

EJERCICIOS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Departamento de Farmacología, Toxicología
y Química Terapéutica

EJERCICIOS DE QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Departamento de Farmacología, Toxicología
y Química Terapéutica



TEXTOS DOCENTS



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Edicions

Índice general

Prólogo	7
Prólogo a la segunda edición	8
 CAPÍTULO 1	
PROBLEMAS DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS RESUELTOS	9
 Bloque I. Síntesis de arilalquilaminas y compuestos relacionados	11
 Bloque II. Síntesis de ácidos α-arilacéticos, α-arilpropiónicos y compuestos relacionados	67
 Bloque III. Síntesis de etilendiaminas, piperidinas y compuestos relacionados	79
 Bloque IV. Síntesis de barbituratos y de 1,4-dihidropiridinas	105
 Bloque V. Síntesis de nitrofuranos, sulfonamidas y compuestos relacionados	115
 Bloque VI. Síntesis de fenotiazinas, tioxantenos y compuestos relacionados	134
 Bloque VII. Síntesis de antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas y compuestos relacionados	148
 Bloque VIII. Síntesis de quinoleínas y quinolonas	184
 Bloque IX. Estereoquímica	202
 CAPÍTULO 2	
PROBLEMAS DE SÍNTESIS DE FÁRMACOS PROPUESTOS	221
 BIBLIOGRAFÍA	245
 ÍNDICE ANALÍTICO	247

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; 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 por su cuenta. El objetivo fundamental de la presente obra es el de ayudar al alumno en el estudio autónomo de la asignatura. Para ello, el libro incorpora tres capítulos dedicados a los métodos generales de síntesis de compuestos orgánicos, el comentario de ejercicios de síntesis de fármacos resueltos e incluye 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 ponerla en práctica se emplea 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 debe preocuparse si durante sus primeros intentos de resolución de problemas consulta de forma frecuente este capítulo. La idea es que mediante la continua consulta del mismo 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 bloque, 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 bloque 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

Prólogo a la segunda edición

La experiencia adquirida en la impartición de la asignatura Química Farmacéutica I desde el inicio del Grado de Farmacia en 2009 ha hecho que modificáramos progresivamente algunos de los contenidos. Se han simplificado sensiblemente los temas 4 y 5 del tomo I y se ha suprimido el capítulo 10, relativo a la síntesis de antibióticos β -lactámicos y la síntesis de algún fármaco en diversas familias, normalmente por falta de generalidad del método, por ejemplo los anticonvulsivos no barbituratos (apartado 7.6 del tomo I).

En el presente tomo II de esta obra se han añadido un gran número de problemas resueltos que se han ido proponiendo en los exámenes a lo largo de los últimos años y también se ha incrementado ligeramente el número de problemas no resueltos. Por otro lado, se han agrupado en el bloque IX los problemas relativos principalmente a cuestiones de estereoquímica y de síntesis de compuestos enantioenriquecidos.

Con el fin de mantener razonablemente equilibrado el número de páginas de los tomos I y II, el primer bloque del anterior tomo II, relativo a métodos de obtención de los grupos funcionales más usuales, se ha pasado al tomo I, en forma de un anexo.

En resumen, se han actualizado y revisado los tomos I y II de la obra *Química Farmacéutica I*.

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Barcelona, mayo de 2015

CAPÍTULO 1
PROBLEMAS DE SÍNTESIS
DE FÁRMACOS RESUELTOS

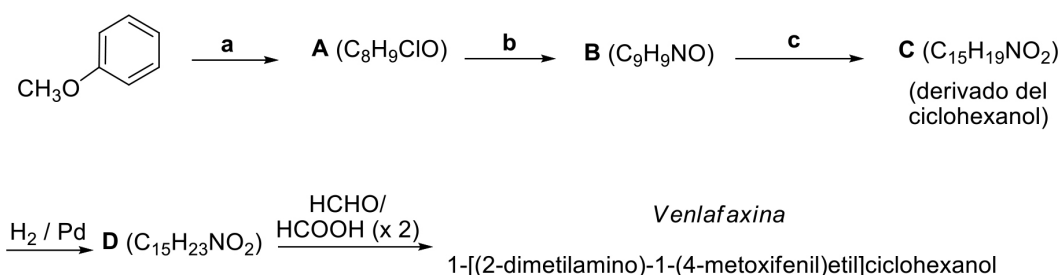
Bloque I

SÍNTESIS DE ARILALQUILAMINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Problema 1

