

QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Tomo 2

Preparación de los grupos funcionales
más usuales en fármacos.

Problemas resueltos
de síntesis de fármacos

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Departament de Farmacologia i Química Terapèutica



QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Tomo 2

Preparación de los grupos funcionales
más usuales en fármacos.

Problemas resueltos
de síntesis de fármacos

Pelayo Camps García
Catedrático de Química Orgánica

Santiago Vázquez Cruz
Profesor agregado

Carmen Escolano Mirón
Profesora agregada

Departament de Farmacologia i Química Terapèutica
Facultat de Farmàcia

Publicacions i Edicions



UNIVERSITAT DE BARCELONA



ÍNDICE GENERAL

PRÓLOGO	7
Capítulo 1. MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS	9
1. Métodos de obtención de aminas	11
1.1. Métodos reductivos para obtener aminas primarias	11
1.1.1. Reducción de nitrocompuestos	11
1.1.2. Reducción de nitrilos	12
1.1.3. Reducción de azidas	13
1.1.4. Reducción de oximas e hidrazonas	14
1.2. Métodos reductivos para obtener aminas primarias, secundarias o terciarias	15
1.2.1. Reducción de amidas	15
1.2.2. Reducción de imidas	16
1.2.3. Reducción de iminas	17
1.2.4. Aminación reductiva	17
1.3. Métodos para obtener aminas primarias, secundarias o terciarias utilizando reacciones de alquilación	20
1.3.1. Alquilación de aminas	20
1.3.2. Síntesis de Gabriel	23
1.3.3. Adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β -insaturados	24
1.3.4. Reacción de Ritter	24
1.3.5. Obtención de diarilaminas por sustitución nucleófila aromática	25
1.4. Métodos para obtener aminas utilizando reacciones de transposición	28
1.4.1. Transposición de Beckmann	28
1.4.2. Transposición de Hofmann	29
1.4.3. Transposición de Curtius	30
2. Métodos de obtención de alcoholes	30
2.1. A partir de alquenos por adiciones electrófilas	30
2.2. A partir de haluros de alquilo por sustitución nucleófila	31
2.3. A partir de reactivos organometálicos	32
2.4. A partir de epóxidos y otros nucleófilos	34
2.5. Métodos reductivos	35
2.6. Métodos hidrolíticos	38
2.7. Métodos para la obtención de 1,2-dioles (pinacoles)	38
3. Métodos de obtención de éteres	41
3.1. Síntesis de éteres de Williamson	41
3.2. Síntesis de éteres diarílicos por sustitución nucleófila aromática	42
3.3. Síntesis de éteres por deshidratación de alcoholes	43
3.4. Metilación de alcoholes con diazometano	43

4. Métodos de obtención de haluros	44
4.1. Obtención de haluros de alquilo a partir de alcoholes	44
4.2. Halogenación bencílica y arílica	45
4.3. Halogenación en posición α de cetonas	45
4.4. Halogenación de alcanos y alquenos	46
5. Métodos de obtención de aldehídos y cetonas	46
5.1. Métodos oxidativos	46
5.1.1. Ozonólisis reductiva de alquenos	46
5.1.2. Oxidación de alcoholes primarios a aldehídos y de alcoholes secundarios a cetonas	47
5.1.3. Ruptura oxidativa de 1,2-dioles (pinacoles)	49
5.2. Hidratación de alquinos	50
5.2.1. Hidroboración-oxidación de alquinos terminales	50
5.2.2. Hidratación Markovnikov	50
5.3. Métodos reductivos	51
5.3.1. Reducción de Rosemund	51
5.3.2. Reducción de ésteres, amidas y nitrilos	51
5.4. Preparación de cetonas por adición de reactivos organometálicos a derivados de ácido carboxílico	52
5.4.1. A partir de nitrilos	52
5.4.2. A partir de ácidos carboxílicos	52
5.4.3. A partir de cloruros de acilo y organocupratos	53
5.5. Métodos de obtención de arilcetonas	53
6. Métodos de obtención de ácidos carboxílicos	55
6.1. Métodos oxidativos	55
6.1.1. A partir de alcoholes primarios	55
6.1.2. A partir de aldehídos	55
6.1.3. A partir de metilcetonas: reacción del haloformo	56
6.1.4. A partir de alquenos	56
6.1.5. A partir de alquilbencenos	57
6.2. Métodos hidrolíticos	57
6.3. Otros métodos de obtención de ácidos carboxílicos	58
6.3.1. Síntesis malónica	58
6.3.2. Reacción de reactivos organometálicos con dióxido de carbono	58
6.3.3. Homologación de Arndt-Eistert	58
6.3.4. Reacción de Willgerodt-Kindler	59
6.3.5. Síntesis de Kolbe-Schmitt	59
7. Métodos de obtención de derivados de ácidos	59
7.1. Métodos de obtención de haluros de acilo	59
7.2. Métodos de obtención de anhídridos	60
7.3. Métodos de obtención de ésteres	60
7.3.1. Esterificación de Fisher	60
7.3.2. Por reacción de un cloruro de acilo con un alcohol	60
7.3.3. Por reacción de un anhídrido de ácido con un alcohol	61
7.3.4. Por reacción de un anión carboxilato con un halogenuro de alquilo	61
7.3.5. Por esterificación de un ácido carboxílico con diazometano	62
7.4. Métodos de obtención de amidas	62
7.4.1. Por reacción de un cloruro de acilo con una amina	62
7.4.2. Por reacción de un anhídrido de ácido con una amina	63
7.4.3. Por reacción de un ácido carboxílico con una amina	63
7.4.4. Por reacción de un éster con una amina	63

