



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“OBTENCIÓN DE PIRAZINAS DISUSTITUIDAS
SIMÉTRICAS A PARTIR DE AMINOÁCIDOS SINTÉTICOS”.**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

**PRESENTA:
ANA KAREN HERNÁNDEZ LÓPEZ**



Ciudad de México

2017



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: **Profesor: Gustavo A. García de la Mora**

VOCAL: **Profesor: José Manuel Méndez Stivalet**

SECRETARIO: **Profesor: Federico del Río Portilla**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Blas Flores Pérez**

2° SUPLENTE: **Profesor: Yvonne Ma. Antonieta Grillasca Rangel**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 206 del departamento de Química Orgánica de la División de estudios de Posgrado, edificio B de la Facultad de Química.

ASESOR DEL TEMA:

DR. Gustavo A. García de la Mora _____

SUPERVISOR TÉCNICO:

Q. Yvonne Ma. Antonieta Grillasca Rangel _____

SUSTENTANTE:

Ana Karen Hernández López _____

INDICE

Agradecimientos

Dedicatorias

Abreviaturas.....	1
Introducción.....	2
1. Antecedentes.....	4
1.1 Pirazinas.....	4
1.1.1 Métodos de síntesis de pirazinas.....	7
1.1.1.1 Síntesis de Gutknecht.....	7
1.1.1.2 Síntesis de Gastaldi.....	7
1.1.1.3 Síntesis a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos y 1,2-diaminas.....	8
1.1.1.4 Autocondensación de α -aminocarbonílos	8
1.1.1.5 A partir de cuatro equivalentes de un nitrilo.....	9
1.1.1.6 Rutas sintéticas actuales.....	9
1.1.2 Aplicaciones de las pirazinas.....	12
1.2 α -aminoácidos.....	15
1.2.1 Síntesis de aminoácidos.....	15
2. Objetivos.....	17
3. Metodología experimental.....	18
3.1. Preparación del Bromobutano.....	19
3.2-Preparación del 1-Bromooctano	20
3.3 Síntesis del (4-clorofenil) metanol.....	21
3.4 Síntesis del 1(bromometil) 4-clorobenceno.....	23
3.5 Alquilación por el método de Sorensen	24
3.6 Hidrólisis del diéster	25
3.7 Síntesis del fenilamino acetonitrilo	26
3.8 Hidrólisis del fenilamino acetonitrilo.....	27
3.9 Desprotección del grupo Boc del éster Bc-3-ciclohexil-L-alanina de metilo.....	28
3.10. Esterificación del α -aminoácido.....	29

3.11. Síntesis general de la pirazina	31
4 Discusión y resultados.....	32
6 Conclusiones.....	56
7 Bibliografía.....	57

ABREVIATURAS

BOC	Tert-butiloxicarbonilo
Ccp	Cromatografía en capa fina
CDCl_3	Cloroformo deuterado
D_2O	Agua deuterada
DDC	N,N'-d ciclohexilcarbodiimida
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMSO	Dimetil sulfóxido
HBr	Ácido bromhídrico
HCl	Ácido clorhídrico
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
KCN	Cianuro de potasio
LiAlH_4	Hidruro doble de litio aluminio
NaBH_4	Borohidruro de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NHS	N-hidroxisuccinimida
POCl_3	Oxiclورو de fósforo
Ppm	Partes por millón
RMN- ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN- ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
SEA	Sustitución Electrofílica Aromática
$\text{S}_\text{N}2$	Sustitución Nucleofílica bimolecular
SNA	Sustitución Nucleofílica Aromática
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

INTRODUCCIÓN

Existen diversos compuestos que, a nivel de trazas, le dan cierto aroma y color característico a alimentos cocidos y crudos, así como a algunas bebidas. Muchos de estos compuestos contienen heterociclos en su estructura molecular.

Las pirazinas son compuestos heterocíclicos aromáticos que poseen 2 átomos de nitrógeno en un anillo de seis miembros, en las posiciones 1,4. Tienen aplicaciones importantes en alimentos y fármacos, además podemos encontrarlas en la estructura molecular de las feromonas de algunas especies de insectos.

En la naturaleza, las pirazinas son producidas enzimáticamente a partir de los aminoácidos y son importantes como intermediarios para producir aromatizantes de fragancias, así como productos farmacéuticos, químicos y agrícolas.

Hay varios métodos para las síntesis de pirazinas en el laboratorio, tal como la condensación de 1,2-diaminas con compuestos dicarbonílicos vecinales, seguido de una oxidación, así como la condensación de α -aminocarbonilos. El problema principal de estos métodos consiste en los pasos para obtener las materias primas principales como son los α -aminocarbonilos.

Algunos aminoácidos sintéticos se han obtenido por medio de diversas modificaciones del método Sorensen, usando ésteres malónicos para obtener el aminoácido correspondiente.

El acetamidomalonato de dietilo, también llamado éster acetamidomalónico, es un compuesto que se ha utilizado para la síntesis de aminoácidos por medio de alquilación con haluros de alquilo.

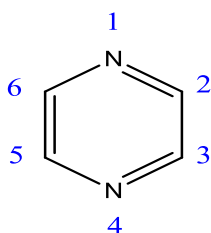
El DIBAL-H es un excelente agente reductor para transformar todo tipo de grupos carbonilos al correspondiente alcohol y a bajas temperatura; el éster sólo se reduce al aldehído correspondiente.

En este documento se describe un método para obtener aminoácidos sintéticos a través de una C-alkilación del acetamidomalonato de dietilo, utilizando como agentes alquilantes bromuros de alquilo. El aminoácido es esterificado, se reduce al aldehído correspondiente y por medio de la autocondensación de éste último, se genera la pirazina disustituida en las posiciones 2-5.

1 ANTECEDENTES

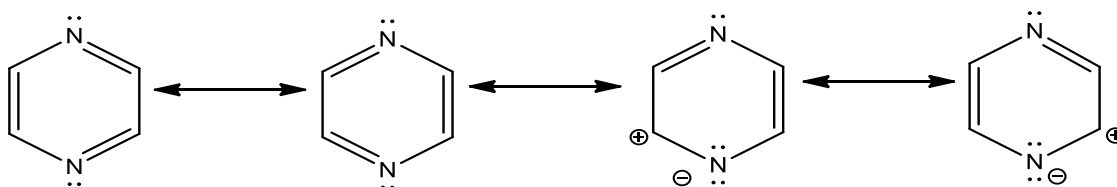
1.1 PIRAZINAS.

Las diazinas son compuestos heterocíclicos con 2 átomos de nitrógeno enlazados en un anillo de seis miembros. Si la posición de estos heteroátomos, es 1,2 se les llama piridazinas, si ocupan las posiciones 1,3 son pirimidinas y si ocupan las posiciones 1,4 se llaman pirazinas (**Esquema 1**) Un nombre alternativo que se le dá a éste último es 1,4-diazina ^[1].



Esquema 1. Estructura general de una pirazina.

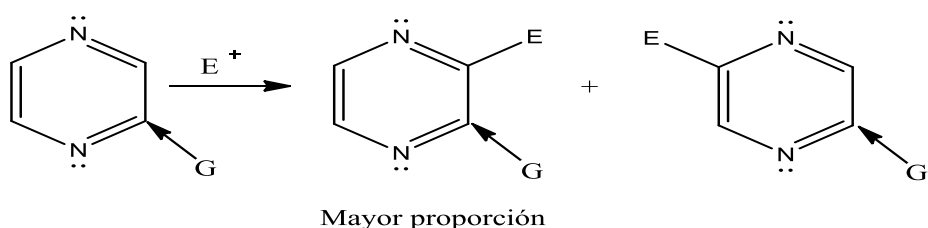
En las estructuras resonantes que presenta la pirazina se puede observar que la densidad electrónica se encuentra principalmente sobre los átomos de nitrógeno (**Esquema 2**).



Esquema 2. Estructuras resonantes de la pirazina.

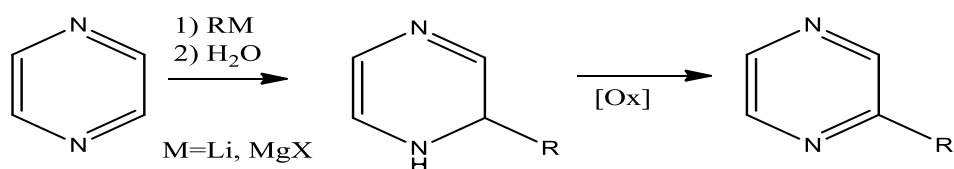
Las pirazinas tienen propiedades similares a las piridinas (heterociclos de seis miembros que tienen enlazado un átomo de nitrógeno en su estructura); sin embargo, las pirazinas son mucho más resistentes a sustituciones electrofílicas que las piridinas, debido a su deficiencia de electrones atribuida a la presencia de los dos átomos de nitrógeno. Además, presentan una reducida disponibilidad de los pares electrónicos en los átomos de nitrógeno, lo que da como resultado una notable disminución de la basicidad de la molécula respecto a la presentada por la piridina.

Como ya se mencionó, las reacciones de SEA, no se llevan a cabo con facilidad en las pirazinas; sin embargo, se han desarrollado métodos para la obtención de pirazinas sustituidas a través de reacciones de sustitución sobre derivados de las pirazinas. Entre ellos está el utilizar la pirazina con un sustituyente electrodonador de densidad electrónica para poder realizar la SEA en las posiciones activadas por el sustituyente (**Esquema 3**)



Esquema 3. Poder de la SEA con átomos donadores de electrones.

Las pirazinas pueden reaccionar con reactivos de Grignard y con alquilos metálicos produciendo dihidropirazinas, las cuales son oxidadas para la obtención de pirazinas sustituidas (**Esquema 4**).

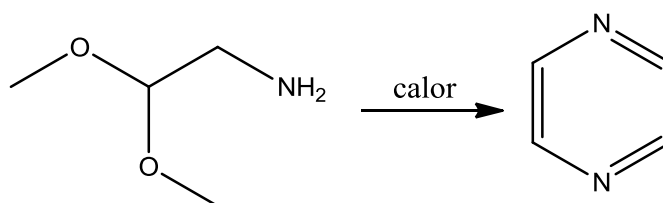


Esquema 4. Reacción de Grignard en pirazinas.

Un aspecto importante en la química de las pirazinas es la formación de N-óxidos, ya que presentan la posibilidad de reaccionar tanto en sustituciones electrofílicas como en adiciones nucleofílicas, lo que les da un amplio intervalo de manipulaciones sintéticas; ^[2] por ejemplo, pueden producir pirazincarbonitrilos ^[3] halopirazinas ^[4], acetoxipirazinas ^[5] o azidopirazinas. La facilidad de la sustitución, depende de los sustituyentes en los N-óxidos de las pirazinas.

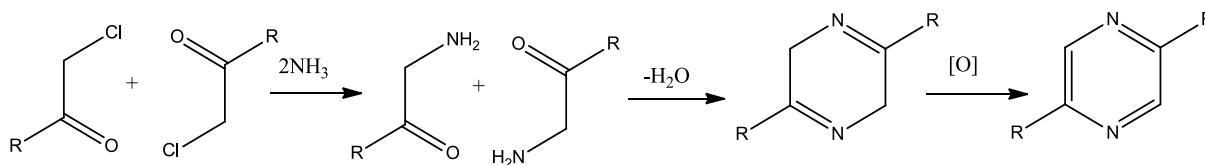
El desplazamiento nucleofílico de un halógeno en la pirazina, se lleva a cabo fácilmente para proporcionar una variedad de pirazinas sustituidas como: azidopirazinas ^[6], pirazinaminas ^[7], alcoxipirazinas ^[8] o pirazincarbonitrilos ^[9].

La primera síntesis de una pirazina ^[16] fue descubierta por Laurent en 1844. Más tarde, en 1882, se propuso que las pirazinas eran heterociclos análogos a las piridinas. En 1887, el nombre de “pirazina” fue aceptado y adoptado a la nomenclatura sistemática de Widman. En 1888, se sintetizó la primer pirazina sin sustituyentes en cantidades pequeñas a partir del calentamiento del dimetilacetal, del aminoacetaldehido ^[10] (**Esquema 5**).



Esquema 5. Primera síntesis de pirazinas usando dimetilacetal.

En el año de 1876, Staedel-Rugheimer sintetizaron por primera vez una pirazina con dos sustituyentes de forma simétrica. El método consiste en la reacción de cloro-metil-fenil acetofenona con Amoniacó para obtener la 2-aminocetona, la cual se condensa para formar la dihidropirazidina y por una oxidación posterior el anillo adquiere aromaticidad ^[11] (**Esquema 6**).



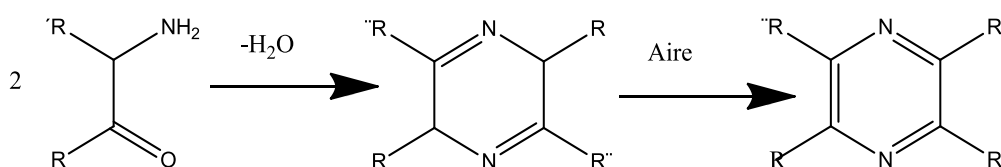
Esquema 6. Formación de pirazinas a partir de cloro-metil-fenil acetofenona.

1.1.1 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE PIRAZINAS.

Entre los métodos de síntesis de pirazinas, se pueden encontrar reactivos usuales tales como amoníaco o sales de amonio como donadores de los átomos de nitrógeno del heterociclo, así como de compuestos carbonílicos en la posición α a otros grupos funcionales, algunos buenos grupos salientes, grupos insaturados como alquinos o incluso varios grupos oxigenados tales como alcoholes ^[2]. En este documento solo se mencionarán algunos.

1.1.1.1 Síntesis de Gutknecht.

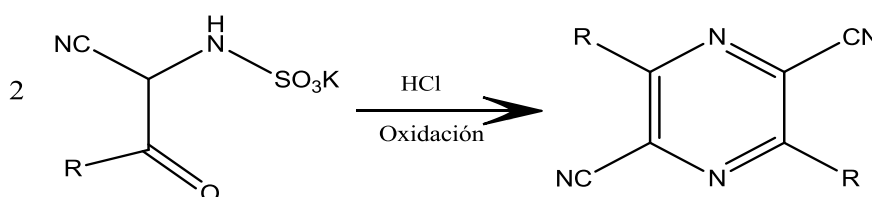
Este método descrito por primera vez en 1879, consiste en la ciclización de α -aminocetonas, para obtener las dihidropirazinas. Éstas son posteriormente deshidrogenadas con óxido de mercurio (I) o sulfato de cobre (II) e inclusive con oxígeno atmosférico ^[12,13] (**Esquema 7**).



Esquema 7. Obtención de pirazinas a partir α -aminocetonas.

1.1.1.2 Síntesis de Gastaldi.

En esta estrategia de síntesis se requiere de 4-*N*-sulfonilamino-cianometil cetonas ¹⁴ y fue descrita por primera vez en 1921 ¹⁵ (**Esquema 8**).

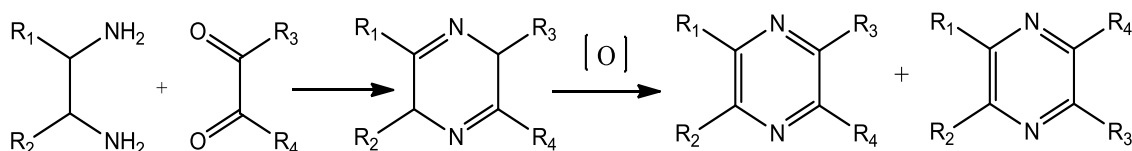


Esquema 8 .Obtención de pirazinas a partir de (4-*N*-sulfonilamino)cianometil cetonas.

1.1.1.3 Síntesis a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos y 1,2-diaminas.

Hay otro tipo de reacciones que se siguen aplicando actualmente, en las que se utilizan compuestos 1,2-dicarbonílicos y 1,2-diaminas. Esta síntesis fue realizada por primera vez en el año de 1867. Es la ruta más antigua, la más general y la mejor que existe para la formación de las pirazinas 2,3-*disustituidas*. Este método tiene la desventaja de que si la diamina utilizada no es simétrica, se obtienen isómeros no deseados ^[1. 10] (**Esquema 9**).

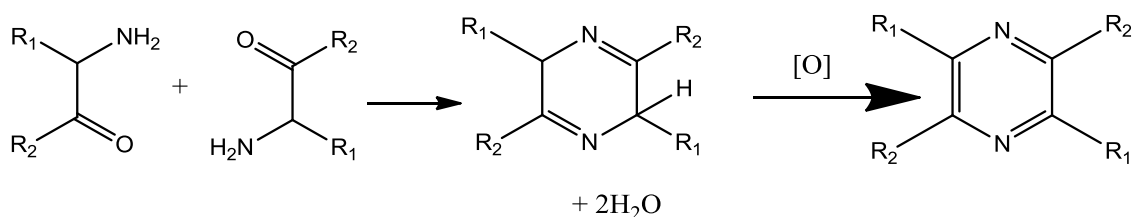
De esta ruta, se realizaron modificaciones con diferentes variantes de los compuestos 1,2-diamino y 1,2-dicarbonilo o de sus equivalentes sintéticos respectivos, así como distintas condiciones, pero la ruta sintética sigue siendo la misma.



Esquema 9. Síntesis de pirazinas a partir de 1,2-dicarbonílicos y 1,2-diaminas.

