compuestos considerados como los principales precursores en la síntesis de α -aminoácidos, tanto naturales como artificiales³.

En este trabajo se presenta el estudio de la síntesis de pirazinas simétricas disustituidas, por un método que utiliza α -aminonitrilos.

En la primera parte del trabajo, se muestra el estudio de la síntesis de los α -aminonitrilos, sintetizados a partir de aldehídos aromáticos, por medio de la conocida reacción de Strecker.

En la segunda parte del trabajo, se informa la síntesis de pirazinas simétricas disustituidas, utilizando como reactivos los α -aminonitrilos sintetizados.

Objetivo General:

- ❖ Obtener pirazinas disustituidas simétricas, empleando α -aminonitrilos, por medio de un método asequible y económico.

Objetivos particulares:

- Sintetizar α -aminonitrilos a partir de aldehídos aromáticos.
- Llevar a cabo la síntesis de pirazinas 2,5-sustituidas, que contengan diversos sustituyentes.
- Determinar la caracterización de los compuestos sintetizados mediante diferentes técnicas espectroscópicas (IR, EM, RMN de ^1H y ^{13}C).

A N T E C E D E N T E S

Capítulo 1.

α -Aminonitrilos

En 1953, Stanley L. Miller informó sobre sus experimentos en los que simulaba la atmósfera prebiótica. En ellos hacía circular una mezcla de metano, amoníaco e hidrógeno en un recipiente con agua hirviendo. Esta mezcla se hacía pasar sobre un par de electrodos, con la intención de imitar la energía incidente sobre la atmósfera terrestre. Esta mezcla se trató así durante varios días, y finalmente se demostró que cierto número de aminoácidos se habían detectado en cantidades significativas, incluidos en particular, la glicina y la alanina⁴. Con estos resultados se comenzó la búsqueda de rutas sintéticas de aminoácidos a partir de compuestos más sencillos.

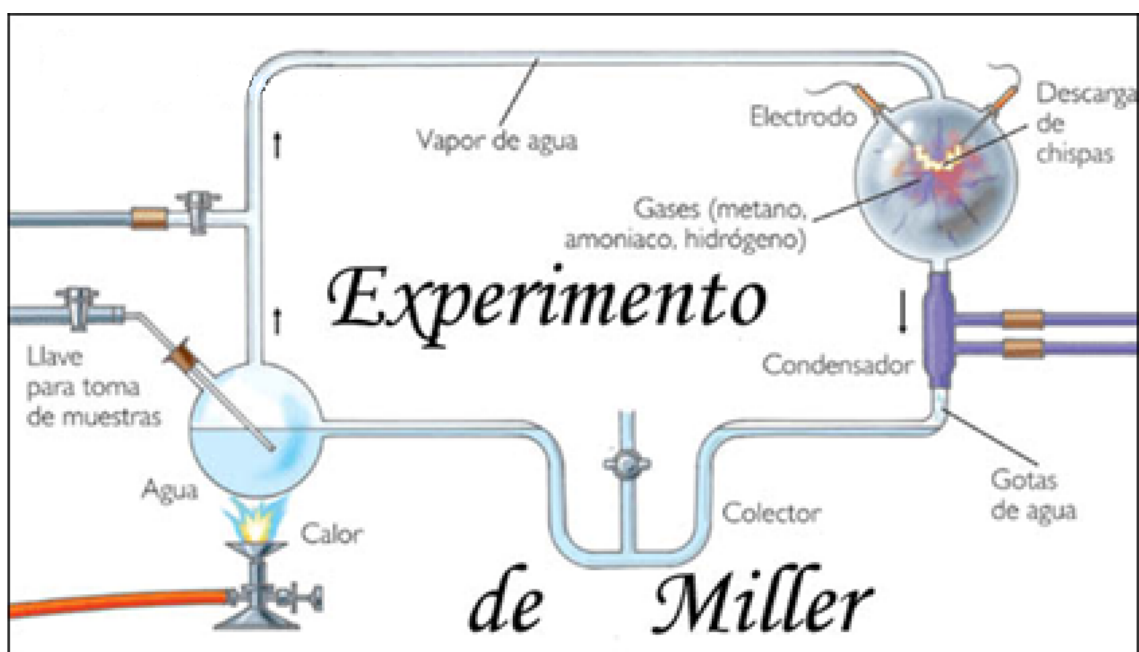


Figura 1. Esquematización del experimento realizado por Miller.

La ruta de síntesis de aminoácidos más conocida es la publicada por A. Strecker en la que hace reaccionar, en un paso, un aldehído o una cetona, una amina (primaria, secundaria, o en su caso amoniaco) y una fuente donadora de cianuro para producir un α -aminonitrilo, en el cual se hidroliza el grupo ciano al ácido carboxílico correspondiente para obtener de este modo, α -aminoácidos⁵. Con esta ruta de síntesis se han podido obtener una gran variedad de este tipo de compuestos, en algunos casos equivalentes a los que se presentan en la naturaleza.

1.1 Generalidades

Los compuestos aminonitrilos poseen en su estructura al grupo amino (éste puede estar sustituido por grupos alquilo o no) y también al grupo ciano. La ubicación de estos grupos en la molécula en cuestión, influye en la nomenclatura de los compuestos, pudiendose obtener así compuestos α -aminonitrilos, β -aminonitrilos, etc.

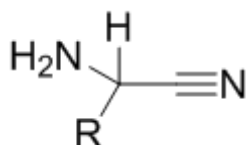


Figura 2. Estructura general de un α -aminonitrilo.

Al poseer estos dos grupos funcionales y en especial las moléculas en que los dos grupos se encuentran en posición α , tienen un gran potencial de reactividad y presentan especial interés, sí se considera que con ellos se pueden sintetizar una amplia gama de aminoácidos no naturales.

Además de esto, los α -aminonitrilos resultan ser intermediarios en la síntesis de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, como imidazoles o tiadiazoles, entre muchos otros⁶.

Algunos ejemplos de otras reacciones que se pueden llevar a cabo sobre los α -aminonitrilos son⁵:

- La reducción con hidruros metálicos forma 1,2-diaminas.
- Su tratamiento con sales de metales pesados (por ejemplo con AgNO_3) o ácidos de Brønsted o Lewis, produce una pérdida del ión cianuro para producir el ión iminio.

1.2 Síntesis conocidas

Hay disponible una gran cantidad de información sobre la síntesis de α -aminonitrilos, la cual se centra en la obtención de productos enantioméricamente puros, esto en vista de que al tener un centro quiral (el carbono que une la amina y el ciano), se desea obtener uno solo de los enantiómeros de estas moléculas, con el objetivo de sintetizar los aminoácidos correspondientes. En la naturaleza abundan los aminoácidos, pero los que resultan esenciales para la vida terrestre, sólo se encuentran con la configuración absoluta S, según la nomenclatura de la IUPAC (o también conocido como enantiómero L, de acuerdo a la nomenclatura de las llamadas proyecciones de Fischer). Se han desarrollado muchos métodos de síntesis, los cuales se pueden englobar como derivados de la reacción de Strecker⁷.

Esta redirección asimétrica de la reacción de Strecker, puede ocurrir usualmente por alguna de las siguientes maneras: (1) El uso de aminas ópticamente activas, que generan iminas quirales, las que a su vez, favorecen la producción de una mezcla de α -aminonitrilos, favorecida enantioméricamente hacia uno sólo de los enantiómeros⁷, y; (2) La inducción asimétrica ocurre con el uso de catalizadores organometálicos, en los que se emplean principalmente metales de transición (ejemplos de ello son aquellos que usan sales de rodio⁸, hierro⁹, cobre¹⁰, entre otros).

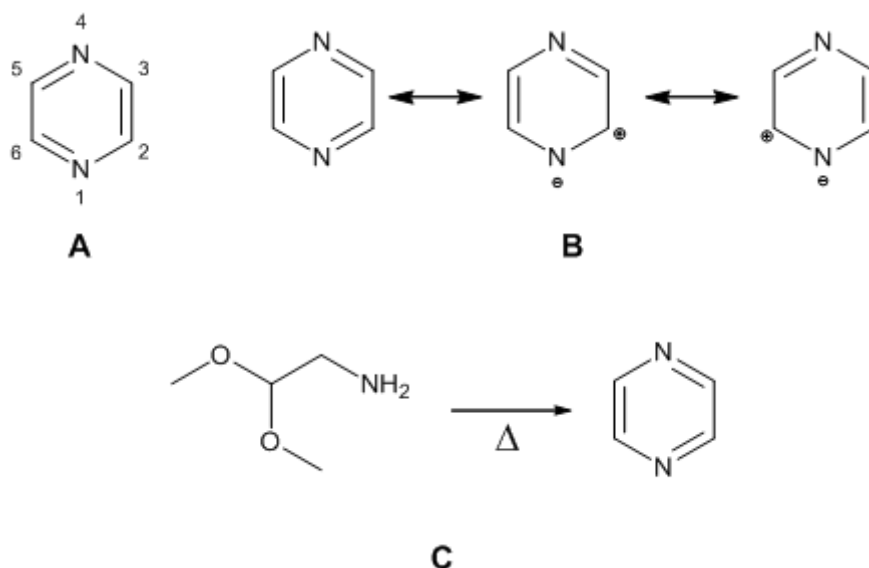
Otra de las cuestiones que se presentan en gran cantidad de las síntesis informadas en la literatura, es la variedad de agentes donadores de cianuro que se utilizan, destacando de entre éstos, el cianuro de trimetilsilano (TMSCN)⁸, y otros como $Zn(CN)_2$ ¹¹. Uno de los objetivos en esta serie de síntesis, es encontrar agentes donadores de cianuro amigables con el medio ambiente y que resulten eficaces al reaccionar.

Las condiciones en las que se desarrolla la reacción son muy importantes, así como el trabajo posterior a la misma, y en este punto influyen en gran parte, los disolventes que se utilizan y las condiciones de temperatura y tiempo principalmente⁸⁻¹². Con ésto presente, los disolventes que usualmente se utilizan son lo menos tóxicos posibles (acetonitrilo, etanol, THF, etc.)⁹⁻¹¹ para facilitar que la reacción se lleve a cabo y la extracción del producto del medio de reacción sea más sencilla, además de obtener rendimientos altos en cortos tiempos de reacción. Aunque también, en este punto se tiende a economizar, y el cuidado del ambiente se vuelve un punto cada vez más importante.

Capítulo 2.

Pirazinas

La primera síntesis informada de una pirazina fue en 1844 por Laurent, cuyo producto fue después elucidado como 2,3,5,6-tetrafenilpirazina. Más tarde, en 1882 se propuso, por primera vez, el concepto de que las pirazinas eran heterociclos de 6 miembros análogos a las piridinas. El nombre “pirazina” fue aceptado en 1887 y posteriormente adoptado a la nomenclatura sistemática de Widman. Finalmente, la pirazina fue preparada por primera vez en 1888, en cantidades pequeñas a partir del calentamiento de dimetilacetal del aminoacetaldehído (Esquema 1)².

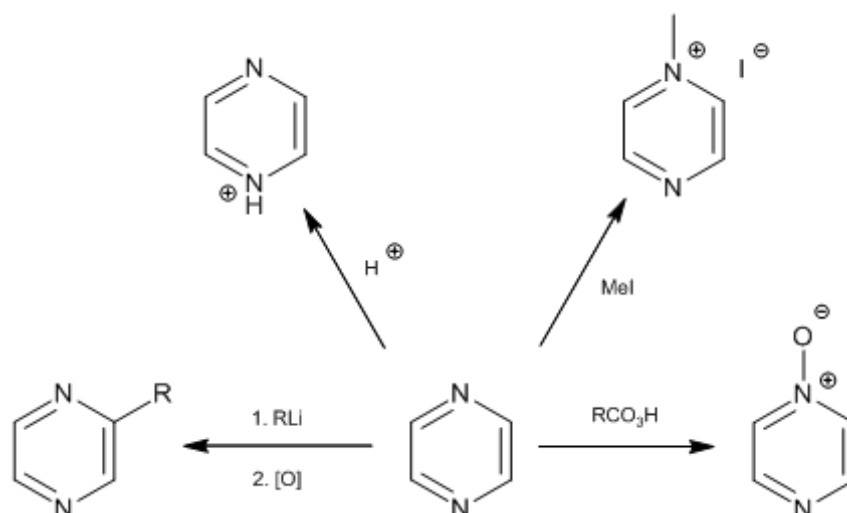


Esquema 1. **A)** Nomenclatura de la pirazina; **B)** Estructuras resonantes de la pirazina; **C)** Representación de la primera síntesis de la pirazina.