7.4.5. <i>Por hidrólisis parcial de un nitrilo</i>	64
7.4.6. <i>Por reacción de Ritter</i>	64
7.5. Métodos de obtención de nitrilos	65
7.5.1. <i>A partir de halogenuros de alquilo por sustitución nucleófila</i>	65
7.5.2. <i>Por deshidratación de amidas o de aldoximas</i>	65
7.5.3. <i>Síntesis de α-aminonitrilos y de cianhidrinas (α-hidroxinitrilos)</i>	66
7.6. Obtención de imidas	66
7.7. Métodos de obtención de carbamatos	67
7.7.1. <i>A partir de alcoholes</i>	67
7.7.2. <i>A partir de aminas</i>	68
7.7.3. <i>A partir de aminoalcoholes</i>	68
8. Obtención de derivados bencénicos simples	69
9. Reducción de grupos funcionales	71
9.1. Hidrogenación catalítica	71
9.2. Reducciones con hidruro de aluminio y litio	72
Capítulo 2. PROBLEMAS DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS RESUELTOS	73
Bloque I. Síntesis de arilalquilaminas y compuestos relacionados	75
Bloque II. Síntesis de ácidos α-arilacéticos, α-arilpropiónicos y compuestos relacionados	112
Bloque III. Síntesis de etilendiaminas, piperidinas y compuestos relacionados	122
Bloque IV. Síntesis de derivados cíclicos de la urea: barbituratos, hidantoínas y compuestos relacionados. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas	147
Bloque V. Síntesis de nitrofuranos, sulfonamidas y compuestos relacionados	166
Bloque VI. Síntesis de fenotiazinas, tioxantenos y compuestos relacionados	178
Bloque VII. Síntesis de antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas y compuestos relacionados	190
Bloque VIII. Síntesis de quinolinas, quinolonas y antibióticos β-lactámicos	219
Capítulo 3. PROBLEMAS DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS PROPUESTOS	235
BIBLIOGRAFÍA	251
INDICE ANALITICO	253

PRÓLOGO

En 2005, los autores publicamos “*Fundamentos de síntesis de fármacos*”, un manual pensado fundamentalmente como guía para los alumnos de la asignatura troncal “*Síntesis de Fármacos*” del plan de estudios de 2002 de la Licenciatura en Farmacia de la Universidad de Barcelona, en el estudio de los contenidos teóricos de dicha asignatura.

Con la implantación, durante el curso 2009-2010, de un nuevo plan de estudios, la asignatura ha cambiado su denominación a la de “*Química Farmacéutica I*”. El presente plan de estudios no supone únicamente un cambio de denominación de la asignatura sino que supone además un profundo cambio organizativo ya que implica la adaptación de los estudios de Farmacia a las directrices del nuevo marco normativo de los estudios de Grado en el contexto del Espacio Europeo de Educación Superior.

La implantación de la nueva normativa europea para los estudios superiores implica la disminución de la presencialidad con un aumento del trabajo que el alumno deberá realizar de forma autónoma. El objetivo fundamental de la presente obra es el de ayudar al alumno en el estudio de la asignatura. Para ello el libro incorpora tres capítulos dedicados, respectivamente, a los métodos generales de síntesis de compuestos orgánicos, al comentario de ejercicios de síntesis de fármacos resueltos, y a presentar una selección de problemas propuestos.

En el primer capítulo de la obra se repasan los métodos de obtención de los grupos funcionales más usuales. Junto a una gran mayoría de reacciones que el alumno conoce de las asignaturas “*Química Orgánica I*” y “*Química Orgánica II*”, se incluyen algunas nuevas que resultan de especial interés en la síntesis de fármacos. Consideramos que los alumnos deben renunciar a cualquier intento de estudiar de forma memorística los diferentes métodos sintéticos. Aun en el caso de que consiguiesen memorizar la totalidad de los métodos, en nuestra experiencia, esta técnica de estudio no suele proporcionar resultados positivos ya que en el momento de utilizarlos se emplean de forma inadecuada. A nuestro entender, la mejor manera de adquirir estos conocimientos es mediante el uso repetido de dichos métodos en la resolución de problemas. Así, el alumno no debería preocuparse si durante sus primeros intentos de resolución de problemas consulta de forma frecuente este capítulo. La idea es que mediante la asistencia y participación en las clases presenciales, la continua consulta del capítulo de métodos y de la del libro de teoría, poco a poco vaya adquiriendo la soltura necesaria para resolver los problemas sin necesidad de consultarlos.