1.1.1.4 Autocondensación de α -aminocarbonilos.

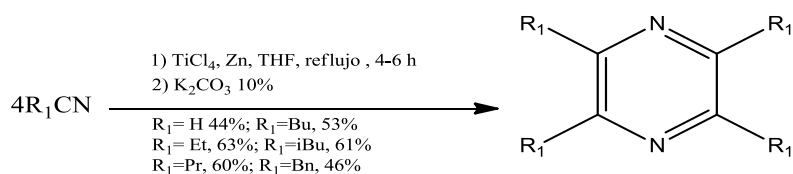
Es el método más general para la obtención de pirazinas 2,5-*disustituidas* y 2,3,5,6-*tetrasustituidas*. Sucede cuando un α -aminocarbonilo forma una dihidropirazina, ésta posteriormente se oxida para formar la pirazina. La oxidación es relativamente fácil usando un buen agente oxidante como son peróxido de hidrógeno, solución de bromo y iones férricos o cúpricos. Los productos obtenidos son estables ^[16] (**Esquema 10**).



Esquema 10. Síntesis de pirazina tetrasustituida partiendo de un α -aminocarbonilo.

1.1.1.5 A partir de cuatro equivalentes de un nitrilo.

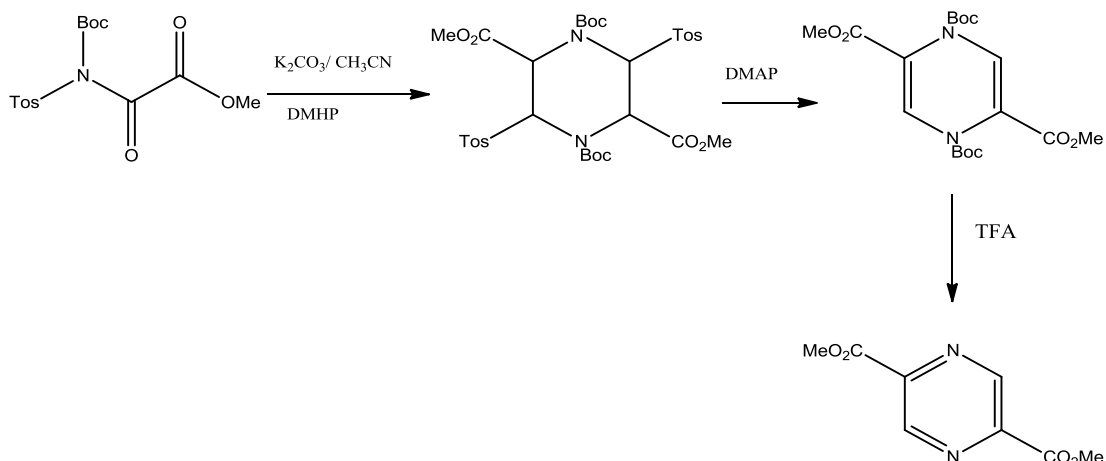
Esta síntesis se realizó en el año de 1990 para pirazinas *tri* y *tetrasustituidas* y se lleva a cabo a través de una ciclación reductiva de cuatro equivalentes de alquil o aril cianuros, en presencia de cloruro de titanio y zinc ^[17]. Las tetraalquil y trialquilpirazinas se obtienen en rendimientos de moderados a buenos, bajo las condiciones descritas en el **(Esquema 11)**.



Esquema 11. Síntesis de pirazinas tetrasustituidas.

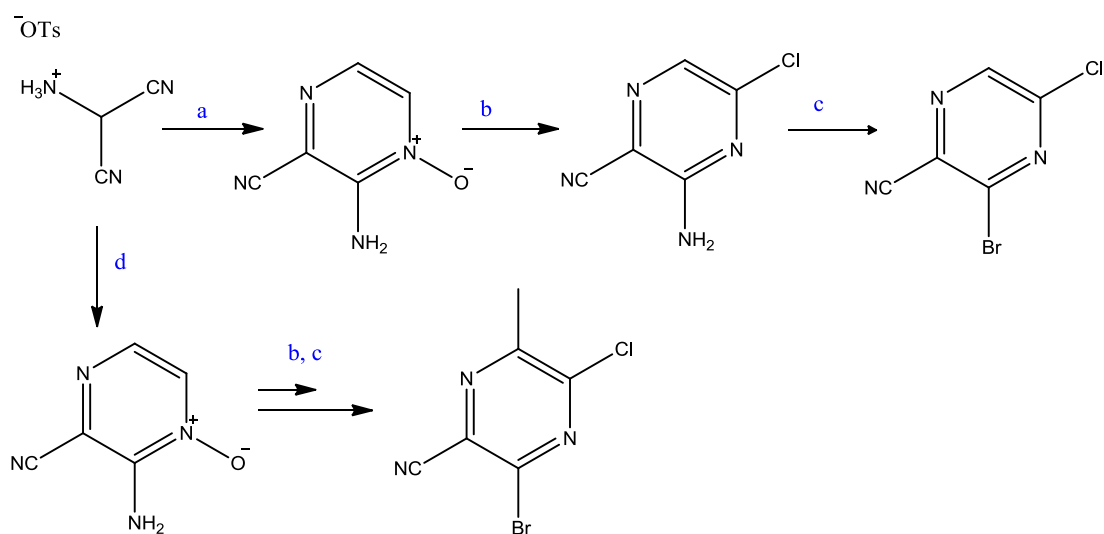
1.1.1.6. Rutas sintéticas actuales.

En el año 2004, se describió una síntesis para obtener una pirazina 2,5-disustituida a partir de Tos-Ala(N-Boc)-oMe, por medio de la formación de una tetrahidropirazina, que al estar en contacto con una base, forma una dihidropirazina, la cual posteriormente se trata con TFA para dar la pirazina con un rendimiento del 71 % ^[18] **(Esquema 12)**.



Esquema 12 Síntesis de pirazina 2,5-disustituida.

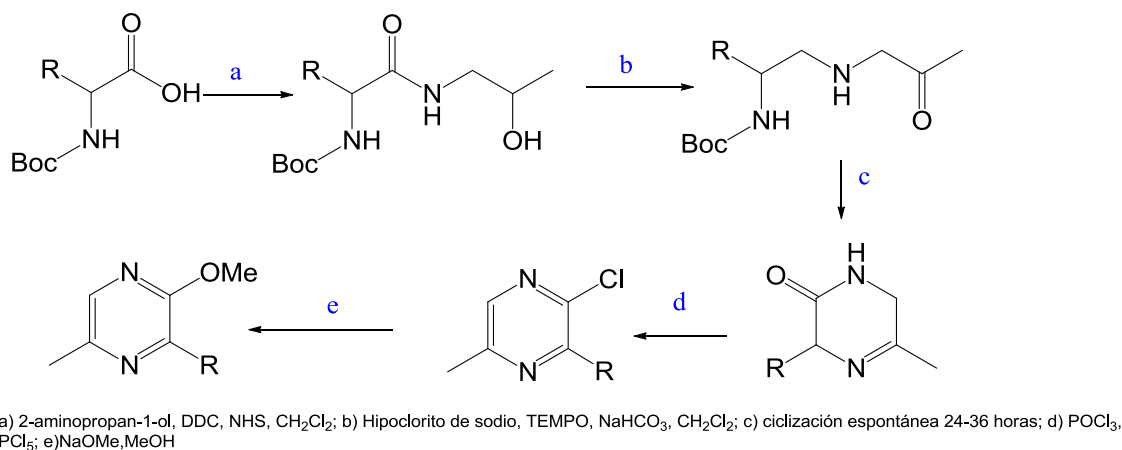
La ruta sintética propuesta por Loannidis ^[19] y colaboradores en el 2009 se ilustra en el **(Esquema 13)**, donde a partir del *p*-toluensulfonato de aminomalonitrilo con glicoxal, conduce a una *N*-óxido pirazina. La consiguiente desoxigenación y cloración de *N*-óxido con POCl₃ seguido de una reacción tipo Sandmeyer que genera a la pirazina. De un modo similar, se puede sintetizar una pirazina por medio del acoplamiento de *p*-toluensulfonato de aminomalonitrilo con la 1-oxima 1,2-propanodiona siguiendo la misma metodología descrita.



a) Glioxal (30% m/m en agua), oxima propan-2-ona; b) POCl₃, 80°C; c) *t*-BuONO, CuBr₂, 65° C; d) 1-oxima 1,2-propanodiona, *i*-PrOH, T.A.

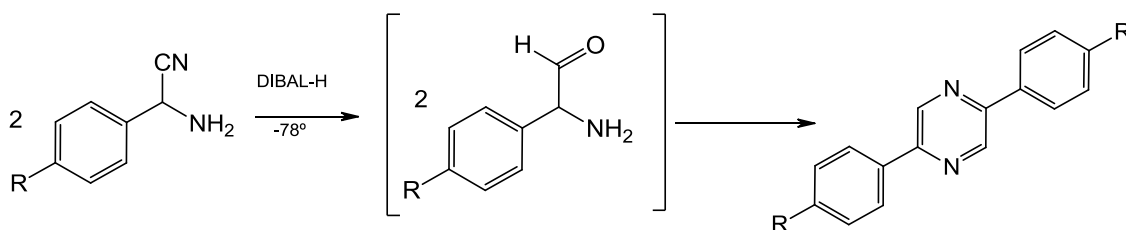
Esquema 13. Síntesis de una pirazina tetrasustituida asimétrica.

Una ruta sintética original para derivados de pirazinas asimétricas sustituidas fue descrita por Candelon ^[20] y su grupo de investigadores en el año 2010, donde el primer paso de la síntesis es la condensación de 1,2-aminoalcoholes con aminoácidos alifáticos protegidos con *N*-BOC, seguido de la formación de dihidropirazinas; éstas últimas son aromatzadas a través de la cloración con oxiclورو y pentaclورو de fósforo. Por medio de una SNA se introduce un grupo metoxi con metóxido de sodio **(Esquema 14)**.



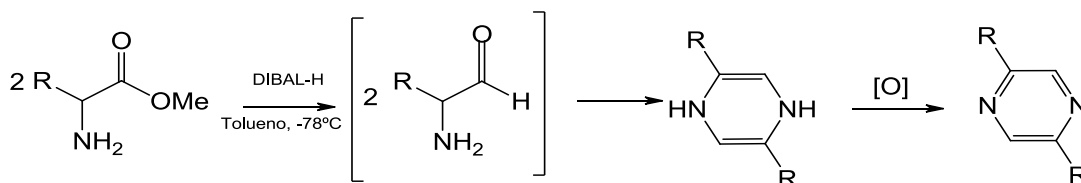
Esquema 14. Síntesis de una pirazina trisustituida a partir de aminoácidos protegidos.

Uno de los métodos destacados para la síntesis de pirazinas disustituidas es a partir de α -aminonitrilos ^[2] (**Esquema 15**).



Esquema 15. Síntesis de pirazinas a partir de α -aminonitrilos.

Otro método de síntesis descrito es a partir de una reducción con DIBAL-H de un aminoácido natural ^[21] (**Esquema 16**).



Esquema 16. Obtención de pirazinas partiendo de aminoácidos naturales.

1.1.2 APLICACIONES DE LAS PIRAZINAS.

Las pirazinas juegan un papel muy importante en la vida cotidiana a pesar de encontrarse a bajas concentraciones.

Una de las funciones importantes de las pirazinas, es poseer el olor y sabor de los alimentos y algunos vinos como el Cabernet Sauvignon, el Merlot y Carmenere; también, forman parte de la estructura molecular de las feromonas de algunas especies de insectos. ^[22]

De forma natural, existe un gran número de alquil y vinil pirazinas que influyen en el olor de alimentos como en el café, en compuestos volátiles expedidos por el queso Gouda, en carne de res, en papas fritas, cacahuates tostados, té verde y tamarindo. Otro tipo de pirazinas se encuentran en el tabaco ^[23].

Las metilpirazinas se encuentran naturalmente en el jarabe de arce; además, el sabor se debe a una combinación de metil, dimetil y trimetil pirazinas. De hecho, la trimetilpirazina se utiliza en la fabricación de jarabes con sabores artificiales que sustituyen al jarabe de arce. Las pirazinas se producen en los quesos durante el tratamiento térmico, siendo la trimetilpirazina el componente principal. La dimetilpirazina es utilizada por los chinos en la preparación de alimentos, ya que presenta un sabor característico que recuerda al maní frito, chocolate, mantequilla o patata frita. La metilpirazina también se utiliza como aditivo alimentario, debido a su aroma y el olor que recuerda al de la corteza de pan, nueces o palomitas de maíz ^[24].

Se ha encontrado que las pirazinas son subproductos sintetizados por ciertos microorganismos por ejemplo: *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus sojae*, *Penicillium camemberti*. **(Figura 1)**. Estos microorganismos se han encontrado en la soya ^[25].

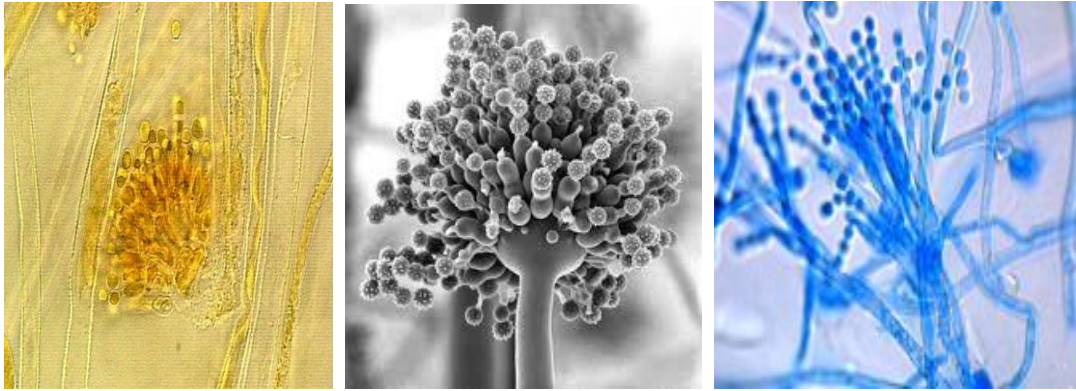


Figura 1. Aspergillus oryzae. Aspergillus sojae. Penicillium camemberti.

En la naturaleza, las pirazinas son producidas enzimáticamente a partir de los aminoácidos por medio de la reacción de Maillard (también conocida como glucosilación), la cual consiste en la condensación de un grupo amino libre proveniente de los aminoácidos o proteínas, con ciertos azúcares (generalmente azúcares reductores). Esta reacción ocurre de manera espontánea durante el calentamiento o proceso de cocción de los alimentos y ha provocado, en algunos casos, una coloración marrón o rojiza en la carne asada o pan cocido al horno. Los factores que influyen en la formación de pirazinas mediante esta síntesis son: la temperatura, el tiempo de reacción, el pH, la humedad, el tipo de aminoácido y el tipo de azúcar o carbonilo reductor.

Desde el punto de vista sintético, las pirazinas son importantes intermediarios para producir aromatizantes de fragancias, productos farmacéuticos, químicos y agrícolas [26].

En aspectos fisiológicos, se ha encontrado que las pirazinas sirven en el tratamiento para la tuberculosis, en este caso la pirazinamida (I) (Figura 2).

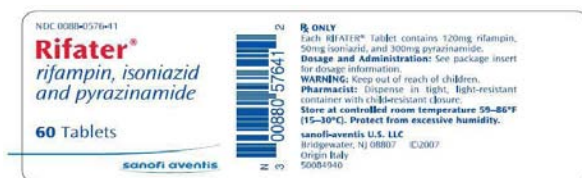
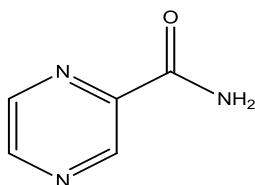


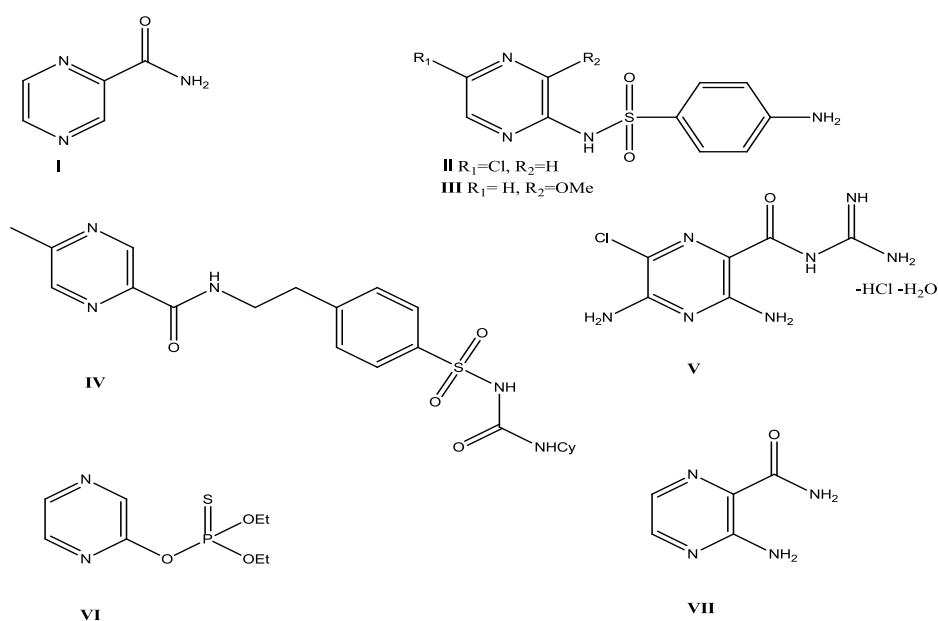
Figura 2. Pirazinamida (I)

Medicamentos como “Sulfaclozinc” (II) y “Sulfaleno” (III), son derivados de la Sulfanilamida, y estos son usados como antibacteriales. Otro tipo de medicamentos, como la “Glipicida” (IV), son utilizados en tratamiento para la diabetes. La “Amilorida” (V), es un medicamento utilizado como diurético, ya que funciona como un “ahorrador de potasio” [27].

