



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Síntesis del intermediario clave en la preparación de
compuestos antihipertensivos del grupo ARA II, vía
reacciones de N-mono-alquilación seguida de un
acoplamiento Suzuki-Miyaura, asistidas por irradiación
infrarroja.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

P R E S E N T A:

ANUAR GÓMEZ TAGLE GONZÁLEZ



TUTORES :

DRA. LUISA MARTINEZ AGUILAR

DR JOSÉ LUIS ARIAS TÉLLEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO,

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Síntesis del intermediario clave en la preparación de compuestos con propiedades antihipertensivas del grupo ARA II, vía reacciones de N-mono-alquilación seguida de un acoplamiento Suzuki-Miyaura, asistidas por irradiación infrarroja.

Que presenta el pasante: Anuar Gómez Tagle González

Con número de cuenta: 310095084 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Agosto de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Luisa Martínez Aguilar	
VOCAL	Dr. Benjamín Velasco Bejarano	
SECRETARIO	Dra. Jazmín Flores Monroy	
1er. SUPLENTE	L.F. Miguel Ángel Trejo Rodríguez	
2do. SUPLENTE	M.C. Diego Lezama Martínez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).



*“Los científicos dicen que estamos hechos de átomos,
pero a mí un pajarito me contó que estamos hechos de
historias.”*

Eduardo Galeano



Agradecimientos

Al Dr. José Luis Arias Téllez, por la amistad que generamos y la increíble paciencia que me tuvo durante la realización de esta tesis. Siempre le estaré agradecido. El mundo necesita mas personas como usted, mi eterna admiración

A la Dra. Luisa Martínez Aguilar, por los millones de consejos y por darme la oportunidad de iniciarme como académico en esta máxima casa de estudios. Es usted un gran ejemplo como persona y científica.

A mis sinodales, excelentes profesores y amigos, ¡muchas gracias!

A mis excelentes amigos y compañeros de trabajo en el laboratorio de Farmacología del Miocardio; Jazmín, Diego, Luis y Diana, gracias por los consejos, la ayuda y las horas de risa y chisme Los quiero mucho.

A mis preciosos amigos de Farmacia Laura A. Laura I. Jazmín, Orlando, Macoco, Ilse, Abraham, Luis, Adrián, Lilian y los que olvidé mencionar al escribir esta tesis.

A los proyectos: PAPIIT IN213318 DGAPA-UNAM; PIAPI 1828-FESC UNAM y PAPIIME 2018 ID.2.11.02.18 FESC-UNAM



Dedicatoria

A mis padres Ramona y Jesús.

Ustedes son el pilar de mi formación tanto académica como personal, sin su apoyo y amor incondicional nada de lo que ahora he sido capaz de realizar lo hubiera podido concretar.

Los amo demasiado
¡Gracias!

A mi Ángel

Mientras nos hacemos mayores, mientras cambiamos con la edad, hay una cosa que nunca cambiará. Siempre seguiré enamorándome de ti

Te AMO



El presente trabajo de tesis fue realizado en el laboratorio M-11 ubicado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campus 4 en la Unidad de Investigación Multidisciplinaria bajo la asesoría del Dr. José Luis Arias Téllez, así como en el Laboratorio de Farmacología del Miocardio bajo la tutela de la Dra. Luisa Martínez Aguilar.

Índice

Agradecimientos	IV
Dedicatoria	V
Tabla de abreviaturas y acrónimos	IX
Índice de Imágenes	1
Índice de tablas	2
1 Introducción	3
2 Generalidades	8
2.1 Antihipertensivos	8
2.1.1 Hipertensión arterial	8
2.1.2 Grupo de fármacos antihipertensivos	9
2.1.3 Sistema renina-angiotensina (SRA)	13
2.1.4 Antagonistas de los receptores de angiotensina II.....	16
2.2 Análisis retrosintético	20
2.2.1 Sintón y equivalente sintético.....	20
2.2.2 Conexiones-Desconexiones	21
2.3 Diseño de fármacos por métodos tradicionales	23
2.3.1 Búsqueda de la cabeza de serie o compuesto líder	24
2.3.2 El desarrollo de una cabeza de serie: la variación molecular.....	25
2.3.3 Estrategias para el aumento de eficacia del compuesto líder	28
2.4 Sustitución Nucleofílica Alifática	31
2.4.1 Efecto de nucleófilo fuerte y débil	35
2.4.2.Efecto estérico	36
2.4.3 Efecto del disolvente	37
2.5 Reacción de Suzuki	38
2.5.1 Reacción Kharasch.....	40
2.5.2 Reacción Negishi	41
2.5.3 Reacción Stille	42
2.5.4 Reacción Suzuki-Miyaura.....	43
2.6 Irradiación Infrarroja	46
2.6.1 Espectro electromagnético.....	46
2.6.2 Infrarrojo	47
2.6.3 Aplicaciones en química	49
3 Hipótesis	51
4 Objetivos	52
4.1 Objetivo General	52
4.2 Objetivos particulares	52
5 Parte experimental	53
5.1 Reactivos y materiales	53