2.1 Generalidades

La pirazina se ubica dentro del grupo de las conocidas diazinas, siendo un nombre alternativo para este tipo de heterociclos, 1,4-diazina. En la estructura de estos compuestos, se ubican 2 átomos electroattractores enlazados en un anillo de 6 miembros. La posición de estos heteroátomos, da lugar a las piridazinas (cuando los heteroátomos se ubican en posiciones 1,2), pirimidinas (cuando se ubican en las posiciones 1,3) y a las pirazinas (en las posiciones 1,4)¹³.

Se puede definir a grandes rasgos, que las pirazinas acentúan en muchos casos, la química de las piridinas (heterociclos de seis miembros que contienen enlazado en su estructura, un sólo átomo de nitrógeno), pues en general las pirazinas son más resistentes a sustituciones electrofílicas que la piridina. Esta característica aunada a la deficiencia electrónica presente en esta clase de heterociclos, los hace susceptibles a adiciones nucleofílicas¹³⁻¹⁷.



Esquema 2. Resumen de la reactividad de la pirazinas.

Otra característica de las pirazinas, es su estabilidad general a degradaciones oxidativas, a pesar de presentar una tendencia de reducción alta. Ésto ocurre

debido a que presentan una menor estabilización por efecto de resonancia que las piridinas¹⁵.

Ése efecto de presentar una facilidad a reducirse se debe a su baja "aromaticidad". A pesar del debate que ocurre siempre al mencionar medidas de la aromaticidad de los compuestos, la energía de resonancia de la pirazina está cerca de 102 kJ/mol, mientras que la de la piridina se ubica en 117 kJ/mol, lo que denota una clara disminución de la energía de resonancia y justifica la reducción de la pirazina con mayor facilidad que la piridina¹⁶.

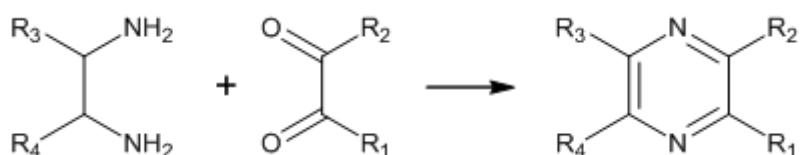
Como ya se mencionó, las pirazinas presentan una reducida disponibilidad de los pares electrónicos de los átomos de nitrógeno. Esto da como resultado una notable disminución de la basicidad de la molécula, respecto a la presentada por la piridina. Esta característica se ve reflejada en la influencia desestabilizadora de la segunda protonación del anillo, pues mientras el primer pK_a de la pirazina se ubica en 0.65, el segundo disminuye a -5.6, demostrando que la interacción mesomérica entre el átomo de nitrógeno protonado y la electroatracción inductiva del átomo de nitrógeno neutro desestabiliza el catión. Esto se traduce a que el segundo nitrógeno se vuelve extremadamente poco reactivo a la protonación¹⁴⁻¹⁷.

Un aspecto en la química de las pirazinas que ha cobrado gran importancia, es la formación de los derivados N-óxidos, ya que presentan la posibilidad de reaccionar tanto en sustituciones electrofílicas como en adiciones nucleofílicas. Esto les confiere un amplio intervalo de manipulaciones sintéticas^{2,16,17}.

La pirazina es un sólido estable, incoloro, soluble en agua, de punto de fusión de 54°C y punto de ebullición de 118°C¹⁴.

2.2 Métodos usuales de síntesis

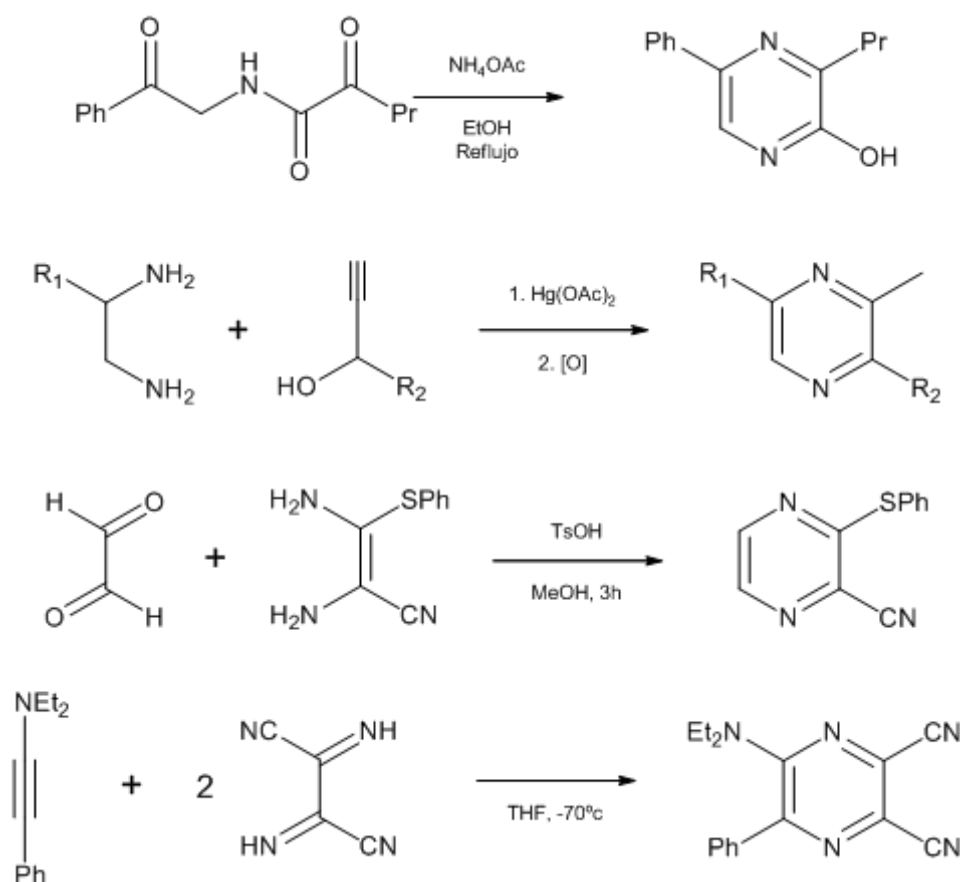
A grandes rasgos, uno de los primeros métodos de síntesis de pirazinas informados, y que resulta uno de las más comunes aún en la actualidad, consiste en la reacción de compuestos que contienen 1,2-diaminas con compuestos 1,2-dicarbonílicos. Este método presenta la desventaja de que si la diamina no es simétrica, se obtienen isómeros indeseados^{2,13}.



Esquema 3. Esquema de una reacción común de síntesis de pirazinas.

A partir de éste método, se desarrollaron variaciones al grado de que en 1972 Cheesemn y Werstiuk clasificaron los métodos informados de síntesis de pirazinas a partir de fragmentos alifáticos. En esta propuesta de clasificación general, se dividían los métodos de síntesis en 6 tipos, de acuerdo en primera instancia, al número de enlaces formados, y en otros casos, si se partía de otras diazinas o bien de la oxidación de piperazinas. En otros casos específicos, se modificaron algunas pirazinas ya sintetizadas, al hacerlas reaccionar con otros reactivos. Así, entre los métodos de síntesis de pirazinas, se pueden encontrar reactivos usuales como amoniaco o sales de amonio como donadores de los átomos de nitrógeno del heterociclo, así como compuestos carbonílicos que presentan en la posición α una gran variedad de grupos funcionales, entre ellos algunos buenos grupos salientes, grupos

insaturados como alquinos o incluso varios grupos oxigenados, tales como alcoholes² (Esquema 4).



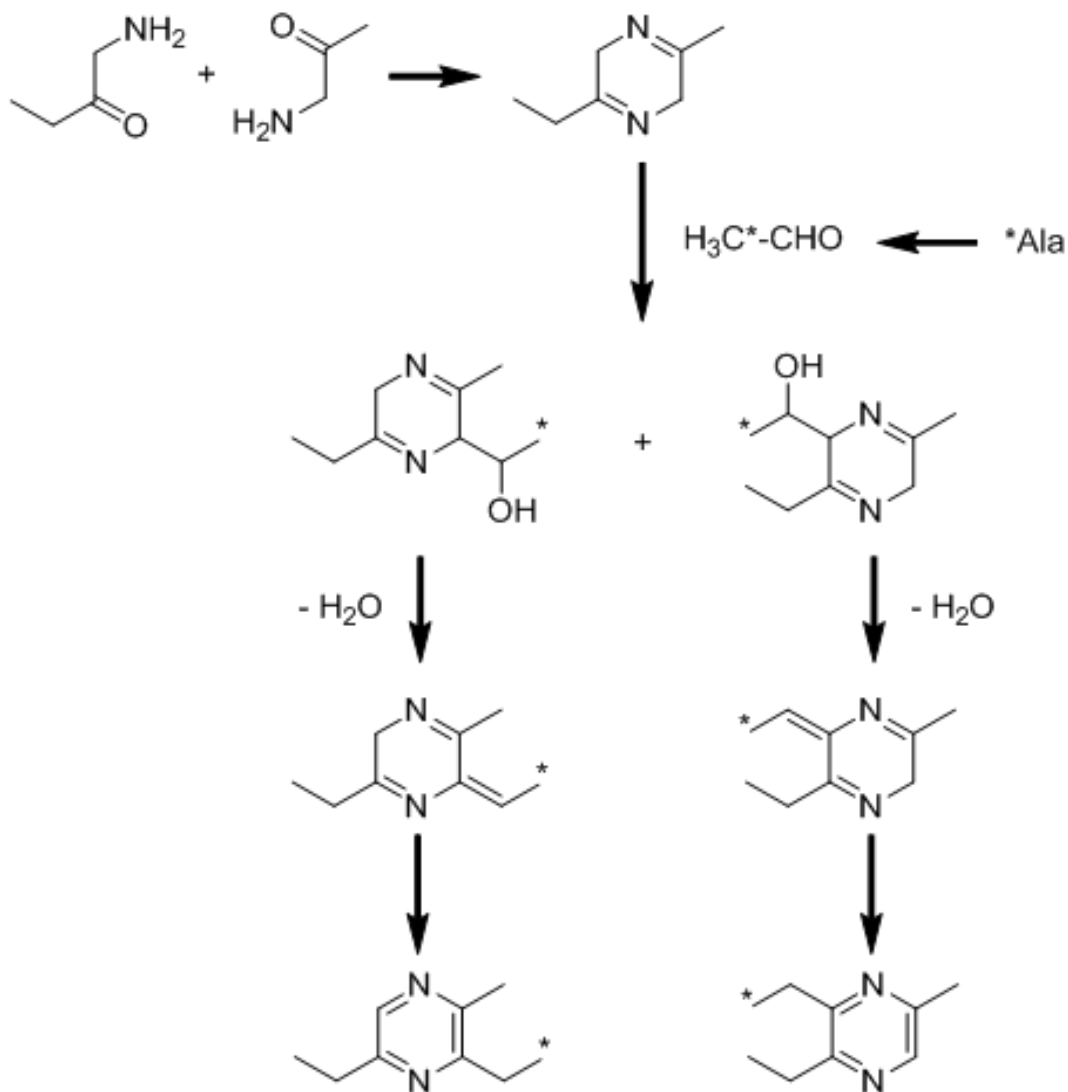
Esquema 4. Algunos ejemplos de síntesis de pirazinas a partir de reactivos con diversos grupos funcionales.