Las pirazinas también tienen efecto antibiótico e insecticida, entre ellas se encuentra la “Tionazina” (VI) [10]. Algunas pirazinas como la S-amidino-3-aminopirazinacarboxamidas (VII), tienen importantes propiedades diuréticas [28] (Esquema 17).

Actualmente, se han encontrado pirazinas disustituidas que sirven como inhibidores de sarcomas como el Viral Oncogene Homologue B1 (BRAF) [29], este tipo de pirazinas, son agentes potenciales útiles en contra del cáncer.

Se ha investigado la posibilidad de utilizar estos compuestos como colorantes, en cristales líquidos envueltos en metalomacrociclos o en sus formas poliméricas, en sistemas ópticos, eléctricos o dentro de complejos organometálicos [10]; por lo que, la síntesis de estos heterociclos es necesaria.



Esquema 17. Estructuras de diferentes pirazinas en medicamentos.

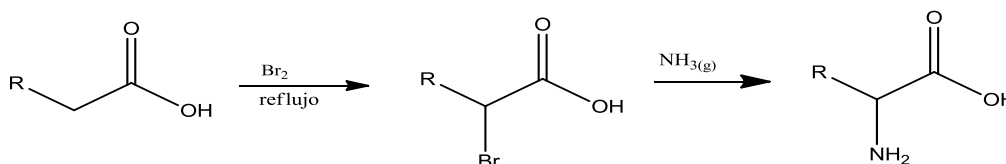
1.2 α -AMINOÁCIDOS.

Los α -aminoácidos están definidos como compuestos orgánicos que tienen un grupo amino y un grupo carboxilo unidos por un átomo de carbono en posición alfa. Este carbono posee además como sustituyentes, un átomo de hidrógeno y una cadena lateral de estructura variable. En la naturaleza sólo se encuentran 20 de éstas cadenas laterales diferentes que forman parte de las proteínas genéticamente codificadas ^[30].

Los aminoácidos pueden sufrir, en su mayoría, las reacciones asociadas con sus grupos funcionales; por ejemplo, la adición nucleófila, la formación del enlace amida, la formación de imina para el grupo amina, la esterificación, la formación del enlace amida y descarboxilación para el grupo de ácido carboxílico ^[31].

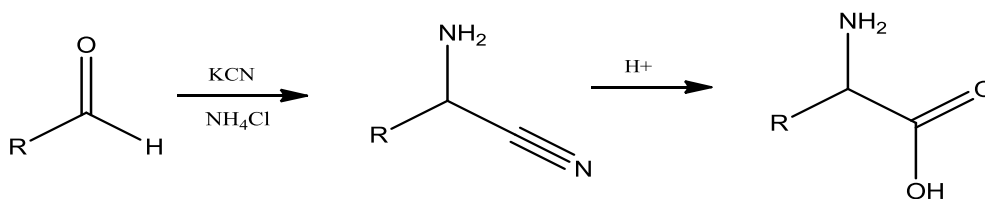
1.2.1 Síntesis de aminoácidos

Hay diversas síntesis de aminoácidos. Uno de los primeros métodos consiste en la bromación en el carbono α de un ácido carboxílico. Hay una sustitución nucleofílica con amoníaco para convertir al bromuro de alquilo en un aminoácido ^[32] (**Esquema 18**).



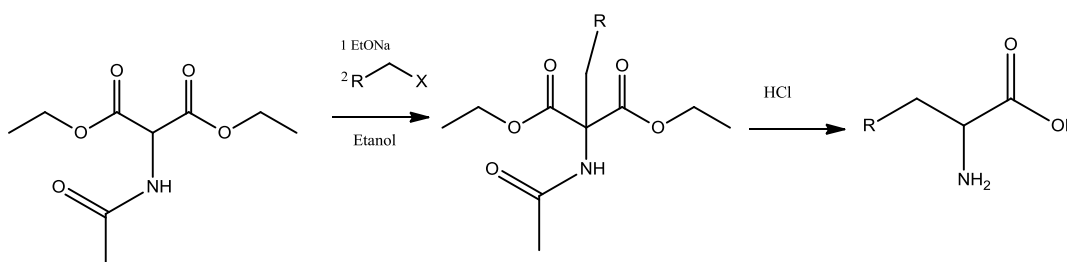
Esquema 18. Formación de un ácido carboxílico.

Otro método, es la síntesis de aminoácidos de Strecker, el cual implica el tratamiento de un aldehído con cianuro de potasio y cloruro de amonio; esta reacción produce un α -aminonitrilo como intermediario. La hidrólisis del α -aminonitrilo en medio ácido produce entonces un α -aminoácido ^[33]. El uso de amoníaco o sales de amonio en esta reacción, da como resultado aminoácidos no sustituidos, mientras que la sustitución de aminas primarias y secundarias, producirá aminoácidos sustituidos ^[34]. Del mismo modo, el uso de cetonas, en lugar de aldehídos produce α -aminoácidos disustituidos ^[35] (**Esquema 19**).



Esquema 19. Formación de aminoácidos por Síntesis de Strecker.

Durante los últimos años, ha habido un rápido desarrollo en la preparación de aminoácidos por diversas modificaciones del método Sorensen. Este consiste en la alquilación de un éster malónico, el cual al hidrolizarse, genera el aminoácido correspondiente (**Esquema 20**).



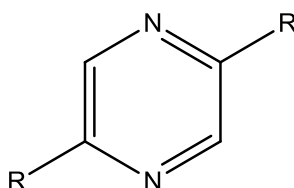
Esquema 20. Obtención de un aminoácido por el método de Sorensen.

Los aminoácidos sintéticos tienen aplicaciones importantes en diversos campos; por ejemplo: en medicina, tecnología, industria alimenticia, química, entre otros. Algunos aminoácidos sintéticos como la metionina, la treonina, la colina y la lisina son universalmente reconocidos como los aminoácidos más utilizados en las dietas de engorde a base de maíz y harina de soya [36, 37]

2. OBJETIVOS

GENERAL

- Obtener pirazinas disustituidas en las posiciones 2,5 a partir de la reducción de α -aminoésteres sintetizados por medio de α -aminoácidos sintéticos.



PARTICULARES

- Sintetizar bromuro de n-butilo, bromuro de n-octilo y 1(bromometil)-4-clorobenceno) a partir de alcoholes para obtener α -aminoácidos sintéticos.
- Obtener el ácido α -aminopentanoíco, ácido α -aminonanoíco y la 4-cloro fenilalanina por el método de Sorensen.
- Obtener el ácido aminofenil acético a partir de la síntesis de Strecker.
- Obtener metilésteres de cada α -aminoácido sintético obtenido.
- Sintetizar pirazinas 2,5-disustituidas a partir de la reducción los α -aminoésteres obtenidos.
- Caracterizar los compuestos intermediarios y productos finales mediante espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

3. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Para la determinación de los espectros de IR, se utilizó un espectrofotómetro de FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer, análisis por reflectancia ATR.

Los espectros de RMN ^1H ^{13}C se identificaron en un espectrómetro de RMN de 300 MHz marca Varian modelo Unity Inova. Se utilizó como disolvente cloroformo deuterado en la mayoría de los análisis. En algunos espectros se utilizó agua deuterada como disolvente para el intercambio de protones ácidos. Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns calibrado $y = 4.9636x + 130.7$.

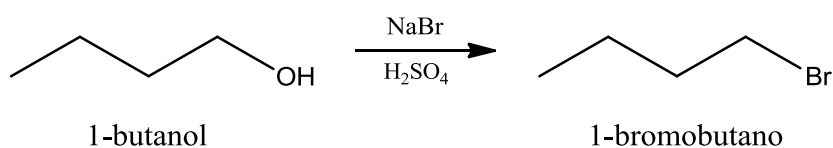
Las purificaciones de ccp y purificaciones en columna se realizaron con silica gel Merck (60). La mezcla de eluyentes se especifica en cada reacción.

Los disolventes utilizados fueron destilados y secados.

Los reactivos usados se adquirieron de Aldrich con las siguientes fichas técnicas:

- Acetamidomalonato de dietilo, 98%, LOTE: 04802MH
- DL- α -Amin-2-tiofenoacético, 97%, LOTE 16422BEV
- Boc-Cha-OMe, 98% LOTE 07027EGV

3.1. Preparación del 1-Bromobutano.

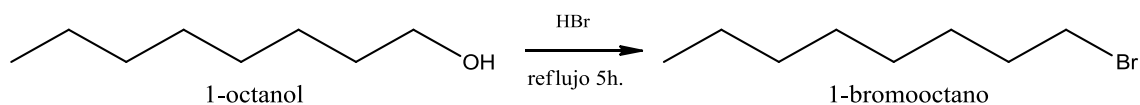


En un matraz de bola de 250 mL se disolvieron 22.52 g (0.22mol) de bromuro de sodio en la mínima cantidad de agua; se adicionaron 20 mL de n-butanol y se dejó el sistema agitando vigorosamente por 5 minutos. Mediante un embudo de adición, se fueron agregando 20 mL de ácido sulfúrico concentrado gota a gota. Esta disolución se dejó a reflujo por 40 minutos hasta observar la aparición de dos fases. Posteriormente, se montó un sistema de destilación simple en el cual se colectó la fracción superior correspondiente a la fase orgánica.

Al líquido obtenido, se le realizaron 3 lavados con agua y se destiló nuevamente colectando solo la fracción que tenía un punto de ebullición entre 80-90°C.

El producto final es un líquido incoloro y se caracterizó mediante espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C e IR.

3.2. Síntesis del 1-Bromooctano.



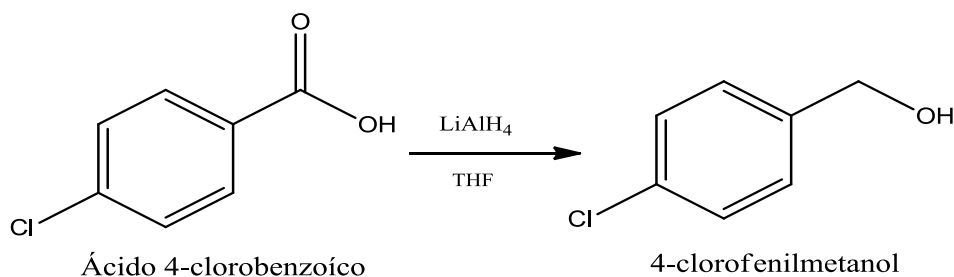
En un matraz bola de 100 mL se colocaron 16 mL (0.101 mol) de n-octanol y 12 mL (0.220 mol) de ácido bromhídrico; el sistema se dejó a reflujo y con agitación por 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colocó en un embudo de separación adicionando una disolución al 10 % de HCl y ciclohexano. Se separó la fase orgánica. Se evaporó el disolvente a presión reducida hasta un volumen aproximado de 10 mL, los cuales se lavaron con una disolución al 10% de ácido sulfúrico y posteriormente con una disolución al 10% de bicarbonato de sodio para neutralizar el sistema. Se separó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se evaporó a sequedad.

Se caracterizó el producto por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C e IR.

3.3. Síntesis del 4(clorofenil) metanol.

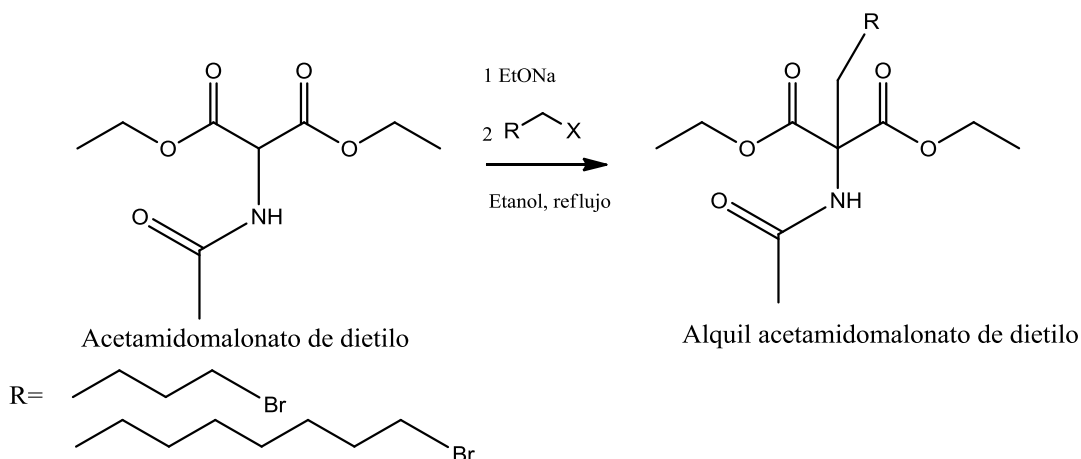
La síntesis de este compuesto se realizó utilizando dos agentes reductores: LiAlH_4 (A) y NaBH_4 (B)

A)



En un matraz bola de 250 mL se adicionaron 3.045 g (0.021 mol) del ácido carboxílico, y se disolvieron en 40 mL de THF anhidro; se colocó un baño de hielo-agua y lentamente se fueron adicionando 4.85g (0.127 mol) de hidruro doble de litio aluminio. Se colocó una trampa de humedad y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Transcurrido el tiempo, se adicionaron 5 mL de agua, posteriormente 5 mL de NaOH al 15% y finalmente 15 mL de agua. El precipitado formado (sales de aluminio) se filtró al vacío lavándolo con THF. El producto quedó disuelto en las aguas madre de THF, las cuales se evaporaron al vacío.

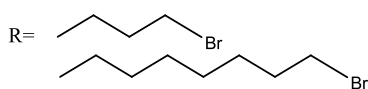
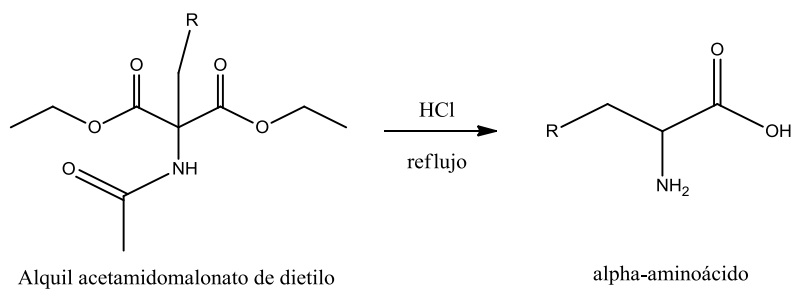
B)



Esta reacción se llevó a cabo inicialmente con la formación del etóxido de sodio empleando sodio metálico y etanol absoluto bajo un sistema de atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se fue adicionando gota a gota el acetamidomalonato de dietilo previamente disuelto en etanol absoluto, este sistema se dejó en reflujo por 4 horas. El sistema de elución utilizado fue hexano/acetato de etilo (60:40).

Como siguiente paso, se adicionó el bromuro de alquilo y el sistema se dejó en reflujo por 8 horas. Al término de la reacción se evaporó el etanol a presión reducida y al producto sólido color café se le adicionaron gotas de ácido acético concentrado hasta tener un pH=2. Se realizaron extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida.

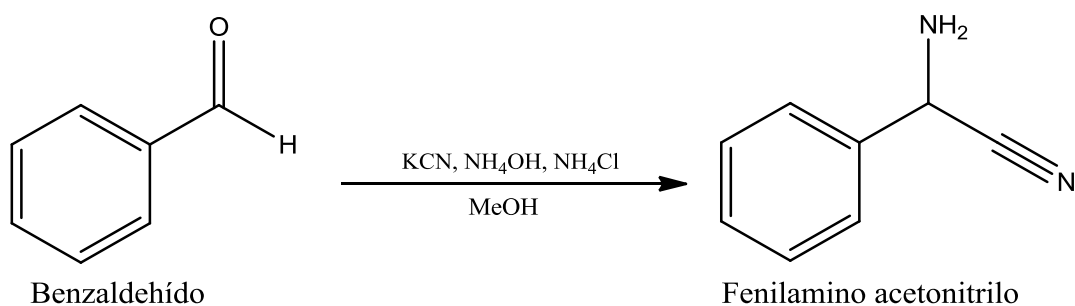
3.6. Hidrólisis del diéster.



Para llevar a cabo la hidrólisis del diéster y la descarboxilación correspondiente se adicionaron 100mL de ácido clorhídrico concentrado; el sistema se dejó en reflujo por 9 horas en agitación constante. Se realizaron extracciones acetato de etilo, la solución se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un producto color café oscuro en forma líquida viscosa.

Se caracterizó el producto por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C e IR.