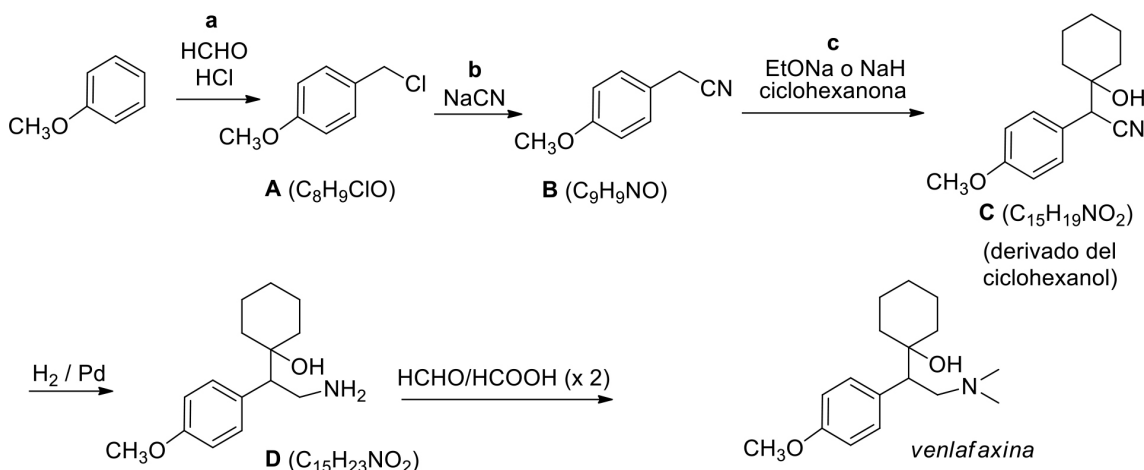
La siguiente secuencia sintética permite la síntesis del antidepresivo *venlafaxina*.

- a) Indicad la estructura de **A**, **B**, **C** y **D**, *venlafaxina* y de los reactivos utilizados en las diferentes etapas **a**, **b** y **c**.
- b) El mecanismo de las transformaciones **B** → **C** y **D** → *venlafaxina*.



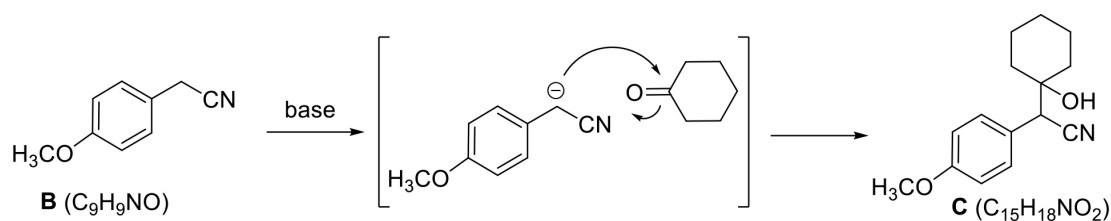
Solución:

a)