2.3 Pirazinas en la naturaleza

Existe una extensa lista de pirazinas que se han identificado en la naturaleza. Desde los niveles biológicos de los microorganismos, pasando por una gran cantidad de frutos y semillas crudos y cocidos, hasta llegar a formar parte de sistemas biológicos más complejos.

Las pirazinas juegan un papel importante a pesar de encontrarse en muy bajas concentraciones. No obstante esto ocurre debido a que constituyen varios

productos de la conocida reacción de Maillard. Dicha reacción se da usualmente en los medios biológicos, al condensarse un grupo amino libre de los aminoácidos con ciertos azúcares (principalmente azúcares reductores)¹⁸. Esta reacción ocurre espontáneamente durante los procesos de cocción de los alimentos y varios de los productos de esta reacción, son los responsables de la coloración marrón o rojiza que toman los alimentos cocidos¹⁹. En esta reacción, también conocida como glucosilación, ocurre la degradación química de varios compuestos por medio de la pirólisis, de modo que reaccionan algunos aminoácidos de las proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares, mediante un mecanismo bastante complejo²⁰. Entre la vasta cantidad de información encontrada del estudio de esta reacción en la literatura, se concluye que los factores que influyen principalmente en la formación de pirazinas, son: la temperatura, tiempo de reacción, pH y actividad del agua, entre otros. El mecanismo de formación de las pirazinas, dentro de la reacción de Maillard, se encuentra aún en estudio^{21,22}.



Esquema 5. Rutas de reacción propuestas en la síntesis de isómeros de [^{13}C]-diethylmetilpirazinas en sistemas de hexosa/[^{13}C]alanina. Los asteriscos indican los átomos de ^{13}C marcados.

Existen algunos informes en la literatura de ciertos microorganismos, en cuyos medios de cultivo se identificaron ciertas pirazinas como subproductos, como por ejemplo: *Aspegillus oryzae*, *Aspergillus sojae* y *Penicillium camemberti*. Estos microorganismos han sido identificados en la soya²³.

La cantidad de estudios y análisis de productos alimenticios, en los que se pueden encontrar pirazinas es enorme²⁴⁻²⁸. Así, las pirazinas resultan ser de los compuestos que en trazas, contribuyen más al aroma y al sabor en los alimentos cocidos, algunos crudos y de ciertas bebidas, pues presentan muy

bajos umbrales de percepción (en el orden de ppm, y en algunos casos hasta en ppb)^{29,30}, y esto se debe a la ya mencionada reacción de Maillard que se da entre algunos de los componentes de los alimentos al cocinarlos.

Tabla 1. Productos en los cuales diversas pirazinas contribuyen como importantes componentes del olor o sabor.

Productos de cacao	Champiñones
Productos de café	Carne cocida (Ternero, cerdo)
Pan (blanco, centeno)	Nueces de Macadamia
Caseína (proteína de la leche) y suero	Leguminosas asadas
Palomitas de maíz	Avellanas (asadas)
Papas fritas	Tabaco
Ron	Espárragos
Whisky	Espinacas
Soya (frita y en salsa)	Nabos
Pimientos verdes y rojos	Pepino
Tomates	Lechuga
Ajonjolí (aceite y semillas)	Calabaza
Caldo de pollo	Zanahoria

En la Tabla 1 se enlista la mayoría de los alimentos en los que se han encontrado pirazinas²⁹. Cabe destacar que las pirazinas que se pueden encontrar naturalmente suelen estar sustituidas con grupos alquilo y en ocasiones con grupos alcóxidos, éstos últimos, aumentan la intensidad del aroma se ubican principalmente en chiles, por ejemplo en pimientos³¹. La pirazina más recurrente en muchos de los alimentos es la 2,5-dimetilpirazina, encontrada en altas concentraciones en el cacao y el café, y es asociada también de contribuir enormemente al sabor de las papas fritas. Hay otras

pirazinas en diversos alimentos, esencialmente sustituidas en las posiciones 2 y 3 que también se presentan en otros alimentos, además de la pirazina sin sustituyente alguno.

Tabla 2. Concentraciones límite de acuerdo a los umbrales de percepción de algunas pirazinas.

Compuesto	Umbral de percepción, ppm	
	Agua	Aceite mineral
2-metilpirazina	105	27
2,5-dimetilpirazina	35	17
2,6-dimetilpirazina	54	8
2-etilpirazina	22	17
2,3,5-trimetilpirazina	9	27
Monometilmonoetilpirazina	0,5	0,9
2,3,5,6-tetrametilpirazina	10	38
2,5-dimetil-3-etilpirazina	43	24
2,6-dimetil-3-etilpirazina	15	24
2-n-pentilpirazina	1	9
2,6-dimetil-3-etilpirazina	15	24
2-n-pentilpirazina	1	9

En la Tabla 2 se pueden observar los intervalos de concentraciones, en los que se ubicaron los umbrales de percepción de ciertas pirazinas disueltas, tanto en agua como en aceite mineral, mientras que en la Tabla 3, se informan los umbrales de percepción de algunas pirazinas encontradas en los alimentos²⁹.

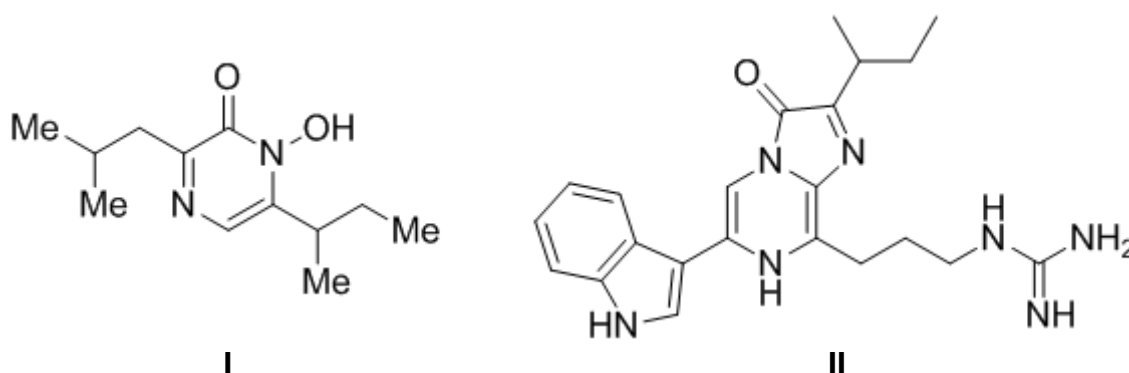
Tabla 3. Umbrales de percepción olfativa y propiedades mostradas por algunas pirazinas sintetizadas.

Compuesto	Umbral de percepción en agua, ppb	Descripción del sabor
2-metoxi-3-isobutilpirazina	0,002	Pimientos
2-metoxi-3-hexilpirazina	0,001	Pimientos
2-metoxi-3-propilpirazina	0,006	Pimientos
2-metoxi-3-isopropilpirazina	0,002	Pimientos-papa cruda
2-metoxi-3-etilpirazina	0,425	Cacahuete tostado
2-metoxi-3-metilpirazina	4,0	No característico
2-metoxipirazina	700,0	Pimientos-menta
2-isobutil-3-metoxi-5-metilpirazina	0,260	Menta-alcanforado
2-isobutil-3-metoxi-6-metilpirazina	2,6	Menta-alcanforado
2-isobutil-3-metoxi-5,6-dimetilpirazina	315,0	Menta-alcanforado
2-etoxi-3-etilpirazina	11,0	Papa cruda
2,5-dimetilpirazina	1 800,0	Papa cruda

Cabe destacar que el anillo de pirazina, también se ubica dentro de la estructura del ácido aspergílico I, al igual que en las luciferinas de varios insectos, incluidas las luciérnagas y las especies de *Cypridina hilgendorffii*, en donde la pirazina II es la responsable de la quimioluminiscencia^{14,15}. También es posible encontrar pirazinas con propiedades semejantes de quimioluminiscencia en medusas.

En otros casos, algunas polialquilpirazinas forman parte de las feromonas de los insectos, como por ejemplo la 2-etil-3,6-dimetilpirazina, que es el componente mayoritario de las feromonas de rastreo de las hormigas cortadoras de hojas, que se ubican en América del Sur. Recientemente se ha descubierto, que las aves depredadoras localizan fácilmente a sus presas

debido a que éstas últimas contienen ciertas pirazinas dentro de sus sistemas biológicos que indican su ubicación³².

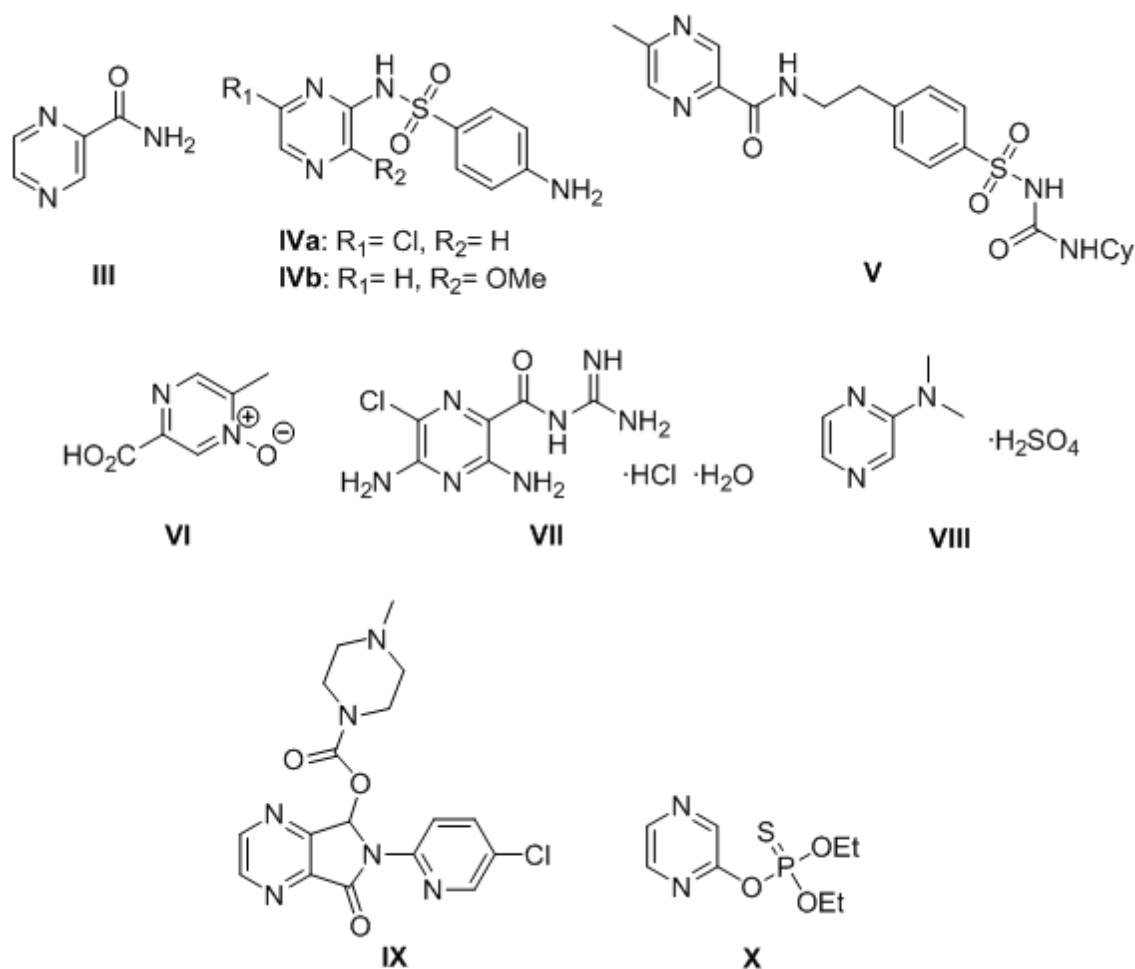


2.3 Aplicaciones de pirazinas sintéticas

Algunas de las pirazinas que se han sintetizado, han tenido actividad como fármacos y otras como sustancias afines a la agricultura, entre otras muchas aplicaciones.