5.2 Equipos	54
5.3 Procedimiento experimental	55
5.3.1 De la reacción de N-mono alquilación.....	55
5.3.2 Del acoplamiento de Suzuki Miyaura.....	56
5.3.3 Purificación de los productos obtenidos.....	57
6 Resultados y discusión de resultados	58
6.1 De la reacción de sustitución nucleofílica	58
6.1.1 Evaluación del método de calentamiento.....	59
6.1.2 Evaluación del disolvente.....	60
6.1.3 Evaluación de la base.....	61
6.2 Del acoplamiento Suzuki-Miyaura	62
6.2.1 Evaluación del método de calentamiento.....	63
6.2.2 Evaluación del disolvente.....	64
6.2.3 Evaluación de la base.....	66
6.3 De la caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos y de sus propiedades físicoquímicas	67
6.3.1 Productos de la reacción de sustitución nucleofílica.....	67
6.3.2 Productos de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	70
7 Conclusiones	74
8 Apéndice espectroscópico	75
9 Referencias bibliográficas	83



Tabla de abreviaturas y acrónimos

A-A enlace átomo-átomo

ADH Hormona Antidiurética

Ang I Angiotensina I

Ang II Angiotensina II

ARA II Antagonista Receptor Angiotensina II

C-C enlace carbono-carbono

CCF Cromatografía en Capa Fina

CS Cabeza de serie

DMF Dimetilformamida

ECA Enzima Convertidora de Angiotensina

EtOH Etanol

HDL Lipoproteína alta densidad

HTA Hipertensión arteria

IECA Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IR Infrarrojo

LDL Lipoproteína baja densidad

MHz Megahertz

mm Hg milímetros de mercurio

mmol milimol

mol moles

mRNA RNA mensajero

PA Presión Arterial



ppm partes por millon

RMN Resonancia Magnética Nuclear

SM Suzuki-Miyaura

SNC Sistema Nervioso Central

SRA Sistema Renina Angiotensina

TBAB Bromuro de tetrabutil amonio

v/v relación volumen volumen

Índice de Imágenes

IMAGEN 1. ESTRUCTURAS DE LOS ARA II MÁS IMPORTANTES ACTUALMENTE EN EL MERCADO.....	4
IMAGEN 2 DISEÑO DE RETROSÍNTESIS SUGERIDO DE LA MOLÉCULA OBJETO	6
IMAGEN 3. REACCIÓN SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA PROPUESTA	6
IMAGEN 4. PRODUCTO OBTENIDO DE LA REACCIÓN ENTRE P-BROMO BROMURO DE BENCILO Y TRIMETILSILIL- IMIDAZOL	7
IMAGEN 5. PROPUESTAS REACCIONES SM	7
IMAGEN 6 GENERACIÓN DE SINTONES A PARTIR DE RUPTURA DE ENLACE C-O	21
IMAGEN 7 REPRESENTACIÓN DE SINTONES Y EQUIVALENTES SINTÉTICOS	21
IMAGEN 8. ESTRUCTURA DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS.....	26
IMAGEN 9. ESTRUCTURAS DE DOS CITOSTÁTICOS CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL.....	27
IMAGEN 10. ALTERACIÓN DE LA SOLUBILIDAD EN MOLÉCULA DE ATROPINA	27
IMAGEN 11. ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS; PENEMAS (V), OXAPENEMAS (VI) Y CARBAPENEMAS (VII).....	28
IMAGEN 12. CAMBIO EN EL EFECTO FARMACOLÓGICO POR CAMBIO EN LA ESTRUCTURA	29
IMAGEN 13. SIMPLIFICACIÓN QUÍMICA DE LA MOLÉCULA DE MORFINA	30
IMAGEN 14. ESQUEMAS DE REACCIÓN DE ALGUNAS REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA	32
IMAGEN 15. ESQUEMA DE LA REACCIÓN DE ELIMINACIÓN	32
IMAGEN 16. REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN FAVORECIDA POR EL USO DE REACTIVOS PROMOTORES	33
IMAGEN 17. ESQUEMA REACCIÓN VÍA SN_2	34