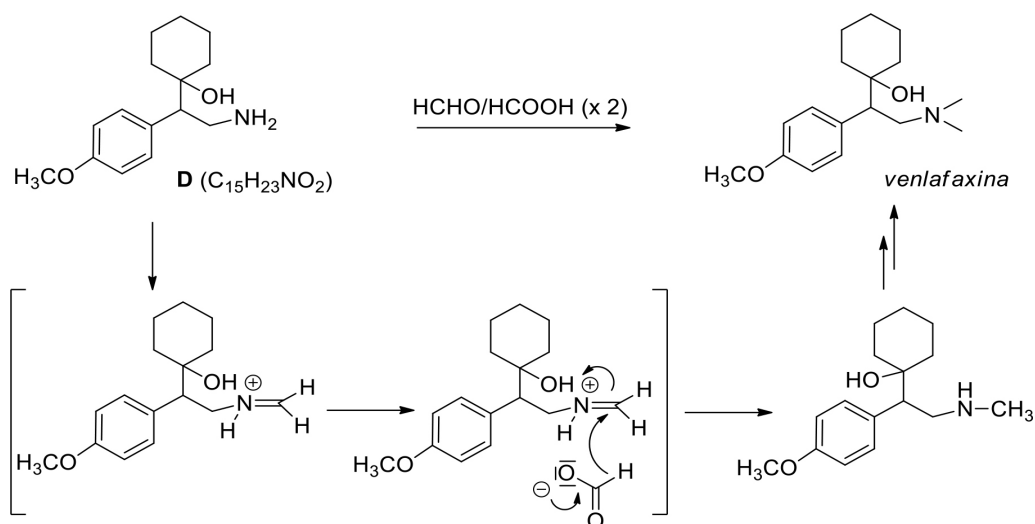


En este ejercicio, el primer paso es formular el compuesto final y tener en cuenta las fórmulas moleculares de cada compuesto. El metoxibenceno tiene la fórmula C_7H_8O y el compuesto **A**, C_8H_9ClO . Teniendo en cuenta esto y que en el producto final hay un sustituyente en la posición para del metoxi, la etapa **a** será una reacción del clorometilación. A continuación, considerando la fórmula molecular de **B** el cloro se ha intercambiado por un nitrilo, de manera que aumenta en un carbono la cadena y se incorpora el átomo de nitrógeno. Los protones en α del nitrilo son protones ácidos, la reacción con una base permite arrancar uno de ellos. El ataque nucleófilo del anión formado a la ciclohexanona da el compuesto **C**. La hidrogenación catalítica del nitrilo permite su transformación en la correspondiente amina **D**. En *venlafaxina* la amina está dimetilada. Para llevar a cabo esta transformación se trata **D** con formaldehído y ácido fórmico como reductor (dos alquilaciones reductivas).

b)



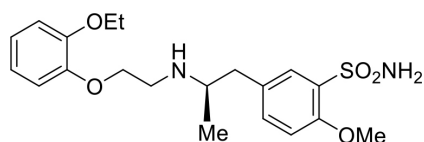
La transformación de **B** en **C** implica una reacción tipo aldólica, en la que una base arranca el protón ácido de la posición α del nitrilo seguido de adición del anión formado al carbonilo de la ciclohexanona.



Para dialquilar la amina del compuesto **D**, el mejor método para evitar la polialquilación es hacer dos alquilaciones reductivas utilizando formaldehído y ácido fórmico. La alquilación reductiva implica, en primer lugar, la formación de una sal de iminio entre la amina primaria **D** y formaldehído en presencia de medio ácido (HCO_2H) como catalizador y reductor. A continuación el hidruro cedido por el anión formiato reduce la sal de iminio a amina. De manera análoga, se introduce el segundo grupo metilo.

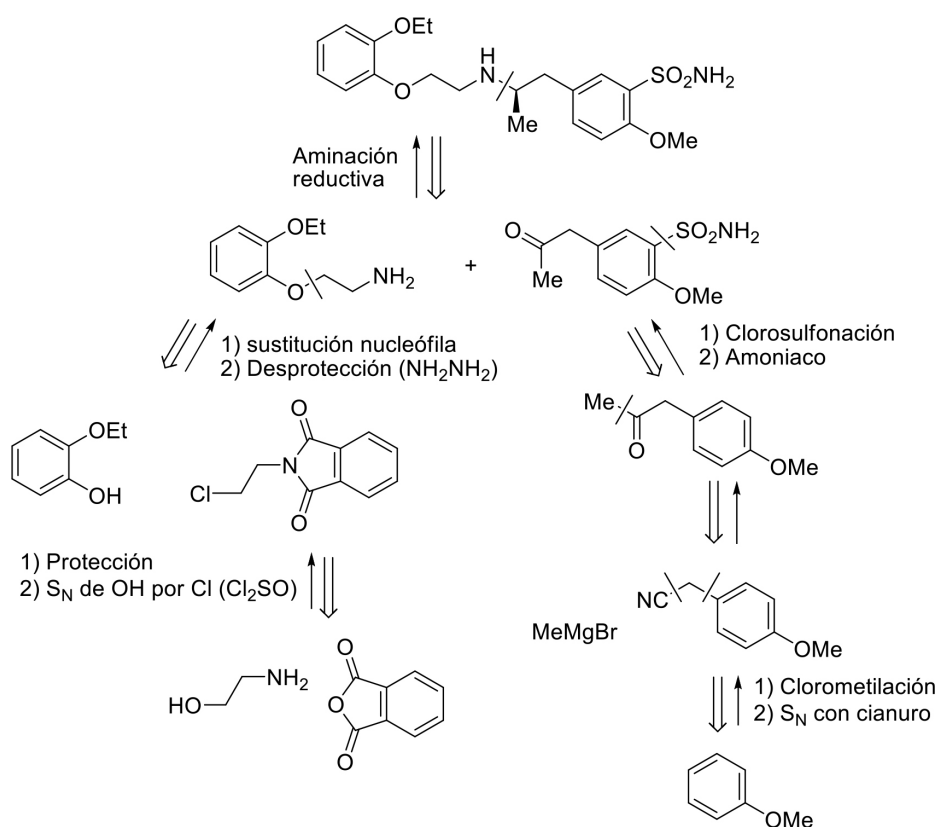
Problema 2

Realizad el análisis retrosintético de la *tamsulosina*, cuya estructura se indica a continuación. Proponed una síntesis utilizando como productos de partida *o*-etoxifenol y anisol (metoxibenceno).