Existen pocas pirazinas descritas con funciones medicinales, debido a la complejidad de sus rutas sintéticas³³. Sin embargo, algunas de ellas han sido comercialmente exitosas, por sus principios activos en muchos medicamentos. La pirazinamida **III** es un agente antimicobacterial muy común usado en el tratamiento de la tuberculosis. Los medicamentos Sulfaclocinc **IVa** y Sulfaleno **IVb**, son derivados de la sulfanilamida usados como antibacteriales. La Glipicida **V**, es un medicamento oral usado en contra de la diabetes. El Acimipox **VI** es usado como agente hipolipidémico. La Amilorida **VII** es un diurético de los denominados ahorradores de potasio. El sulfato de ampizina **VIII** es un estimulante central y la Zopiclona **IX** es utilizada como agente hipnótico/sedante². Actualmente hay estudios de síntesis de pirazinas que se presentan como potenciales agentes útiles contra el cáncer³⁴.

Por otro lado, y como ya se mencionó que algunas pirazinas forman parte de los organismos de ciertos insectos, se han estudiado los efectos y actividades como insecticidas efectivos en contra de estos insectos. Entre los nematicidas e insecticidas para el suelo que contienen pirazinas como agente activo, se ubica la Tionazina **X**. También se ha afirmado que una serie de metoxipirazinas, es útil en el control del oidio, que es una de las enfermedades habituales en las plantas, principalmente durante la primavera².

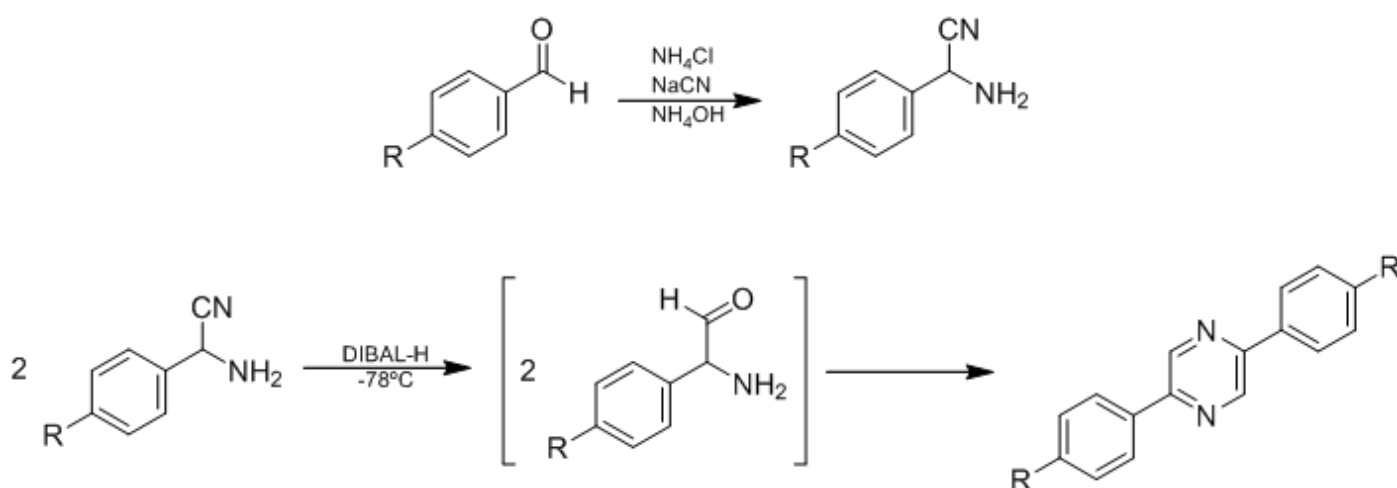


Finalmente, y a pesar de que no se han encontrado pirazinas en sistemas ajenos a los mencionados, se ha investigado la posibilidad de utilizarlos como colorantes, cristales líquidos, envueltos en metalomacrociclos o en sus formas poliméricas en sistemas ópticos, eléctricos o dentro de complejos organometálicos².

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Se propone que la síntesis de pirazinas disustituidas puede ocurrir por medio de la condensación de dos moléculas de aminoaldehídos, los cuales son sintetizados por medio de la transformación del grupo ciano de un α -aminonitrilo al aldehído correspondiente.

Por otro lado, la síntesis de α -aminonitrilos se propone a partir de una serie de aldehídos aromáticos, uno de ellos sin sustituyentes en el anillo fenílico y otros sustituidos en la posición *para* con grupos electroattractores y electrodonadores. El siguiente Esquema 6 muestra la síntesis total de pirazinas a partir de aldehídos aromáticos.

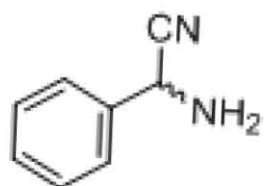


Esquema 6. Síntesis propuesta de pirazinas 2,5-sustituidas

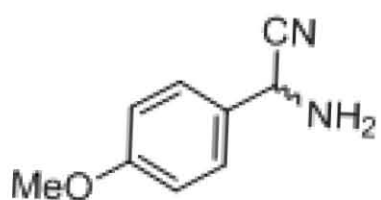
En la Figura 3 se muestran las moléculas que se desean sintetizar por medio de este método y sus respectivas claves de identificación.

Figura 3. Moléculas a sintetizar.

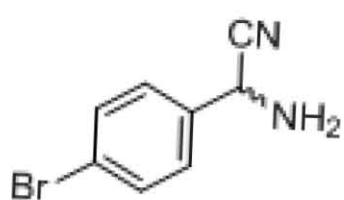
α -Aminonitrilos



1

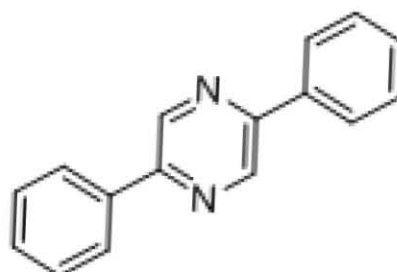


2

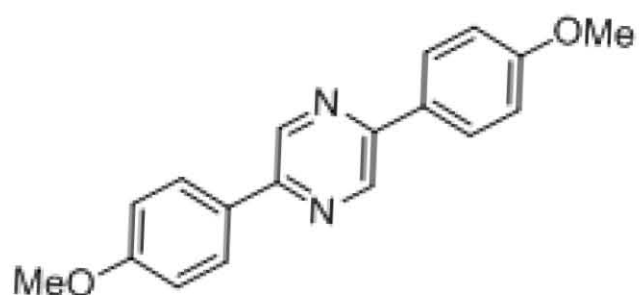


3

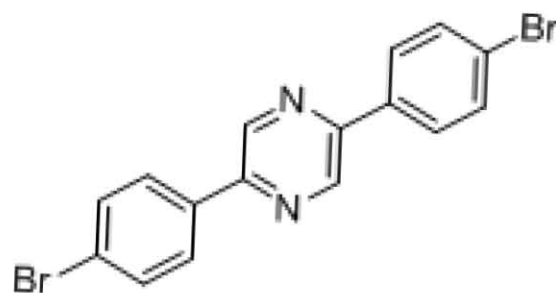
Pirazinas



4



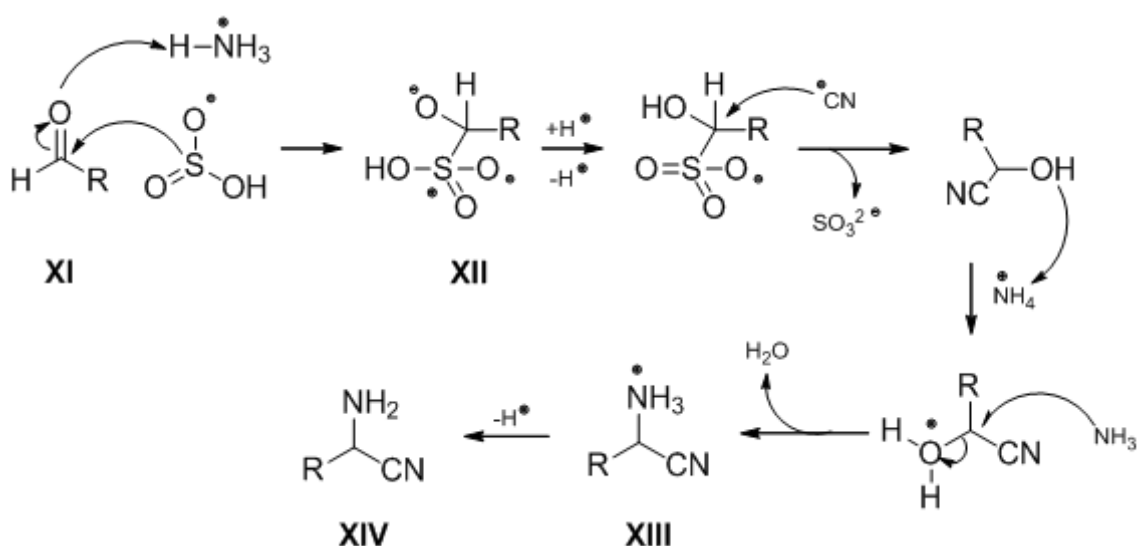
5



6

Síntesis de α -aminonitrilos

Inicialmente se siguió un procedimiento descrito en la literatura³⁵, en el que se formaba como intermediario un sulfonato con el aldehído en cuestión. El mecanismo por el cual se obtiene el α -aminonitrilo se describe a continuación (Esquema 7). En éste se observa que ocurre un ataque del ión sulfito al aldehído, formándose así el intermediario **XII**, el cual es atacado por el cianuro, y posteriormente el cloruro de amonio provoca una deshidratación para dar lugar al aminonitrilo correspondiente después del ataque nucleofílico del amoníaco.