IMAGEN 18. EFECTO DEL USO DE UN NUCLEÓFILO FUERTE VS UNO DÉBIL.....	35
IMAGEN 19. ESTADO DE TRANSICIÓN SN_2 UTILIZANDO METOXIDO DE SODIO.....	36
IMAGEN 20. ESTADO DE TRANSICIÓN SN_2 UTILIZANDO METANOL.....	36
IMAGEN 21. ESQUEMA 3D DE UN NUCLEÓFILO IMPEDIDO Y UNO NO IMPEDIDO	37
IMAGEN 22. EFECTO ESTÉRICO PRESENTE EN CLORURO DE ETILO Y CLORURO DE TERBUTILO	37
IMAGEN 23. NUCLEÓFILO COORDINADO POR USO DE DISOLVENTE PRÓTICO.....	38
IMAGEN 24. ESQUEMA DE SISTEMA BIFENILO	39
IMAGEN 25. BIFENILOS SIMÉTRICOS Y NO SIMÉTRICOS SINTETIZADOS POR CATÁLISIS	40
IMAGEN 26. USO DE LA REACCIÓN DE KHARASCH PARA ACOPLAMIENTO DE ARILOS	41
IMAGEN 27. USO DE LA REACCIÓN DE NEGISHI PARA ACOPLAMIENTO DE ARILOS.....	42
IMAGEN 28. USO DE LA REACCIÓN DE STILLE PARA ACOPLAMIENTO DE ARILOS	43
IMAGEN 29. USO DE LA REACCIÓN DE SM EN ACOPLAMIENTO ARILOS.....	44
IMAGEN 30. CICLO CATALÍTICO ACOPLAMIENTO SUZUKI-MIYAJIMA	45
IMAGEN 31. EL ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO. IMAGEN TOMADA DE LA CHEMWIKI DE UC DAVIS (UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA EN DAVIS), CC-BY-NC-SA 3.0.....	46
IMAGEN 32. MODOS DE VIBRACIÓN EN MOLÉCULAS: FLECHAS INDICAN DIRECCIÓN Y MAGNITUD DE MOVIMIENTOS; SIGNOS +, -- INDICAN MOVIMIENTOS HACIA ARRIBA Y ABAJO PERPENDICULAR A LA PÁGINA.	49
IMAGEN 33. USO DE IRRADIACIÓN IR EN SÍNTESIS ORGÁNICA.....	50
IMAGEN 34. REACTOR DE INFRARROJO FABRICADO EN EL LABORATORIO.....	58
IMAGEN 35. ESTRUCTURA DEL CATALIZADOR UTILIZADO EN LA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE SUZUKI MIYAJIMA. TETRAKIS-(TRIFENILFOSFINA) PALADIO (0)	63

Índice de tablas

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LOS ARA II.....	17
TABLA 2. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE CALENTAMIENTO EN LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA	59
TABLA 3. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL DISOLVENTE EN LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA	60
TABLA 4. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DE LA BASE EN LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA.....	62
TABLA 5. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DEL MÉTODO DE CALENTAMIENTO EN LA REACCIÓN DE SUZUKI-MIYAUURA.....	63
TABLA 6. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO DEL DISOLVENTE EN LA REACCIÓN DE SUZUKI-MIYAUURA	65
TABLA 7. RESULTADOS EXPERIMENTALES DE LA EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA BASE EN LA REACCIÓN DE SUZUKI-MIYAUURA	66

1 Introducción

En el presente trabajo de tesis se pretende utilizar los conocimientos adquiridos en la formación de licenciado en farmacia del área de síntesis en química orgánica con la intención de contribuir en la preparación de precursores con actividad antihipertensiva del grupo ARA II, compuestos farmacológicamente activos que han sido previamente sintetizados^{1,2}, sin embargo, estos métodos de síntesis se realizan en varios pasos, frecuentemente mayores a 7 etapas y en su mayoría requieren condiciones experimentales extremas como alta temperatura; así como tiempos de contacto prolongado. Además los reactivos y equipos utilizados son muy específicos.