Solución:

a) Retrosíntesis



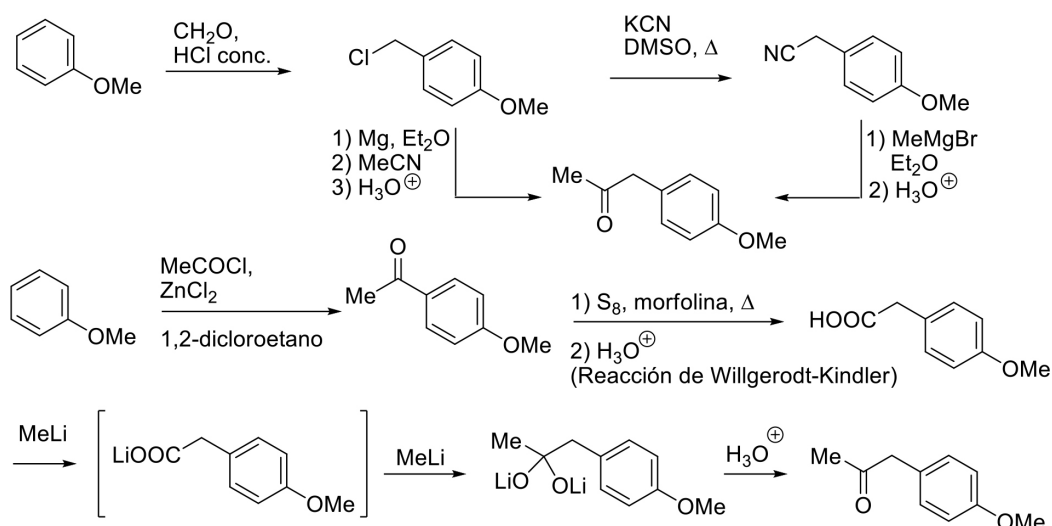
La desconexión del enlace C-N indicado en la *tamsulosina* lleva a dos posibles precursores mucho más simples. Con los precursores indicados, la síntesis de *tamsulosina* implicaría una reacción de aminación reductiva. La preparación de la amina podría implicar la formación del enlace C-O indicado, lo que nos lleva a *o*-etoxifenol, uno de los productos de partida y un agente alquilante, en el que razonablemente el grupo amino debería estar protegido, por ejemplo, en forma de derivado ftalimido. Dicho agente alquilante podría prepararse a partir de 2-aminoetanol por reacción con anhídrido ftálico y posterior sustitución del grupo hidroxilo por cloro.

La preparación de la cetona no puede realizarse a través de una reacción de Friedel-Crafts, ya que la función cetona no está directamente unida al anillo aromático. Un sustituyente 2-oxoalquilo se puede introducir en un anillo aromático rico en electrones a través de una secuencia que implica, en primer lugar, una reacción de clorometilación, seguido de sustitución nucleófila del cloro por ciano y

reacción del grupo nitrilo con un reactivo de Grignard adecuado, en este caso, bromuro de metilmagnesio. Dado que la reacción de clorometilación requiere que el anillo aromático sea rico en electrones es conveniente introducir el grupo sulfonamido (electronatrayente) después de haber introducido la cadena de 2-oxopropilo, lo cual es además favorable teniendo en cuenta las reglas de la S_EAr . Por tanto, en el análisis retrosintético se plantea obtener la 2-metoxi-5-(2-oxopropil)bencenosulfonamida a partir de la 1-(4-metoxifenil)propan-2-ona, y ésta se prepararía a partir de anisol (metoxibenceno) a través de la secuencia: (i) clorometilación, (ii) S_N con cianuro, (iii) reacción con bromuro de metilmagnesio.

