

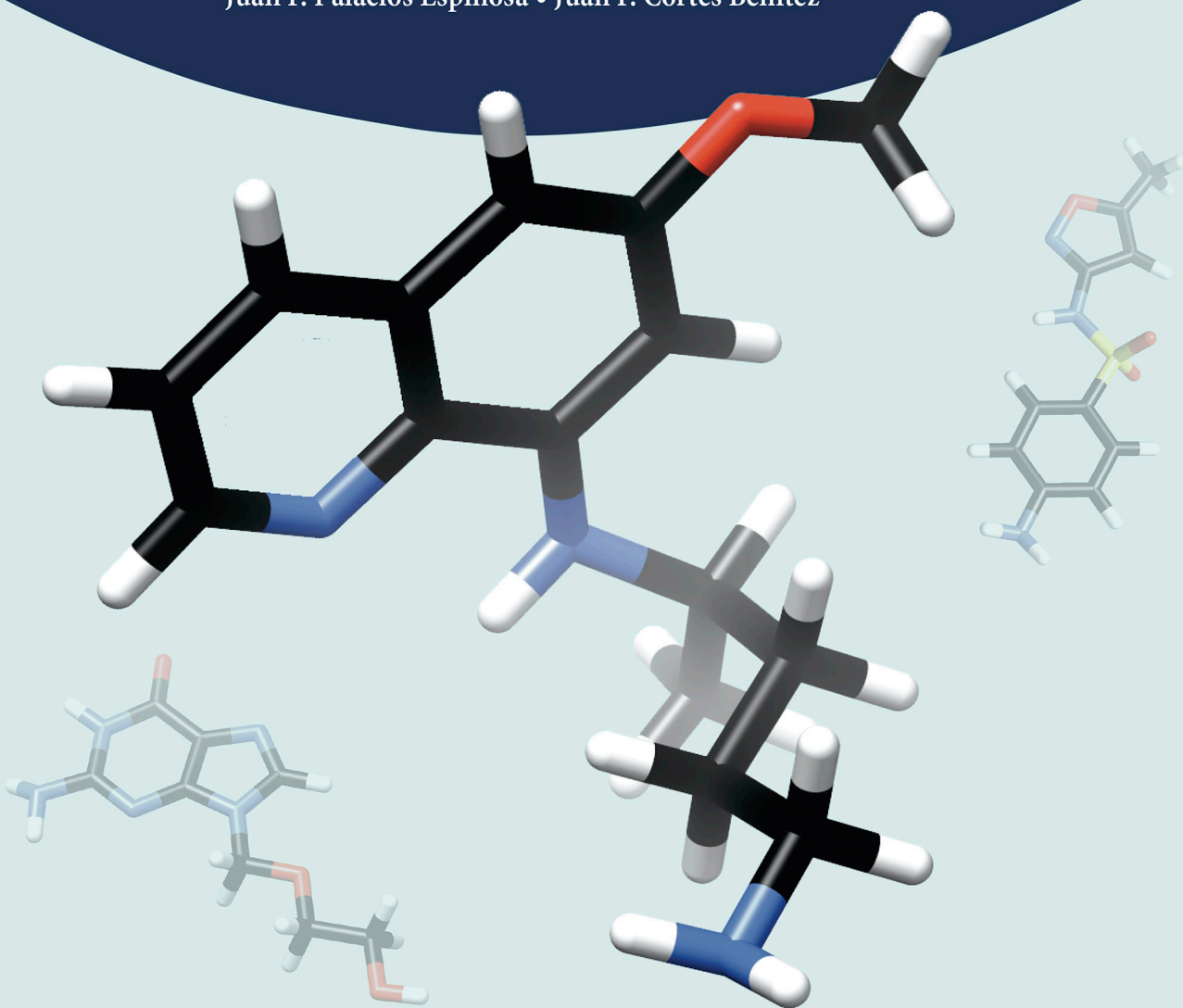
# BASES DE LA QUÍMICA HETEROCÍCLICA

aplicada a la obtención de compuestos orgánicos  
de interés farmacéutico

Olivia Soria Arteché • Jaime Pérez Villanueva  
Juan F. Palacios Espinosa • Juan F. Cortés Benítez

15  
CBS

Serie  
Textos



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

---

# **BASES DE LA QUÍMICA HETEROCÍCLICA**

**APLICADA A LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS  
ORGÁNICOS DE INTERÉS FARMACÉUTICO**

---



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

***Rector General***

Dr. Eduardo Abel Peñalosa Castro

***Secretario General***

Dr. José Antonio de los Reyes Heredia

UNIDAD XOCHIMILCO

***Rector***

Dr. Fernando de León González

***Secretario***

Mtro. Mario Alejandro Carrillo Luvianos

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

***Directora***

Mtra. María Elena Contreras Garfias

***Secretario Académico***

Dr. Luis Amado Ayala Pérez

***Responsable del Programa Editorial***

Mtra. Zyanya Patricia Ruiz Chapoy

***Comité Editorial***

Dr. Edgar Carlos Jarillo Soto

Mtro. Felipe Mendoza Pérez

Dr. Jordan Kyril Golubov Figueroa

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón

Dr. José Antonio Herrera Barragán

Dr. José Arturo Granados Cosme

Dr. José Francisco Cervantes Mayagoitia

Dra. Martha Rodríguez Gutiérrez

---

# **BASES DE LA QUÍMICA HETEROCÍCLICA**

## **APLICADA A LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ORGÁNICOS DE INTERÉS FARMACÉUTICO**

---

Olivia Soria Arteché  
Jaime Pérez Villanueva  
Juan Francisco Palacios Espinosa  
Juan Francisco Cortés Benítez



*“Bases de la química heterocíclica aplicada a la obtención de compuestos orgánicos de interés farmacéutico”*

Primera edición: 2020

ISBN: 978-607-28-1887-3

D.R. © 2020 UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Prolongación Canal de Miramontes 3855, Exhacienda San Juan de Dios Tlalpan, C.P. 14387,

Ciudad de México

UNIDAD XOCHIMILCO

Programa Editorial División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Tel.: 5483 7000 ext. 3783

[editorialcbs@correo.xoc.uam.mx](mailto:editorialcbs@correo.xoc.uam.mx)

<https://www.casadelibrosabiertos.uam.mx>

<https://publicaciones.xoc.uam.mx>

Esta obra fue dictaminada por pares académicos especialistas en el tema y avalada para su publicación por el Comité Editorial de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad Xochimilco, de acuerdo con los lineamientos y políticas vigentes.

Esta publicación no puede ser reproducida, ni en todo ni en parte, ni registrada o transmitida, por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma y por ningún medio, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de los editores.

Hecho en México.

# Contenido

Introducción .....	13
<b>CAPÍTULO 1</b>	
Antecedentes de sintéticos de la química heterocíclica .....	15
<b>1.0</b> Acidez y basicidad.....	15
<b>1.1</b> Ácidos de Brønsted-Lowry .....	15
<b>1.2</b> Acidez y basicidad en moléculas orgánicas.....	16
<b>1.3</b> Ácidos y bases de Lewi5 .....	18
<b>1.4</b> Tautomería.....	21
<b>1.4.1</b> Tautomerismo ceto-enol .....	21
<b>1.4.2</b> Tautomería en condiciones ácidas.....	21
<b>1.4.3</b> Tautomería en condiciones básicas.....	21
<b>1.4.4</b> Otros tipos de tautomería.....	22
<b>1.4.4.1</b> Tautomería ceto-fenol .....	22
<b>1.4.5</b> Tautomerismo nitroso-oxima .....	23
<b>1.4.6</b> Tautomerismo nitro alifático .....	23
<b>1.4.7</b> Tautomerismo imina-enamina.....	23
<b>1.4.8</b> Tautomerismo en compuestos heterocíclicos .....	24
<b>1.5</b> Reacciones para formación de anillos heterocíclicos .....	25
<b>1.5.1</b> Reacciones de adición nucleofílica .....	25
<b>1.5.2</b> Reacciones de adición nucleofílica de derivados de aminas	26
<b>1.5.2.1</b> Formación e hidrólisis de iminas y enaminas.....	26

<b>1.5.3</b> Adición de alcoholes a aldehídos y cetonas para dar cetales	27
<b>1.6</b> Reacciones de adición conjugada a carbonilo .....	28
<b>1.7</b> Reacciones de condensación .....	28
<b>1.7.1</b> Condensación de Claisen.....	30
<b>1.7.2</b> Adición conjugada de carbonilos (Reacción de Michael) ....	30
<b>1.7.3</b> Descarboxilación de $\beta$ -cetoésteres.....	31
<b>1.8</b> Sustitución acilnucleofílica.....	31

## CAPÍTULO 2

Piridina, quinolina e isoquinolina .....	33
<b>2.1</b> Piridina .....	33
<b>2.2</b> Reactividad del anillo de piridina.....	34
<b>2.2.1</b> Protonación de piridinas .....	34
<b>2.2.2</b> Sulfonación del nitrógeno .....	35
<b>2.2.3</b> Alquilación de piridinas.....	35
<b>2.2.4</b> Acilación de piridinas.....	36
<b>2.2.5</b> <i>N</i> -oxidación de piridina.....	36
<b>2.3</b> Sustitución electrofílica aromática .....	37
<b>2.3.1</b> Nitración de piridina.....	37
<b>2.3.2</b> Sulfonación de piridinas.....	39
<b>2.3.3</b> Halogenación de piridina .....	40
<b>2.3.4</b> Reacción de hidrogenólisis.....	41
<b>2.3.4.1</b> Halogenación de <i>N</i> -óxidos de piridina .....	41
<b>2.4</b> Reacción de sustitución nucleofílica aromática.....	42
<b>2.4.1</b> Transferencia de hidrógeno .....	42
<b>2.4.2</b> Alquilación y arilación .....	43
<b>2.4.3</b> Aminación de piridina .....	43
<b>2.4.4</b> Sustitución nucleofílica aromática por desplazamiento de buenos grupos salientes.....	44
<b>2.4.5</b> Formación de derivados heterocíclicos metálicos.....	45
<b>2.4.6</b> Reducción de piridinas.....	47
<b>2.5</b> Formación de <i>N</i> -óxidos.....	48
<b>2.5.1</b> Sustitución electrofílica de <i>N</i> -óxidos .....	48
<b>2.5.2</b> Sustitución nucleofílica aromática de <i>N</i> -óxidos.....	48
<b>2.6</b> Piridonas .....	49
<b>2.7</b> Alquilpiridinas .....	50
<b>2.8</b> Reacciones de metilpiridinas (Picolinas).....	51
<b>2.9</b> Síntesis de piridinas.....	52
<b>2.9.1</b> Síntesis a partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos.....	52
<b>2.9.2</b> Síntesis de Hantzsch .....	53
<b>2.9.3</b> Síntesis de Guareschi.....	56
<b>2.10</b> Quinolinas e isoquinolinas .....	57
<b>2.10.1</b> Reactividad de las quinolinas e isoquinolinas.....	58

2.10.1.1	Reacción con electrófilos.....	58
2.10.1.2	Nitración.....	59
2.10.1.3	Sulfonación.....	59
2.10.1.4	Halogenación.....	60
2.10.2	Oxidación.....	60
2.10.3	Reducción de quinolinas.....	61
2.10.4	Sustitución nucleofílica aromática.....	62
2.10.5	Aminación de quinolinas e isoquinolinas.....	63
2.10.6	Hidroxilación.....	63
2.10.7	Sustitución nucleofílica con desplazamiento de buenos grupos salientes.....	64
2.10.8	Reacciones de metalación de quinolinas e isoquinolinas....	64
2.11	Síntesis de quinolinas e isoquinolinas.....	64
2.11.1	Análisis retrosintético de la quinolina.....	64
2.11.2	Síntesis de Combes.....	65
2.11.3	Síntesis de Skraup.....	66
2.11.4	Variantes de la síntesis de Skraup.....	67
2.11.5	Síntesis de Friedländer.....	68
2.12	Síntesis de isoquinolinas.....	68
2.12.1	Síntesis de Pomeranz Fritsch.....	69
2.12.2	Síntesis de Bischler-Napieralski.....	69
2.12.3	Síntesis de Pictet-Spengler.....	70
2.13	Aplicaciones farmacéuticas.....	70
<i>Etoricoxib</i>	.....	70
<i>Etionamida</i>	.....	71
<i>Amodiaquina</i>	.....	72
<i>Mefloquina</i>	.....	74
<i>Primaquina</i>	.....	75
<i>Solifenacina</i>	.....	76
<i>Tetrabenazina</i>	.....	77
	Ejercicios.....	78

### CAPÍTULO 3

	Reacciones y síntesis de heterociclos de cinco miembros con un heteroátomo y benzoderivados.....	83
3.1	Pirrol, furano y tiofeno.....	83
3.1.1	Pirroles, furanos y tiofenos de importancia biológica.....	83
3.1.2	Pirrol.....	85
3.1.2.1	Reacciones ácido base del pirrol.....	85
3.1.2.2	Reacciones de pirroles protonados.....	85
3.1.2.3	Reacciones de pirroles como ácidos.....	86
3.1.3	Sustitución electrofílica aromática de pirrol.....	86
3.1.3.1	Nitración.....	87



<b>3.1.3.2</b>	Sulfonación de pirrol .....	87
<b>3.1.3.3</b>	Halogenación.....	88
<b>3.1.3.4</b>	Formilación mediante la reacción de Vilsmeier Haack .....	88
<b>3.1.3.5</b>	Reacción de Mannich .....	90
<b>3.1.3.6</b>	<i>N</i> -acilación y alquilación de pirroles .....	91
<b>3.1.3.7</b>	Pirroles <i>N</i> -metalados .....	92
<b>3.1.3.8</b>	Reducción de pirroles.....	93
<b>3.1.3.9</b>	Reactividad en la cadena lateral de los pirroles.....	94
<b>3.2</b>	Síntesis de pirroles .....	95
<b>3.2.1</b>	Síntesis de Paal-Knorr .....	95
<b>3.2.2</b>	Síntesis de Knorr .....	96
<b>3.2.3</b>	Síntesis de Hantzsch .....	98
<b>3.3</b>	Furano y tiofeno.....	98
<b>3.3.1</b>	Reactividad de los furanos .....	100
<b>3.3.2</b>	Sustitución electrofílica aromática.....	100
<b>3.3.2.1</b>	Nitración de tiofeno.....	100
<b>3.3.2.2</b>	Nitración del furano.....	100
<b>3.3.2.3</b>	Halogenación de tiofeno y furano.....	101
<b>3.3.2.4</b>	Sulfonación.....	101
<b>3.3.2.5</b>	Formilación .....	102
<b>3.3.2.6</b>	Aminoalquilación.....	102
<b>3.3.2.7</b>	Sustitución nucleofílica aromática .....	103
<b>3.3.2.8</b>	Metalación .....	103
<b>3.3.2.9</b>	Intercambio halógeno-metal .....	104
<b>3.4</b>	Síntesis de furanos .....	105
<b>3.4.1</b>	Síntesis de Paal-Knorr .....	105
<b>3.4.2</b>	Síntesis de furfural.....	106
<b>3.4.3</b>	Síntesis de furanos a partir de $\alpha$ -halocarbonilos y cetonas activadas .....	107
<b>3.4.4</b>	Síntesis de Feist-Benary .....	107
<b>3.5</b>	Indoles .....	108
<b>3.5.1</b>	Reactividad de indoles .....	109
<b>3.5.2</b>	Sulfonación de indoles .....	111
<b>3.5.3</b>	Halogenación de indoles .....	111
<b>3.5.4</b>	Reacción de Mannich.....	112
<b>3.5.6</b>	Acilación de indoles.....	112
<b>3.5.7</b>	Reacción de formilación de Vilsmeier .....	113
<b>3.5.8</b>	Metalación de indoles.....	113
<b>3.5.9</b>	C-metalación del indol.....	114
<b>3.5.10</b>	Reactividad de indoles en la cadena lateral .....	114
<b>3.6</b>	Síntesis de indoles .....	115
<b>3.6.1</b>	Síntesis de Fischer .....	115
<b>3.6.2</b>	Síntesis de Madelung .....	117

<b>3.7</b> Aplicaciones farmacéuticas .....	<b>118</b>
<i>Ketorolaco</i> .....	<b>118</b>
<i>Sumatriptán</i> .....	<b>119</b>
<i>Olanzapina</i> .....	<b>120</b>
<i>Sunitinib</i> .....	<b>121</b>
<i>Nifurtimox</i> .....	<b>123</b>
Ejercicios .....	<b>123</b>

## CAPÍTULO 4

Azoles .....	<b>129</b>
<b>4.1</b> 1,2-azoles y 1,3-azoles .....	<b>129</b>
<b>4.1.1</b> Imidazoles y bencimidazoles .....	<b>132</b>
<b>4.2</b> Tautomería .....	<b>133</b>
<b>4.3</b> Enlace de hidrógeno en pirazoles e imidazoles .....	<b>134</b>
<b>4.4</b> Reactividad de azoles .....	<b>134</b>
<b>4.4.1</b> Acidez y basicidad .....	<b>135</b>
<b>4.4.2</b> Reacciones de alquilación en el nitrógeno .....	<b>136</b>
<b>4.4.2.1</b> Alquilación en nitrógeno .....	<b>136</b>
<b>4.4.2.2</b> Alquilación de imidazol y pirazoles .....	<b>136</b>
<b>4.4.2.3</b> Acilación en el nitrógeno .....	<b>137</b>
<b>4.4.3</b> Sustitución electrofílica aromática .....	<b>137</b>
<b>4.4.3.1</b> Nitración .....	<b>137</b>
<b>4.4.3.2</b> Sulfonación .....	<b>138</b>
<b>4.5</b> Reacción con Bases .....	<b>139</b>
<b>4.6</b> Reacciones con reactivos nucleofílicos .....	<b>140</b>
<b>4.6.1</b> Por reemplazamiento de halógeno .....	<b>140</b>
<b>4.6.2</b> Desprotonación regioselectiva .....	<b>140</b>
<b>4.6.3</b> Intercambio metal-halógeno .....	<b>142</b>
<b>4.7</b> Síntesis de 1,3-azoles .....	<b>143</b>
<b>4.7.1</b> Síntesis de 1,3-azoles a partir de compuestos 1,4-dicarbónílicos .....	<b>143</b>
<b>4.7.2</b> Síntesis de tiazoles e imidazoles a partir de $\alpha$ -halocetonas .....	<b>143</b>
<b>4.8</b> Aplicaciones farmacéuticas .....	<b>144</b>
<i>Celecoxib</i> .....	<b>144</b>
<i>Metronidazol</i> .....	<b>145</b>
<i>Cimetidina</i> .....	<b>146</b>
<i>Losartan</i> .....	<b>147</b>
<i>Sulfametoxazol</i> .....	<b>149</b>
Ejercicios .....	<b>150</b>

## CAPÍTULO 5

Pirimidinas y purinas .....	<b>157</b>
<b>5.1</b> Reactividad de las pirimidinas .....	<b>159</b>

<b>5.2</b>	Reacciones con electrófilos.....	<b>160</b>
<b>5.2.1</b>	Protonación.....	<b>160</b>
<b>5.2.2</b>	Reacción con agentes alquilantes.....	<b>161</b>
<b>5.3</b>	Oxidación.....	<b>161</b>
<b>5.4</b>	Sustitución nucleofílica aromática.....	<b>162</b>
<b>5.4.1</b>	Alquilación o arilación.....	<b>162</b>
<b>5.5</b>	Aminación.....	<b>162</b>
<b>5.5.1</b>	Reacción de Chichibabin.....	<b>162</b>
<b>5.6</b>	Sustitución nucleofílica con desplazamiento de buenos grupos salientes.....	<b>162</b>
<b>5.6.1</b>	Intercambio halógeno-metal.....	<b>163</b>
<b>5.7</b>	Síntesis de pirimidinas.....	<b>164</b>
<b>5.8</b>	Purinas.....	<b>165</b>
<b>5.9</b>	Reactividad de las purinas.....	<b>168</b>
<b>5.10</b>	Reacciones con electrófilos.....	<b>168</b>
<b>5.10.1</b>	Protonación en nitrógeno.....	<b>168</b>
<b>5.10.2</b>	Alquilación en el nitrógeno.....	<b>168</b>
<b>5.11</b>	Reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ ).....	<b>170</b>
<b>5.12</b>	Reacciones con bases.....	<b>172</b>
<b>5.13</b>	Metalación directa de purinas.....	<b>172</b>
<b>5.14</b>	Síntesis de purinas.....	<b>173</b>
<b>5.15</b>	Síntesis de purinas partir de 4,5-diaminopirimidinas.....	<b>173</b>
<b>5.15.1</b>	Síntesis de Traube.....	<b>173</b>
<b>5.15.2</b>	Síntesis de purinas a partir de 5-aminoimidazol-4-carboxamida o nitrilo.....	<b>174</b>
<b>5.16</b>	Aplicaciones farmacéuticas.....	<b>174</b>
<i>Ambrisentán</i> .....	<b>174</b>	
<i>Trimetoprima</i> .....	<b>175</b>	
<i>Mercaptopurina</i> .....	<b>176</b>	
<i>Aciclovir</i> .....	<b>178</b>	
<i>Linagliptina</i> .....	<b>178</b>	
	Ejercicios.....	<b>180</b>
	Bibliografía.....	<b>185</b>

## Lista de siglas

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhídrido acético	<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -butillitio
<b>AcCl</b>	Cloruro de acilo	<b><i>n</i>-Bu<sub>4</sub>NF</b>	Fluoruro de tetra- <i>N</i> -butilamónio
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo	<b>K<sub>a</sub></b>	Constante de acidez
<b>AcOH</b>	Ácido acético	<b>pK<sub>a</sub></b>	Log <sub>10</sub> de la constante de acidez
<b>BnCl</b>	Cloruro de bencilo	<b>S<sub>N</sub>1</b>	Sustitución nucleofílica monomolecular
<b>BnNH<sub>2</sub></b>	Bencilamina	<b>S<sub>N</sub>2</b>	Sustitución nucleofílica bimolecular
<b>BOC</b>	<i>Tert</i> -butiloxicarbonil	<b>S<sub>N</sub>Ar</b>	Sustitución nucleofílica aromática
<b>CB1</b>	Receptor de cannabinoides tipo 1	<b>S<sub>E</sub>Ar</b>	Sustitución electrofílica aromática
<b>COX-1</b>	Ciclooxigenasa tipo 1	<b>SEM</b>	Acetal de 2-(Trimetilsilil)etoxi]metilo
<b>COX-2</b>	Ciclooxigenasa tipo 2	<b>t.a</b>	Temperatura ambiente
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno	<b>TBDMS</b>	<i>tert</i> -butildimetilsililo
<b>DDQ</b>	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	<b><i>t</i>-BuOK</b>	<i>ter</i> -butóxido de potasio
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida	<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>DMPA</b>	2,2-dimetoxifenilacetofenona	<b>THP</b>	Tetrahidropiránil
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido	<b>TsCl</b>	Cloruro de tosilo
<b>LDA</b>	Diisopropilamiduro de litio		
<b>LiTMP</b>	Tetrametilpiperidina de litio		
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico		
<b>NBS</b>	<i>N</i> -bromosuccinamida		



## Introducción

De los fármacos que existen en el mercado para tratar diversos tipos de enfermedades, más del 70% contienen en sus estructuras anillos heterocíclicos que están constituidas por átomos de carbono y uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, en ciclos de cinco miembros como el pirrol, el furano y el tiofeno; de seis miembros como las piridinas y las quinolinas; de cinco miembros con dos heteroátomos como los imidazoles, tiazoles y oxazoles; de seis miembros con dos o más nitrógenos y sus derivados fusionados por ejemplo las diazinas y triazinas, y otros sistemas de importancia biológica.

El conocimiento de la estructura de los fármacos y su reactividad, ya sean de origen natural o sintético, permite establecer y comprender los criterios analíticos para su identificación y cuantificación, así como predecir la interacción que podrían tener con los sistemas biológicos.

Es tan amplio el número de trabajos que existen en la literatura sobre compuestos heterocíclicos, y día con día aparecen nuevos métodos para la síntesis de los mismos, que es difícil tener un libro de texto que pueda contener toda la información al respecto. En este libro tratamos de presentar la información requerida para poder sistematizar el estudio de la Química Heterocíclica para estudiantes de licenciaturas relacionadas con la salud.

En el primer capítulo presentamos las reacciones más comunes que se utilizan para construir anillos heterocíclicos, en el segundo capítulo iniciamos con el estudio de las piridinas, por la relación que éstas tienen con la química del benceno. En el tercer capítulo se revisan los anillos de cinco miembros que contienen como he-

teroátomo nitrógeno, azufre y oxígeno, respectivamente, por ser compuestos que se encuentran en una gran variedad de fármacos. En el cuarto capítulo se estudia la reactividad y los métodos de obtención de los anillos de cinco miembros con dos heteroátomos y finalmente el estudio de las pirimidinas y purinas, por su importancia en las moléculas biológicas como el ADN y el ARN.

Esperamos que este libro sirva de orientación y guía a los estudiantes para introducirse en este maravilloso mundo de la síntesis de moléculas bioactivas y con ello poder entender y predecir el comportamiento de estas moléculas cuando entran en contacto con otras moléculas orgánicas, inorgánicas o biomoléculas.

# Antecedentes de sintéticos de la química heterocíclica

## 1.0 Acidez y basicidad<sup>1</sup>

Una gran variedad de heterociclos contienen átomos de nitrógeno, unos unidos a un hidrógeno, y otros con un par de electrones sin compartir, especialmente los heterociclos de cinco miembros, por lo que es importante conocer la química de estos compuestos heterocíclicos que contienen un nitrógeno para determinar si se van a comportar como ácidos o como bases formando sales con ácidos próticos o complejos con ácidos de Lewis. Los heterociclos que contienen un enlace N-H se comportan como ácidos perdiendo un protón para formar una base fuerte.<sup>2,3</sup>

## 1.1 Ácidos de Brønsted-Lowry

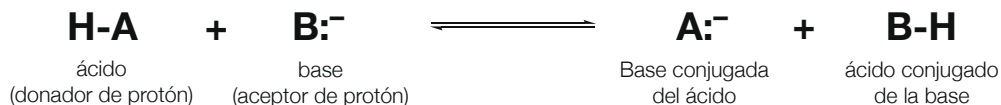
De acuerdo con la teoría de Brønsted-Lowry, un ácido es definido como un donador de protones y una base como un aceptor de protones. Por lo que es requisito indispensable disponer de un par de electrones para compartir con un protón, esto generalmente se presenta como un par de electrones libres o no compartido (como el del orbital  $sp^2$  del nitrógeno que está perpendicular al sistema  $\pi$  en el anillo de piridina), pero algunas veces puede ser un par de electrones en un orbital  $\pi$ .

Una reacción ácido base generalmente se entiende como la transferencia de un protón de un ácido a una base (los protones no existen libres en solución, siem-



pre se encuentran enlazados a un par de electrones de su contraión). Cuando un compuesto ácido cede un protón, éste permanece con el par de electrones al que inicialmente se encontraba enlazado el protón y forma una nueva especie con propiedades básica, es por esto que se le denomina la base conjugada del ácido. Todos los ácidos tienen una base conjugada y todas las bases tienen un ácido conjugado (esquema 1.1).

#### Ecuación ácido-base



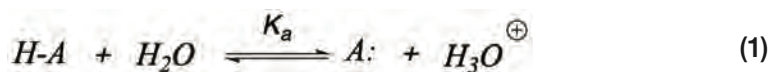
Esquema 1.1. Ecuación ácido-base.

La fuerza de los ácidos puede ser medida como la tendencia de donar un protón y la fuerza de las bases como la tendencia a aceptar un protón. Para medir esta propiedad se usa el concepto de pKa.

Los ácidos y las bases son muy útiles en moléculas orgánicas, muchas de estas moléculas reaccionan vía reacciones ácido-base y entender los equilibrios ácido-base explica muchos de los mecanismos de reacciones de intercambio de grupos funcionales o algunas formaciones de enlace C-C.<sup>4</sup>

## 1.2 Acidez y basicidad en moléculas orgánicas

La reacción química es reversible y la relación de productos y reactivos es determinada por la constante de acidez ( $K_a$ ).



donde:

$$K_a = \frac{[H_3O^{\oplus}] [A:]}{[H-A] [H_2O]} \quad (2)$$

El grado de disociación de un ácido es determinado en solución diluida, así que la concentración del agua permanece casi constante, el equilibrio se expresa con la constante de disociación  $K_a$ . Cuanto más grande sea la constante de disociación

mayor será la tendencia de un ácido a donar un protón, por conveniencia la fuerza de los ácidos es expresada por el  $pK_a$ , donde:

$$K_a = \frac{[H_3O^+] [A:]}{[H-A]} \quad (3)$$

$$pK_a = -\log K_a \quad \text{y} \quad K_a = 10^{-pK_a} \quad (4)$$

Por lo tanto, mientras mayor sea el valor de  $K_a$ , menor valor de  $pK_a$  y a su vez mayor la acidez. En resumen, cuando el  $pK_a$  disminuye, la fuerza de los ácidos aumenta.

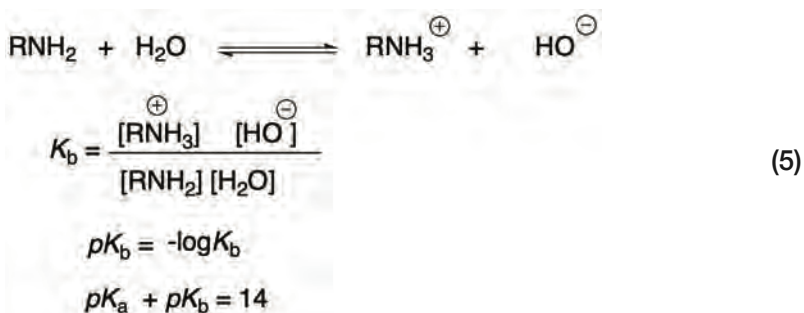
El  $pK_a$  del HCl es de -7 y del ácido acético de 4.76, los rangos de  $pK_a$  se encuentran ejemplificados en la siguiente lista para poderlos clasificar como ácidos fuertes, moderados y débiles.

Ácidos muy fuertes	$pK_a < 1$
Ácidos moderadamente fuertes	$pK_a = 1-5$
Ácidos débiles	$pK_a = 5-15$
Ácidos extremadamente débiles	$pK_a > 15$

La posición del equilibrio depende de muchos factores como la estabilidad relativa, electronegatividad, la fuerza del enlace, el efecto inductivo, la hibridación etc., lo que es tratado ampliamente en textos de Química Orgánica.

En lo que respecta a las bases, la fuerza depende de los mismos factores que la acidez y se expresan también por los valores de  $pK_a$ , ya que lo que se mide es la fuerza del ácido conjugado.

Cuando tenemos un ácido fuerte su base conjugada va a ser una base muy débil, y viceversa.



Base débil menor  $pK_a$   
 Base fuerte mayor  $pK_a$

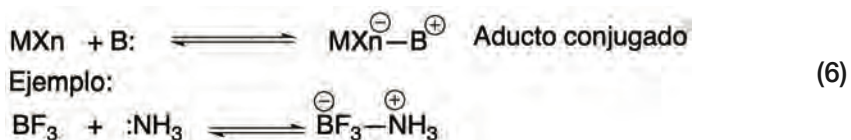
### 1.3 Ácidos y bases de Lewis<sup>5</sup>

Hay dos definiciones de acidez y basicidad con las que vamos a trabajar: la de Brønsted-Lowry donde un ácido es un **donador de protones** y la de Lewis donde **un ácido es un aceptor de un par de electrones**.

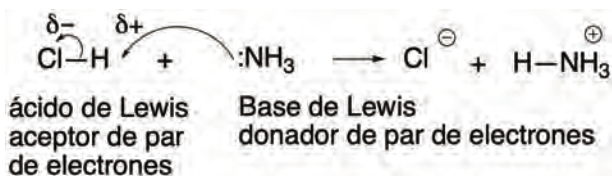
Para Brønsted-Lowry una base es un aceptor de un protón y para Lewis una base es un donador de un par de electrones.

La definición de ácido de Lewis es más amplia y se aplica a todo tipo de centro electrofílico. Un ácido de Lewis es una especie deficiente en electrones capaz de aceptar un par de electrones.

Los átomos del grupo III, por ejemplo, en  $\text{BF}_3$  y  $\text{AlCl}_3$  son deficientes en electrones, ya que ellos pueden formar tres enlaces covalentes y permanecer neutros y estas especies pueden satisfacer la regla del octeto aceptando un par de electrones de una base de Lewis para formar un aducto como se muestra en la siguiente reacción:

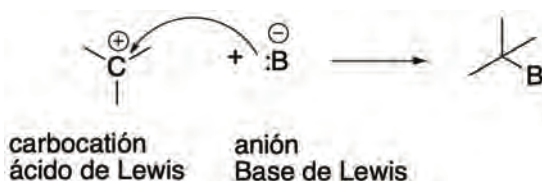


Un ácido de Lewis también puede ser un hidrógeno deficiente en electrones (esquema 1.2).



Esquema 1.2. Ácido y base de Lewis.

Otros ácidos de Lewis son los carbocationes, estos tienen hibridación  $\text{sp}^2$  y un orbital  $p$  vacío, donde pueden recibir electrones para cumplir con la regla del octeto (esquema 1.3).



Esquema 1.3. Carbocationes como ácidos de Lewis.

Otros ejemplos de ácidos de Lewis son:

- Cationes metálicos como  $Mg^{2+}$ .
- Compuestos de metales de transición:  $TiCl_4$ ,  $FeCl_3$ ,  $ZnCl_2$ ,  $SnCl_4$ .

Ejemplo de bases de Lewis orgánicas son compuestos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre o anillos heterocíclicos con nitrógeno (figura 1.1 y 1.2).

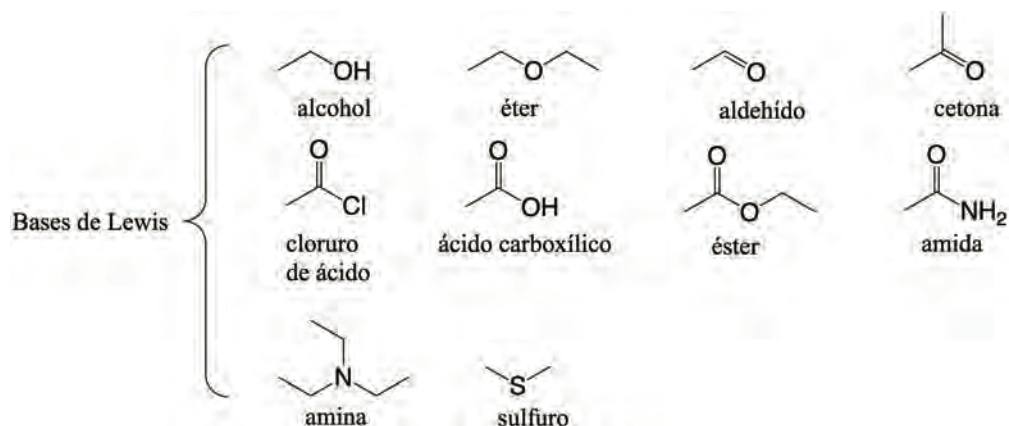


Figura 1.1. Bases de Lewis.

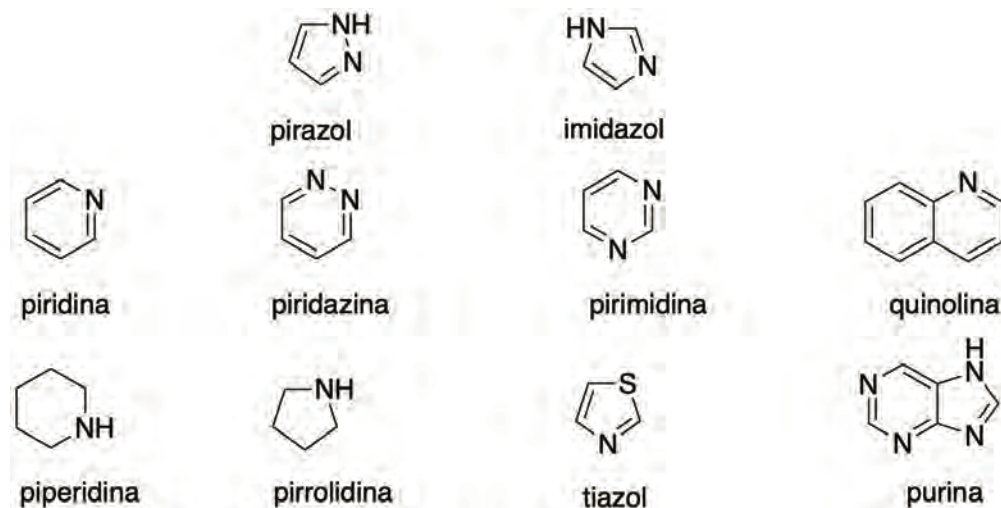


Figura 1.2. Bases heterocíclicas de Lewis.

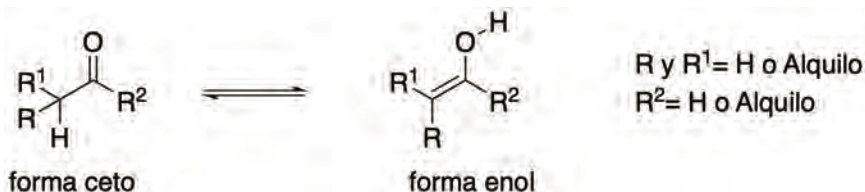


## 1.4 Tautomería

Para la mayoría de los compuestos, las moléculas tienen la misma estructura y pueden ser representadas satisfactoriamente por una estructura de Lewis. Sin embargo, muchos otros compuestos existen como una mezcla de dos o más estructuras distintas que se interconvierten una en otra por un rápido equilibrio. En la mayoría de estos casos, es un protón el que se desplaza de un átomo a otro dentro de la molécula.

### 1.4.1 Tautomerismo ceto-enol

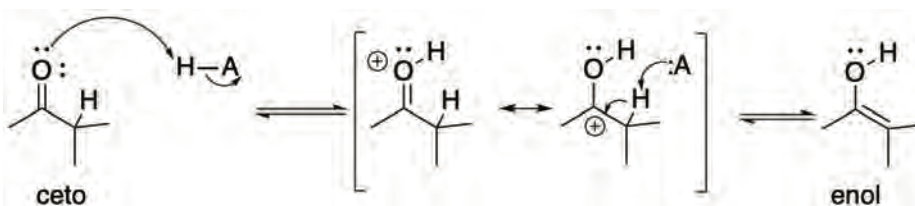
La forma más común de la tautomería es la que se presenta en los compuestos carbonílicos que tienen un hidrógeno ácido en posición  $\alpha$  al carbonilo (esquema 1.4).<sup>7</sup>



Esquema 1.4. Tautomería ceto-enol.

### 1.4.2 Tautomería en condiciones ácidas

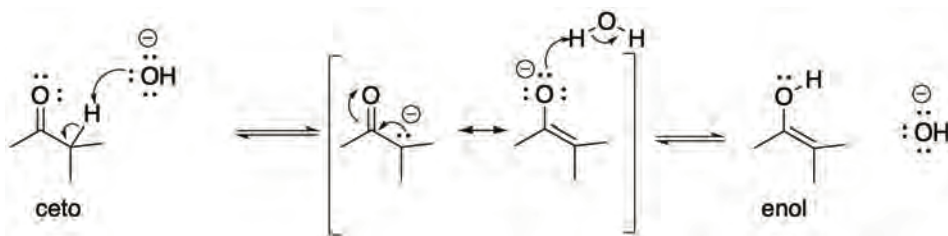
El oxígeno del carbonilo es protonado con un ácido para adquirir una carga positiva, que se estabiliza por resonancia y posteriormente transfiere el protón que se encuentra en el carbono  $\alpha$  (esquema 1.5).<sup>7</sup>



Esquema 1.5. Tautomería ceto-enol en condiciones ácidas.

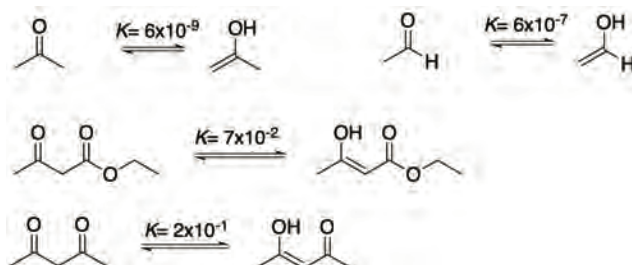
### 1.4.3 Tautomería en condiciones básicas

La base sustrae un hidrógeno del carbono de la posición  $\alpha$  formando un carbanión que se estabiliza por resonancia al enolato. La protonación del enolato en el oxígeno forma el enol y se recupera la base (esquema 1.6).



Esquema 1.6. Tautomería ceto-enol en condiciones básicas.

Ejemplos de compuestos que pueden presentar tautomería ceto-enol (esquema 1.7).



Esquema 1.7. Ejemplos de tautomería ceto-enol.

## 1.4.4 Otros tipos de tautomería

### 1.4.4.1 Tautomería ceto-fenol

Para la mayoría de los fenoles, este equilibrio se desplaza del lado del fenol por ser este un compuesto aromático. Sin embargo, la forma ceto se vuelve importante cuando: a) grupos tales como un segundo grupo -OH o un -N=O están presentes y b) en sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos fusionados (figura 1.3).<sup>8</sup>

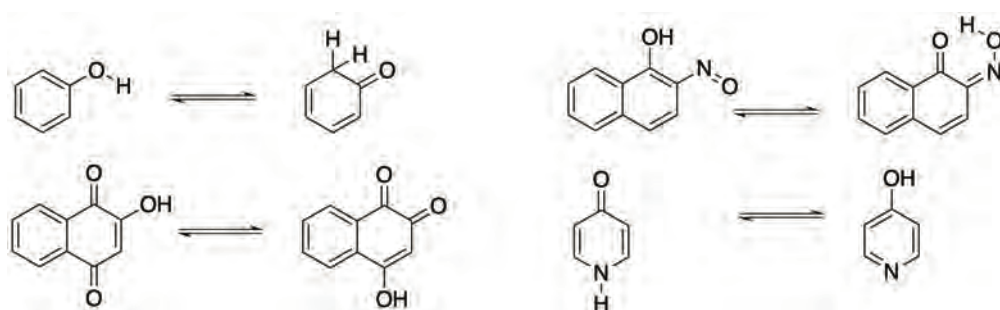
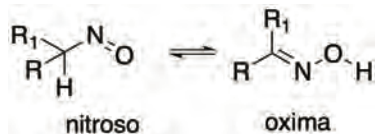


Figura 1.3. Otros tautómeros.



### 1.4.5 Tautomerismo nitroso-oxima<sup>9</sup>

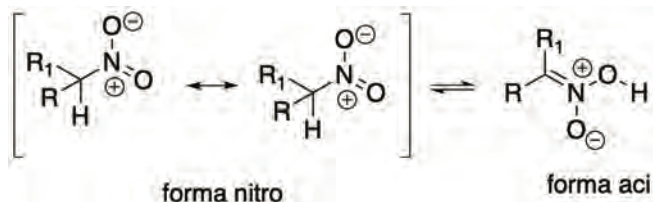
Este equilibrio nitroso-oxima, cae del lado derecho, porque la forma oxima es más estable que la nitroso (esquema 1.8).



Esquema 1.8. Tautomerismo nitroso-oxima.

### 1.4.6 Tautomerismo nitro-alifático

En el tautomerismo de compuestos nitro alifáticos, la forma nitro es más estable que la forma “aci”, debido a las estructuras resonantes de la forma nitro (esquema 1.9).



Esquema 1.9. Tautomerismo nitro-alifático.

### 1.4.7 Tautomerismo imina-enamina

En el tautomerismo imina-enamina es análogo al equilibrio ceto-enol, ya que en ambos casos el átomo de hidrógeno es el que se intercambia entre el heteroátomo y el carbono alfa. En este caso la imina es la forma predominante, mientras que las enaminas son más estables cuando no hay hidrógenos unidos al nitrógeno, el proceso de formación de la imina y enaminas es idéntico, hasta que se llega a la formación del ión iminio, donde ya no hay protones en el nitrógeno que puedan perderse para formar una imina neutra, por eso se pierde el protón del carbono alfa para dar la enamina (esquema 1.10).



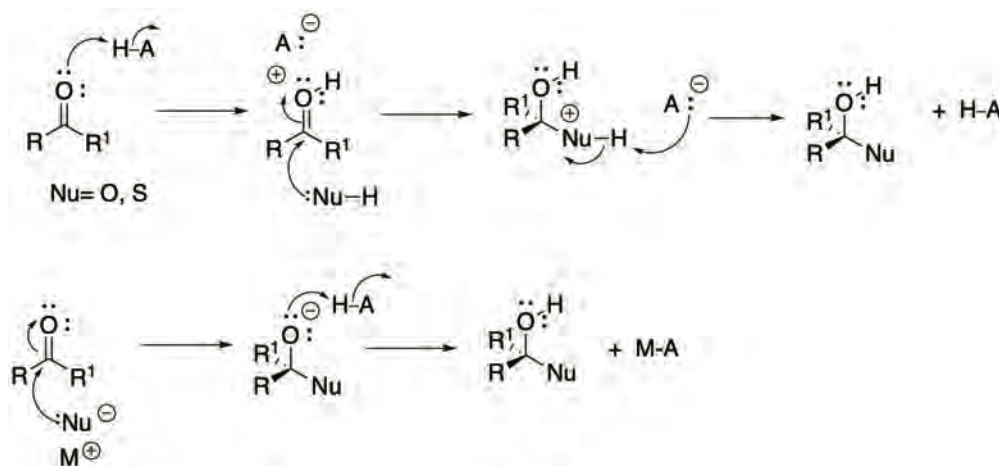


## 1.5 Reacciones para formación de anillos heterocíclicos

Entre las reacciones más comunes utilizadas en la formación de heterociclos se encuentran las reacciones sobre carbonilo. En este capítulo presentaremos las más comunes utilizadas en la formación de anillos heterocíclicos.

### 1.5.1 Reacciones de adición nucleofílica<sup>10</sup>

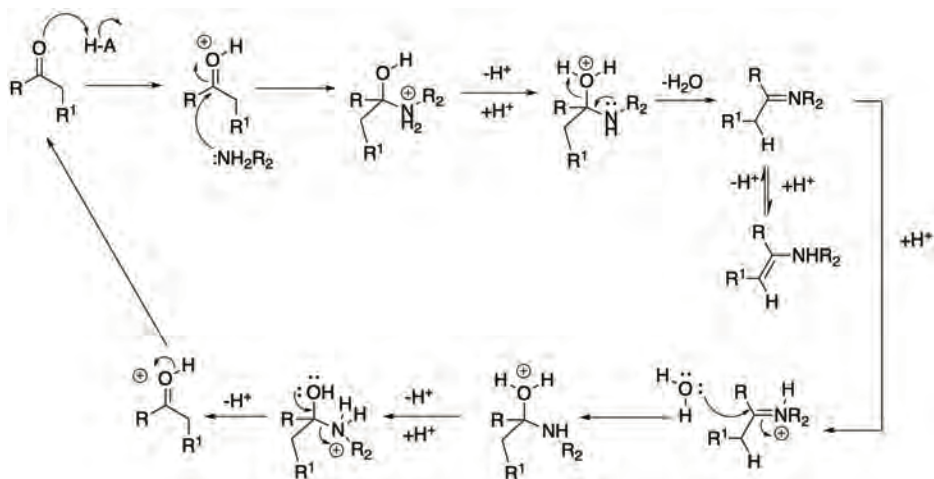
La reacción general consiste en el ataque del nucleófilo al carbonilo seguido de ruptura del enlace C=O para dar el intermediario tetraédrico, el siguiente paso es la protonación de oxígeno. Cuando los nucleófilos contienen átomos menos electronegativos que el oxígeno, como es el caso del nitrógeno, estos donan su par de electrones al carbono deficiente y eliminan agua, para generar nuevamente el carbono  $sp^2$  tipo imina (esquema 1.12).



Esquema 1.12. Reacciones de adición nucleofílica.



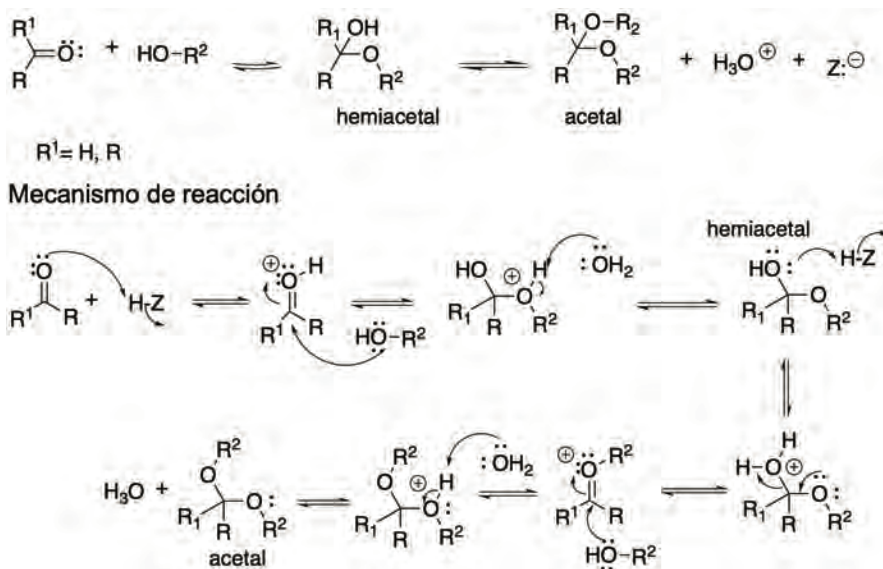
Mecanismo de reacción de la formación e hidrólisis de una imina, enamina.



Esquema 1.14. Mecanismo de reacción de formación e hidrólisis de iminas.

### 1.5.3 Adición de alcoholes a aldehídos y cetonas para dar cetales

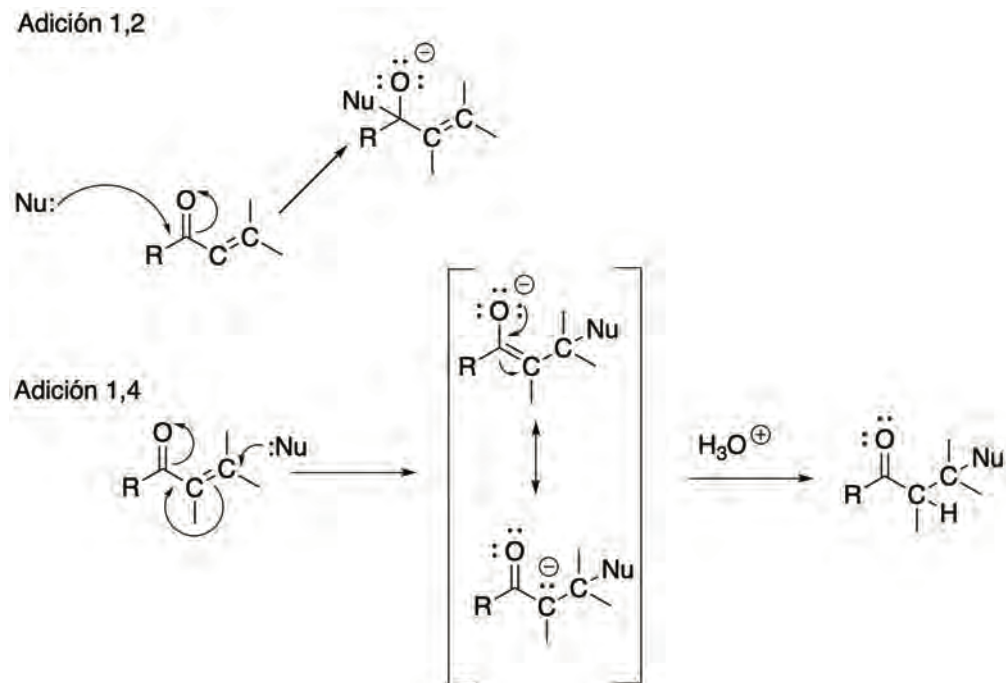
Los aldehídos y las cetonas reaccionan con uno o dos equivalentes de alcoholes para dar hemiacetales (hemiacetales) o acetales (cetales) en presencia de catalizadores ácidos (esquema 1.15).



Esquema 1.15. Formación de cetales.

## 1.6 Reacciones de adición conjugada a carbonilo

Cuando tenemos un sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado existe la posibilidad de la adición a carbonilo (1,2) y la adición en el carbono  $\beta$  (1,4) (esquema 1.16).



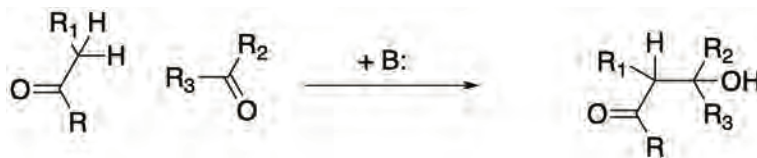
**Esquema 1.16.** Adición conjugada a sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado.

- Los nucleófilos fuertemente básicos, como los reactivos de Grignard, organolitio y el hidruro de litio y aluminio tienden a reaccionar con el grupo carbonilo por adición 1,2.
- Los nucleófilos débilmente básicos dan productos que corresponden a la reacción en el carbono  $\beta$  del  $C=C$ , por adición conjugada o adición 1,4.

## 1.7 Reacciones de condensación<sup>12</sup>

En los compuestos con dos grupos carbonilo presentan reacciones de condensación entre dos compuestos carbonílicos, en donde uno de ellos se comporta como

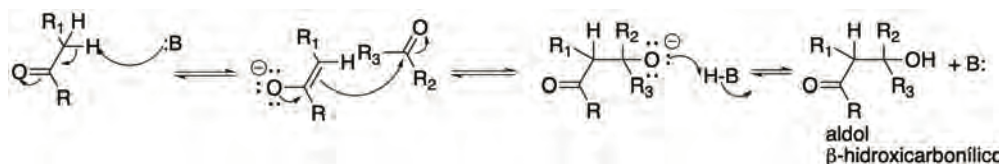
el nucleófilo donador de electrones y el otro como el electrófilo aceptor de electrones (esquema 1.17).



**Esquema 1.17.** Reacciones de condensación de carbonilos.

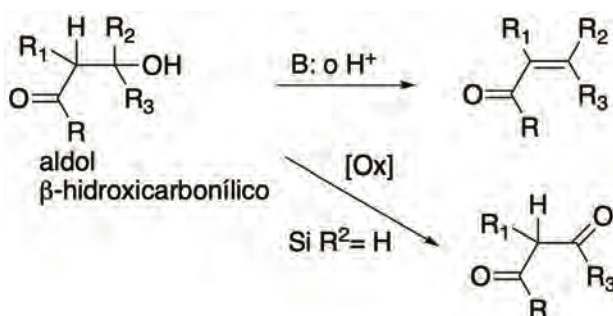
El compuesto carbonílico con hidrógenos en  $\alpha$  es convertido por una base en un enolato, el cual dona sus electrones a través del carbono al carbonilo electrofílico del segundo compuesto carbonílico, formando un alcóxido. El alcóxido intermedio, se neutraliza para formar el aldol o compuesto  $\beta$ -hidroxicarbonílico (esquema 1.18).

### Mecanismo de reacción



**Esquema 1.18.** Mecanismo de reacción de reacciones de condensación de carbonilos.

Estos compuestos  $\beta$ -hidroxicarbonílicos, pueden ser convertidos por oxidación a compuestos 1,3-dicarbonílicos o por deshidratación a compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados (esquema 1.19), que son uno de los reactivos base para la formación de anillos heterocíclicos.

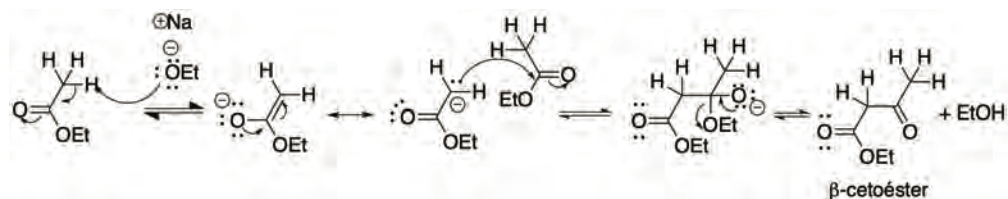


**Esquema 1.19.** Reacciones de deshidratación y oxidación de  $\beta$ -hidroxicarbonílicos.

## 1.7.1 Condensación de Claisen

Los ésteres también sufren reacciones de condensación similares a las de la condensación aldólica. En condiciones básicas, dan como producto un  $\beta$ -cetoéster que también es un compuesto 1,3-dicarbonílico y materia prima para la síntesis de heterociclos.

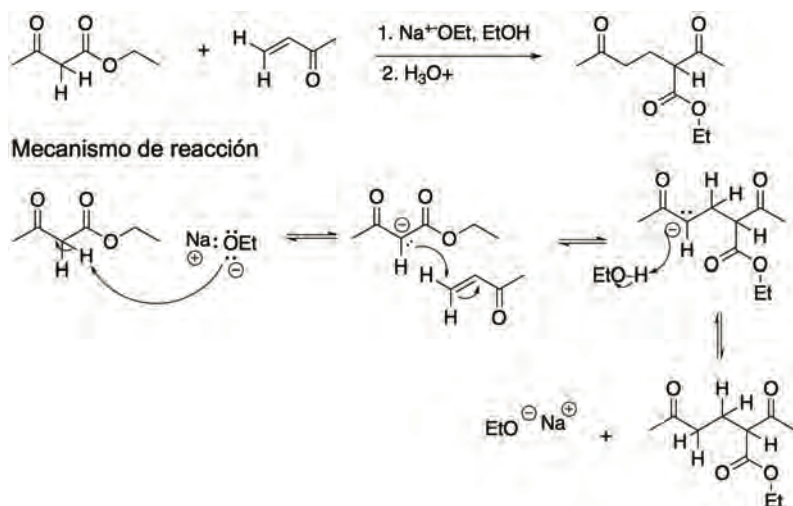
La reacción más conocida es la condensación de acetato de etilo para dar acetoacetato de etilo (esquema 1.20), uno de los reactivos más utilizados en la síntesis de anillos heterocíclicos.



Esquema 1.20. Condensación de Claisen.

## 1.7.2 Adición conjugada de carbonilos (Reacción de Michael)

Los nucleófilos débilmente básicos dan productos de adición conjugada a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados. Los compuestos 1,3-dicarbonílicos por la acidez de sus hidrógenos, forman enolatos que son bases débiles por lo que se adicionan 1,4 a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados para dar compuestos 1,5-dicarbonílicos que son materias primas utilizadas en la síntesis de anillos heterocíclicos de 6 miembros.



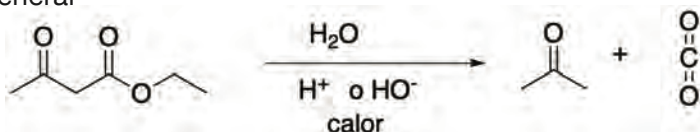
Esquema 1.21. Reacción de Michael.



### 1.7.3 Descarboxilación de β-cetoésteres

Cuando tenemos un arreglo de grupos funcionales tipo β-cetoéster, por hidrólisis se facilita la descarboxilación en condiciones térmicas ya sea en medio ácido o básico (esquema 1.22).

Reacción general



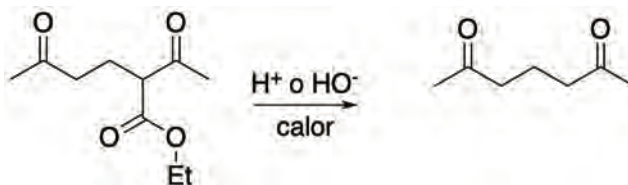
**Esquema 1.22.** Descarboxilación de β-cetoésteres.

En esas condiciones de reacción, lo primero que sucede es la hidrólisis del éster al correspondiente ácido carboxílico, el cual forma un puente de hidrógeno con el carbonilo de la cetona que favorece la descarboxilación (esquema 1.23 y 1.24).

Mecanismo de reacción



**Esquema 1.23.** Mecanismo de reacción de descarboxilación de β-cetoésteres.

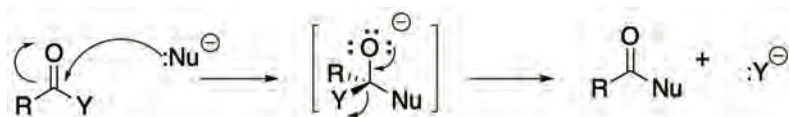


**Esquema 1.24.** Ejemplo de descarboxilación de β-cetoésteres.

## 1.8 Sustitución acilnucleofílica<sup>13</sup>

Consiste en la adición de un nucleófilo al carbono del carbonilo para dar un intermedio tipo alcóxido seguido de la eliminación del mejor grupo saliente. Con ello se forma nuevamente el carbonilo (esquema 1.25).