El segundo capítulo, el más amplio del libro, recoge un elevado número de problemas con sus soluciones comentadas. La gran mayoría de estos problemas proceden de ejercicios de exámenes de cursos anteriores. El orden en el que aparecen se corresponde con los diferentes temas de las clases de teoría y su ordenación dentro de cada bloque no responde a una mayor o menor dificultad, aunque hemos procurado que los problemas que implican cuestiones estereoquímicas aparezcan al final de cada uno de los bloques. Consideramos que este capítulo debe constituir una herramienta fundamental para que el alumno practique los conocimientos adquiridos en las clases de teoría y trabaje la asignatura de forma autónoma. La experiencia nos ha demostrado que para conseguir un aprovechamiento óptimo de estos problemas, el alumno deberá intentar resolverlos por su cuenta, consultando las soluciones únicamente después de haber intentado la resolución de los mismos. De esta manera, detectará sus errores y podrá observar su progreso a medida que vaya profundizando en la asignatura.

El libro se cierra con un tercer capítulo en el que se proponen una serie de problemas de síntesis de fármacos sin incluir las soluciones. Dichos problemas se comentarán en las clases de seminarios. Como en el caso de los ejercicios resueltos, el mejor aprovechamiento de los mismos se logrará cuando el alumno acuda a dichos seminarios habiendo intentado previamente la resolución de dichos problemas.

Finalmente, quisieramos añadir que aunque la obra está principalmente dirigida a los estudiantes de la asignatura "*Química Farmacéutica I*" de la asignatura del Grado de Farmacia de la Universidad de Barcelona, pensando en los contenidos que impartimos en las clases de teoría, consideramos que la obra puede ser de interés para los alumnos de asignaturas con contenidos semejantes de los estudios de Grado de Farmacia de otras Universidades. También puede ser de interés para aquellos estudiantes de Grado de Químicas que quieran introducirse en el mundo de la síntesis de fármacos.

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

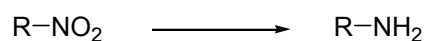
Barcelona, noviembre de 2009

Capítulo 1. MÉTODOS GENERALES DE SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

1. Métodos de obtención de aminas

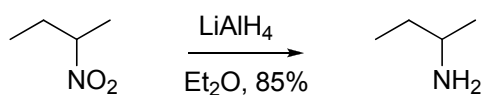
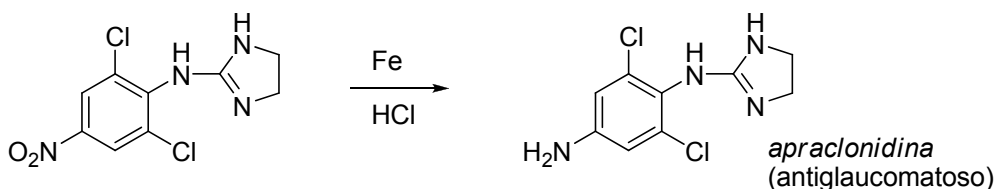
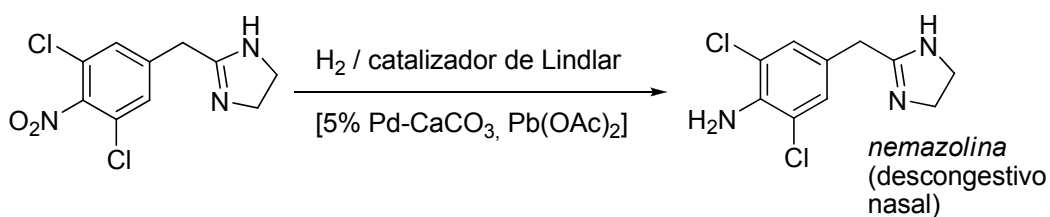
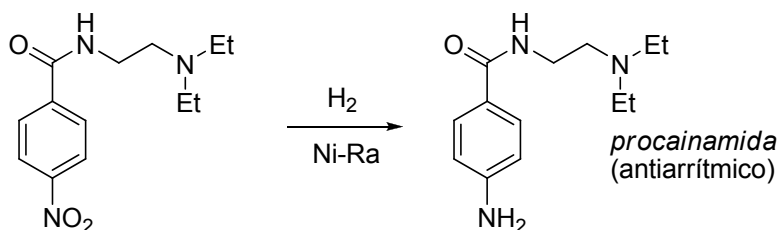
1.1. Métodos reductivos para obtener aminas primarias

1.1.1. Reducción de nitrocompuestos

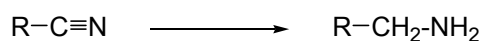


En general, los nitrocompuestos pueden reducirse fácilmente y con excelentes rendimientos a aminas primarias utilizando:

- hidrogenación catalítica,
- diversos metales (Zn, Sn, Fe) en medio ácido prótico,
- LiAlH_4 .