b) Síntesis

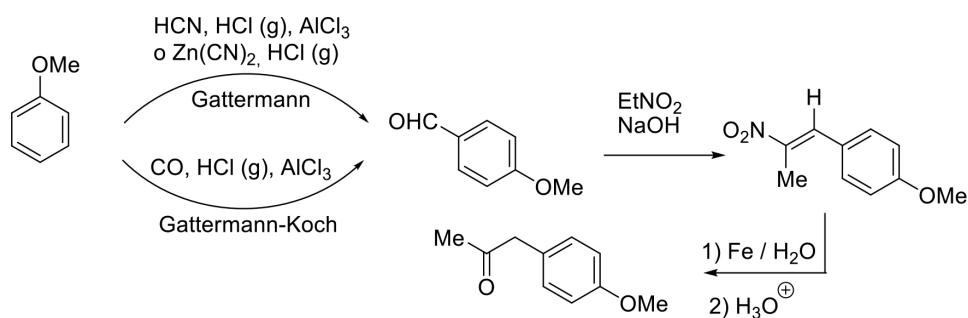
La 1-(4-metoxifenil)propan-2-ona puede prepararse a partir de anisol a través de varios métodos sintéticos alternativos que se indican en el esquema siguiente.



La clorometilación del anisol daría el producto indicado, junto al isómero *orto*, del cual habría que separarlo en algún momento de la secuencia sintética. La reacción de éste con cianuro potásico en dimetilsulfóxido en caliente (disolvente polar aprótico en el que el cianuro potásico se disuelve en pequeña proporción) daría el 4-metoxifenilacetonitrilo, el cual por reacción con un equivalente de bromuro de metilmagnesio daría un intermedio (sal de magnesio de una imina) que por hidrólisis ácida proporcionaría la cetona deseada. Alternativamente, el cloruro de 4-metoxibencilo se podría transformar en un reactivo de Grignard, que por reacción con acetonitrilo, seguido de hidrólisis, daría la misma cetona.

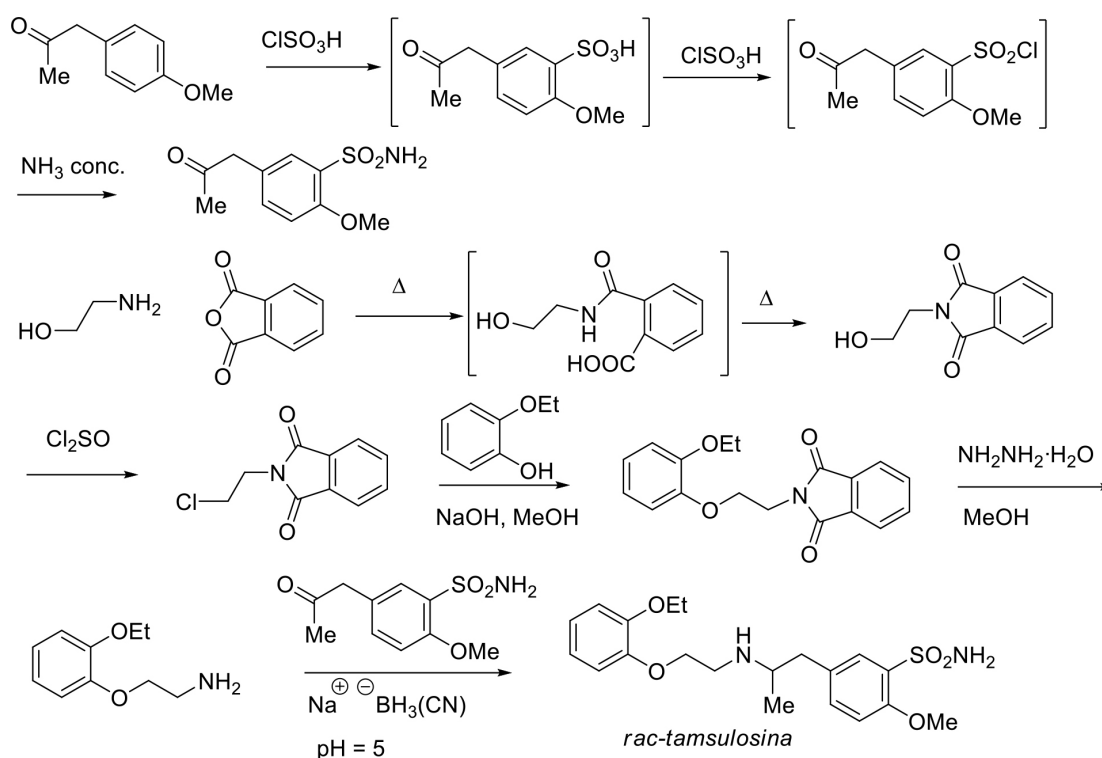
En otro procedimiento, la reacción de Friedel-Crafts del anisol con cloruro de acetilo daría la 4-metoxiacetofenona. Sometiendo esta cetona a las condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler y después de hidrolizar la tioamida formada, se obtendría el ácido 4-metoxifenilacético, el cual por reacción con 2 equivalentes de metililitio daría un dialcóxido geminal, cuya hidrólisis conduciría a la cetona buscada.