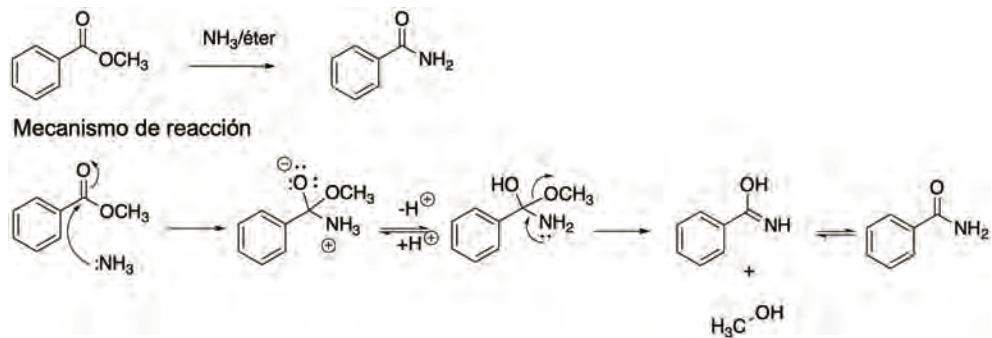




Y = X, OCOR, OR, NH, SR

Esquema 1.25. Sustitución acilnucleofílica.

Ejemplo conversión de ésteres en amidas (esquema 1.26).



Esquema 1.26. Conversión de ésteres en amidas.

## Piridina, quinolina e isoquinolina

### 2.1 Piridina



Figura 2.1.

La piridina es uno de los elementos más representativos de los heterociclos de seis miembros (figura 2.1), existe una gran variedad de compuestos de importancia biológica, entre los que destacan la vitamina B<sub>6</sub>, Nicotinamida y el dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD<sup>+</sup>) y algunos fármacos como la isoniazida, omeprazol, etc. (figura 2.2).<sup>14</sup>

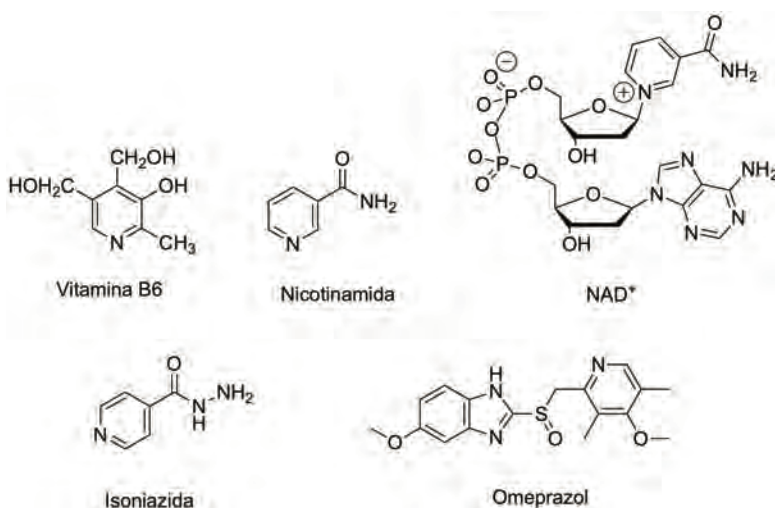
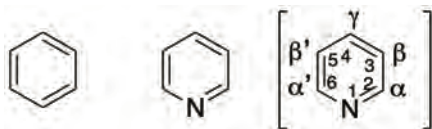


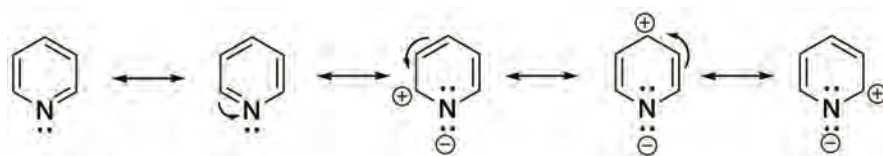
Figura 2.2. Compuestos de importancia biológica con anillo de piridina.

La piridina es un heterociclo aromático con 6 electrones  $\pi$ , que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo, es un heterociclo deficiente en electrones, debido a que el nitrógeno del anillo es más electronegativo que los átomos de carbono a los que se encuentra unido, lo que ocasiona que los carbonos  $\alpha$  y  $\gamma$  al nitrógeno sean más electropositivos de lo que se esperaría en el benceno (figura 2.3):



**Figura 2.3.** Estructura de benceno y piridina.

- el anillo de piridina tiene un par de electrones sin compartir, esto es, que no participa en el sistema aromático de 6 electrones  $\pi$ , lo que le da un carácter básico, por lo cual en presencia de ácidos próticos fuertes forma sales de piridinio.
- el nitrógeno del anillo es más electronegativo que los carbonos, lo que hace que los carbonos  $\alpha$  y  $\gamma$  (o posiciones 2, 4 y 6) sean más electropositivos que, en comparación con el benceno, esto se puede observar al ver en las estructuras de resonancia de la piridina en donde la carga positiva queda localizada en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  reduciendo su capacidad nucleofílica (figura 2.4). Por lo tanto, la piridina es menos reactiva que el benceno hacia la sustitución electrofílica aromática.



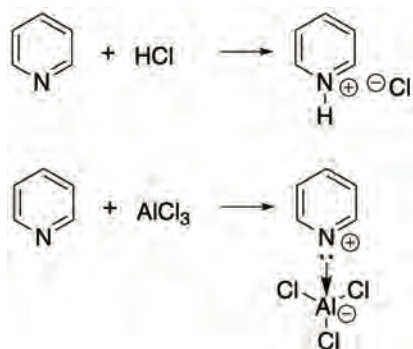
**Figura 2.4.** Estructuras resonantes de la piridina.

## 2.2 Reactividad del anillo de piridina

La piridina reacciona con electrófilos, preferencialmente en el nitrógeno.

### 2.2.1 Protonación de piridinas

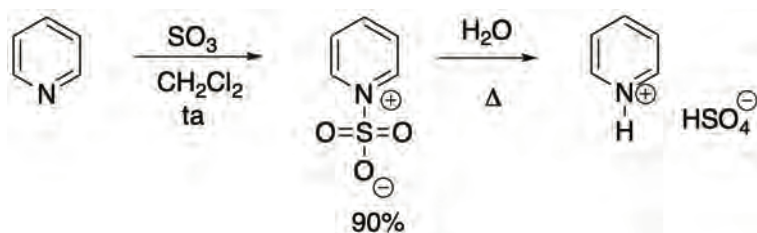
La piridina es una base débil ( $pK_a = 5.22$ ), por lo que puede ser protonada y formar sales de piridinio con ácidos próticos fuertes. También puede formar compuestos de coordinación con ácidos de Lewis (esquema 2.1).



Esquema 2.1. Reacciones de piridina con ácidos.

### 2.2.2 Sulfonación del nitrógeno

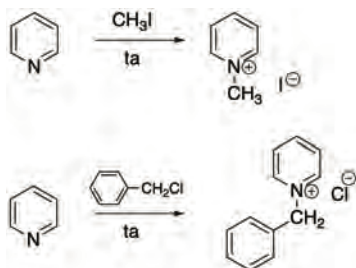
La piridina reacciona con el trióxido de azufre  $\text{SO}_3$  para dar sulfonatos de piridinio, que es un complejo entre la piridina y el trióxido de azufre, este complejo puede ser hidrolizado con agua para dar el hidrogenosulfato de piridinio, pero su uso más importante es como agente sulfonante suave (esquema 2.2).<sup>15</sup>



Esquema 2.2. Sulfonación de piridina.

### 2.2.3 Alquilación de piridinas

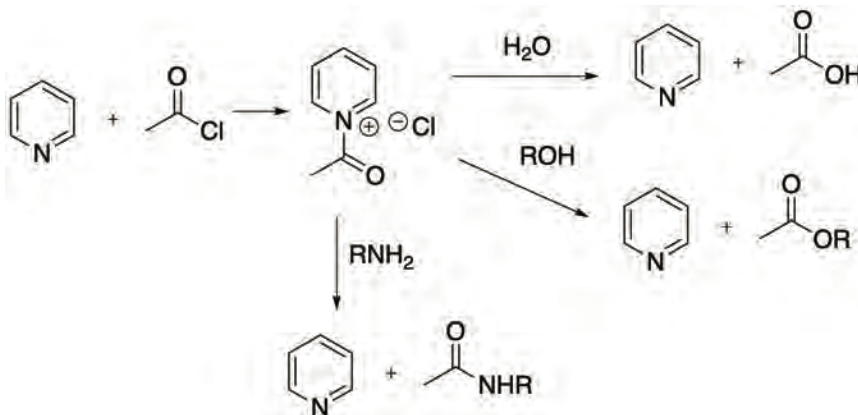
En condiciones suaves la piridina puede formar sales cuaternarias con halogenuros de alquilo por una reacción de  $\text{S}_{\text{N}}2$  formando compuestos *N*-alquilpiridinio (esquema 2.3).<sup>16, 17</sup>



Esquema 2.3. Alquilación de piridina.

## 2.2.4 Acilación de piridinas

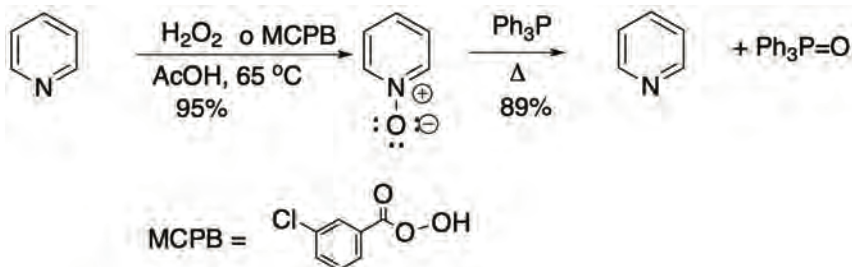
La piridina también puede reaccionar con halogenuros de ácido o halogenuros de sulfonilo para dar sales de *N*-acilpiridinio y *N*-sulfonilpiridinio, que son fácilmente hidrolizables, ya que pueden ser desplazadas por nucleófilos por una reacción de sustitución acilnucleofílica (esquema 2.4).<sup>16, 18</sup>



Esquema 2.4. Acilación de piridina.

2.2.5 *N*-oxidación de piridina

La piridina se oxida fácilmente con peróxido de hidrógeno o ácido *m*-cloroperbenzoico para dar *N*-óxidos de piridinio, estos pueden ser transformados nuevamente a la piridina por reacción con trifetilfosfina (esquema 2.5).<sup>19</sup>

Esquema 2.5. *N*-oxidación de piridina.

## 2.3 Sustitución electrofílica aromática<sup>20</sup>

La mayoría de las piridinas no reaccionan bajo sustitución electrofílica aromática ( $S_E\text{-Ar}$ ) debido a la disminución de la densidad electrónica en los átomos de carbono del anillo comparada con el benceno; para que una reacción de  $S_E\text{-Ar}$  se lleve a cabo, se necesitan condiciones muy drásticas, si la reacción se llevase a cabo, la posición favorecida para la sustitución sería en posición 3, debido a que al analizar las formas resonantes de los intermediarios de la reacción de  $S_E\text{-Ar}$  de la piridina, observamos unas formas resonantes altamente desfavorecidas cuando el ataque es en la posición 2 y 4, obteniendo un nitrógeno con carga positiva, y las formas resonantes más importantes se observan cuando el ataque es en la posición 3 (figura 2.5).<sup>21</sup>

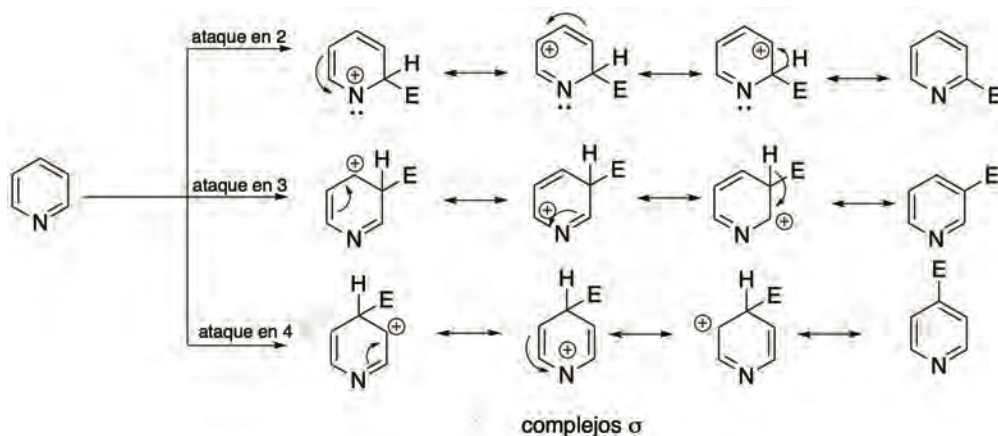
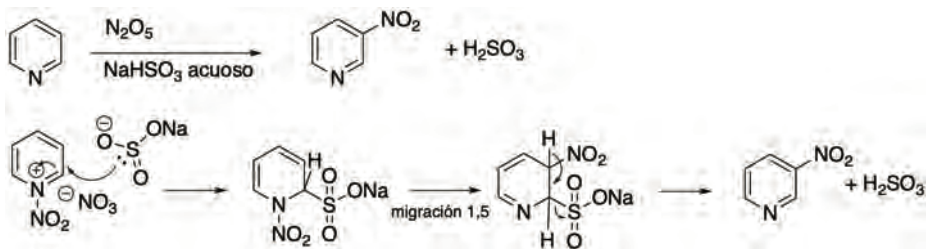


Figura 2.5. Formas resonantes de la  $S_E\text{-Ar}$  de la piridina.

### 2.3.1 Nitración de piridina

La nitración de la piridina con  $\text{HNO}_3$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  da rendimientos muy bajos (3%), pero si la reacción se lleva a cabo en pentóxido de dinitrógeno en presencia de una solución acuosa de hidrogenosulfito de sodio,  $\text{NaHSO}_3$ , se obtienen rendimientos del 70%. El mecanismo propuesto consiste en la formación del nitrato de *N*-nitropiridinio, el cual reacciona con hidrogenosulfito para sulfonarse en el C-2, seguido por una migración del nitronio al C-3, finalmente la aromatización procede con pérdida de ácido sulfuroso (esquema 2.6).<sup>22, 23</sup>



Esquema 2.6. Nitración de piridina.

La sustitución electrofílica aromática, se puede llevar a cabo en piridinas activadas por grupos amino, oxi y aún alquilo.

Las piridinas que tienen grupos hidroxilo en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  pueden existir como tautómeros ceto-enol, cuando se encuentra en la forma ceto se les conoce como

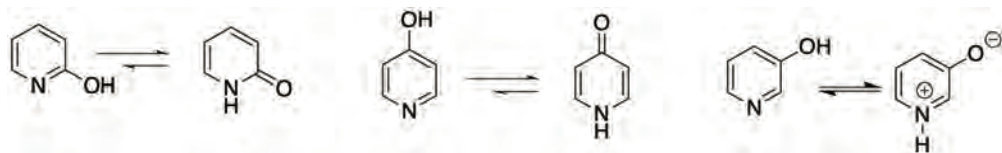


Figura 2.6. Tautómeros ceto-enol de hidroxipiridinas.

Piridonas (figura 2.6). Las piridonas están activadas hacia la sustitución electrofílica, dirigiendo al grupo electrofílico entrante a las posiciones " $\alpha$ " y " $\gamma$ " con respecto al carbonilo (figura 2.7 y esquema 2.7).<sup>24</sup>

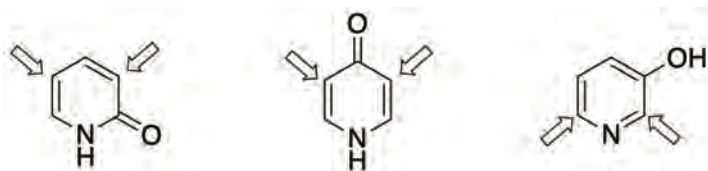
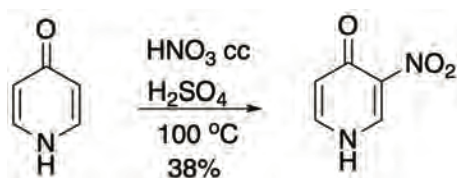
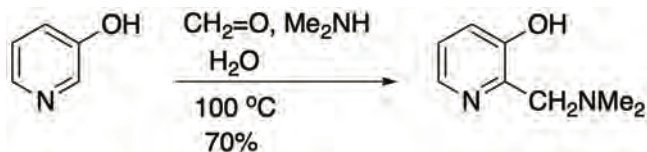


Figura 2.7. Orientación hacia la  $S_EAr$  de piridonas.

Ejemplos de estos, son la nitración de la 4-piridona para dar la 3-nitro-4-piridona (esquema 2.7) y la aminoalquilación de 3-hidroxipiridina por reacción de Mannich en posición 2 (esquema 2.8).



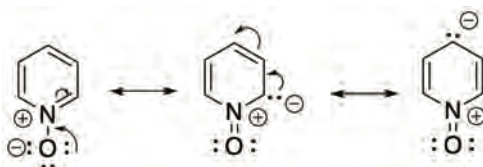
Esquema 2.7. Nitración de piridonas.



**Esquema 2.8.** Aminoalquilación de piridonas.

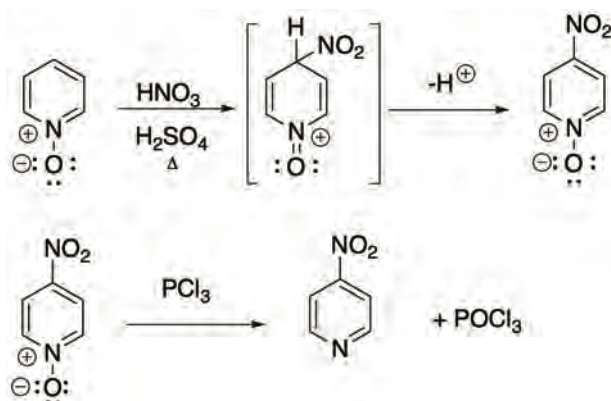
Otras reacciones de sustitución electrofílica de la piridina pueden ser llevadas a cabo a través de los *N*-óxidos, los cuales se preparan a partir de piridina por oxidación con peróxido de hidrógeno o un perácido orgánico. Después de que se lleva a cabo la  $S_EAr$  correspondiente, se puede eliminar el oxígeno del *N*-óxido por reacción con  $PCl_3$  o trifenilfosfina para dar la piridina sustituida.

Los *N*-óxidos de las piridinas reaccionan en las posiciones 2 y 4, este hecho se puede explicar mediante el trazo de sus formas resonantes (figura 2.8).<sup>25</sup>



**Figura 2.8.** Formas resonantes de *N*-óxidos.

Los *N*-óxidos son mucho más reactivos que las piridinas, por ejemplo, la nitración procede en condiciones más suaves (esquema 2.9).



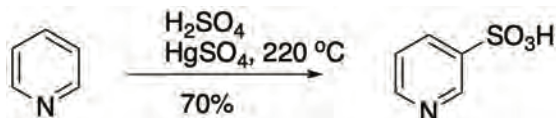
**Esquema 2.9.** Nitración de *N*-óxidos.

### 2.3.2 Sulfonación de piridinas<sup>25</sup>

La sulfonación y la bromación se llevan a cabo en condiciones muy drásticas, es decir, a muy altas temperaturas. Las piridinas son resistentes a la sulfonación con

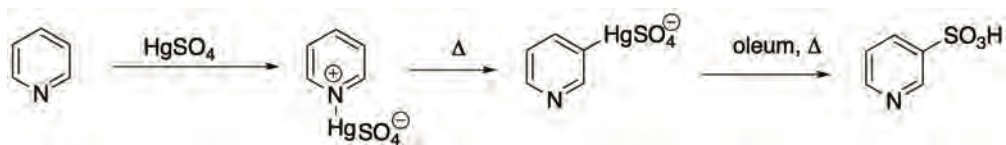


$\text{H}_2\text{SO}_4$  cc u óleum, pero en presencia de una cantidad catalítica de sulfato mercúrico, después de calentamientos prolongados a  $230^\circ\text{C}$  se forma el ácido piridin-3-sulfónico en rendimientos de 70% (esquema 2.10).



**Esquema 2.10.** Sulfonación de piridina.

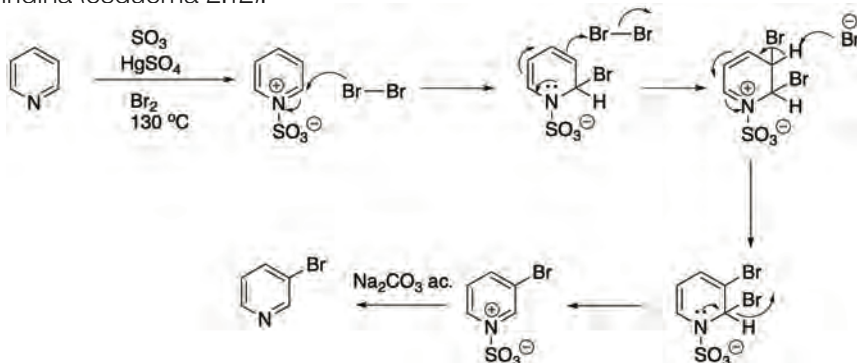
El efecto catalítico del mercurio es atribuido la *N*-coordinación con el nitrógeno, seguido de una migración, obteniéndose un derivado mercúrico en posición 3, el cual le da un carácter nucleofílico a ese carbono, para que reaccione con el trióxido de azufre ( $\text{SO}_3$ ) (esquema 2.11).



**Esquema 2.11.** Sulfonación de piridina.

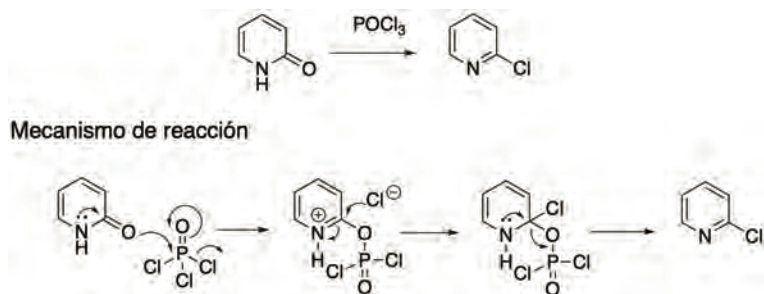
### 2.3.3 Halogenación de piridina

La halogenación de piridina procede en bajos rendimientos (33%) en las condiciones de halogenación de benceno, pero si se utiliza óleum los rendimientos mejoran considerablemente (86%). El mecanismo propuesto consiste en tres pasos: primero la *N*-sulfonación, después el ataque de bromuro en el C-2, seguido de la adición de bromo en el C-3 y finalmente la recuperación de la aromaticidad por la eliminación de bromuro. La desulfonación se lleva a cabo con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso para liberar a la piridina (esquema 2.12).<sup>26</sup>



**Esquema 2.12.** Bromación de piridina.

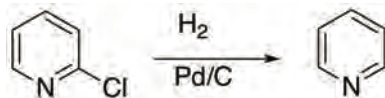
Un método más eficiente para introducir un cloro en la piridina en el C-2 es utilizando 2-piridona con oxocloruro de fósforo o  $\text{POCl}_3$  (esquema 2.13).<sup>27</sup>



Esquema 2.13. Cloración de piridina.

### 2.3.4 Reacción de hidrogenólisis

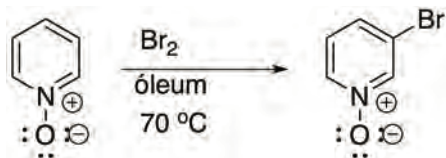
La formación de derivados halogenados a partir de piridonas, es una reacción también muy utilizada para eliminar el oxígeno de las piridinas, porque los halógenos unidos a anillos aromáticos son fáciles eliminar por hidrogenólisis (esquema 2.14).



Esquema 2.14. Reacción de hidrogenólisis.

#### 2.3.4.1 Halogenación de *N*-óxidos de piridina

Otro método para introducir un halógeno en un anillo es utilizando *N*-óxidos, los cuales son halogenados con  $\text{Br}_2$  y óleum en condiciones suaves para dar el derivado halogenado en el C-3 (esquema 2.15).<sup>28</sup>

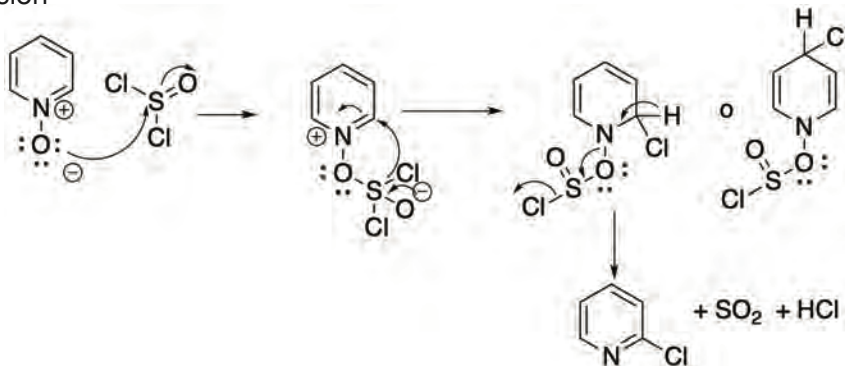


Esquema 2.15. Bromación de *N*-óxidos de piridina.

Los *N*-óxidos también se pueden halogenar por reacción con cloruro de tionilo para dar las piridinas cloradas en el C-2 ó C-4 (esquema 2.16). Con estos métodos se pueden obtener piridinas halogenadas en las tres posiciones del anillo de piridina, compuestos que son de gran importancia como precursores de los compuestos organometálicos, que le dan la característica de nucleófilos a los

carbonos de la piridina. También, los derivados halogenados, dependiendo de la posición donde se encuentren, pueden ser sustituidos por nucleófilos por una reacción de  $S_NAr$ .<sup>29</sup>

Reacción

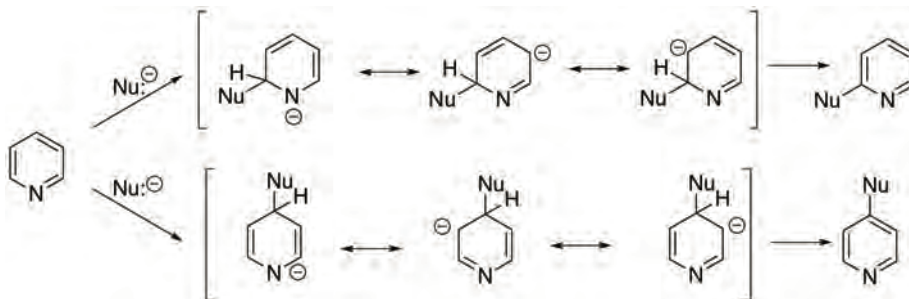


Esquema 2.16. Cloración de *N*-óxidos de piridina.

## 2.4 Reacción de sustitución nucleofílica aromática

### 2.4.1 Transferencia de hidrógeno

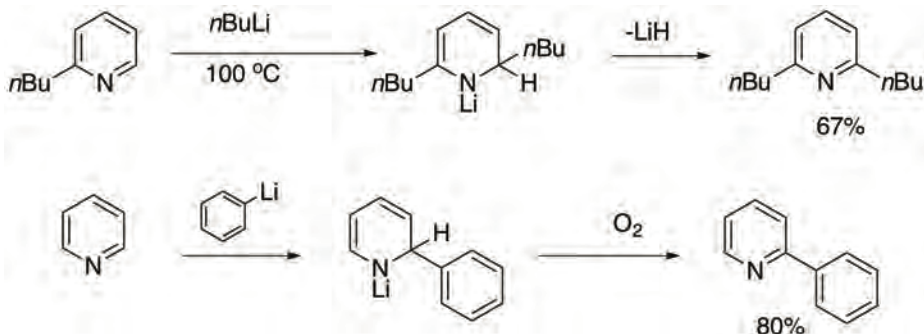
El ataque de los nucleófilos a la piridina ocurre preferencialmente en las posiciones 2 y 4 como lo muestran las formas resonantes. El primer paso es la adición del nucleófilo, seguido de la eliminación de un hidruro para recuperar la aromaticidad, que es el paso lento. El ataque generalmente sucede en la posición 2 ó  $\alpha$  (esquema 2.17).



Esquema 2.17. Sustitución nucleofílica aromática en piridina.

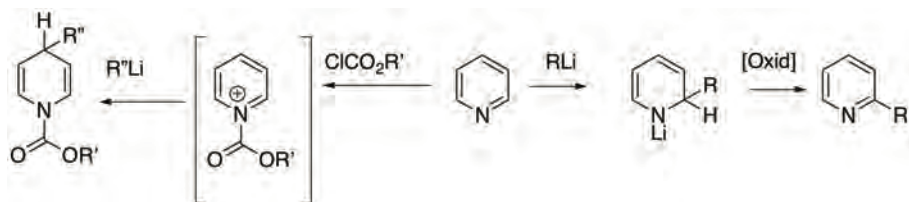
### 2.4.2 Alquilación y arilación

Las reacciones de alquilación o arilación con alquil y aril-litiados proceden por adición nucleofílica al C-2 para dar las sales litio de dihidropiridinas, las cuales después pueden ser convertidas a las piridinas correspondientes por oxidación con aire o algún otro agente oxidante (esquema 2.18).<sup>30</sup>



**Esquema 2.18.** Alquilación y arilación de piridinas.

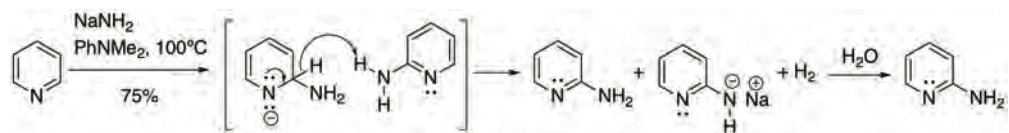
Una alternativa a esta reacción es la reacción de organometálicos con las sales de piridinio, para dar 1,2 y 1,4 dihidropiridinas, la selectividad 1,4/1,2 puede variar de acuerdo con la naturaleza del nucleófilo y el grupo protector (esquema 2.19).



**Esquema 2.19.** Alquilación con sales de piridinio.

### 2.4.3 Aminación de piridina

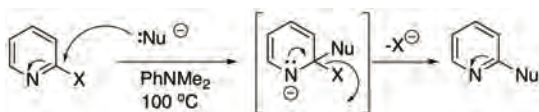
La aminación de la piridina o compuestos relacionados se lleva a cabo en la posición 2 ó  $\alpha$ , se conoce con el nombre de reacción de Chichibabin.<sup>31</sup> La piridina reacciona con sodamida, liberando hidrógeno molecular, la liberación de hidrógeno, probablemente se deba a la interacción con otra molécula de aminopiridina previamente formada (esquema 2.20). Como se muestra en el mecanismo de reacción, la liberación de la sal se hace durante el trabajo de la reacción con agua.



Esquema 2.20. Aminación de piridina.

### 2.4.4 Sustitución nucleofílica aromática por desplazamiento de buenos grupos salientes<sup>32</sup>

La sustitución nucleofílica aromática procede en una secuencia de dos pasos, primero, la adición del nucleófilo (formación del complejo  $\sigma$  o complejo de Meisenheimer), siendo este el paso lento de la reacción, seguido de eliminación del mejor grupo saliente (esquema 2.21).

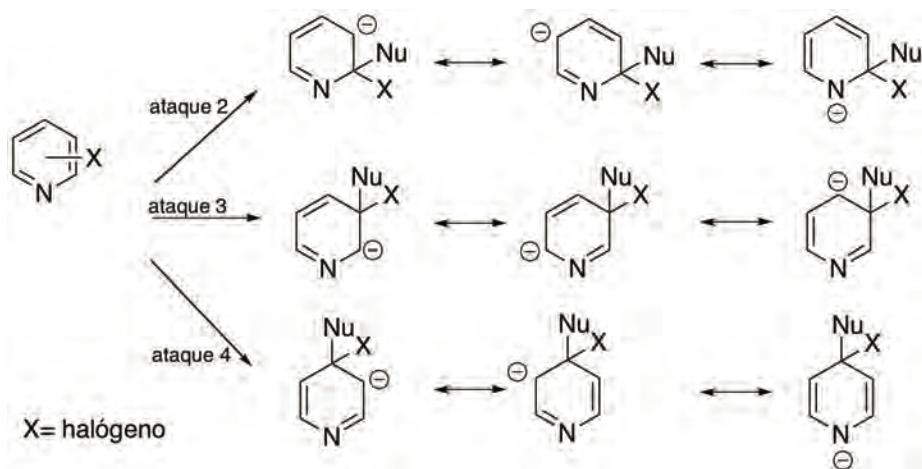


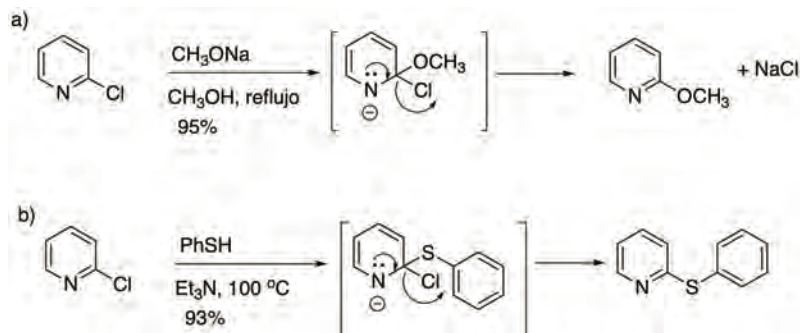
X= halógeno

Complejo  $\sigma$  o Complejo de Meisenheimer

Esquema 2.21. Sustitución nucleofílica de halopiridinas.

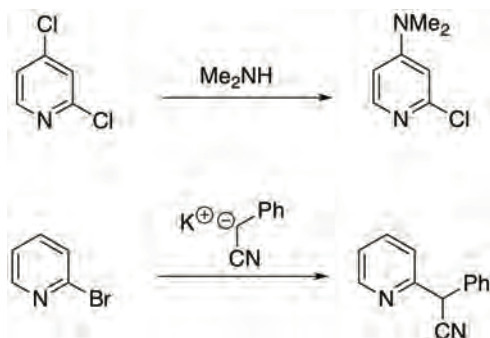
Los carbonos más deficientes en electrones en la piridina susceptibles a la adición nucleofílica son los carbonos 2 y 4 ( $\alpha$  y  $\gamma$ ). El ataque en las posiciones 2 y 4 ( $\alpha$  y  $\gamma$ ), se confirma por la estabilización del intermediario formado, en donde al menos una de las estructuras resonantes contiene un átomo de nitrógeno cargado negativamente (esquema 2.22 y 2.23).

Esquema 2.22. Formas resonantes del complejo  $\sigma$ .



**Esquema 2.23.** Ejemplos de sustitución nucleofílica de halopiridinas.

Las 4-halopiridinas son más reactivas que las 2-halopiridinas,<sup>33</sup> los halógenos en la posición 3 ó  $\beta$  son más difíciles de desplazar porque no hay estabilización mesomérica del intermediario formado. Sin embargo, todos los derivados halogenados de la piridina son más reactivos a  $S_NAr$  que los derivados halogenados del benceno, debido al efecto inductivo del nitrógeno de la piridina (esquema 2.24).



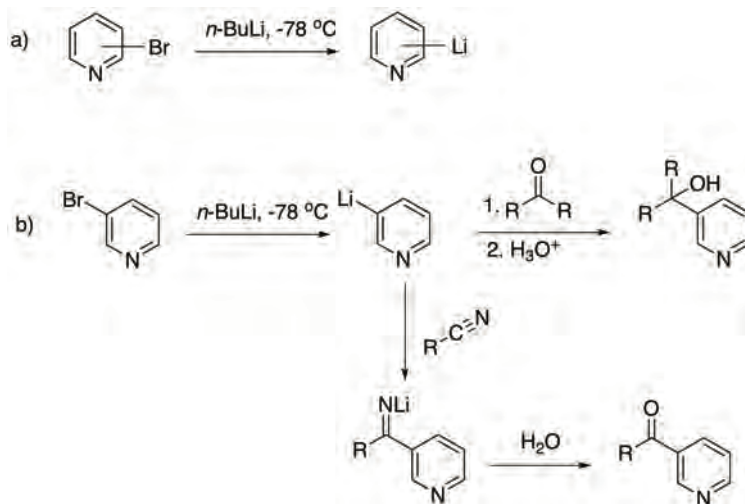
**Esquema 2.24.** Sustitución nucleofílica de halopiridinas.

En ausencia de los halógenos en  $\alpha$  y  $\gamma$  las piridinas son menos reactivas y se requieren de nucleófilos fuertes como los derivados litiados o amiduros, la reacción es selectiva hacia la posición  $\alpha$ , pero se requiere de un agente oxidante para remover el hidruro de la dihidropiridina.

### 2.4.5 Formación de derivados heterocíclicos metálicos

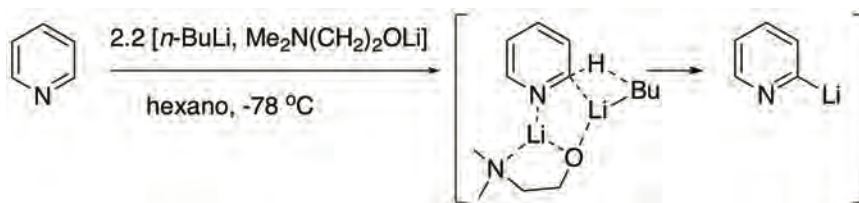
La formación de heterociclos metalados es muy importante para la formación de enlaces C-C por reacción con un electrófilo. Estos heterociclos metalados pueden ser preparados fácilmente por intercambio de halógeno (I, Br)-metal, independientemente de la posición donde se encuentren los halógenos en el heterociclo aromático.

Las halopiridinas pueden intercambiar su halógeno por litio cuando son tratadas con *n*-BuLi. Los derivados organolitados formados tienen un comportamiento similar a los arillitados o los reactivos de Grignard y reaccionan con electrófilos como los aldehídos y cetonas para dar alcoholes, con nitrilos para dar *N*-litoiminas, las cuales, por hidrólisis son convertidas en piridilcetonas (esquema 2.25).<sup>34</sup>



**Esquema 2.25.** Ejemplos de derivados heterocíclicos litiados.

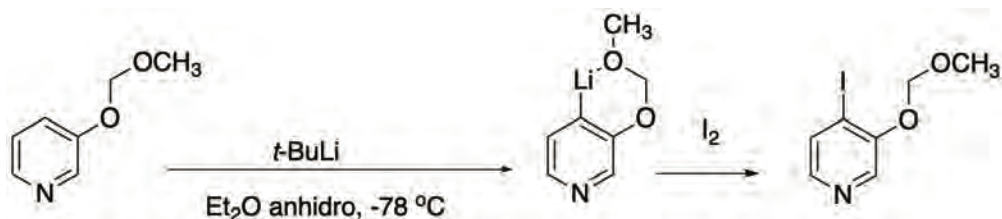
Otro método para metalar piridinas es utilizando organolitios en presencia de bases muy fuertes como sal de litio de la diisopropilamina (LDA) y dimetilaminoetanol (DMAE). La metalación se lleva a cabo de una forma regioselectiva en posición 2(a), debido a la entrega regioselectiva del *n*-butillitio, como se muestra en el esquema 2.26.



**Esquema 2.26.** Metalación de piridinas.

Existe también la litiación de heterociclos asistida por grupos *o*-directores, por ejemplo, la litiación de 3-metoximetoxipiridina en el C-4 (esquema 2.27).<sup>35</sup>

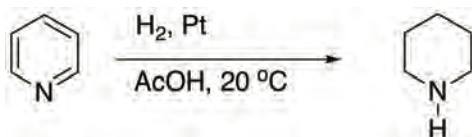




Esquema 2.27. Litiación de heterocíclicos asistida por grupos o-directores.

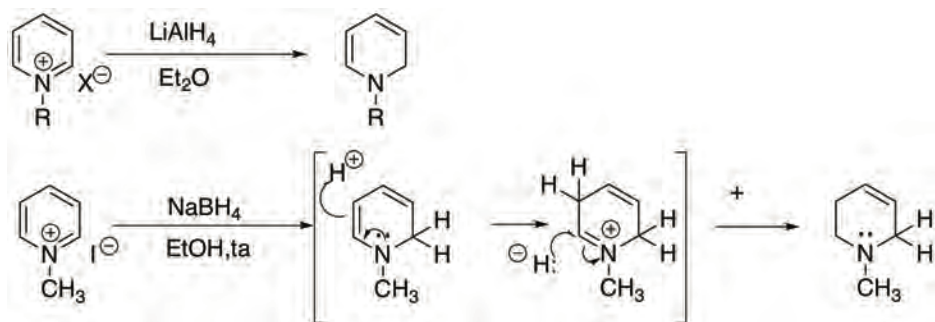
### 2.4.6 Reducción de piridinas<sup>36, 37</sup>

Las piridinas son más fáciles de reducir que el benceno, la reducción catalítica procede fácilmente a temperatura ambiente y presión con ácido acético como disolvente (esquema 2.28).<sup>38, 36, 39</sup>



Esquema 2.28. Reducción de piridinas.

Las piridinas son difíciles de reducir con  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{AlLiH}_4$ , pero las sales de piridinio, como los haluros de alquilpiridinio, son parcialmente reducidas con  $\text{AlLiH}_4$  en condiciones anhidras a 1,2-dihidropiridinas. En cambio, con  $\text{NaBH}_4$  en solución etanólica acuosa se obtienen 1,2,5,6-tetrahidropiridinas (esquema 2.29). La reducción total de las alquilpiridinas a alquilpiperidinas requiere de condiciones de hidrogenación catalítica a presión.

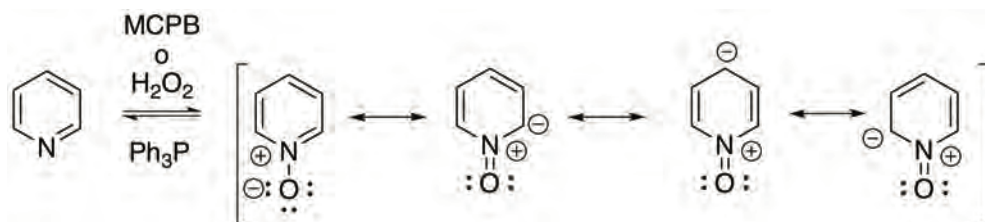


Esquema 2.29. Reducción de sales de alquilpiridinio.



## 2.5 Formación de *N*-óxidos<sup>40</sup>

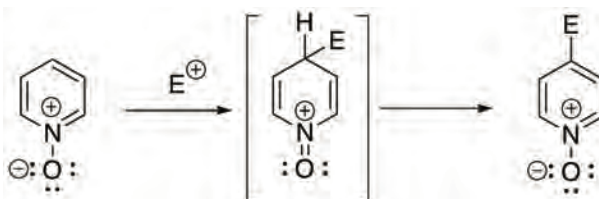
Los *N*-óxidos se forman por oxidación con  $\text{H}_2\text{O}_2$  o ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA). Al analizar las formas resonantes de los *N*-óxidos observamos que cuando el oxígeno está neutro los carbonos  $\alpha$  y  $\gamma$  se encuentran con carga negativa (esquema 2.30).



Esquema 2.30. Formación de *N*-óxidos de piridina.

### 2.5.1 Sustitución electrofílica de *N*-óxidos<sup>41</sup>

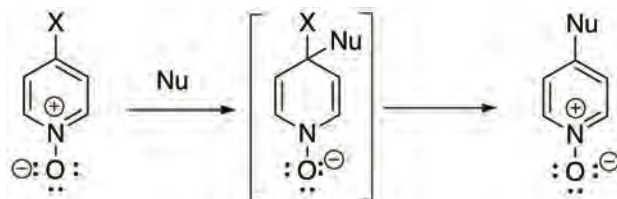
En el caso de la  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  el oxígeno dona electrones al anillo estabilizando al intermedio formado por el ataque electrofílico.



Esquema 2.31. Sustitución electrofílica aromática de *N*-óxidos.

### 2.5.2 Sustitución nucleofílica aromática de *N*-óxidos<sup>42</sup>

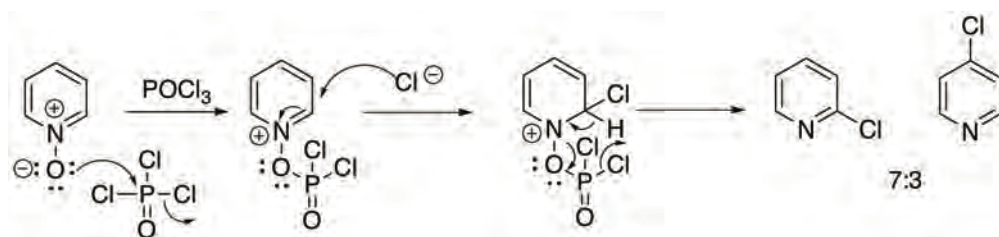
Por otro lado, para la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , el nitrógeno cargado positivamente puede actuar como un aceptor de electrones durante la adición nucleofílica estabilizando al intermedio formado.



**Esquema 2.32.** Sustrucción nucleofílica aromática de *N*-óxidos.

Por las dificultades que se presentan en la sustrucción electrofílica aromática de piridinas, los *N*-óxidos son frecuentemente utilizados para preparar compuestos que no pueden ser obtenidos por la sustrucción electrofílica aromática de piridinas.

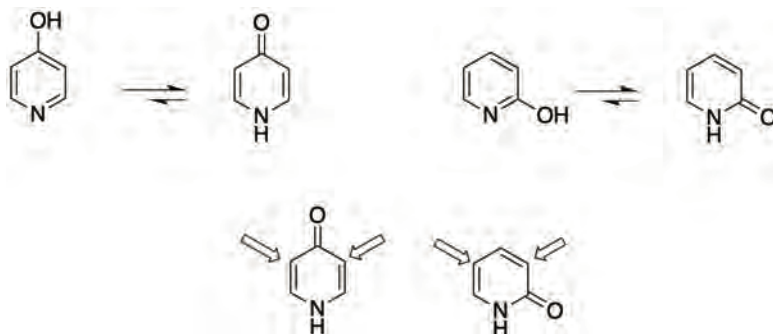
El oxígeno de los *N*-óxidos de piridina puede ser removido fácilmente por reacción con  $\text{POCl}_3$  y en el mismo proceso halogenar las posiciones 2 ó 4.



**Esquema 2.33.** Preparación de halo-piridinas a partir de *N*-óxidos.

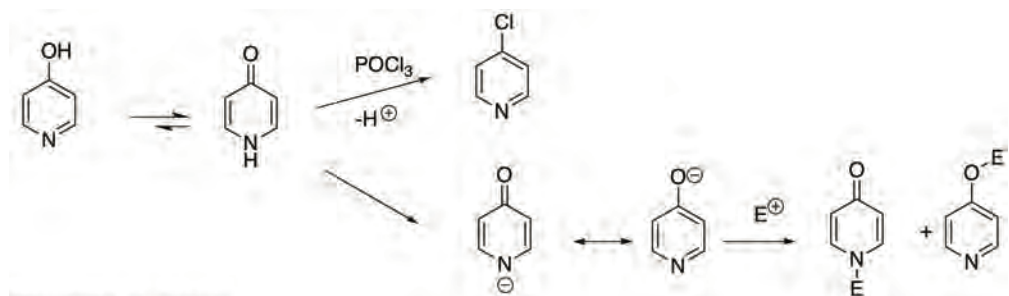
## 2.6 Piridonas<sup>43, 44</sup>

Las piridinas con grupos hidroxilos en posición  $\alpha$  y  $\gamma$  se encuentran en equilibrio tautomérico con la forma ceto, formando las piridonas, estos compuestos están activados hacia la  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  y el ataque tiene lugar en *orto* y *para* al oxígeno.

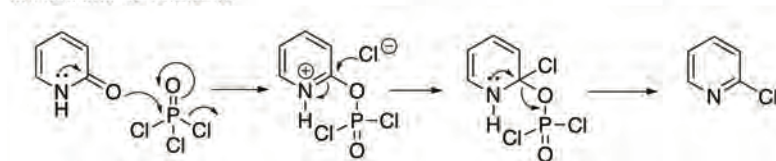


**Figura 2.9.** Equilibrio tautomérico de piridonas.

El oxígeno de las piridonas puede ser sustituido por cloro, al reaccionar con oxiclorigo de fósforo.



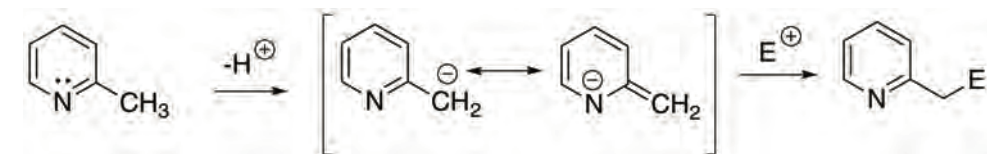
Mecanismo de reacción



Esquema 2.34. Reacción con oxiclorigo de fósforo.

## 2.7 Alquilpiridinas<sup>45</sup>

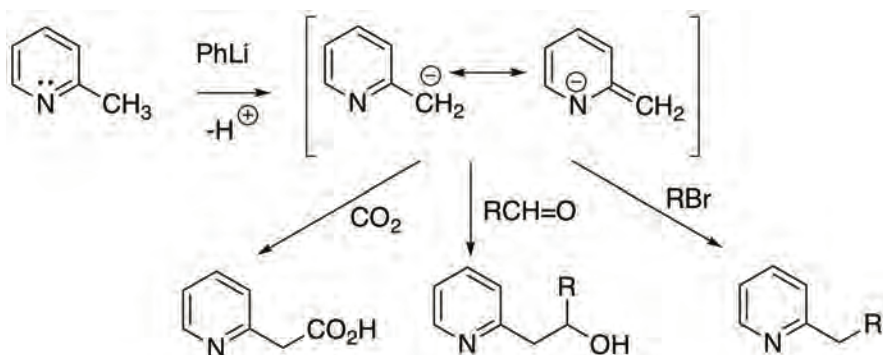
Las piridinas con grupos alquilo en C-2 y C-4 contienen hidrógenos con carácter ácido en el carbono α al anillo (carbono de tipo bencílico), los cuales pueden ser sustraídos por una base fuerte para formar carbaniones que se estabilizan por resonancia al anión enaminato y entonces reaccionan con electrófilos tales como los halogenuros de alquilo para formar enlaces C-C.



Esquema 2.35. Sustitución electrofílica en carbono alfa.

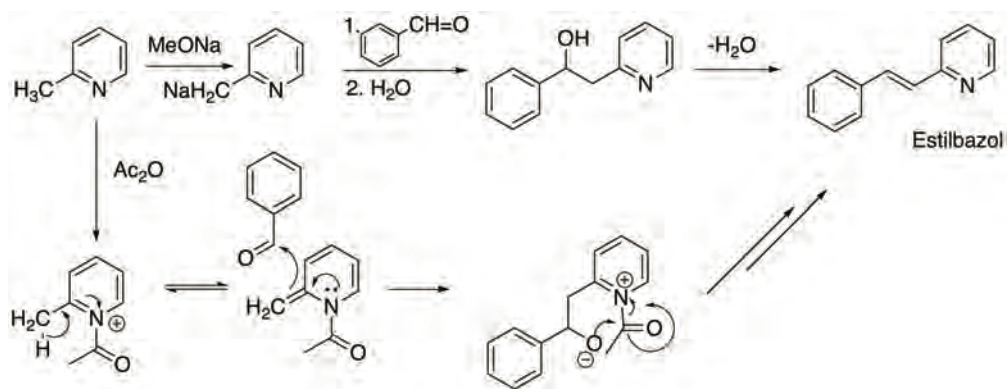
## 2.8 Reacciones de metilpiridinas (Picolinas)<sup>44, 45</sup>

Las 2 y 4 picolinas, pueden formar carbaniones cuando son tratadas con bases fuertes (por ejemplo: EtONa, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Li, LDA) debido a que sus hidrógenos son del tipo bencílico. Estos carbaniones pueden reaccionar con halogenuros de alquilo para extender la cadena lateral, con compuestos carbonílicos por reacciones de adición nucleofílica para obtener alcoholes, o con otros reactivos electrofílicos para dar el correspondiente compuesto con el sustituyente adecuado.



Esquema 2.36. Reacciones de 2 y 4 picolinas.

Una aplicación de esta reacción se observa en la síntesis del Estilbazol.

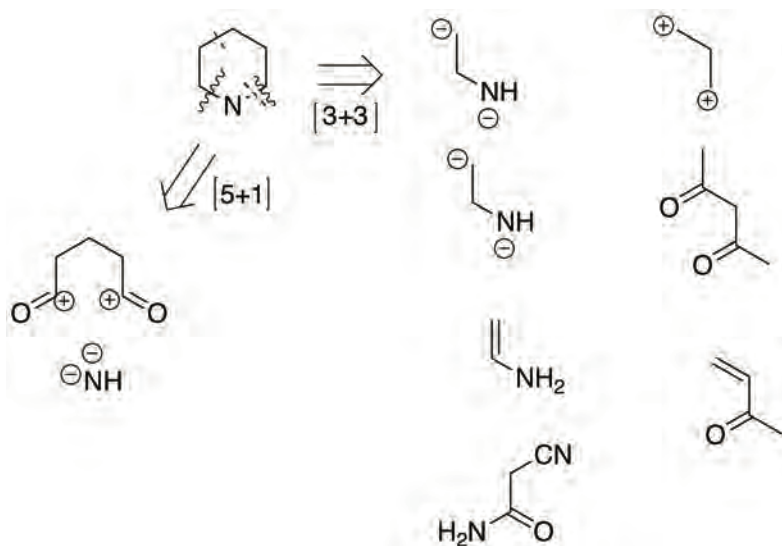


Esquema 2.37. Síntesis del Estilbazol.<sup>37</sup>

## 2.9 Síntesis de piridinas<sup>46, 47</sup>

El análisis retrosintético para la preparación de los anillos heterocíclicos de 6 miembros, se basa en la desconexión de los enlaces alrededor del heteroátomo para identificar las posibles materias primas, para ello llevamos a cabo la desconexión de los enlaces carbono-nitrógeno, que llamaremos estrategia [5+1], donde se observa que los precursores serían un nitrógeno que proporcione los electrones y un sistema de cinco átomos de carbono, con dos carbonos deficientes en electrones en los extremos (esquema 2.8).

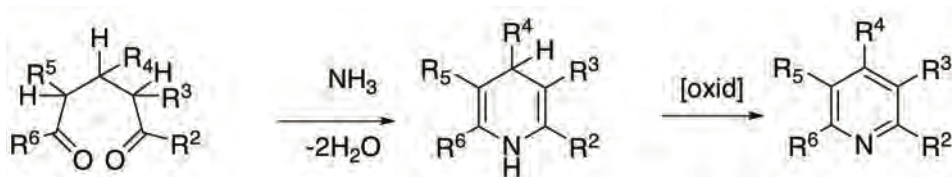
La segunda estrategia consiste en la desconexión de un enlace C-3-C-4 y un enlace C-N, que permite la identificación de dos precursores, que denominaremos estrategia [3+3], la cual nos deja dos fragmentos con 3 átomos de carbono y otro con dos átomos de carbono y un átomo de nitrógeno (esquema 2.8), los cuáles por una reacción formarán el heterociclo deseado. Esta estrategia también se aplica en la síntesis de heterociclos benzofusionados.<sup>48</sup>



**Esquema 2.38.** Análisis retrosintético de piridinas.

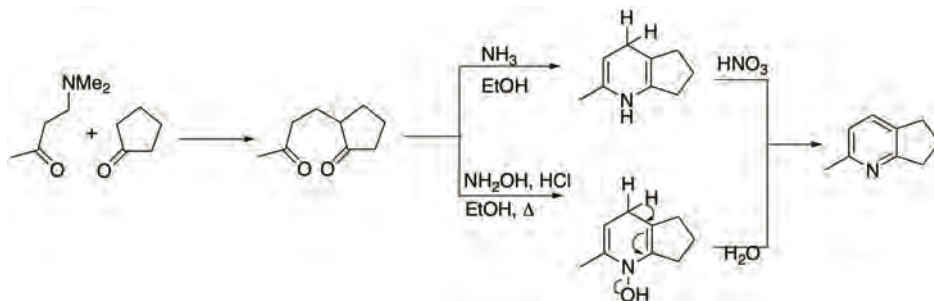
### 2.9.1 Síntesis a partir de compuestos 1,5-dicarbonílicos

Cuando el compuesto 1,5-dicarbonílico se hace reaccionar con  $\text{NH}_3$  se obtiene la dihidropiridina, la cual puede ser aromatizada por oxidación con aire o cualquier agente oxidante ( $\text{O}_2$ , Pd/C,  $\text{NaNO}_2$  en AcOH,  $\text{HNO}_3$ , etc.)



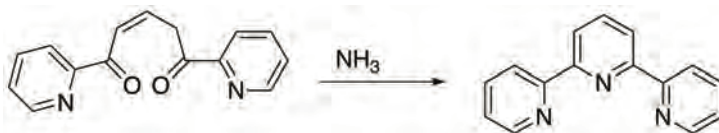
Esquema 2.39. Síntesis de piridinas.<sup>49</sup>

La 1,5 dicetona puede ser obtenida por una adición de Michael a la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. La 1,5-dicetona se hace reaccionar con amoníaco para dar la 1,4-dihidropiridina, la cual, es oxidada con  $\text{HNO}_3$  a la piridina correspondiente. Este último paso se puede evitar si se utiliza como fuente de nitrógeno a la hidroxilamina en lugar de amoníaco. Así, cuando la 1,4-dihidropiridina pierde agua, se produce la piridina.



Esquema 2.40. Síntesis de piridinas.

Otro método para obtener directamente las piridinas es a partir de un compuesto 1,5-dicarbonílico que ya contenga una doble ligadura y que sea tratado con amoníaco.

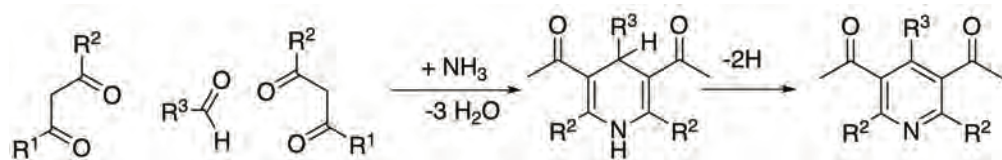


Esquema 2.41. Síntesis de piridinas.

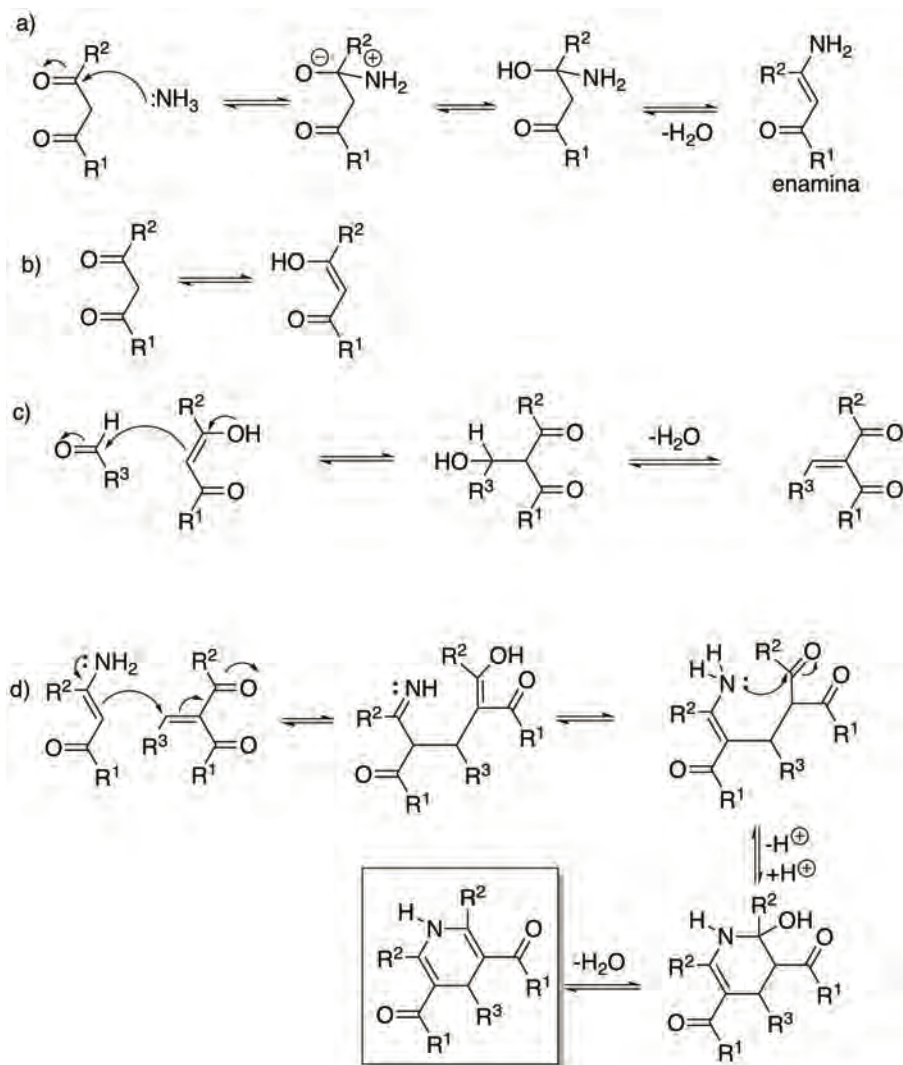
### 2.9.2 Síntesis de Hantzsch<sup>50</sup>

Uno de los precursores de una estrategia [3+3] son las enaminas, las cuales se pueden obtener por reacción de un compuesto 1,3-dicarbonílico con amoníaco. Una de las reacciones más conocidas para la síntesis de piridinas es la Síntesis de Hantzsch. Inicialmente, fue diseñada para obtener piridinas simétricas a partir de 2 equivalentes de una cetona y un aldehído. El resultado de esta síntesis es una dihidropiridina, la cual, puede ser oxidada a la piridina correspondiente, ya sea por el

aire u otro agente oxidante. Al revisar el mecanismo de reacción observamos que pasa por un intermediario tipo enamina.