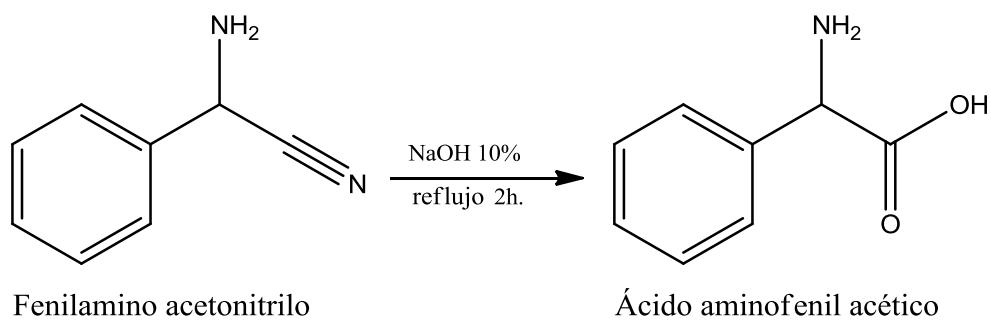
3.7. Síntesis del Fenilamino acetonitrilo ^[39]



En un matraz de 250 mL se disolvieron 10 g de cloruro de amonio en 115 mL de hidróxido de amonio. En un embudo de adición se disolvieron 9.6 mL de benzaldehído en 50 mL de metanol. Se agregaron 7.7 g de cianuro de potasio en el matraz de 250 mL y comenzó a adicionarse lentamente (una gota cada 10 segundos). Al término de la adición, se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se evaporó el metanol y se filtró el producto lavando con agua.

El resto de las aguas madre se extrajeron con éter etílico y se secó el disolvente a presión reducida.

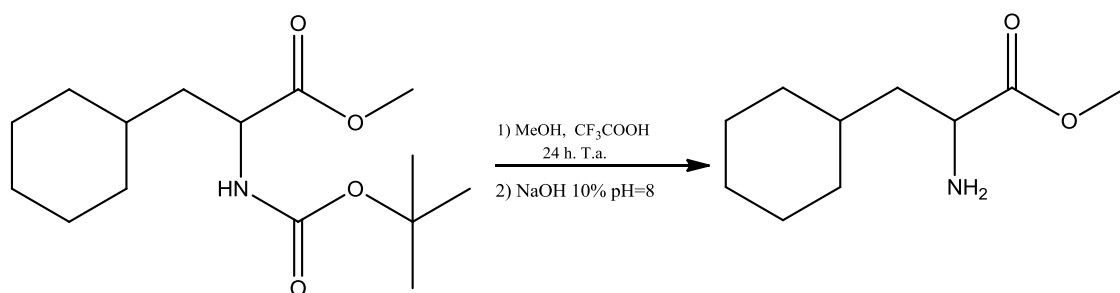
3.8. Hidrólisis del fenilamino acetonitrilo.



Se colocó 1 g (7.56 mmol) del aminonitrilo y se adicionaron 10 mL de una disolución de sosa al 10%, se agregaron cuerpos de ebullición y se dejó en reflujo por 1 hora.

Se vertió la reacción en un vaso de precipitados el cual se enfrió en hielo y se le adicionó HCl al 10% hasta tener un pH=1, el sólido se filtró al vacío. Se purificó el producto por recristalización de agua.

3.9. Desprotección del grupo Boc del éster Boc-3-ciclohexil-L-alanina de metilo.

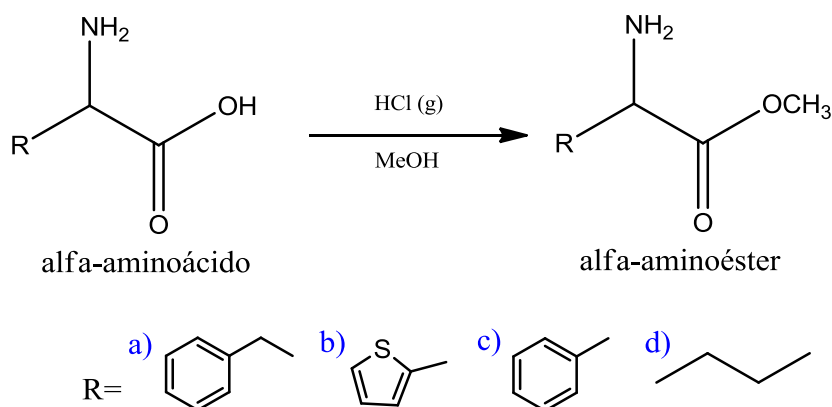


Boc del éster Boc-3-ciclohexil-L-alanina de metilo.

3-ciclohexilalaninato de metilo

En un matraz bola de 100 mL, se agregaron 1.012 g del éster Boc-3-ciclohexil-L-alanina de metilo y se disolvieron en 20 mL de metanol posteriormente en un baño de hielo se agregaron 20 mL de una disolución al 40% de ácido trifluoroacético y se dejó en agitación por 24 horas. Se evaporó el metanol, se adicionó una disolución de NaOH al 10% hasta pH= 8. Por último, el producto se extrajo con acetato de etilo se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente obteniendo un producto sólido de color amarillo claro.

3.10. Esterificación del alfa-aminoácido.



Todas las esterificaciones de los α -aminoácidos se realizaron por la siguiente metodología: se colocó en el matraz de reacción el α -aminoácido en la cantidad de metanol correspondiente (**Tabla 1**); a éste sistema se le burbujeó HCl (g). Se dejó en agitación hasta observar el término de la reacción mediante cromatografía en capa fina, con una mezcla de elución Hexano/ Acetato de Etilo (60:40).

Una vez finalizada la reacción, se procedió a evaporar el metanol casi a sequedad, al residuo se le agregó agua y se neutralizó con hidróxido de sodio al 10%. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua saturada de cloruro de sodio, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida.

Se caracterizaron los productos por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C e IR.

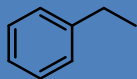
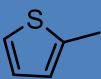


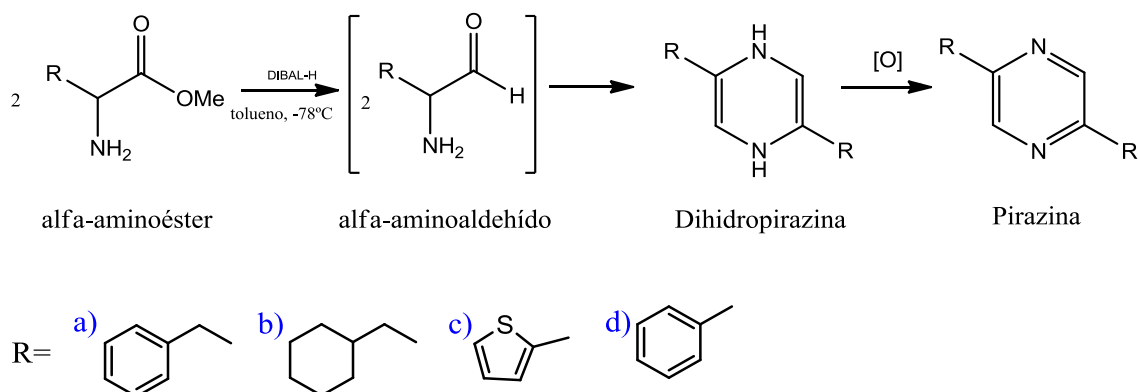
R				
Masa inicial (g)	1.0280	0.9503	0.2858	0.1805
Moles iniciales (mmol)	6.22	6.05	1.89	1.37
Metanol (mL)	15	15	10	10
Masa de producto puro (g)	1.0514	1.2187	0.3784	0.1698
Rendimiento (%)	97	97	99	85
Características del producto	Sólido color blanco.	Líquido viscoso color amarillo.	Líquido viscoso color amarillo.	Sólido color café.

Tabla 1. Condiciones iniciales y finales de reacción de esterificación.

3.11. Síntesis general de la pirazina. [21]



Se colocó el aminoéster en las cantidades respectivas a la **Tabla 2** y el sistema se dejó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se disolvieron en 10 mL de tolueno anhidro. Posteriormente se colocó el sistema en un baño de hielo seco-acetona para tener una temperatura aproximada de -78°C y se agregó lentamente el DIBAL-H (1.5 eq.) y la reacción se dejó en agitación por 2 horas. Transcurrido el tiempo, se adicionó una mezcla acetato de etilo/ H_2O (9:1) y se dejó en agitación 1 hora. Posteriormente, el precipitado obtenido, se filtró al vacío utilizando una cama de celita y se lavó con una solución saturada de NaCl. Se extrajo con acetato de etilo y se evaporó al vacío.

Se caracterizaron los productos por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C e IR.

R	<chem>CC1=CC=CC=C1</chem>	<chem>CC1CCCCC1</chem>	<chem>Cc1ccsc1</chem>	<chem>CC1=CC=CC=C1</chem>
Masa inicial (g)	1.6005	0.3174	0.4648	0.3784
Moles iniciales (mmol)	9.18	1.85	2.71	2.29
Masa de producto puro (g)	0.5448	0.1050	0.0949	0.1519
Rendimiento (%)	49	45	30	57

Tabla 2. Condiciones iniciales y finales de reacción de la síntesis de pirazinas.

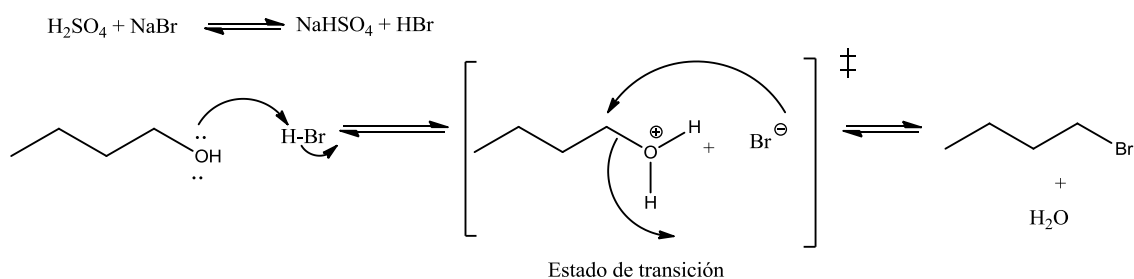
4. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

4.1 Obtención de bromuro de n-butilo

Se logró obtener un producto líquido incoloro con un rendimiento de 89%, el cual tiene un punto de ebullición de 89-90 °C.

Dado que la reacción es reversible, es importante mantener el producto en atmósfera inerte para que no tenga contacto con el agua y así generar el alcohol.

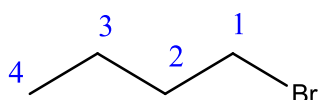
El mecanismo de reacción para esta síntesis es por medio de una S_N2 , donde hay colisión de dos moléculas y la reacción es en un solo paso o también llamada reacción concertada. Ésta, se lleva a cabo inicialmente con la protonación del alcohol en medio ácido, formando un estado de transición en el que el enlace del alcohol protonado se rompe parcialmente y el enlace del ión bromuro se forma parcialmente dando lugar al haluro de alquilo correspondiente (**Esquema 21**).



Esquema 21. Mecanismo de reacción del bromuro de n-butilo.

En el espectro de IR se muestran bandas intensas y finas en 2958 cm^{-1} y 2873 cm^{-1} correspondientes al estiramiento simétrico de CH_3 y CH_2 respectivamente; en 1465 cm^{-1} , hay una banda media y fina correspondiente al estiramiento asimétrico de metilos y metilenos; en 1381 cm^{-1} , se observa la banda de torsión simétrica de los hidrógenos del CH_3 ; la señal correspondiente a la unión $C-Br$ se observa en menos 700 cm^{-1} . Ya no aparece la señal característica del alcohol y las bandas son menos anchas ya que no hay interacción de puentes de hidrógeno.

Al caracterizarlo por RMN ^1H (CDCl_3) se obtuvieron las siguientes señales: triplete en 3.63 ppm que integra para 2H correspondientes a los protones de la posición 1 con $J = 6.6$ Hz; multilplete en 1.46 ppm que integra para 4H correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 2 y 3; triplete en 0.934 ppm que integra para 3H correspondientes a los protones de la posición 4 con $J=7.5$ Hz. En este espectro se observa claramente la desaparición del alcohol, además de que las señales son desplazadas a un campo bajo por la presencia del bromo



En el espectro de RMN ^{13}C se observa en 34.65 ppm la señal que corresponde al carbono de la posición 1; en 33.26 ppm la señal que corresponde al carbono de la posición 2; en 21.16 ppm la señal que corresponde al carbono de la posición 3; en 12.97 ppm la señal que corresponde al metilo.

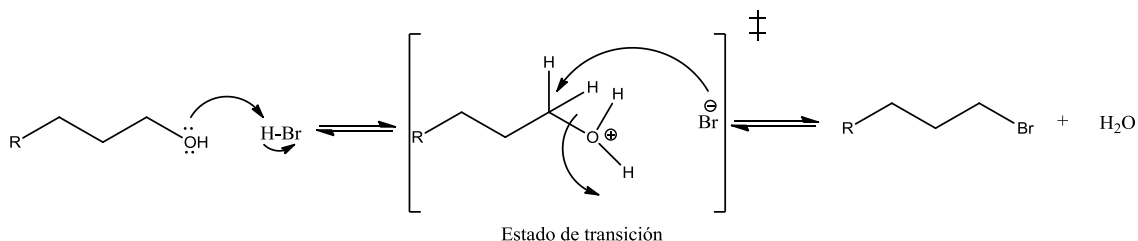
4.2 Obtención del 1-Bromooctano.

Se obtuvo un líquido color amarillo paja con un rendimiento del 76% con un punto de ebullición de 101-103 °C

La obtención de este compuesto se llevó a cabo por el mismo principio que la reacción anterior, es decir, por una $\text{S}_{\text{N}}2$. El par libre del oxígeno del alcohol toma el protón del ácido bromhídrico dejando al ión bromuro libre, el cual ataca al carbono 1 que tiene una carga parcial positiva, dejando como buen grupo saliente al agua (**Esquema 22**).

Se realizó también la síntesis utilizando bromuro de sodio; sin embargo, para este caso la reacción no fue tan efectiva, ya que se obtuvo un rendimiento del 50% y el otro 50% (deducido del espectro de RMN- ^1H) quedó como 1-octanol, esto es debido a que el n-octanol no es tan miscible con el agua, por lo que sólo reacciona la parte que está en la interfase con el bromuro de sodio. Para comprobarlo, en un tubo de ensayo se agregó una gota de n-octanol con 2

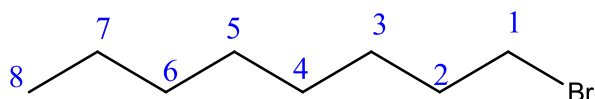
gotas de H_2SO_4 observando que eran miscibles. Posteriormente, se agregó un poco de bromuro de sodio observando que la reacción fue exotérmica y hubo un cambio de color de incoloro a amarillo además de un desprendimiento de gas. La reacción se intentó utilizando sólo ácido bromhídrico al 47% obteniendo mejores resultados.



Esquema 22. Mecanismo de reacción del bromuro de n-octilo.

En el espectro de IR se muestran bandas intensas y finas en 2958 cm^{-1} y 2873 cm^{-1} correspondientes al estiramiento simétrico del metilo y metilenos respectivamente; desapareció la banda correspondiente al OH. En 1465 cm^{-1} , hay una banda de estiramiento asimétrico del metilo y los metilenos, ésta es intensa y fina, en 1381 cm^{-1} , se observa la señal de torsión simétrica de los hidrógenos del CH_3 ; en 722 cm^{-1} , hay una señal media y fina correspondiente a la unión de más de cuatro metilenos. La señal correspondiente a la unión C-Br se observa en menos 700 cm^{-1} .

En el espectro de RMN, ^1H (CDCl_3) se observan las siguientes señales: triplete que integra para 2H en 3.41 ppm con $J=6.9\text{ Hz}$ correspondientes a los hidrógenos de la posición 1; quintuplete que integra para 2H en 1.85 ppm con $J=6.9\text{ Hz}$ que corresponden a los hidrógenos de la posición 2; multiplete que integra para 10H que corresponden a los hidrógenos de la posición 3-7 con $J=7.2\text{ Hz}$; triplete que integra para 3H en 0.88 ppm que corresponden a los hidrógenos de la posición 8 con $J=6.8\text{ Hz}$. Como en el caso anterior, también se observa el cambio de desplazamiento químico en las señales correspondientes al compuesto bromado debido a que desprotege menos a la molécula comparado con el OH.