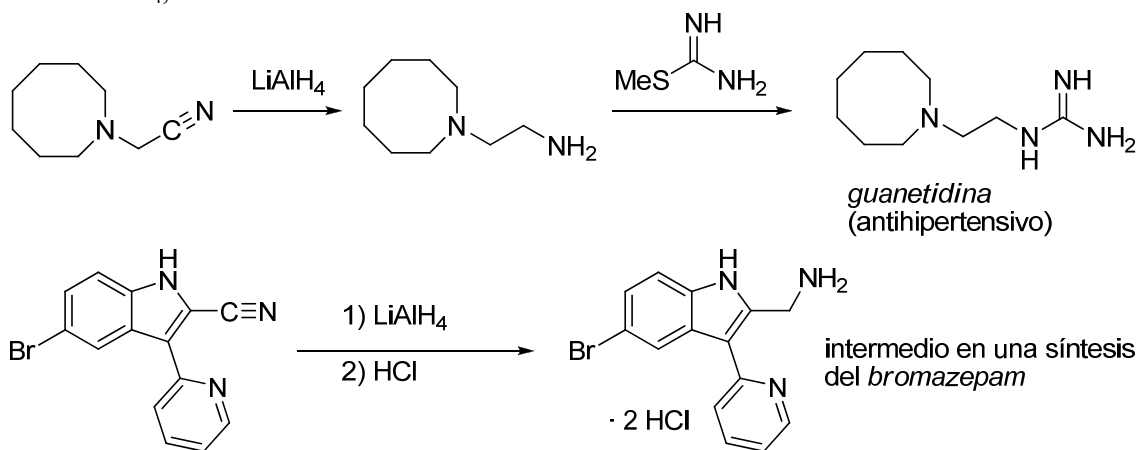


1.1.2. Reducción de nitrilos

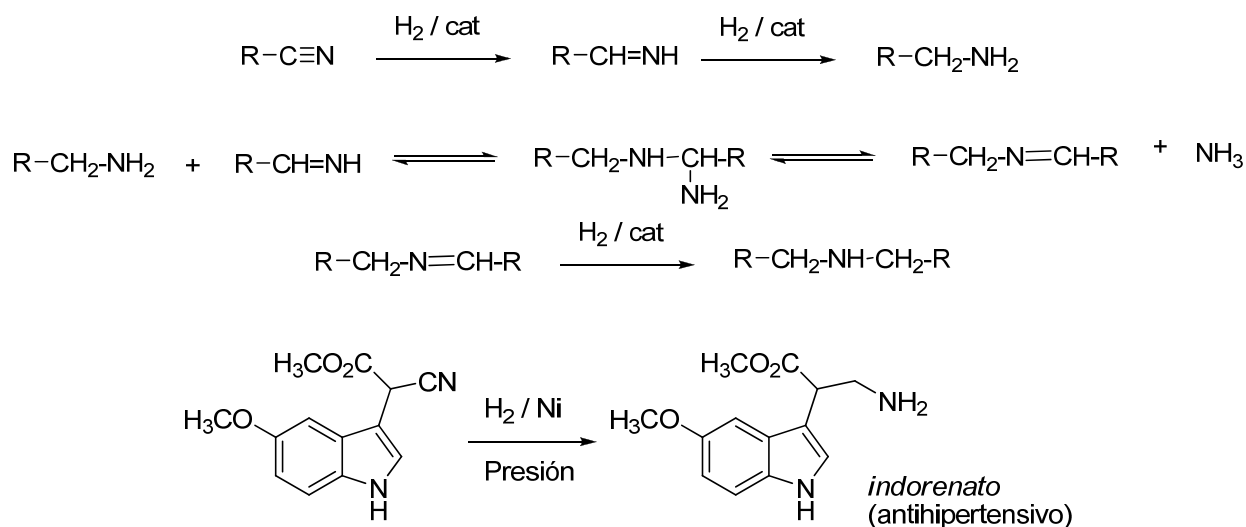


Los nitrilos pueden reducirse utilizando:

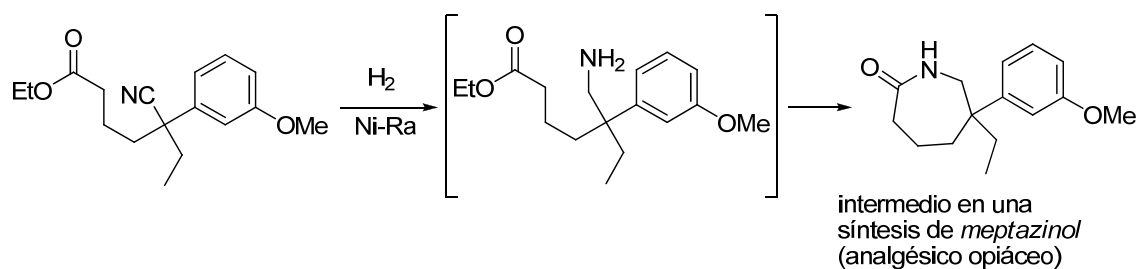
- LiAlH_4 ,



• Hidrogenación catalítica. En este caso la reacción puede complicarse por dos motivos: en primer lugar las aminas pueden “envenenar” al catalizador y, en segundo lugar, durante la reducción pueden formarse aminas secundarias como impurezas. Ambos problemas pueden minimizarse realizando la reducción en presencia de un disolvente ácido como el ácido acético.

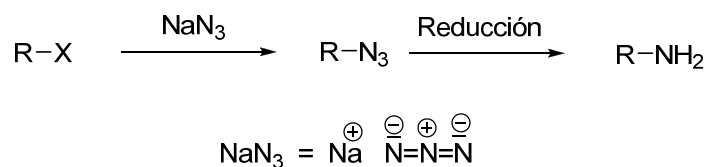


En el siguiente ejemplo, el nitrilo es reducido a una amina, que reacciona *in situ* con un grupo éster de la misma molécula para dar una lactama.



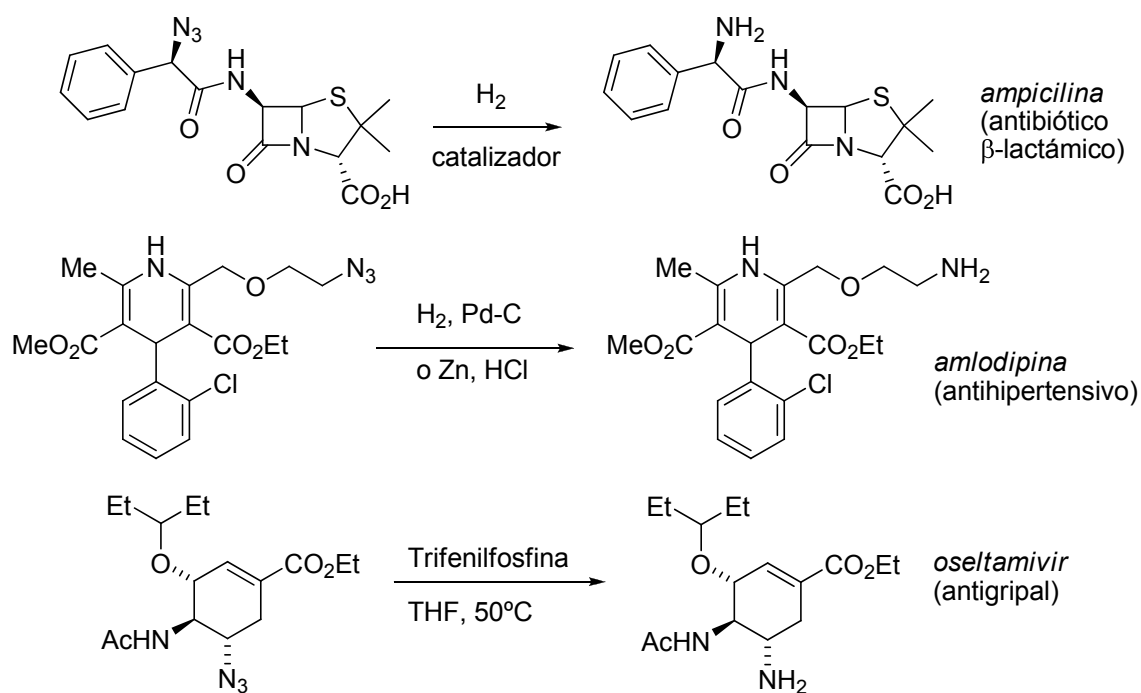
1.1.3. Reducción de azidas

La sustitución de halogenuros de alquilo por azidas, seguido de la reducción de éstas a aminas, es un método muy importante para obtener aminas primarias.