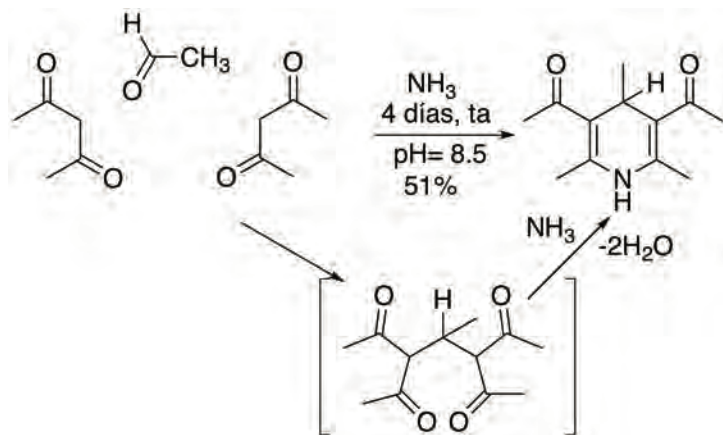
Esquema 2.42. Síntesis general de Hantzsch (estrategia [3+3])<sup>51</sup>



Esquema 2.43. Mecanismo de reacción de la síntesis de Hantzsch.

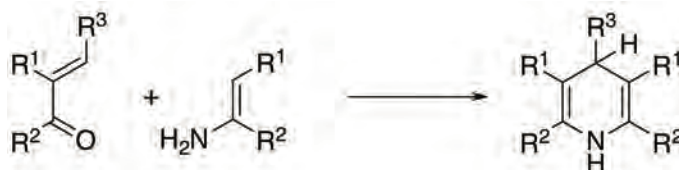


Ejemplo de la síntesis de Hantzsch



**Esquema 2.44.** Ejemplo de síntesis de Hantzsch.

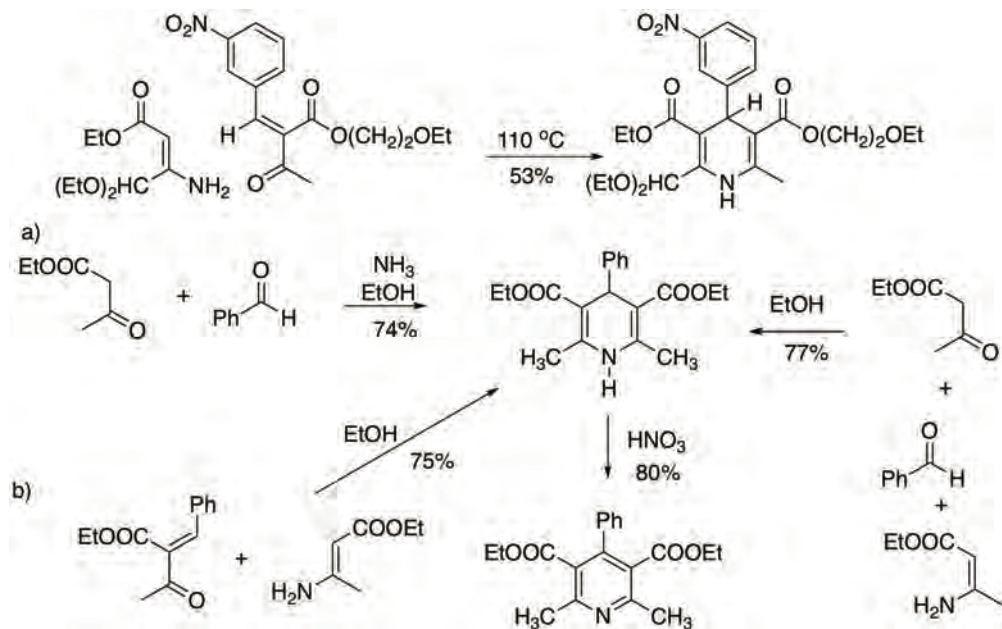
Como se puede observar, el primer paso de la síntesis es una condensación aldólica para dar una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, esto se ha utilizado para piridinas no simétricas. Se puede partir de un sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado previamente obtenido seguido de la adición de una cetona y posteriormente, la reacción con el amoníaco o de la enamina resultado de la reacción con la cetona y amoníaco, previamente preparada.



**Esquema 2.45.** Síntesis de Hantzsch a partir de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Existen una gran variedad aplicaciones de la Síntesis de Hantzsch, para obtener dihidropiridinas con diferentes patrones de sustitución (esquema 2.46), las cuales pueden ser fácilmente oxidadas a las correspondientes piridinas, incluso por el aire.

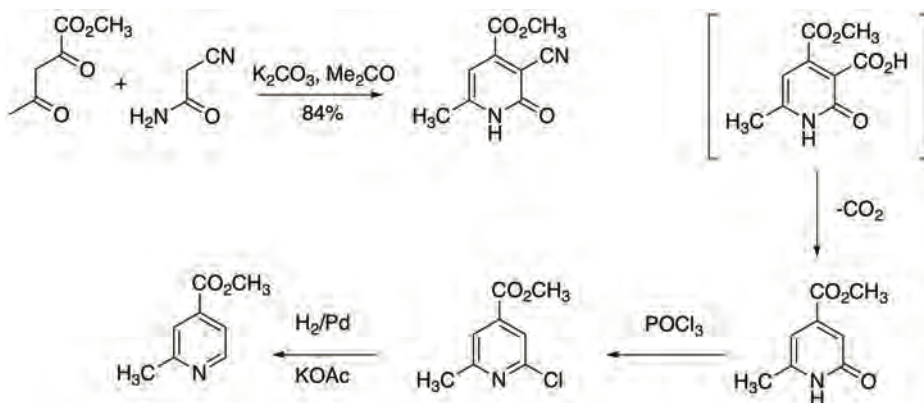




Esquema 2.46. Síntesis de Hantzsch.

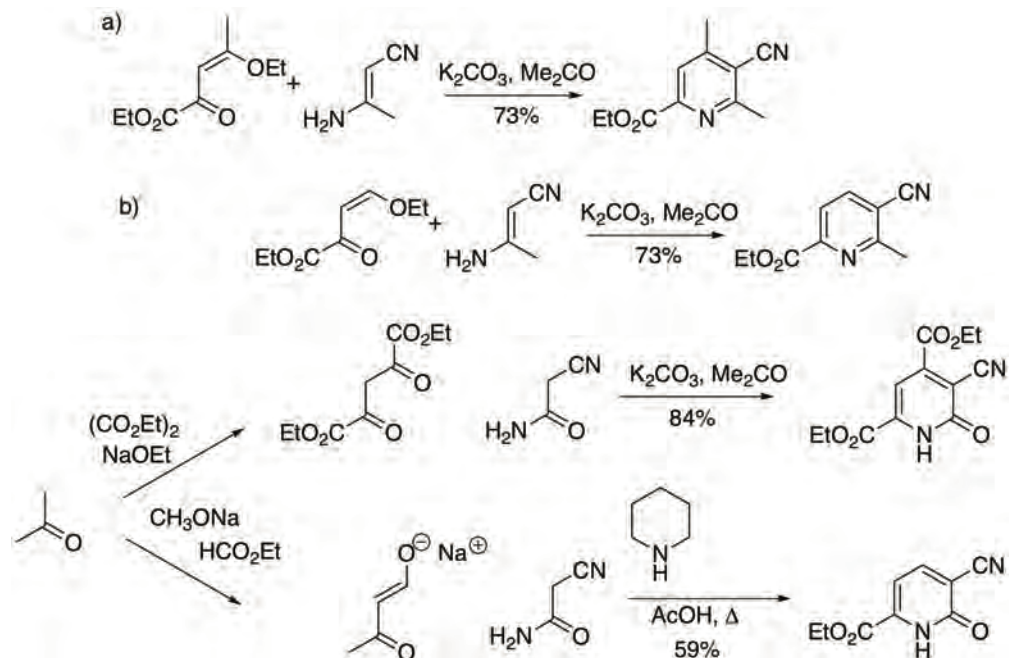
### 2.9.3 Síntesis de Guareschi<sup>52, 53, 46</sup>

Las piridinas pueden ser sintetizadas por la reacción entre un compuesto 1,3-dicarbonílico y una enaminona, un aminoacrilato, entre otros. Otra variante de estas reacciones es la síntesis de Guareschi, que utiliza cianoacetamidas para obtener 3-cianopiridinonas. Estas pueden ser convertidas a piridinas con diferentes grupos en el anillo como:  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ , seguido de eliminación del grupo carboxilo por una reacción de descarboxilación (esquema 2.47).



Esquema 2.47. Síntesis de Guareschi.

Variantes de la síntesis de Guarechi (esquema 2.48).



Esquema 2.48. Variantes de la síntesis de Guarechi.

## 2.10 Quinolinas e isoquinolinas<sup>54, 55</sup>

Las quinolinas e isoquinolinas (figura 2.10) son heterociclos en los cuales un benceno está fusionado a un anillo de piridina a través de los carbonos.



Figura 2.10. Estructura de quinolina e isoquinolina.

Entre las quinolinas se encuentran compuestos con actividad biológica tales como la quinina y sus derivados (figura 2.11). Estos se han utilizado durante muchos años para el tratamiento de la malaria.

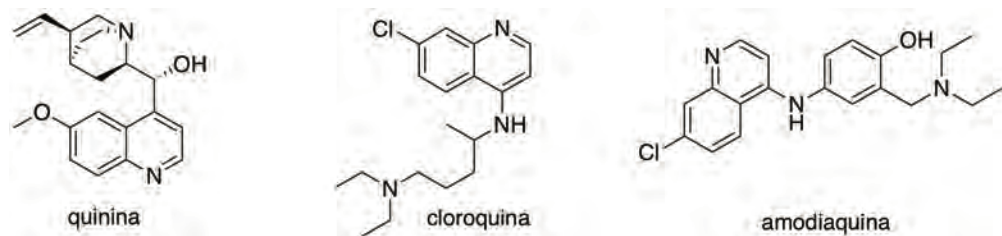
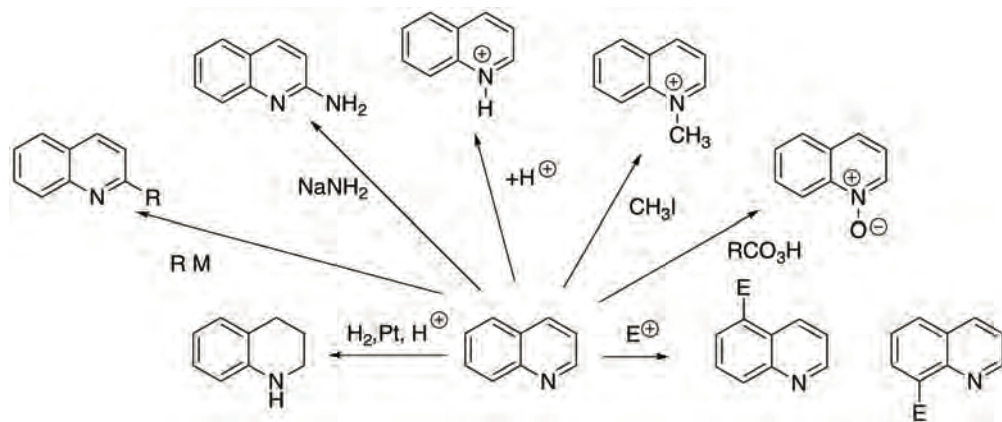


Figura 2.11. Ejemplo de fármacos con núcleo de quinolina.

## 2.10.1 Reactividad de las quinolinas e isoquinolinas

### 2.10.1.1 Reacción con electrófilos

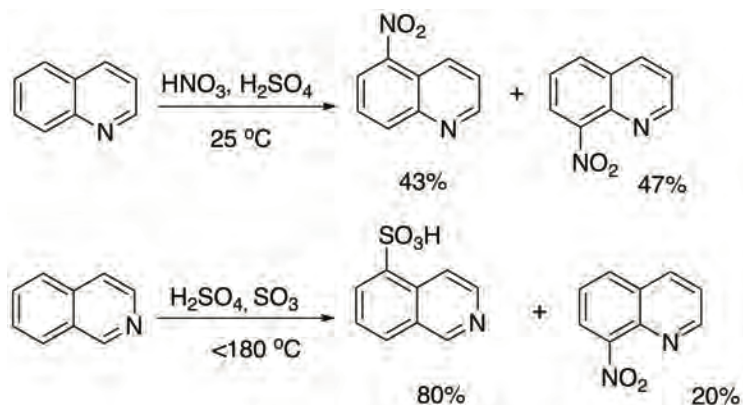
Al igual que las piridinas, las quinolinas e isoquinolinas reaccionan con electrófilos primero por el nitrógeno y presentan las mismas reacciones que la piridina: en el nitrógeno se llevan a cabo las reacciones típicas de protonación, alquilación, acilación, sulfonación y oxidación; mientras que en el C-2, por sustitución nucleofílica, se da la aminación y alquilación o arilación. La  $S_EAr$  se lleva a cabo en la posición 5 y 8, y los productos se obtienen en aproximadamente las mismas cantidades (esquema 2.49), no así en la isoquinolina, donde el producto que predomina es en la posición 5. Finalmente, la reducción catalítica en el anillo que contiene el heteroátomo se lleva a cabo favorablemente.



Esquema 2.49. Reacciones de quinolina.

## 2.10.1.2 Nitración

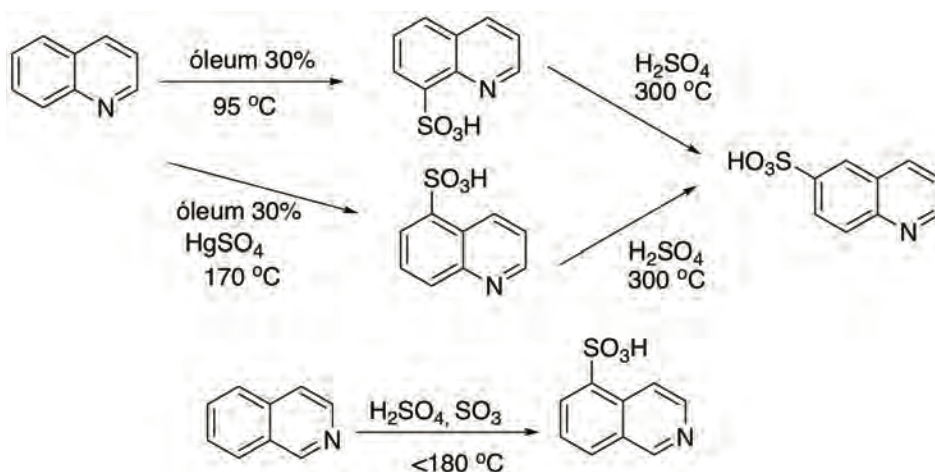
La nitración de quinolina con la mezcla de ácido nítrico y sulfúrico da una mezcla de isómeros 5 y 8, mientras que en la isoquinolina da en mayor proporción el isómero 5 (esquema 2.50).<sup>56</sup>



Esquema 2.50. Nitración de quinolina e isoquinolina.

## 2.10.1.3 Sulfonación

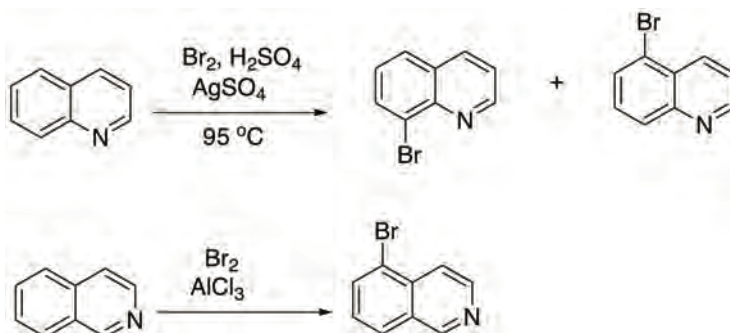
La sulfonación de la quinolina produce diferentes productos. Dependiendo de la temperatura de la reacción, el producto que predomina es en posición 8, pero si se eleva la temperatura se obtiene el producto termodinámico en posición 6. Si se utiliza  $\text{HgSO}_4$  como catalizador se forma el producto en posición 5 (esquema 2.51).<sup>57, 58</sup>



Esquema 2.51. Sulfonación de quinolina e isoquinolina.

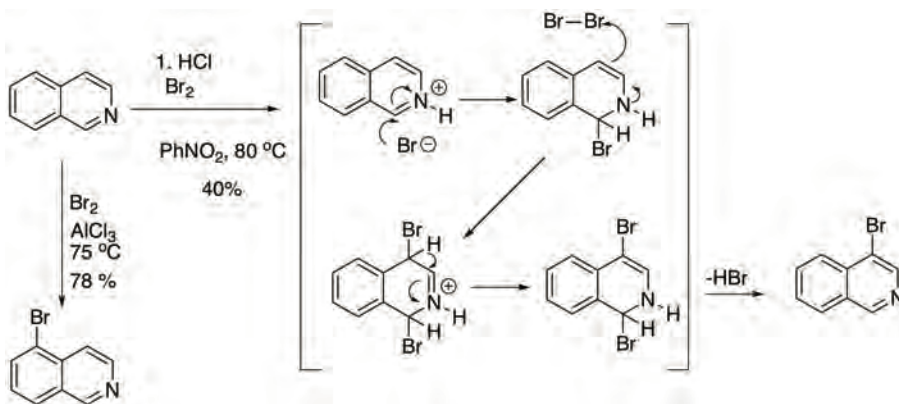
## 2.10.1.4 Halogenación

La halogenación de la quinolina e isoquinolina depende de las condiciones de reacción utilizadas. Con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  la quinolina da una mezcla de derivados sustituidos en 5 y 8, la isoquinolina es convertida en el derivado 5 utilizando  $\text{Br}_2$  y  $\text{AlCl}_3$  como catalizador o NBS como fuente de bromo en presencia de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .<sup>58,59</sup>



Esquema 2.52. Halogenación de quinolina e isoquinolina.

La halogenación se lleva a cabo en las posiciones 5 y 8 en condiciones normales. En el caso de la isoquinolina, para halogenar el anillo que contiene el heteroátomo se requieren condiciones ácidas, esto con el fin de que se dé la protonación, seguida del ataque nucleofílico del bromuro sobre la posición 1, seguido de la adición de bromo en la posición 4 y la posterior eliminación para obtener la 4-bromoisoquinolina (esquema 2.53).

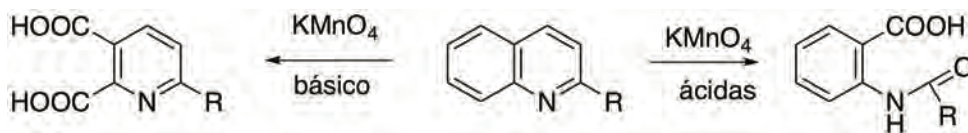


Esquema 2.53. Bromación de isoquinolina.

## 2.10.2 Oxidación

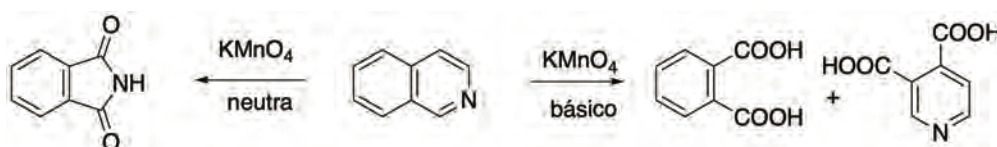
La oxidación afecta a los dos anillos dependiendo de las condiciones de reacción que se están utilizando. Cuando se usa permanganato de potasio en medio alcali-

no, se oxida el anillo de benceno al ácido piridin-2,3-dicarboxílico, mientras que, con permanganato de potasio en condiciones ácidas, se oxida el anillo de piridina para dar ácidos *N*-acilantranílicos.<sup>60, 61</sup>



Esquema 2.54. Oxidación de quinolina.

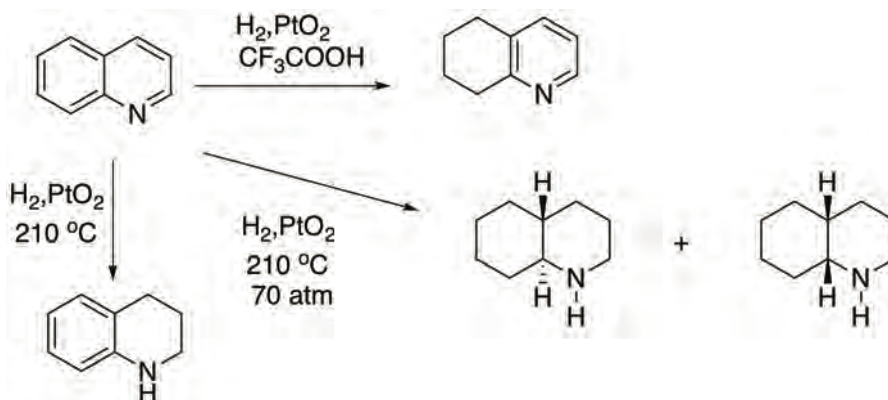
La isoquinolina cuando se trata con permanganato en medio alcalino se da una mezcla de ácido ftálico y ácido piridin-3,4-dicarboxílico, en condiciones neutras solo se oxida el anillo de piridina para dar ftalimida (esquema 2.55).



Esquema 2.55. Oxidación de isoquinolina.

### 2.10.3 Reducción de quinolinas

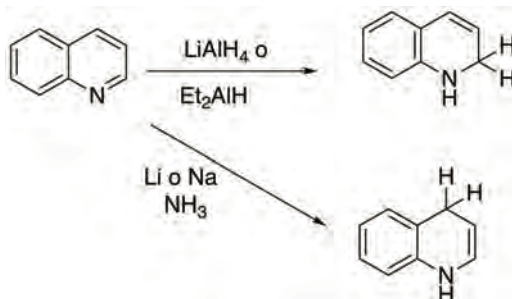
La quinolina es reducida a altas temperaturas y presiones utilizando Ni-Raney como catalizador para dar el sistema totalmente hidrogenado. A presión atmosférica, solo se reduce el anillo de piridina y en condiciones de hidrogenación con catalizador de  $\text{PtO}_2$  y ácido trifluoro acético, se reduce el anillo de benceno (esquema 2.56).<sup>61, 62</sup>



Esquema 2.56. Hidrogenación de quinolinas.

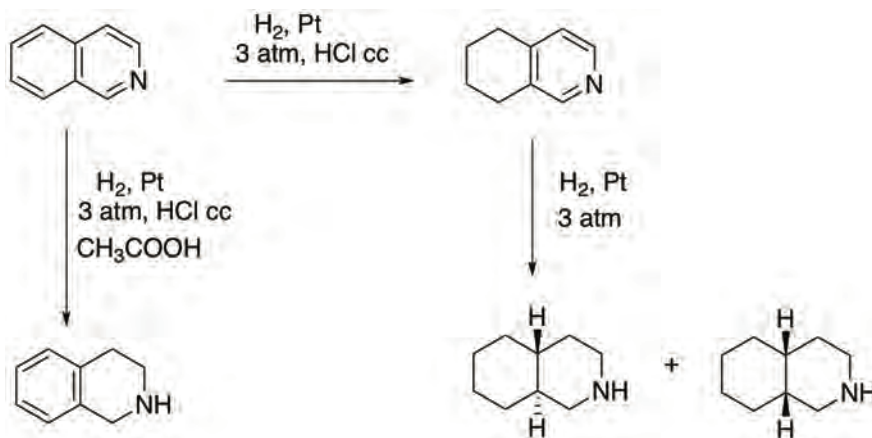


Cuando se utiliza  $\text{AlLiH}_4$  como agente reductor, hay una transferencia de hidruro en el C-2 para dar 1,2-dihidroquinolina y la reducción con Li en  $\text{NH}_3$  da la 1,4-dihidroisoquinolina (esquema 2.57).<sup>63</sup>



**Esquema 2.57.** Reducción de quinolinas.

La hidrogenación catalítica de las isoquinolinas en condiciones ácidas suaves (por ejemplo,  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) reduce sólo el anillo de piridina para dar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas. En condiciones ácidas fuertes, se reduce el anillo de benceno, seguido de la reducción del anillo de piridina para dar decahidroisoquinolinas (esquema 2.58).

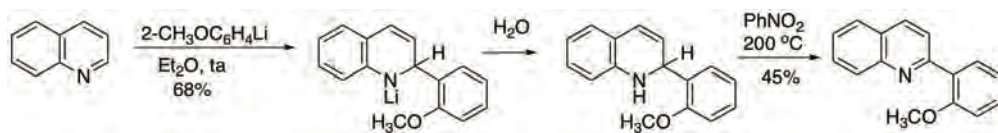


**Esquema 2.58.** Hidrogenación de isoquinolinas.

## 2.10.4 Sustitución nucleofílica aromática

Las quinolinas e isoquinolinas reaccionan como la piridina con los reactivos nucleofílicos en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  al N del heterociclo.

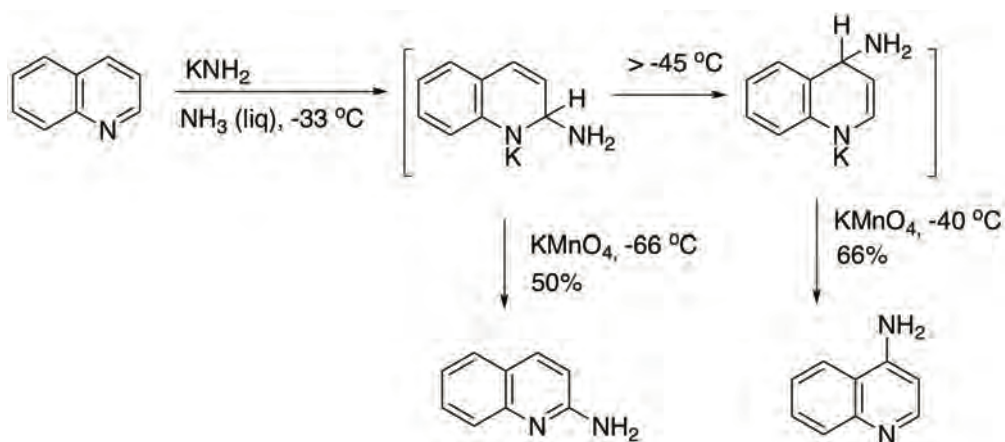
La alquilación y arilación se pueden llevar a cabo por adición de reactivos de aril Grignard o alquililitados, seguidos de oxidación para recuperar la aromaticidad (esquema 2.59).<sup>64</sup>



Esquema 2.59. Arilación de quinolinas.

### 2.10.5 Aminación de quinolinas e isoquinolinas<sup>65</sup>

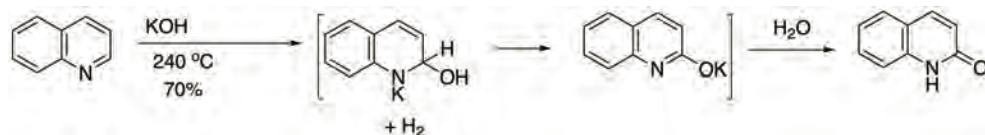
La reacción de aminación de quinolinas e isoquinolinas se lleva a cabo por reacción con amiduro de sodio o de potasio a bajas temperaturas para dar los dihidroderivados correspondientes en el C-2 o en el C-4 de la quinolina y en el C-1 en la isoquinolina (esquema 2.60).



Esquema 2.60. Aminación de quinolinas.

### 2.10.6 Hidroxilación

La hidroxilación de quinolinas e isoquinolinas se lleva a cabo directamente por tratamiento con KOH o NaOH a temperaturas altas con evolución de hidrógeno a las quinolonas e isoquinolonas correspondientes (esquema 2.61).<sup>64</sup>

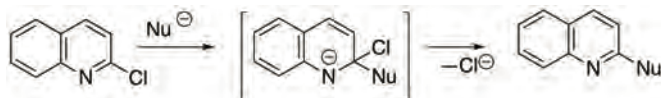


Esquema 2.61. Hidroxilación de quinolinas.

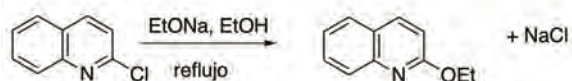


## 2.10.7 Sustitución nucleofílica con desplazamiento de buenos grupos salientes<sup>64</sup>

La sustitución nucleofílica con el desplazamiento de halógeno se produce cuando el grupo saliente se encuentra en posición 2 ó 4 de la quinolina o en posición 1 o 3 de la isoquinolina (esquema 2.62).



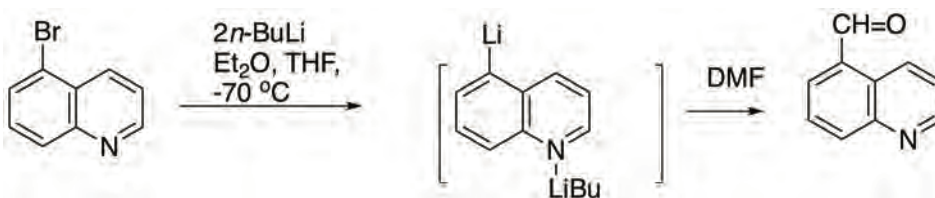
Ejemplo:



Esquema 2.62. Sustitución nucleofílica de isoquinolinas.

## 2.10.8 Reacciones de metalación de quinolinas e isoquinolinas<sup>65</sup>

Las reacciones de intercambio de halógeno por un metal en las quinolinas e isoquinolinas se complican porque hay competencia de la reacción de adición nucleofílica. Sin embargo, si se utilizan bajas temperaturas, el intercambio procede en buenos rendimientos por intercambio de halógeno (esquema 2.63).<sup>66</sup>



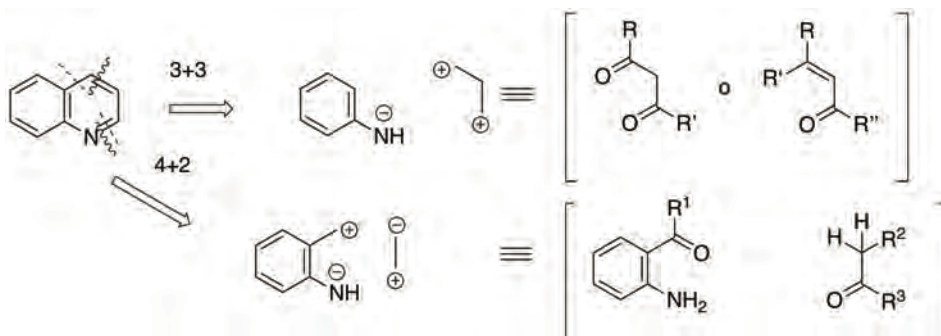
Esquema 2.63. Metalación de quinolinas e isoquinolinas.

## 2.11 Síntesis de quinolinas e isoquinolinas<sup>67</sup>

### 2.11.1 Análisis retrosintético de la quinolina<sup>68</sup>

Al realizar el análisis retrosintético de la quinolina, se observa que es posible efectuar una desconexión en el N y C-2 y C-4 y C-4a dando una estrategia 3+3, en donde los equivalentes sintéticos son un compuesto 1,3-dicarbonílico (Síntesis de Combes) o un sistema  $\alpha,\beta$ -insaturados (Síntesis de Skraup) y la anilina correspondiente.

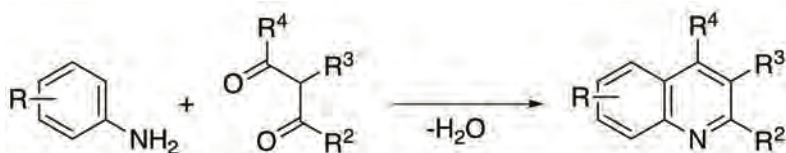
Otra alternativa proviene de una desconexión 4+2, donde los equivalentes sintéticos pueden ser una *o*-aminocetona y una cetona con hidrógenos en  $\alpha$  al carbonilo (Síntesis de Friedländer).



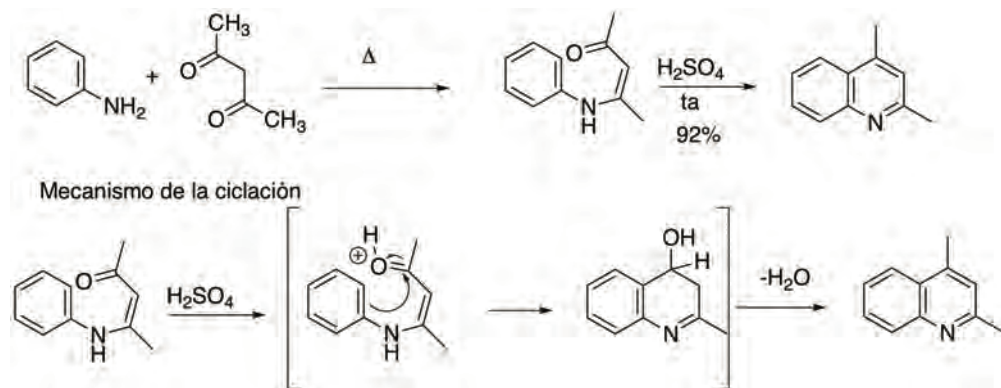
Esquema 2.64. Análisis retrosintético de quinolinas.

### 2.11.2 Síntesis de Combes<sup>69</sup>

La condensación de los compuestos 1,3-dicarbonílicos con anilina da como primer intermediario la formación de una  $\beta$ -aminoenona, la cual, puede ser ciclada a la isoquinolina utilizando condiciones ácidas (esquema 2.65 y 2.66).

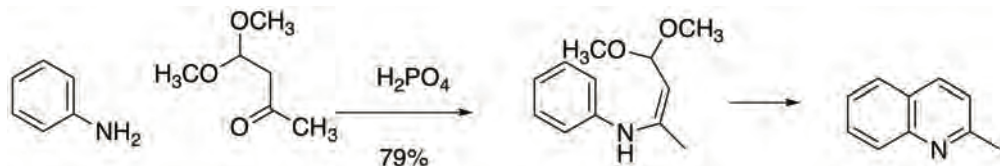


Esquema 2.65. Reacción general de la Síntesis de Combes.



Esquema 2.66. Síntesis de Combes.

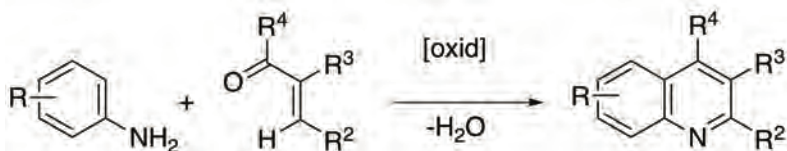
Cuando se requiere regioselectividad, se puede utilizar uno de los carbonilos protegido como el acetal correspondiente (esquema 2.67).



Esquema 2.67. Síntesis de Combes modificada.

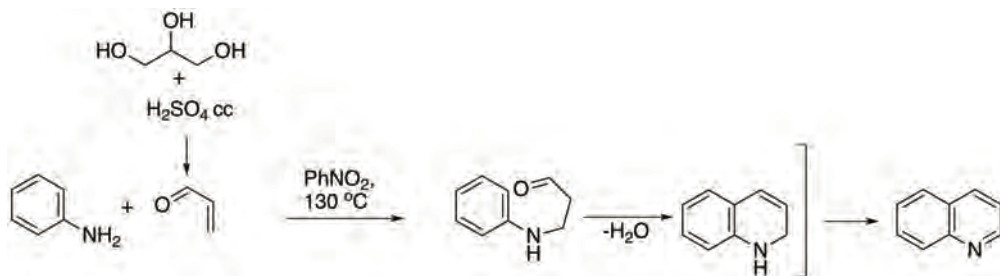
### 2.11.3 Síntesis de Skraup<sup>70, 71</sup>

Cuando se utilizan carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados como equivalentes sintéticos de compuestos 1,3-dicarbonílicos se conoce como la síntesis de Skraup (esquema 2.68).

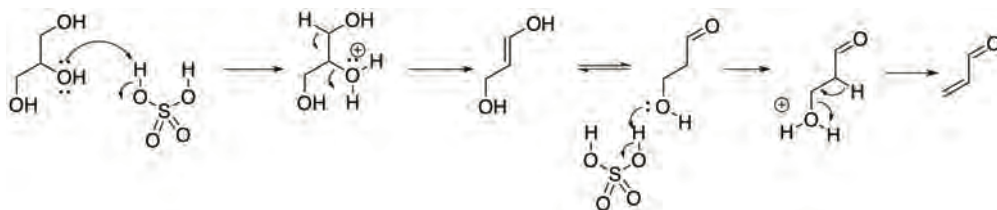


Esquema 2.68. Reacción general de la Síntesis de Skraup.

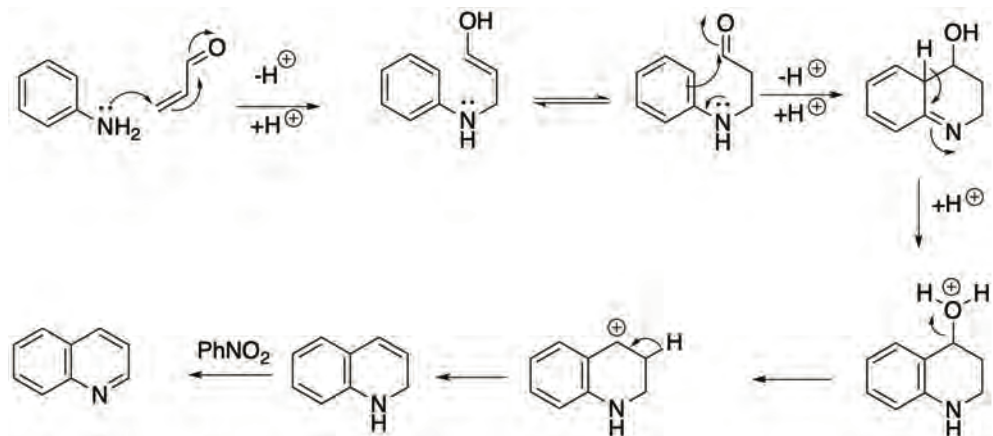
En un inicio, la síntesis consistió en el tratamiento de anilina con glicerol en ácido sulfúrico, en condiciones oxidantes suaves para producir *in situ* el sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado (acroleína). Este último, sufre adición 1,4 de la anilina, seguido de condensación con el anillo de benceno para dar la dihidroquinolina, la cual se aromatiza por oxidación con nitrobenzeno (esquema 2.69, 2.70 y 2.71).



Esquema 2.69. Síntesis de quinolina.

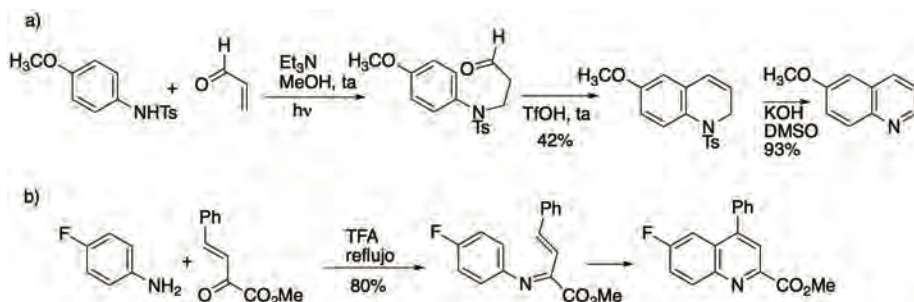


Esquema 2.70. Mecanismo para la formación de la acroleína.



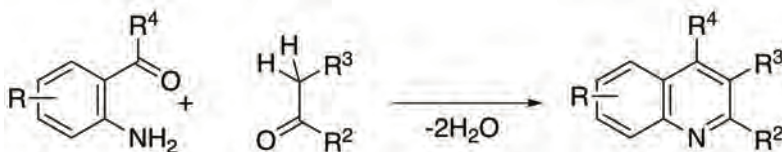
Esquema 2.71. Mecanismo de la síntesis de Skraup.<sup>72</sup>

### 2.11.4 Variantes de la síntesis de Skraup



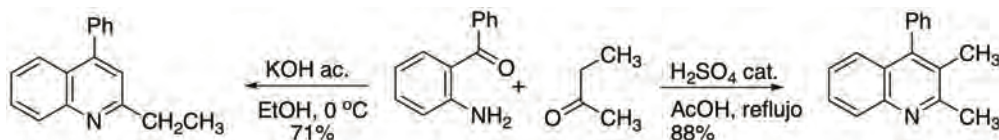
Esquema 2.72. Variantes de síntesis de Skraup.

La estrategia 4+2 es cuando se lleva a cabo una desconexión en el N y C-2 así como el C-3 y C-4. Los equivalentes sintéticos serían una o-aminocetona y una cetona que contiene hidrógenos ácidos en α-carbonilo. La síntesis representativa de está desconexión es la Síntesis de Friedländer (esquema 2.73)

2.11.5 Síntesis de Friedländer<sup>73</sup>

Esquema 2.73. Síntesis de Friedländer.

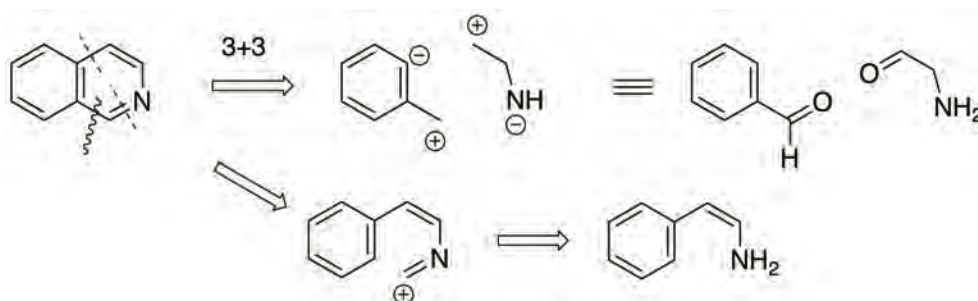
Esta síntesis se usa ampliamente para obtener quinolinas sustituidas. Cuando se usan cetonas que tienen hidrógenos ácidos en los carbonos  $\alpha$ , la regioselectividad de la reacción dependerá del enolato o enol formado (esquema 2.74).



Esquema 2.74. Síntesis de quinolinas sustituidas.

## 2.12 Síntesis de isoquinolinas

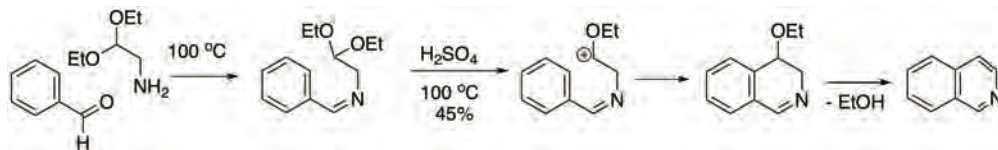
La retrosíntesis de la isoquinolina sugiere una desconexión entre el C-1 y N, para dar como precursores un benzaldehído y un equivalente de 3-aminocarbonilo (esquema 2.75).<sup>74</sup>



Esquema 2.75. Análisis retrosintético de isoquinolinas.

### 2.12.1 Síntesis de Pomeranz Fritsch<sup>75</sup>

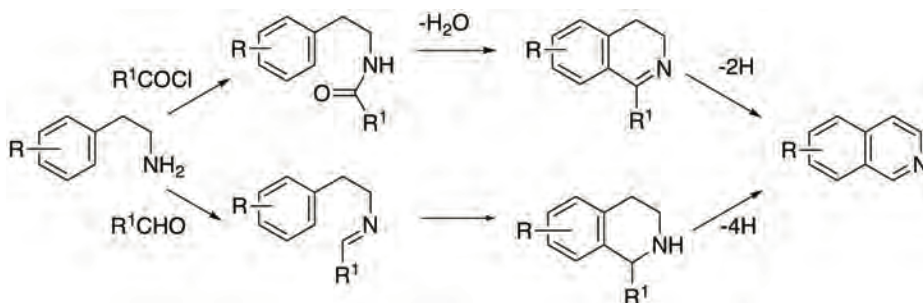
Esta síntesis se lleva a cabo en dos etapas: primero, el aldehído es condensado con el aminocetal para formar una arilaldimina, seguido de ciclación y aromatización por la pérdida de etanol por tratamiento con ácido fuerte (esquema 2.76).



Esquema 2.76. Síntesis de isoquinolina<sup>76</sup>

### 2.12.2 Síntesis de Bischler-Napieralski

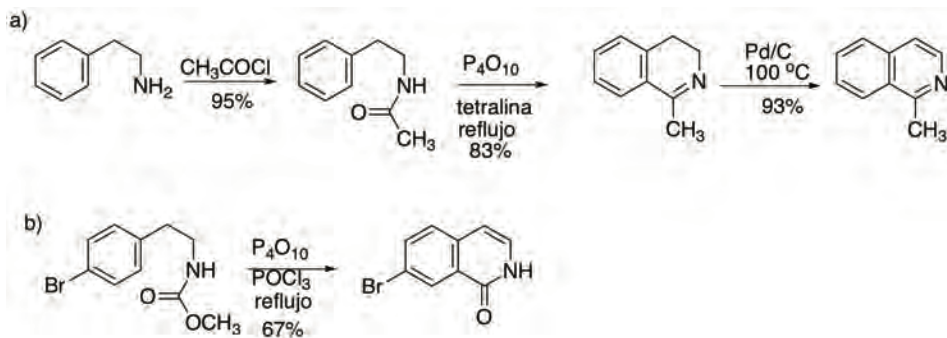
Cuando la desconexión es en el C-1 y C-8a, el precursor es una amida o una imina (esquema 2.77). La síntesis de Bischler-Napieralski es representativa de este tipo de desconexión.



Esquema 2.77. Síntesis de isoquinolina.

La amida requerida se obtiene por reacción de la 2-ariletanamida con un cloruro de ácido o anhídrido. Posteriormente, se cicla en condiciones ácidas para dar la dihidroisoquinolina que puede ser deshidrogenada por los métodos clásicos ya mencionados (esquema 2.78).

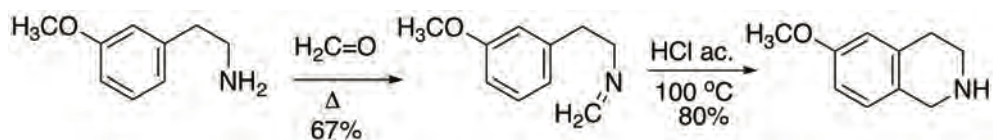




Esquema 2.78. Ejemplos de la síntesis de Bischler Napieralski.

### 2.12.3 Síntesis de Pictet-Spengler

Otra síntesis representativa es la síntesis de Pictet-Spengler, solo que en este caso la 2-ariletanamida es convertida en una imina. Ésta se cicla a la tetrahidroisoquinolina en un medio ácido (esquema 2.79).



Esquema 2.79. Síntesis de Pictet-Spengler.

### 2.13 Aplicaciones farmacéuticas

*Etoricoxib*<sup>77, 78</sup>

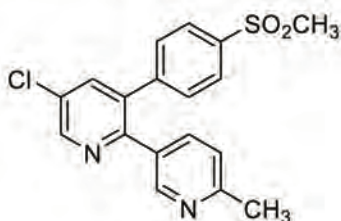
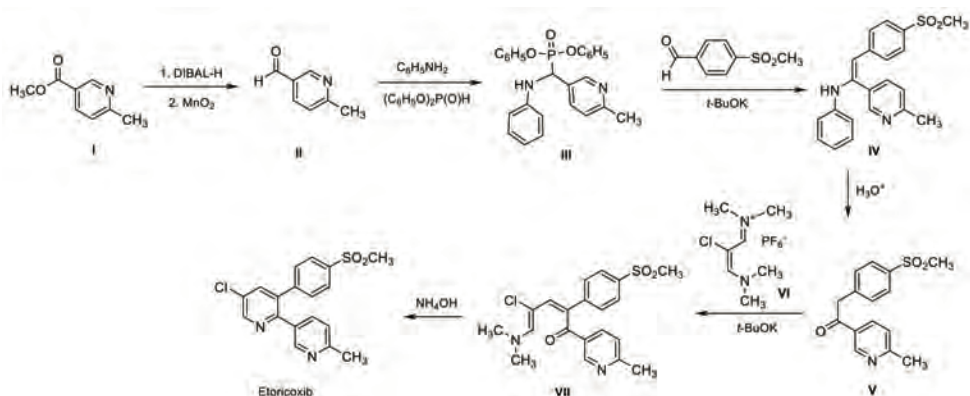


Figura 2.12. Estructura de etoricoxib.

El etoricoxib (figura 2.12) es un antiinflamatorio no esteroideo selectivo sobre ciclooxigenasa 2 que actúa disminuyendo el dolor crónico, agudo y la inflamación.



Esquema 2.80. Síntesis de etoricoxib.

La síntesis comienza con la reducción del éster nicotínico (I) con hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H) y el posterior tratamiento con dióxido de manganeso para dar el aldehído (II). El tratamiento posterior con anilina y fosfito de difenilo da el compuesto III, que tras la formación del iluro reacciona con el aldehído para dar la enamina (IV). La hidrólisis de (IV) da como producto la cetona (V), que al reaccionar con (VI) da como producto el compuesto (VII), que de manera análoga al equivalente sintético del compuesto 1,5-dicarbonílico reacciona con hidróxido de amonio para dar el **etoricoxib** (esquema 2.80).

**Etionamida**<sup>79, 80</sup>

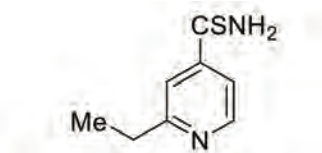
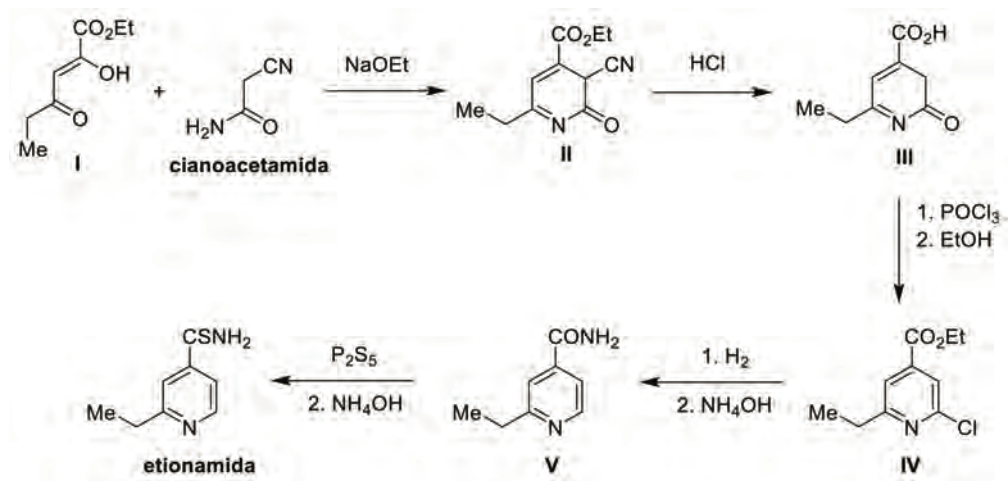


Figura 2.13. Estructura de etionamida.

La etionamida (figura 2.13) es un antibiótico desarrollado en la década de los 50's para el tratamiento de la tuberculosis en cepas resistentes de *Mycobacterium tuberculosis*. La etionamida es un profármaco, que una vez metabolizado por una monoaminooxidasa en la bacteria, se une al NAD<sup>+</sup> lo que posteriormente irrumpe en la síntesis de ácido micólico de la pared celular de *Mycobacterium*.



## Síntesis



Esquema 2.81. Síntesis de etionamida.

La preparación de la etionamida comienza con una la reacción de Guareschi entre el dicetoéster (I) y la cianoacetamida para dar la dihidropiridin-2-ona (II), la cual es posteriormente tratada con ácido clorhídrico para hidrolizar los grupos éster y ciano al ácido dicarboxílico el cual sufre una descarboxilación del ácido en posición 3 para dar (III). Después, se lleva a cabo una cloración en posición 2 con oxiclorigo de fósforo y la formación del cloruro del ácido, el intermediario formado se esterifica *in situ* con etanol para dar la piridina (IV). La hidrogenólisis del cloro seguido amidación con hidróxido de amonio genera el compuesto (V), el cual, finalmente se trata con sulfuro de fósforo para formar la etionamida (esquema 2.81).

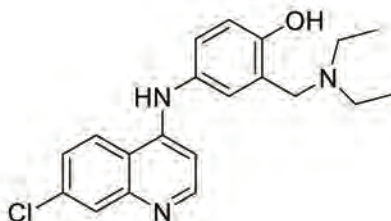
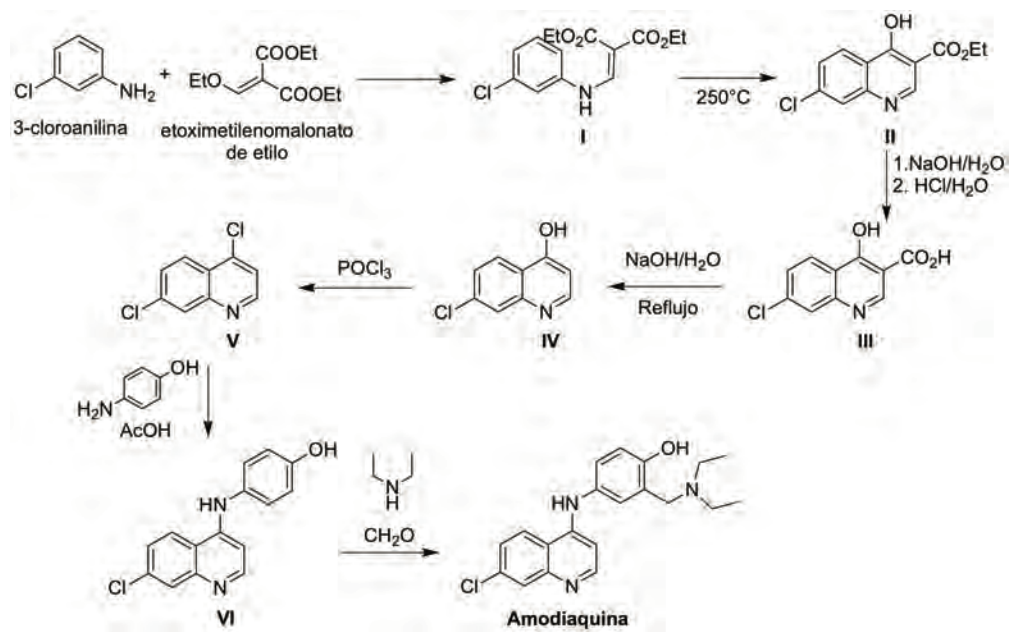
Amodiaquina<sup>81, 82</sup>

Figura 2.14. Estructura de Amodiaquina.

Los fármacos antiparasitarios con un núcleo de quinolina son muy comunes, en este sentido la amodiaquina es un fármaco antipalúdico derivado de la cloroquina qui-

nolina que inhibe la enzima hemo-polimerasa, lo que provoca una acumulación de hemo libre, lo cual es tóxico para el parásito.



Esquema 2.82. Síntesis de Amodiaquina.

En una variante de la síntesis de Skrap, la amodiaquina (figura 2.14) se sintetiza a partir de la 3-cloroanilina, la cual, lleva a cabo una reacción de adición-eliminación con el etoximetilmalonato de etilo para dar el intermediario (I), éste se cicla a altas temperaturas para generar el núcleo principal (II). El éster etílico se hidroliza en condiciones alcalinas y se acidifica para dar el ácido 7-cloro-4-hidroxiquinolin-3-carboxílico (III). La descarboxilación en condiciones alcalinas de este intermediario da como resultado la obtención de la 7-cloro-4-hidroxiquinolina (IV). La posición 4 de este intermediario se clora mediante el uso de oxiclورو de fósforo dando la 7,4-dicloroquinolina (V). Este último, se hace reaccionar con 4-hidroxianilina (mediante una sustitución nucleofílica aromática) para obtener el intermediario (VI), con el cual finalmente se lleva a cabo una reacción de aminometilación usando  $N,N$ -dietilendiamina y formaldehído para dar la **amodiaquina** (esquema 2.82).

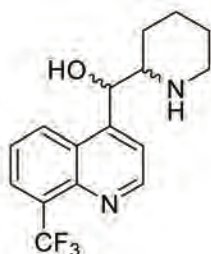
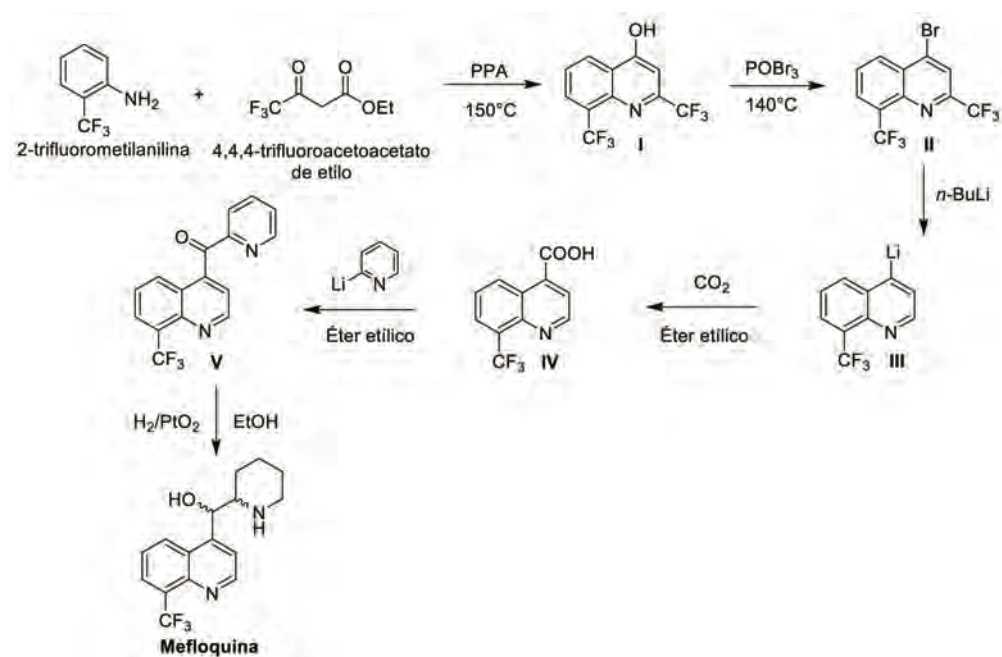


Figura 2.15. Estructura de mefloquina.

La mefloquina (figura 2.15) es un fármaco que se usa para el tratamiento de la malaria. Su mecanismo de acción consiste en unirse a la membrana de los merozoitos de *Plasmodium falciparum* para evitar su invasión a las células huésped. Adicionalmente, al igual que la amodiaquina, inhibe a la hemo-polimerasa.



Esquema 2.83. Síntesis de mefloquina.