Esquema 7. Mecanismo de reacción de síntesis de α -aminonitrilos con un compuesto de adición bisulfítica como intermediario

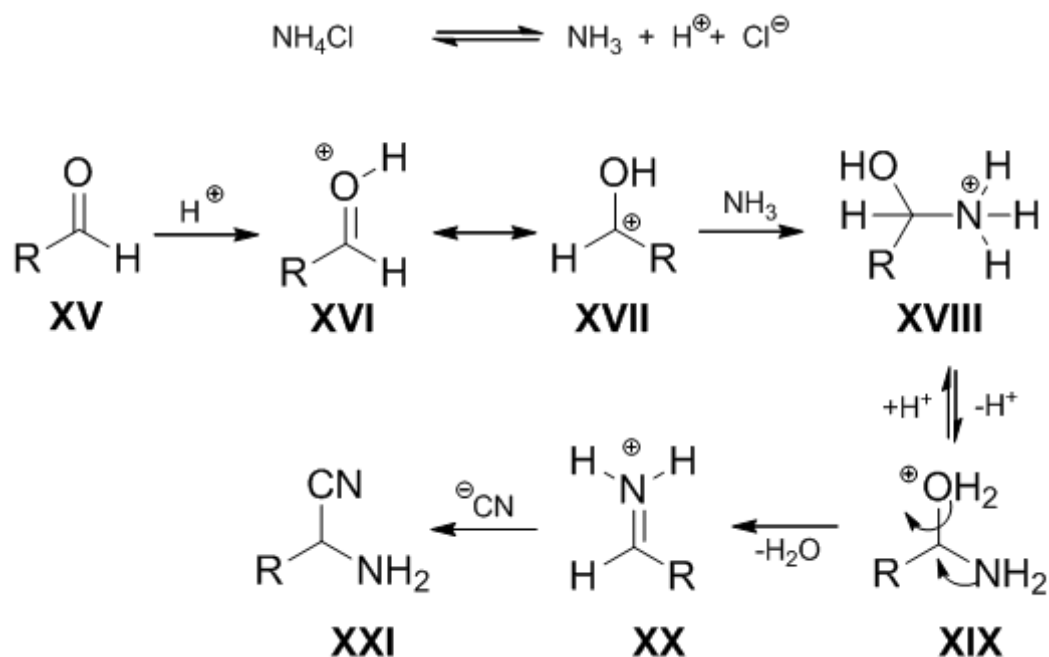
La metodología descrita en la referencia indica que la reacción es de tipo tándem, es decir, se mezclaron todos los reactivos al mismo tiempo y cuando se llevó a cabo la reacción en estas condiciones, se encontraron bajos rendimientos, por lo que se procedió a modificar la metodología de síntesis. Debido a que se considera que el primer paso de la reacción es la adición del

sulfito al aldehído, se adicionó el aldehído a una disolución de bisulfito de sodio y se dejó reaccionar hasta obtener la formación del sulfonato correspondiente; posteriormente se adicionó el cloruro de amonio y el cianuro de sodio. Estas condiciones experimentales se obtuvieron después de llevar a cabo diversos ensayos en los que se modificó el tiempo de reacción, el orden de adición de los reactivos y la concentración de los reactivos. Los resultados promedio de estas variaciones propuestas al método se resumen en la Tabla 4. Las pruebas realizadas ocurrieron con la síntesis del aminofenilacetonitrilo.

Tabla 4. Variaciones aplicadas al primer método empleado en la síntesis de α -aminonitrilos

Variación en el orden de adición	Rendimiento neto
Adición de aldehído a una disolución de NaHSO ₃ , NH ₄ Cl y NaCN; Purificación	15%
(1) Adición de aldehído a disolución de NaHSO ₃ ; 30 min; (2) Adición de mezcla de NH ₄ Cl y NaCN; Purificación	35%
(1) Adición de aldehído a disolución de NaHSO ₃ ; 30 min.; (2) Adición de NH ₄ Cl; 2 h.; (3) Adición de NaCN; 2 h.; Purificación	30%
(1) Adición de aldehído a disolución de NaHSO ₃ ; 30 min; (2) Adición de NaCN; 2 h.; (3) Adición de NH ₄ Cl; 2 h.; Purificación	25%

Dados los bajos rendimientos del producto obtenido con ese método, se optó por cambiar el procedimiento. Este otro método es también ampliamente utilizado en la síntesis de α -aminonitrilos y tiene como fundamento la reacción de Strecker, lo cual ocurre bajo el siguiente mecanismo de reacción⁵ (Esquema 8).



Esquema 8. Mecanismo de reacción de la reacción de Strecker

El mecanismo comienza con la protonación del átomo de oxígeno del grupo carbonilo. La especie formada se encuentra en resonancia con el carbocatión **XVII**. Esta molécula es atacada nucleofílicamente por una molécula de amoníaco, con lo que la carga positiva pasa al átomo de nitrógeno que, dada la cercanía y la electrofilia del grupo hidroxilo pierde uno de los protones, el cual pasa a unirse al alcohol, formándose así la molécula **XIX**. Al ser el agua un muy buen grupo saliente, es expulsado y se forma un doble enlace con el par electrónico del nitrógeno con lo que se forma la imina **XX**. El ión cianuro ataca fácilmente al carbono imínico en ambos planos en el caso de que no se haya introducido en la mezcla de reacción algún inductor quiral, y con ello se obtiene una mezcla racémica de enantiómeros del α -aminonitrilo.

Es importante notar que las condiciones que pueden ser modificadas en este método son: disolvente, tiempo de reacción, orden de adición de los reactivos, el pH del medio y reactivos de los que se obtienen el grupo amina y cianuro.

Esto último conlleva a resaltar que, en vista de los objetivos de emprender una síntesis de costo económico bajo, se utilizaron reactivos de fácil acceso en cualquier laboratorio, en caso de que se desee realizar este método de síntesis por reproducibilidad. Las pruebas realizadas se llevaron a cabo con la síntesis del aminofenilacetonitrilo.

Al disponer con gran facilidad del cianuro de sodio y del cloruro de amonio se optó por usarlos como las fuentes respectivas de cianuro y amina en el α -aminonitrilo, además de utilizar al hidróxido de amonio como base conjugada del cloruro de amonio.

En relación con el disolvente utilizado, se realizaron pruebas con disolventes que facilitaran la reacción, tomando en consideración que entre los reactivos hay sales inorgánicas y que además facilitara la extracción del producto del medio de reacción, por lo que se probaron disolventes polares tales como metanol, etanol y agua. Al usar metanol como disolvente sucedió que la reacción ocurrió de manera escasa o nula, y concluimos que esto sucedió debido a la solvatación en gran medida del aldehído, impidiendo así su reacción con los otros reactivos. Al usar etanol como disolvente, se obtuvieron muy bajos rendimientos del producto esperado; esto se debió a que los reactivos inorgánicos presentaron una muy baja solubilidad, por lo que esto implicó una limitante en la reacción de éstos con el aldehído. Por último, se empleó agua como disolvente obteniendo rendimientos moderados, por lo que se optó por mantener al agua como disolvente general. Para el caso específico de la síntesis de amino-(4-bromofenil)-acetonitrilo, el 4-bromobenzaldehído se adicionó en la mínima cantidad posible de metanol; para los casos del

aminofenilacetonitrilo y amino-(4-metoxifenil)-acetonitrilo, por ser líquidos los aldehídos, se agregaron directamente al medio.

Con respecto al factor del pH del medio, es importante destacar que de acuerdo a la literatura³, el paso lento de la reacción es la formación de la imina, por lo que se tomaron en consideración las siguientes afirmaciones al respecto:

(a) La formación de una imina, ocurre a pH entre 5 y 7; (b) El pK_a del par NH_4^+/NH_3 es de 9.25, mientras que el del par HCN/CN^- es de 9.3, y finalmente; (c) De acuerdo a la literatura, si el pH es excesivamente alto, ocurre la reacción de eliminación con lo que se regresa a los reactivos y en este caso, al aldehído.

Con estos datos en cuenta, se optó por que la adición se dividiera en 2 partes: la formación de la imina con la adición del aldehído al medio con cloruro de amonio (ésto debido a que una disolución de cloruro de amonio tiene en promedio un pH aproximado de 5) y el posterior ataque del ión cianuro.

Con lo que respecta a los tiempos de reacción, se hicieron pruebas en las que se optimizó la formación del α -aminonitrilo, pues la formación de la imina depende directamente del equilibrio de protonación del aldehído y el paso a la forma del carbocatión **XVII**. Es importante mencionar también que si la reacción no se detiene en un tiempo adecuado, el α -aminonitrilo puede sufrir reacciones secundarias como la hidrólisis del grupo ciano al ácido carboxílico correspondiente, o bien que la síntesis se detenga en la hidroxilamina o la cianohidrina (los cuales son considerados como subproductos de alta estabilidad según se informa en la literatura³), entre otros subproductos. Con estos puntos en consideración, se observó que un tiempo adecuado de reacción en general, resultó ser de 2 horas para la formación de la imina y 2 horas para la subsecuente formación del α -aminonitrilo. Pasado este tiempo se

agregó AcOEt para detener la reacción, y se realizaron 3 extracciones con este disolvente para separar los productos orgánicos de las sales inorgánicas.

Se consideró también la posibilidad de que se formara la cianohidrina y ésta reaccionara con amonio/amoniaco en un medio amortiguado, para obtener igualmente el esperado α -aminonitrilo, y con esto en mente se procedió a realizar las síntesis con variaciones en el orden de adición de los reactivos. Para esto se realizaron ensayos por triplicado de cada modificación y en la Tabla 5 se resume el rendimiento neto en cada una de ellas.

Tabla 5. Variaciones aplicadas al método empleado en la síntesis de α -aminonitrilos.

Variación en el orden de adición	Rendimiento neto
(a)Adición del aldehído a una disolución buffer $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ pH=9.4; (b)Adición de NaCN; purificación	42%
(a)Adición del aldehído a una disolución con NaCN; (b)Adición de buffer $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ pH=9.4; purificación	11%
(a)Adición del aldehído a una disolución con NH_4Cl ; (b)Adición de mezcla de NaCN y NH_4OH ; purificación	69%

Como se puede observar, en el caso de la primera metodología que se siguió, se observa un rendimiento moderado y sin embargo, para el segundo caso el rendimiento es muy bajo. Se consideraba que en este segundo método se forma inicialmente la cianohidrina y esta reaccionaría con la solución buffer para formar el α -aminonitrilo, y el resultado indica que esto no ocurre así. Finalmente y con el rendimiento más alto observado en las modificaciones al procedimiento propuesto, se considera que la adición del aldehído a una

disolución con cloruro de amonio favorece la formación de la imina y que ésta posteriormente es atacada por el cianuro. Además de ello se adiciona el hidróxido de amonio para formar *in situ* la disolución amortiguadora en el medio y con ello se favorece que el α -aminonitrilo sintetizado se mantenga en su forma básica (grupo amino sin protonar).

La purificación del α -aminonitrilo resultó una cuestión interesante, ya que el grupo amino en la molécula (lo que le confiere una basicidad alta al α -aminonitrilo con la que interaccionaría la conocida acidez de la sílice), dificultó el proceso de separación por medio de cromatografía en columna, por lo que se decidió usar las propiedades ácido-base de la molécula y recurrir a la protonación de la amina, y su subsecuente neutralización para poder obtener al α -aminonitrilo puro. Para evitar también que por esta vía se hidrolizara el grupo nitrilo de la molécula, se manejaron condiciones suaves al realizar extracciones de la fase orgánica obtenida de la reacción con una disolución de ácido clorhídrico 1 M, se unieron las fases acuosas para luego subir el pH de la disolución a 8-9 con una disolución de hidróxido de sodio al 20%, extraer 3 veces con AcOEt, secar y concentrar la fase orgánica. Al seguir este camino se observó que ninguno de los otros subproductos permaneció posteriormente a estas separaciones, por lo que se pudo purificar adecuadamente al α -aminonitrilo de los demás subproductos del medio de reacción.

Por este método de separación se lograron obtener rendimientos de 40 y hasta 85% de rendimiento del α -aminonitrilo con una alta pureza. Los productos se enviaron a las pruebas espectroscópicas correspondientes.

Como características generales, en los espectros de infrarrojo, los tres compuestos mostraron la banda típica del ion cianuro en promedio en 2226 cm^{-1} , además de las bandas de la amina ubicadas en 3330 y 3270 cm^{-1} con sus respectivas huellas entre 850 y 700 cm^{-1} . Asimismo se observaron las bandas típicas del anillo aromático con las huellas que presentan regularmente.

El compuesto **1**, el aminofenilacetonitrilo mostró en el espectro de RMN- ^1H las siguientes señales: una se ubica en 1.94 ppm en forma de un singulete muy ancho, que integra para los 2 hidrógenos correspondientes a la amina; otra de las señales se ubica a 4.91 ppm, como un singulete que integra para un hidrógeno que fue asignado al hidrógeno del metino; finalmente se observan las señales de los hidrógenos del anillo aromático, en forma de 2 multipletes, uno con un desplazamiento de 7.36 ppm que integra para 3 hidrógenos los cuales corresponden a los hidrógenos en las posiciones *orto* y el hidrógeno *para* del anillo, mientras que el multiplete ubicado en 7.54 ppm que integra para los 2 hidrógenos *meta*. La RMN- ^{13}C de este compuesto mostró seis señales las cuales se identificaron como una correspondiente al carbono del metino alifático en 47.17 ppm, otra señal fue identificada como el carbono del grupo ciano en 120.88 ppm, una más en 126.53 ppm definida como los dos carbonos *orto* al metino alifático, otra de las señales posee un desplazamiento químico de 128.91 ppm ubicada como el carbono *para* del anillo, otra señal se ubica a 128.99 ppm correspondiente a los dos carbonos *meta* al metino alifático y la última señal se ubica a 136.23 ppm y corresponde al carbono ipso del anillo.