En el espectro de RMN ^{13}C se observan las siguientes señales: en 33.89 ppm para el carbono de la posición 1; en 33.15 ppm para el carbono 2; en 31.94 ppm para el carbono 3, en 28.84 ppm para el carbono 4; en 28.56 ppm para el carbono 5, en 28.38 ppm para el carbono 6; en 22.72 ppm para el carbono 7 y en 14.1 ppm para el carbono 8

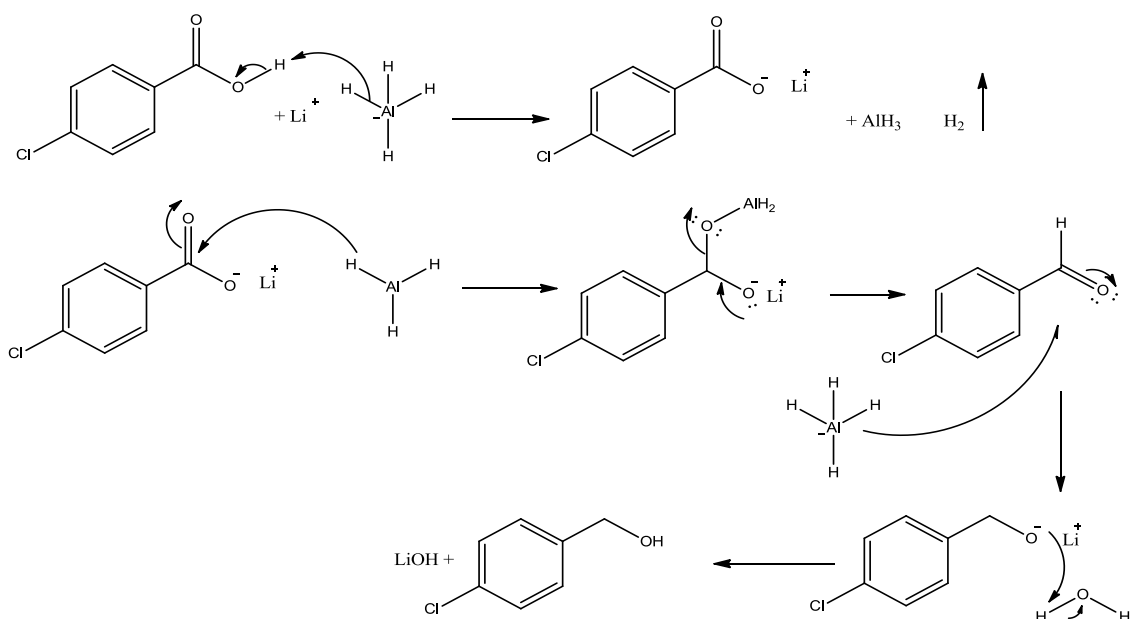
4.3 Síntesis del (4-clorofenil) metanol.

Esta reacción se llevó a cabo inicialmente al reducir el ácido carboxílico con LiAlH_4 en THF; sin embargo, el rendimiento de la reacción fue muy bajo ya que no se logró reducir totalmente la materia prima. Se esterificó el ácido carboxílico para generar el metil 4-clorobenzoato y reducirlo con LiAlH_4 dando mejores resultados, pues se obtuvo un rendimiento del 66%. Sin embargo, en la literatura se encontró un método más eficiente utilizando el éster disuelto en THF y adicionando borohidruro de sodio y metanol dando un rendimiento del 97%.

Este método dio un mejor resultado debido a que el THF coordina con el boro de la base, dándole estabilidad al compuesto para que se pueda llevar a cabo el ataque nucleofílico por parte del hidruro. La función del metanol es ser el disolvente del borohidruro de sodio y donador de protón.

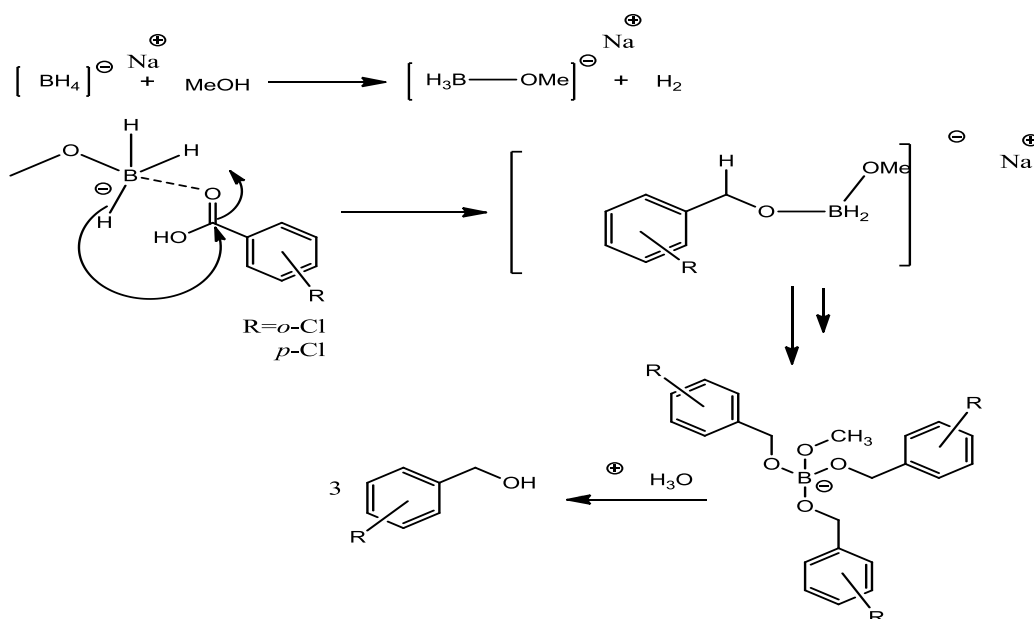
Se utilizaron este tipo de agentes reductores ya que los átomos de hidrógeno tienen cargas parciales negativas y están unidos covalentemente a los átomos de boro y de aluminio, lo que hace que sean mejores nucleófilos y tengan una menor basicidad comparados con los hidruros simples como el NaH .

Para la primera reacción, se desprotona el OH del ácido carboxílico, quedando la sal de litio y desprendiendo hidrógeno. Posteriormente ocurre una adición del AlH_3 al grupo carbonilo del carboxilato de litio. Hay una eliminación que da lugar a un aldehído que se reduce rápidamente al alcóxido de litio. Por último, se añade agua protonando al alcóxido y generando el alcohol primario (**Esquema 23**).



Esquema 23. Mecanismo de reacción de la reducción del ácido p-clorobenzóico con LiAlH_4 .

La segunda reacción se llevó a cabo por una reducción con NaBH_4 en metanol. Éste último funcionó como disolvente y al mismo tiempo ayudó a aumentar la reactividad del complejo B-O para liberar los iones hidruro, los cuales atacan al carbono del carbonilo para que polarice la doble ligadura al oxígeno. Por medio de una hidrólisis, se rompen los enlaces de B-O para formar tres moléculas del alcohol correspondiente **(Esquema 24)**.

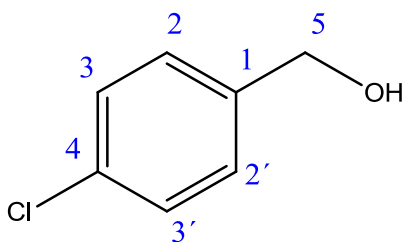


Esquema 24. Mecanismo de reacción de la reducción del ácido p-clorobenzóico con NaBH_4 .

Ambo productos fueron sólidos blancos con un punto de fusión de 68-70 °C.

En el espectro de IR se observan las siguientes señales: en 3333 cm^{-1} está una banda aguda e intensa que indica la vibración entre O-H de un alcohol libre; en 3249 cm^{-1} esta una banda intensa y ancha de la vibración del O-H asociado; en 3048 cm^{-1} hay una banda débil y fina correspondiente a la interacción arC-H; en 2922 cm^{-1} con intensidad media y fina se encuentra la interacción C-H del CH_2 y la banda secundaria se encuentra en 1471 cm^{-1} indicando el estiramiento asimétrico C-H; en 1490 cm^{-1} está la banda que corresponde a la interacción arC-C; en 1010 cm^{-1} está la banda que indica el estiramiento C-OH de un alcohol primario; en 830-813 cm^{-1} están las bandas de flexión C-H fuera del plano que indican la 1,4-disustitución; en 797 cm^{-1} está la banda intensa y fina que corresponde a la interacción C-Cl y en 650 cm^{-1} está la banda de torsión entre O-H. Se observa principalmente que ya no se encuentra la banda del carbonilo en $\approx 1750 \text{ cm}^{-1}$.

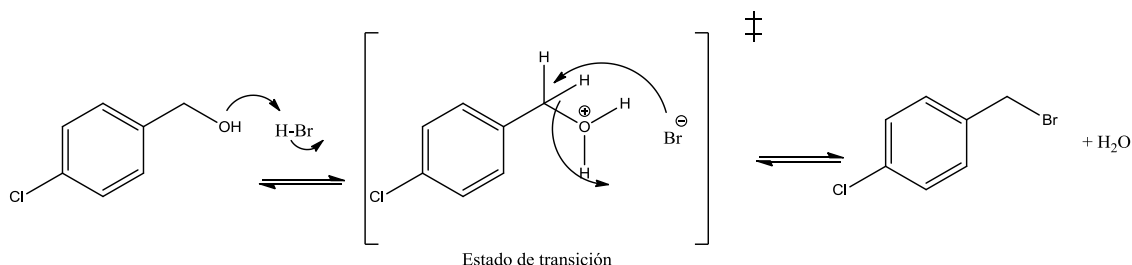
En el espectro de RMN- ^1H (CDCl_3) se identificaron las siguientes señales: doblete en 7.26 ppm con $J=7.8 \text{ Hz}$ que integra para 2H correspondiente a los hidrógenos de la posición 3, 3'; doblete en 7.17 ppm con $J=7.8 \text{ Hz}$ que integra para 2H correspondientes a los hidrógenos de la posición 2, 2' (sistema AA'BB'); singulete en 4.50 ppm que integra para 2H correspondiente a los hidrógenos del carbono 5 y singulete en 3.36 ppm correspondiente al hidrógeno del OH. Al hacer el espectro con D_2O , se observa que desaparece el singulete del OH.



En el espectro de RMN- ^{13}C se observan las siguientes señales: en 139.21 ppm se encuentra el carbono de la posición 1; en 133.31 ppm se encuentra el carbono de la posición 4; en 128.62 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 3,3'; en 128.23 se encuentran los carbonos de las posiciones 2,2' y en 64.2 ppm se encuentra el carbono de la posición 5.

4.4. Obtención del 1 (bromometil)-4-clorobenceno

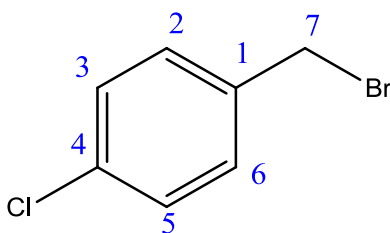
Esta reacción se lleva cabo por una S_N2 en donde el alcohol se protona con el hidrógeno del HBr, el ión bromuro ataca al carbono que tiene una carga parcial positiva y de esta forma generar el producto deseado (**Esquema 25**).



Esquema 25. Mecanismo de reacción para la obtención del 1 (bromometil)-4-clorobenceno.

En el espectro de IR se observan las siguientes señales: en 3088 cm^{-1} hay una señal de baja intensidad que representa la vibración arC-H; en 2862 cm^{-1} se observan una señal baja y ancha que representa el estiramiento simétrico del CH_2 ; en 1910 y 1795 cm^{-1} están los sobretonos que representan la p-sustitución; en 1579 cm^{-1} se encuentra el estiramiento arC-C; en 1454 cm^{-1} hay una banda intensa y fina que representa el estiramiento asimétrico del CH_2 . Claramente se observa que ya no hay presencia de alcohol ya que la bandas son más finas y no está la señal del OH.

En el espectro de RMN- ^1H (CDCl_3) se observa un singlete en 7.27 ppm que integra para 4H que corresponden al anillo aromático. En 4.51 ppm se observa un singlete que integra para 2H correspondientes al CH_2 . No hay señal de alcohol.

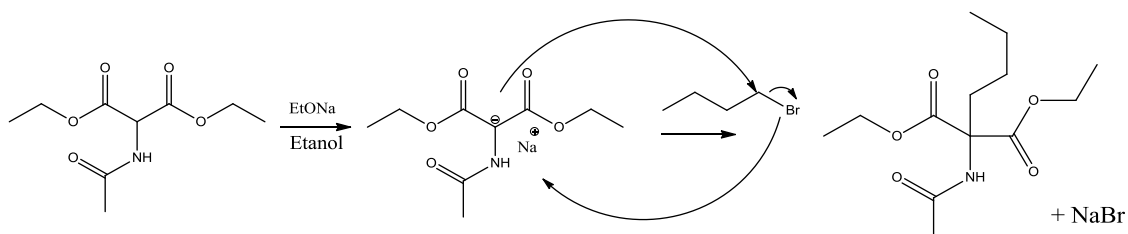


En el espectro de RMN- ^{13}C se observa en 136.7 ppm el carbono de la posición 1; en 134.80 ppm se encuentra el carbono de la posición 4; en 129.92 ppm se

encuentran los carbonos de las posiciones 2 y 6; en 129.38 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 3 y 5 y en 33.22 ppm se encuentra el carbono de la posición 1.

4.5. Alquilación por el método Sorensen.

En este caso la reacción comenzó al tener el acetamidomalonato de dietilo disuelto en etanol y adicionar etóxido de sodio, el ión etoxi toma el hidrógeno más ácido de la molécula generando etanol y un carbanión terciario que ataca al hidrógeno más ácido del bromuro de butilo desplazando al bromo el cual a su vez forma bromuro de sodio (**Esquema 26**).



Esquema 26. Mecanismo de reacción de la alquilación con bromuro de butilo.

Esta reacción presenta un cambio de color de un blanco a un amarillo y se siguió por ccp para saber cuando ya se finalizó la reacción. Los rendimientos obtenidos son del 76%.

El producto se analizó por RMN-¹H observando las siguientes señales: singulete que integra para 1H en 6.04 ppm correspondiente a la amina secundaria; cuadruplete que integra para 4H en 4.24 ppm con J= 6Hz correspondientes a los hidrógenos del CH₂ base de oxígeno; singulete que integra para 3H en 2.07 ppm correspondientes al CH₃ de la cetona; multiplete que integra para 2H en 1.96 ppm con J= 6Hz, multiplete que integra para 4H en 1.68 ppm con J=6Hz, triplete que integra para 6H en 1.24 ppm con J=6Hz y multiplete que integra para 3H en 0.91 ppm con J=6Hz que corresponden a los hidrógenos del CH₃ de la cadena alifática. Con este análisis se logró observar el aumento del grupo alquilo al acetamidomalonato de dietilo.

También se realizó el análisis de RMN- ¹H para la alquilación del bromometil benceno observando las siguientes señales:

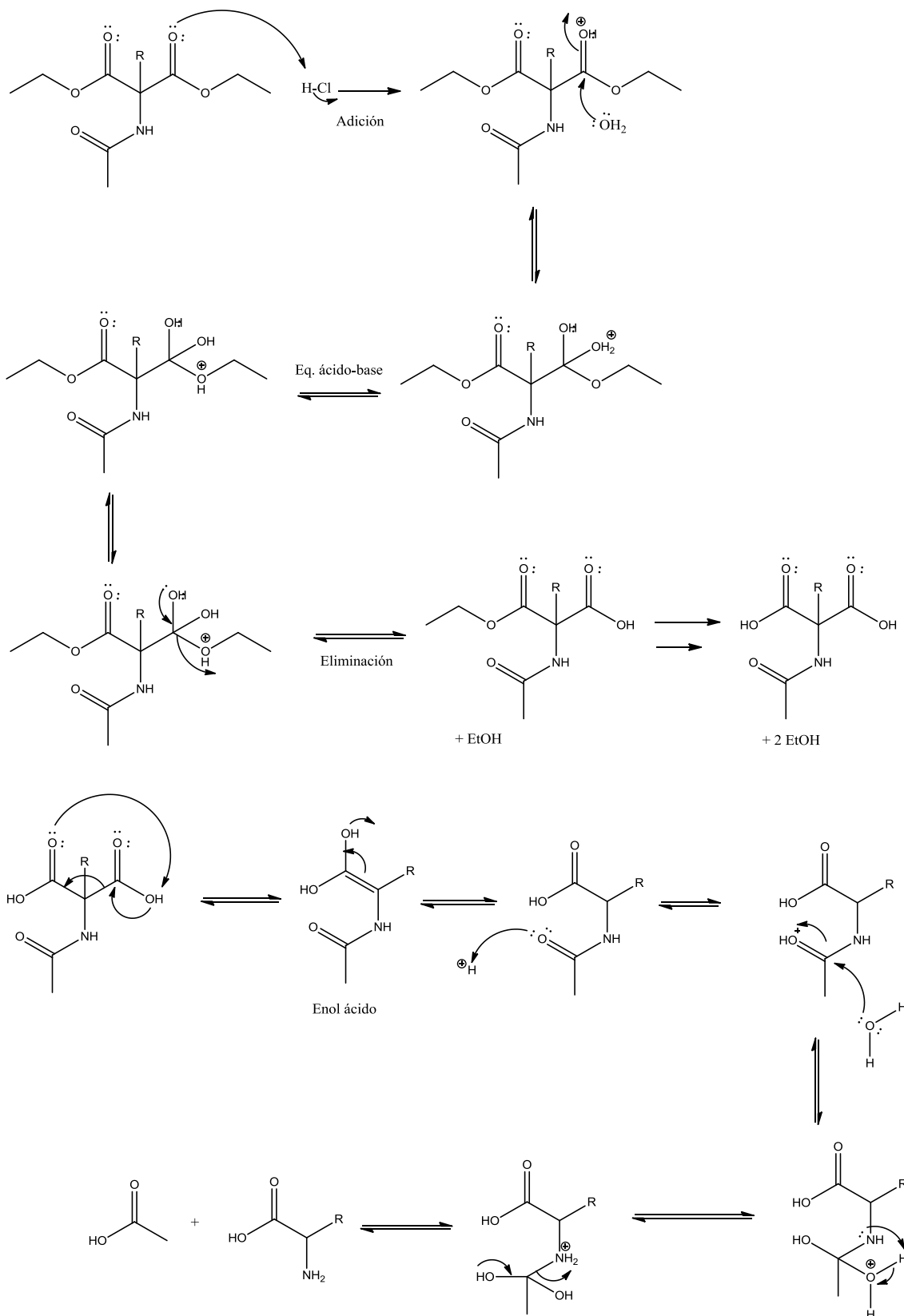
4.6 Hidrólisis del diéster.