Para la síntesis de la mefloquina, es necesario primero preparar el 2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol (I) a partir de la condensación de la 2-trifluoroanilina y el 4,4,4-trifluoroacetato de etilo en presencia de ácido polifosfórico (PPA). Posteriormente, la quinolina (I) se broma en posición 4 con oxibromuro de fósforo para dar (II), con el

cual, se realiza una reacción de transmetalación con *n*-butilitio para obtener el derivado litiado (III). Este último se adiciona al dióxido de carbono para generar el grupo carboxilo en la posición 4 (IV). Después, este intermediario se hace reaccionar con 2-piridinillitio, el cual, se adiciona al grupo carboxilo para dar el compuesto (V). Finalmente, se lleva a cabo una reducción selectiva del anillo de piridina y el grupo ceto mediante una hidrogenación catalítica en presencia de oxido de platino para obtener la **mefloquina** (esquema 2.83) como mezcla racémica.

### Primaquina<sup>85, 86</sup>

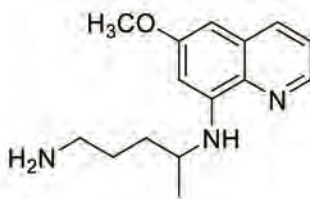
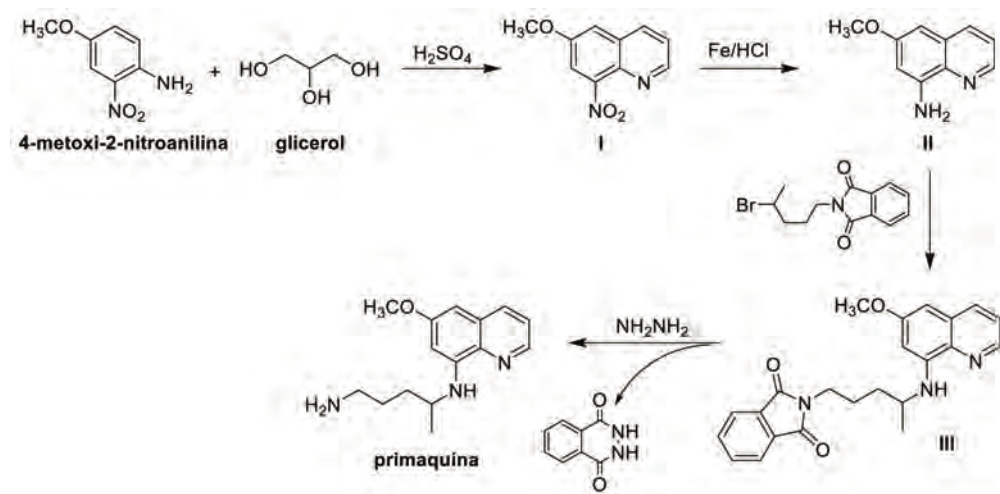


Figura 2.16. Estructura de primaquina.

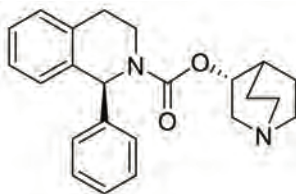
La primaquina (figura 2.16) es una 8-aminoquinolina, al igual que la amodiaquina y la mefloquina, es utilizada para el tratamiento preventivo del paludismo provocado por *Plasmodium falciparum*. Sin embargo, también está indicada contra infecciones causadas por *Plasmodium ovale* y *Plasmodium vivax*. Su mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, se cree que se une y altera el ADN del parásito.



Esquema 2.84. Síntesis de primaquina.

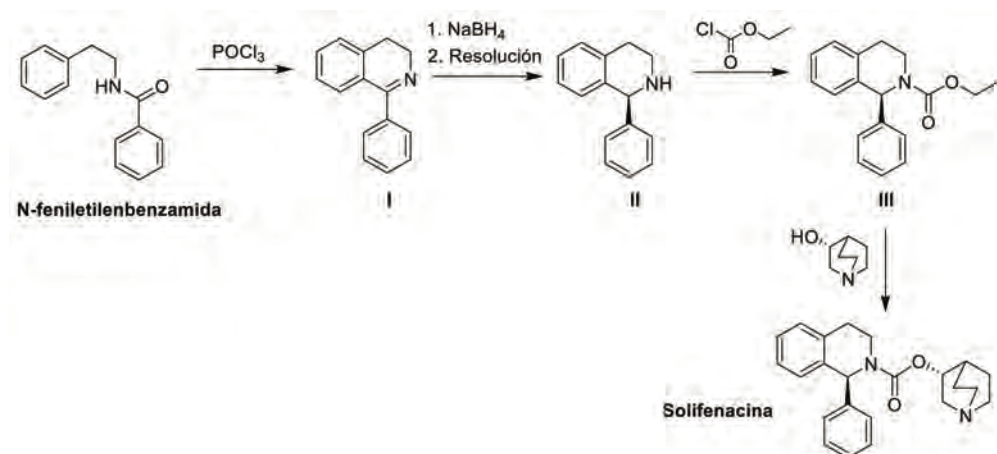
Este fármaco se prepara a partir del glicerol, que en presencia de ácido sulfúrico se deshidrata a la acroleína. Esta última, se condensa y posteriormente se cicla con la 4-metoxi-2-nitroanilina para obtener la 6-metoxi-8-nitroquinolina (I). La reducción del grupo nitro con hierro y ácido clorhídrico genera la 8-amino-6-metoxiquinolina (II). El grupo amino de este último intermediario lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) con el 4-bromo-1-ftalimidopentano para obtener el derivado alquilado (III), con el que se realiza una hidrazinólisis para dejar la amina libre y obtener así a la **primaquina** (esquema 2.84).

**Solifenacina**<sup>87, 88</sup>



**Figura 2.17.** Estructura de solifenacina.

La isoquinolina solifenacina (figura 2.17) es un fármaco anticolinérgico selectivo por el receptor  $M_3$ . Su unión provoca la contracción del músculo liso en la vejiga por lo que está indicado para el tratamiento de padecimientos asociados a la incontinencia urinaria.



**Esquema 2.85.** Síntesis de solifenacina.

La solifenacina se prepara mediante la reacción de Bishler-Napieralski a partir de la *N*-feniletildenbenzamida y oxiclorigo de fósforo. La imina cíclica formada (I) se reduce con borohidruo de sodio y posteriormente se separa el estereoisómero de interés (II). Este último se hace reaccionar con cloroformiato de etilo para dar la amida

(III), con la cual se realiza una reacción de transesterificación con el azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol para finalmente dar a la **solifenacina** (esquema 2.85).

### Tetrabenazina<sup>89, 90</sup>

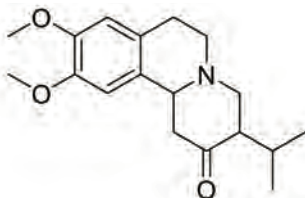
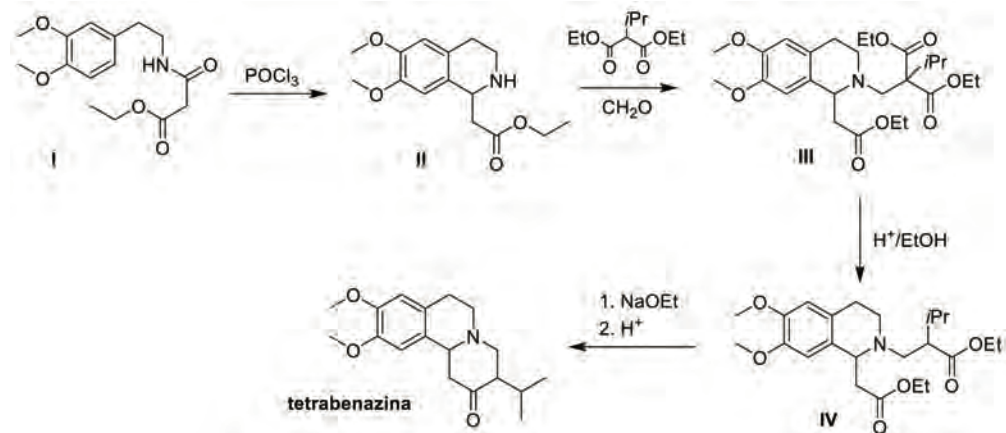


Figura 2.18. Estructura de tetrabenazina.

La tetrabenazina (figura 2.18) es una isoquinolina tricíclica que se utiliza para el tratamiento de enfermedades como el síndrome de Tourette y la enfermedad de Huntington. Su mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, se sabe que disminuye drásticamente los niveles de monaminas como la dopamina, serotonina e histamina de las terminales nerviosas.



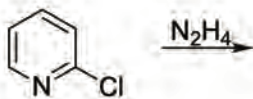
Esquema 2.86. Síntesis de tetrabenazina.

La tetrabenazina se sintetiza a partir de la etilbenzaimida (I), la cual se cicla con ayuda del oxiclorigenato de fósforo para dar la tetrahydroisoquinolina (II). Posteriormente, la amina secundaria se hace reaccionar con formaldehído para generar la imina, en la cual se adiciona el isopropilmalonato de etilo para dar el compuesto (III), que posteriormente se hidroliza uno de los ésteres y después se descarboxila para producir el intermediario (IV). Este último se cicla mediante la condensación de Dieckman utilizando para ello etóxido de sodio. Finalmente, la neutralización del medio con ácido da como producto la **tetrabenazina** (esquema 2.86).

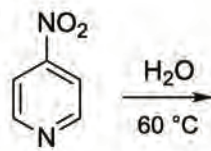
## Ejercicios

1. Proponga la estructura del producto formado en cada una de las siguientes reacciones.

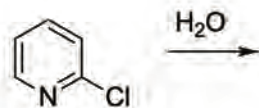
a)



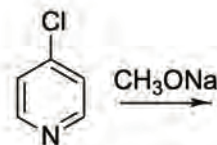
b)



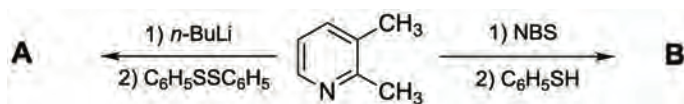
c)



d)



2. Cuando se hace reaccionar 2-metil-5-nitropiridina con bromoacetona se forma un sólido cristalino A, que al tratarse con  $\text{NaHCO}_3$  da el compuesto B. Deduzca las estructuras de A ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3$ ) y B ( $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ ) y justifique su formación con un mecanismo de reacción razonable.
3. Escriba el producto formado en las siguientes reacciones, A y B son isómeros con fórmula  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NS}$ .



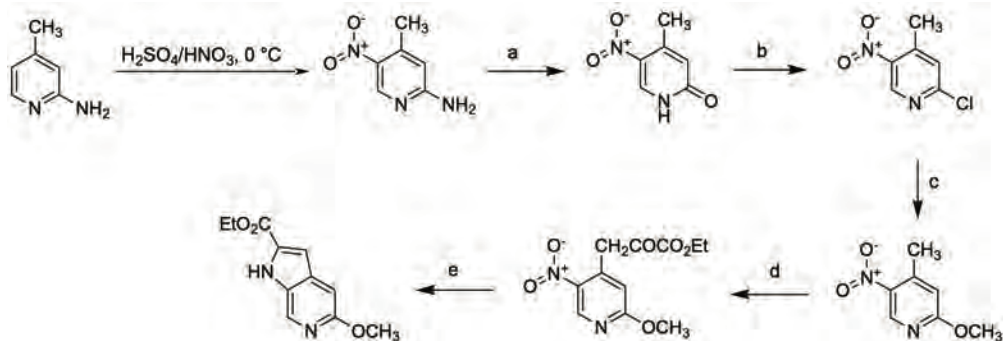
4. Cuando el *N*-óxido de piridina se calienta con ácido sulfúrico y ácido nítrico concentrados se forma un producto A con fórmula  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ; posteriormente, A se trata con  $\text{PCl}_3$  para dar el producto B con fórmula  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ . Por último, B se somete a hidrogenación catalítica para dar C con fórmula  $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2$ . ¿Cuáles son las estructuras de A, B y C?
5. Escriba la estructura del compuesto cíclico  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  formado de la reacción de amoníaco, fenilacetaldehído y dos equivalentes molares de acetoacetato de metilo. ¿Cómo podría convertir el compuesto preparado en una piridina aromática  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ?
6. Considerando la secuencia de reacciones que se muestra en el siguiente diagrama:

- a) La nitración de la 2-amino-4-metilpiridina da como productos los derivados nitrados en la posición 3 y 5. El producto nitrado en la posición 3 se



eliminó mediante destilación por arrastre de vapor. Explique la nitración selectiva en C-3 y C-5, y el empleo de la destilación por arrastre con vapor para eliminar el 3-nitrocompuesto.

- b) Proponga los reactivos y condiciones de reacción (a-e) sobre la flecha de reacción según corresponda.
- c) En el último paso de la ruta sintética se formó el producto con buen rendimiento empleando hidrogenación catalítica, proponga un mecanismo de reacción.

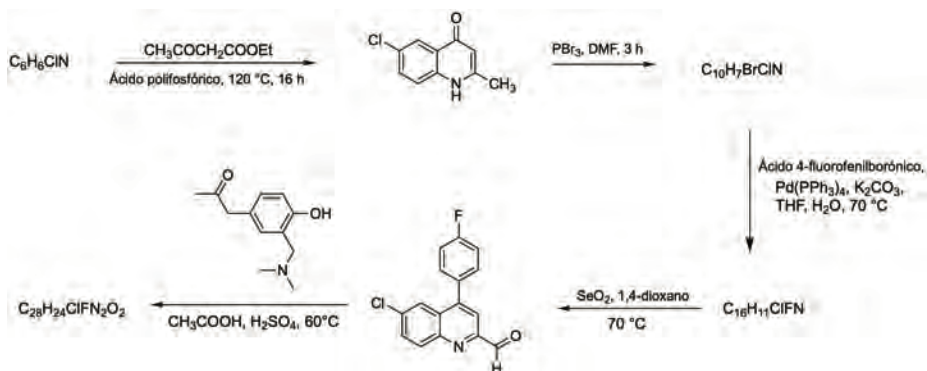


7. La nifedipina es un bloqueador de canales de calcio usado para el tratamiento de la angina de pecho. Proponga las materias primas para sintetizar esta sustancia empleando la síntesis de Hantzsch.

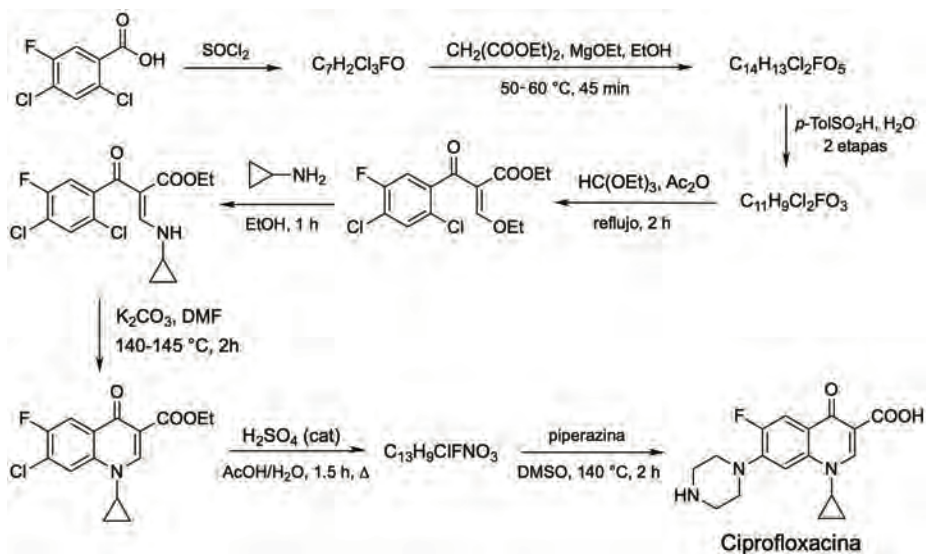


8. Dibuje la estructura de la materia prima, intermediarios y producto según corresponda.





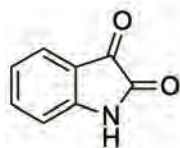
9. La ciprofloxacina es un antibiótico comercial con efectos bactericidas que actúa sobre la ADN girasa. Dibuje la estructura de los intermediarios para la síntesis de este fármaco.



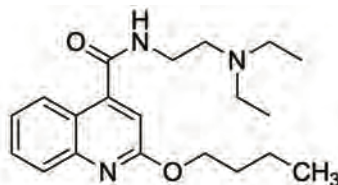
10. La síntesis del anestésico local cincocaína (E) se llevó a cabo a partir de isatina en una secuencia de cinco pasos:

- Isatina,  $\text{Ac}_2\text{O} \rightarrow \text{A}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3$ )
- $\text{A}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{B}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NNaO}_3$ )
- $\text{B}$ ,  $\text{PCl}_5 \rightarrow \text{C}$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ )
- $\text{C}$ ,  $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ /benceno  $\rightarrow \text{D}$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ )
- $\text{D}$ ,  $n\text{-BuONa}$ ,  $n\text{-BuOH} \rightarrow \text{E}$  (cincocaína)

¿Cuáles son las estructuras de los compuestos formados en cada reacción A-D?

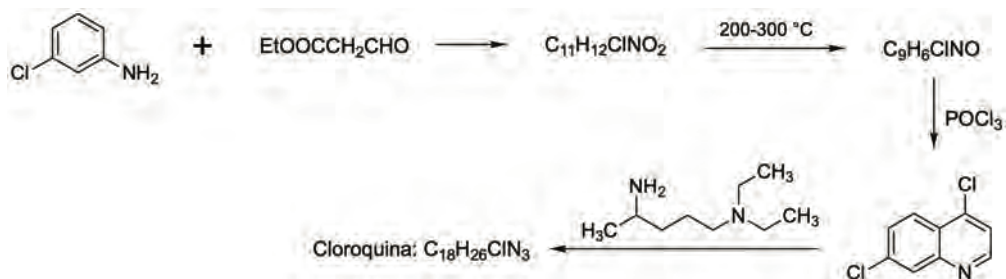


Isatina

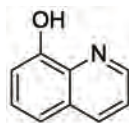


Cincocaína

11. La cloroquina es un fármaco usado en el tratamiento de la malaria. Proponga la estructura de los intermediarios faltantes y del producto.

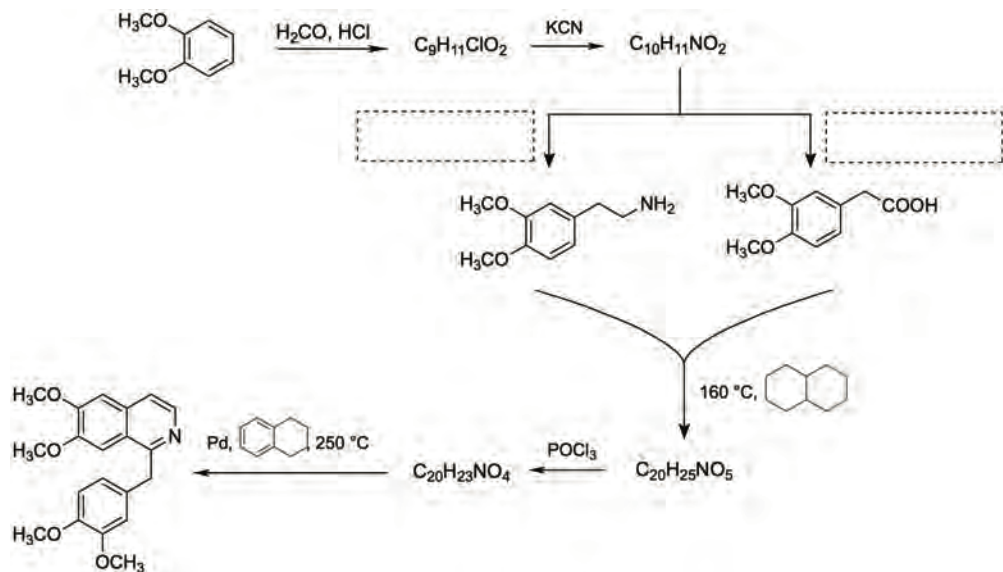


12. El oxiquinol es un derivado de quinolina empleado como antiséptico. Proponga las materias primas para su preparación empleando la síntesis de Skraup.



Oxiquinol

13. La papaverina es un alcaloide obtenido del opio que se usa como antiespasmódico y vasodilatador.
- Dibuje los intermediarios y proponga los reactivos faltantes para la síntesis de este fármaco.
  - Proponga una síntesis alternativa para los intermediarios 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina y ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético.



# Reacciones y síntesis de heterociclos de cinco miembros con un heteroátomo y benzoderivados

Los heterociclos de cinco miembros con un heteroátomo más utilizados en Química Farmacéutica son el pirrol, furano y tiofeno (figura 3.1).<sup>91</sup>

## 3.1 Pirrol, furano y tiofeno

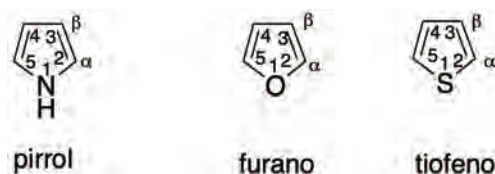


Figura 3.1. Estructuras de pirrol, furano y tiofeno.

### 3.1.1 Pirroles, furanos y tiofenos de importancia biológica<sup>92</sup>

Existe una gran variedad de compuestos de importancia biológica que contienen el anillo de pirrol, entre los más representativos tenemos la hemoglobina, la clorofila y la vitamina B<sub>12</sub> (figura 3.2).

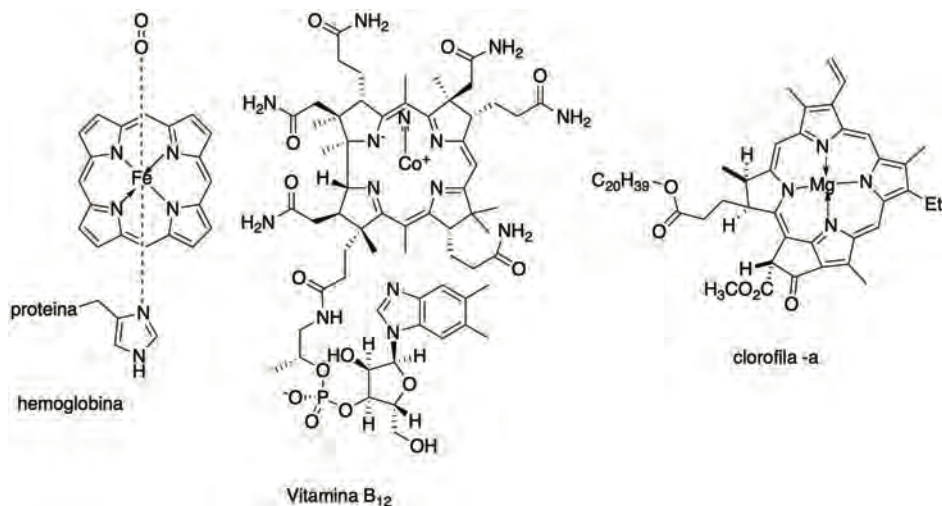


Figura 3.2. Compuestos de importancia biológica.

Entre los fármacos que tienen un núcleo de pirrol se encuentran el ketorolaco y la tolmetina que tienen actividad antiinflamatoria; la pirrolnitrina que es un antifúngico y la atorvastatina que se usa para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (figura 3.3).

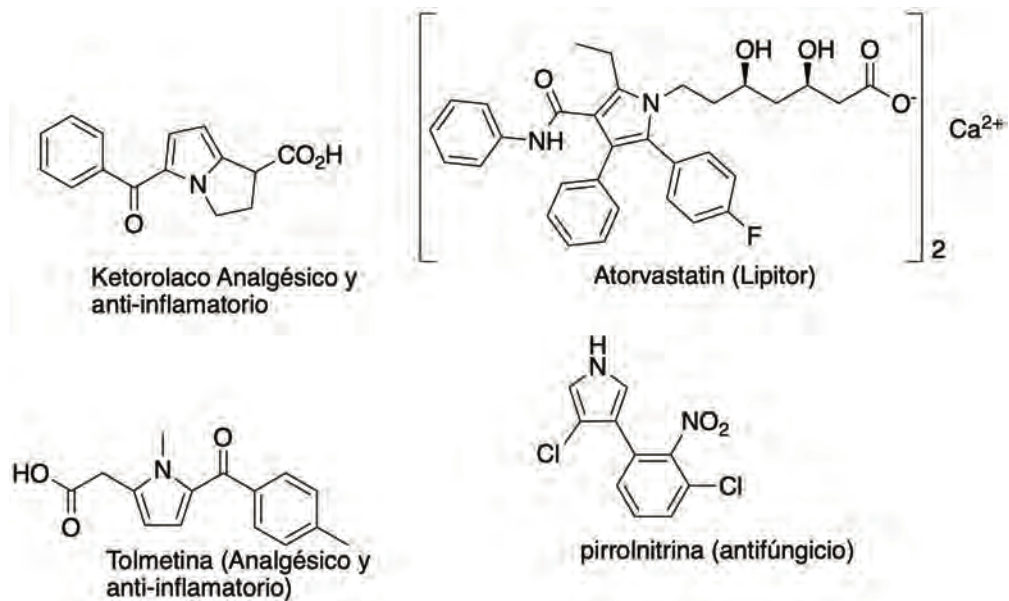


Figura 3.3. Fármacos con núcleos de heterociclos de cinco miembros.

### 3.1.2 Pirrol<sup>93</sup>

El pirrol es una molécula plana, aromática de 6 electrones  $\pi$ , posee un par de electrones que forman parte del sexteto aromático y pertenece al grupo de los heterociclos con exceso de electrones o ricos en electrones.<sup>94</sup>

El orden de aromaticidad del pirrol es menor al del benceno y el tiofeno, pero mayor que la del furano (figura 3.4).

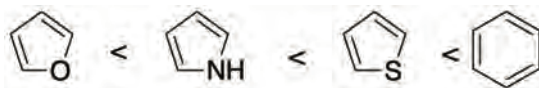
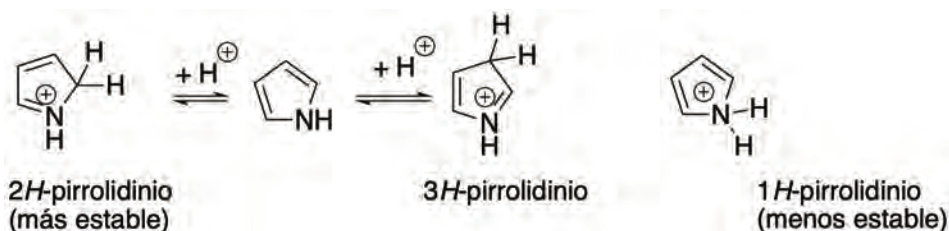


Figura 3.4. Orden de aromaticidad de heterociclos.

#### 3.1.2.1 Reacciones ácido base del pirrol<sup>95, 96</sup>

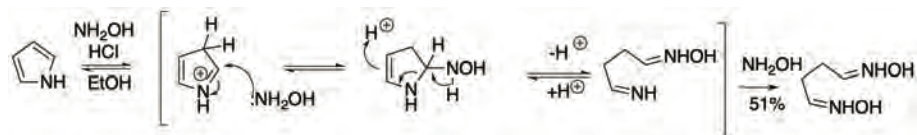
El  $pK_a$  del ácido conjugado del pirrol es de -3.8 y por tanto es mucho menor que la dietilamina ( $pK_a = 10.87$ ). Esto se debe a que el par de electrones del nitrógeno forma parte de sistema aromático conjugado. Las reacciones de protonación no ocurren en el nitrógeno, sino en los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  (C-2 o C-3) (esquema 3.1).



Esquema 3.1. Ácido conjugado del pirrol.

#### 3.1.2.2 Reacciones de pirroles protonados<sup>97</sup>

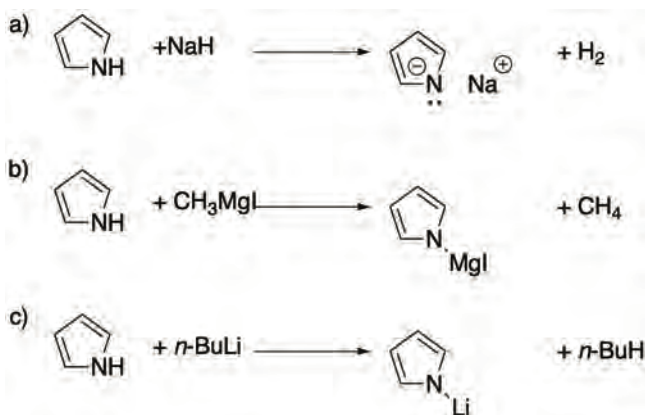
Cuando se trata un pirrol con hidroxilamina en condiciones ácidas, el primer paso es la protonación en el C-3, seguido del ataque de la hidroxilamina al carbono del ion iminio y finalmente la apertura del anillo para dar la dioxima abierta después de una segunda sustitución (esquema 3.2).



Esquema 3.2. Apertura de pirroles.

### 3.1.2.3 Reacciones de pirroles como ácidos<sup>98</sup>

Como el pirrol tiene un hidrógeno unido a un nitrógeno, este puede ser abstraído en disolventes inertes y anhidros por una base fuerte como: sodio, potasio, hidruro de sodio, compuestos alquilalitiados, reactivos de Grignard, así como amiduro de sodio en amoniaco líquido para formar los correspondientes derivados organometálicos (esquema 3.3).

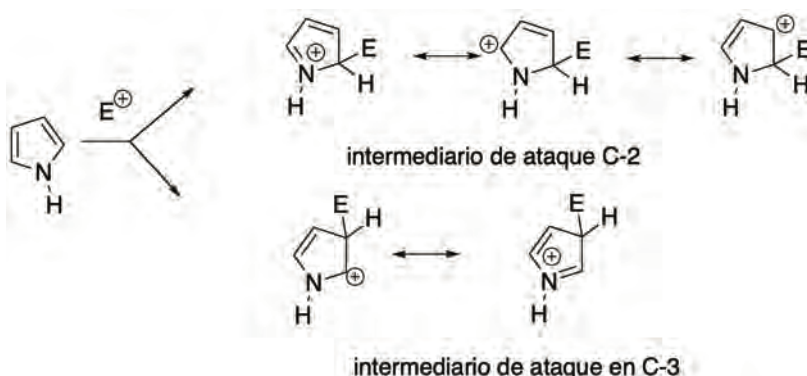


Esquema 3.3. Reacciones de pirrol como ácido.

### 3.1.3 Sustitución electrofílica aromática de pirrol

El pirrol reacciona por  $S_EAr^{105}$  veces más rápido que el furano, bajo condiciones similares. Esto puede ser explicado porque el pirrol forma un complejo  $\sigma$  que es estabilizado por el par de electrones del nitrógeno formando un intermediario tipo iminio (esquema 3.4).

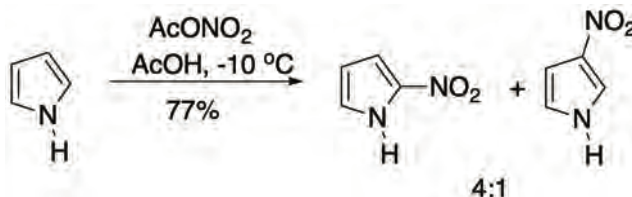
Las reacciones que son típicas en el benceno como: nitración, halogenación con ácidos de Lewis, alquilación y acilación; no pueden ser aplicadas al pirrol ya que bajo condiciones ácidas fuertes destruyen el anillo. Tampoco hay *N*-alquilación, *N*-acilación o protonación. Sin embargo, reacciones de este tipo en condiciones suaves si pueden llevarse a cabo.



Esquema 3.4. Sustitución electrofílica aromática del pirrol.

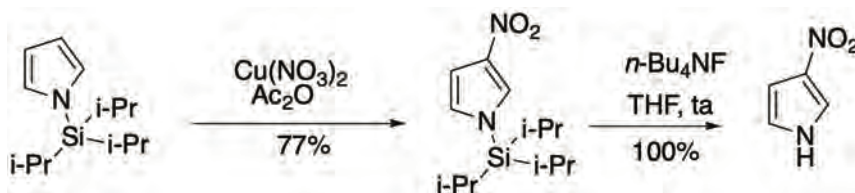
### 3.1.3.1 Nitración<sup>83</sup>

Las mezclas nitrantes ácidas utilizadas en la nitración del benceno causan una descomposición completa del pirrol, pero si la reacción ocurre en condiciones suaves utilizando nitrato de acetilo (el cual se prepara *in situ* con HNO<sub>3</sub> y Ac<sub>2</sub>O en exceso) a bajas temperaturas, se obtiene principalmente el 2-nitropirrol (esquema 3.5).



Esquema 3.5. Nitración del pirrol.

Cuando se utilizan pirroles *N*-sustituidos con grupos protectores voluminosos como trisopropilsililo, se incrementa la proporción del 3-nitropirrol (esquema 3.6).



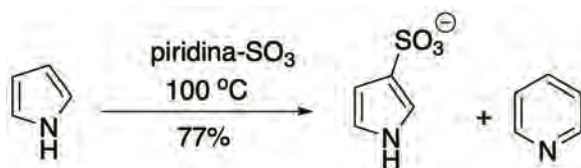
Esquema 3.6. Nitración de pirroles *N*-sustituidos.

### 3.1.3.2 Sulfonación de pirrol<sup>83</sup>

La sulfonación también tiene que ser llevada en condiciones suaves para evitar la apertura del anillo. Generalmente, se utiliza el complejo de piridina-SO<sub>3</sub>, que sulfo-



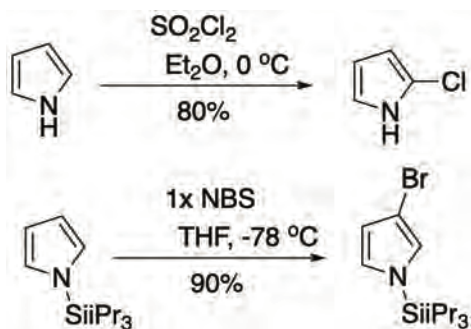
na al pirrol en el C-2, pero como la reacción es reversible, el producto que se acumula es el isómero más estable sulfonado en C-3 (esquema 3.7).



Esquema 3.7. Sulfonación de pirrol.

### 3.1.3.3 Halogenación<sup>99, 100</sup>

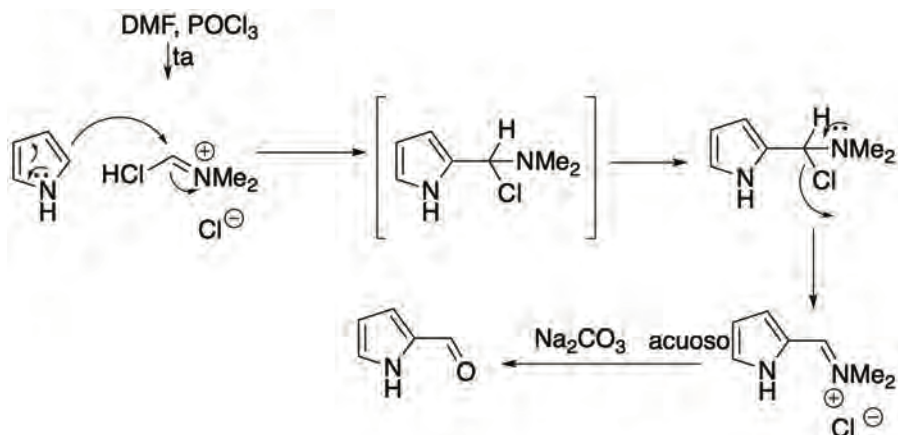
El pirrol reacciona fácilmente en condiciones poco controladas. Por ejemplo, los 2-cloro pirroles pueden ser formados utilizando cloruro de sulfurilo, mientras que utilizando NBS sobre el pirrol protegido con trialquilsililo se puede obtener el derivado bromado en el C-3 (esquema 3.8).<sup>101</sup>



Esquema 3.8. Halogenación del pirrol.

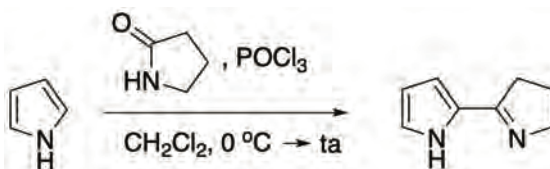
### 3.1.3.4 Formilación mediante la reacción de Vilsmeier Haack

La formilación del pirrol con el reactivo de Vilsmeier, generado a partir de oxiclورو de fósforo en DMF y en condiciones suaves,<sup>87</sup> produce el compuesto formilado en el C-2 (esquema 3.9).



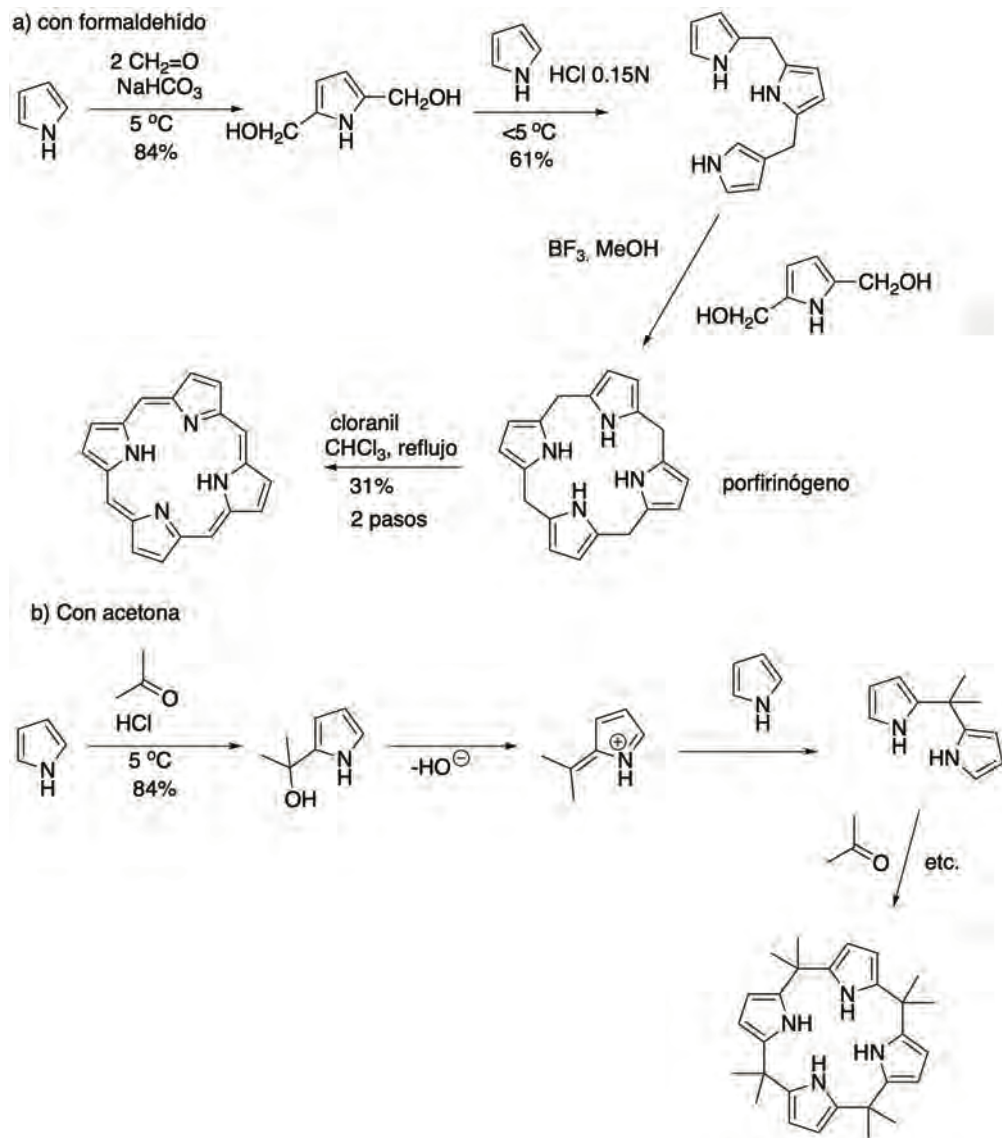
**Esquema 3.9.** Formilación de pirroles.

Otra variante de esta reacción es con amidas cíclicas para obtener bpirroles (esquema 3.10).



**Esquema 3.10.** Obtención de bpirroles.

Cuando el pirrol reacciona con aldehídos y cetonas en condiciones ácidas suaves, se polimeriza formando resinas o núcleos de anillos grandes como la porfirina de la hemoglobina (esquema 3.11).<sup>102, 103</sup>

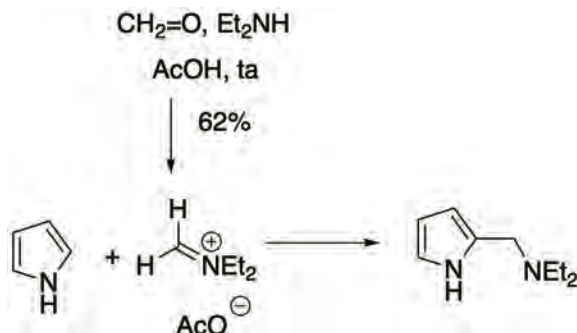


Esquema 3.11. Síntesis de porfirinas.

### 3.1.3.5 Reacción de Mannich<sup>104</sup>

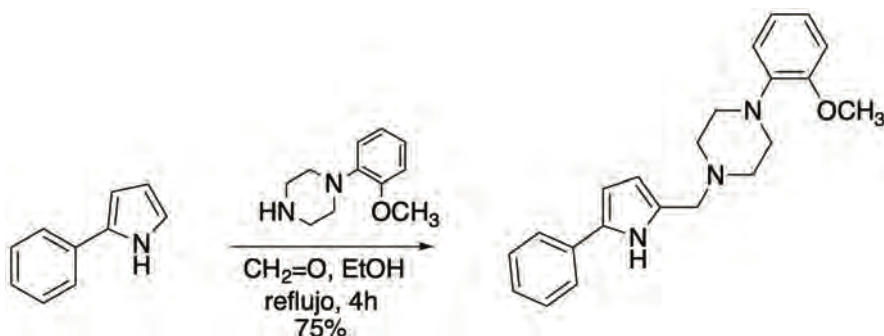
Por medio de la reacción de Mannich, se lleva a cabo una dialquilaminometilación. Esto se da a través de la sustitución electrofílica que ocurre predominantemente en el C-2. El electrófilo es generado *in situ* por reacción del formaldehído con dialquilamina en ácido acético (esquema 3.12). La reacción se lleva a cabo en medio acuoso.

so, pero también se puede llevar a cabo en condiciones anhidras utilizando la sal de Eschenmoser  $[\text{CH}_2=\text{NMe}_2]^+ \text{I}^-$ , que se vende comercialmente.



Esquema 3.12. Reacción de Mannich<sup>105</sup>

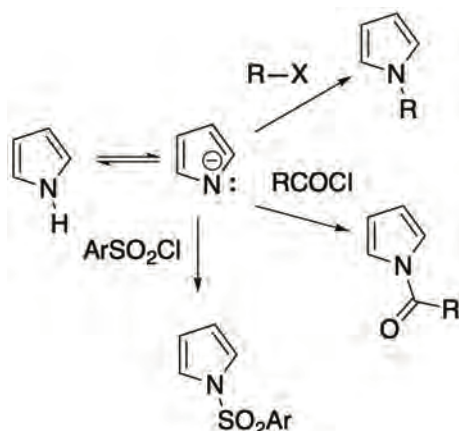
Existen variantes de la reacción de Mannich, donde lo que se cambia es la amina secundaria. Por ejemplo, la reacción entre el 2-fenilpirrol y 2-metoxifenilpiperazina (esquema 3.13).



Esquema 3.13. Variantes de la reacción de Mannich.

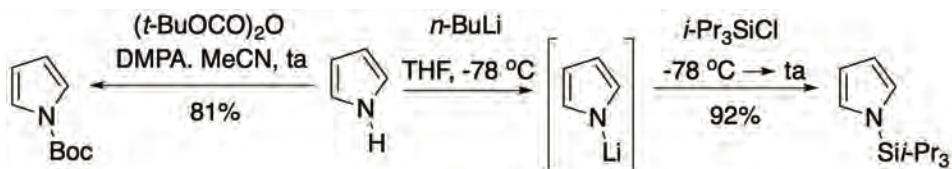
### 3.1.3.6 N-acilación y alquilación de pirroles

La acidez del pirrol ( $\text{p}K_a = 17.7$ ) es mucho mayor comparada con la pirrolidina ( $\text{p}K_a = 27$ ). El pirrol es desprotonado por una base fuerte como *n*-BuLi o NaH para dar el anión pirril, el cual puede reaccionar con electrófilos como haluros de alquilo, halogenuros de ácido, anhídridos, para formar compuestos *N*-alquilados o *N*-acilados, respectivamente (esquema 3.14).<sup>106</sup>



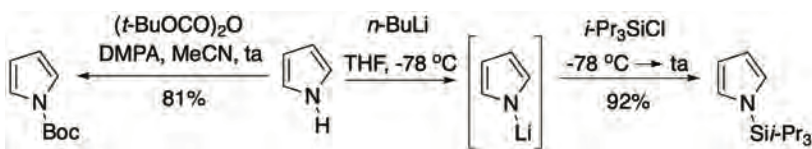
Esquema 3.14. Alquilación y acilación de pirrol.

Estas reacciones se utilizan mucho para introducir grupos protectores en el nitrógeno del pirrol, como el Boc o trisopropilsililo (esquema 3.15).



Esquema 3.15. Protección de pirroles en el nitrógeno.

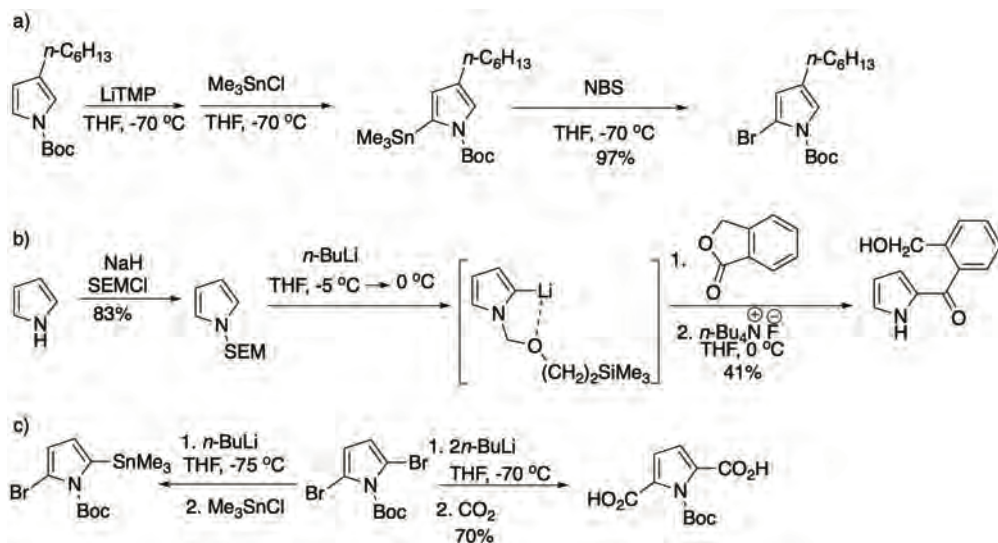
Las *N*-sales de pirrol también pueden obtenerse por medio de la reacción de carboxilación Kolbe (esquema 3.16).



Esquema 3.16. Carboxilación de pirrol.

### 3.1.3.7 Pirroles *N*-metalados

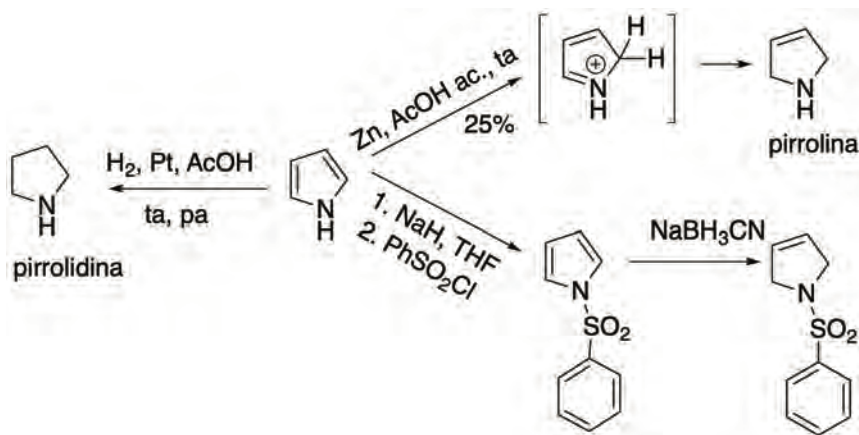
Los pirroles *N*-sustituidos pueden ser desprotonados con bases fuertes en el C-2 para producir intermediarios organometálicos que reaccionan con electrófilos débiles como el  $\text{Br}_2$ , cetonas o  $\text{CO}_2$  (esquema 3.17).<sup>107</sup>



Esquema 3.17. Síntesis de pirroles *N*-sustituido.

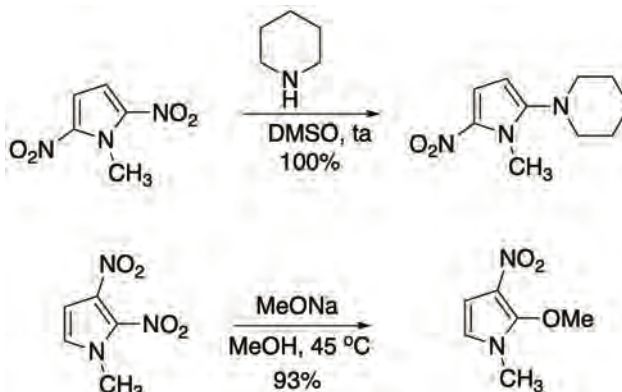
### 3.1.3.8 Reducción de pirroles

Los pirroles no son reducidos por hidruros o diborano, pero si son reducidos por hidrogenación catalítica en medio ácido, donde la especie que es atacada es el pirrol protonado y se obtienen pirrolidinas, mientras que por reducción con metales en medio ácido se obtienen pirrolinas. También se puede proteger el nitrógeno con un agente sulfonante y proceder a la reducción con cianoborohidruro de sodio (esquema 3.18).<sup>108</sup>



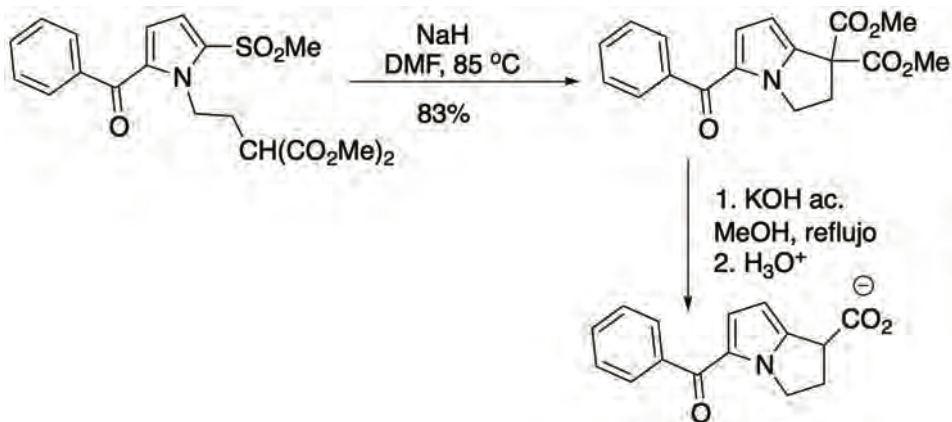
Esquema 3.18. Reducción de pirroles.

Las reacciones de sustitución nucleofílica del pirrol, se pueden llevar a cabo en las mismas condiciones que el benceno, esto es, cuando existen buenos grupos salientes en posiciones *orto* y para a grupos electroatrayentes (esquema 3.19).<sup>109</sup>



**Esquema 3.19.** Sustitución nucleofílica de pirroles.

Un ejemplo es la síntesis de Ketorolaco, donde se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular (esquema 3.20).

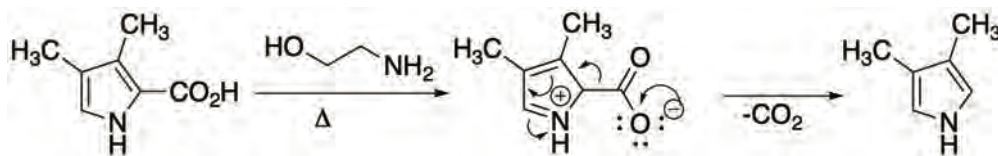


**Esquema 3.20.** Sustitución nucleofílica intramolecular en pirroles.

### 3.1.3.9 Reactividad en la cadena lateral de los pirroles<sup>110</sup>

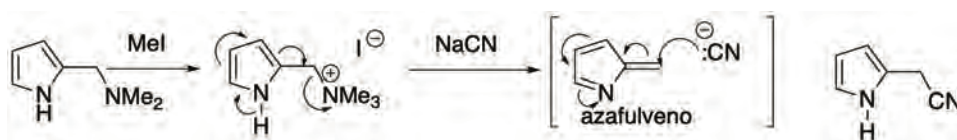
Los ácidos pirrol-2-carboxílicos son fácilmente descarboxilados en medio básico y calor (esquema 3.21).





**Esquema 3.21.** Descarboxilación de pirroles.

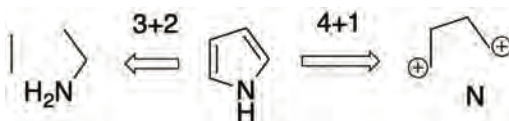
Los dialquilaminometilpirroles que son obtenidos por reacción de Mannich, pueden ser derivados a la correspondiente sal cuaternaria para convertirlos en buenos grupos salientes y por tanto ser desplazados por nucleófilos como el cianuro a través de la formación de un intermediario azafulveno (esquema 3.22).



**Esquema 3.22.** Reacciones de sustitución en cadena lateral de pirroles.

## 3.2 Síntesis de pirroles

En el análisis retrosintético del pirrol, hay dos posibles desconexiones que son del tipo 3+2 entre el C-2 y N y el C-3 y C-4, para dar como precursores tipo cetonas y  $\alpha$ -aminocetonas. Las desconexiones 4+1 entre el C-2 y N y el C-4 y N, para dar como precursores compuestos 1,4-dicarbonílicos y amoniacos (esquema 3.23).<sup>111</sup>

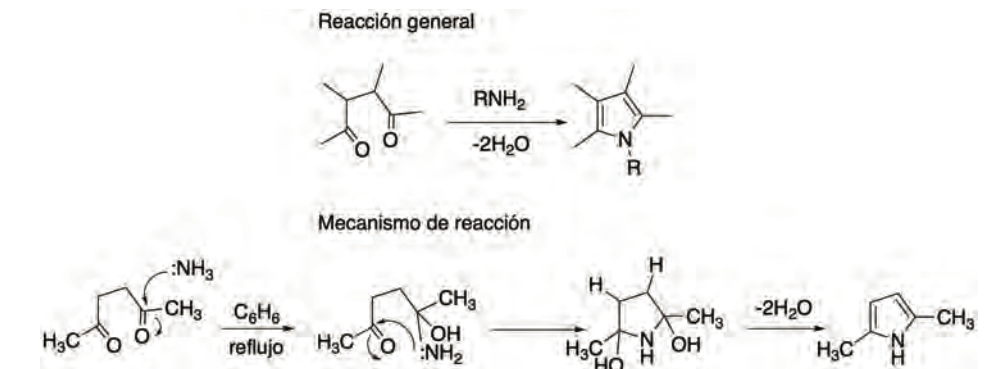


**Esquema 3.23.** Análisis retrosintético de pirroles.

### 3.2.1 Síntesis de Paal-Knorr

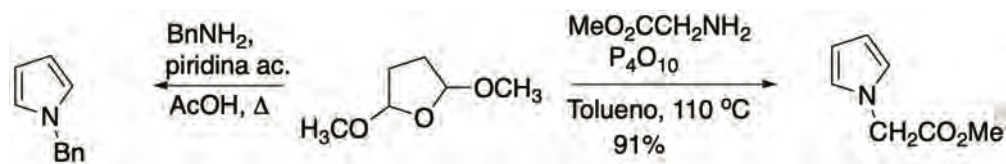
La síntesis de pirroles de Paal-Knorr se lleva a cabo por reacción de un compuesto 1,4-dicarbonílico con amoniacos o una amina primaria, por adiciones nucleofílicas sucesivas del nitrógeno a los carbonilos con pérdida de dos moléculas de agua (esquema 3.24).<sup>112</sup>





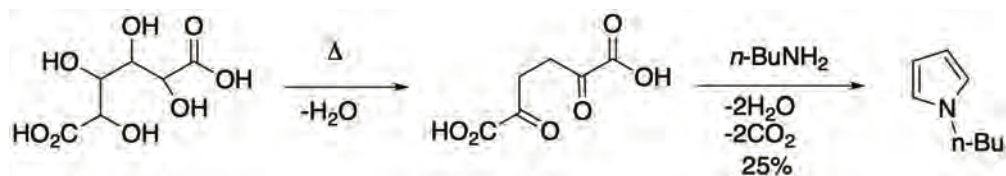
**Esquema 3.24.** Síntesis de Paal Knorr de pirroles.

Uno de los equivalentes sintéticos de los compuestos 1,4-dicarbonílicos más comunes en la síntesis de pirroles es el 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, el cual, reacciona con aminas para dar pirroles *N*-sustituídos (esquema 3.25).



**Esquema 3.25.** Síntesis de Paal Knorr modificada.

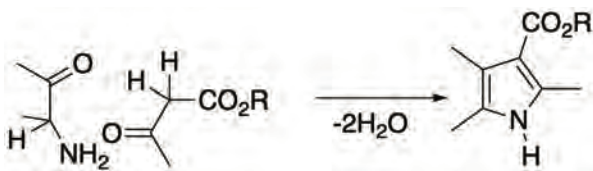
Una fuente natural para obtener pirroles es la destilación en seco de la sal del ácido múxico o sacárico, para producir el compuesto 1,4-dicarbonílico, por una deshidratación forzada, seguida de tratamiento con amoníaco o una amina primaria (esquema 3.26).



**Esquema 3.26.** Síntesis de Paal Knorr de pirroles a partir de ácido múxico.

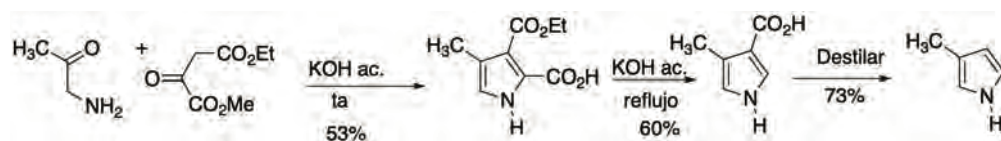
### 3.2.2 Síntesis de Knorr<sup>113</sup>

Los precursores para la síntesis de pirroles que surgen de la estrategia 3+2 tienen como precursores a las 2-aminocetonas y cetonas con metileno en el carbono α. La representante de esta estrategia 3+2 es la Síntesis de Knorr (esquema 3.27).



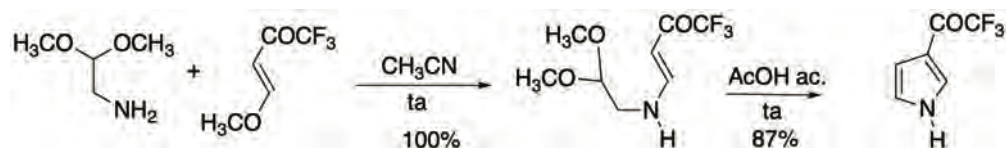
**Esquema 3.27.** Síntesis de Knorr.

En la síntesis de Knorr, el primer paso es la condensación de la cetona para formar la imina, seguido de tautomerización y ciclización para dar el anillo de pirrol. Como el pirrol tiene un ácido carboxílico en la posición  $\beta$  a un carbonilo, se lleva a cabo la descarboxilación (esquema 3.28).



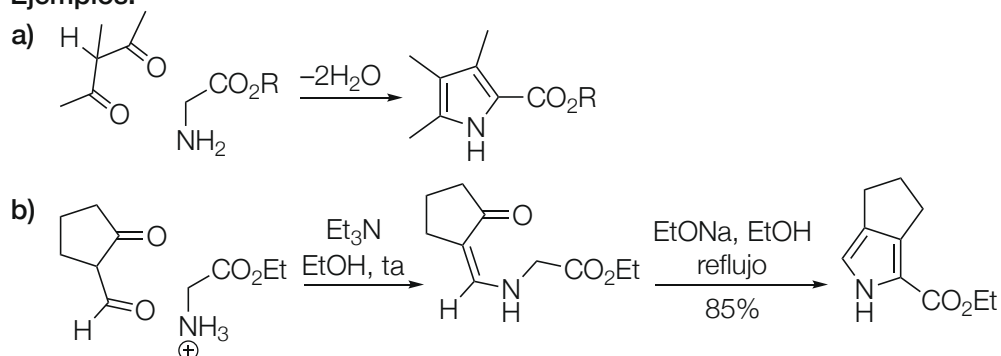
**Esquema 3.28.** Síntesis de 3-metilpirrol.