Más económica puede ser su preparación a partir de 4-metoxibenzaldehído y nitroetano (ambos productos comerciales fácilmente asequibles) como se indica. En el contexto de este problema debería prepararse también el 4-metoxibenzaldehído a partir de anisol, lo que podría hacerse por formilación siguiendo el procedimiento de Gattermann o el de Gattermann-Koch como se indica.



La condensación del 4-metoxibenzaldehído con nitroetano en medio básico es una transformación similar a la condensación aldólica (reacción de Henry): el anión derivado de la desprotonación de la posición α del nitroetano condensa con el aldehído y después de deshidratación da el nitroetileno indicado. La reducción del grupo nitro a amino con Fe/agua da una enamina que tautomeriza a la imina correspondiente, cuya hidrólisis ácida da la 1(4-metoxifenil)propan-2-ona.

Disponiendo de esta cetona el resto de transformaciones requeridas para preparar *tamsulosina* son convencionales y se recogen en el esquema siguiente.

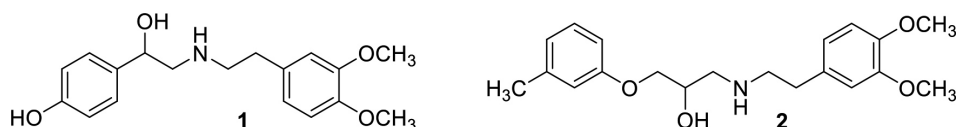


La *tamsulosina* es un enantiómero puro y en concreto con un centro estereogénico de configuración (*R*) (véase la configuración absoluta en la figura del principio del ejercicio). Dado que este compuesto contiene una amina secundaria en su estructura se puede realizar la separación de enantiómeros por cristalización de sales diastereoméricas. Para ello se puede utilizar un ácido enantioméricamente puro, por ejemplo el ácido (2*R*,3*R*)-(+)-tartárico, de manera que se forman sales diastereoméricas que se pueden separar por métodos físicos (cristalización). La amina de partida puede recuperarse, de forma enantiopura, por neutralización de las sales diastereoméricas separadas.

Problema 3

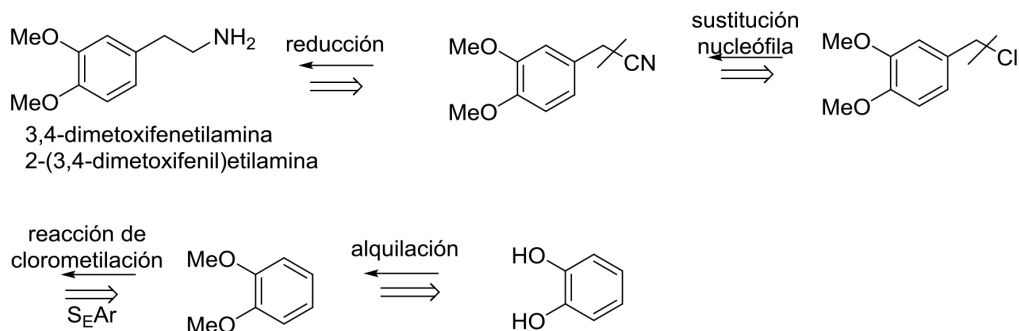
Numerosos fármacos con actividad sobre el sistema cardiovascular tienen estructura de 2-ariletilamina. Tal es el caso de la 3,4-dimetoxifenetilamina, que forma parte de los fármacos **1** (*denopamina*) y **2** (*bevantolol*) que se indican en la figura adjunta.

- a) Indicad un análisis retrosintético sencillo para la 3,4-dimetoxifenetilamina. ¿Cómo podría prepararse la 3,4-dimetoxifenetilamina a partir del catecol (1,2-dihidroxibenceno)?
- b) Sugerid un análisis retrosintético simplificado y un método sintético para cada uno de los fármacos indicados a partir de 3,4-dimetoxifenetilamina y de fenol (para la síntesis de **1**) y de 3-metilfenol (para la síntesis de **2**), así como de los reactivos orgánicos o inorgánicos que se consideren más adecuados.