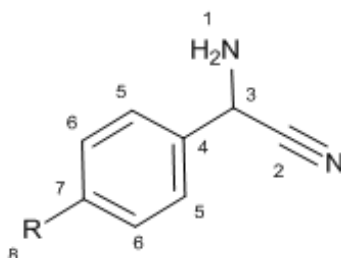
El compuesto **2**, el amino-(4-metoxifenil)acetonitrilo presenta en su espectro de RMN- ^1H cuatro señales distribuidas de modo tal que una se ubica en 1.92 ppm como un singulete ancho que integra para 2 hidrógenos correspondientes a los

hidrógenos de la amina; otra señal se ubica a 3.81 ppm, es un singulete que integra para 3 hidrógenos correspondientes a los hidrógenos del metilo del grupo metoxilo; otra de las señales tiene un desplazamiento químico de 4.85 ppm, como un sigulete que integra para un hidrógenos correspondiente al proton del metino y finalmente hay un grupo de señales que se observa como dos multipletes que integran para 2 hidrógenos cada una y que corresponden a desplazamientos químicos de 6.92 ppm para los hidrógenos *orto* al grupo metoxilo y 7.43 ppm para los hidrógenos *orto* al metino. Este mismo compuesto muestra en su espectro de RMN-¹³C siete señales las cuales se distribuyeron como una en 46.64 ppm correspondiente al carbono del metino, otra a 55.29 ppm definida como el carbono del metoxilo, otra de las señales mostró un desplazamiento químico de 114.29 ppm que correspondió a los carbonos *orto* al metoxilo, una de las señales se ubicó a 121.10 ppm ubicada como el carbono del grupo ciano, la señal observada en 127.86 ppm se ubicó como los carbonos *orto* al metino alifático, la señal correspondiente al carbono unido al metino alifático se observó a 128.39 ppm y finalmente la señal observada a 159.91 ppm se definió como el carbono unido al grupo metoxilo.

El compuesto **3**, el amino-(4-bromofenil)acetoniitrilo muestra en el espectro de RMN-¹H tres diferentes tipos de señales distribuidas de la siguiente forma: una se ubica en 1.96 ppm, una señal ancha que integra para 2 hidrógenos asignado a los hidrógenos de la amina, se observa otra señal a 4.88 ppm como un singulete que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del metino alifático; la señal correspondiente a los hidrógenos del anillo aromático se observa como 2 multipletes que integran para 2 hidrógenos cada uno de ellos y se ubican a 7.43 y 7.55 ppm definidos como los hidrógenos *orto* al

metino y *orto* al bromo respectivamente. Este compuesto mostró 6 señales en su espectro de RMN-¹³C; en 46.64 ppm hay una señal que corresponde al metino alifático, otra señal en 120.45 se asignó al carbono del ciano, la señal en 123.06 ppm corresponde al carbono unido al metino alifático, se asignó la señal de los carbonos *orto* al metino alifático en 128.29 ppm, mientras que los carbonos *orto* al bromo como una señal en 132.11 ppm, y la señal ubicada en 135.14 ppm se asignó como el carbono aromático unido al bromo.

Los datos de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de los tres α-aminonitrilos se resumen en la siguiente Tabla 6. La numeración propuesta facilita la caracterización de los compuestos y no corresponde a la asignada por la IUPAC.



R¹: -H

R²: -OCH₃

R³: -Br

Tabla 6. RMN ¹H y ¹³C (300 MHz, CDCl₃) de los compuestos **1**, **2** y **3**.

	1		2		3	
	δ ¹ H	δ ¹³ C	δ ¹ H	δ ¹³ C	δ ¹ H	δ ¹³ C
1	1.94		1.92		1.96	
2		120.88		121.10		120.45
3	4.91	47.17	4.85	46.64	4.88	46.64
4		136.23		128.39		123.06
5	7.36	126.53	7.43	127.86	7.43	128.29
6	7.54	128.99	6.92	114.29	7.55	132.11
7	7.36	128.91		159.91		135.14
8			3.81	55.29		

Por otro lado, en la EM de los compuestos, la estructura que explica la fragmentación que da el pico base para los tres casos se muestra en la Figura 4.

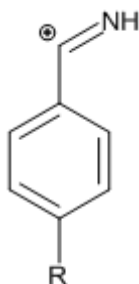
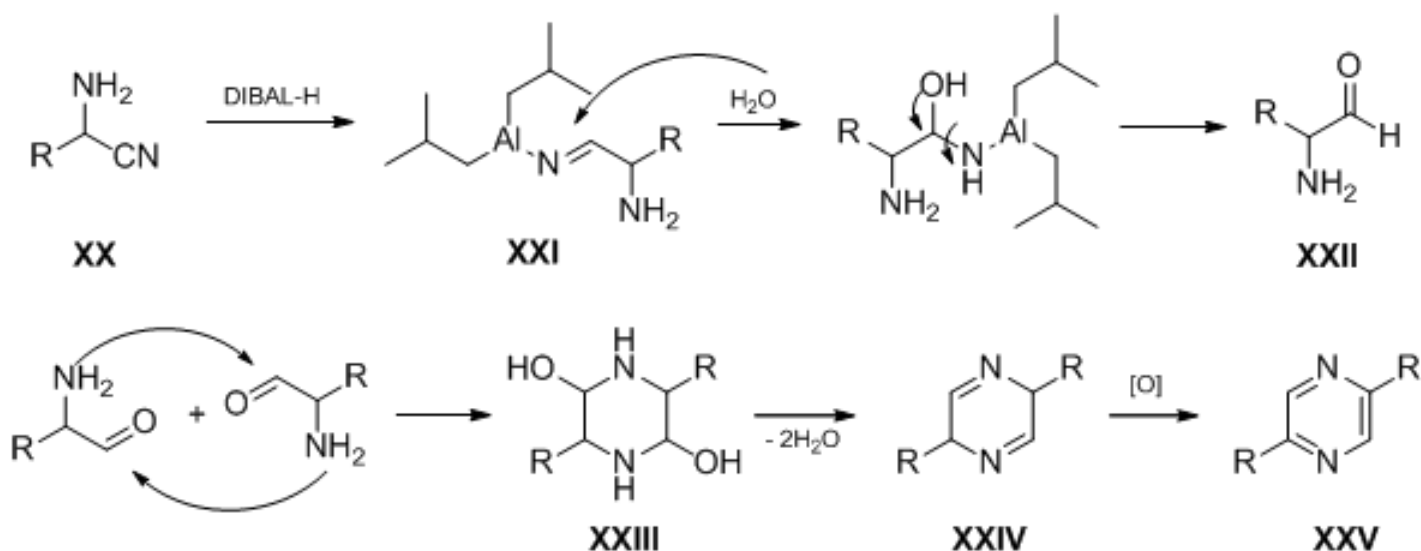


Figura 4. Molécula que representa el pico base respectivo a cada uno de los α -aminonitrilos.

Síntesis de pirazinas 2,5-sustituidas

Es ampliamente conocido que la reacción de un nitrilo para obtener un aldehído es posible al hacer reaccionar al nitrilo con un reductor suave como lo es el hidruro de diisobutilaluminio, mejor conocido por sus siglas en inglés como DIBAL-H o DIBALH³⁶. Esta reacción y la posterior formación de una pirazina suceden vía el mecanismo de reacción que a continuación se describe (Esquema 9):



Esquema 9. Mecanismo de reacción de la síntesis de pirazinas 2,5-sustituidas

El mecanismo mostrado se puede explicar de modo tal que inicia con el ataque nucleofílico del hidruro del DIBAL-H al carbono ubicado en el grupo ciano de la molécula del α -aminonitrilo, formando así una imina en la que el nitrógeno se encuentra formando un complejo con el átomo de aluminio del diisobutilaluminio (XXII). Posterior a la formación de este complejo, el cual es considerado el paso lento del mecanismo, éste es atacado por una molécula de agua, formando una hidroxiamina, en la cual se considera la eliminación de la amina que incluye al grupo diisobutilaluminio, y, por medio del equilibrio de desprotonación del oxígeno se forma la molécula XXIII. Para esta molécula formada, se propone una reacción intermolecular de dos moléculas, que ocurre por medio del ataque nucleofílico de las aminas a los carbonilos de la otra molécula y viceversa, obteniendo de este modo el intermediario XXIV, que es oxidado a la pirazina esperada.

Experimentalmente se disuelve 1 mmol del α -aminonitrilo correspondiente, en 5 mL de tolueno, ya que resulta ser un disolvente ideal para los aminonitrilos sintetizados. De acuerdo a la literatura³⁶, es posible desarrollar la reacción en

otros disolventes apróticos tales como benceno o THF, pero el primero no es posible utilizarlo debido a que a la temperatura tan baja a la que se desarrolla la reacción, el disolvente se solidifica, por lo que se imposibilita la reacción. Se probó desarrollar la reacción en tetrahidrofurano obteniéndose la pirazina en una menor cantidad de la esperada. Respecto a las condiciones a las que se lleva a cabo la reacción –atmósfera inerte/-78°C– son necesarias ya que en ellas el complejo de aluminio formado es estable. Esta disolución se coloca en agitación, y se agregan 1.5 equivalentes de DIBAL-H (1.5 M). Al terminar la reacción (2 horas), se agregan 10 mL de agua y se deja agitar por 1 hora más, debido a que en este paso, ocurre la destrucción del complejo como se indica en el mecanismo de reacción. El precipitado se filtra y se lava varias veces con AcOEt hasta la desaparición del color del mismo. La disolución de la mezcla de reacción se extrae en 3 ocasiones con AcOEt (5 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se elimina el disolvente y se purifica por cromatografía en columna flash, con un eluyente adecuado en cada uno de los casos.

A pesar de los bajos rendimientos del producto puro en cada caso, las modificaciones aplicadas al procedimiento no dieron los resultados esperados. Se intentó modificar la formación de la pirazina al momento de la destrucción del complejo de aluminio, adicionando soluciones ácidas o básicas, sin mejorar visiblemente el rendimiento de la reacción. Finalmente, para asegurar la oxidación total del compuesto **XV**, se propuso que al momento de detener la síntesis de la aldolina se adicionara un oxidante suave de modo que se pueda aumentar la cantidad de pirazina obtenida. No hubo un aumento notorio en el rendimiento y sin embargo, al realizar c.c.f. de la mezcla de reacción, se observó una disminución en el número de subproductos, por lo que se agregó

este paso al método de síntesis. El oxidante seleccionado para esto, fue el OXONE[®], dada su disponibilidad en el laboratorio, y que se encuentra informada su efectiva y sutil reactividad.

Los productos obtenidos por este procedimiento resultaron ser **4-6**, los cuales se caracterizaron por las técnicas espectroscópicas pertinentes.

Es resaltable que en la espectroscopía de infrarrojo se identificó la vibración de los enlaces C=N de la pirazina, ubicada alrededor de 1650 cm^{-1} con intensidades de medianas a altas, además de las respectivas confirmaciones con las huellas digitales alrededor de 700 cm^{-1} ; adicionalmente se notó la desaparición de las vibraciones de la amina libre y de la banda alrededor de 2200 cm^{-1} referente al grupo ciano. También se observó que las bandas referentes a los anillos aromáticos con sus respectivas bandas indicativas de la sustitución de los mismos se mantuvieron.