Esta reacción se puede llevar a cabo tanto en medio ácido como en medio básico.

El mecanismo de reacción para medio ácido se lleva a cabo inicialmente con la protonación de uno de los ésteres. Posteriormente se lleva a cabo el ataque nucleofílico del agua, para polarizar la doble ligadura al oxígeno con carga positiva. Como siguiente paso hay un equilibrio ácido-base para posteriormente tener la eliminación del etanol. Todo este proceso sucede de la misma manera con el otro éster.

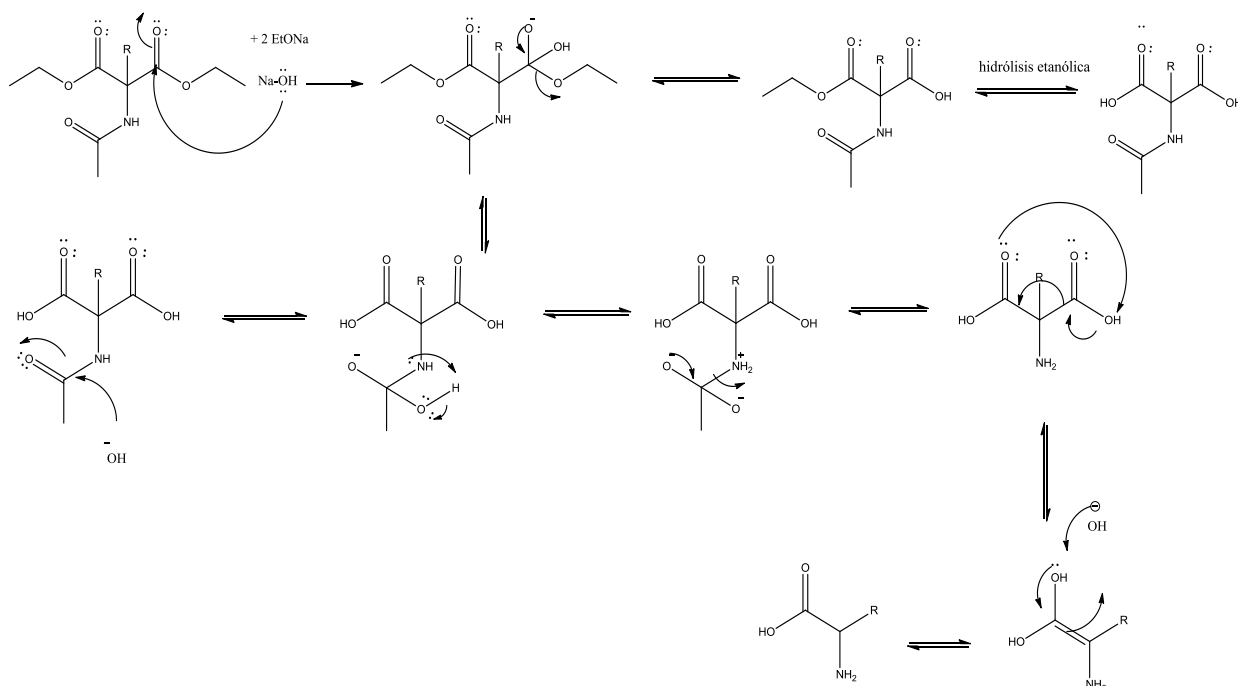
Al estar en calentamiento genera una descarboxilación, la cual sucede cuando hay un segundo grupo carbonilo a dos átomos de distancia del $-\text{COOH}$, es decir, cuando hay ácidos malónicos sustituidos como en este caso, el β -cetoácido pierde CO_2 por calentamiento. El mecanismo de reacción es de forma cíclica y comienza con la formación del enol y posteriormente la eliminación de CO_2 . Este proceso ocurre tanto en medio ácido como en medio básico.

La hidrólisis de la amida se lleva a cabo inicialmente con la protonación del carbonilo seguido de la adición nucleofílica del agua para polarizar la doble ligadura del carbonilo, hay un equilibrio ácido-base obteniéndose al final el aminoácido esperado y ácido acético (**Esquema27**).



Esquema 27. Mecanismo de reacción para obtener el α -aminoácido en medio ácido.

En el caso de la obtención del aminoácido en medio básico ocurre primero el ataque nucleofílico del OH^- que polariza la doble ligadura del grupo carbonilo, posteriormente sigue la eliminación del etanol. Este proceso se repite para el otro éster. Posteriormente ocurre la hidrólisis de la amida y por último la descarboxilación en medio ácido (**Esquema 28**).

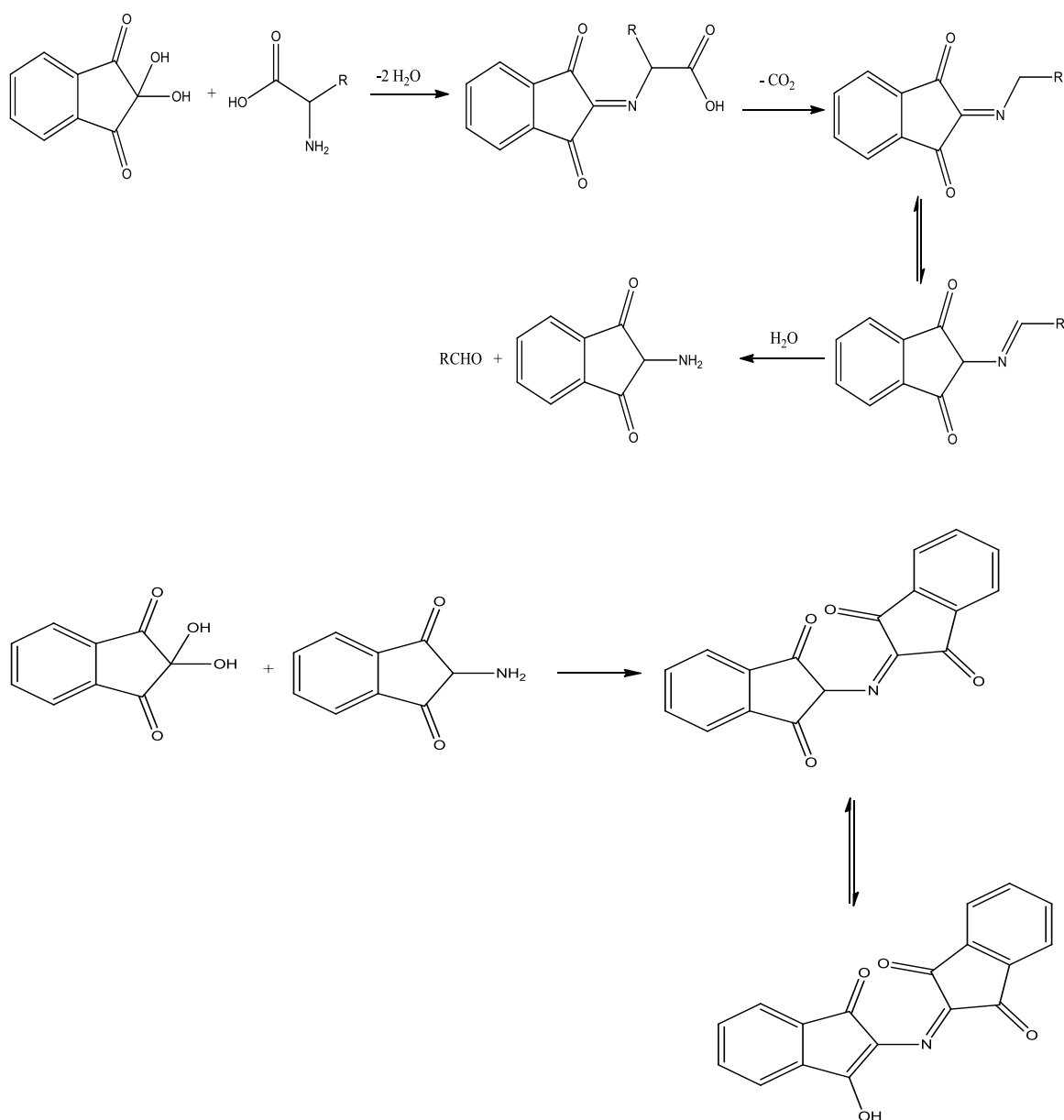


Esquema 28. Mecanismo de reacción para obtener el α -aminoácido en medio básico.

Inicialmente se realizó la hidrólisis en medio básico, pero al no saber el punto isoeléctrico de la molécula, se tuvo que adicionar gota a gota HCl concentrado hasta observar un precipitado, el cual indicaría que la molécula se encuentra neutra.

Este proceso se llevó a cabo con la finalidad de intentar separar el aminoácido de la fase acuosa, ya que no es posible extraerlo con otro disolvente. Sin embargo, no se pudo observar dicho precipitado por lo que se evaporó el agua hasta sequedad generando el aminoácido y cloruro de sodio, por lo que este método no fue eficiente puesto que ambos compuestos son muy solubles en agua. Se trató de identificar el compuesto por RMN- ^1H pero no se logró observar alguna señal definida.

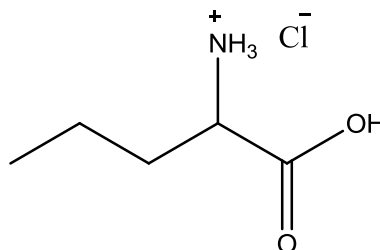
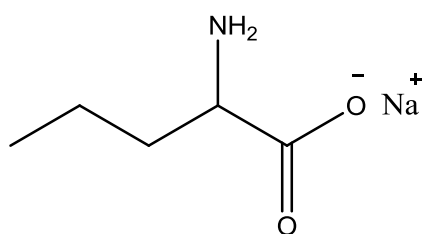
Se sabe que probablemente el compuesto es un aminoácido, pues se realizó una cromatoplacla la cual se reveló con ninhidrina dando positivo. Este revelador identifica grupos amino cuyo valor de pH se encuentra entre 4 y 8. Para el caso de aminas primarias genera un color de azul a violeta intenso. En aminas secundarias genera la sal de iminio cuya coloración va de amarillo a anaranjado (**Esquema 29**).



Esquema 29. Mecanismo de reacción de la ninhidrina con un aminoácido.

Cuando se intentó hacer la hidrólisis en medio ácido, también se buscó el punto isoeléctrico, resultado que tampoco se pudo lograr, por lo que se pensó extraer con acetato de etilo a pH = 0-3 para obtener el clorhidrato y de esta manera poder esterificar el compuesto con metanol y cloruro de hidrógeno, sin embargo los rendimientos fueron muy bajos tanto para la hidrólisis como para la esterificación.

Este problema se tiene para los 3 haluros de alquilo que se sintetizaron por lo que fue difícil su caracterización tanto por RMN como por IR a pesar de que en cromatoplaaca de positivo al revelar con ninhidrina. Sin embargo, se obtuvieron espectros del ácido α -aminopentanoíco y del α -aminonanoíco.



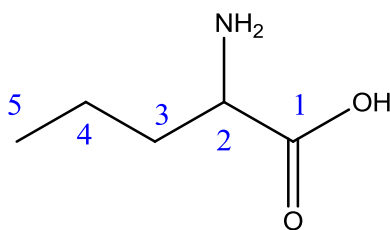
Compuesto obtenido en hidrólisis básica.

Compuesto obtenido en hidrólisis ácida.

El ácido α -aminopentanoíco es un producto aceitoso color amarillo con un rendimiento de 23 %

En el espectro de IR se observan las siguientes señales: banda poco intensa y ancha en 3360 cm^{-1} característica del OH del ácido carboxílico; bandas intensas y finas en 2960 cm^{-1} y 2885 cm^{-1} que representan la vibración simétrica del CH_3 y de los CH_2 ; en 1657 cm^{-1} se encuentra la banda del estiramiento $\text{C}=\text{O}$ y en 1467 cm^{-1} está la vibración del estiramiento asimétrico del CH_3 y CH_2 .

En el espectro de RMN- ^1H tiene las siguientes señales: triplete que integra para 2H correspondiente al NH_2 en 3.651 ppm con $J=6.6\text{ Hz}$, singulete que integra para 1H correspondiente al OH en 1.727 ppm, multiplete que integra para 2H en 1.55 ppm, multiplete que integra para 2H en 1.397 ppm, triplete que integra para 3H en 0.937 ppm con $J=7.5\text{ Hz}$

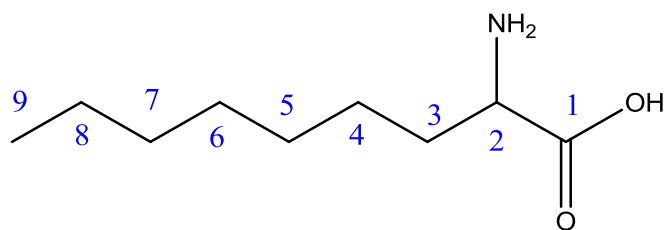


En el espectro de RMN-¹³C se observa que en la zona de carbonilos se encuentra el carbono de la posición 1 en 174.30 ppm, en 54.87 ppm se encuentra el carbono de la posición 2, en 34.04 ppm esta la señal que corresponde al carbono de la posición 3, en 17.78 ppm está la señal correspondiente al carbono de la posición 4 y en 11.13 ppm está la señal correspondiente al carbono de la posición 5.

Para el caso del ácido α -aminononanoico se obtuvo un aceite color amarillo con un rendimiento del 18%.

En el espectro de IR se lograron observar las siguientes señales: banda de baja intensidad y ancha en 3375 cm^{-1} característica del OH del ácido carboxílico; bandas intensas y finas en 2978 cm^{-1} y 2892 cm^{-1} que representan la vibración simétrica del CH₃ y de los CH₂; en 1688 cm^{-1} se encuentra la banda del estiramiento C=O cm^{-1} ; en 1475 cm^{-1} está la vibración del estiramiento asimétrico del CH₃ y CH₂ y en 729 cm^{-1} se encuentra la señal de poca intensidad característica de la unión de cuatro o más CH₂.

En el espectro de RMN-¹H (D₂O) se observó la desaparición de las señales correspondientes a los hidrógenos de la amina y del OH del ácido carboxílico. Doble de dobles que integra para 1H correspondiente al hidrógeno del carbono de la posición 2 en 3.8 ppm J=3Hz y J=6Hz; cuadruplete que integra para 2H correspondientes a los hidrógenos del carbono de la posición 3 en 1.72 ppm J=3Hz; multiplete en 1.276ppm que integra para 12H J=6Hz correspondientes a los hidrógenos de los carbonos de las posiciones 3-8 y triplete en 0.898 ppm que integra para 3H J=6Hz correspondiente a los hidrógenos del carbono de la posición 9.



En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales: en 175.13 ppm está el carbono 1, que corresponde al carbonilo, en 57.2 ppm se encuentra el carbono de la posición 2, en 31.88 ppm se encuentra el carbono de la posición 3, en 30.17 ppm se encuentra el carbono de la posición 4, en 29.41 ppm se encuentra el carbono de la posición 5, en 29.2 ppm se encuentra el carbono de la posición 6, en 26.88 ppm se encuentra el carbono de la posición 7, en 24.43 ppm se encuentra el carbono de la posición 8 y en 14.07 ppm se encuentra el carbono de la posición 9.

Se observó que los rendimientos de estos aminoácidos fueron bajos debido a que fue complicado tener las condiciones en las que el aminoácido se encontrara de forma neutra y poderlo separar de la fase acuosa.

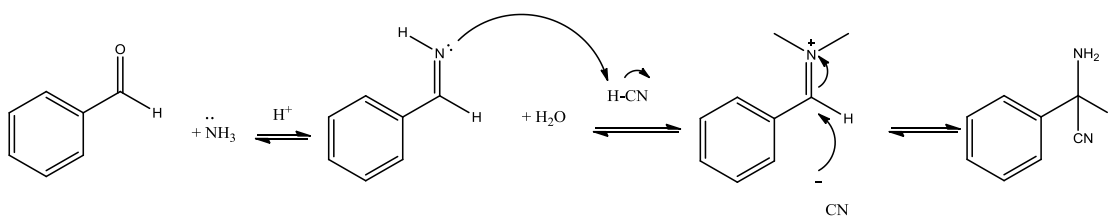
La obtención de α -aminoácidos sintéticos por el método Sorensen no fue satisfactoria por lo que se optó usar α -aminoácidos sintéticos comerciales como el ácido DL- α -Amin-2-tiofenoacético y Boc-Cha-OMe y de esta forma realizar la síntesis de la pirazina. El otro aminoácido se obtuvo por la síntesis de Strecker.

4.7 Síntesis del α -aminonitrilo.

Esta reacción fue llevada a cabo a partir de la síntesis de Strecker, en la cual se parte de un aldehído en este caso se usó el benzaldehído en una solución acuosa de amoniac y una fuente de cianuro (cianuro de potasio).