Solución:

a) *Análisis retrosintético de 3,4-dimetoxifenetilamina:*

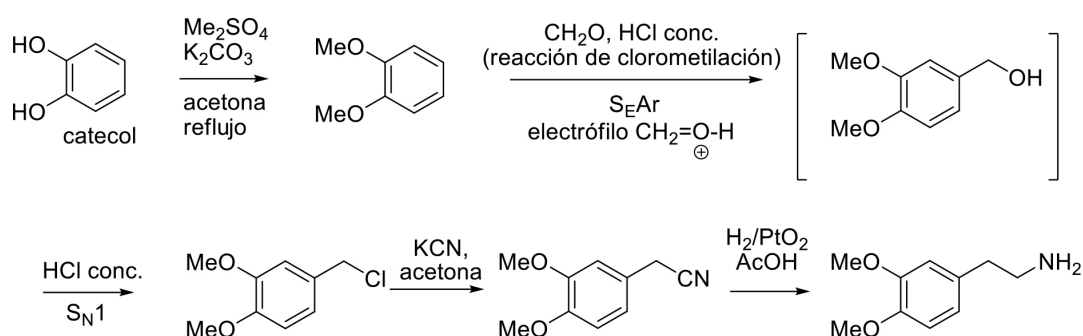


Una ariletilamina con un grupo amino primario unido a un grupo CH_2 puede obtenerse por reducción de un nitrilo, transformación factible de diversas maneras (hidrogenación catalítica, reducción con LiAlH_4 , borano, etc). La presencia de los grupos OH, en principio, sería compatible con la hidrogenación catalítica. Sin embargo, si la reducción se hiciera con LiAlH_4 , los grupos fenólicos ácidos podrían reaccionar liberando hidrógeno y formando una sal de litio o de aluminio, de modo que podría producirse una eliminación no deseada de HCN. Para resolver este problema es mejor alquilar en primer lugar los hidroxilos fenólicos y tener los éteres metílicos, evitando problemas de reacciones secundarias, debidas principalmente a la acidez de los protones fenólicos.

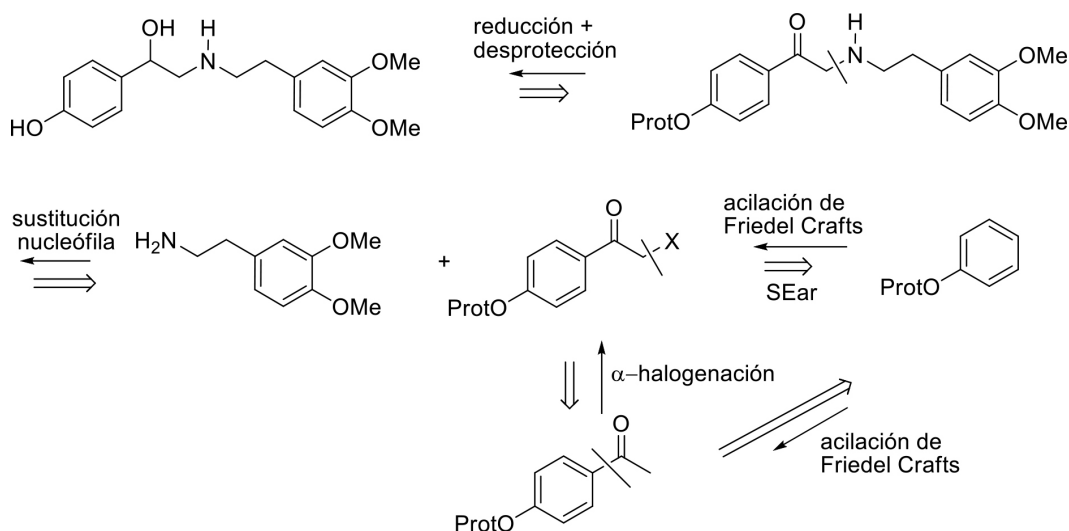
El grupo ciano podría introducirse por sustitución nucleófila a partir, por ejemplo, de un derivado clorado intermedio.

La introducción de un sustituyente CH_2Cl en un anillo aromático activado (rico en electrones) puede efectuarse directamente a través de una reacción de sustitución electrófila aromática conocida como clorometilación (formaldehído y ácido clorhídrico).