También se pueden usar otros equivalentes sintéticos de las 2-aminocetonas que tienen protegido al carbonilo como el cetal y en lugar de la cetona un éter de enol (esquema 3.29).

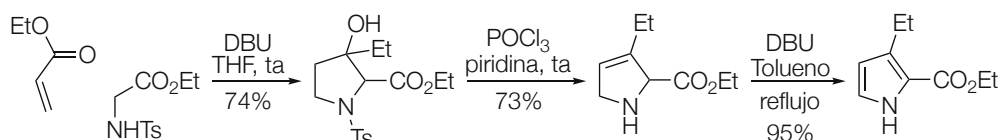


**Esquema 3.29.** Síntesis de Knorr modificada.

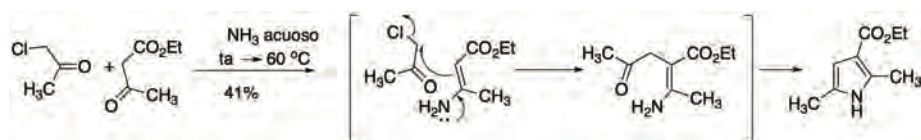
La estrategia 3+2 tiene como precursores a un compuesto 1,3-dicarbonílico y ésteres de glicina (esquema 3.30).

**Ejemplos:****Esquema 3.30.** Síntesis de pirroles a partir de ésteres de glicina.

Otra alternativa es utilizar un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado como equivalente sintético de un 1,3-dicarbonílico (esquema 3.31).

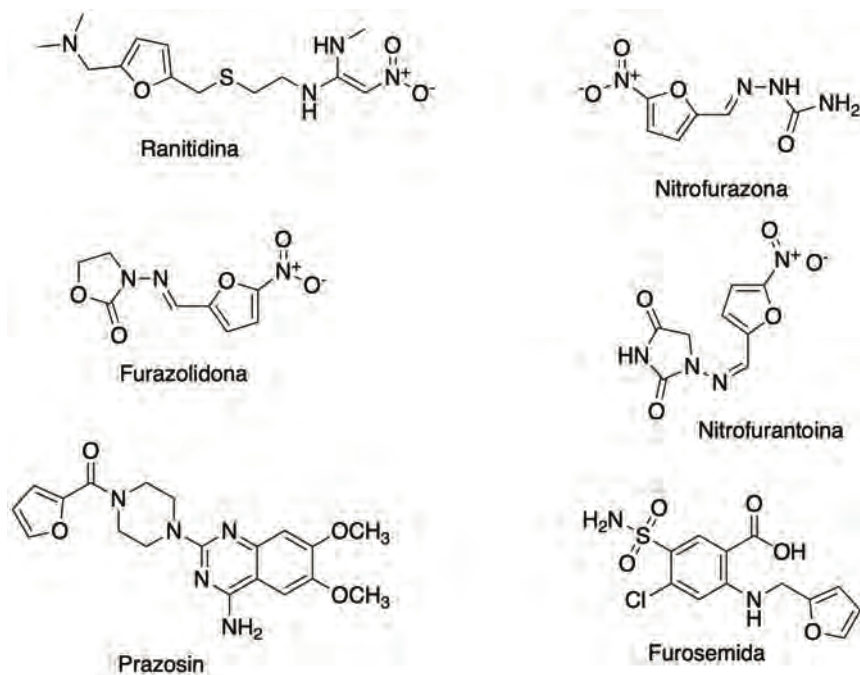
**Esquema 3.31.** Síntesis de pirroles a partir de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.**3.2.3 Síntesis de Hantzsch<sup>114</sup>**

En la Síntesis de Hantzsch, los compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos reaccionan con  $\beta$ -cetoésteres y amoníaco o aminas primarias para dar derivados de pirroles 3-acilsustituídos (esquema 3.32).

**Esquema 3.32.** Síntesis de pirroles de Hantzsch.**3.3 Furano y tiofeno**

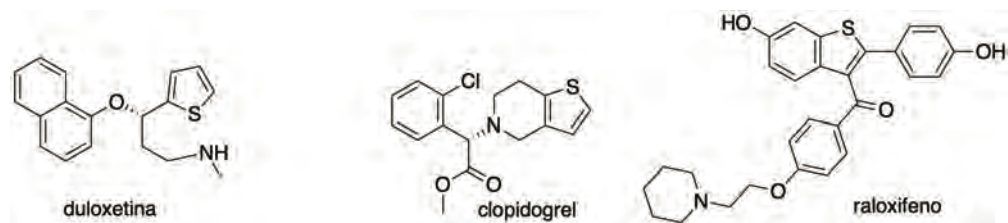
El furano y el tiofeno son anillos aromáticos ricos en electrones. Debido a la alta electronegatividad del oxígeno, la aromaticidad del furano es menor a la del pirrol. Por otro lado, la aromaticidad del tiofeno es parecida a la del benceno.

Los furanos se encuentran en diversos productos naturales y compuestos de interés farmacéutico. Entre los más conocidos tenemos a ranitidina, utilizada como bloqueador de los receptores  $H_2$ , para el tratamiento de dispepsia, úlcera péptica y reflujo gastroesofágico, algunos antimicrobianos como nitrofurazona, furazolidona y nitrofurantoina. Por otro lado, para el tratamiento de la hipertensión y la hiperplasia se encuentran el prazosina y furosemida (esquema 3.33).<sup>115</sup>



**Esquema 3.33.** Compuestos de interés farmacéutico con anillo de furano.

Entre los fármacos que contienen un anillo de tiofeno o tiofenos fusionados tenemos la duloxetina (antidepresivo); el clopidogrel que reduce riesgo infartos al miocardio y el raloxifeno (tratamiento de osteoporosis) (esquema 3.34).<sup>116</sup>

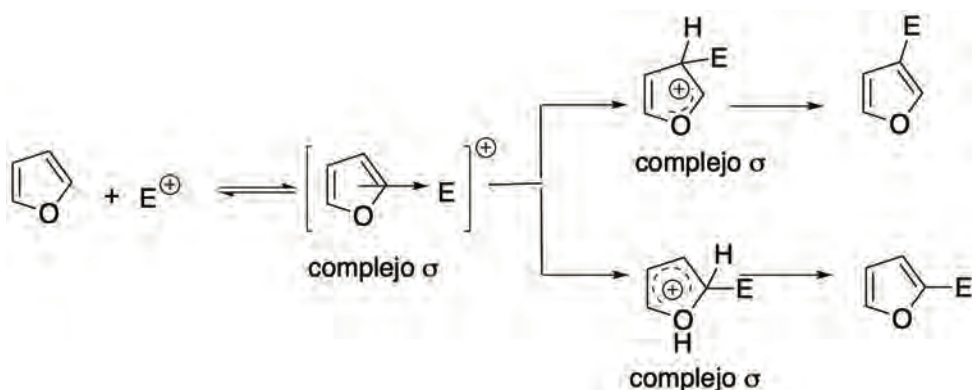


**Esquema 3.34.** Fármacos con anillo de tiofeno.

### 3.3.1 Reactividad de los furanos

Son pocos los métodos que existen para funcionalizar a los furanos ya que es baja su estabilidad en condiciones ácidas y aeróbicas. Por esta razón, la mayoría de los furanos son preparados ya funcionalizados por medio de ciclaciones que contienen los patrones de sustitución requeridos.

A pesar de la sensibilidad de los furanos, se pueden llevar a cabo algunas reacciones de  $S_EAr$ . La posición más favorecida para la sustitución es el C-2 y la menos favorecida es en C-3 como lo muestra la estabilidad del complejo  $\sigma$  (esquema 3.35).<sup>117</sup>

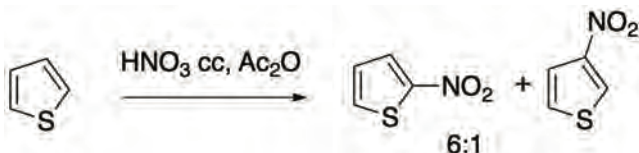


Esquema 3.35. Estructura de complejo  $\sigma$  de furano.

### 3.3.2 Sustitución electrofílica aromática

#### 3.3.2.1 Nitración de tiofeno

El tiofeno en condiciones de nitración en medios suaves produce el tiofeno nitrado preferencialmente en posición  $\alpha$  (C-2) (esquema 3.36).<sup>118</sup>



Esquema 3.36. Nitración de tiofeno.

#### 3.3.2.2 Nitración del furano<sup>119</sup>

A diferencia del tiofeno, el furano que produce 1,4-dihidroproductos con pérdida de la aromaticidad requiere condiciones básicas para aromatzarlo (esquema 3.37).

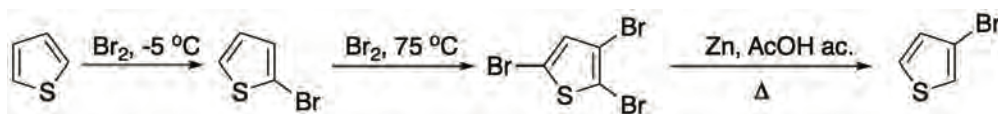


Esquema 3.37. Nitración de furano.

### 3.3.2.3 Halogenación de tiofeno y furano

#### 3.3.2.3.1 Halogenación de tiofeno

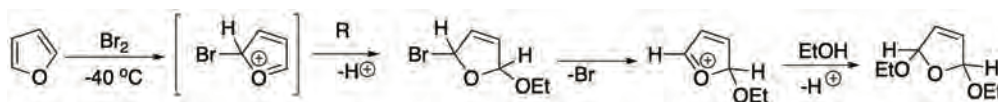
La bromación del tiofeno por tratamiento con bromo sin catalizador y a baja temperatura ( $-5^{\circ}\text{C}$ ) da como resultado el 2-bromotiofeno. El tiofeno es más reactivo que el benceno y el furano más reactivo que el tiofeno. Bajo condiciones ligeramente más vigorosas, se obtienen los derivados 2,5-dibromo o 2,3,5-tribromado. Éstos pueden ser transformados al 3-bromotiofeno por tratamiento con Zn en ácido acético que específicamente reduce los compuestos  $\alpha$ -bromados (esquema 3.38).<sup>120</sup>



Esquema 3.38. Bromación de tiofeno.

#### 3.3.2.3.2 Halogenación del furano<sup>121</sup>

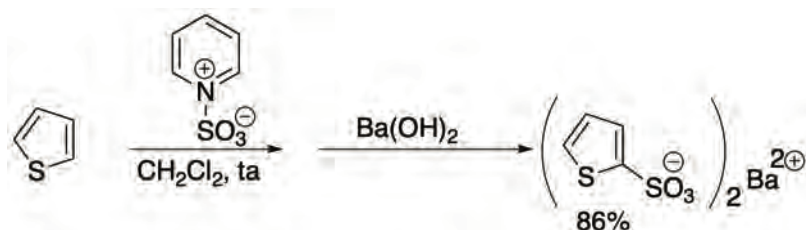
El furano también reacciona rápidamente con el bromo, pero en disolventes nucleofílicos como MeOH o EtOH, para formar un intermediario cationico. El producto que se aísla es el 1,4-dihidro-1,4-dietoxifurano, que resulta del desplazamiento nucleofílico de bromo y posterior adición nucleofílica del disolvente (esquema 3.39).



Esquema 3.39. Bromación de furano.

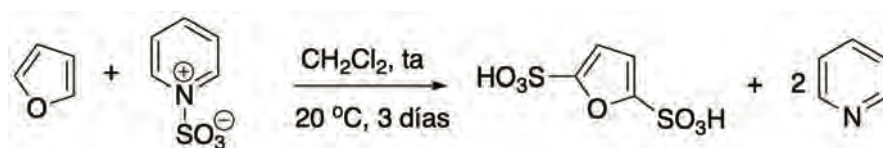
#### 3.3.2.4 Sulfonación

La sulfonación del tiofeno se realiza con un agente sulfonante suave como el complejo de piridina- $\text{SO}_3$ , para dar el derivado tiosulfonado en el C-2 (esquema 3.40).



Esquema 3.40. Sulfonación de tiofeno.

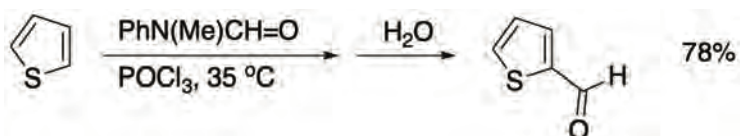
La sulfonación del furano requiere un tiempo de reacción más prolongado. El producto que se obtiene es el ácido furano-2,5-disulfónico (esquema 3.41).<sup>122</sup>



Esquema 3.41. Sulfonación de furano.

### 3.3.2.5 Formilación<sup>123</sup>

La formilación de Vilsmeier del tiofeno se produce en muy buenos rendimientos para formar el 2-formiltiofeno (esquema 3.42).



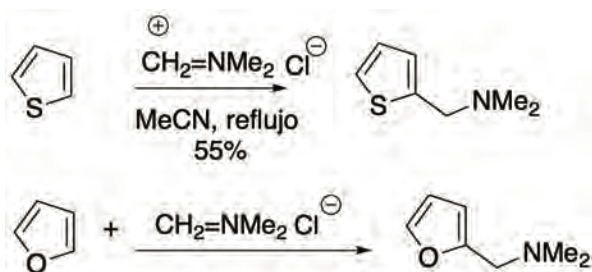
Esquema 3.42. Formilación de Vilsmeier de tiofeno.

### 3.3.2.6 Aminoalquilación

La dimetilaminometilación del tiofeno y del furano es producida con la sal de iminio (sal de Eschenmoser), especialmente en el caso del furano, que en condiciones ácidas se puede producir la apertura del anillo.

La aminoalquilación del tiofeno por reacción de Mannich o utilizando la sal de Eschenmoser da el tiofeno *N,N*-dimetiaminometilado en rendimientos moderados (esquema 3.43).<sup>124</sup>

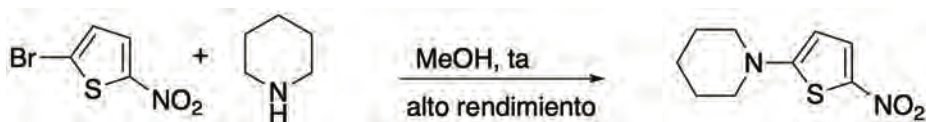




Esquema 3.43. Reacción de Mannich de tiofeno y furano.

### 3.3.2.7 Sustitución nucleofílica aromática

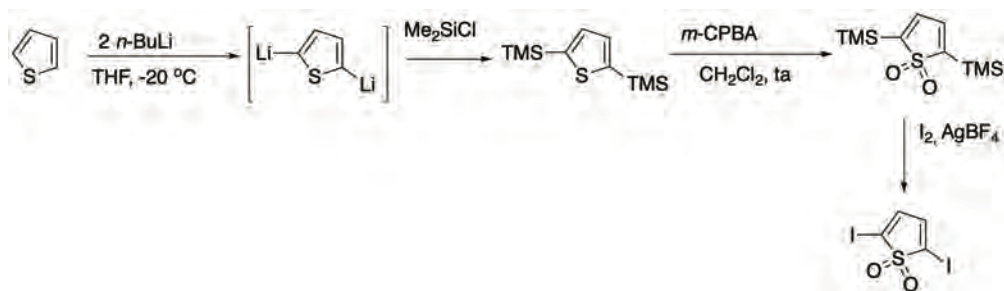
Los grupos nitro en posiciones *orto* y *para* ayudan para el desplazamiento de los buenos grupos salientes como los halógenos en la química del benceno. Lo mismo sucede para el tiofeno y la reacción es más rápida que en el benceno. Esto debido a que el azufre ayuda a la deslocalización de la carga del intermediario formado (esquema 3.44).<sup>125</sup>



Esquema 3.44. Sustitución nucleofílica aromática de tiofeno.

### 3.3.2.8 Metalación

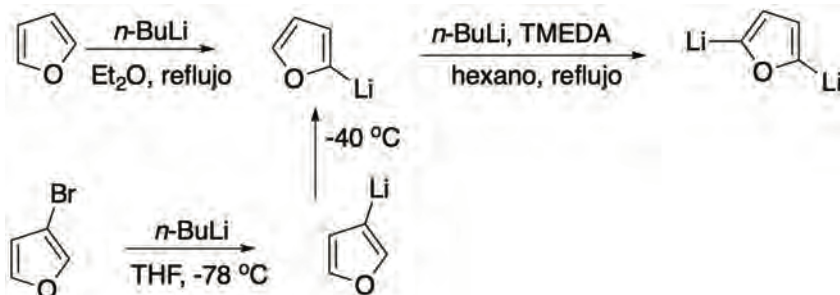
Los tiofenos y furanos pueden ser metalados en posición  $\alpha$ . La monolitiación del tiofeno sucede en el C-2. Si se usa un equivalente se obtiene el derivado monolitiado y si se usan dos equivalentes del agente litiante se obtiene el 2,5-dilitiado (esquema 3.45).<sup>126</sup>



Esquema 3.45. Reacciones de metalación de tiofeno.



En el caso del furano, se puede obtener también el derivado litiado en posición 3, por intercambio de halógeno-metal a baja temperatura. Pero si no se controla adecuadamente la temperatura, se isomeriza al más estable (esquema 3.46).<sup>127</sup>

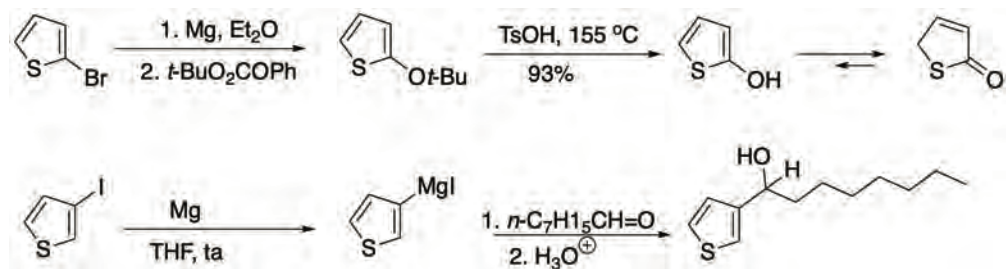


**Esquema 3.46.** Preparación de derivados litiados de furano.

Los derivados litiados, reaccionan con electrófilos tales como cloruro de trimetilsilano, halogenuros de alquilo; compuestos carbonílicos como aldehídos, cetonas y ésteres solo por mencionar algunos.

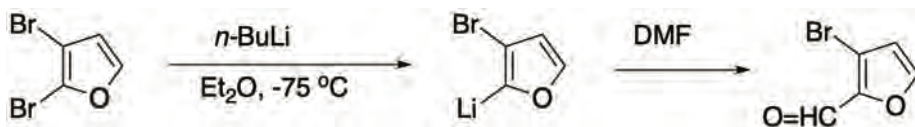
### 3.3.2.9 Intercambio halógeno-metal

Los derivados halogenados bromados o yodados pueden intercambiarse con metales cuando se encuentran en posiciones  $\alpha$  ó  $\beta$ , con agentes litiantes o con magnesio para formar reactivos de Grignard. Los compuestos organometálicos formados reaccionan con electrófilos como: anhídridos, aldehídos, cetonas, amidas, boratos, etc. para dar los productos de adición nucleofílica correspondientes (esquema 3.47).<sup>128</sup>



**Esquema 3.47.** Reacciones de intercambio halógeno-metal en tiofeno.

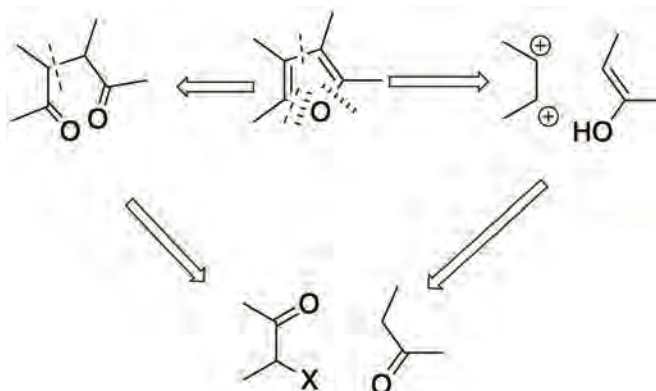
En el caso de los furanos dihalogenados en  $\alpha$  y  $\beta$ , el intercambio del halógeno es preferido en la posición  $\alpha$  (esquema 3.48).<sup>129</sup>



Esquema 3.48. Reacciones de intercambio halógeno-metal en furano.

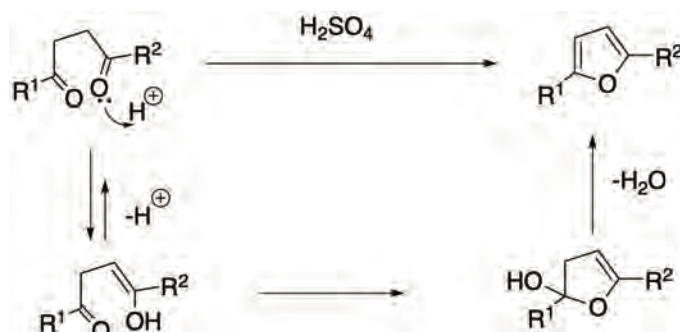
### 3.4 Síntesis de furanos

El análisis retrosintético a través de la desconexión de los enlaces C-2 y C-4 del oxígeno, nos lleva a precursores del tipo 1,4-dicarbonílico. La desconexión del tipo 3+3, a través de la desconexión del C-2 y oxígeno y entre el C-3 y C-4 nos lleva a identificar precursores de compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos y a cetonas que contengan un grupo metileno en posición  $\alpha$  al carbonilo (esquema 3.49).<sup>116</sup>



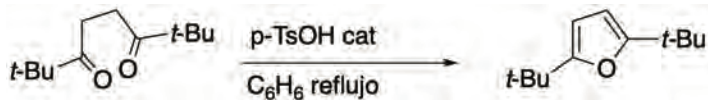
Esquema 3.49. Análisis retrosintético de furanos.

#### 3.4.1 Síntesis de Paal-Knorr<sup>130</sup>



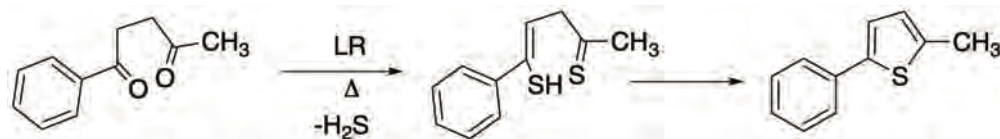
Esquema 3.50. Reacción general de la Síntesis de Paal Knorr.

La síntesis de Paal-Knorr es comúnmente empleada para la preparación de anillos de furano a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos bajo una ciclodeshidratación cuando son tratados con  $H_2SO_4$ , ácido polifosfórico, ácido *p*-toluenosulfónico,  $SnCl_2$  o DMSO, obteniéndose furanos-2,5-disustituídos (esquema 3.51).<sup>131, 132, 133</sup>



**Esquema 3.51.** Síntesis de Paal Knorr de furanos.

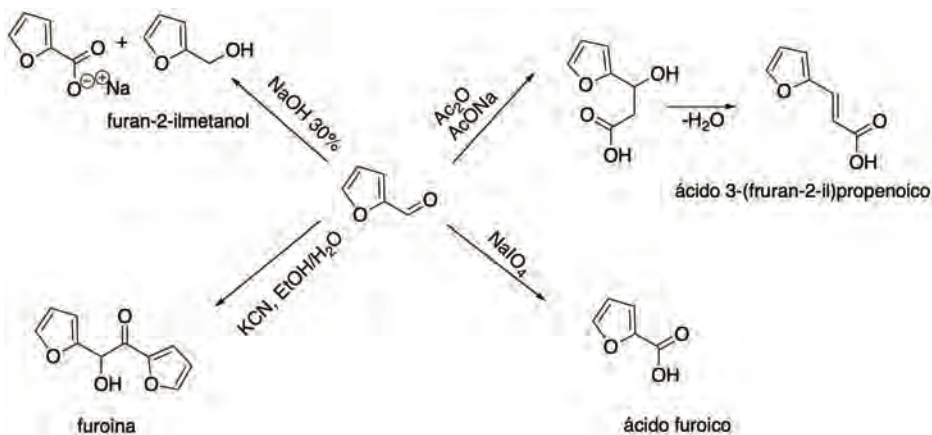
Para los tiofenos, los compuestos 1,4-dicarbonílicos reaccionan con agentes como  $P_4S_{10}$ . Sin embargo, actualmente el reactivo de Lawesson (LR) es muy utilizado porque tiene la ventaja de que es soluble en disolventes orgánicos (esquema 3.52).



**Esquema 3.52.** Síntesis de tiofenos.

### 3.4.2 Síntesis de furfural

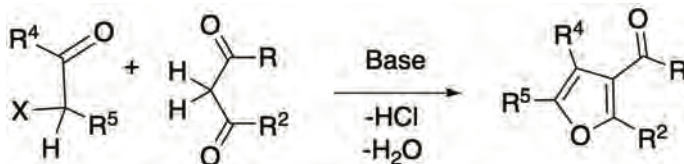
El furfural es una materia prima muy importante para preparar una variedad de sustancias, entre ellas, algunos fármacos como la furoina, nifuroxina, etc. (esquema 3.53). Se obtiene por tratamiento de pentosas de arroz, maíz, avena, trigo, con  $H_2SO_4$  concentrado o por una deshidratación forzada, seguido de una destilación por arrastre con vapor.<sup>134</sup>



**Esquema 3.53.** Síntesis y reacciones de furfural.

### 3.4.3 Síntesis de furanos a partir de $\alpha$ -halocarbonilos y cetonas activadas

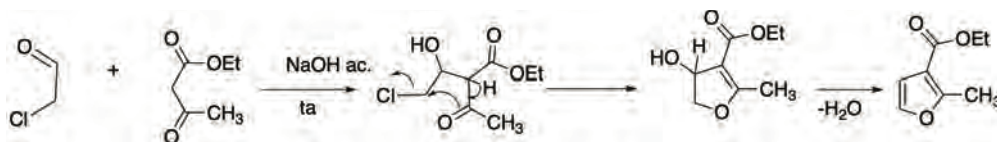
La reacción general es la síntesis de los compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos por reacción con 1,3-dicarbonílicos que contienen hidrógenos ácidos y que pueden ser sustraídos por una base en medios acuosos (esquema 3.54).



**Esquema 3.54.** Síntesis general de furanos a partir de  $\alpha$ -halocarbonilos.

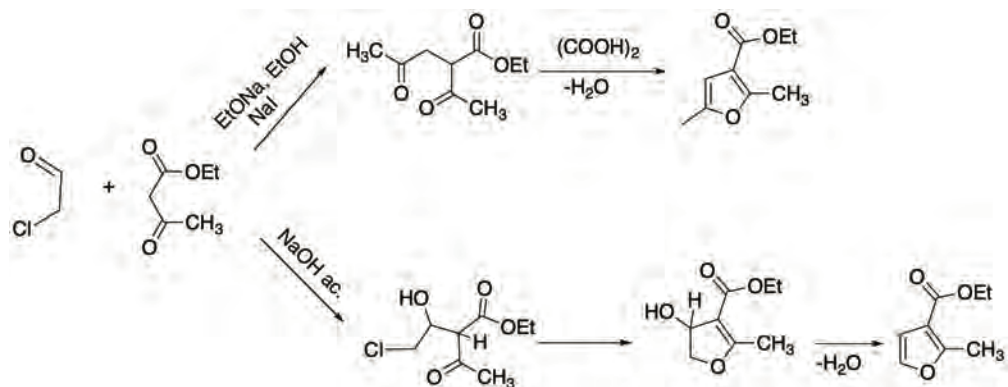
### 3.4.4 Síntesis de Feist-Benary<sup>118</sup>

Esta es una reacción típica de condensación aldólica de un compuesto 1,3-dicarbonílico con el carbonilo del compuesto  $\alpha$ -halocarbonilo; de preferencia un aldehído, seguido de desplazamiento intramolecular del halogenuro por el enolato formado y posterior reacción de deshidratación para formar el anillo de furano (esquema 3.55).



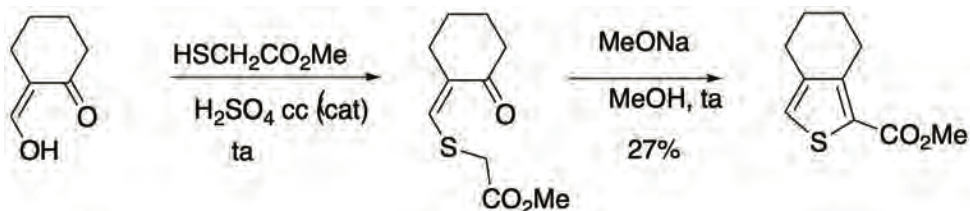
**Esquema 3.55.** Síntesis de Feist-Benary.

Cuando el compuesto carbonílico no es tan electrofílico (cetonas), hay una posible competencia entre la reacción de C-alkilación y la condensación aldólica para obtener una mezcla de productos. La quimioselectividad de la reacción puede ser controlada por las condiciones de reacción. La reacción de cloroacetona con acetato de etilo, utilizando EtONa como base en EtOH y yoduro de sodio favorece la reacción de alquilación. Si se utiliza NaOH acuoso, se favorece la reacción de condensación aldólica (esquema 3.56).<sup>135</sup>



Esquema 3.56. Síntesis de furano con control quimioselectivo.

También los tiofenos se pueden obtener a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos y tioglicolatos (esquema 3.57).<sup>136</sup>



Esquema 3.57. Síntesis de tiofenos a partir de 1,3-dicarbonílicos y tioglicolatos.

## 3.5 Indoles

La fusión del benceno con el pirrol, furano o tiofeno en las posiciones 2,3 genera a los heterociclos: indol, benzofurano y benzotiofeno (figura 3.5). El indol es uno de los más importantes sistemas heterocíclicos ya que se encuentra en una amplia variedad de compuestos con actividad biológica como el eskatol, melatonina, triptamina, triptofano por mencionar algunos (figura 3.6).<sup>137</sup>

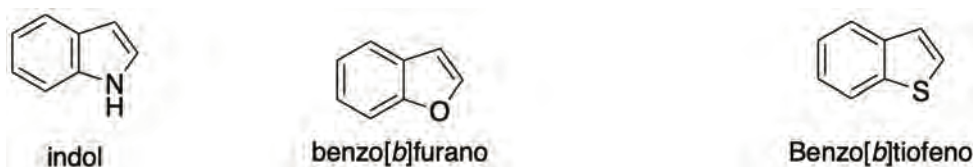


Figura 3.5. Estructura de indol, benzofurano y benzotiofeno.

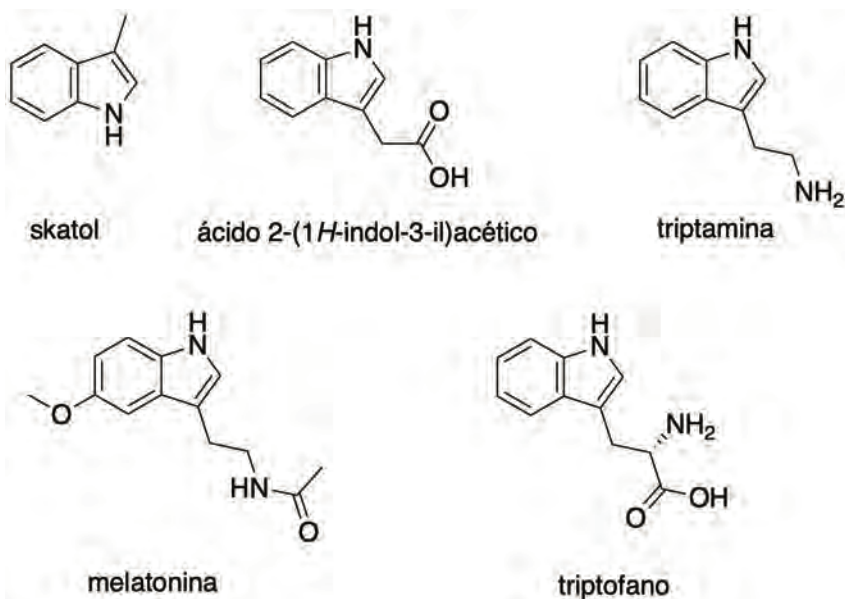
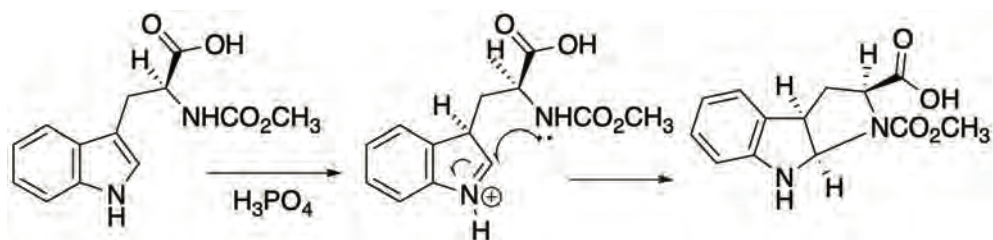


Figura 3.6. Estructura de indoles con actividad biológica.

### 3.5.1 Reactividad de indoles<sup>138</sup>

Los indoles no son básicos, (indol pKa -3.5), por lo que no forman sales por protonación en el nitrógeno, ya que, el par electrónico de éste participa en la aromaticidad del sistema. La adición electrofílica de un protón ocurre en el C-3 ( $\beta$ ), en menor grado, sin embargo, este catión (ión iminio) puede ser atrapado por adición de un nucleófilo y formar un nuevo enlace. Por ejemplo, la reacción del triptofano en condiciones ácidas puede formar un triciclo (esquema 3.58).

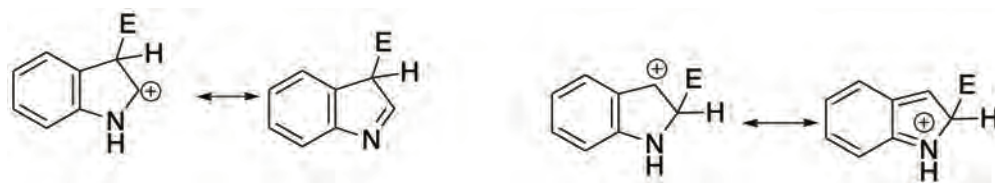


Esquema 3.58. Reacciones de adición electrofílica de indoles.

La química del indol es dominada por las reacciones de  $S_EAr$ . Los dos anillos son ricos en electrones, comparados con el benceno. La reacción con el electrófilo primero sucede en el anillo de pirrol, con ciertas excepciones. La sustitución en el anillo del heterociclo ocurre preferencialmente en el carbono  $\beta$  porque el intermediario se estabiliza con el nitrógeno formando un iminio, no así, cuando el ataque es en  $\alpha$

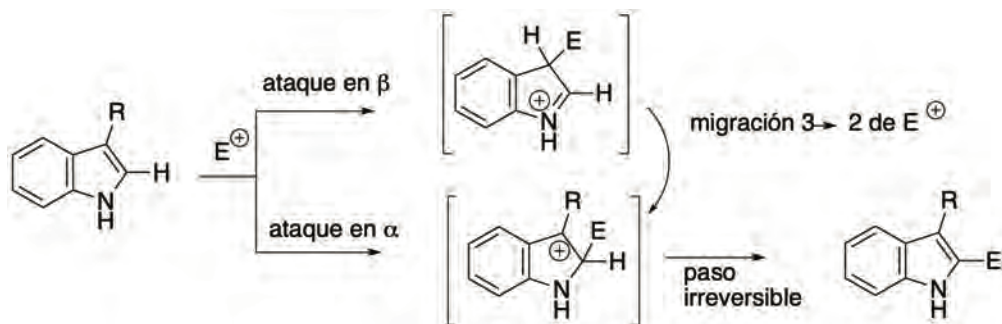


para estabilizarse se requiere que se rompa la aromaticidad del otro anillo (esquema 3.59).<sup>139</sup>



**Esquema 3.59.** Sustitución electrofílica en el indol.

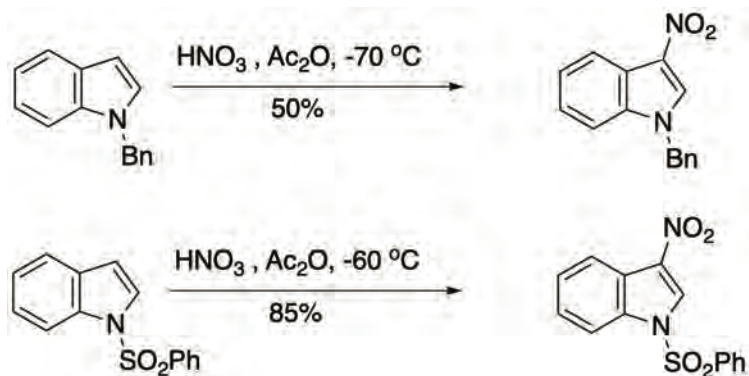
Cuando la posición está ocupada, se obtiene el producto de sustitución en  $\alpha$ , pero esto puede suceder por: a) ataque en posición  $\beta$  y migración 1,3 a la posición 2, b) ataque directo a C-3 y en caso donde es una reacción reversible regresar a materia prima y c) ataque directo en 2 (esquema 3.60).



**Esquema 3.60.** Sustitución electrofílica en indoles sustituidos en C-3.

En el siguiente esquema, se muestran algunas de las reacciones de  $S_EAr$  del indol, en el anillo heterocíclico, que en general se lleva a cabo como se explicó para el pirrol.

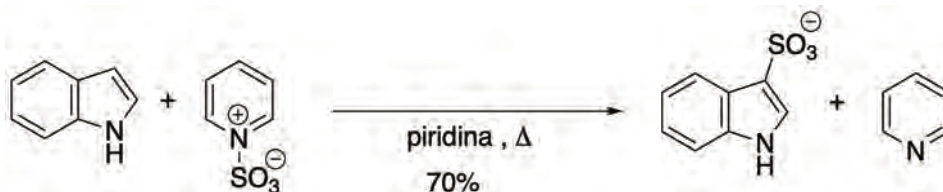
La nitración de los indoles, sobre todo los que están sustituidos en el nitrógeno, se pueden llevar a cabo utilizando condiciones suaves de reacción como  $HNO_3$  en  $Ac_2O$ . Las condiciones ácidas producen apertura del anillo de pirrol. La reacción da mejores resultados cuando en el nitrógeno existen grupos electroattractores (esquema 3.61).<sup>140</sup>



Esquema 3.61. Nitración de indoles.

### 3.5.2 Sulfonación de indoles

La sulfonación del indol en posición 3 se produce utilizando agentes sulfonantes suaves, como es el caso del complejo de piridina-trióxido de azufre en piridina (esquema 3.62).<sup>141</sup>

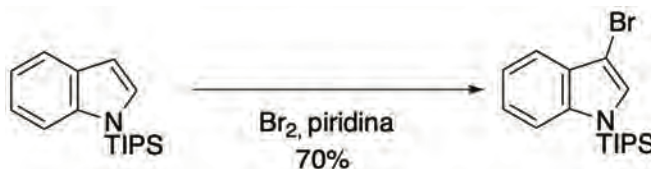


Esquema 3.62. Sulfonación de indoles.

### 3.5.3 Halogenación de indoles

Los 3-haloindoles son muy inestables y deben de ser utilizados en cuanto se preparan. La halogenación se lleva a cabo con  $\text{Br}_2$  o  $\text{I}_2$  en DMF; o hidróxido de potasio en buenos rendimientos.

Los indoles con grupos electroattractores en el nitrógeno, se pueden halogenar fácilmente en posición 3 (esquema 3.63).<sup>127</sup>

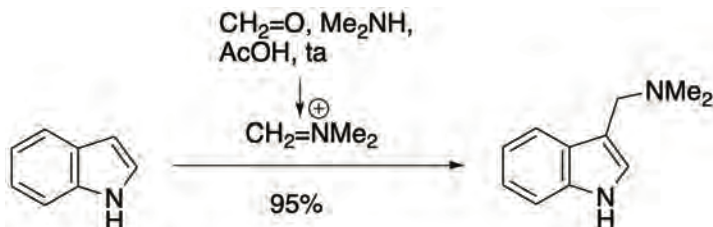


Esquema 3.63. Bromación de indoles.



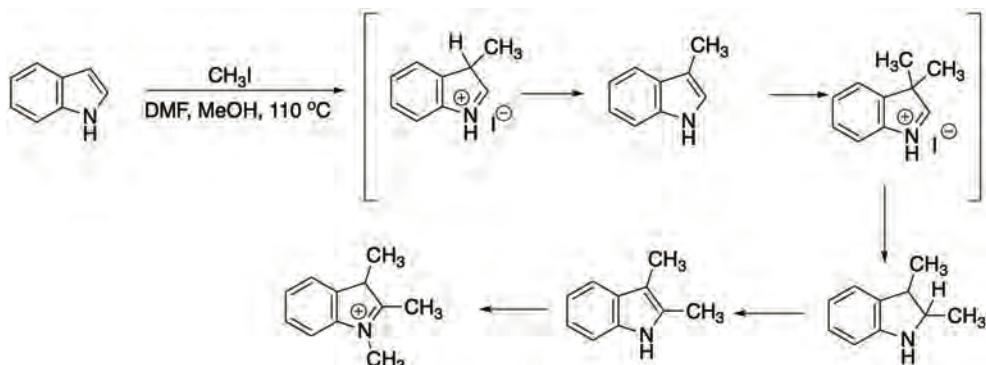
### 3.5.4 Reacción de Mannich

Los indoles reaccionan fácilmente con el reactivo de Mannich que se considera un electrófilo débil (esquema 3.64).<sup>142, 143</sup>



**Esquema 3.64.** Aminoalquilación de indoles.

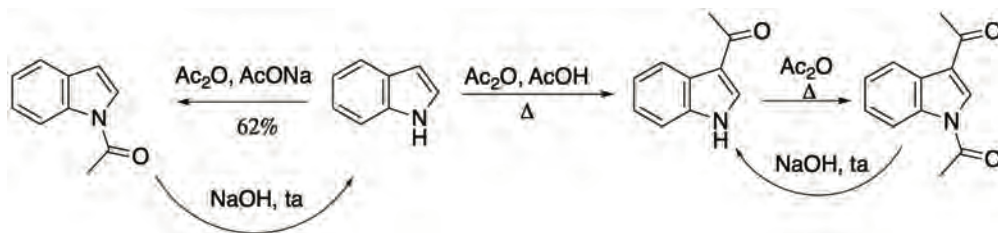
Los indoles no se pueden alquilar con halogenuros de alquilo a temperatura ambiente. Para la alquilación se requiere MeI en DMF a temperatura de 80°C. A temperaturas más elevadas, se produce la alquilación exhaustiva y se genera el yoduro de 1,2,3,4-tetrametilindol (esquema 3.65).<sup>144</sup>



**Esquema 3.65.** Alquilación de indoles.

### 3.5.6 Acilación de indoles

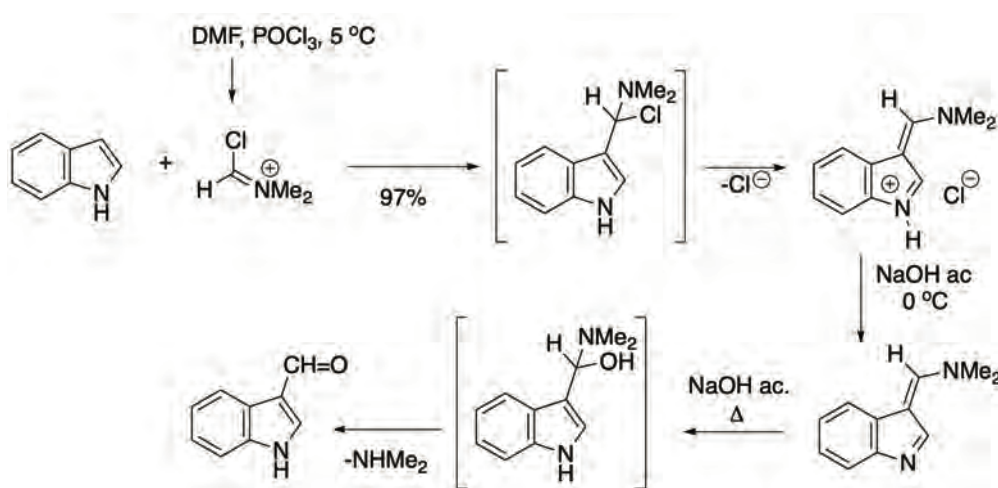
El indol reacciona con  $\text{Ac}_2\text{O}$  arriba de 140°C para dar 1,3-diacetilindol. El ataque ocurre primero en C-3 y después en N-1. Si la reacción se lleva a cabo en condiciones básicas la acetilación ocurre en N-1 (esquema 3.66).<sup>145</sup>



Esquema 3.66. Acilación de indoles.

### 3.5.7 Reacción de formilación de Vilsmeier<sup>146</sup>

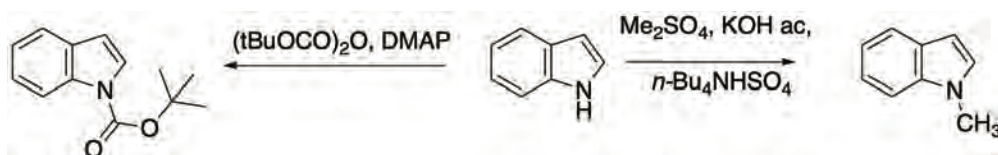
La reacción de Vilsmeier es un método muy eficiente para obtener 3-formilindoles.



Esquema 3.67. Reacción de Vilsmeier de indoles.

### 3.5.8 Metalación de indoles

El hidrógeno del indol ( $pK_a = 16.2$ ) es similar al del pirrol ( $pK_a = 17.5$ ) y puede ser sustraído por bases fuertes para dar el anión indolilo. Los aniones siguen siendo especies aromáticas que pueden ser atrapados por electrófilos para dar indoles *N*-sustituídos, como el *N*-Boc indol o el *N*-metilindol (esquema 3.68).

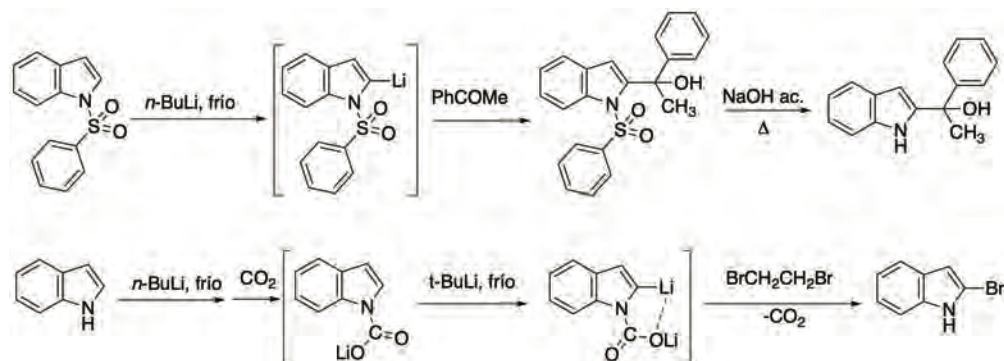


Esquema 3.68. Reacciones de metalación de indoles.

Estos aniones también pueden reaccionar con electrófilos que contienen carbonilo, como los aldehídos, o los cloruros de ácido.

### 3.5.9 C-metalación del indol

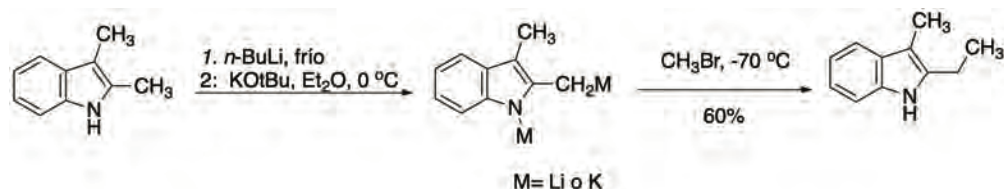
Los indoles *N*-sustituidos pueden ser desprotonados en el C de la posición  $\alpha$ . Solo con bases muy fuertes como el *n*-BuLi. El compuesto organometálico formado puede reaccionar con electrófilos débiles como compuestos carbonílicos. Si el grupo que está en el nitrógeno puede ser removido, se obtendrán derivados de indol sustituidos en posición 2 (esquema 3.69).<sup>147</sup>



Esquema 3.69. Formación de derivados organolitados de indoles.

### 3.5.10 Reactividad de indoles en la cadena lateral

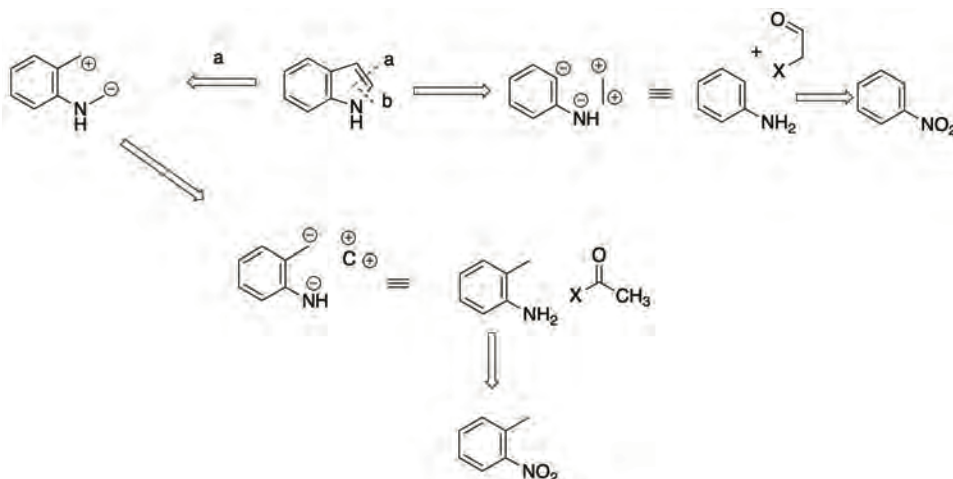
La litiación en la cadena lateral es específica en el alquilo que se encuentra en la posición  $\alpha$ , primero por tratamiento con *n*-BuLi seguido de *t*-BuOK se produce el dianión, que posteriormente se alquila en el metilo (esquema 3.70).<sup>148</sup>



Esquema 3.70. Litiación de indoles en la cadena lateral.

## 3.6 Síntesis de indoles

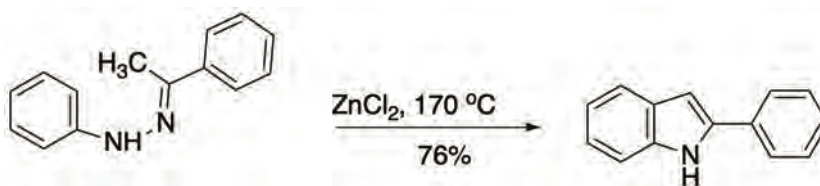
En el análisis retrosintético del indol se observa que si se hace una desconexión entre el N y C-2 se generan como precursores una aminobencilcetona. La otra desconexión entre el C-2 y C-3 nos lleva a una  $\alpha$ -(*N*-fenilamino)cetona como precursor, la cual, a su vez proviene de anilina y  $\alpha$ -halocetona (esquema 3.71).<sup>149</sup>



Esquema 3.71. Análisis retrosintético del indol.

### 3.6.1 Síntesis de Fischer

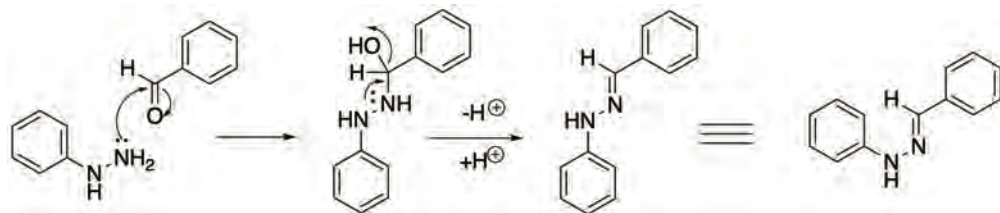
La síntesis de Fischer no proviene de un análisis retrosintético, esta reacción fue descubierta en 1883. Involucra un rearrreglo catalizado por ácido de una arilhidrazona con la posterior eliminación de amoniaco (esquema 3.72).<sup>150, 151</sup>



Esquema 3.72. Síntesis de Fischer de indoles.

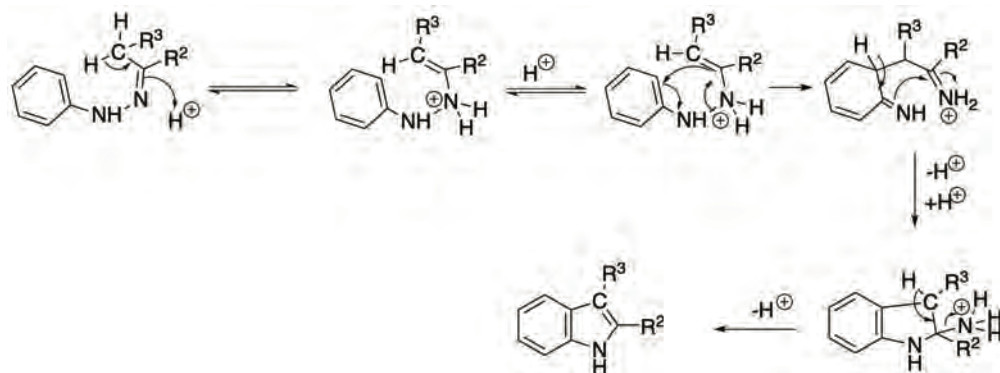
La formación de la arilhidrazona es un proceso muy simple que se lleva a cabo por calentamiento de un aldehído o una cetona con hidrazina (esquema 3.73).

## Mecanismo de la reacción



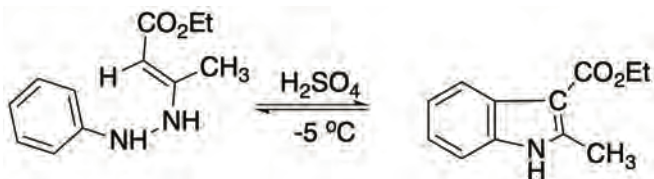
Esquema 3.73. Mecanismo de reacción para formación de la arilhidrazona.

El mecanismo de la reacción de Fischer, consiste en la tautomerización de la fenilhidrazona a la enamina, la cual es *N*-protonada. Esta especie bajo un rearrreglo sigmatrópico irreversible, en el cual, se forma un enlace entre los C-3 y C-3a y se rompe el enlace N-N. La rearomatización del anillo de benceno seguido de la adición intramolecular de la amina al iminio y finalmente la pérdida del amoníaco produce el indol (esquema 3.74).

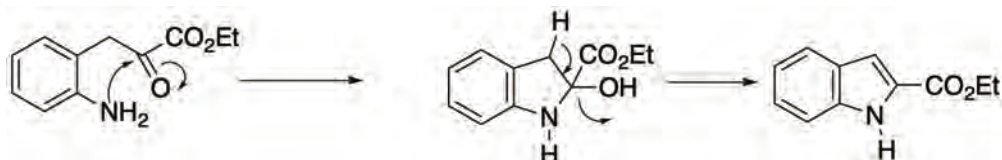


Esquema 3.74. Mecanismo de reacción para formación del indol.

Otro ejemplo de la síntesis de Fischer es a partir de la fenilhidrazona de un compuesto  $\beta$ -cetoéster en ácido sulfúrico concentrado para producir el indol-3-carboxilato de alquilo (esquema 3.75).

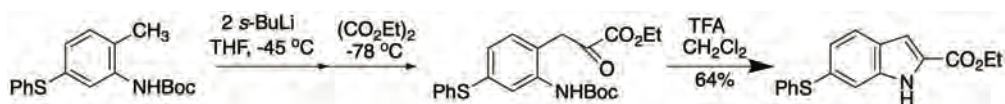
Esquema 3.75. Síntesis de Fischer a partir de un  $\beta$ -cetoéster.

Del análisis retrosintético, se obtiene que los *o*-nitrotoluenos pueden ser los precursores para la síntesis de indoles. Los hidrógenos del grupo metilo de los *o*-nitrotoluenos son relativamente ácidos y el anión producido puede condensarse con un grupo carbonilo para dar los correspondientes 2-oxoalquilnitrobenzenos. Éstos por reducción, conducen a las 2-oxoalquilanilinas requeridas para la ciclación al indol (esquema 3.76).<sup>152</sup>



Esquema 3.76. Síntesis de indoles a partir de 2-oxoalquilanilinas.

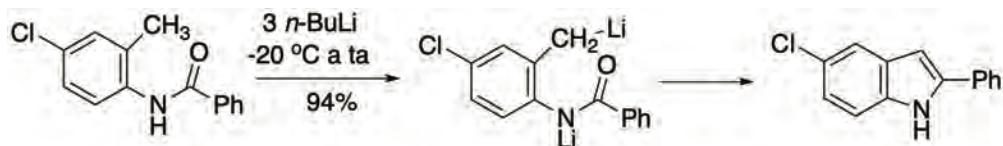
Cuando ya se cuenta con el grupo amino en el anillo de benceno y un metilo en *orto*, se puede llevar a cabo la condensación, previa formación del derivado litiado de la amina protegida con una base fuerte como butillitio, seguido de liberación de la amina y condensación al indol correspondiente (esquema 3.77).



Esquema 3.77. Síntesis de indoles a partir de *o*-metilanilinas.

### 3.6.2 Síntesis de Madelung

La síntesis de Madelung se llevaba a cabo inicialmente en condiciones muy drásticas para formar el dianión de las *orto*-toluidinas. Actualmente, el uso de bases fuertes como los alquililitios hace posible que la reacción se lleve a cabo en condiciones suaves y con muy buenos rendimientos (esquema 3.78).



Esquema 3.78. Síntesis de Madelung.



## 3.7 Aplicaciones farmacéuticas

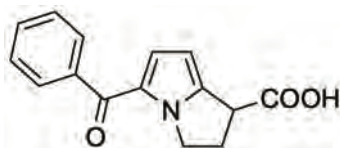
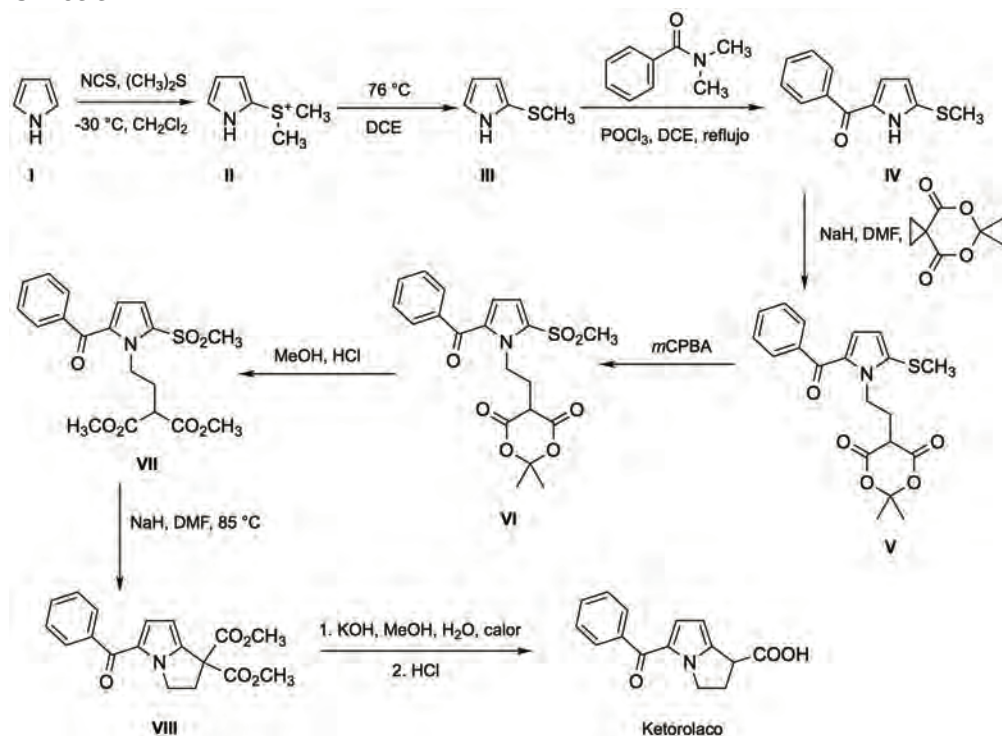
Ketorolaco<sup>153, 154</sup>

Figura 3.7. Estructura de ketorolaco.

El ketorolaco (figura 3.7) es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa. Es un analgésico útil contra el dolor postoperatorio agudo.