Se determinó el punto de fusión 56-59 °C. El rendimiento de la reacción fue de 95%

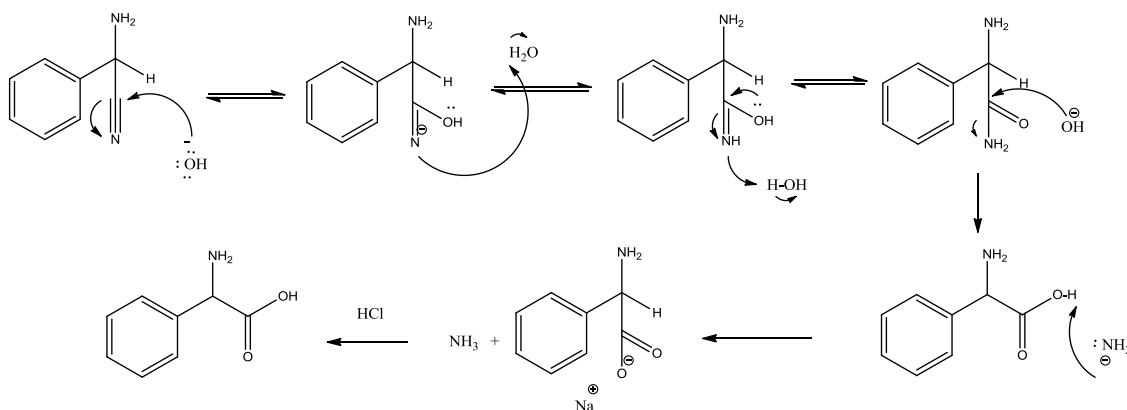
El mecanismo de reacción consiste en primer paso en la formación de la imina partiendo de la reacción del benzaldehído con el amoniac. La imina se protona y el ión cianuro la ataca para dar lugar al α -aminonitrilo (**Esquema 30**)



Esquema 30. Formación del α -aminonitrilo.

4.8 Hidrólisis del α -aminonitrilo.

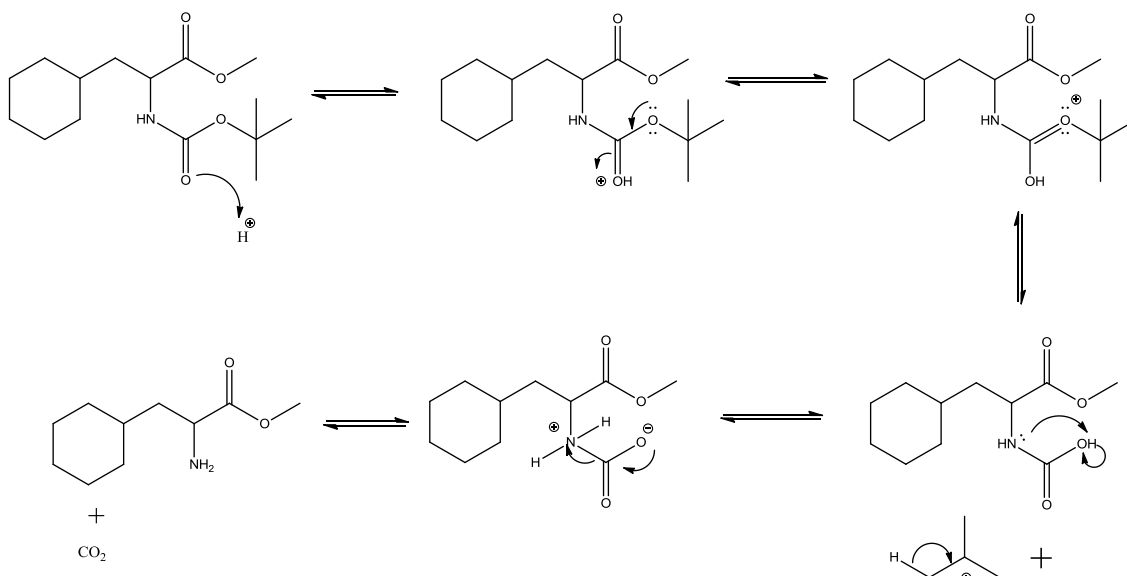
En este paso se realizó la hidrólisis básica de nitrilos para formar un carboxilato de sodio y amoniaco. Esta hidrólisis también se puede realizar en medio ácido. El mecanismo de reacción para la hidrólisis básica comienza con el ataque nucleófilo del ión hidróxido al carbono electrófilo del nitrilo. Posteriormente se lleva a cabo la protonación del nitrógeno con el agua que hay en el medio. Se forma una amida que se hidroliza al carboxilato de sodio. Posteriormente este carboxilato es neutralizado para obtener el aminoácido (**Esquema 31**).



Esquema 31. Hidrólisis del α -aminonitrilo, formación del α -aminácido.

4.9 Desprotección del grupo Boc del éster Boc-3-ciclohexil-L-alanina de metilo.

Debido a que el aminoéster no venía de forma libre, se tuvo que realizar la desprotección del grupo BOC con ácido trifluoroacético ya que al tener un grupo voluminoso, lo cual hace que tenga un mayor impedimento estérico el carbonilo, el grupo BOC se vuelve muy resistente al medio básico. La reacción se llevó a cabo de acuerdo al siguiente mecanismo (**Esquema 32**):



Esquema 32. Desprotección de grupo Boc del éster Boc-3-ciclohexil-L-alanina de metilo.

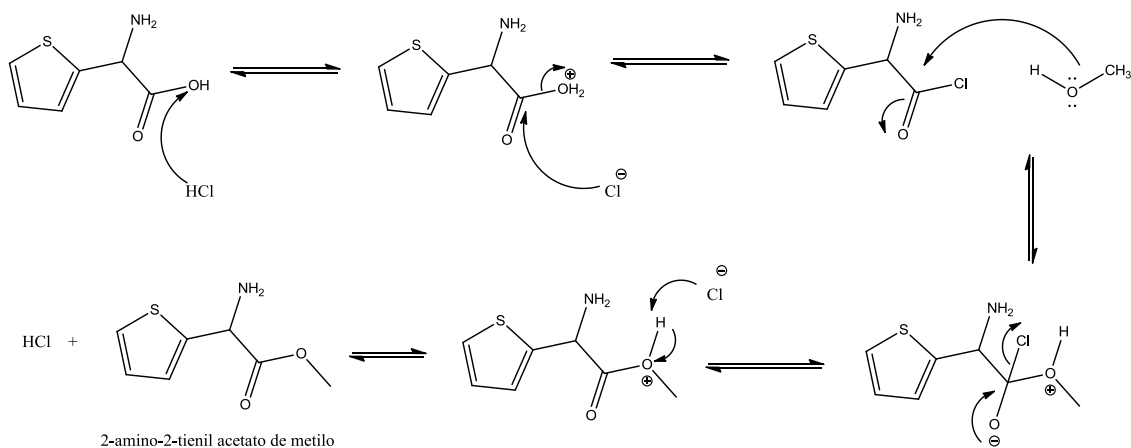
En el espectro de RMN-H (CDCl_3) se observa que ya no aparece la señal del singulete correspondiente a los metilos del grupo protector; singulete que integra para 2H; en 7.6 ppm correspondiente al grupo amino; doble de dobles que integra para 1H en 4.06 ppm $J=3$ y 6 Hz correspondiente al CH; singulete que integra para 3H en 3.81 ppm correspondiente al CH_3 del éster y señal ancha que integra para 13H en 1.34 ppm que corresponde a los protones del ciclohexano y al metileno exo del anillo.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observan las siguiente señales: en 176.2 ppm la señal correspondiente al carbonilo del éster, en 55.06 ppm se encuentra el carbono de la posición 3, en 52.04 ppm se observa el carbono de la posición 1, en 35.15 ppm se observa el carbono de la posición 4, en 33.86 ppm se observa la señal correspondiente a los carbonos 6 y 10, en 32.43 ppm se encuentra el carbono correspondiente a la posición 5, en 26.72 ppm se encuentran los carbonos 7 y 9 y en 26.89 ppm se encuentra el carbono de la posición 8.

4.10 Esterificación de los α -aminoácidos.

En el caso del DL- α -Amino-2-tiofenoacético (comercial) solo se le realizó la esterificación con cloruro de hidrógeno y metanol. El mecanismo de reacción

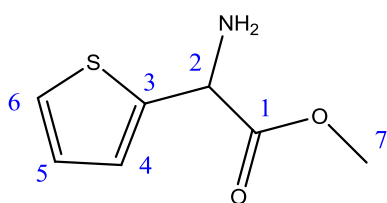
comienza con la protonación del grupo hidroxilo en medio ácido seguido de la adición del ión cloruro para eliminar agua. Posteriormente un par de electrones del oxígeno del metanol atacan al carbonilo para eliminar el ión cloruro el cual toma el protón del alcohol y formar cloruro de hidrógeno y el estabilizar la molécula del aminoéster (**Esquema 33**).



Esquema 33. Mecanismo de reacción para la esterificación de un aminoácido DL- α -Amino-2-tiopenoacético

Esta reacción se llevó a cabo con los otros aminoácidos, por lo que siguen el mismo mecanismo de reacción.

En el espectro de RMN- ^1H (D_2O) del 2-amino-2-tienil acetato de metilo se observan la siguientes señales: singulete ancho en 7.40 ppm que integra para 1H con $J = 4.5$ Hz perteneciente al hidrógeno de la posición 6; singulete ancho en 7.1 ppm que integra para 1H correspondiente a la posición 4 con $J = 1.5$ Hz; singulete ancho que integra para 1H correspondiente a la posición 5 con $J = 3.3$ Hz; en 5.43 ppm triplete que integra para 1H del CH posición 2 $J = 3$ Hz y en 3.64 ppm singulete que integra para 3H.



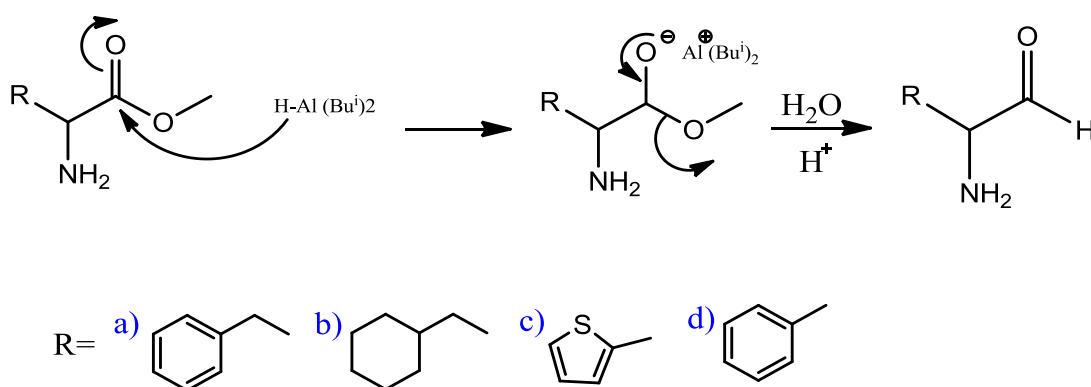
2-amino-2-tienil acetato de metilo

En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales: en 168.4 ppm se encuentra el carbono del carbonilo posición 1; en 150.08 ppm se encuentra el carbono de la posición 3; en 125.52 ppm se encuentra el carbono de la posición 6; en 125.4 ppm se encuentra el carbono de la posición 4; en 125.33 ppm se encuentra el carbono de la posición 5; en 53.85 ppm se encuentra el carbono correspondiente a la posición 2 y en 52.74 ppm que corresponde al carbono del metilo.

El espectro de IR no se realizó debido a que el producto se descompuso.

4.11 Reducción de los ésteres y formación de las pirazinas.

El DIBAL-H o Hidruro de Diisobutilaluminio, es un hidruro menos reactivo que el hidruro de litio aluminio, por lo que reduce parcialmente al grupo carboxilo deteniendo la reacción en el aldehído. El mecanismo de reacción se inicia con el ataque del hidruro al carbonilo desplazando el par de electrones de la doble ligadura al oxígeno formando un complejo alcoxialuminato. Este complejo se rompe con la adición de agua generando el aldehído correspondiente, el cual se autocondensa para formar la dihidropirazina que se oxida espontáneamente a la pirazina (**Esquema 34**).

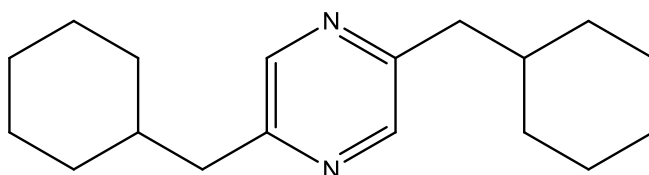


Esquema 34. Mecanismo de reacción de reducción de un aminoéster con DIBAL-H.

Para la purificación de la pirazina inicialmente se realizó por cromatografía en columna, sin embargo, debido a la retención del producto en la sílica se

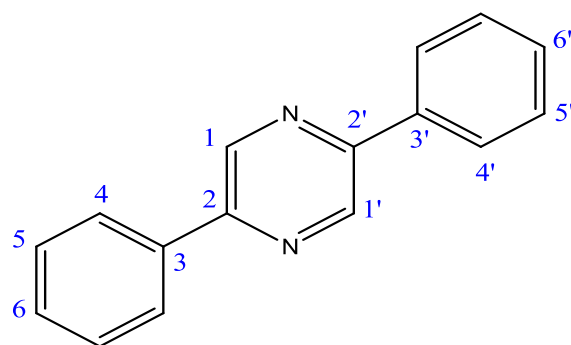
procedió a purificar protonando a la pirazina usando HCl hasta un pH=2, posteriormente extrajo con acetato de etilo, de esta manera las impurezas orgánicas se fueron a la fase orgánica y la pirazina a la fase acuosa. Posteriormente se neutralizó con bicarbonato de sodio y se extrajo nuevamente con acetato de etilo. Se secó el disolvente con sulfato de sodio anhidro y se llevó a sequedad.

En el espectro de IR para el caso de la pirazina con ciclohexano se observan las siguientes señales: en 3340 cm^{-1} , en 2921 cm^{-1} y en 2852 cm^{-1} que corresponden a las bandas de estiramiento simétrico de los CH_2 , éstas son intensas y finas. En 1729 cm^{-1} se encuentra una banda media correspondiente a la vibración entre el $\text{C}=\text{N}$ y en 1453 cm^{-1} se encuentra la vibración del estiramiento asimétrico de los CH_2 .



En el espectro de RMN^{-1}H (CDCl_3) se observan las siguientes señales: singulete en 8.31 ppm que integra para 2H correspondientes a los protones de la pirazina; doblete en 2.64 ppm que integra para 4H correspondientes a los metilenos con $J= 6.9\text{ Hz}$ y multipete que integra para 22H correspondientes a los ciclohexanos.

En el espectro de IR de la pirazina con fenilglicina se observan las siguientes señales: en 3033 cm^{-1} hay una señal de baja intensidad que corresponde a la vibración entre el arC-H ; en 1664 cm^{-1} hay una señal de baja intensidad que corresponde a la interacción arC-C ; en 1599 y 1495 cm^{-1} se encuentran señales de baja intensidad correspondientes a la interacción $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$.



En el espectro de RMN-¹H (D₂O+DMSO) se observan las siguientes señales: singulete en 8.06 ppm que integra para 2H correspondientes a la pirazina y multiplete que integra para 10H correspondientes a los anillos aromáticos.

En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales: en 130.49 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 2,2'; en 129.06 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 3,3'; en 128.67 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 1,1'; en 128.60 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 6,6'; en 128.45 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 5,5' y en 126.69 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 4,4'.

En el espectro de IR de la pirazina con fenilalanina se observan las siguientes señales: en 3062 cm⁻¹ hay una señal de baja intensidad que corresponde a la vibración entre el arC-H; en 2921 cm⁻¹ hay una banda de baja intensidad que corresponde a interacción simétrica del CH₂; en 1664 cm⁻¹ hay una señal de baja intensidad que corresponde a la interacción arC-C; en 1599 y 1479 cm⁻¹ se encuentran señales de baja intensidad correspondientes a la interacción C=C y C=N; en 1450 cm⁻¹ se encuentra una señal de intensidad media que corresponde a la vibración asimétrica del CH₂ (**Figura 3**).

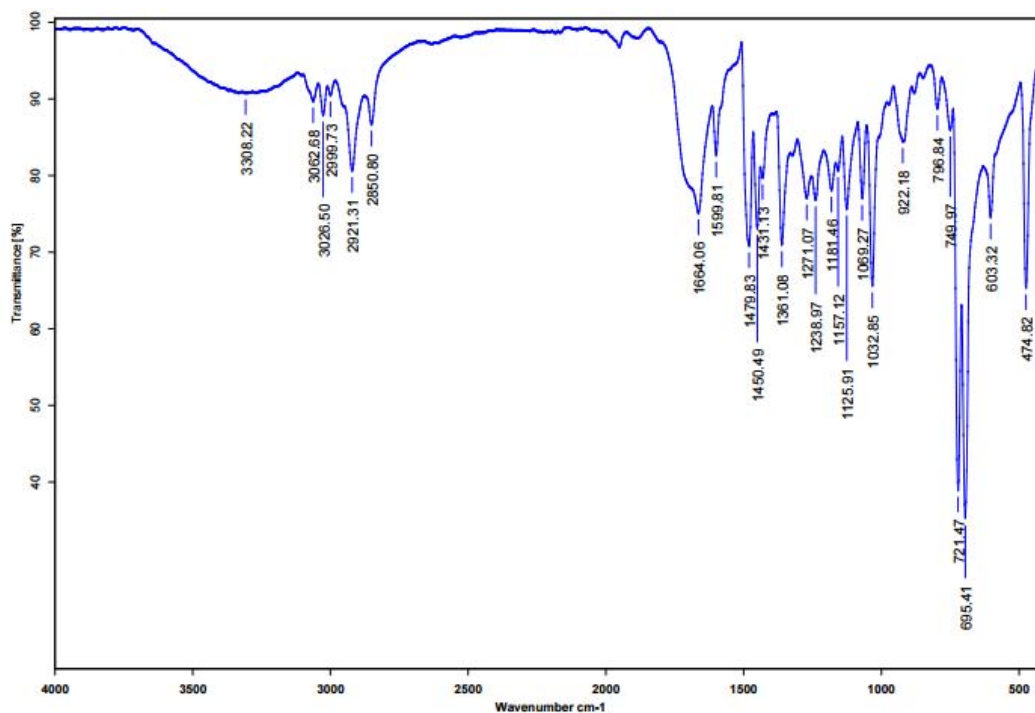
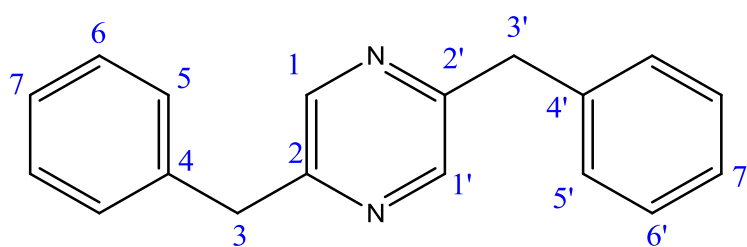


Figura 3. Espectro de IR de la pirazina con fenilalanina.