En la síntesis de moléculas orgánicas, sencillas o complejas, es de suma importancia el estudio o análisis de la estructura la cual implica la forma de un esqueleto carbonado. Dicho análisis estructural conduce al reconocimiento de ciertos enlaces considerados claves que pueden ser desconectados para conducir a estructuras más sencillas denominadas sintones químicos, cuyas estructuras en la mayoría de los casos no representan compuestos estables pero dan idea o sugieren las estructuras de compuestos estables, a partir de los cuales y mediante reacciones conocidas o razonables se pueden reconectar para formar nuevamente los enlaces C-C o C-heteroátomo que regeneran la molécula inicial conocida como la molécula objeto.³

¹ Zhang, X.C., Zheng J.G., Bi Q.F., F., Li L.Y.. *Chinese Chemical Letters*, 19 (2008) 759-761

² Kantam L.M., Roy M., Roy S., Sreedhar B., Madhavendra S.S., Chaudary B.M., Lal-De R., *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 1273-1276.

³ Warren, S., & Wyatt, P. (2013). *Workbook for Organic Synthesis*. Hoboken: Wiley.

Considerando los conceptos básicos de la síntesis orgánica para un grupo de medicamentos que se emplean para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares conocidos con el nombre de sartánes⁴, cuyas estructuras se muestran en la imagen 1, y cuyo mecanismo de acción es ser antagonista a los receptores de angiotensina II, es decir, estos compuestos se unen a los sitios receptores específicos de la angiotensina II, en consecuencia no permiten que la angiotensina II realice su actividad fisiológica debida a la interacción angiotensina-receptor.