## Síntesis



Esquema 3.79. Síntesis de ketorolaco.

La síntesis de ketorolaco se lleva a cabo a partir de pirrol, el cual es tratado con el aducto formado entre la N-clorosuccinimida (NCS) y el sulfuro de dimetilo, para dar el producto de la sustitución electrofílica aromática (II). Posteriormente, la sal de alquil-

sulfonio es desmetilada mediante termólisis para dar el 2-metilto-1*H*-pirrol (**III**), el cual se somete a una segunda sustitución electrofílica aromática bajo condiciones de Vilsmeier Haack. En el siguiente paso, el nitrógeno del pirrol es desprotonado para formar la sal con hidruro de sodio seguido de alquilación para dar el intermediario V. El sulfuro es oxidado empleando ácido metacloroperbenzoico (*m*-CPBA) a (**VI**), que es sometido a una metanolisis con HCl en MeOH al derivado de malonato de dimetilo (**VII**). En este último paso genera el carbanión del malonato con NaH, para llevar a cabo la ciclación por una reacción de sustitución nucleofílica aromática de una manera más eficaz. El ketorolaco es obtenido mediante una hidrólisis básica del diéster (**VIII**) al ácido dicarboxílico que sufre la típica descarboxilación observada en los ácidos malónicos y el tratamiento final con ácido produce el **ketocorolaco** (esquema 3.79).

### Sumatriptán<sup>155</sup>

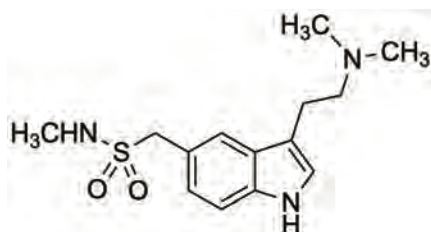
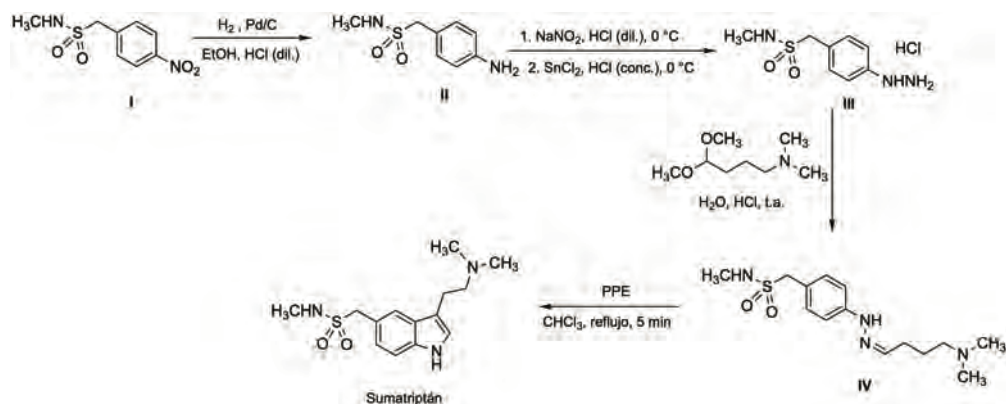


Figura 3.8. Estructura de sumatriptán.

El sumatriptán (figura 3.8) es un compuesto de utilidad en el tratamiento de la migraña, el cual es un padecimiento muy común en la población, caracterizado por el dolor de cabeza intenso y palpitante. Este es un agonista selectivo de los receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub>.

#### Síntesis

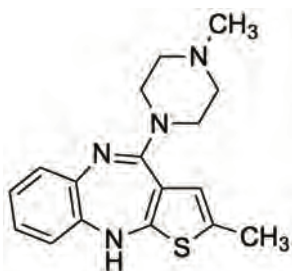


Esquema 3.80. Síntesis de sumatriptán.



La síntesis comienza por la hidrogenación catalítica del grupo nitro de la materia prima (I). Posteriormente, se trata la anilina resultante (II) con nitrito de sodio para formar la sal de diazonio que se reduce a la fenilhidrazina (III) con cloruro estanoso en medio ácido. Esta es tratada con 4,4-dimetoxi-*N,N*-dimetilbutilamina para producir la fenilhidrazona (IV), que finalmente se cicla al indol correspondiente, **sumatriptán** (esquema 3.80). Este ejemplo ilustra el uso de la síntesis de indoles de Fischer en la obtención de fármacos.

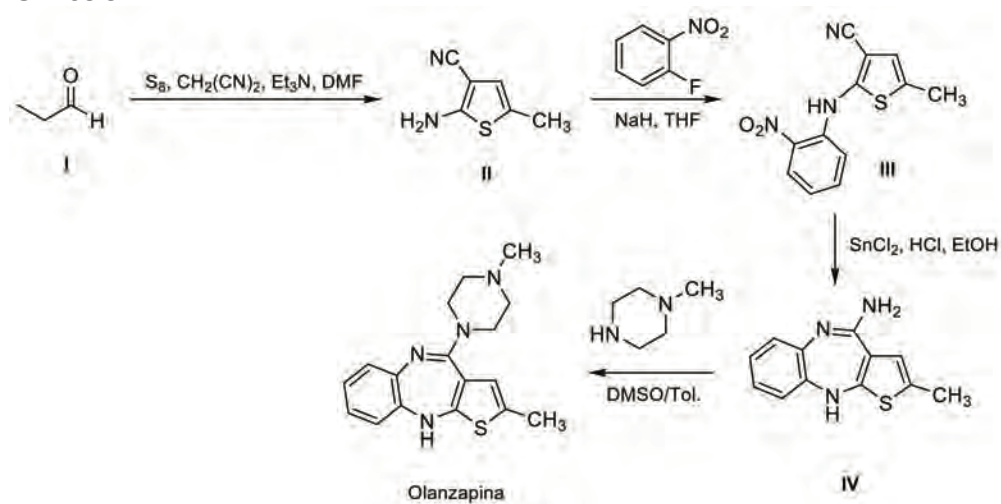
**Olanzapina**<sup>156, 157</sup>



**Figura 3.9.** Estructura de olanzapina.

La olanzapina es un fármaco que pertenece a la clase de los antipsicóticos atípicos.

### Síntesis

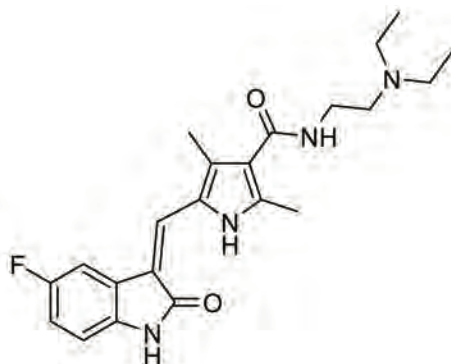


**Esquema 3.81.** Síntesis de Olanzapina.

El primer paso de la síntesis de la Olanzapina (figura 3.9) representa un ejemplo de la reacción de Gewald, para formar un 2-aminotiofeno sustituido (II). Este intermedio se hace reaccionar con 2-nitrofluorobenceno mediante una reacción de sus-

titución nucleofílica aromática para dar el compuesto III, la reducción del grupo nitro con cloruro estanoso produce el grupo amino correspondiente, que después, por medio de un ataque nucleofílico se adiciona al nitrilo de la posición 2 para formar el intermediario tricíclico (IV). Finalmente, por una adición-eliminación con *N*-metilpiperazina da como resultado la **Olanzapina** (esquema 3.81).

**Sunitinib**<sup>158</sup>



**Figura 3.10.** Estructura de sunitinib.

El sunitinib (figura 3.10) es un fármaco que exhibe una potente actividad antiangiogénica a través de la inhibición de múltiples sitios blanco, constituidos por los receptores de tirosina quinasa (RTK). La angiogénesis tumoral es el desarrollo de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer. Esto ocurre porque el tumor y las células huésped descargan sustancias químicas cerca del tumor. Por lo tanto, los compuestos con actividad antiangiogénica son muy importantes en el tratamiento del cáncer.



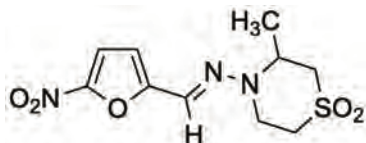
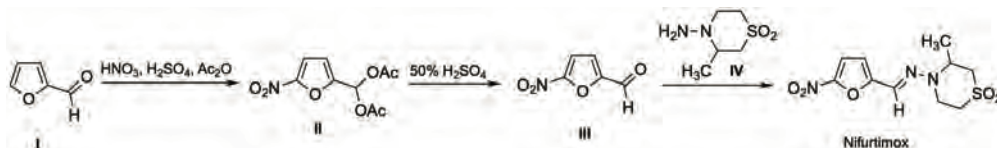


Figura 3.11. Estructura de nifurtimox.

El nifurtimox (figura 3.10) es un compuesto antiparasitario que se usa en el tratamiento de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana y la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana, producida por protozoarios pertenecientes al género *Trypanosoma*. Actúa mediante la formación de radicales reactivos dentro del parásito.

### Síntesis

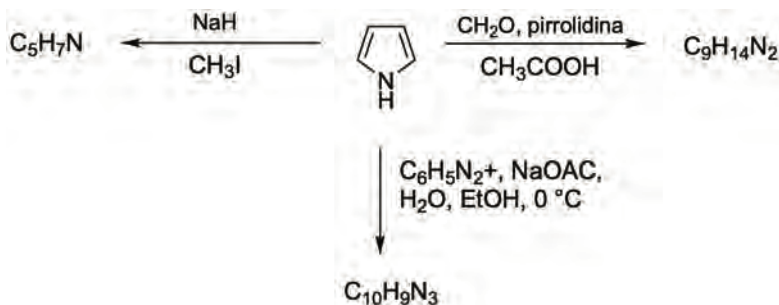


Esquema 3.83. Síntesis de nifurtimox.

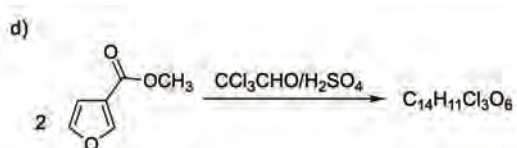
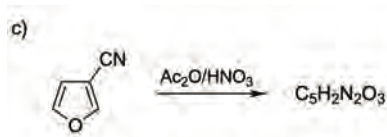
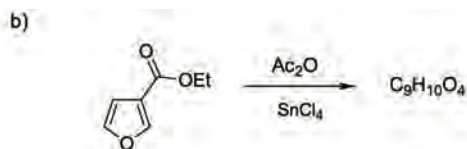
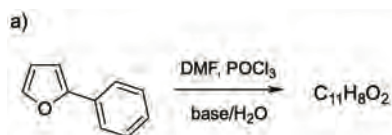
La síntesis parte del furfural, mismo que puede ser preparado a partir de la deshidratación de pentosas presentes en varios subproductos de la agricultura del maíz, avena y trigo. El furfural se somete a una nitración en presencia de anhídrido acético para dar el diacetato de 5-nitrofurfural, que por tratamiento de ácido sulfúrico acuoso produce el 5-nitrofurfural. Posteriormente, por una reacción de adición nucleofílica de la amina al carbonilo, seguida de deshidratación se obtiene el nifurtimox (esquema 3.83).

## Ejercicios

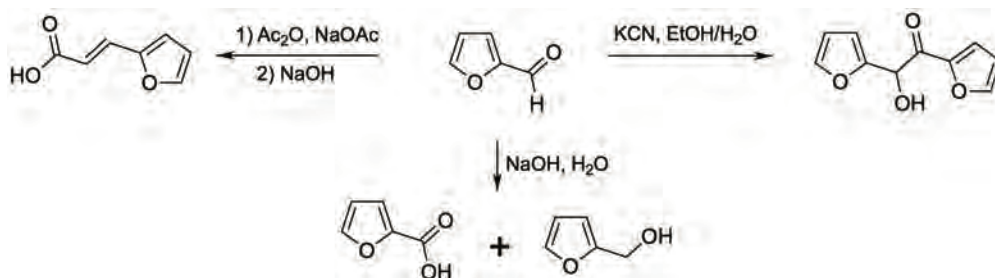
1. Dé la estructura de los productos formados en las siguientes reacciones.



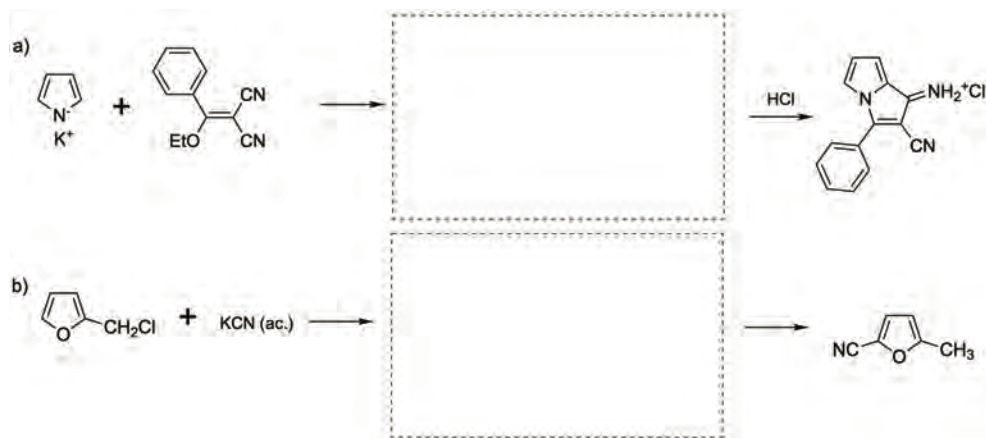
2. Proponga la estructura de los productos formados en las siguientes reacciones.



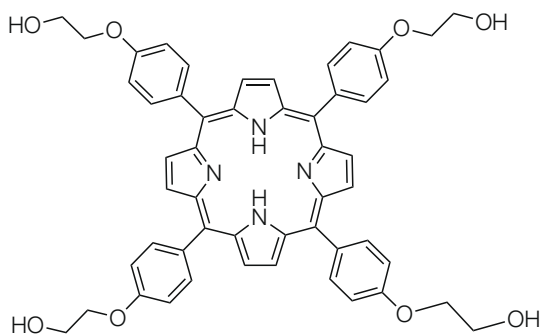
3. Proponga un mecanismo razonable que justifique los productos formados en las siguientes reacciones.



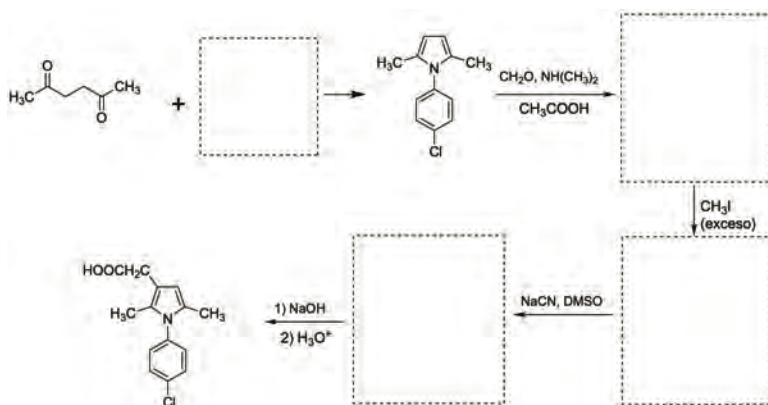
4. Las siguientes reacciones ocurren a través de intermediarios que pueden ser aislados. Proponga las estructuras de los intermediarios y escriba los mecanismos para las reacciones.



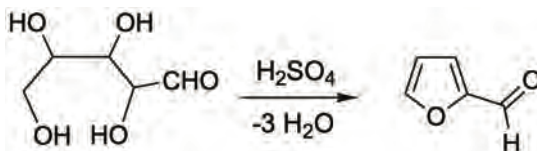
5. Proponga las materias primas y un mecanismo de reacción para la síntesis de la siguiente porfirina.



6. Complete los recuadros con las estructuras faltantes para la síntesis del clopirac, un antiinflamatorio no esteroideal.

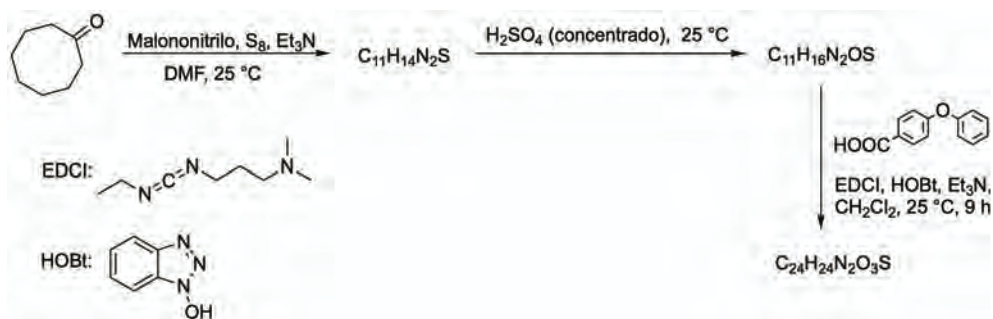


7. El furfural es un compuesto materia prima en la síntesis de compuestos con actividad biológica. Este compuesto puede prepararse mediante tratamiento de pentosas con ácido sulfúrico diluido. Proponga un mecanismo de reacción razonable para la formación de furfural.



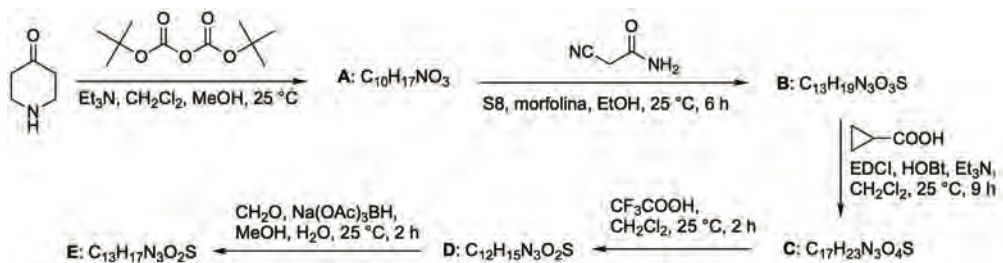
8. En una investigación reciente se sintetizaron 20 compuestos derivados de tiofeno y se evaluaron contra *Mycobacterium tuberculosis*. A continuación se muestran la síntesis y el resumen de los espectros de resonancia magnética nuclear para dos de los compuestos más activos.

- a) Complete las secuencias sintéticas con los intermediarios y productos faltantes.



Producto ( $C_{24}H_{24}N_2O_3S$ ): RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12.40 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.44 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 2.84-2.75 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 6H), 1.19-1.17 (m, 2H).  
 RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  167.8, 162.0, 160.4, 155.2, 141.4, 131.9, 130.3 (2C), 130.2 (2C), 129.4, 127.1, 124.6, 119.8 (2C), 117.9 (2C), 117.7, 32.2, 29.8, 26.2, 25.6, 25.0, 24.3.

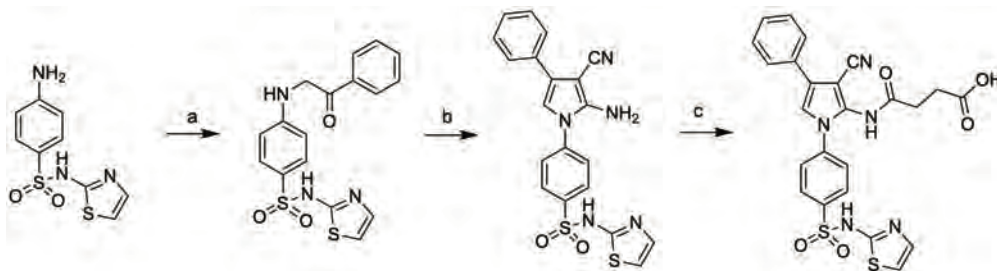




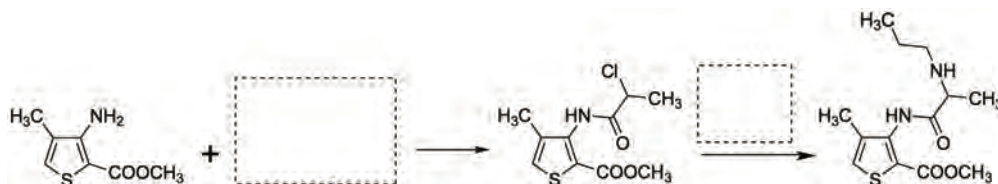
B: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.25 (s, 2H), 7.90 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), no incluye señales para el grupo Boc.

E: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.11 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.54-1.12 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 176.4, 171.9, 144.4, 134.3, 132.3, 120.9, 48.4, 43.6, 38.4, 22.5, 19.3, 18.7 (2C).

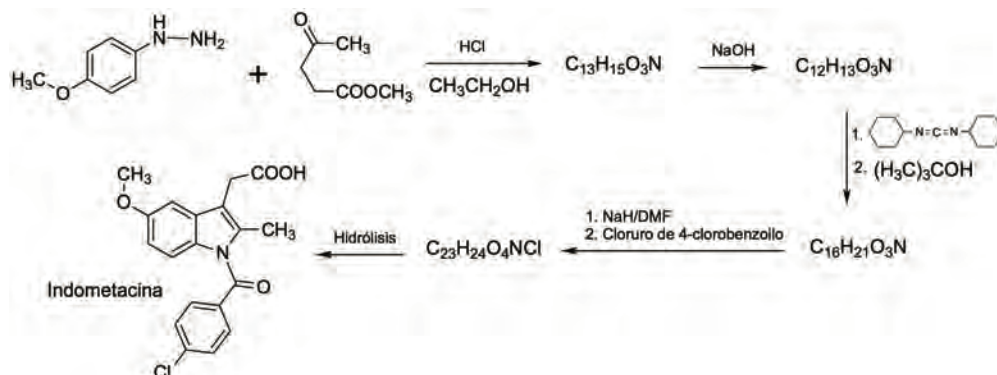
9. En un estudio reciente se mostró que el compuesto derivado de la siguiente ruta sintética posee actividad citotóxica. Aunado a esto, esta molécula sensibiliza a las células de cáncer hepático (HEPG2) ante la radiación. Proponga los reactivos faltantes **a-c** en la ruta sintética que se muestra para la preparación de dicho compuesto.



10. La articaina es un anestésico local para uso dental. Complete las estructuras faltantes en la síntesis de la articaina.



11. La indometacina es un fármaco antiinflamatorio inhibidor de la enzima ciclooxigenasa 1 y 2. Uno de los métodos de síntesis de esta sustancia fue reportada por la compañía Merck y emplea la síntesis de indoles de Fischer como se muestra en el siguiente diagrama:



- Dibuje la estructura de los intermediarios faltantes.
- Proponga un mecanismo para reacción de esterificación empleando  $N,N'$ -diciclohexilcarbodiimida (DCC).
- ¿Por qué es necesario emplear DCC en esta reacción?
- Cuando se hacen reaccionar la fenilhidrazina y el 4-clorobutanal en etanol a reflujo se obtiene el alcaloide triptamina, 2-(1*H*-indol-3-il)etanamina, con un rendimiento del 70%. Proponga un mecanismo de reacción que explique la formación de la triptamina.

## Azoles

### 4.1 1,2-azoles y 1,3-azoles

Existe una gran variedad de azoles formados por una combinación de los diferentes heteroátomos. Entre los que destacan en los sistemas biológicos, se encuentran los 1,2 y 1,3-azoles (figura 4.1) que contienen en su estructura un heteroátomo análogo a la piridina (nitrógeno tipo imina) y otro heteroátomo que puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre como el de pirrol, furano o tiofeno, respectivamente. Por lo anterior, las reacciones que presentan son una combinación de la reactividad que han sido descritas para las piridinas con la de los pirroles, tiofenos o furanos.

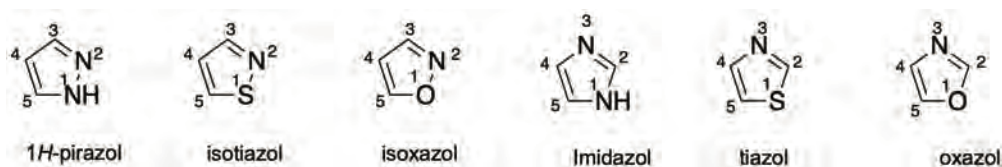
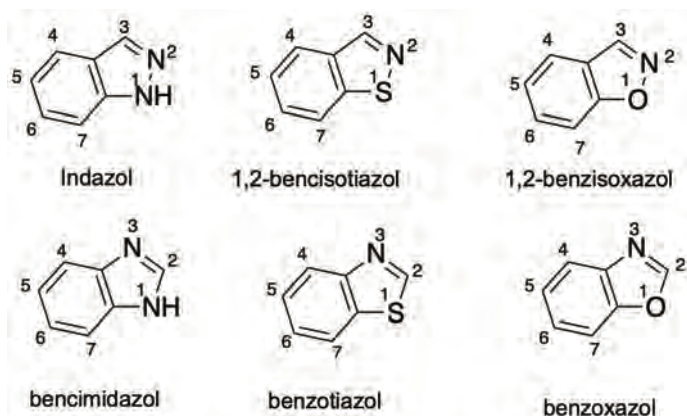
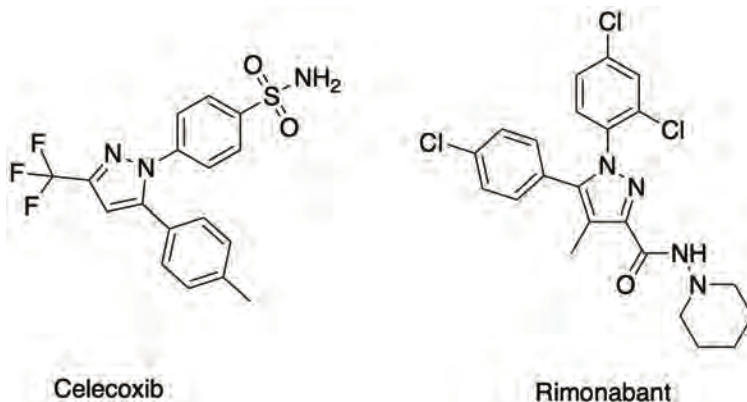


Figura 4.1. 1,2-azoles y 1,3-azoles.



**Figura 4.2.** Benzoderivados de azoles.

No muchos pirazoles e indazoles existen en la naturaleza, sin embargo, muchos fármacos sintéticos contienen pirazoles, pirazonas e indazoles. Por ejemplo algunos antiinflamatorios inhibidores selectivos de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) como celecoxib (Celebrex) que contiene pirazol en su estructura; el rimonabant (Acomplia) que es un antagonista del receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1) y que contiene un anillo de pirazol completamente sustituido (figura 4.3).<sup>161</sup>



**Figura 4.3.** Fármacos con anillo de pirazol.

Los oxazoles se encuentran en una variedad de productos naturales, mientras que los benzoxazoles e isoxazoles son menos comunes en productos naturales. Los oxazoles e isoxazoles han sido incorporados en una variedad de compuestos con actividad antiinflamatoria como el tilmacoxib y el valdecoxib (figura 4.4).<sup>162</sup>

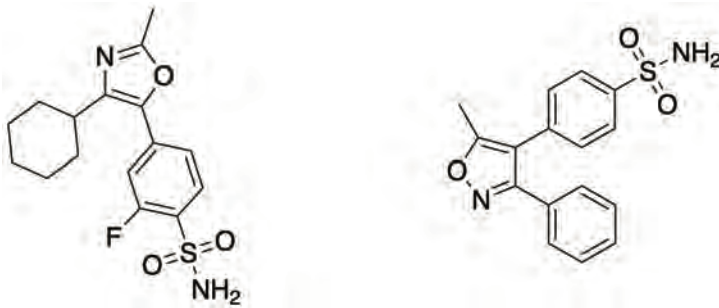


Figura 4.4. Compuestos activos con anillo de oxazol e isoxazol.

En la naturaleza algunos productos naturales contienen el anillo de tiazol o sus derivados. Entre los que podemos mencionar se encuentra la vitamina B1 o tiamina y las penicilinas. En los inicios del siglo veinte, uno de los primeros fármacos sintéticos comerciales contenía el núcleo de tiazol y este fue el sulfatiazol (figura 4.5).<sup>163</sup>



Figura 4.5. Productos naturales y sintéticos con anillo de tiazol.

Otros fármacos que se encuentran en el mercado farmacéutico y que contienen el núcleo de tiazol o benzotiazol son: la cefotaxima, que pertenece al grupo de las cefalosporinas de tercera generación y que muestra actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*. La cefotaxima es un antibiótico de amplio espectro contra bacterias Gram positivas y Gram negativas y se utiliza para el tratamiento de la meningitis y la neumonía. Por otro lado, el ritonavir, que es un antiviral, que posee dos diferentes anillos de tiazol (figura 4.6).

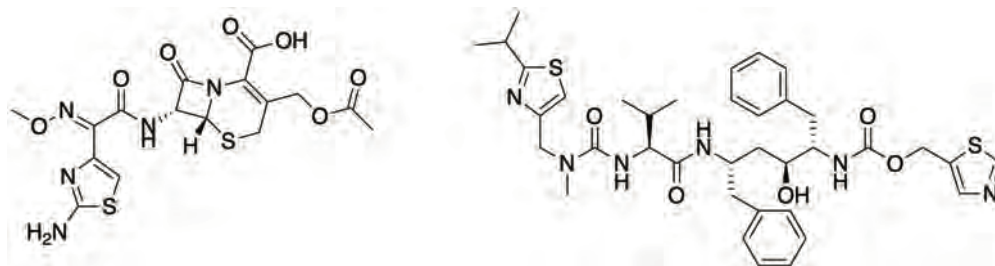


Figura 4.6. Fármacos con anillo de tiazol y benzotiazol.

También, el benzotiazol es un heterociclo encontrado en una variedad de agentes farmacéuticos. Por ejemplo, el fostedil es inhibidor de los canales de calcio, mientras que el riluzol es un fármaco utilizado en el tratamiento de la esclerosis amiotrófica lateral (figura 4.7).

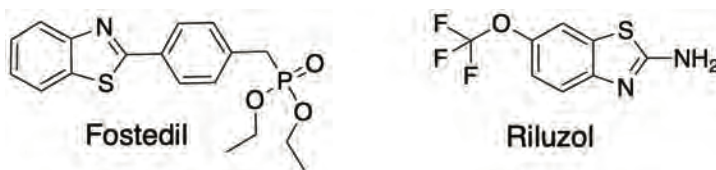


Figura 4.7. Estructuras químicas del Fostedil y del Riluzol.

### 4.1.1 Imidazoles y bencimidazoles

El núcleo de imidazol se encuentra en biomoléculas muy importantes tales como el aminoácido histidina que está presente en proteínas y enzimas. La histamina es una molécula importante en la respuesta inmune. Los imidazoles también se presentan en productos naturales como la girollina (figura 4.8).<sup>164</sup>

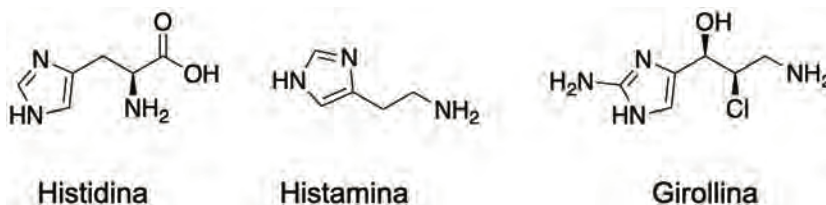


Figura 4.8. Biomoléculas con anillos de imidazol.

Así como en algunos fármacos como el metronidazol (figura 4.9) que es un antibiótico de amplio espectro muy efectivo contra las bacterias anaeróbicas como *Helicobacter pylori* y como el antiprotozoario de elección contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.



Figura 4.9. Estructura química del metronidazol.

El núcleo de bencimidazol, también se encuentra en variedad de fármacos con diversas indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, el omeprazol que es un inhibidor de la bomba de protones, es utilizado para controlar el reflujo gastroesofágico. Otros son la emadastina que es un receptor antagonista  $H_1$  para la conjuntivitis alérgica. El albendazol es un antihelmíntico para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y humanos (figura 4.10).<sup>165</sup>

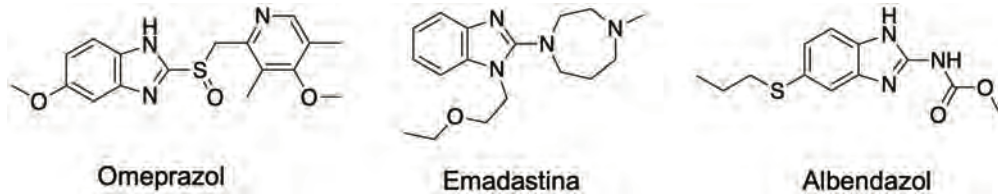


Figura 4.10. Fármacos con núcleo de bencimidazol.

## 4.2 Tautomería

Entre los azoles que presentan tautomería se encuentran los pirazoles y los imidazoles (esquema 4.1). Esta tautomería sólo es evidente en compuestos asimétricos sustituidos, como en los metilpirazoles o metilimidazoles. Los dos tautómeros de estos compuestos se encuentran en un rápido equilibrio y son inseparables. Para indicar la tautomería en el nombre se escriben las posiciones donde se encuentra el metilo, sólo que el segundo número va entre paréntesis por ejemplo: 3(5)-metilpirazol y 4(5)-metilimidazol.<sup>166</sup>



Esquema 4.1. Tautomería de azoles: (a) 3(5)-metilpirazol; (b) 4(5)-metilimidazol.



### 4.3 Enlace de hidrógeno en pirazoles e imidazoles

El imidazol y el pirazol son anfóteros como el agua, donadores y aceptores de pares de electrones, el nitrógeno tipo imina dona pares de electrones mientras que el protón del N-H será ácido, por lo tanto, es un aceptor de pares de electrones (figura 4.11).<sup>167</sup>

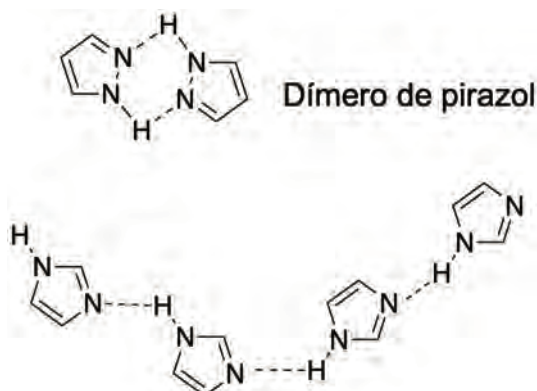
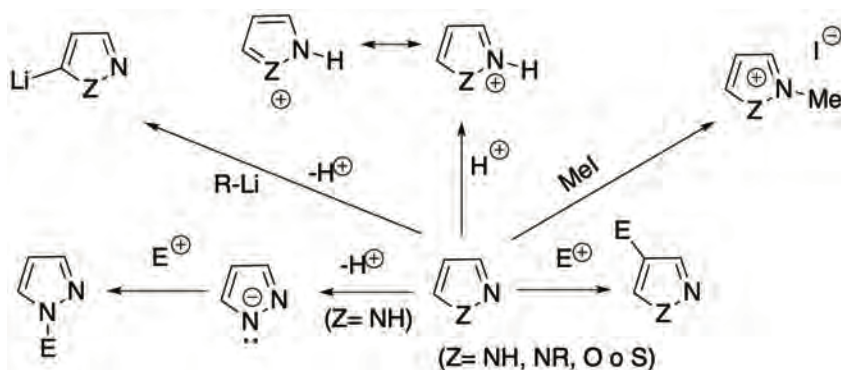


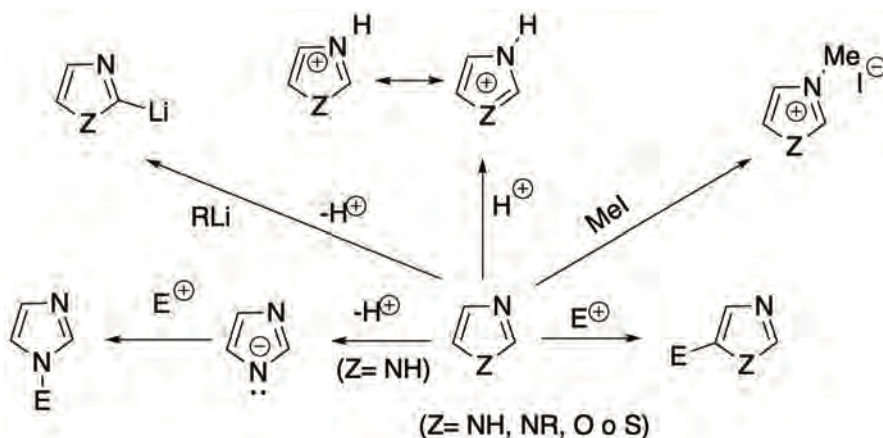
Figura 4.11. Puentes de hidrógeno en pirazol e imidazol.

### 4.4 Reactividad de azoles

Las reacciones de los 1,2-azoles y 1,3-azoles están muy relacionadas con las reacciones que ya hemos revisado en capítulos previos para las piridinas y para el pirrol, tiofeno y furano. A continuación, se presentan dos esquemas de una manera general para las reacciones típicas de los 1,2-azoles y los 1,3-azoles, las cuales, discutiremos más adelante.



Esquema 4.2. Reacciones de 1,2-azoles.



Esquema 4.3. Reacciones de 1,3-azoles.

#### 4.4.1 Acidez y basicidad

Los azoles son básicos y reaccionan con los ácidos para dar sales de azolio. El segundo heteroátomo tiene un efecto sustancial en la basicidad. Con un  $pK_a$  de 2.5, en el pirazol, éste es menos básico que el imidazol, cuyo  $pK_a$  es de 7.1. Esto se debe al efecto inductivo del heteroátomo. Cuando más cerca esté este heteroátomo al nitrógeno tipo imina, más disminuirá su basicidad. Es por esta razón que los 1,2-azoles son menos básicos que los 1,3-azoles (figura 4.12).

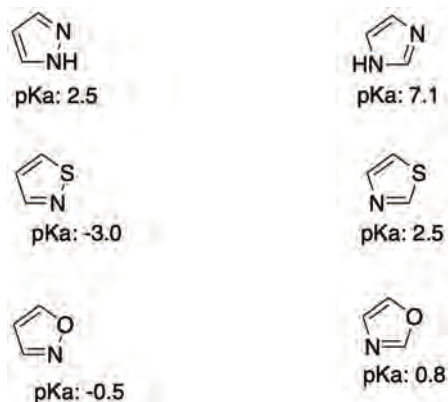
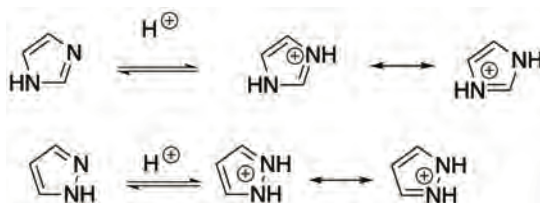


Figura 4.12. Valores de  $pK_a$  de azoles.

El imidazol es una base que puede fácilmente protonarse para dar las sales de imidazolio. El pirazol y el tiazol aunque son bases más débiles, son lo suficientemente básicas como para protonarse con ácidos inorgánicos fuertes.

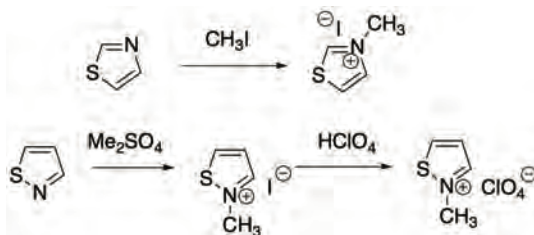


Esquema 4.4. Reacciones ácido base de imidazol.

## 4.4.2 Reacciones de alquilación en el nitrógeno

### 4.4.2.1 Alquilación en nitrógeno<sup>168</sup>

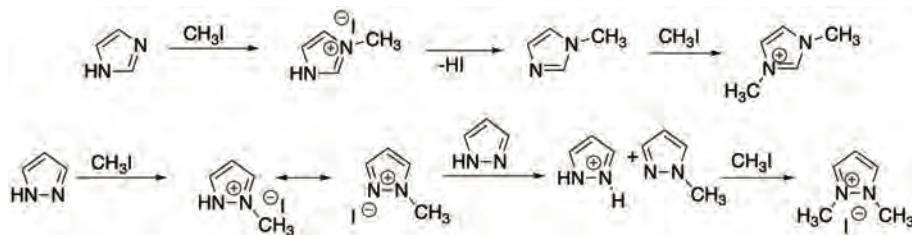
Los azoles forman sales cuaternarias por reacción del nitrógeno de la imina con halogenuros de alquilo, en el caso de los tiazoles y isotiazoles se obtienen las sales cuaternarias (esquema 4.5).



Esquema 4.5. Reacciones de alquilación de azoles.

### 4.4.2.2 Alquilación de imidazol y pirazoles

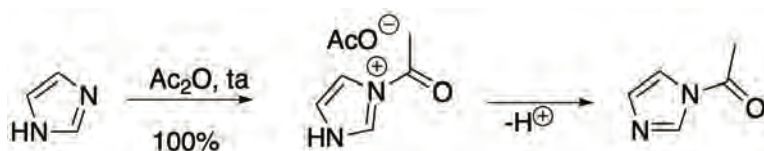
En el caso de los imidazoles y pirazoles que tienen un enlace N-H, primero se forma la sal de *N*-alquilpirazolío, la cual, puede reaccionar con otra molécula de imidazol o pirazol que todavía no ha reaccionado para sustraer al hidrógeno del N-H. El *N*-alquilimidazol o *N*-alquilpirazol puede alquilarse nuevamente para dar las sales de *N,N*-dialquilimidazolío o pirazolío como se muestra en la siguiente secuencia de reacciones (esquema 4.6):<sup>142</sup>



Esquema 4.6. Reacciones de alquilación de imidazoles y pirazoles.

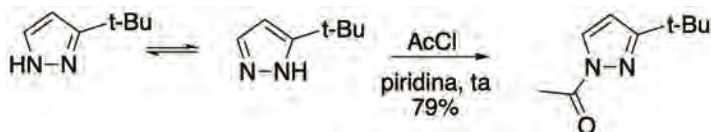
### 4.4.2.3 Acilación en el nitrógeno

La introducción de un grupo acilo en los imidazoles produce una sal de *N*-acilimidazolio seguido de la pérdida de un protón para generar los *N*-acilimidazoles (esquema 4.7).<sup>169</sup>



Esquema 4.7. Acilación de imidazoles.

La acilación de los pirazoles es generalmente obtenida en presencia de una base débil como la piridina. Este proceso se lleva a cabo por acilación en el nitrógeno de la posición 2, seguido de sustracción de un hidrógeno por la base (esquema 4.8).<sup>170</sup>



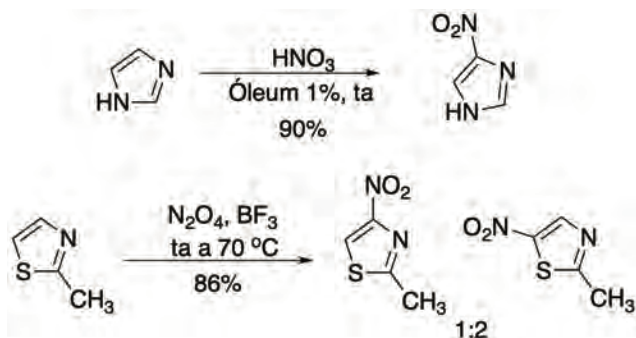
Esquema 4.8. Acilación de pirazoles.

## 4.4.3 Sustitución electrofílica aromática

La sustitución electrofílica aromática se ve afectada por la presencia del segundo heteroátomo. El efecto inductivo de estos heteroátomos, reduce la capacidad de los azoles a la sustitución electrofílica comparada con el pirrol, tiofeno o furano. Otra segunda generalización es que los 1,2-azoles son menos reactivos que los 1,3-azoles hacia este tipo de reacción.

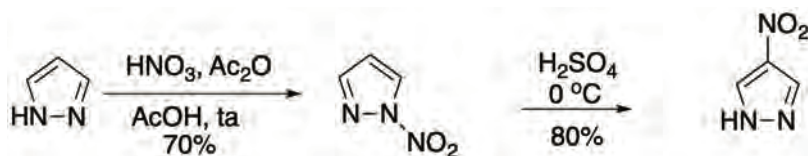
### 4.4.3.1 Nitración

Los imidazoles son mucho más reactivos que los tiazoles. La nitración del imidazol se lleva a cabo con ácido nítrico concentrado catalizada por óleum en la posición 4. En cambio, el tiazol no sufre nitración en esas condiciones a 160°C. Sin embargo, los metiltiazoles están lo suficientemente activados para la nitración en las posiciones 4 y 5 (esquema 4.9).<sup>171</sup>



**Esquema 4.9.** Nitración de imidazoles y tiazoles.

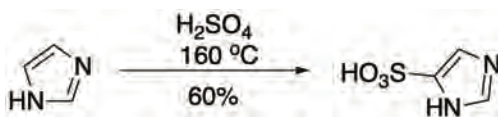
La nitración del pirazol se puede llevar a cabo en el nitrógeno de la posición 1 con nitrato de acetilo o tetróxido de dinitrógeno y, posteriormente, se puede reorganizar a 4-nitropirazol (esquema 4.10).<sup>172</sup>



**Esquema 4.10.** Nitración de pirazol.

#### 4.4.3.2 Sulfonación

Los tiazoles son menos reactivos que el imidazol ya que generalmente requieren de altas temperaturas y sulfato de mercurio como catalizador. Por otro lado, la sulfonación del oxazol simplemente no ocurre (esquema 4.11).<sup>145</sup>

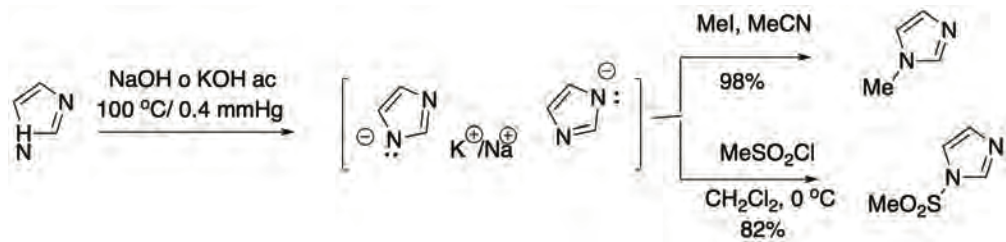


**Esquema 4.11.** Sulfonación de imidazol.

La sulfonación en el isoxazol no es de valor preparativo, el isotiazol y pirazol pueden ser sulfonados en la posición 4.

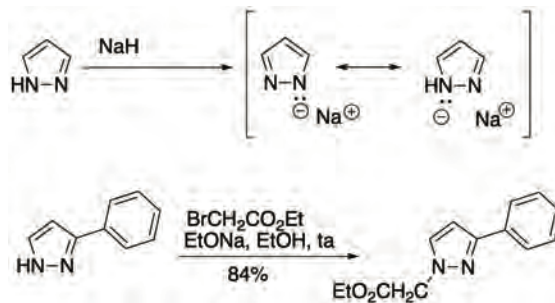
## 4.5 Reacción con Bases

El imidazol tiene un hidrógeno ácido que puede ser sustraído por una base y los aniones imidazolilo pueden ser alquilados o acilados en el nitrógeno (esquema 4.12).<sup>173</sup> Un método conveniente, es usar las sales de sodio y de potasio obtenidas por evaporación de la solución alcalina, o la formación de la sal utilizando como base NaH en DMF.<sup>150, 174</sup>



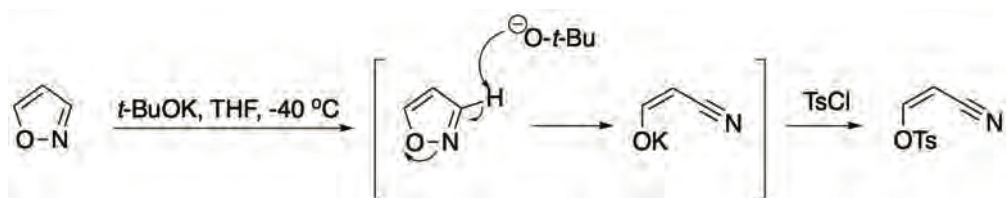
Esquema 4.12. Reacción de imidazol como base.

Para el caso del pirazol, la formación del anión se puede llevar a cabo con bases fuertes como NaH. Este anión se puede hacer reaccionar con un agente alquilante (esquema 4.13).<sup>175, 176</sup>



Esquema 4.13. Reacciones de pirazol como base.

Los isoxazoles con bases fuertes sufren apertura de anillos, por lo que este tipo de reacciones no son viables en este sistema heterocíclico (esquema 4.14).<sup>177</sup>

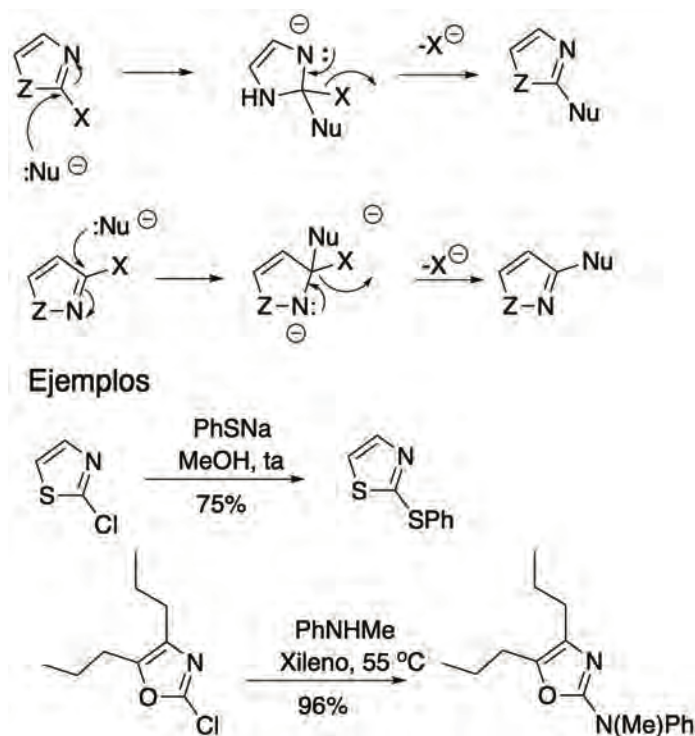


Esquema 4.14. Apertura de isoxazoles.

## 4.6 Reacciones con reactivos nucleofílicos

### 4.6.1 Por reemplazamiento de halógeno

La sustitución nucleofílica de los halógenos se presenta en tiazoles y oxazoles por diferentes nucleófilos (esquema 4.15):<sup>178, 179</sup>

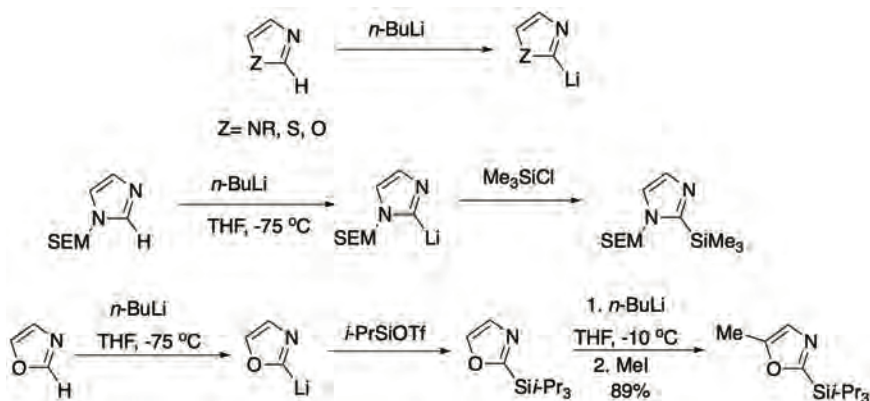


**Esquema 4.15.** Sustitución nucleofílica aromática de halógenos en tiazoles y oxazoles.

### 4.6.2 Desprotonación regioselectiva

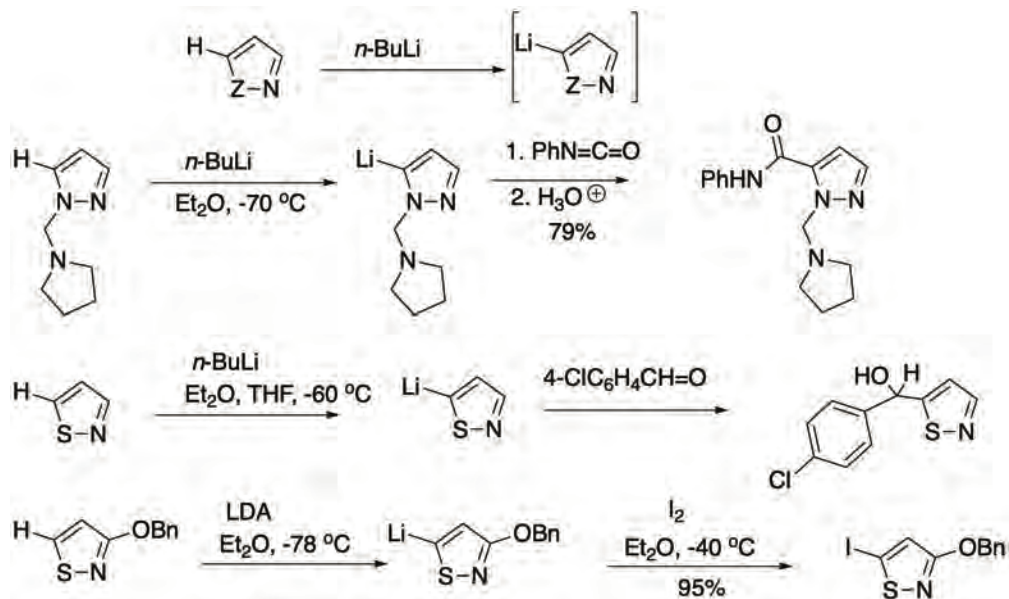
En el caso de los 1,3-azoles, la desprotonación por bases fuertes, como los derivados litiados, es regioespecífica en el C-2 o en el C-5. Cuando la posición 2 está ocupada, se forma el carbanión en C-5. En el caso de los imidazoles, se tiene que proteger el nitrógeno de la posición 1. Para ello, existen una gran variedad de grupos protectores como: fenilsulfonilo, dimetilaminosulfonilo, trimetilsililetoximetilo, dietoximetilo etc, los cuales, fácilmente pueden removerse para dar el imidazol (esquema 4.16).<sup>180, 181</sup>





Esquema 4.16. Desprotonación de azoles.

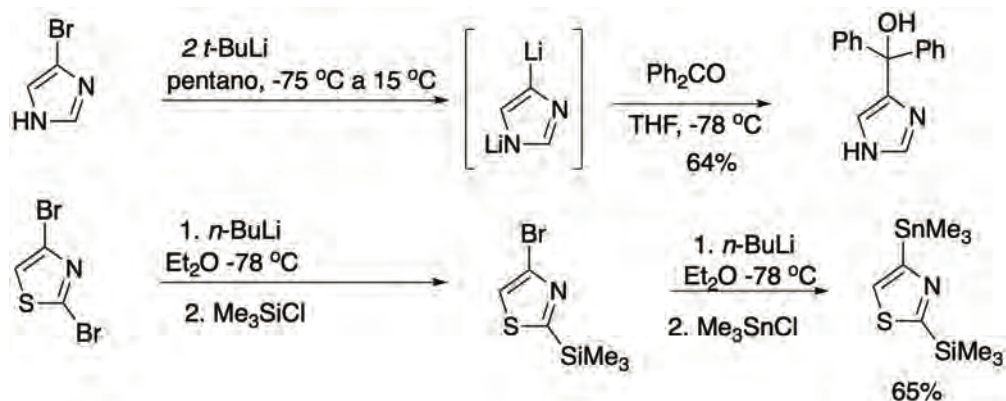
La reacción de litación de los pirazoles se lleva a cabo sobre el carbono de la posición 5, siempre y cuando se encuentre protegido el nitrógeno. Los isoxazoles pueden sufrir apertura del anillo en condiciones básicas fuertes, mientras que los isotiazoles forman sales metálicas con litio en la posición 5 (esquema 4.17).<sup>182</sup>



Esquema 4.17. Reacción de litación de pirazoles e isotiazoles.

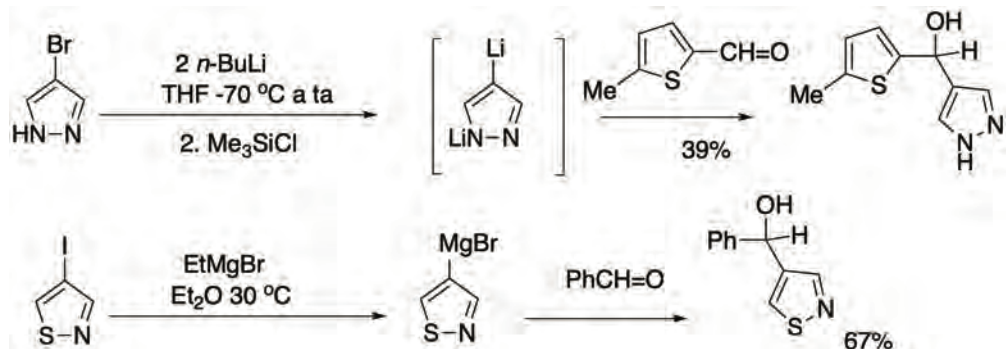
## 4.6.3 Intercambio metal-halógeno

El intercambio metal-halógeno sucede a bajas temperaturas con derivados litiados y el organolitiado obtenido puede reaccionar con electrófilos tales como aldehídos, cetonas y halogenuros de alquilo para dar los correspondientes compuestos de adición o sustitución (esquema 4.18).<sup>147</sup>



Esquema 4.18. Intercambio metal-halógeno en 1,3-azoles.

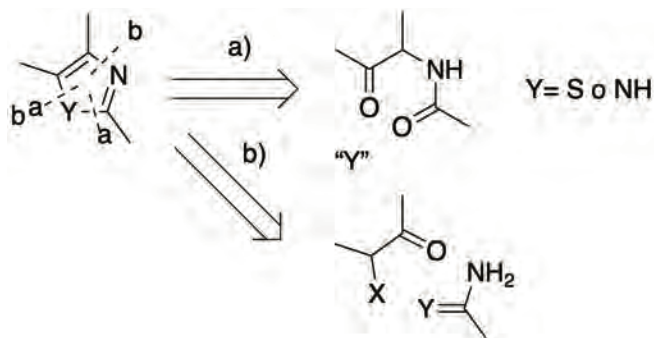
Para el caso de los 1,2-azoles, el intercambio se lleva a cabo en las mismas condiciones que los 1,3-azoles (esquema 4.19).<sup>183</sup>



Esquema 4.19. Intercambio metal-halógeno en 1,2-azoles.

## 4.7 Síntesis de 1,3-azoles

En el análisis retrosintético de los 1,3-azoles, se puede observar que las principales desconexiones que nos llevan a identificar las materias primas de partida son: a) la primera desconexión entre heteroátomo en 1 y C-2 y C-5 para identificar a las  $\alpha$ -aminocetonas como materia prima, b) la desconexión entre los heteroátomos y C-5 y el otro heteroátomo y C-4 que dan como resultado las  $\alpha$ -halocetonas y un compuesto que contenga el arreglo de los dos heteroátomos, tales como urea, tiourea, tioácidos, imino-éter, guanidina, entre otros (esquema 4.20).<sup>184</sup>

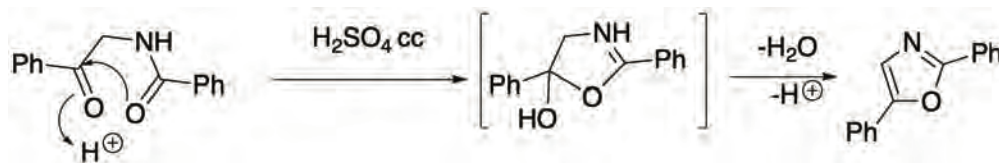


Esquema 4.20. Análisis retrosintético de 1,3-azoles.

### 4.7.1 Síntesis de 1,3-azoles a partir de compuestos

#### 1,4-dicarbonílicos

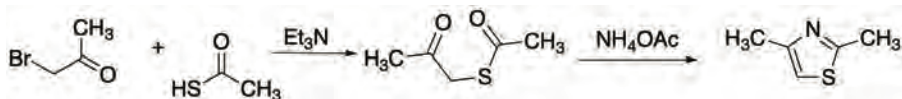
Para la síntesis de oxazoles, se requieren las amidas de las  $\alpha$ -aminocetonas y una fuente de amoníaco seguido de una deshidratación (esquema 4.21).<sup>185</sup>



Esquema 4.21. Síntesis de 1,3-azoles a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos.