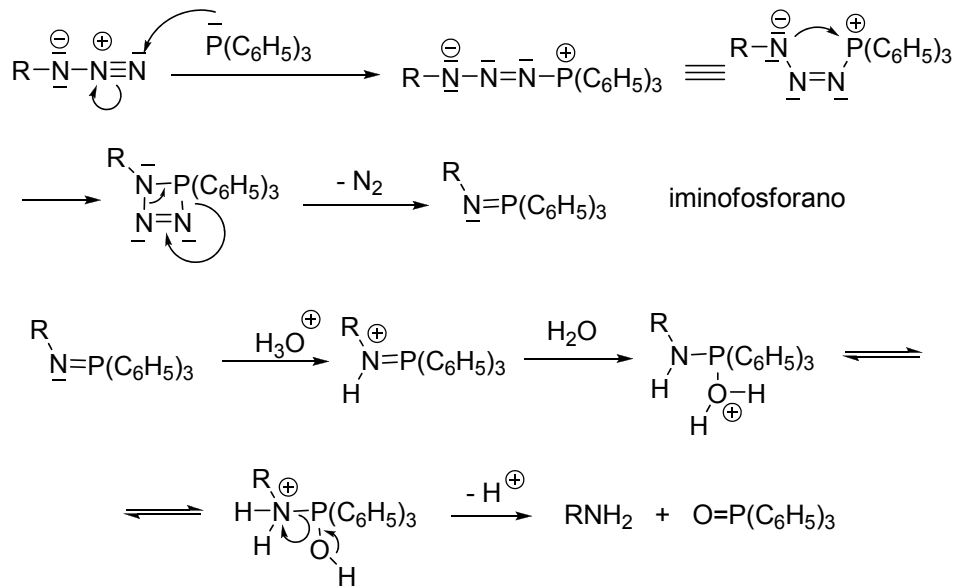


Las azidas pueden reducirse utilizando:

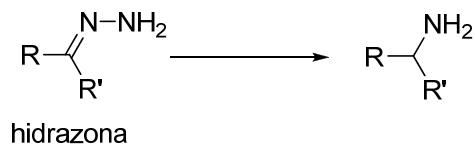
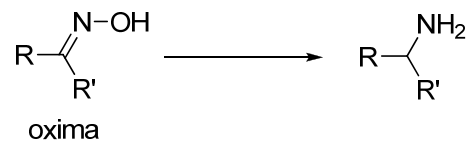
- $LiAlH_4$,
- hidrogenación catalítica. La reacción es muy rápida y no presenta los problemas asociados a la reducción de nitrilos,
- trifenilfosfina (reacción de Staudinger),
- metales en medio ácido (p. ej. Zn/HCl).



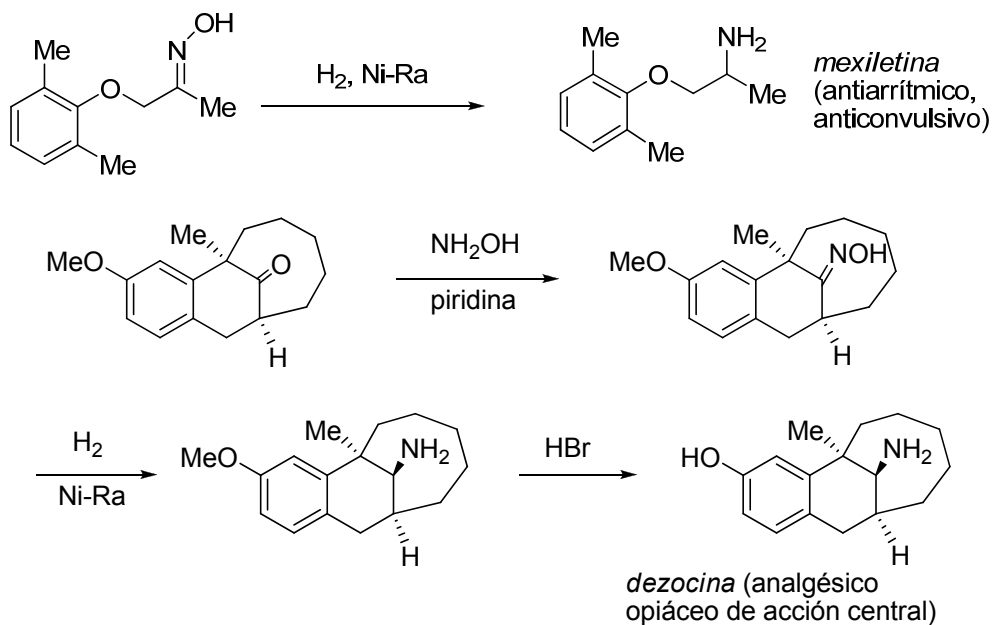
La reducción de azidas con trifenilfosfina implica, en primer lugar, la formación de un iminofosforano que, posteriormente, es hidrolizado para proporcionar la amina deseada y óxido de trifenilfosfina.