En el espectro de RMN-¹H se observan las siguientes señales: singulete que integra para 2H en 8.37 ppm correspondientes a los protones de la pirazina; multiplete que integra para 10H de los anillos aromáticos en 7.27 ppm y singulete que integra para 4H en 4.12 ppm correspondientes a los metilenos (Figura 4).

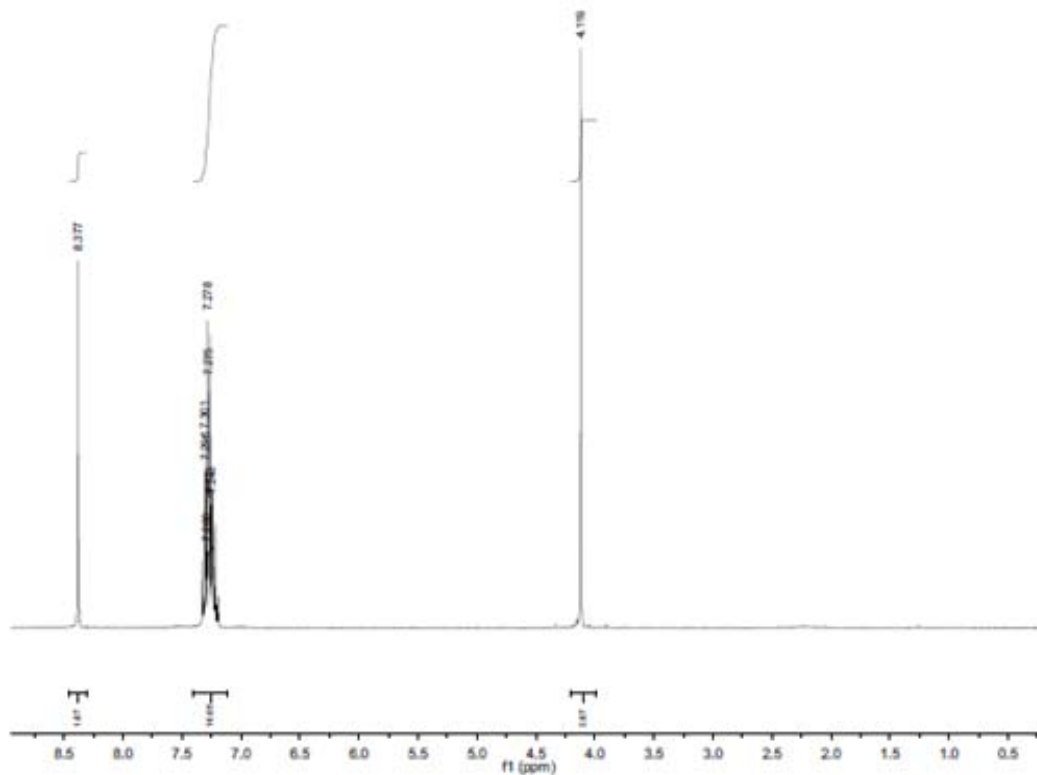


Figura 4. Espectro de RMN -¹H de la pirazina con fenilalanina.

En el espectro de RMN-¹³C se observan las siguientes señales: en 153.62 ppm se encuentran los carbonos 2, 2'; en 143.66 ppm se encuentran los carbonos 1 y 1'; en 138.29 ppm se encuentran los carbonos 4, 4'; en 128.97 ppm se encuentran los carbonos 5,5'; en 128.70 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 6,6'; en 126.67 ppm se encuentran los carbonos de las posiciones 7,7' y en 41.50 ppm se encuentran los carbonos 3,3' (**Figura 5**).

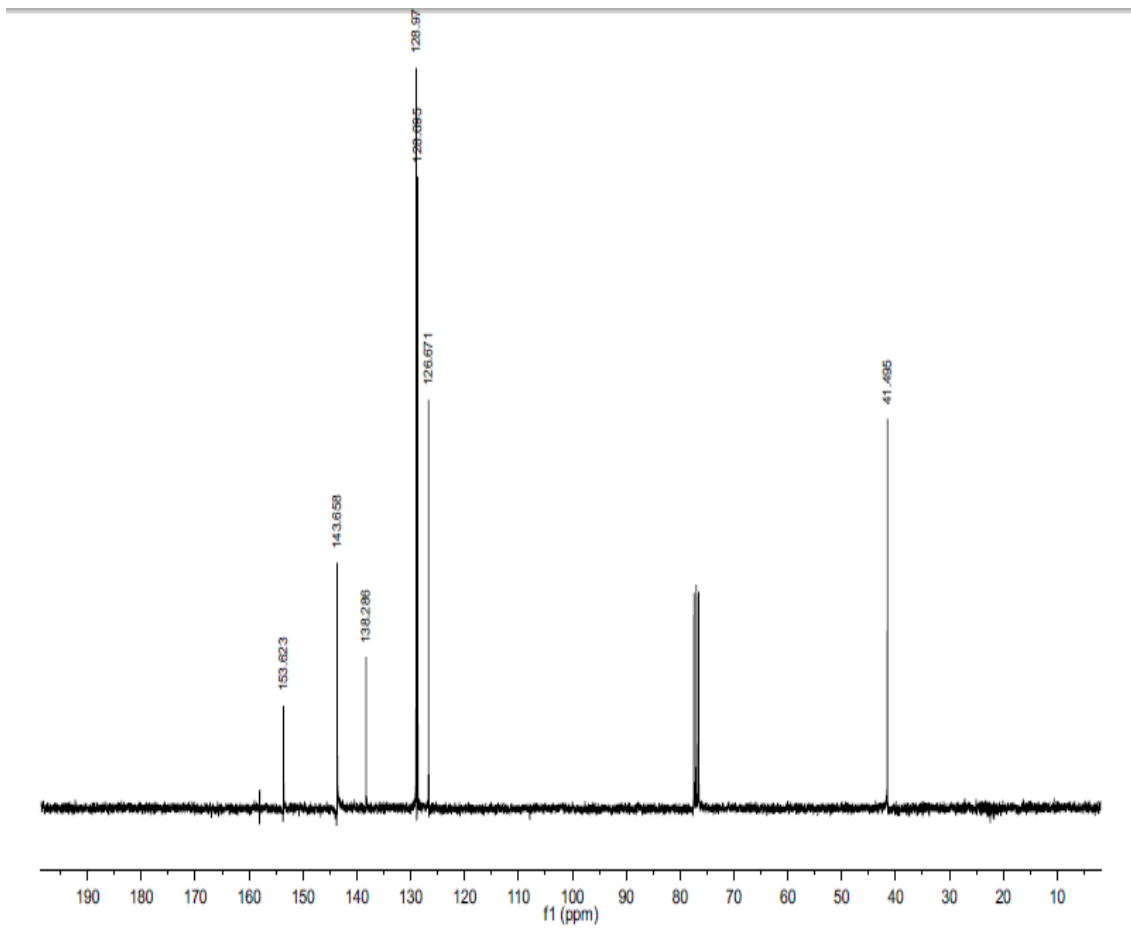


Figura 5. Espectro de RMN - ^{13}C de la pirazina con fenilalanina.

5. CONCLUSIONES

- Se lograron sintetizar con buenos rendimientos 3 haluros de alquilo diferentes (bromuro de n-butilo, bromuro de n-octilo y 1 (bromometil)-4-clorobenceno) a partir de alcoholes y cada uno de ellos fue caracterizado por 3 técnicas espectroscópicas diferentes.
- Se lograron sintetizar y caracterizar dos α -aminoácidos por el método de Sorensen a partir de bromuro de n-butilo y bromuro de n-octilo, sin embargo los rendimientos obtenidos fueron muy bajos.
- Se obtuvo el ácido aminofenil acético sintético a partir de la síntesis de Strecker con un buen rendimiento.
- Se obtuvieron y caracterizaron los metilésteres de cada uno de los α -aminoácidos sintéticos usados con buenos rendimientos.
- Se lograron obtener 3 de 4 pirazinas simétricas con rendimientos moderados a partir de aminoácidos sintéticos de los cuales dos de ellos fueron comerciales y uno por síntesis de Strecker. No se sintetizaron las pirazinas con los aminoácidos obtenidos por el método de Sornsen debido a que los rendimientos de éstos fueron muy bajos.
- Cada una de las pirazinas fue caracterizada por 3 técnicas espectroscópicas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Joule, John (2000). Heterocyclic chemistry. Ed. Blackwell, 4^a edition. E.U.A. pp. 190-224.
2. Vargas Alcaraz Juan Manuel, (2012) Tesis profesional “Síntesis de pirazinas disustituidas simétricas vía α -aminonitrilos” Facultad de Química, UNAM.
3. Sato, N.; Shimomura, Y.; Ohwaki, Y.; Takeuchi, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2877.
4. Ohta, A.; Watanabe, T.; Akita, Y.; Yoshida, M.; Toda, S.; Akamatsu, T.; Ohno, H.; Suzuki, A. *J. Heterocycl. Chem.* 1982, **19**, 1061.
5. a) Ohta, A.; Akita, Y.; Nakane, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 1979, **27**, 2980. b) Ohta, A.; Imazeki, A.; It oigawa, Y.; Yamada, H.; Suga, C.; Takagai, C.; Sano, H.; Watanabe, T. *J Heterocycl. Chem.* 1983, **20**.
6. a) Sato, N.; Miwa, N.; Hirowaka, N. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1994, 885. b) Sato, N.; Hirowaka, T.; Miwa, N. *Synthesis* 1994, 931.
7. a) Karmas, G.; Spoerri, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* 1952, **74**, 1580. b) Ellingson, R. C.; Henry, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, **70**, 1257. c) Gumprecht, W. H.; Beukelman, T. E.; Paju, R. *J. Org. Chem.* 1964, **29**, 2477. d) Okada, S.; Kosasayama, A.; Konno, T.; Uchimarui, F. *Chem. Pharm. Bull.* 1971, **19**, 1344. e) Erickson, A. E.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, **68**, 400. f) Mitsuhashi, K.; Nagae, Y.; Suzuki, T. *J. Heterocycl. Chem.* 1986, **23**, 1741.
8. Pié, N.; Turck, A.; Couture, K.; Quéguiner, G. *Synthesis* 1996, 838.
9. a) Karmas, G.; Spoerri, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1956, **78**, 2141. b) Sato, N.; Takeuchi, R. *Synthesis* 1990, 659. c) Hirschberg, A.; Peterkofsky, A.; Spoerri, P. E. *J. Heterocycl. Chem.* 1965, **2**, 209. d) Akita, Y.; Shimazzaki, M.; Ohta, A. *Synthesis* 1981, 974. e) Sato, N.; Suzuki, M. *J. Heterocycl. Chem.* 1987, **24**, 1371.
10. Sato N. (2004) “Product class 14: Pyrazines” Science of synthesis, 16 pp. 751-844.
11. Staedel, W.; Rügheimer, L. (1876). Ueber die Einwirkung von Ammoniak auf Chloracetylbenzol. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 9(1), pp. 563 – 564.

12. Gilchrist, T.L. (1992). Heterocyclic chemistry. 2^a edition.
13. Gutknecht, H. (1879) Mittheilungen Ueber Nitrosoäthylmethylketon. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 12 (2) pp. 2290 – 2292.
14. Lawrence, Stephen A. (2004). Amines: Synthesis, Properties and Applications. Cambridge University Press.
15. -Gastaldi, G. Gazz. (1921). Chim. Ital. 51, 233.
16. Barlin, G.B. (1982). The pyrazines. The chemistry of heterocyclic compounds, Canada.
17. Chen, W.-X.; Zhang, J.-H.; Hu, M.-Y.; Wang, X.-C. *Synthesis* 1990, 701
18. Rodrigues, A.; Ferreira, P. M. T.; Monteiro, L. *Tetrahedron* 2004, **60**, 8489.
19. Loannidis, S.; Lamb, M. L.; Davies, A. M.; Almeida, L.; Bebernitz, G.; Ye, M.; Bell, K.; Alimzhanov, M.; Zinda, M. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* 2009, **19**, 6524.
20. -Candelon, N.; Shinkaruk, S.; Bennetau, B.; Bennetau-Pelissero, C.; Dumartin, M.-L.; Deguelil, M.; Babin. (2010). "New approach to asymmetrically substituted methoxypyrazines, derivatives of wine flavors". *Tetrahedron Letters*. **66**, 2463-2469.
21. Rojas, Nora; Yvonne Grillasca; Alejandrina Acosta; Irene Audelo; Gustavo García de la Mora. (2004). A New Method for the Synthesis of Symmetrical Disubstituted Pyrazines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Vol. 50, pp. 982.
22. Weissberger, Barbara. (1982) *Norfloxacin (MK-0366, AM-715), a new orally absorbed synthetic compound for the treatment of bacterial infections*. *Curr. Chemother. Immunoth.* Vol. 1. Pp.351-353.
23. Belitz, Hans-Dieter; Werner Grosch; Schieberle, Peter (2009). *Food Chemistry*. Springer, 4a edition.
24. Baudron, Sophie; Belin, J. and Voilley (1991). Main factors affecting headspace analysis of some pyrazines produced by microorganisms. *Journal Agriculture Food Chemistry*, 39 (12), pp. 2176-2179.
25. Taber, Douglass F.; Peter W. DeMatteo, and Taluskie, Karen V. (2006). Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Pyrazines. *Journal Organic Chemistry Note*.

26. Temple, Carroll, Wheeler, G., Elliott, R., Rose, J., Kussner, C., Comber, R., and Montgomery, J. (1982) "New anticancer agents: synthesis of 1,2-dihydropyridino[3,4-b]pyrazines- (1-deaza-7,8-dihydropteridines)", *Journal of Medicinal Chemistry*, 25 (9), pp.1045-1050.
27. Shepard K L; Mason J W; Woltersdorf OW Jr; Jones J H; Cragoe E J. (1969). Pyrazine diuretics VI (Pyrazinecarboxamide)guaninides. *Journal of medicinal chemistry*, 12(2), pp. 280-285.
28. Niculescu-Duvaz, Ion; Roman, Esteban; Whittaker, Steven R.; Friedlos, Frank; Kirk, Ruth; Scanlon, Ian J.; Davies, Lawrence C.; Niculescu-Duvaz, Dan; Marais, Richard; Springer, Caroline. (2008). *Novel Inhibitors of the v-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homologue B1 (BRAF) Based on a 2,6-Disubstituted Pyrazine Scaffold*. *Journal of Medicinal Chemistry* 51(11),pp. 3261-3274.
29. Wagner, Ingrid; Musso, Hans (1983). "New Naturally Occurring Amino Acids". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (22), pp. 816–828.
30. Elmore, Donald Trevor; Barrett, G. C. (1998). *Amino acids and peptides*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. pp. 48–60.
31. McMurry, John (1996). *Organic chemistry*. Pacific Grove, CA, USA: Brooks/Cole. Pp. 1064.
32. Strecker, Adolph (1850). "Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper". *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 75 (1), pp. 27–45.
33. Strecker, Adolph (1854). "Ueber einen neuen aus Aldehyd – Ammoniak und Blausäure entstehenden Körper". *Justus Liebigs Annalen der Chemie* 91 (3) pp. 349–51.
34. Masumoto S, Usuda H, Suzuki M, Kanai M, Shibasaki M (2003). "Catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines". *Journal of the American Chemical Society* 125(19), pp. 5634–5635.
35. Baker, D.H. (1997). *Ideal amino acid profiles for swine and poultry and their applications in feed formulation*. *Biokyowa Technical Review*. 9:1-24.
36. Han, Y. and D.H. Baker. (1991). *Poultry Science*, 70(10): 2108-2114.

37. Albertson Noel F. **(1946)** "*The Synthesis of Amino Acids from Ethyl Acetamidomalonate and Ethyl Acetamidocyanoacetate. The Use of Primary Halides*". 68, pp 450-453.
38. Gibbons, William A., *et al.* **(1990)**. "*Synthesis, Resolution and Structural Elucidation of Lipidic Amino Acids and Their Homo- and Hetero-Oligomers*". Liebigs Ann. Chem. Pp 1175-1183.
39. Pierre-Henri Lagriffoul, Ziad Tadros, Jacques Taillades * and Auguste Commeyras **(1992)**. "*Influence of a Hydroalcoholic Solvent on the Enantioselectivity of α -Amino nitrile Hydration Catalysed by Chiral Ketones*". Journal of Chemical Society. Inssue 8. Pp.1279-1285.