Síntesis de 3,4-dimetoxifenetilamina:

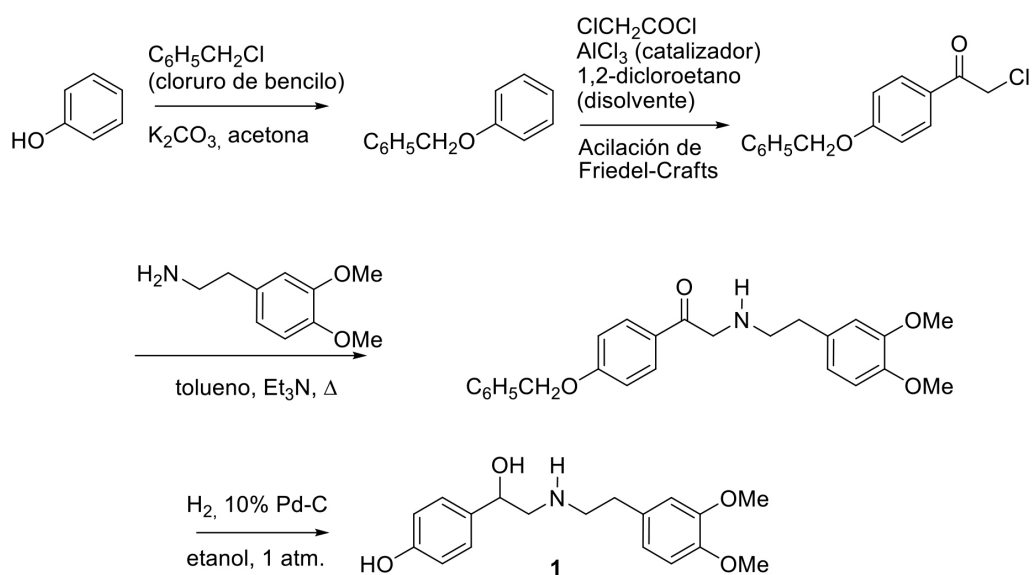


b) Análisis retrosintético para denopamina, 1:

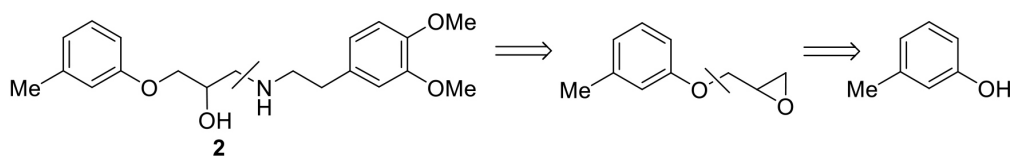


Tal y como se ha indicado en la retrosíntesis del fármaco **1** es necesario partir del fenol protegido. Dado que en la síntesis se prevé como última etapa la reducción de una cetona a alcohol, es recomendable llevar el fenol protegido como un éter bencílico. De esta manera, utilizando hidrógeno como reductor, en una única etapa de síntesis se podrá reducir la cetona a alcohol y desbencilar el fenol. Como norma general, siempre se deben reducir al máximo el número de etapas cuando se propone una síntesis para ahorrar tiempo y dinero, minimizar los residuos y mejorar el rendimiento global.

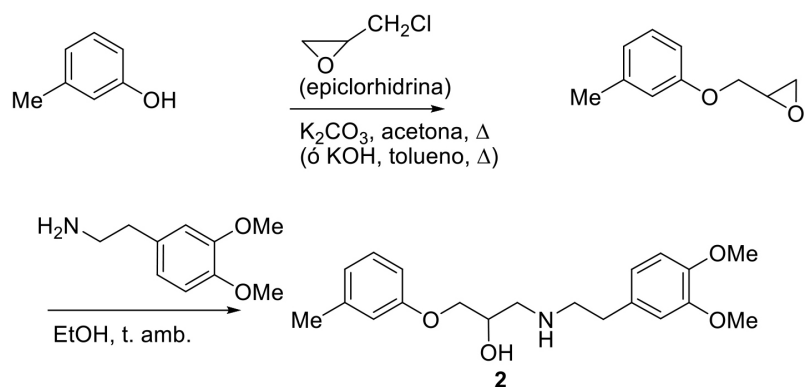
Síntesis de denopamina:



Análisis retrosintético de bevantolol, 2:



Síntesis de bevantolol:



El ataque del fenóxido derivado del 3-metilfenol a la epiclorhidrina constituye la etapa clave de esta síntesis. A continuación, el ataque nucleófilo de la 3,4-dimetoxifenetilamina permite la apertura del epóxido y la obtención del producto final.