1.1.4. Reducción de oximas e hidrazonas

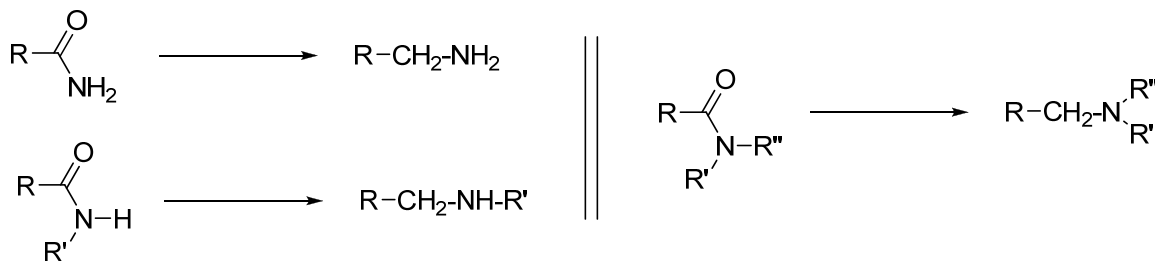


Las oximas e hidrazonas pueden reducirse a aminas con LiAlH_4 , hidrogenación catalítica, como en los ejemplos, o con metales en medio ácido (p. ej. Zn/HCl).

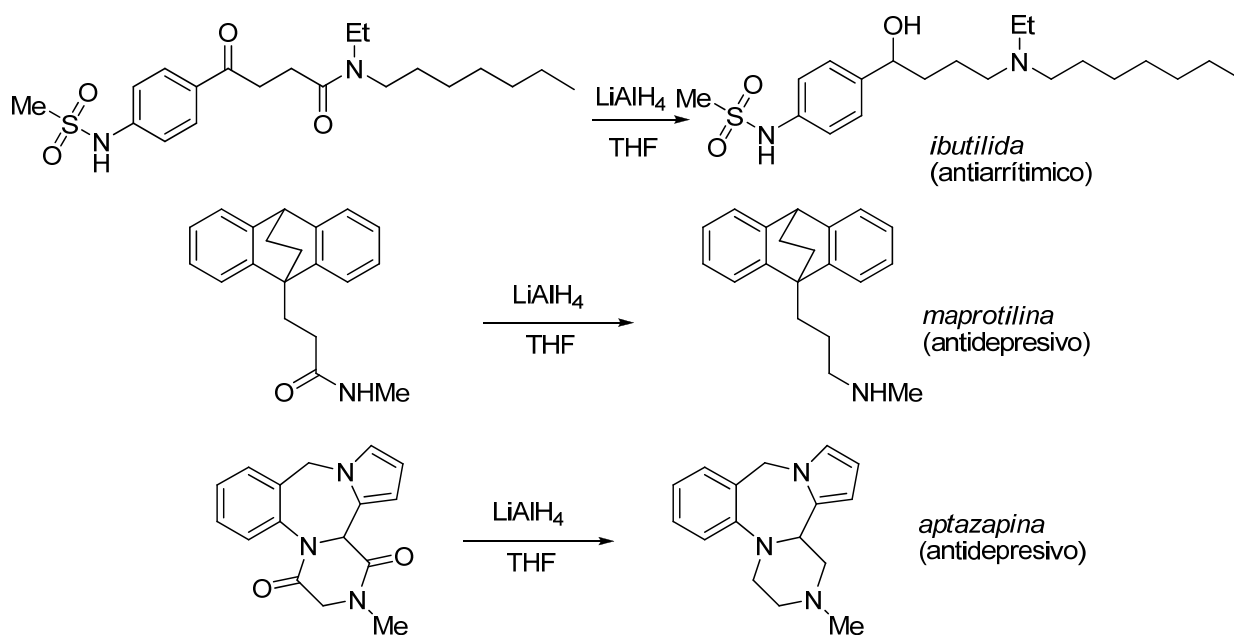


1.2. Métodos reductivos para obtener aminas primarias, secundarias o terciarias

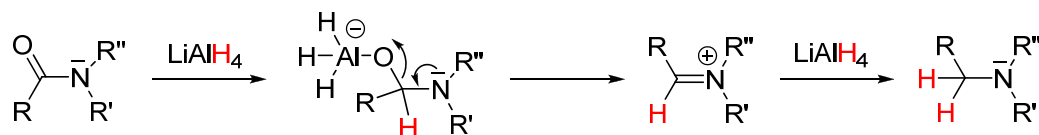
1.2.1. Reducción de amidas



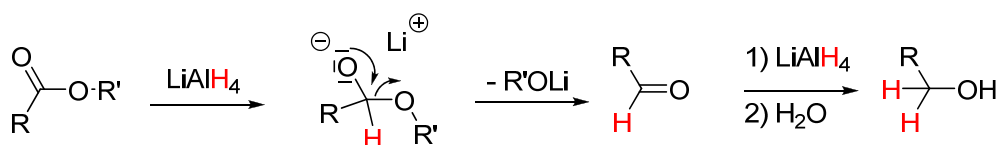
La reducción de amidas con LiAlH_4 proporciona aminas. Obsérvese en el primero de los ejemplos que la cetona también es reducida por el LiAlH_4 .