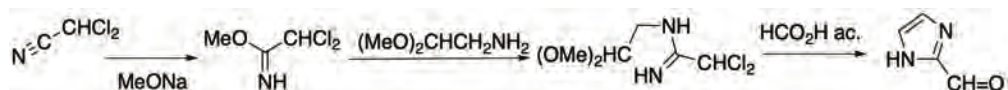
### 4.7.2 Síntesis de tiazoles e imidazoles a partir de $\alpha$ -halocetonas

A partir de  $\alpha$ -halocetonas con tioácidos se pueden producir tiazoles (esquema 4.22).<sup>186</sup>



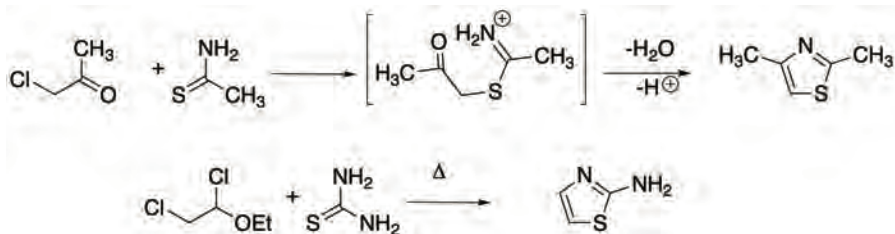
**Esquema 4.22.** Síntesis de tiazoles e imidazoles a partir de  $\alpha$ -haloacetonas.

A partir de dicloroacetoniitrilo con un imino-éter se produce una amidina y ésta forma el ciclo al reaccionar con ácido fórmico (esquema 4.23).<sup>187</sup>



**Esquema 4.23.** Síntesis de imidazoles a partir dicloroacetoniitrilo.

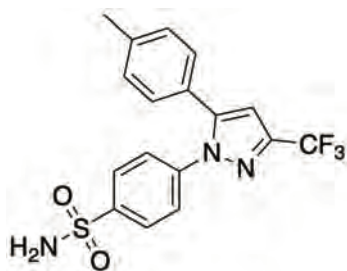
En la síntesis de 2,4-dimetiltiazol, los heteroátomos provienen de la tioacetamida y las  $\alpha$ -haloacetonas, por otro lado, en el caso de 2-aminotiazol, los heteroátomos provienen de la tiourea y 2-cloroetanal, o equivalentes sintéticos del mismo (esquema 4.24).<sup>164</sup>



**Esquema 4.24.** Síntesis de tiazoles a partir de  $\alpha$ -haloacetonas.

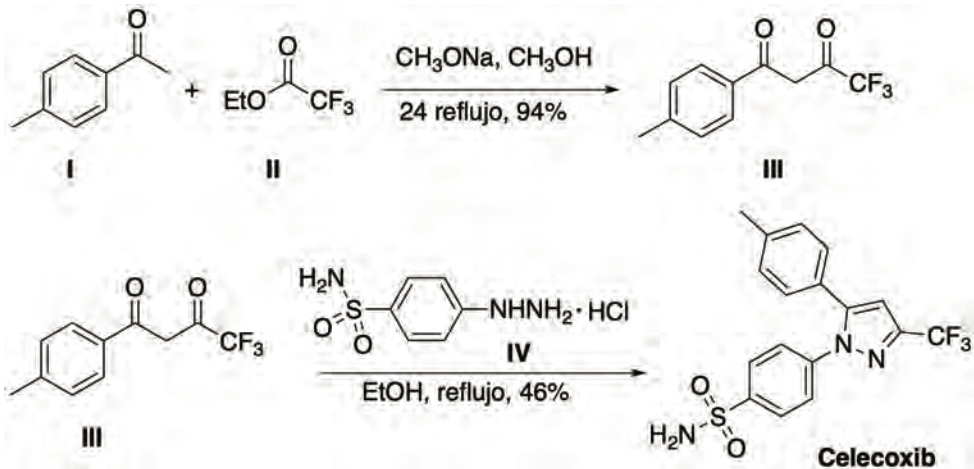
## 4.8 Aplicaciones farmacéuticas

*Celecoxib*<sup>188</sup>



**Figura 4.13.** Estructura de celecoxib.

El celecoxib (figura 4.13) es antiinflamatorio no esterooidal, con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética atribuida a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas



Esquema 4.25. Síntesis de celecoxib.

El celecoxib se prepara por una condensación cruzada de Claisen entre 4-metilacetofenona (I) con trifluoroacetato de etilo (II), utilizando como base  $\text{CH}_3\text{ONa}$  en  $\text{CH}_3\text{OH}$  para dar el compuesto 1,3-dicarbonílico (III), el cual se condensa con el clorhidrato de 4-sulfonamidofenilhidrazina para formar el pirazol sustituido conocido como **celecoxib** (esquema 4.25).

### Metronidazol<sup>189, 190</sup>

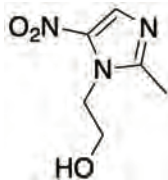
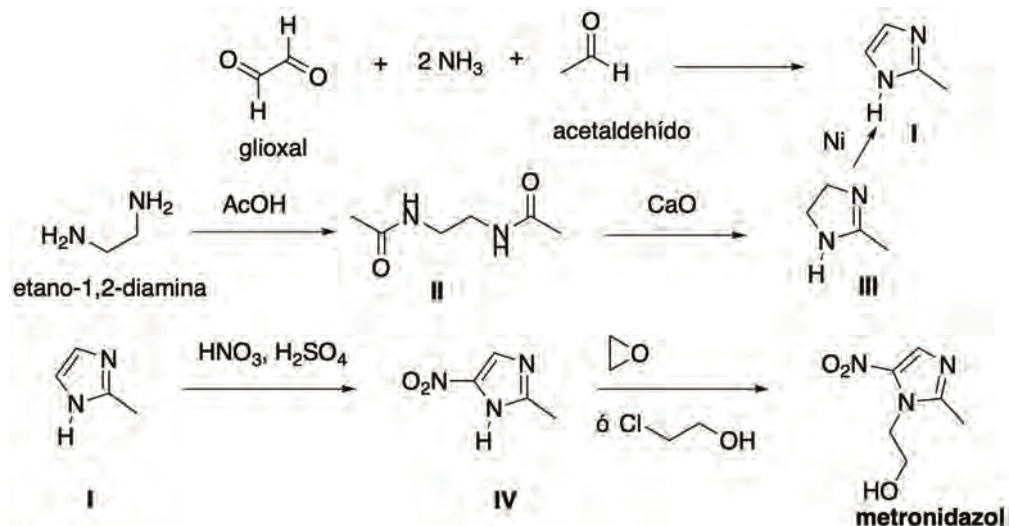


Figura 4.14. Estructura de metronidazol.

El metronidazol (figura 4.14) es un antibiótico efectivo contra bacterias anaerobias, y agente antiprotozoario de amplio espectro.

## Síntesis



Esquema 4.26. Síntesis de metronidazol.

Para la síntesis de metronidazol, se requiere preparar al 2-metilimidazol (I), este compuesto puede ser preparado por rutas alternativas, una es la síntesis de Debus-Radziszewski, por reacción de condensación entre glicoxal, acetaldehído y dos equivalentes de amoníaco como fuente de nitrógeno. Otra ruta alternativa es a partir de etilendiamina por reacción con ácido acético para formar la diacetamida (II), la cual por tratamiento con CaO se cicla al 2-metil-4,5-dihidro-1*H*-imidazol (III), este se deshidrogena por tratamiento con Ni al 2-metilimidazol (I). Ya contando con el compuesto (I), se somete a una nitración con mezcla de sulfonítrica para dar el 2-metil-5-nitroimidazol (IV), y como último paso se realiza una *N*-alquilación con óxido de etileno ó 2-cloro etanol para dar el metronidazol (esquema 4.26).

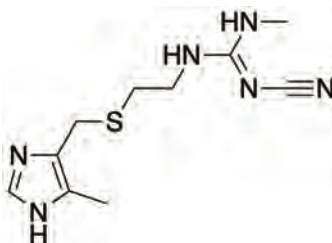
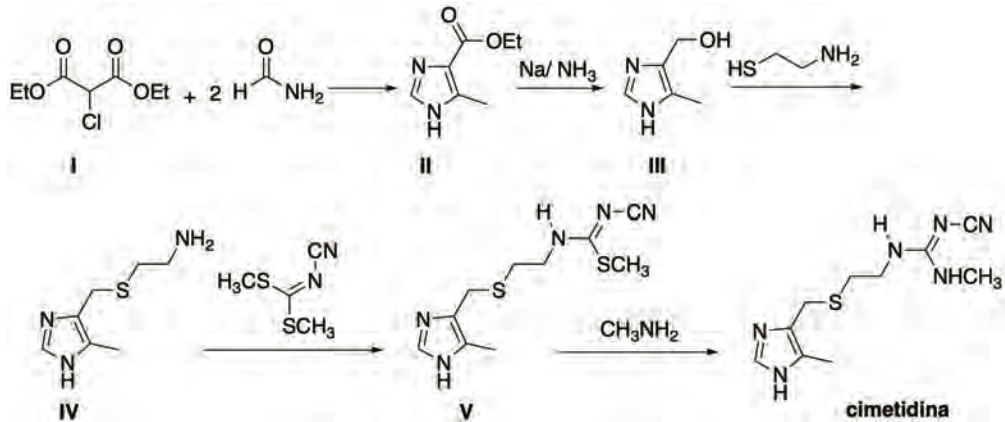
Cimetidina<sup>191</sup>

Figura 4.15. Estructura de cimetidina.

La cimetidina (figura 4.15) inhibe la secreción ácida gástrica basal y nocturna mediante la inhibición competitiva de la acción de la histamina en los receptores  $H_2$  de la histamina de las células parietales.



Esquema 4.27. Síntesis de cimetidina.

La cimetidina se sintetiza por una reacción de condensación del 2-cloroacetoacetato de etilo (I) con dos moles de formamida para dar el 5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (II), seguido de la reducción del grupo carboxilo con sodio en amoníaco líquido al (5-metil-1*H*-imidazol-4-il)metanol (III), el alcohol resultante se hace reaccionar con 2-mercaptoetilamina, por una reacción de sustitución nucleofílica alifática para dar la correspondiente tioetanamina (IV), la cual por una reacción de condensación acilnucleofílica con el cianocarbonylditionato de dimetilo produce la tiourea (V), que se somete a una reacción de condensación acilnucleofílica con metilamina para dar la cimetidina (esquema 4.27).

Losartan<sup>192, 193</sup>

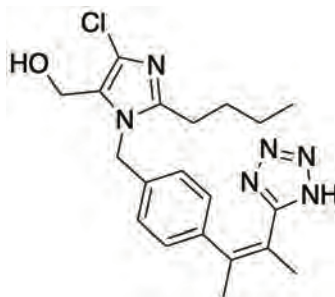
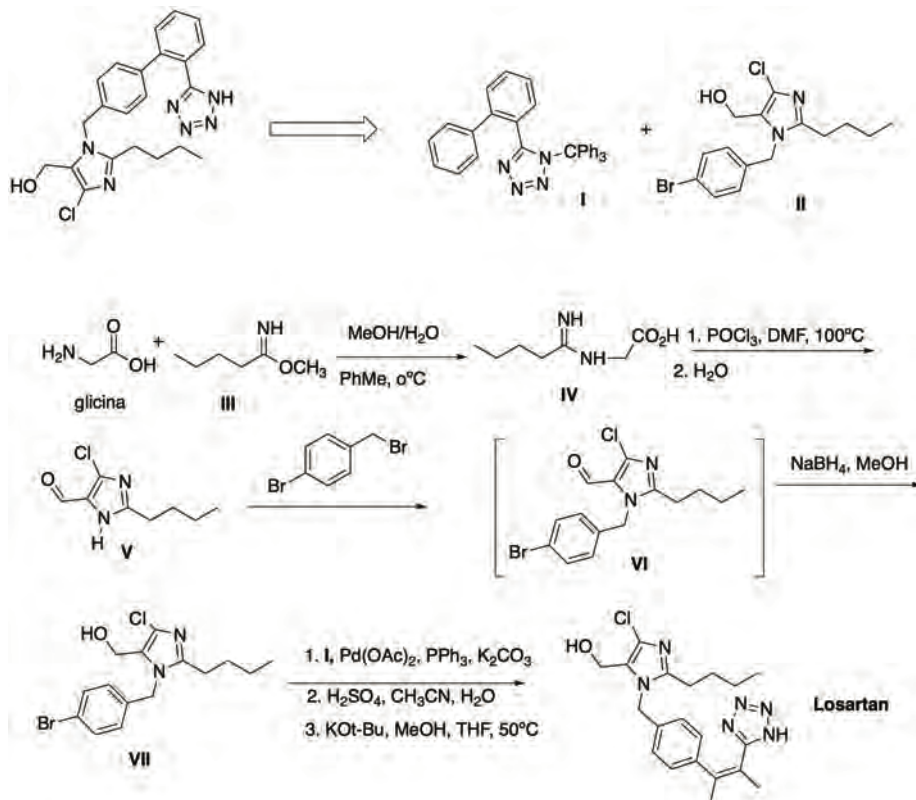


Figura 4.16. Estructura de Losartán.



Losartán (figura 4.16) es un antagonista del receptor de angiotensina II (a veces llamado bloqueador ARB), se usa en el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión) en los adultos y los niños que tienen por lo menos 6 años de edad.



Esquema 4.28. Síntesis de Losartán.

La síntesis de Losartán se lleva a cabo por una síntesis convergente de los precursores de los segmento (I) y (II). El precursor del segmento (I) es el derivado de feniltetrazol y el precursor del segmento (II) es el derivado del imidazolil-4-metanol.

En este capítulo nos concentraremos en la síntesis del compuesto (II), que contiene el núcleo de imidazol. El compuesto (II) se obtiene por reacción de la glicina con el pentaimidato de metilo (III) para dar la (1-aminopentil)glicina (IV), la cual se sometió a una reacción de Vilsmeier-Haak con  $\text{POCl}_3$  en DMF, seguido de hidrólisis para formar el imidazol-4-carbaldehído (V), el siguiente paso es la *N*-alquilación con bromuro de 4-bromobencilo para dar el correspondiente imidazol-carbaldehído alquilado (VI), el cual fue reducido sin aislar con  $\text{NaBH}_4$  en MeOH al alcohol (VII). Finalmente B se somete a una reacción de acoplamiento de Suzuki con el ácido Borónico (I), seguido de desprotección del grupo triphenilmetilo con ácido sulfúrico diluido y posterior tratamiento básico al Losartan (esquema 4.28).

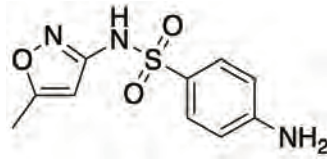
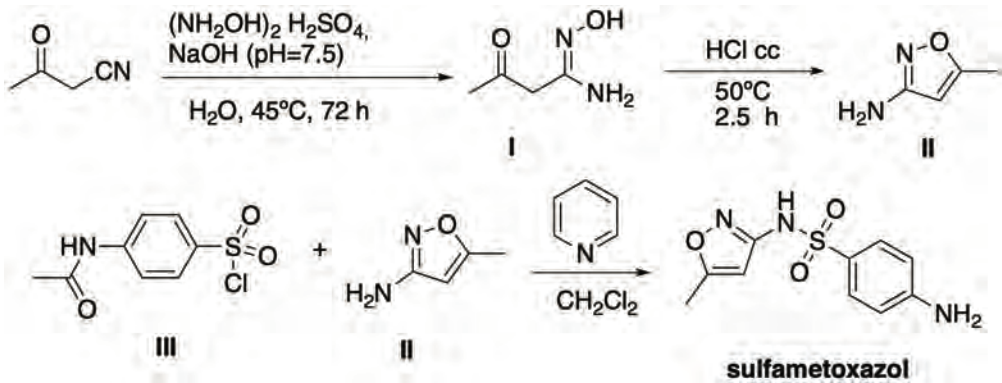
Sulfametoxazol<sup>194</sup>

Figura 4.17. Estructura de sulfametoxazol.

El sulfametoxazol (figura 4.17) es un antibiótico bacterostático del grupo de las sulfonamidas, que interfiere en la síntesis del ácido fólico en bacterias susceptibles, este fármaco trabaja en forma sinérgica con el trimetoprim.

### Síntesis



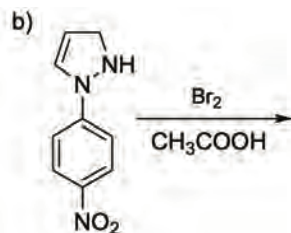
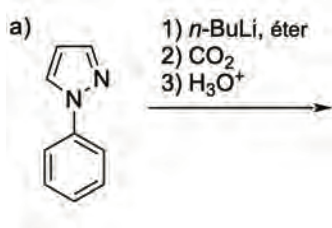
Esquema 4.29. Síntesis de sulfametoxazol.

La síntesis del sulfametoxazol se hace por el método clásico de síntesis de sulfonamidas, por reacción del cloruro del ácido 4-acetamidobencensulfónico (III) con la correspondiente amina en presencia de una base, como piridina.

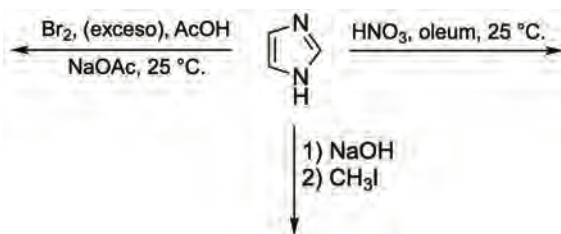
Para el caso del sulfametoxazol, la amina que se requiere es la 5-metilisoxazol-3-amina (II), la cual se prepara a partir de 3-oxo butanonitrilo por reacción con el sulfato de hidroxilamina en medio básico, en condiciones termodinámicas, para formar la oxima (I), la cual se cicla en medio ácido al correspondiente isoxazol (II) (esquema 4.29).

## Ejercicios

1. Dibuje un producto para la siguientes reacciones.



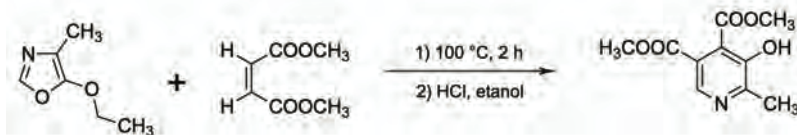
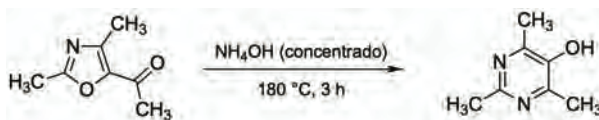
2. Dibuje el producto para la siguientes reacciones de imidazol.



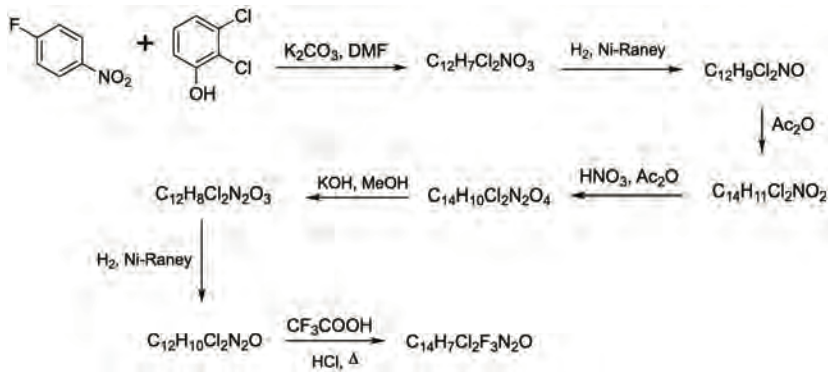
3. Dibuje el producto para la siguientes reacciones.



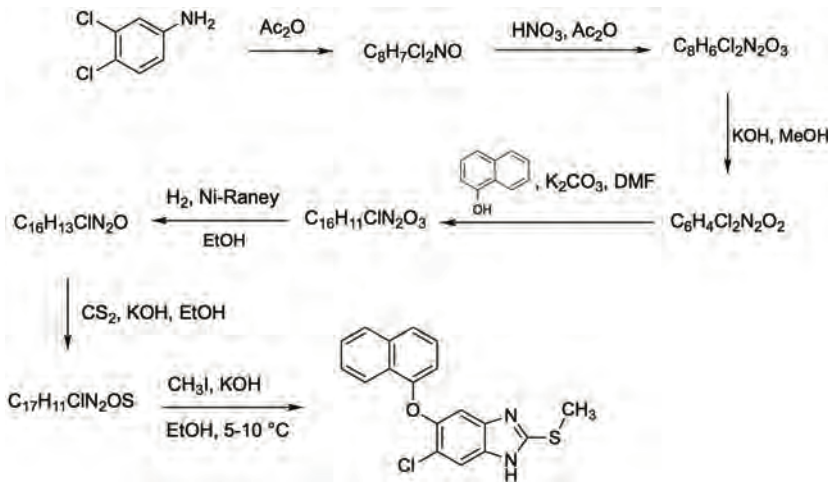
4. Sugiera un mecanismo de reacción razonable para las siguientes transformaciones.



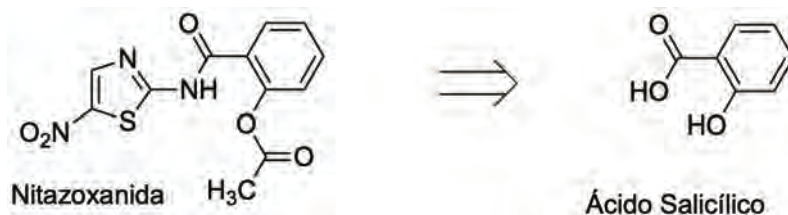
5. Complete la siguiente ruta sintética con los intermediarios o materias primas faltantes.



6. El compuesto alfa es un derivado del bencimidazol que se encuentra en investigación para el tratamiento de fasciolosis en el sector veterinario. Complete la ruta sintética con los intermediarios faltantes para la síntesis de este fasciolida.



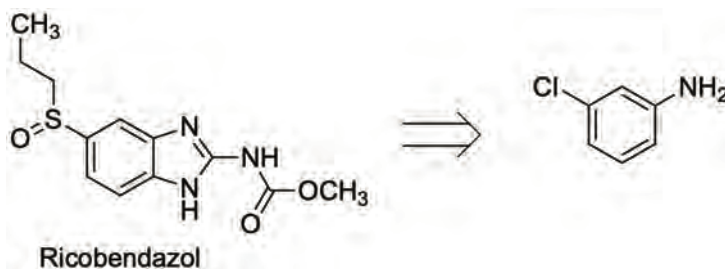
7. La nitazoxanida es un compuesto antiparasitario de amplio espectro. Proponga una síntesis de nitazoxanida partiendo del ácido salicílico y cualquier otro compuesto orgánico de la lista proporcionada. Se recomienda formar el enlace de tipo amida hasta el último paso.



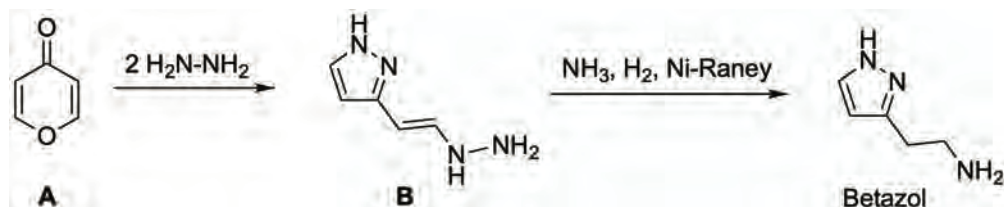
Lista de reactivos:

- Ácido salicílico.
- Tiourea.
- 2-cloroacetaldehído.
- Ácido Nítrico.
- Ácido Sulfúrico.
- Anhídrido Acético ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ).
- Cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ).
- Hidróxido de potasio.
- Nitrometano.
- Hidruro de sodio.
- *N,N*-Dimetilformamida ( $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ ).
- *N,N*-Dimetilformamida dimetilacetal.
- Bromo ( $\text{Br}_2$ ).
- *N,N*-Diisopropiletilamina.

8. El albendazol es un compuesto antiparasitario que se utiliza en medicina humana. Esta molécula se considera un profármaco ya que el compuesto activo es el sulfóxido de albendazol (ricobendazol). Proponga una síntesis para el albendazol y ricobendazol a partir de la 3-cloroanilina.

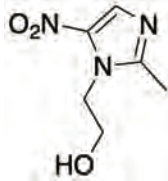


9. El betazol es un análogo de la histamina que induce la secreción gástrica. Se sintetiza a partir de la pironona A por una síntesis de dos pasos. Proponga un mecanismo de reacción para la formación del intermediario B.

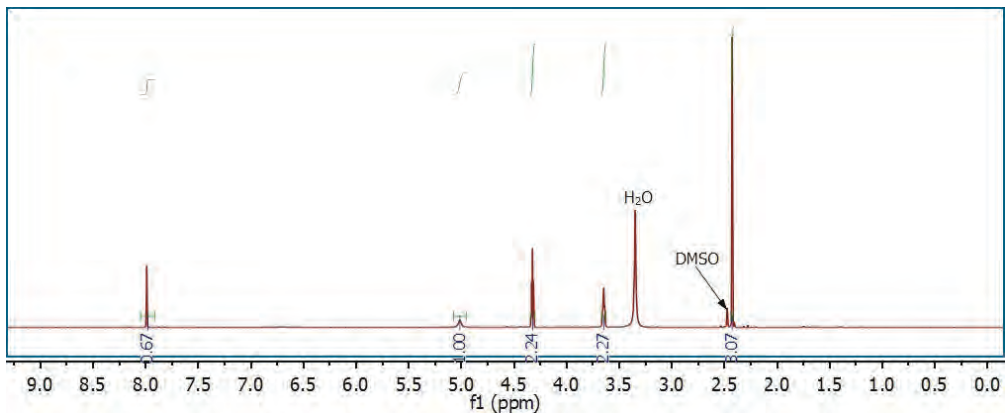


10. El producto de la siguiente secuencia sintética con fórmula  $C_6H_9N_3O_3$  (figura 4.14), es un fármaco que se emplea para el tratamiento de enfermedades parasitarias producidas por protozoarios.

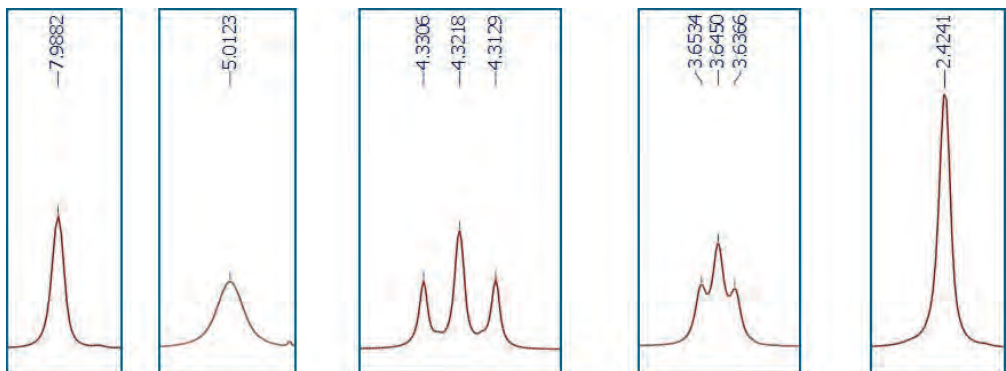
- Complete los recuadros con las estructuras de los intermediarios y el producto.
- Justifique la estructura del producto final empleando las señales del espectro de RMN  $^1H$ , asignando cada señal a los protones presentes en la molécula.



- Espectro  $^1H$  RMN del producto final  $C_6H_9N_3O_3$ .

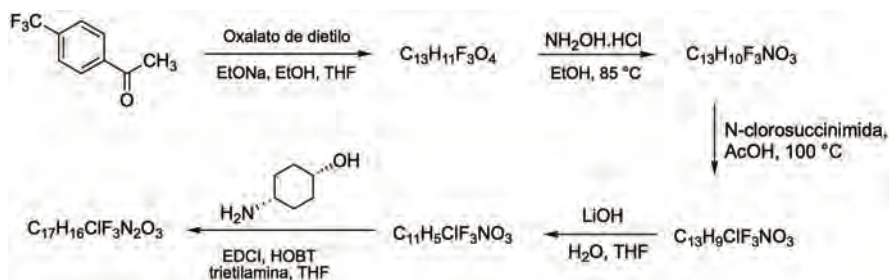


- Señales amplificadas del espectro anterior.

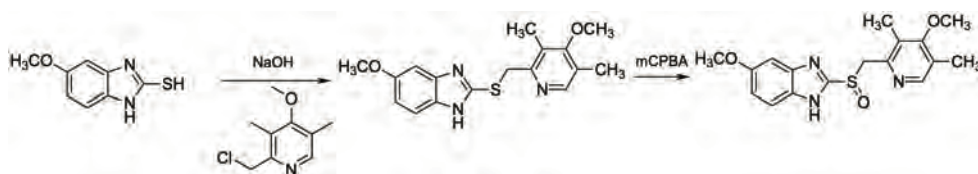




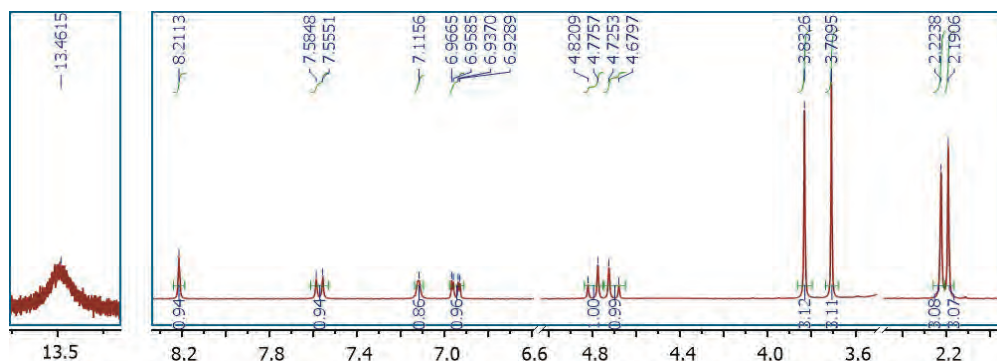
11. El producto de la siguiente secuencia de reacciones es un inhibidor del receptor TRPV1 (canal iónico que esta asociado con nocicepción). Dibuje las estructuras faltantes de intermediarios y producto.



12. El omeprazol es un fármaco usado en el tratamiento de dispepsia, úlcera péptica y enfermedades por reflujo gastroesofágico. Este compuesto se puede sintetizar mediante una sustitución nucleofílica empleando 5-metoxi-2-mercapto-1*H*-bencimidazol y 2-(clorometil)-4-metoxi-3,5-dimetilpiridina, seguido de oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzoico (MCPBA):

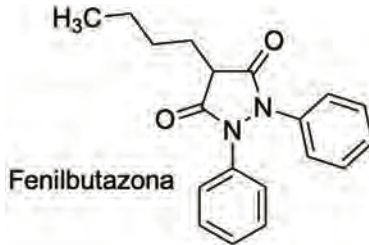


- Proponga una síntesis para el 5-metoxi-2-mercapto-1*H*-bencimidazol a partir de 4-nitrofenol.
- ¿Existe un centro quiral en la molécula de omeprazol?
- Asigne los protones de la estructura del omeprazol al espectro de RMN <sup>1</sup>H mostrado.
- Señale la multiplicidad de cada señal y calcule las constantes de acoplamiento (espectro adquirido a 300 MHz).

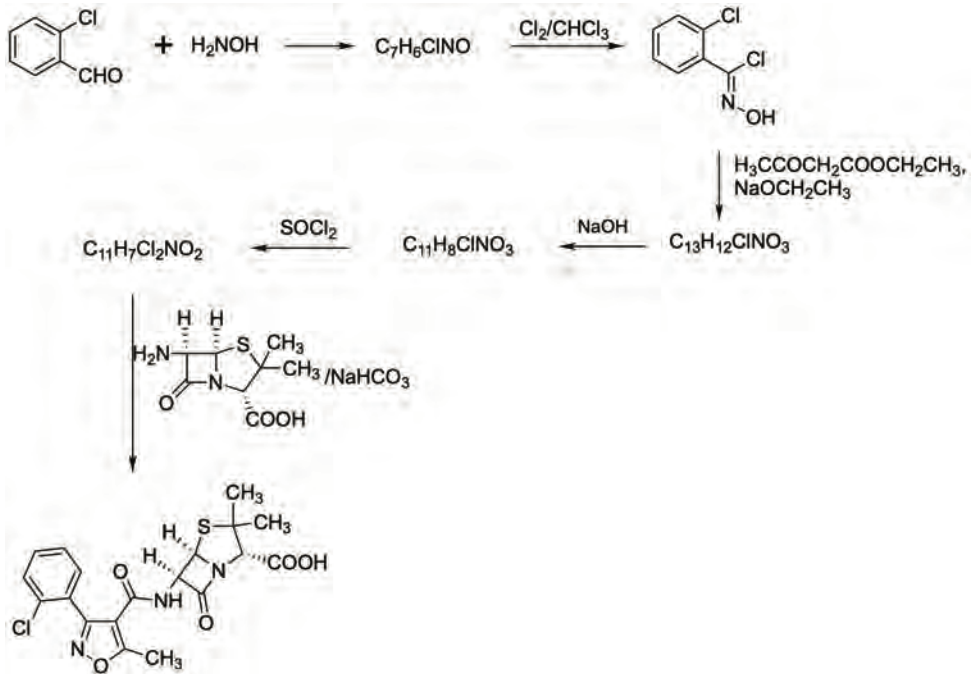




13. La fenilbutazona es un compuesto con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, empleado principalmente en medicina veterinaria. Proponga una síntesis para la fenilbutazona a partir de malonato de dietilo y cualquier otro compuesto orgánico necesario.



14. Complete el diagrama con la estructura de los intermediarios faltantes en la síntesis de cloxacilina.





## Pirimidinas y purinas



Figura 5.1. Diazinas.

Las diazinas muestran mucha similitud en su reactividad con la piridina. La presencia de dos nitrógenos, ambos como iminas, resulta en una disminución de la densidad electrónica en los carbonos, lo que incrementa la facilidad de sufrir reacciones de adición nucleofílica, éstas son más fácilmente logradas por nucleófilos que en las piridinas y son muy resistentes a la sustitución electrofílica aromática. Las adiciones electrofílicas tienen lugar sólo en el nitrógeno; las diazinas son menos básicas que las piridinas, debido a que los electrones de los átomos de nitrógeno están menos disponibles por el efecto inductivo del otro nitrógeno.

En este libro, nos limitaremos al estudio de las pirimidinas porque es muy importante su presencia en las moléculas biológicas. Las más importantes son el uracilo, timina y la citosina que se encuentran en los ácidos nucleicos. Por otro lado, la uridina, timidina y citidina son nucleósidos requeridos en la replicación de ADN (figura 5.2).

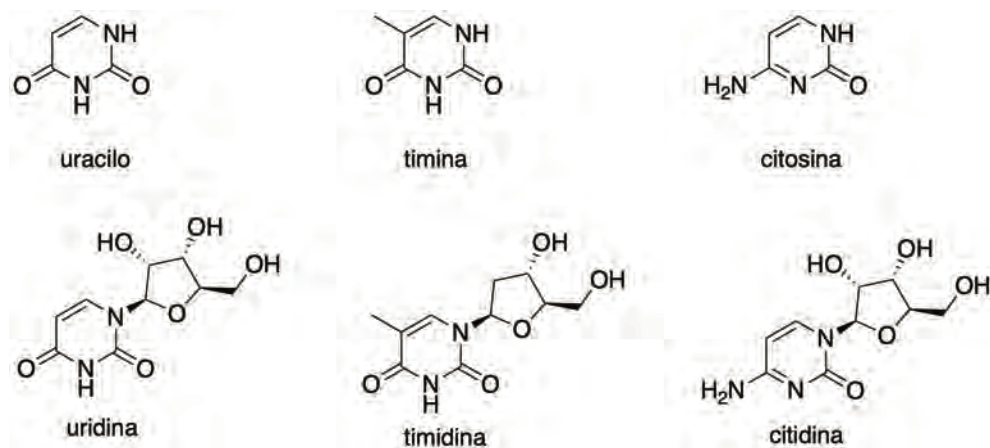


Figura 5.2. Pirimidinas de importancia biológica.

Algunos nucleósidos de este tipo han sido desarrollados como antivirales. Por ejemplo: Idoxuridina (herpes), Zidovudina (AZT) anti-VIH, 3-TC Lamivudina (Hepatitis B) y anti-VIH, d4T Stavudina también para infecciones por VIH (figura 5.3).

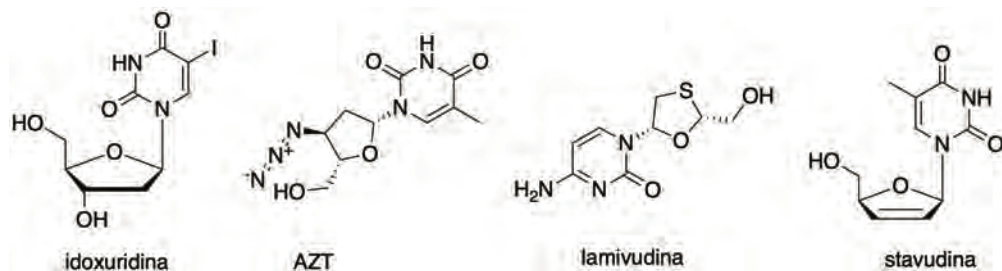


Figura 5.3. Antivirales nucleosídicos con anillos de pirimidina.

Entre los fármacos que contienen un anillo de pirimidina en su estructura están la pirimetamina que es un antiparasitario utilizado en el tratamiento del paludismo, el trimetoprim que es un bactericida y el 5-fluorouracilo utilizado para el tratamiento del cáncer ya desde hace más de cuarenta años.<sup>195</sup>



Figura 5.4. Fármacos con anillo de pirimidina.

La pirimidina fusionada a otros anillos se encuentra en una gran variedad de fármacos. Por ejemplo, las purinas contienen el anillo de pirimidina formando parte de un sistema fusionado más complejo. Estas purinas y sus tautómeros se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, dos de los cuatro desoxirribonucleótidos y dos de los cuatro ribonucleótidos que forman parte de los bloques de ADN y ARN son purinas como la adenina y la guanina. La cafeína es otra purina que actúa como estimulante del sistema nervioso central (figura 5.5).

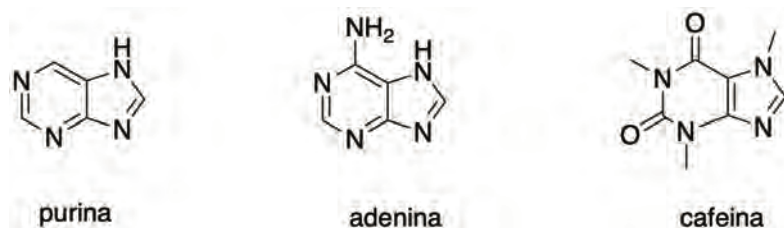
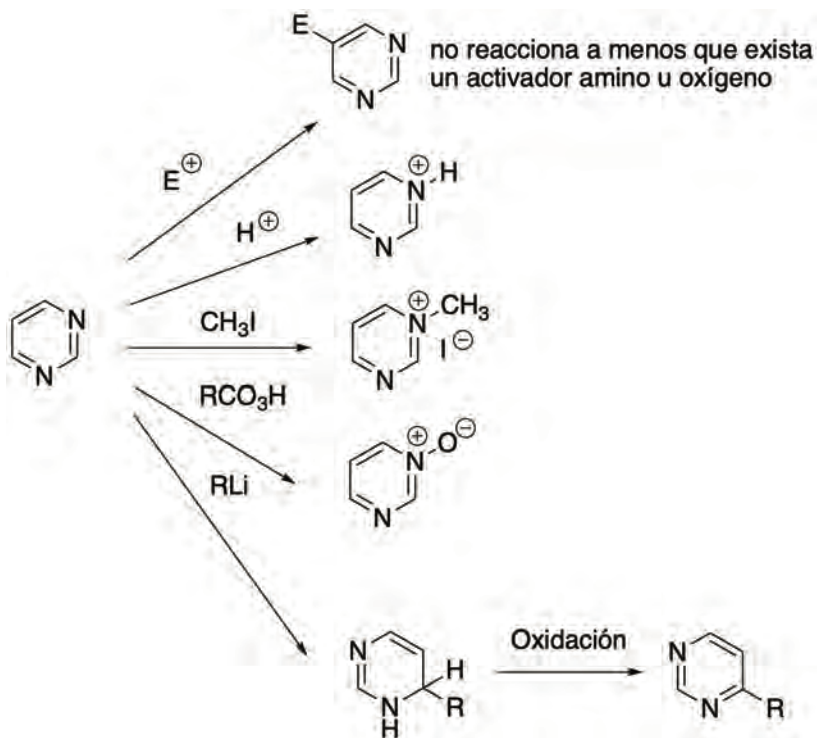


Figura 5.5. Purina y algunos derivados de importancia biológica.

## 5.1 Reactividad de las pirimidinas

La reactividad de las pirimidinas es muy parecida a la piridina. La presencia de los dos nitrógenos disminuye la densidad electrónica en el anillo, por lo tanto, son resistentes a la sustitución electrofílica aromática a menos que esté activada por oxígeno o grupos amino. Las adiciones electrofílicas se llevan a cabo en el nitrógeno para dar sales de pirimidinio, las cuales son fácilmente atacadas por nucleófilos para formar dihidropirimidinas, que a su vez, requieren ser oxidadas para recuperar la aromaticidad. La oxidación con perácidos forma *N*-óxidos (esquema 5.1).

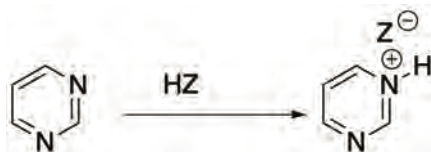


Esquema 5.1. Reacciones generales de pirimidina.

## 5.2 Reacciones con electrófilos

### 5.2.1 Protonación

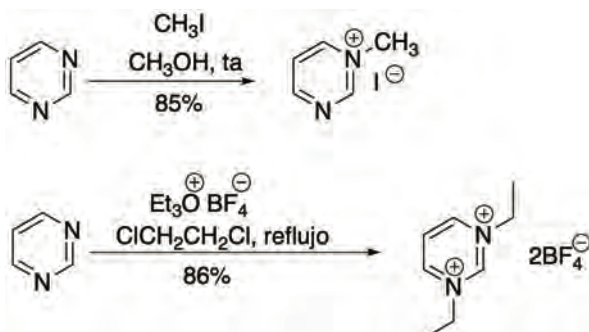
La pirimidina con pKa de 1.3 es considerada una base débil. Ésta puede ser protonada en presencia de ácidos (esquema 5.2).



Esquema 5.2. Protonación de pirimidinas.

### 5.2.2 Reacción con agentes alquilantes

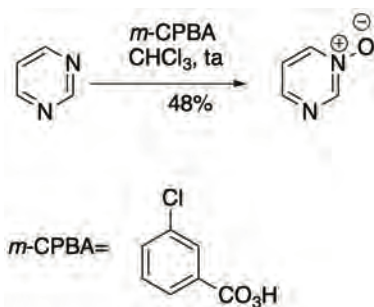
Las pirimidinas reaccionan con halogenuros de alquilo ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) para dar sales cuaternarias de pirimidinio. La dialquilación no puede ser llevada a cabo con halogenuros de alquilo ya que se requieren agentes alquilantes más reactivos como el tetrafluoroborato de trietiloxonio (esquema 5.3).<sup>196</sup>



Esquema 5.3. Alquilación de pirimidinas.

### 5.3 Oxidación

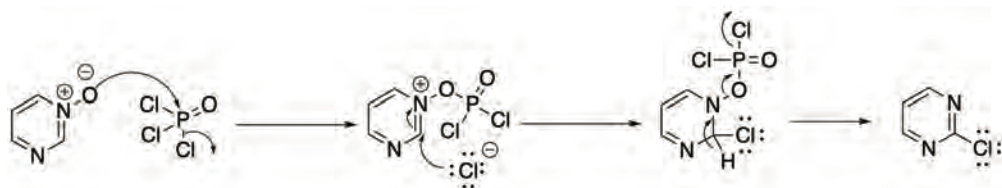
La pirimidina reacciona con perácidos para dar *N*-óxidos (esquema 5.4). La reacción se debe de llevar a cabo en condiciones suaves debido a la facilidad de los *N*-óxidos de descomponerse en condiciones ácidas.<sup>166</sup>



Esquema 5.4. Oxidación de pirimidinas.

El oxígeno del *N*-óxido puede ser eliminado con oxiclورو de fósforo con la concomitante halogenación en el carbono  $\alpha$  al *N*-óxido (esquema 5.5).<sup>197</sup>



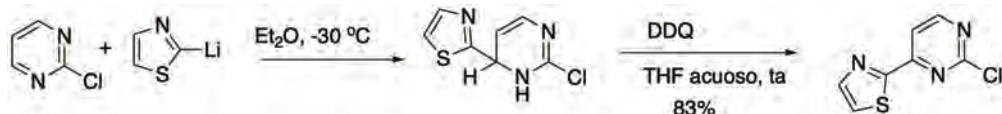


Esquema 5.5. Halogenación de *N*-óxidos de la pirimidina.

## 5.4 Sustitución nucleofílica aromática

### 5.4.1 Alquilación o arilación

Las pirimidinas fácilmente adicionan alquillitidos, arillitidos o reactivos de Grignard para dar dihidroaductos que pueden ser aromatzados por oxidación con reactivos tales como permanganato de potasio o 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ). Con organolitios las pirimidinas reaccionan en la posición 4 (esquema 5.6).<sup>198</sup>



Esquema 5.6. Alquilación o arilación de pirimidinas.

## 5.5 Aminación

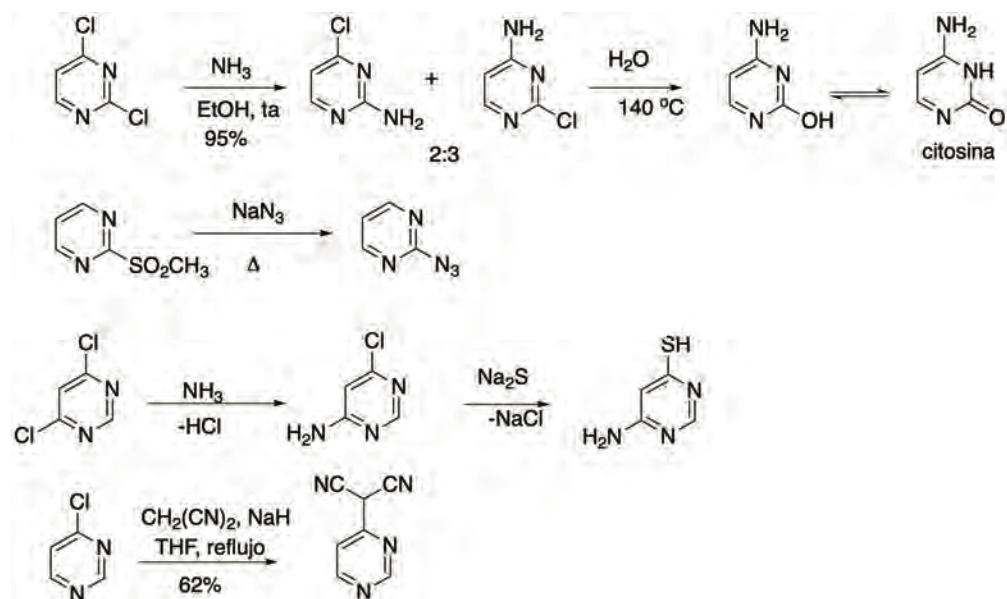
### 5.5.1 Reacción de Chichibabin

La reacción de Chichibabin para el caso de las diazinas no es tan común como en las piridinas debido a la dificultad de recuperar la aromaticidad.

## 5.6 Sustitución nucleofílica con desplazamiento de buenos grupos salientes

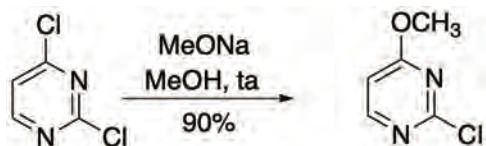
Todas las halodiazinas además de las 5-halopirimidinas, reaccionan rápidamente con agentes nucleofílicos suaves tales como aminas, tiolatos y aniones malonato, sustituyendo a los halógenos (esquema 5.7), incluso, con las 5-bromopirimidinas se

puede llevar a cabo la reacción utilizando irradiación con microondas como fuente de calentamiento. En todos los casos, estos compuestos son más reactivos que las 2-halopirimidinas. El cloro es el más común de los grupos salientes, pero las sulfonas y aún los metóxidos pueden ser desplazados en sistemas altamente reactivos.<sup>166</sup>



**Esquema 5.7.** Reacciones de sustitución nucleofílica sobre la pirimidina.

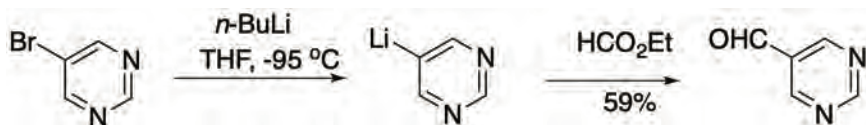
La selectividad en el desplazamiento del halógeno en las 2,4-dihalopirimidinas es altamente selectiva en la posición 4, cuando se hacen reaccionar con MeONa en MeOH, esto se debe a la repulsión de los pares de electrones de los dos nitrógenos con el nucleófilo entrante (esquema 5.8).



**Esquema 5.8.** Sustitución nucleofílica con desplazamiento de halógeno.

### 5.6.1 Intercambio halógeno-metal

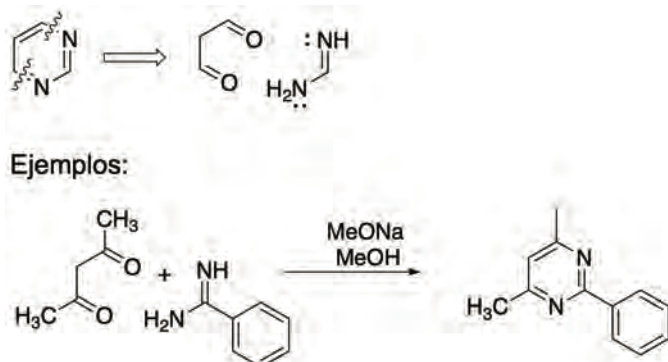
Las litiopirimidinas se obtienen vía intercambio halógeno-metal a muy baja temperatura, para evitar la adición nucleofílica al anillo (esquema 5.9).<sup>199</sup>



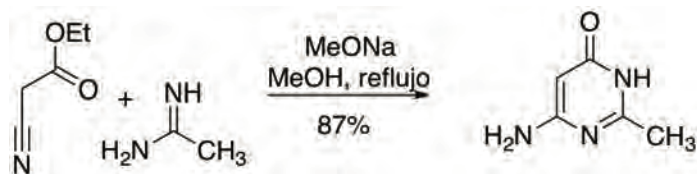
**Esquema 5.9.** Reacción de intercambio metal-halógeno en pirimidinas.

## 5.7 Síntesis de pirimidinas

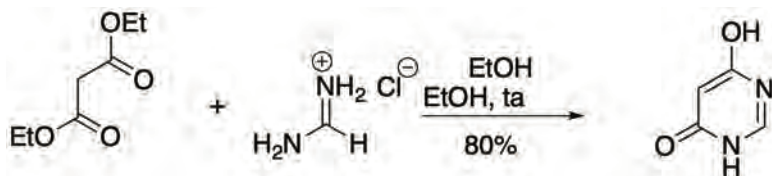
Del análisis retrosintético de las pirimidinas observamos que si llevamos a cabo una desconexión entre los enlaces N-C-6 y N-C-4, los precursores serán un compuesto 1,3-dicarbonílico y un componente con un fragmento N-C-N, cuyos equivalentes sintéticos pueden ser urea, amidina o guanidina (esquema 5.10). Dependiendo de cuál de ellos se seleccione será el sustituyente en la posición 2. Como equivalentes sintéticos de los compuestos 1,3-dicarbonílicos tenemos el ácido formilacético, 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 2-cianoacetato de alquilo, malonato de dietilo, etc. por mencionar algunos.<sup>200, 201</sup>



**Esquema 5.10.** Análisis retrosintético para la construcción de pirimidinas, ejemplos (Esquema 5.11 y 5.12).<sup>202</sup>

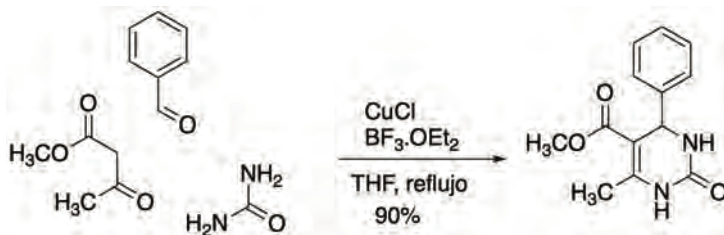


**Esquema 5.11.** Síntesis de pirimidinas.



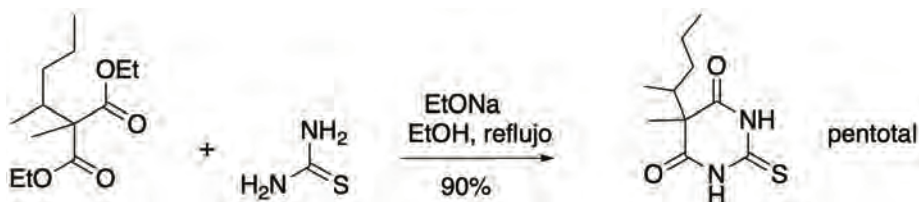
**Esquema 5.12.** Otros ejemplos de síntesis de pirimidinas.

Una de las síntesis más conocidas para las piridinas es por generación del compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado, que reacciona después con la urea. Esta es la síntesis de multicomponentes de Biginelli (esquema 5.13), es una síntesis muy antigua y es análoga a la síntesis de piridinas de Hantzsch. Existe una gran variedad condiciones para esta reacción, las más usuales son utilizando un ácido de Lewis como catalizador, el producto obtenido de esta reacción es una dihidropirimidin-2(H)-ona que posteriormente tiene que ser deshidrogenada para dar la pirimidin-2(H)-ona correspondiente. Si la guanidina es utilizada en lugar de urea, se obtienen 2-amino-1,4 dihidropirimidinas.<sup>203, 204</sup>



**Esquema 5.13.** Reacción de Biginelli.

El pentotal se obtiene en un 90% de rendimiento por reacción de condensación del 2-etil-2-(pent-2-il)malonato de dietilo con tiourea en presencia de etóxido de sodio (esquema 5.14).<sup>205</sup>



**Esquema 5.14.** Síntesis de pentotal.

## 5.8 Purinas<sup>206</sup>

Las purinas son moléculas de gran interés junto con las pirimidinas por ser constituyentes del ADN o el ARN. La mayoría de las purinas que se encuentran en la natu-

raleza presentan estructuras como la de la adenina, guanina e hipoxantina (figura 5.6).

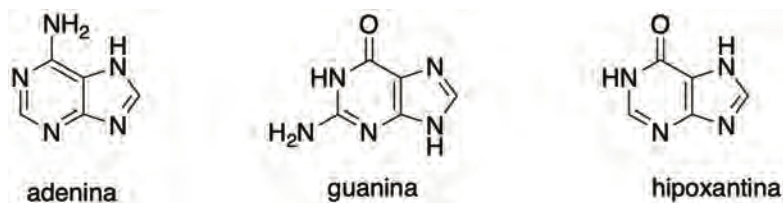


Figura 5.6. Bases púricas.

Además, como nucleótidos y nucleósidos actúan como hormonas y neurotransmisores y se encuentran presentes en algunas coenzimas. Algunos ejemplos son: adenosina, guanosina, inosina y el ATP (figura 5.7).

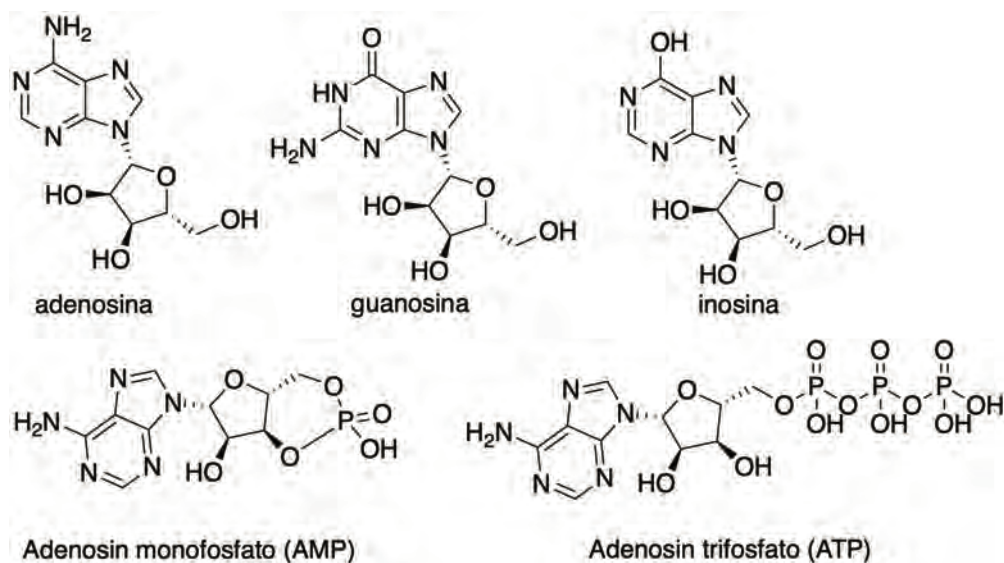


Figura 5.7. Estructuras representativas de nucleósidos.

El núcleo de xantina se encuentra en la cafeína y el ácido úrico (figura 5.8).

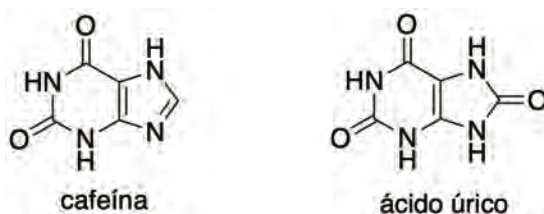


Figura 5.8. Xantinas representativas.

En la Química Farmacéutica, las purinas han adquirido una gran relevancia ya que forman parte de moléculas con actividad antitumoral y antiviral. Particularmente en los fármacos para el tratamiento del SIDA.

Como ejemplos de purinas con actividad biológica tenemos la 6-mercaptapurina que es un antineoplásico; el aciclovir que es antiviral para el tratamiento del herpes, la dideoxiinosina (DDI) utilizada en el tratamiento del SIDA (figura 5.9).<sup>207</sup>

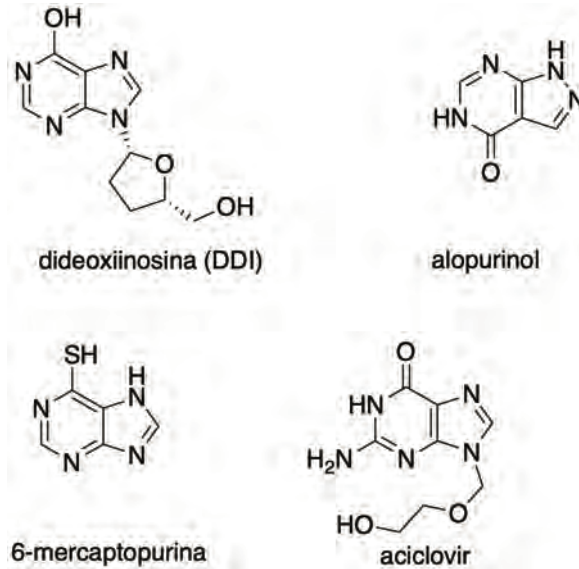
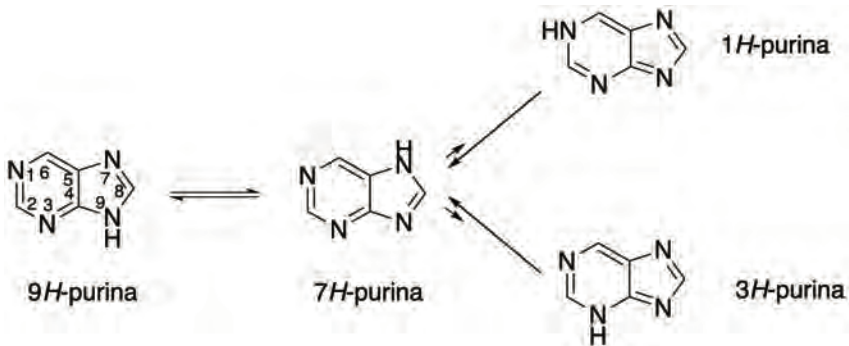


Figura 5.9. Fármacos derivados de purina.