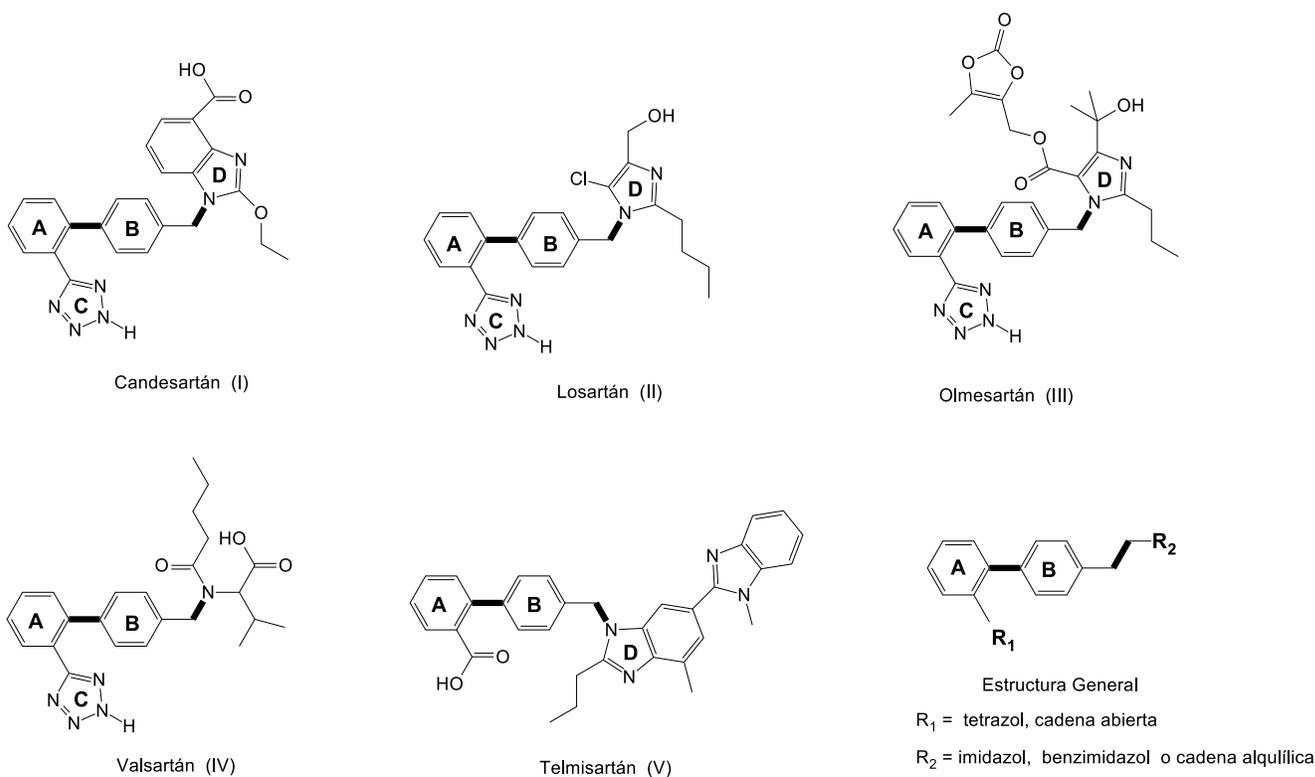


Imagen 1. Estructuras de los ARA II más importantes actualmente en el mercado

⁴ Griendling K, Lassègue B, Alexander R. Angiotensin receptors and their therapeutic applications. *Annual Review of Pharmacology*. (1996); 36:281-306.

- En los compuestos I a V, se puede observar como estructura general un sistema aromático tipo bifenilo que incluye los anillos **A** y **B**.
- En los compuestos I a IV se puede observar la presencia de un anillo heterociclo tetrazol **C** ubicado en la posición orto con respecto al anillo **A**, mientras que el compuesto V muestra una cadena abierta que en este caso corresponde a un grupo carboxilo.
- En los compuestos I, II, III y V se puede observar en la posición bencílica del anillo **B** la presencia de dos tipos de sistemas heterocíclicos: imidazol o benzimidazol **D**, en tanto que el compuesto IV en la misma posición contiene una cadena abierta la cual deriva de un aminoácido.

En estas estructuras de compuestos con actividades antihipertensivas anteriormente reportadas, se puede observar que el sistema base es la estructura del bifenilo: anillo **A** (orto sustituido)– anillo **B** (para sustituido). De acuerdo con lo anterior la estructura base o general correspondería a un bifenilo disustituido: en la posición 2 con un heterociclo tetrazol **C** o cadena abierta; mientras que en la posición 4'-sustituido por un heterociclo imidazol, benzimidazol **D** o cadena abierta.

En base al análisis estructural antes mencionado se proponen como desconexiones lógicas las rupturas d^1 y d^2 las cuales conducen a los sintones s^1 , s^2 y s^3 , los cuales frecuentemente no corresponden a moléculas estables pero a partir de ellas se pueden sugerir los equivalentes sintéticos que ya representan las moléculas

estables y a partir de las cuales se puede generar la síntesis del compuesto deseado. Por tanto, el diseño de retrosíntesis que se sugiere se presenta en la imagen 2.

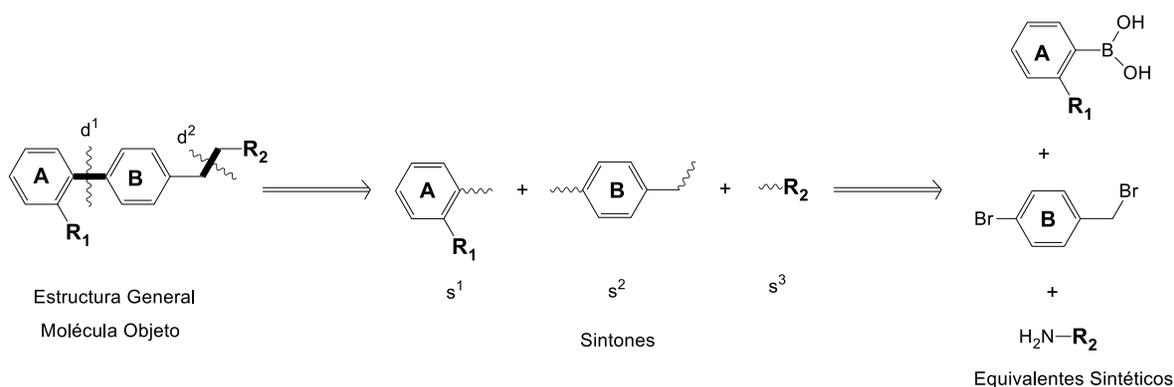


Imagen 2 Diseño de retrosíntesis sugerido de la molécula objeto

En el diseño de síntesis de la estructura base de los sartanes se reconocen y proponen dos tipos de reacciones.