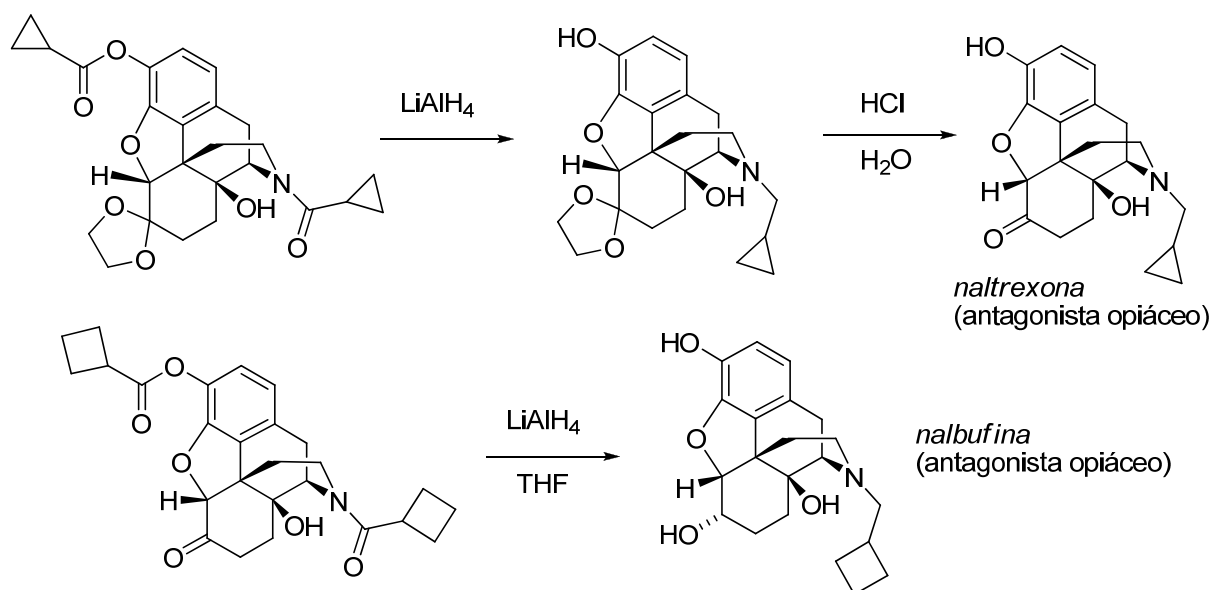
Debe destacarse que la reducción de amidas proporciona aminas, a diferencia de lo que ocurre en la reducción de ésteres, que proporciona alcoholes. Esta diferencia puede justificarse en base al mecanismo que opera en ambas reducciones. Como vemos en el esquema, la reducción de una amida implica en primer lugar la adición de hidruro, lo que origina un intermedio tetraédrico. La eliminación de un aluminato proporciona una sal de iminio que es reducida por adición de un segundo hidruro.



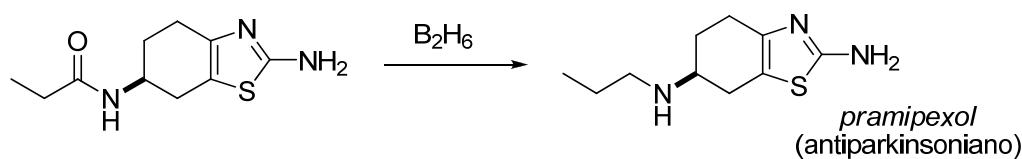
En el caso de la reducción de un éster, el intermedio tetraédrico evoluciona de diferente manera dando lugar a un aldehído que es reducido a alcohol por adición de un segundo hidruro.



El comportamiento diferente de ésteres y amidas frente al LiAlH_4 se pone de manifiesto en los siguientes ejemplos, que ilustran sendas vías de acceso a los antagonistas opiáceos *naltrexona* y *nalbufina*. Nótese la utilización de un acetal como grupo protector de una cetona en la síntesis de la *naltrexona* y compárese con la preparación de la *nalbufina*.



Las amidas también pueden reducirse a aminas con diborano (B_2H_6), como en la síntesis del agonista dopaminérgico *pramipexol*, actualmente en investigación para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



1.2.2. Reducción de imidas

Las imidas se reducen a aminas con LiAlH_4 o con diborano (B_2H_6). En el segundo de los ejemplos obsérvese que el éster también se reduce.