La numeración del núcleo de purina ya está establecida y presenta cuatro posibles formas tautoméricas (esquema 5.15).



Esquema 5.15. Tautómeros de purina.

En estado cristalino, la purina existe como el tautómero *7H*. Sin embargo, en solución los tautómeros *7H* y *9H* están presentes en aproximadamente las mismas proporciones, mientras que los tautómeros *1H* y *3H* no son significativos.

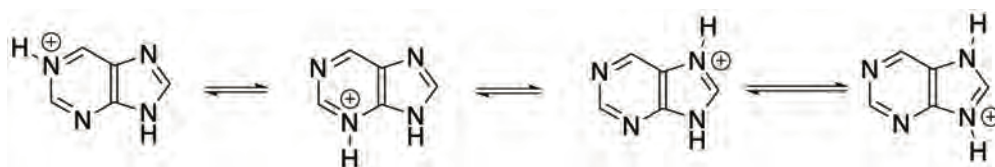
## 5.9 Reactividad de las purinas

Su comportamiento químico está muy relacionado con la química de los anillos de pirimidina e imidazol, que fusionados, forman el núcleo de las purinas. Las purinas pueden sufrir ataque por nucleófilos y electrófilos en el anillo de imidazol y reacciones de sustitución nucleofílica en el carbono del anillo de pirimidina.

## 5.10 Reacciones con electrófilos

### 5.10.1 Protonación en nitrógeno

La purina es una base débil ( $pK_a = 2.5$ ). La forma protonada predominante se ubica en el nitrógeno de la posición 1 (esquema 5.16). En una solución fuertemente ácida, se forma un dicatión por la protonación en N-1 y en el anillo de cinco miembros.<sup>208</sup>



Esquema 5.16. Tautómeros de purinas protonadas.

La presencia de oxígeno en las purinas no afecta mucho la basicidad (adenina  $pK_a = 2.0$ ). La presencia de grupos amino si incrementa la basicidad (adenina  $pK_a = 4.2$  y guanina  $pK_a = 3.3$ ).

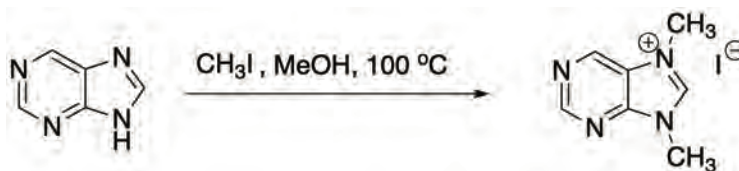
Las purinas se descomponen lentamente en medio ácido acuoso. Por ejemplo, la purin-2-ona en  $H_2SO_4$  1N a  $100^\circ C$  se descompone a la 5,6-diaminopirimidina. La estabilidad de las oxipurinas es muy variada ya que la xantina es estable en esas condiciones.

### 5.10.2 Alquilación en el nitrógeno

La alquilación de las purinas es compleja por la presencia de los cuatro nitrógenos. Si la alquilación se lleva a cabo en condiciones neutras, haciendo reaccionar a la purina con yodometano se obtiene el producto de dialquilación en el anillo de cinco

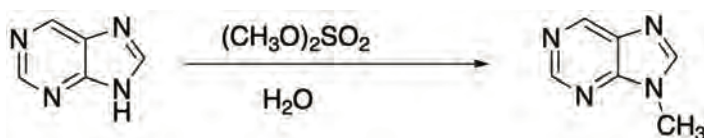


sobre N-7 y N-9 (esquema 5.17). Las purinas pueden alquilarse también vía el anión y obtenerse productos alquilados en N-7 o N-9.<sup>177</sup>



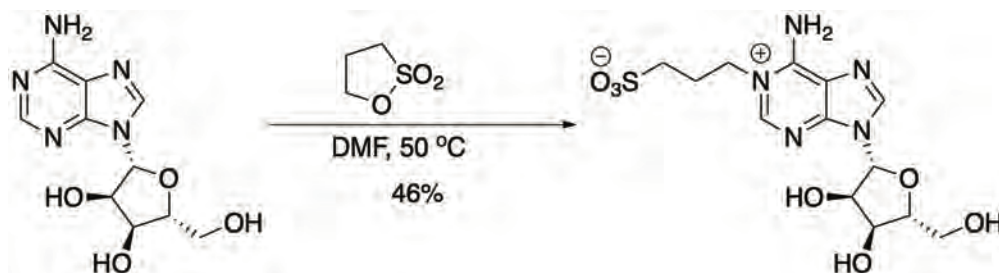
**Esquema 5.17.** Metilación de purina con yodometano.

Con sulfato de dimetilo, la alquilación sucede en N-9 (esquema 5.18).<sup>209</sup>



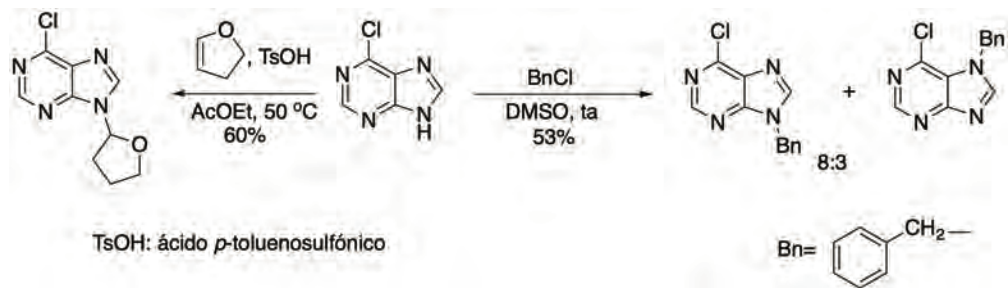
**Esquema 5.18.** Metilación de purina con sulfato de dimetilo.

En el caso de los derivados de adenosina, la alquilación con propanosulfona se produce en N-1, debido al impedimento estérico (esquema 5.19).



**Esquema 5.19.** Alquilación de purina con propanosulfona.

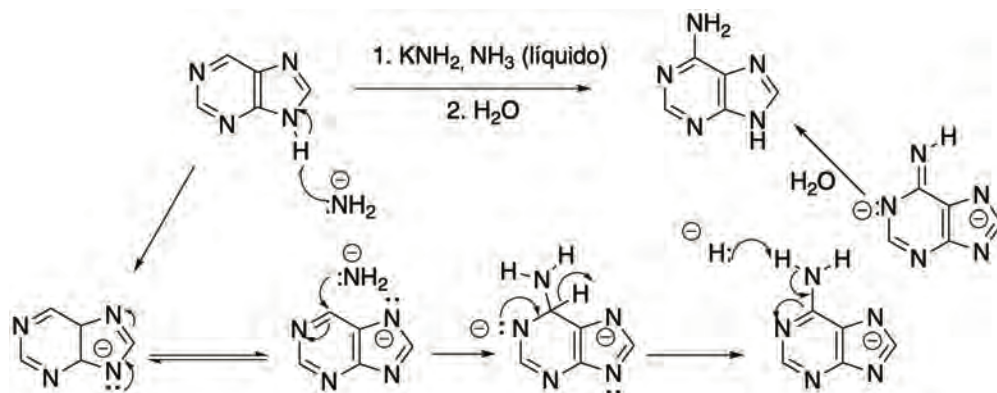
La alquilación de la 6-cloropurina nos muestra la complejidad de estas reacciones, en solución básica la alquilación ocurre en N-7 y la reacción con dihidrofurano en condiciones ácidas produce selectivamente el producto de alquilación en N-9, quizá porque éste es el producto termodinámico (esquema 5.20).<sup>210</sup>



Esquema 5.20. Otros ejemplos de alquilación de purinas.

## 5.11 Reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ )

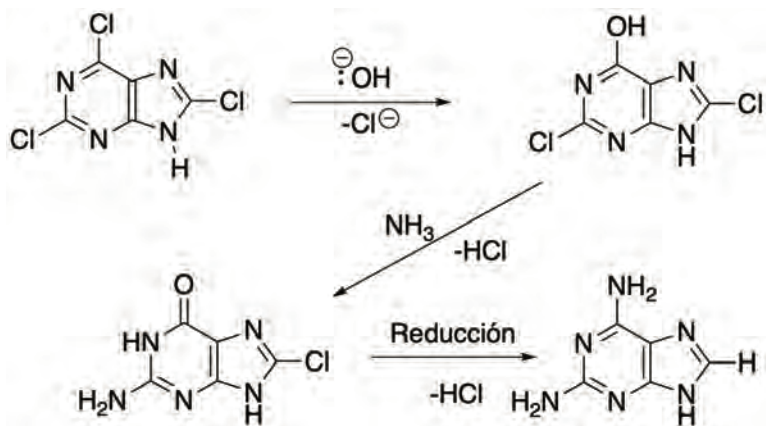
La sustitución nucleofílica aromática se puede llevar a cabo en la purina o en sus derivados halogenados, alcóxidos o derivados alquilsulfanilo. La reacción de Chichibabin de la purina con amiduro de potasio ( $\text{KNH}_2$ ) en amoníaco líquido es un ejemplo típico que produce 6-aminopurina (adenina). La formación del anión 7 o 9 dirige la adición a la posición 6 del anillo de pirimidina (esquema 5.21).<sup>178</sup>



Esquema 5.21. Reacción de Chichibabin.

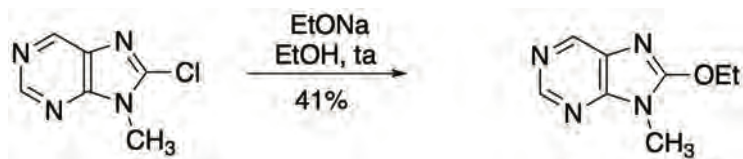
Los halógenos en las 9*H*-purinas pueden ser desplazados por nucleófilos y el orden de reactividad que se observa es C-6 > C-8 > C-2, mientras que en las purinas sustituidas en 9 la reactividad relativa es C-8 > C-6 > C-2. Esto se demuestra cuando la 2,6,8-tricloropurina es convertida en la guanina. Al hacer reaccionar a la 2,6,8-tricloropurina con NaOH se sustituye el cloro de la posición 6 para dar 2,8-dicloro-6-hi-

droxipurina, la cual al reaccionar con amoníaco desplaza el cloro de la posición 2 y finalmente la hidrogenólisis del cloro en la posición 8 produce la guanina.<sup>211</sup>



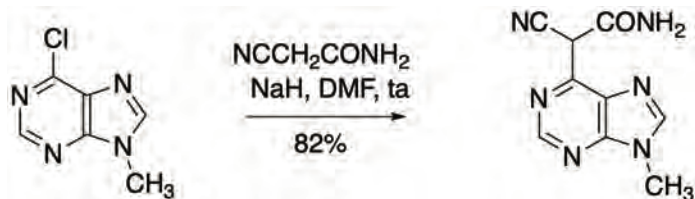
**Esquema 5.22.** Reacciones de sustitución nucleofílica en purinas.

Otros ejemplos de sustitución nucleofílica en el desplazamiento del cloro es por etóxido de sodio a temperatura ambiente para dar el producto de sustitución (esquema 5.23).<sup>212</sup>



**Esquema 5.23.** Sustitución nucleofílica por desplazamiento de cloro en posición 8.

La sustitución de cloro en posición 6 por el anión de la cianoacetamida da el producto de adición correspondiente en un 82% de rendimiento (esquema 5.24).



**Esquema 5.24.** Sustitución nucleofílica por desplazamiento de cloro en posición 6.

## 5.12 Reacciones con bases

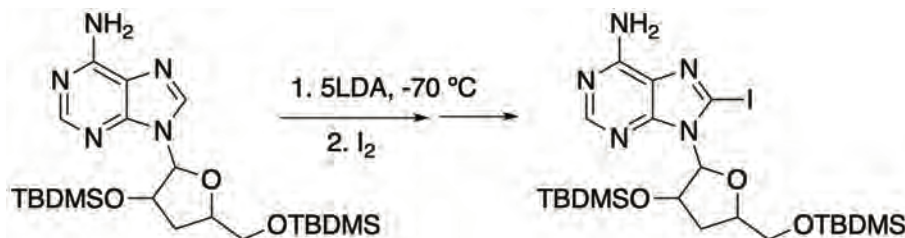
La purina con un pKa de 8.9 es ligeramente más ácida que el fenol y mucho más ácida que el imidazol (pKa = 14.2) o bencimidazol (pKa = 12.3). Esta acidez relativa es probablemente debida a la deslocalización de la carga negativa en los cuatro nitrógenos (esquema 5.25). Sin embargo, la alquilación del anión tiene lugar en el anillo de cinco miembros, ya que, el ataque en N-1 y N-3 genera compuestos menos aromáticos (ver alquilación purinas).



Esquema 5.25. Estructuras tautoméricas de la forma aniónica de la purina.

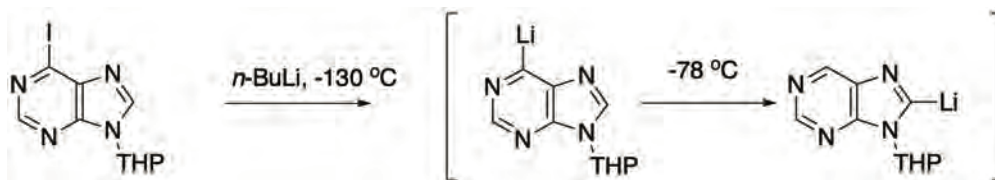
## 5.13 Metalación directa de purinas

Las purinas protegidas en la posición 9, pueden ser metaladas directamente con derivados litiados. El anión formado puede reaccionar con una variedad de electrófilos (esquema 5.26).<sup>213</sup>



Esquema 5.26. Metalación de purinas.

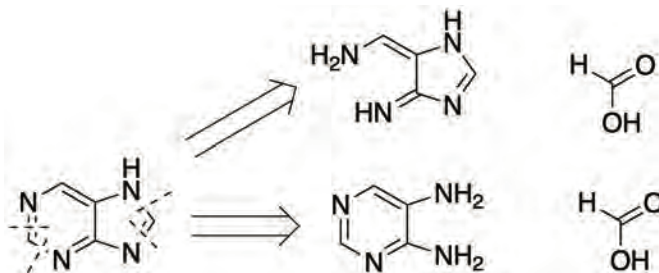
Las purinas metaladas en posición 6 pueden ser obtenidas por intercambio halógeno-metal con derivados litiados a bajas temperaturas. Pero si la posición 8 está sin sustituir, entonces tiene que mantenerse baja la temperatura para evitar el equilibrio al litio isómero más estable (esquema 5.27).<sup>182</sup>



Esquema 5.27. Metalación de purinas por intercambio de halógeno.

## 5.14 Síntesis de purinas

La retrosíntesis de las purinas presenta dos alternativas: la desconexión de C-2 de los dos nitrógenos en el anillo de pirimidina o la desconexión en el carbono 8 para dar en ambos casos como precursor el ácido fórmico y la correspondiente 4,5-diaminopirimidina. Para construir el anillo de imidazol, la otra alternativa es a partir del 4(5)-amino-5(4)iminometilimidazol y a partir de éste construir el anillo de pirimidina (esquema 5.28).<sup>214</sup>

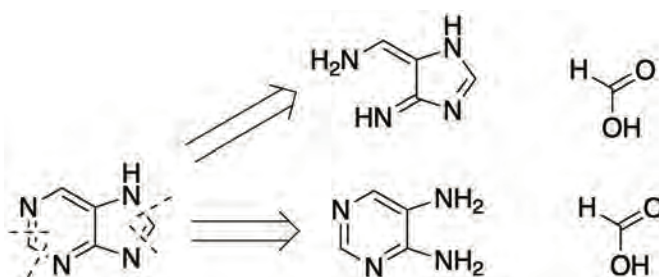


Esquema 5.28. Análisis retrosintético de purina.

## 5.15 Síntesis de purinas partir de 4,5-diaminopirimidinas

### 5.15.1 Síntesis de Traube

Las purinas sin sustituyente en la posición 8 pueden ser preparadas por calentamiento de 4,5-diaminopirimidinas con ácido fórmico o formamida. La reacción procede vía ciclación-deshidratación *in situ* cuando se usa formamida. Si se requiere un metilo en la posición 8, se tiene entonces que cambiar el electrófilo por anhídrido acético (esquema 5.29).<sup>215</sup>

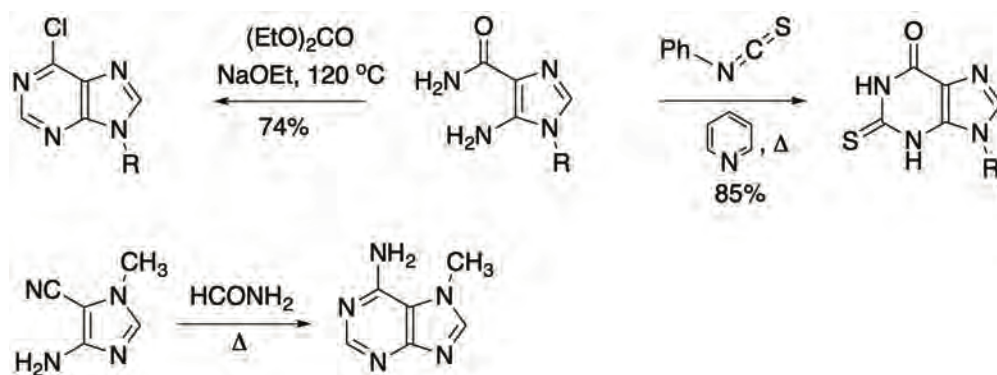


Esquema 5.29. Síntesis de purinas de Traube.

### 5.15.2 Síntesis de purinas a partir de 5-aminoimidazol-4-carboxamida o nitrilo

Las aminoimidazol-4-carboxamidas (o nitrilos) reaccionan con el componente ácido requerido dependiendo del tipo de sustituyente que se requiera para la posición 2.

Si se requiere un oxígeno en posición 2, se utiliza carbonato de diétilo; cuando se necesita un azufre en posición 2 se utiliza isotiocianato; mientras que cuando el grupo requerido es un amino en posición 6, se parte de aminoimidazol-4-carbonitrilo (esquema 5.30).<sup>216</sup>



Esquema 5.30. Otras síntesis de purinas.

## 5.16 Aplicaciones farmacéuticas

*Ambrisentán*<sup>217, 218</sup>

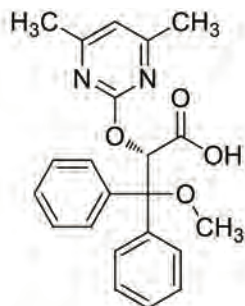
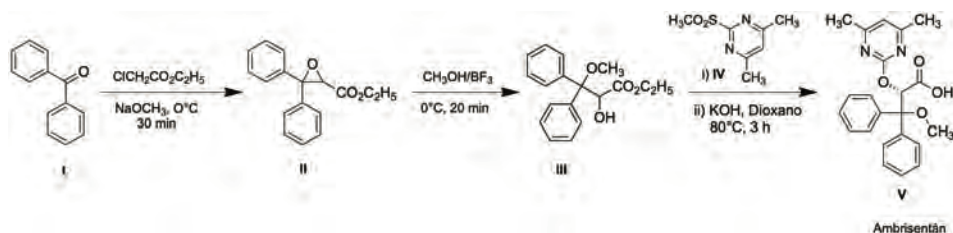


Figura 5.10. Estructura de Ambrisentán.

Ambrisentán (figura 5.10) es un antagonista selectivo del receptor de endotelina tipo A, activo por vía oral, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Está aprobado en Europa, Canadá y Estados Unidos para su uso como agen-

te único para mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico. Además, está aprobado en los Estados Unidos para su uso en combinación con tadalafil para reducir los riesgos de progresión de la enfermedad, hospitalización y mejorar la capacidad de ejercicio. Como antagonista del receptor de endotelina, Ambrisentan evita que el péptido endógeno de endotelina constriña los músculos de los vasos sanguíneos, lo que les permite relajarse y permitir una reducción de la presión arterial.



Esquema 5.31. Síntesis de ambrisentan.

La condensación de la benzofenona (I) con el cloroacetato de etilo en presencia de metóxido de sodio procede con la adición del enolato del acetato al carbonilo de la benzofenona. el alcóxido formado desplaza al cloro del acetato para formar el oxirano (II). La apertura del epóxido con metanol en presencia de trifluoruro de boro forma compuesto (III). La reacción de este producto con la pirimidina (IV) en medio básico ( $K_2CO_3$ ) permite el desplazamiento del grupo metanosulfonilo por el alcóxido, posteriormente, la saponificación del grupo éster en este compuesto (KOH) nos da el correspondiente ácido, el **ambrisentan** (esquema 5.31).

*Trimetoprima*<sup>219</sup>

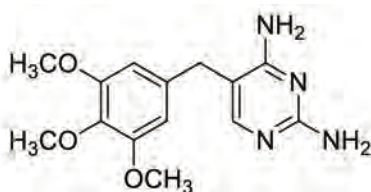
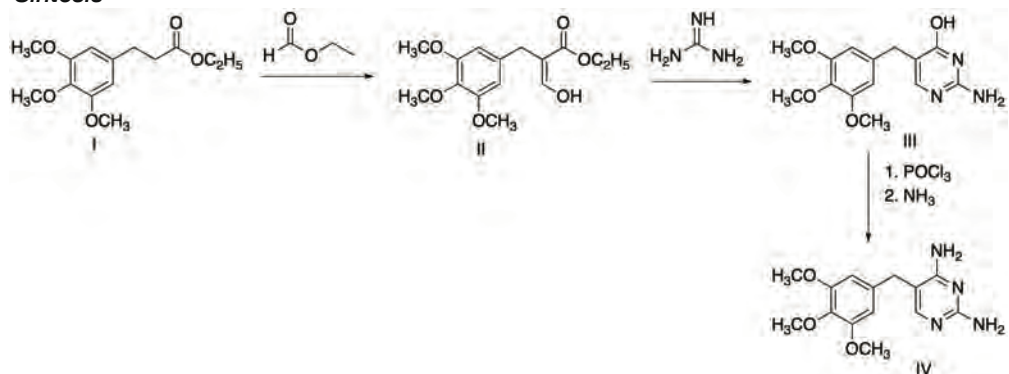


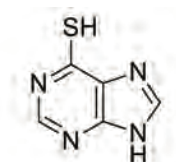
Figura 5.11. Estructura de tripetoprima

La trimetoprima ( figura 5.11) es un agente antibacteriano antifolato que inhibe la dihidrofolato reductasa bacteriana (DHFR), una enzima crítica que cataliza la formación de ácido tetrahidrofólico (THF); al hacerlo, previene la síntesis de ADN bacteriano y, en última instancia, la supervivencia bacteriana continua. Utilizado en combinación con sulfametoxazol debido a sus mecanismos complementarios y sinérgicos, pero puede utilizarse como monoterapia en el tratamiento y/o profilaxis de infecciones del tracto urinario.



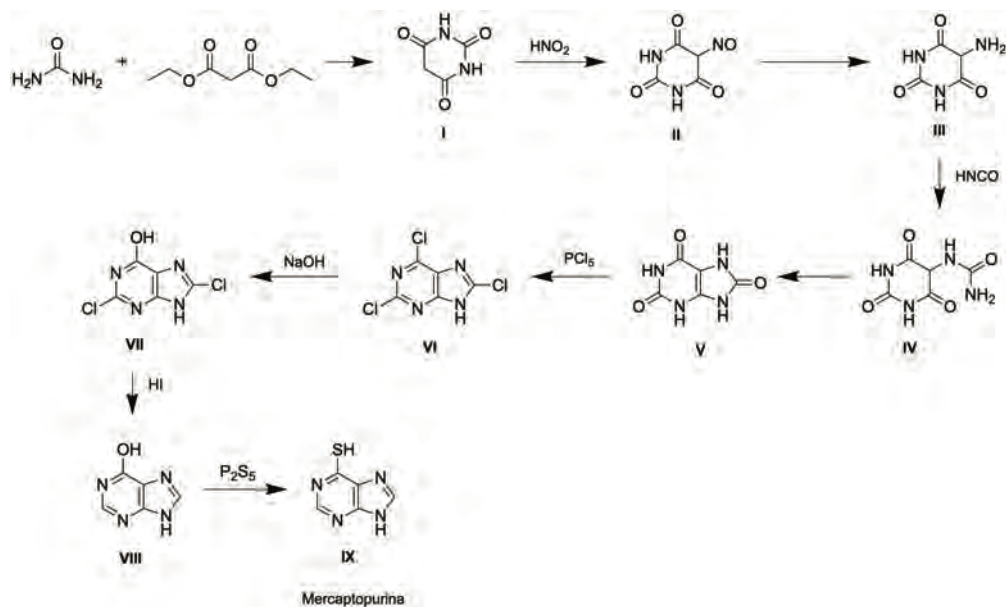
**Síntesis****Esquema 5.32.** Síntesis de trimetoprima.

La síntesis del trimetoprim inicia con la formilación del 3,4,5-trimetoxidehidrocina-mato de etilo (**I**), con formiato de etilo utilizando sodio como base para formar el (*Z*)-3-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxibencil)acrilato de etilo (**II**), que sufre una doble condensación con guanidina para producir el 4-amino-5-(3,4,5-trimetoxibencil) pirimidin-2-ol (**III**). Seguido de una cloración con oxiclورو de fósforo en posición 2 y posterior sustitución nucleofílica con amoniaco para formar la trimetoprima (esquema 5.32).

**Mercaptopurina**<sup>220</sup>**Figura 5.12.** Estructura de mercaptopurina.

La mercaptopurina (figura 5.12) es un agente antineoplásico antimetabolito con propiedades inmunosupresoras. Interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos al inhibir el metabolismo de las purinas y se usa, generalmente, en combinación con otros fármacos, en el tratamiento o en los programas de mantenimiento de la remisión de la leucemia.

## Síntesis



Esquema 5.33. Síntesis de mercaptopurina.

La mercaptopurina o purin-6-tiol, tiene como precursor clave del ácido úrico (V), el cual proviene del ácido barbitúrico (I). Este ácido se prepara por condensación de la urea con malonato de dietilo seguido de nitrosación con ácido nitroso. El nitrosoderivado (II) se reduce de estaño con ácido clorhídrico a la amina (III), y luego se hace reaccionar con ácido isocianico. Este último, sufre una ciclación al ácido úrico (V) cuando se calienta en presencia de ácido clorhídrico. Al reaccionar el pentacloruro de fósforo con el ácido úrico (V), se forma 2,6,8-tricloropurina (VI). Los tres átomos de cloro en este compuesto difieren significativamente en términos de reactividad para la sustitución nucleofílica. El átomo de cloro en  $\text{C}_6$  es mucho más activo que el átomo de cloro en  $\text{C}_2$ , y este a su vez, es más activo que el átomo de cloro en  $\text{C}_8$ , lo que permite su posterior manipulación.

La interacción de 2,6,8-tricloropurina (VI) con hidróxido de sodio permite reemplazar el átomo de cloro en  $\text{C}_6$ , formando el derivado diclorado (VII), que luego se reduce con ácido yodhídrico a hipoxantina (VIII). Al reaccionar con pentasulfuro de fósforo, la hipoxantina se transforma a **mercaptopurina** (esquema 5.33).

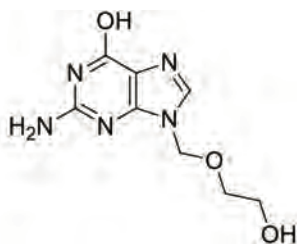
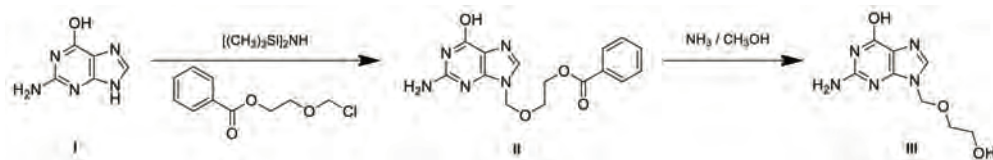


Figura 5.13. Estructura de aciclovir.

El aciclovir (figura 5.13) es un antivirico análogo de nucleótidos que se utiliza para tratar el herpes simple, la varicela zóster, el herpes zóster, el herpes labial y la queratitis herpética aguda. Generalmente, el aciclovir se usa de primera línea en el tratamiento de estos virus y algunos productos están indicados para pacientes desde los 6 años de edad. El aciclovir recibió la aprobación de la FDA el 29 de marzo de 1982.

#### Síntesis



Esquema 5.34. Síntesis de aciclovir.

Este compuesto se sintetiza alquilando a la guanina (I) con 1-benzoiloxi-2-clorometoxietano en trietilamina. Los grupos hidroxilo y amino de la guanina se protegen previamente con un grupo trimetilsililo, al ser tratado con hexametildisilazano. Después de la hidrólisis, se aísla el 9-(2-benzoiloximetoximetil) guanina (II). Tratando a este último con una solución de metanol y amoníaco, se elimina el grupo protector benzoilo del fragmento de hidroxietoximetilo, dando Aciclovir (esquema 5.34).

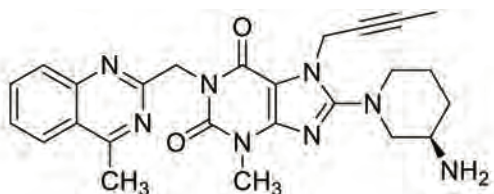
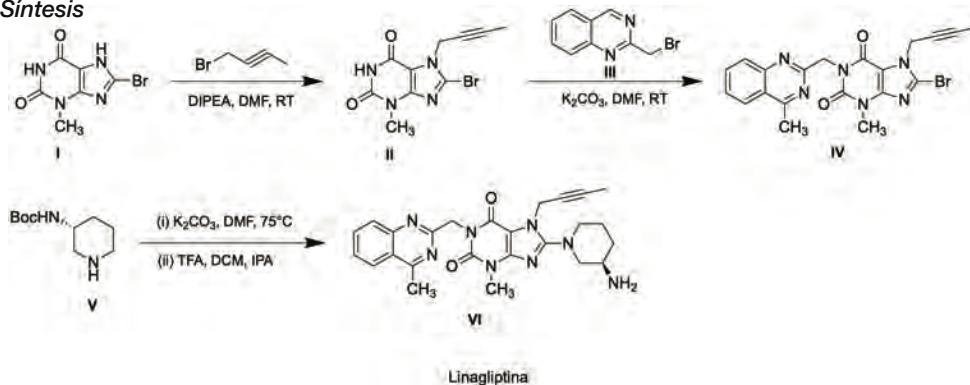


Figura 5.14. Estructura de linagliptina.

La linagliptina es un inhibidor de la DPP-4 (Dipeptidilpeptidasa-4) desarrollado por Boehringer Ingelheim para el tratamiento de la diabetes tipo II. Se sintetizó utilizando como núcleo base a la xantina. La inhibición de esta enzima ralentiza la degradación del péptido similar al glucagón (GLP-1) y del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). GLP-1 y GIP estimulan la liberación de insulina mientras inhiben la liberación de glucagón de las células beta del páncreas. Estos efectos juntos reducen la degradación del glucógeno en el hígado y aumentan la liberación de insulina en respuesta a la glucosa.

### Síntesis

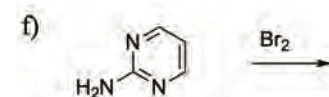
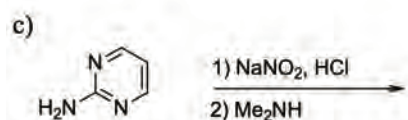
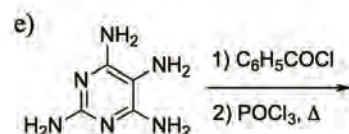
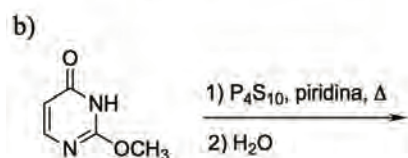
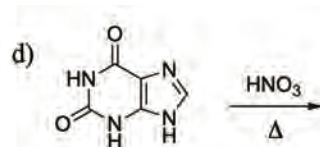
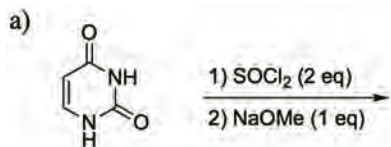


Esquema 5.35. Síntesis de linagliptina.

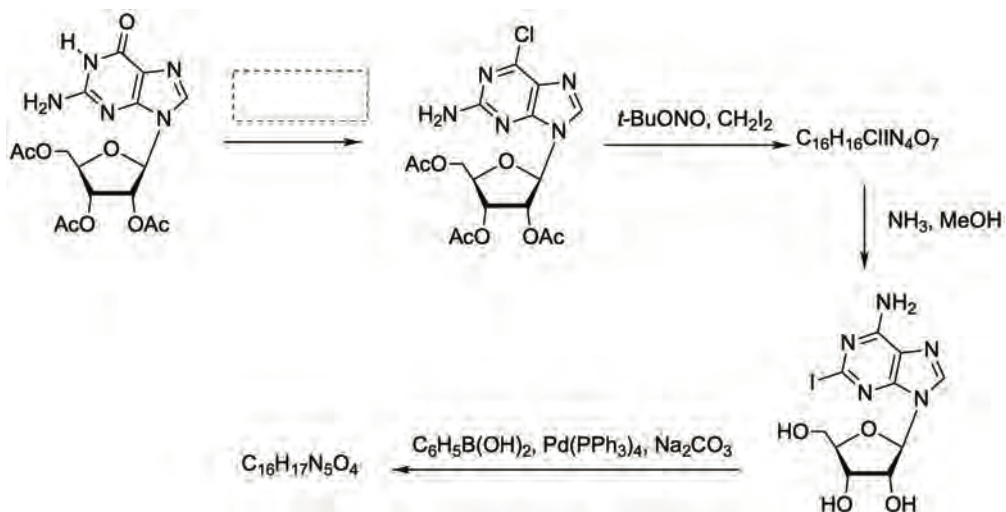
La síntesis de linagliptina comienza con la alquilación en N-7 del derivado de xantina (**I**) con 1-bromo-2-butino para producir el compuesto (**II**). La alquilación en N-1 de este último con (**III**) da como resultado el compuesto **IV**, que por una sustitución nucleofílica en la posición C-8 empleando 3-aminopiperidina (**V**) y posterior desprotección de Boc, se obtiene a la **linagliptina** (esquema 5.35).

## Ejercicios

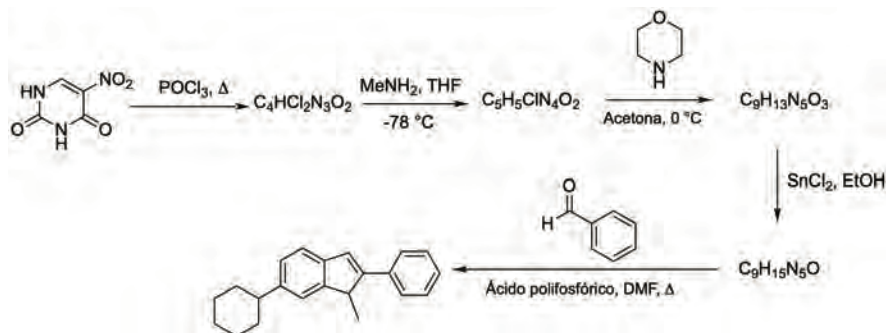
1. Escriba el producto formado en cada una de las siguientes reacciones.



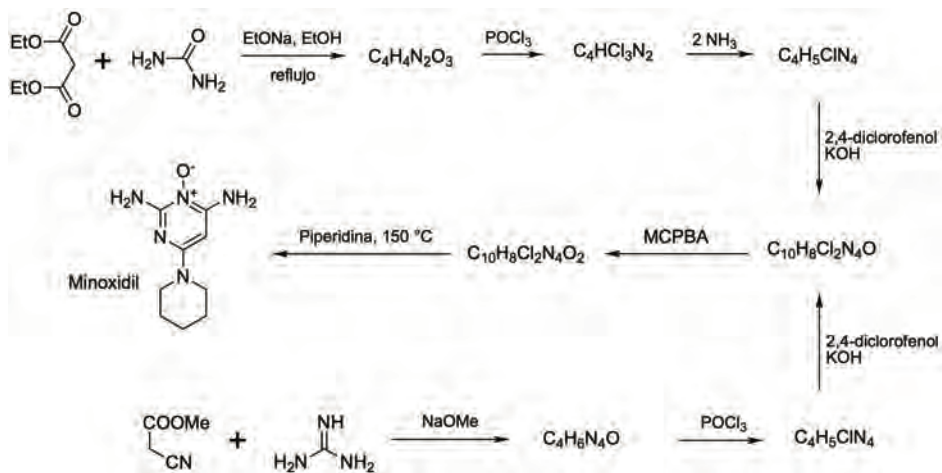
2. Complete la siguiente ruta sintética con el reactivo o las estructuras del intermediario y producto faltantes.



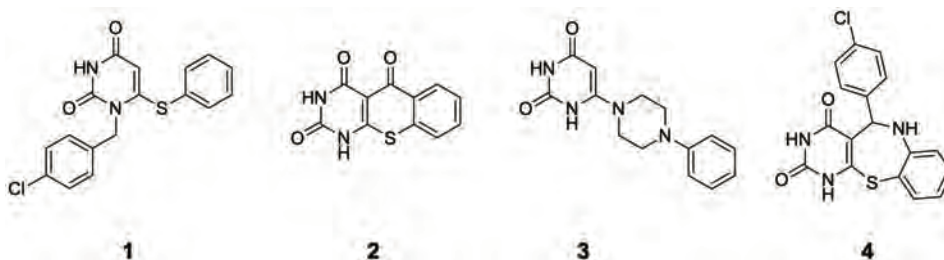
3. Dé la estructura de los intermediarios en la siguiente ruta sintética.



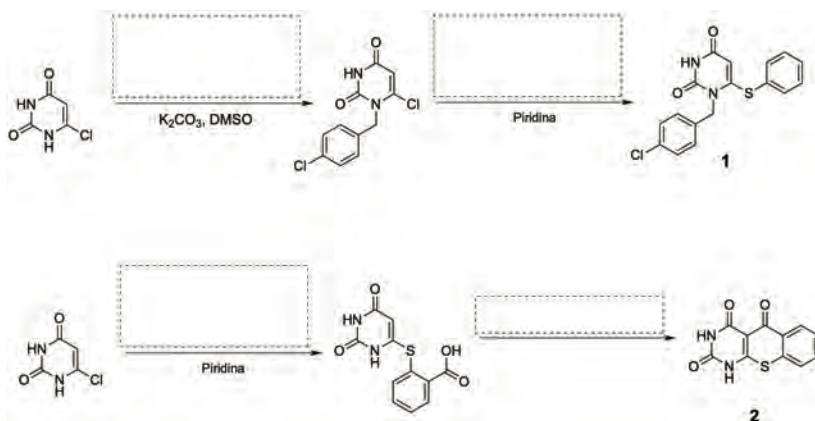
4. El minoxidil es un vasodilatador que se usaba de forma oral para tratar a pacientes con presión sanguínea alta; ha resultado eficaz en sujetos con las formas de hipertensión arterial más graves y resistentes a fármacos. Posteriormente, se descubrió que tenía efectos secundarios relacionados con crecimiento capilar y regresión de la calvicie. Proponga la estructura de los intermediarios para las siguientes rutas sintéticas.



5. Las moléculas 1-4 forman parte de una serie de compuestos preparados y evaluados como antivirales. Este estudio mostró que el compuesto 1 presenta actividad contra VIH-1 y contra VHS-1.

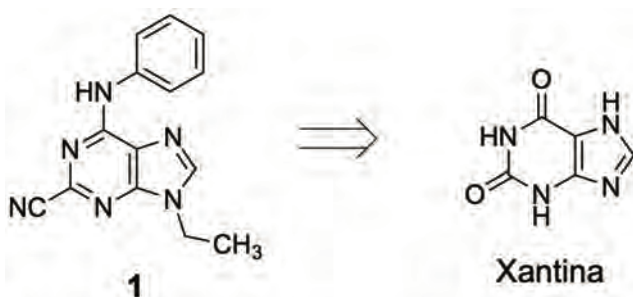


- a) Proponga reactivos en los recuadros vacíos para la síntesis de los compuestos 1 y 2.
- b) Proponga una síntesis para los compuestos 3 y 4 a partir del 6-clorouracilo y cualquier otro compuesto orgánico necesario.

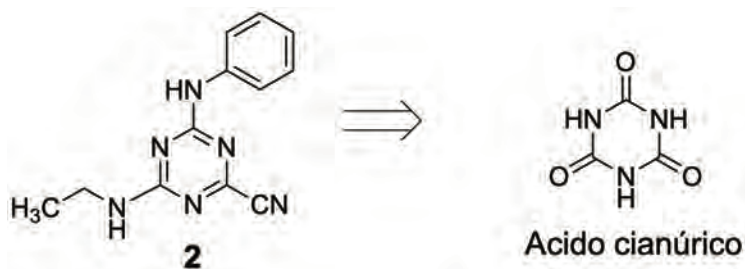


6. La cruzaina es un blanco prometedor para el desarrollo de nuevos fármacos contra la enfermedad de Chagas.

- a) Proponga una síntesis para el inhibidor de cruzaina 1 a partir de xantina.

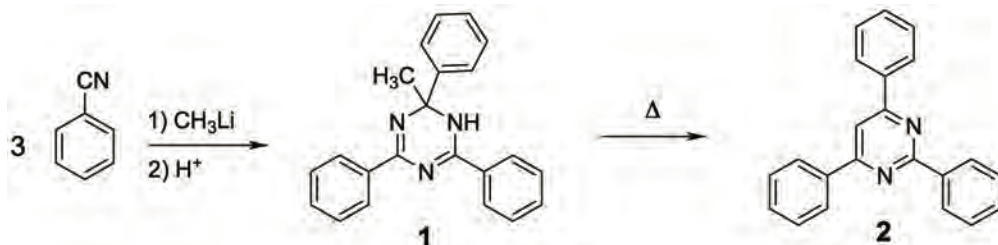


- b) Proponga una síntesis para el inhibidor de cruzaina 2 a partir de ácido cianúrico.

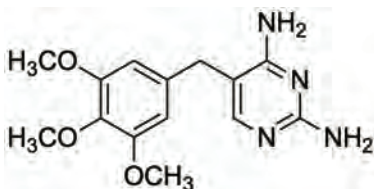




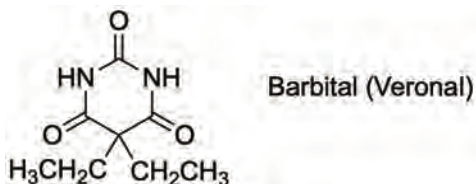
7. La triazina **1** se prepara mediante la reacción de tres equivalentes de benzonitrilo con metil litio. Por otra parte, la pirimidina **2** puede prepararse a partir de la triazina **1**, mediante calentamiento (200-300°C). Proponga un mecanismo de reacción para la formación de ambos compuestos.



8. La trimetoprima es un bacteriostático usado en el tratamiento de infecciones de vías urinarias. Proponga una síntesis para esta sustancia usando 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, guanidina, 3-etoxipropanonitrilo y cualquier otro reactivo necesario.



9. El barbital es un barbitúrico que originalmente fue comercializado como tratamiento para el insomnio. Proponga una síntesis para el barbital empleando malonato de dietilo, urea y cualquier otro compuesto orgánico e inorgánico necesario.<sup>9</sup>





## Bibliografía

- <sup>1</sup> McMurry, J. (2011). *Organic Chemistry*, Cengage Learning, 9th Edition, USA. Chapter 2.
- <sup>2</sup> Smith, M.B. (2013). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 7th Edition, New Jersey, USA. pp 327.
- <sup>3</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 19.
- <sup>4</sup> Smith, M. B. (1994). *Organic Synthesis*. Singapore: McGraw-Hill International edition. pp 96.
- <sup>5</sup> Smith, M. B. (1994). *Organic Synthesis*. Singapore: McGraw-Hill International edition. pp 106.
- <sup>6</sup> McMurry, J. (2011). *Organic Chemistry*, Cengage Learning, 9th Edition, USA. pp 46.
- <sup>7</sup> Smith, M.B. (2013). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 7th Edition, New Jersey, USA. pp 73.
- <sup>8</sup> Smith, M.B. (2013). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 7th Edition, New Jersey, USA. pp 198.
- <sup>9</sup> Smith, M.B. (2013). *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 7th Edition, New Jersey, USA. pp 69-74.

- <sup>10</sup> McMurry, J. (2011). *Organic Chemistry*, Cengage Learning, 9th Edition, USA. pp 604.
- <sup>11</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2012). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. Blackwell Publishing, Oxford, UK. pp 14.
- <sup>12</sup> McMurry, J. (2011). *Organic Chemistry*, Cengage Learning, 9th Edition, USA. pp 753.
- <sup>13</sup> McMurry, J. (2011). *Organic Chemistry*, Cengage Learning, 9th Edition, USA. pp 679.
- <sup>14</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*: John-Wiley & Sons, Inc, pp 400.
- <sup>15</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 127.
- <sup>16</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 273.
- <sup>17</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 128.
- <sup>18</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 128.
- <sup>19</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 287.
- <sup>20</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 115.
- <sup>21</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 274.
- <sup>22</sup> Bakke J. Ranes, E. (1997, ). *J Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1919-1923.
- <sup>23</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 129.
- <sup>24</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 142.
- <sup>25</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 285.
- <sup>26</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 130.
- <sup>27</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 144.
- <sup>28</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 155.
- <sup>29</sup> Chen\*, Y., Huang, J., Hwang, T., Chen, M. J., Tedrow, J. S., Farrell, R.P., Bio, M. M., Cui, S. (2015), *Org. Lett.* 17, 12, 2948–2951.

- <sup>30</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 131.
- <sup>31</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 132.
- <sup>32</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 133.
- <sup>33</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2007). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*: Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. pp 18.
- <sup>34</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 137.
- <sup>35</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 135.
- <sup>36</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 139.
- <sup>37</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 31.
- <sup>38</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2007). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*: Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. pp 20.
- <sup>39</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 292.
- <sup>40</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 285.
- <sup>41</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 154.
- <sup>42</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 155.
- <sup>43</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 141.
- <sup>44</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 32.
- <sup>45</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 146.
- <sup>46</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 28.
- <sup>47</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 156.
- <sup>48</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 295.
- <sup>49</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 157.

- <sup>50</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 158.
- <sup>51</sup> Kurti, L., & Czako, B. (2005). *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*: Elsevier Science. USA. pp 194.
- <sup>52</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 160.
- <sup>53</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 425.
- <sup>54</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 471.
- <sup>55</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 42.
- <sup>56</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 319 y 317.
- <sup>57</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 178.
- <sup>58</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 337.
- <sup>59</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 320.
- <sup>60</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 324.
- <sup>61</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 179.
- <sup>62</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 183.
- <sup>63</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 340.
- <sup>64</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 180.
- <sup>65</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 179.
- <sup>66</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 182.
- <sup>67</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 188.

- <sup>68</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 325.
- <sup>69</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 484.
- <sup>70</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 190.
- <sup>71</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 45.
- <sup>72</sup> Kurti, L., & Czako, B. (2005). *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*: Elsevier Science. USA. pp 81.
- <sup>73</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 190.
- <sup>74</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 341.
- <sup>75</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 195.
- <sup>76</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 52.
- <sup>77</sup> Lednicer, D. (2007). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*: Wiley.
- <sup>78</sup> Davies, I. W., Marcoux, J.-F., Corley, E. G., Journet, M., Cai, D.-W., Palucki, M., Wu, J., Larsen, R. D., Rossen, K., Pye, P. J., DiMichele, L., Dormer, P., Reider, P. J. (2000). A Practical Synthesis of a COX-2-Specific Inhibitor. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(25), 8415-8420.
- <sup>79</sup> Vannelli, T. A., Dykman, A., & de Montellano, P. R. O. (2002). The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *Journal of Biological Chemistry*, 277(15), 12824-12829.
- <sup>80</sup> Li, J. J. (Ed.). (2013). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons, pp 400 y 430.
- <sup>81</sup> Marquez, V. E., Cranston, J. W., Ruddon, R. W., Kier, L. B., & Burckhalter, J. H. (1972). Mechanism of action of amodiaquine. Synthesis of its indoloquinoline analog. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15(1), 36-39.
- <sup>82</sup> Vardanyan, R., & Hrubby, V. (2006). *Synthesis of essential drugs*. Elsevier, pp 563 y 564.
- <sup>83</sup> Keiser, J., Chollet, J., Xiao, S. H., Mei, J. Y., Jiao, P. Y., Utzinger, J., & Tanner, M. (2009). Mefloquine-an aminoalcohol with promising antischistosomal properties in mice. *PLoS Negl Trop Dis*, 3(1), 350.
- <sup>84</sup> Vardanyan, R., & Hrubby, V. (2006). *Synthesis of essential drugs*. Elsevier, pp 567 y 568.
- <sup>85</sup> Thornalley, P. J., Stern, A., & Bannister, J. V. (1983). A mechanism for primaquine mediated oxidation of NADPH in red blood cells. *Biochemical pharmacology*, 32(23), 3571-3575.



- <sup>86</sup> Li, J. J. (Ed.). (2013). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons, pp 509.
- <sup>87</sup> Ronchi, P., Gravina, G. L., Galatioto, G. P., Costa, A. M., Martella, O., & Vicentini, C. (2009). Urodynamic parameters after solifenacin treatment in men with overactive bladder symptoms and detrusor underactivity. *Neurourology and Urodynamics: Official Journal of the International Continence Society*, *28*(1), 52-57.
- <sup>88</sup> Li, J. J. (Ed.). (2013). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons, pp 515 y 516.
- <sup>89</sup> Paleacu, D. (2007). Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *3*(5), 545.
- <sup>90</sup> Li, J. J. (Ed.). (2013). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons, pp 515.
- <sup>91</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 289.
- <sup>92</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 20.
- <sup>93</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 22.
- <sup>94</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 18.
- <sup>95</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 22.
- <sup>96</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 296.
- <sup>97</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 297.
- <sup>98</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 88.
- <sup>99</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 298.
- <sup>100</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 24.
- <sup>101</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 23.
- <sup>102</sup> Sainsbury, M., & Chemistry, R. S. o. (2001). *Heterocyclic Chemistry*: Royal Society of Chemistry. pp 80.
- <sup>103</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 301.
- <sup>104</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 24.
- <sup>105</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 26.

- <sup>106</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 92.
- <sup>107</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 305.
- <sup>108</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 306.
- <sup>109</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 303.
- <sup>110</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2007). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*: Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. pp 54.
- <sup>111</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 94.
- <sup>112</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 37.
- <sup>113</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 312.
- <sup>114</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 40.
- <sup>115</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 124.
- <sup>116</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 126.
- <sup>117</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 127.
- <sup>118</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 326.
- <sup>119</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 384.
- <sup>120</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 327.
- <sup>121</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 349.
- <sup>122</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 348.
- <sup>123</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 327.
- <sup>124</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2007). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*: Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. pp 63.
- <sup>125</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 330.

- <sup>126</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 331.
- <sup>127</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 352.
- <sup>128</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 332.
- <sup>129</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 333.
- <sup>130</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 57.
- <sup>131</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 58.
- <sup>132</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 361.
- <sup>133</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 140.
- <sup>134</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 60.
- <sup>135</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 59.
- <sup>136</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 337.
- <sup>137</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 55.
- <sup>138</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 373.
- <sup>139</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 58.
- <sup>140</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 374.
- <sup>141</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 375.
- <sup>142</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 383.
- <sup>143</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 62.
- <sup>144</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 378.

- <sup>145</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 376.
- <sup>146</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 377.
- <sup>147</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 389.
- <sup>148</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 395.
- <sup>149</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 102.
- <sup>150</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 403.
- <sup>151</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 65.
- <sup>152</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 406.
- <sup>153</sup> Lednicer, D. (1990). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis*: Wiley.
- <sup>154</sup> Franco, F., Greenhouse, R., & Muchowski, J. M. (1982). Novel syntheses of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic acids. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(9), 1682-1688.
- <sup>155</sup> Li, J. J., Johnson, D. S., Wiley, J., Sons, Sliskovic, D. R., & Roth, B. D. (2004). *Contemporary Drug Synthesis*: Wiley.
- <sup>156</sup> Li, J. J. (2015). *Top Drugs: Their History, Pharmacology, and Syntheses*: Oxford University Press.
- <sup>157</sup> Chakrabarti, J. K., Horsman, L., Hotten, T. M., Pullar, I. A., Tupper, D. E., & Wright, F. C. (1980). Heteroarenobenzodiazepines. 3. 4-Piperaziny-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepines as potential neuroleptics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 23(8), 878-884.
- <sup>158</sup> Li, J. J., & Johnson, D. S. (2010). *Modern Drug Synthesis*: Wiley.
- <sup>159</sup> Vardanyan, R. S., & Hruby, V. J. (2006). 37 - Drugs for Treating Protozoan Infections. In R. S. Vardanyan & V. J. Hruby (Eds.), *Synthesis of Essential Drugs* (pp. 559-582). Amsterdam: Elsevier.
- <sup>160</sup> Li, X., Liu, Q., & Chang, J. C. (1990). Synthesis of 5-nitrofurfural diacetate and 5-nitrofurfural semicarbazone: An undergraduate laboratory experiment. *Journal of Chemical Education*, 67(11), 986.
- <sup>161</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 200.
- <sup>162</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 234.
- <sup>163</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 285.

- <sup>164</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 235.
- <sup>165</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 256.
- <sup>166</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 179.
- <sup>167</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 462.
- <sup>168</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 465.
- <sup>169</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 463.
- <sup>170</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 468.
- <sup>171</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 464.
- <sup>172</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 487.
- <sup>173</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 467.
- <sup>174</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 167.
- <sup>175</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 201.
- <sup>176</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 488.
- <sup>177</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 489.
- <sup>178</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 466.
- <sup>179</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 170.
- <sup>180</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 467.
- <sup>181</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 341.
- <sup>182</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 489.
- <sup>183</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 490.

- <sup>184</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 152 y 171.
- <sup>185</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 475.
- <sup>186</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 474.
- <sup>187</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2007). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*: Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. pp 79.
- <sup>188</sup> Li, J. J., Johnson, D. S., Slikovic, D. R., Roth, B. D. (2004). *Contemporary Drug*. John Wiley & Sons, 1st Edition, New Jersey. pp 13.
- <sup>189</sup> Lednicer, D., Mitscher, L. A. (1977). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis. Vol. 1*. John Wiley & Sons, 1<sup>st</sup> Edition, USA. pp. 240.
- <sup>190</sup> Kraft, M. Y., Kochergin, P. M., Tsyganova, A.M., Shlikhunova, V. S (1989). "Synthesis of metronidazole from ethylenediamine". *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 23,(10), 861–863.
- <sup>191</sup> Lednicer, D., Mitscher, L. A. (1980). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis. Vol. 2*. John Wiley & Sons, 1<sup>st</sup> Edition, USA. pp. 253.
- <sup>192</sup> Lednicer, D. (1995). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis. Vol. 5*. John Wiley & Sons, 1<sup>st</sup> Edition, USA. pp. 73.
- <sup>193</sup> Larsen, R.D., King, A.O., Chen, Ch.Y., Corley, E. G., Foster, B.S.F., Roberts, E., Yang, Ch., Lieberman, D.R., Reamer, R.A., Tschaen, D.M., Verhoeven, T.R., Reider, P.J., Lo, Y.S., Rossano, L.T., Brookes, A., Meloni, S., Moore, D., James R., Arnett J. F. (1994) Efficient Synthesis of Losartan, A Nonpeptide Angiotensin II Receptor Antagonist. *The Journal of Organic Chemistry*. **59**, (21), 6391-6394.
- <sup>194</sup> Johnson, L., Powers; J., Ma, F., Jendza, K., Wang, B., Meredith, E., Mainolfi, N. *Synthesis*, 2013, 45, 171-173.
- <sup>195</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 570.
- <sup>196</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 254.
- <sup>197</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 263.
- <sup>198</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 256.
- <sup>199</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 260.
- <sup>200</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 401.
- <sup>201</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 574.




- <sup>202</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 276.
- <sup>203</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 580.
- <sup>204</sup> Kurti, L., & Czako, B. (2005). *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*: Elsevier Science. USA. pp 58.
- <sup>205</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 407.
- <sup>206</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2007). *Heterocyclic Chemistry at a Glance*: Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. pp 82.
- <sup>207</sup> Li, J. J. (2013). *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*. John Wiley and Sons, Hoboken, New Jersey. USA. pp 571.
- <sup>208</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 516.
- <sup>209</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 409.
- <sup>210</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 517.
- <sup>211</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 410.
- <sup>212</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 521.
- <sup>213</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 524.
- <sup>214</sup> Eicher, T., Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*: Wiley-VCH 2<sup>nd</sup> Edition, Federal Republic of German. pp 411.
- <sup>215</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 531.
- <sup>216</sup> Joule, J. A., & Mills, K. (2013). *Heterocyclic Chemistry*: John-Wiley & Sons, Inc, Hoboken, 5th Edition, New Jersey, USA. pp 532.
- <sup>217</sup> Lednicer, D. (2008). *The Organic Chemistry of Drug Synthesis. Vol. 7*. Wiley-Interscience 1<sup>st</sup> Edition, New Jersey. pp. 289.
- <sup>218</sup> Rivera-Lebron, B. N., & Risbano, M. G. (2017). Ambrisentan: A review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Therapeutic advances in respiratory disease*, **11**, 233-244.
- <sup>219</sup> Vardanyan, R. S. & Hruby, V. J. (2006) 33-Antimicrobials. En: *Synthesis of Essential Drugs* Editor(s): R.S. Vardanyan, V.J. Hruby, Elsevier, Pages 499-523.
- <sup>220</sup> Vardanyan, R. S. & Hruby, V. J. (2006). 30-Antineoplastics. En: *Synthesis of Essential Drugs*. Editor(s): R.S. Vardanyan, V.J. Hruby, Elsevier, Pages 389-418.



- <sup>221</sup> Vardanyan, R. S. & Hruby, V. J. (2006). 36-Antiviral Drugs. Editor(s): R.S. Vardanyan, V.J. Hruby. *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier, Pages 549-557.
- <sup>222</sup> O'Brien, J. J., & Campoli-Richards, D. M. (1989). Acyclovir. An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, **37**(3), 233–309.
- <sup>223</sup> Forst, T. & Pfützner, A. (2012). Linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor with a unique pharmacological profile, and efficacy in a broad range of patients with type 2 diabetes. *Expert opinion on pharmacotherapy*, **13**, 101–110.
- <sup>224</sup> Biftu, T & Sinha R. (2017). DPP-4 Inhibitors. En: *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. Editor(s): Samuel Chackalamannil, David Rotella, Simon E. Ward. Elsevier. Pp. 512-555.

*“Bases de la química heterocíclica  
aplicada a la obtención de compuestos orgánicos de interés farmacéutico”,  
se terminó de editar en febrero de 2021 en Tipografía con ciencia,  
ubicado en Avenida División del Norte, 2113, Colonia Santa Cruz Atoyac,  
C.P. 03310, Alcaldía Benito Juárez, CDMX, 55 56 88 79 24,  
tipografia.con.ciencia@gmail.com.*

Se emplearon los tipos Garamond y Century Gothic,  
en diferentes puntos.



**E**n este libro presentamos de manera sistematizada la información requerida para el estudio de los núcleos heterocíclicos más comunes en la estructura de fármacos. Entre ellos destacan los heterociclos de cinco miembros con uno o dos heteroátomos como el pirrol, furano, tiofeno, imidazol, tiazol y oxazol; de seis miembros con uno a más heteroátomos y sus derivados fusionados como las piridinas y pirimidinas, así como las quinolinas y purinas, respectivamente. Se aborda también su importancia como constituyentes de fármacos y biomoléculas como el ADN y el ARN.

En el primer capítulo presentamos los antecedentes sintéticos que son básicos para entender la reactividad y construcción de anillos heterocíclicos. En los siguientes se estudia la reactividad y los métodos de obtención de heterociclos, así como ejemplos selectos de aplicaciones farmacéuticas.

Este libro está dirigido a estudiantes de licenciaturas relacionadas con las Ciencias Biológicas y de la Salud; tiene la finalidad de ayudarles a entender y predecir tanto la reactividad como la construcción de sistemas heterocíclicos, así como su aplicación terapéutica. Esperamos que les sirva de orientación y guía para introducirse en este maravilloso mundo de la síntesis orgánica de moléculas bioactivas.