➤ La reacción de sustitución nucleofílica.

Esta reacción que se ejemplifica en la imagen 3, permitirá la generación del enlace C-N, y se efectuará mediante la interacción de un aminoácido, acetato de valina, y para-bromo bromuro de bencilo. Reacción en donde se estudiará la influencia del disolvente y de la base participante.

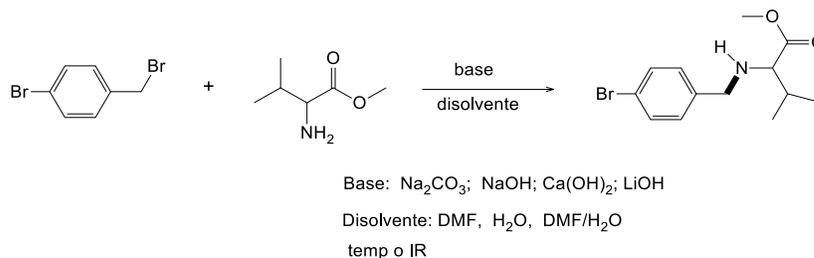


Imagen 3. Reacción sustitución nucleofílica propuesta

Una vez que se determinen las mejores condiciones de reacción. Estas se emplearan en la reacción de p-bromo bromuro de bencilo y trimetilsilil-imidazol, para obtener el producto que se muestra en la imagen 4:

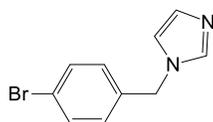
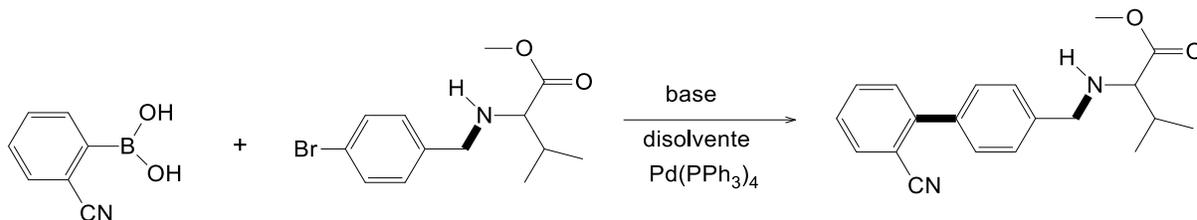


Imagen 4. Producto obtenido de la reacción entre *p*-bromo bromuro de bencilo y Trimetilsilil-Imidazol

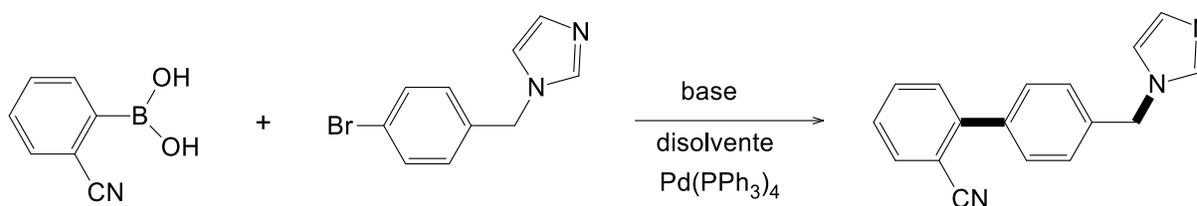
➤ La reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Esta reacción ejemplificada en la imagen 5, permitirá la formación del enlace C-C del sistema bifenilo y se realizará a través de la reacción entre los productos generados de la reacción anterior y el ácido-orto-ciano-fenilborónico en presencia de tetrakis-trifenilfosfina de paladio como catalizador.