Es importante destacar que en todos los espectros de RMN-¹H ocurre la desaparición de las dos señales a altas frecuencias correspondientes a la amina y al metino de los α -aminonitrilos, y se observa la aparición de la señal a bajas frecuencias correspondiente a los hidrógenos de las pirazinas, con lo que se asegura que ocurrió la transformación química esperada en los α -aminonitrilos.

La 2,5-difenilpirazina (**4**) mostró en el espectro de RMN-¹H las señales ubicadas a frecuencias altas; una de ellas en 9.09 ppm como un singulete que integra para 2 hidrógenos que corresponden a los hidrógenos de la pirazina; la otra señal como un multiplete, que integra para 4 hidrógenos, otra señal en forma de multiplete, que integra para 6 hidrógenos; ubicado el primero en 8.07

ppm y se asignó a los hidrógenos *orto* de los anillos fenílicos y el otro en 7.52 ppm, para los hidrógenos *meta* y *para*. Este compuesto presentó 5 señales en su espectro de RMN-¹³C, las cuales se distribuyeron de modo que una se ubica a 126.75 ppm correspondiente a los cuatro carbonos *orto* y los dos carbonos *para* de los anillos fenílicos, esto considerando que el cálculo teórico de sus desplazamientos químicos ubica sus señales en posiciones muy cercanas; la señal ubicada a 128.42 ppm se definió como la correspondiente a los carbonos *meta* de los anillos fenílicos, la señal en 129.04 ppm se identificó como la de los dos carbonos fenílicos enlazados a la pirazina, la señal observada a 129.73 ppm se definió como correspondiente a los metinos de la pirazina y la última señal ubicada a 141.21 ppm corresponde a los carbonos de la pirazinas enlazados a los anillos fenílicos.

En el espectro de RMN-¹H del compuesto 2,5-bis[4-metoxifenil]pirazina, **5**, se observaron las siguientes señales, una en 9.89 ppm en forma de singulete que integra para 2 hidrógenos correspondientes a los hidrógenos de la pirazina, otra de ellas presenta la forma de un multiplete que integran para 4 hidrógenos localizada en 7.84 ppm y se asignó a los hidrógenos *orto* a la pirazina; el otro multiplete ubicado en 7.00 ppm se asignó a los hidrógenos *orto* a los grupos metoxilo; estos 2 multipletes son parte de un sistema AA' BB'; la última señal es un singulete ubicado en 3.89 ppm que integra para 6 hidrógenos y se asigna a los hidrógenos de los metoxilos. Este compuesto mostró 7 señales en su espectro de RMN-¹³C, las cuales se identificaron como; una señal en 130.24 ppm se asignó a los dos carbonos metínicos de la pirazina, la señal a 127.99 ppm se asignó a los carbonos de la pirazina enlazados a los anillos fenílicos, la señal en 122.05 ppm se identificó como la correspondiente a los carbonos de

los anillos aromáticos enlazados a la pirazina, la señal en 114.45 ppm se asignó a los carbonos *orto* a la pirazina, la señal de los carbonos *orto* a los metoxilos se observó en 114.31 ppm, en 114.12 ppm se ubicó la señal de los carbonos aromáticos enlazados a los metoxilos y la señal en 55.41 ppm se definió como la correspondiente a los metilos de los grupos metoxilo.

El espectro de RMN-¹H de la 2,5-bis[4-bromofenil]pirazina, **6**, presenta un singulete en 8.10 ppm que integra para 2 hidrógenos correspondiente a los dos hidrógenos de la pirazina y un sistema AA' BB' que se ubica en 7.52 ppm la señal de los hidrógenos *orto* a la pirazina y en 7.44 ppm para los hidrógenos *orto* al bromo. El espectro de RMN-¹³C de este compuesto mostró 6 señales ubicada como una en 149.37 ppm correspondiente a los carbonos metínicos de la pirazina, la señal en 132.01 ppm correspondió a los carbonos de la pirazina unidos a los anillos fenílicos, una de las señales se ubicó en 130.80 ppm que correspondió a los carbonos fenílicos enlazados a la pirazina, una señal en 128.41 correspondió a los carbonos *orto* a la pirazina y a los carbonos enlazados al bromo y finalmente la señal en 124.28 ppm se ubicó como la correspondiente a los carbonos fenílicos *orto* al bromo.

Estos datos de de la RMN de las pirazinas se resumen en la Tabla 7. Nuevamente se optó por tomar una numeración que facilitara la caracterización de los compuestos sin necesariamente seguir la numeración propuesta por la IUPAC.

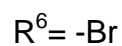
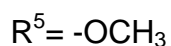
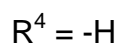
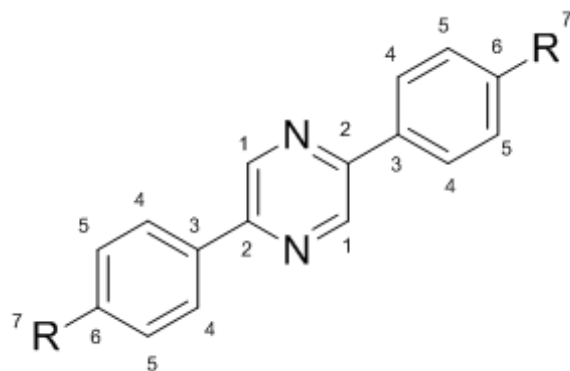


Tabla 7. RMN 1H y ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) de los compuestos **4**, **5** y **6**.

	4		5		6	
	δ 1H	δ ^{13}C	δ 1H	δ ^{13}C	δ 1H	δ ^{13}C
1	9.09	129.73	9.89	130.24	8.10	132.01
2		141.21		127.99		149.37
3		129.04		122.05		130.80
4	8.07	126.75	7.84	114.45	7.52	128.41
5	7.52	128.42	7.00	114.31	7.44	124.28
6		126.75		114.12		128.41
7			3.89	55.41		

Las moléculas que corresponden en el análisis de los picos base de los espectros de masas para cada una de las pirazinas respectivamente, son las mostradas en la Figura 8.

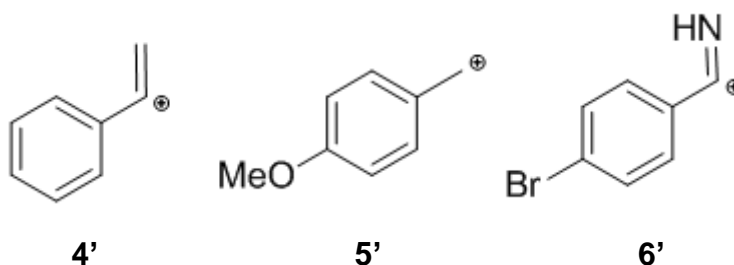


Figura 8. Fragmentos que corresponden a los picos base en los espectros de masas de las pirazinas sintetizadas

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Notas

- Los reactivos utilizados son de grado reactivo analítico (R.A.) con excepción del hidróxido de amonio, el cual se usó con pureza comercial de 25-28%.
- Se utilizó sílica gel como fase estacionaria en la cromatografía en columna. La técnica empleada fue de tipo “flash”³⁷.
- El avance de las reacciones, así como las purificaciones fueron observados mediante el uso de cromatoplasmas TLC Plates SILICA GEL 60 F-254 y se revelaron usando una lámpara de UV de ondas corta y larga.
- Los espectros de infrarrojo (IR) se adquirieron usando un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum 400 FT-IR/FT-FIR Spectrometer usando el accesorio Universal ATR Sampling Accesory.
- En la descripción de los espectros de IR, **I** significa muy intensa, **i** intensa, **m** media, **d** débil, **A** muy ancha, **a** ancha, **f** fina, **F** muy fina y las bandas están en una escala de cm^{-1} .
- Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se obtuvieron en un equipo Varian Unity Inova de 300 MHz para los espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ y 75 MHz para los espectros de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$.
- Para la $\text{RMN-}^1\text{H}$ se describe: el desplazamiento químico en partes por millón (ppm), el número de hidrógenos que corresponde (*J*), la multiplicidad asociada como [s]: singulete, [d]: doblete, [t]: triplete, [c]: cuarteto, [m]: multiplete (y sus combinaciones) y la constante de acoplamiento (J) en Hertz. La referencia interna empleada fue TMS, y para $\text{RMN-}^{13}\text{C}$

- La espectrometría de masas (EM) se realizó con un equipo acoplado de cromatografía de gases-espectrometría de masas. El cromatógrafo de gases es Thermo-Electron, modelo DFS, analizador másico (magnético y eléctrico, geometría inversa). Aquí se describen tanto los iones moleculares como las principales pérdidas de masa ubicadas. Los valores indican la intensidad relativa al 100% que corresponde al pico base y están expresados en unidades de masa/carga (m/z), y los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje de abundancia.

Técnica general de síntesis de α -aminonitrilos

Se colocó un milimol de NH_4Cl en un matraz, disuelto en 15 mL de agua y se le adicionó un milimol del aldehído en cuestión en agitación constante. Se dejó reaccionar por 2 horas a temperatura de 0°C , se adicionó una mezcla de un milimol de NaCN , 2 mL de NH_4OH y 5 mL de agua. La reacción dura 2 horas en promedio y transcurrido este tiempo se agregó AcOEt y se extrajo en 3 ocasiones separando la fase orgánica. A dicha fase se le hicieron 3 extracciones con HCl 1 N usando 10 mL en cada una de ellas y en esta ocasión se unieron las fases acuosas. Posteriormente, esta fase acuosa ácida se llevó a $\text{pH}=9$ y se realizaron nuevamente 3 extracciones con AcOEt . La fase orgánica se separó, se secó y concentró.

Aminofenilacetoniitrilo

IR: (FTIR por reflectancia ATR) $1/\lambda$ (cm^{-1}): 3330.69 (l,F), 3273.62 (m,F), 3062.84 (m,F), 3033.91 (m,F), 2954.43 (d,F), 2225.91 (m,F), 1615.81 (m,f), 1492.08 (m,f), 1454.75 (m,f), 912.24 (l,f), 791.89 (d,f), 757.14 (F,l), 693.06 (F,l).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm), (multiplicidad, \int , J): 7.54 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 4.91 (s, 1H), 1.94 (s, 2H).

RMN- ^{13}C (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm): 136.23, 128.99, 128.91, 126.53, 120.88, 47.17.

EM: m/Z: $[\text{M}^+]$ -132 (27), 104 (100)

Amino-(4-metoxifenil)acetonitrilo

IR: (FTIR por reflectancia ATR) $1/\lambda$ (cm^{-1}): 3328.35 (l,F), 3270.02 (d,f), 3175.66 (i,f), 2956.37 (m,F), 2835.87 (m,F), 2226.08 (m,F), 1607.35 (l,f), 1586.55 (m,f), 1510.06 (l,f), 1465.25 (l,f), 822.88(l,F), 812.66 (i,F), 757.66 (d,F).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm), (multiplicidad, \int , J): 7.43 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.92 (s, 2H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm): 159.91, 128.39, 127.86, 121.10, 114.29, 55.29, 46.64.

EM: m/Z: $[\text{M}^+]$ -162 (8), 134 (100)

Amino-(4-bromofenil)acetonitrilo

IR: (FTIR por reflectancia ATR) $1/\lambda$ (cm^{-1}): 3328.13 (l,F), 3269.95 (m,f), 3176.09 (m,f), 2959 (d,f). 2226.83 (m,F), 1592.37 (m,F), 1487.53 (m,f), 1073.05 (m,F), 822.12 (l,F), 793.83 (m,f), 717.55 (d,F).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm), (multiplicidad, \int , J): 7.55 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 1.96 (s, 2H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm): 135.14, 132.11, 128.29, 123.06, 120.45, 46.64.

EM: m/Z: $[\text{M}^+]$ -211 (3), 184 (100)

Técnica general de síntesis de pirazinas 2,5-sustituidas

Se pesó un milimol del α -aminonitrilo deseado, se disolvió en tolueno y se colocó en un matraz bola con agitación constante. Esta disolución se colocó en un baño de hielo seco/acetona y bajo atmósfera de N_2 . En estas condiciones se agregaron 1.5 equivalentes de DIBAL-H. Transcurridas 2 horas de reacción se adicionó una mezcla de 10 mL de agua y 10 mL de AcOEt. Después se adicionó un equivalente de OXONE[®] disuelto en agua y se espera una hora a la precipitación total de las sales de aluminio y se filtró la solución al vacío, haciendo lavados al sólido con AcOEt. La mezcla tolueno/AcOEt/agua se extrajo en 3 ocasiones con AcOEt, separando y uniendo las fases orgánicas, y esta fase orgánica se secó y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna "flash".

2,5-difenilpirazina

IR: (FTIR por reflectancia ATR) $1/\lambda$ (cm^{-1}): 3057.85 (m,f), 3037.85 (m,f), 1673.67 (l,F), 1472.55(m,F), 1449.60(m,F), 909.23 (d,F), 755.00 (m,F), 687.21(m,F).

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$, 20°C), δ (ppm), (multiplicidad, J , J): 9.09 (s, 2H), 8.07 (m, 2H), 7.52 (m, 6H).

RMN-¹³C (300 MHz, $CDCl_3$, 20°C), δ (ppm): 141.21, 129.73, 129.04, 128.42, 126.75.

EM: m/Z: $[M^+]$ 232 (58), 102 (100).

2,5-bis[4-metoxifenil]pirazina

IR: (FTIR por reflectancia ATR) $1/\lambda$ (cm^{-1}): 3297.42 (m,A), 3065.77 (m,f), 3031.68 (m,f), 2853.99 (m,F), 1657.79 (m,a), 1606.10(m,F), 1513.00 (m,F), 1252.45 (m,f), 836.46 (d,a), 761.40 (d,a)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm), (multiplicidad, \int , J): 9.89 (s, 2H), 7.84 (m, 4H), 7.00 (m, 4H), 3.89 (s, 6H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm): 130.24, 127.99, 122.05, 114.45, 114.31, 114.12, 55.41

EM: m/Z: [M^+] 292 (8), 121 (100).

2,5-bis[4-bromofenil]pirazina

IR: (FTIR por reflectancia ATR) $1/\lambda$ (cm^{-1}): 3151.08 (m,f), 3052.63 (m,f), 1645.89 (m,f), 1588.58 (m,F), 1489.16 (m,F), 1067.15 (m,F), 682.28 (m,a), 629.14 (m,f)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm), (multiplicidad, \int , J): 8.10(s, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.44 (m, 4H).

RMN-¹³C (300 MHz, CDCl_3 , 20°C), δ (ppm): 149.37, 132.01, 130.80, 128.41, 124.28.

EM: m/Z: [M^+] 390 (3), 183 (100)

C O N C L U S I O N E S

- ✓ Fue posible diseñar un método de síntesis de pirazinas simétricas disustituidas a partir de aldehídos aromáticos. Este método presenta diversas ventajas respecto a otros métodos informados, como el hecho de ser de bajo costo económico, ésto con base en el análisis de costos totales de la síntesis, en comparación con otros métodos de síntesis informados. Se considera que se usan relativamente pocos reactivos, los pasos en la síntesis son sencillos y además, es un método que implica el uso de pocos disolventes considerados de baja toxicidad.

- ✓ Con el diseño de éste método, se sintetizaron y caracterizaron α -aminonitrilos, los cuales se obtuvieron por una vía diferente a las informadas usualmente en la literatura, con rendimientos moderados.

- ✓ Los α -aminonitrilos y las pirazinas sintetizadas fueron caracterizados por medio de RMN-¹H, RMN-¹³C, IR y EM. Así como la 2,5-difenilpirazina, **4**, la cual fue sintetizada ya por otros métodos, la síntesis aquí desarrollada es novedosa para este compuesto, en tanto que hasta nuestro conocimiento, es la primera síntesis que se informa para los compuestos **5 y 6**.

- ✓ Se plantea que el método propuesto se pueda extender de modo tal que sea un método general de síntesis de pirazinas.

R E F E R E N C I A S

1. Schiffman, S. and Leffingwell J. "Perception, of odors of simple pyrazines by young and elderly subjects: a multidimensional analysis", *Pharmac. Biochem. Behav.* **1981**, 14 (6) pp. 787-798.
2. Sato, N. "Product class 14: Pyrazines", *Science of synthesis*, **2004**, 16, pp. 751-844.
3. Paventi, M.; and Edward J. T. "Preparation of α -aminothioamides from aldehydes", *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, pp. 282–289.
4. Lemmon, Richard. "Chemical evolution", *Chem. Rev.*, **1970**, 70 (1), pp. 95–109.
5. Kürti, László and Barbara Czakó. "Strategic applications of named reactions in organic synthesis", *Elsevier Academic Press*. EUA, **2005**, pp. 446, 447, 690.
6. De Surya, K. and Gibbs, R. "Bismuth trichloride catalyzed synthesis of α -aminonitriles", *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, pp. 7407–7408.
7. Wang, J., Liu, X., and Feng, X. "Asymmetric Strecker reactions", *Chem. Rev.*, **2011**, 111, pp. 6947–6983.
8. Majhi, A., Kim, S., and Kadam, S. "Rhodium(III) iodide hydrate catalyzed three-component coupling reaction", *Tetrahedron*, **2008**, 64, pp. 5509–5514.
9. Li, Zheng, Ma, Y., Xu, J., Shi, J., and Cai, H. "One-pot three-component synthesis of α -aminonitriles using potassium hexacyanoferrate(II) as an eco-friendly cyanide source", *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, pp. 3922–3926.
10. Paraskar, Abhimanyu and Arumugam Sudalai. "Cu(OTf)₂ or Et₃N-catalyzed three-component condensation of aldehydes, amines and cyanides: a high

- yielding synthesis of α -aminonitriles", *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, pp. 5759–5762.
11. Shah, Sakshi and Baldev Singh, "Catalyst-free, facile, and an efficient synthesis of α -aminonitriles employing $Zn(CN)_2$ as an ecofriendly cyanating agent", *Tetrahedron Letters*, **2012**, 53, pp. 151–156.
 12. Rossi, Jean-Christophe, Marull, M., Larcher, N., Taillades, J., Pascal, R., van der Lee, A. and Gerbier, P. "A recyclable chiral auxiliary for the asymmetric syntheses of α -aminonitriles and α -aminophosphinic derivatives". *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, pp. 876–883.
 13. Joule, John. "Heterocyclic chemistry", Ed. Blackwell. 4^a ed. EUA, **2000**, pp. 190-224.
 14. Gilchrist, Thomas. "Heterocyclic chemistry", Ed. Longman, 2^a ed. EUA, **1992**. pp. 249-253, 266-273.
 15. Katritzky, Alan y Lagowsky, J. "Química fundamental de heterociclos", Ed. Alhambra. España, **1967**, pp. 95-106.
 16. Acheson, Richard. "An introduction to the chemistry of heterocyclic compounds", Ed. Wiley & sons, 3^a ed. EUA, **1987**, pp. 429-432, 451-456.
 17. Eicher, Theophil y Siegfried Hauptmann. "The chemistry of heterocycles", Ed. Wiley-VCH, 2^a ed. EUA, **2003**, pp. 417-429.
 18. Barham, Peter, Skibsted, L., Bredie, W., Bom Frøst, M., Møller, P., Risbo, J., Snitkjær, P., and Mørch Mortensen, L. "Molecular gastronomy: a new emerging scientific discipline", *Chemical Review*, **2010**, 110 (4), pp. 2313-2365.

19. Amrani-Hemaimi, M., Cerny, C., and Fay, L. "Mechanism of formation of alkylpyrazines in the Maillard reaction", *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, 43 (11), 2818-2822.
20. Lee, Sang, Chung, H., and Kim, Y. "Effects of enzymatic modification of wheat protein on the formation of pyrazines and other volatile components in the Maillard reaction", *Food Chemistry*, **2012**, 131, pp. 1248–1254.
21. Martin, Fiona and Ames, Jennifer. "Formation of Strecker aldehydes and pyrazines in a fried potato model system", *J. Agric. Food Chem.*, **2001**, 49 (8), pp. 3585-3892.
22. Chi-Kuen Shu. "Pyrazine formation from amino acids and reducing sugars, a pathway other than Strecker degradation". *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46 (4), pp. 1515–1517.
23. Baudron, Sophie, Belin, J. and Voilley, A. "Main factors affecting headspace analysis of some pyrazines produced by microorganisms", *J. Agric. Food Chem.*, **1991**, 39 (12), pp. 2176-2179.
24. Alli, Inteaz, Bourque, J., Metussin, R., Liang, R., and Yaylayan, V. "Identification of pyrazines in maple syrup", *J. Agric. Food Chem.*, **1990**, 38 (5), pp. 1242-1244.
25. Mussinan, Cynthia, Wilson, R., and Katz, I. "Isolation and identification of pyrazines present in pressure-cooked beef", *J. Agric. Food Chem.*, **1973**, 21 (5), pp. 871–872.
26. Fan, Wenlai, Xu, Y., and Zhang, Y. "Characterization of pyrazines in some chinese liquors and their approximate concentrations", *J. Agric. Food Chem.* **2007**, 55 (24), pp. 9956–9962.

27. Chetschik, Irene, Granvogl, M., and Schieberle, P. "Quantitation of key peanut aroma compounds in raw peanuts and pan-roasted peanut meal", *J. Agric. Food Chem.*, **2010**, 58 (20), pp. 11018-11026.
28. Donald S. Mottram. "Flavour formation in meat and meat products: a review", *Food Chemistry*, **1998**, 62 (4), pp. 415-424.
29. Maga, J. A., and Sizer, C. E. "Pyrazines in foods. A review", *J. Agric. Food Chem.*, **1973**, 21 (1), pp. 22-30.
30. Mihara, Satoru and Masuda, H. "Structure-odor relationships for disubstituted pyrazines". *J. Agric. Food Chem.*, **1988**, 38 (6), pp. 1242-1247.
31. Wailzer, Bettina, Klocker, J., Buchbauer, G., Ecker, G., and Wolschann, P. "Prediction of the aroma quality and the threshold values of some pyrazines using artificial neural networks", *J. Med. Chem.* **2001**, 44 (17), pp. 2805-2813.
32. Wheeler, James, Avery, J., Olubajo, O., Shamin, M., and Storm, C. "Alkylpyrazines from hymenoptera: Isolation, identification and synthesis of 5-methyl-3- n-propyl-2-(1-butenyl)pyrazine from *Aphaenogaster* ants (formicidae)", *Tetrahedron*, **1982**, 38 (13) pp. 1939-1948.
33. Taber, Douglas, DeMatteo, P., and Taluskie, K. "Synthesis of symmetrical and unsymmetrical pyrazines", *J. Org. Chem*, **2007**, 72 (4), pp. 1492-1494.
34. Temple, Carroll, Wheeler, G., Elliott, R., Rose, J., Kussner, C., Comber, R., and Montgomery, J. "New anticancer agents: synthesis of 1,2-dihydropyrido[3,4-b]pyrazines- (1-deaza-7,8-dihydropteridines)", *J. Med. Chem.*, **1982**, 25 (9), pp. 1045–1050.

35. Taylor, Harold & Hauser, Charles. α -(n,n-dimethylamino)phenylacetonitrile. Organic Syntheses, **1973**, Coll. Vol. 5. pp. 437-440.
36. Paquette, Leo. "Encyclopedia of reagents for organic synthesis". Ed. Wiley & sons. 1^a ed., Vol. 3. EUA, **2000**, pp. 1908-1912.
37. Still, W., Kahn, M., and Mitra, A. "Rapid chromatographic technique for preparative separations with modern resolution". J. Org. Chem. **1978**, 43. pp. 2923-2935.