Disolvente DMF; Tolueno

Base: Na_2CO_3 ; LiOH



Disolvente DMF; Tolueno

Base: Na_2CO_3 ; LiOH

Imagen 5. Propuestas reacciones SM

2 Generalidades

2.1 Antihipertensivos

2.1.1 Hipertensión arterial ⁵

La hipertensión arterial (HTA) es un síndrome que se caracteriza por una presión arterial alta y las consecuencias que esta conlleva. Solamente en un 5% de los casos se encuentra una causa (HTA secundaria); en el resto, no se puede demostrar un origen (HTA primaria); pero se cree, cada día mas, que son varios procesos aún no identificados y que tienen base genética. La HTA es un factor de riesgo muy importante para el desarrollo futuro de enfermedades vasculares (enfermedad cerebrovascular, cardiomiopatías, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal)

La definición de hipertensión arterial es arbitraria. El umbral elegido es aquel a partir del cual los beneficios obtenidos con la intervención, sobrepasan a los de la no actuación. A lo largo de los años, los valores de corte han ido reduciéndose a medida que se han ido obteniendo mas datos referentes al valor pronóstico de la HTA y los efectos beneficiosos de su tratamiento.

Así pues, la hipertensión se define como una presión arterial sistólica de 140 mmHg ó superior y/o una presión arterial diastólica de 90 mmHg ó superior, en personas que están tomando medicación antihipertensiva.

⁵ Tamargo J. (2001); Eprosartán, un nuevo antagonista de los receptores de la angiotensina II. *Hipertensión*. 18:S19-36.

2.1.2 Grupo de fármacos antihipertensivos

En la actualidad se cuenta con una amplia gama terapéutica de fármacos antihipertensivos y comprende distintas familias de fármacos con mecanismos de acción muy diversos. Las seis familias de fármacos que la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión consideran como de primera línea son los diuréticos, bloqueadores betaadrenérgicos, antagonistas del canal de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de angiotensina II.⁶

2.1.2.1 Diuréticos

Los diuréticos son fármacos utilizados desde hace ya bastante tiempo en el tratamiento de la HTA y por consiguiente con los que se tiene la experiencia más prolongada. Una de sus ventajas es su fácil manejo y bajo coste, aunque, debido a sus efectos secundarios, se ha visto limitada su prescripción y últimamente se han visto desplazados por otros grupos farmacológicos. Sin embargo, los diuréticos siguen siendo considerados fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA, debido a que han demostrado en numerosos estudios su capacidad de reducir la morbimortalidad cardiovascular asociada a la HTA. Existen tres subgrupos diferentes de diuréticos: las tiazidas y derivados, los diuréticos de Asa y los ahorradores de potasio^{7,8}.

⁶ Guidelines Subcommittee. (1999) World Health Organization-International-Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension; 17: 151-183

⁷ Management Comitee. (1980) The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Lancet; 1: 1261-1267

⁸ SHEP Cooperative Research Group.(1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolates systolic hypertension in the Elderly Program. JAMA; 265: 3255-3264.

2.1.2.2 Bloqueadores β

El primer bloqueador beta utilizado como fármaco antihipertensivo fue el propanolol, desarrollándose posteriormente un gran número de derivados que difieren entre sí en sus propiedades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas, tales como su cardioselectividad, actividad simpaticomimética, actividad estabilizante de la membrana, liposolubilidad o bloqueo alfa asociado, lo que confiere a esta familia de fármacos una gran diversidad.

Estos bloqueadores reducen la PA en pacientes hipertensos, aunque su mecanismo de acción no está claro. Se ha implicado la disminución del gasto cardíaco, la inhibición de la secreción de renina, efectos sobre el SNC, así como la disminución del calcio libre sistólico.

Los bloqueadores beta han demostrado su eficacia, tanto en monoterapia como asociados, en el tratamiento de la HTA ligera-moderada, así como en la prevención de sus complicaciones cardiovasculares.^{9,10}

Son relativamente más eficaces que los diuréticos en la prevención de la enfermedad coronaria y han sido los primeros fármacos que han demostrado una prevención clara del reinfarto en pacientes con cardiopatía isquémica¹¹ y aumentan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca¹²

⁹ The IPPPSH Collaborative Group. (1985) Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *Journal of Hypertension*; 3: 379-392.

¹⁰ Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, Olson G, Barber HJ, Eliasson K et al. (1991) Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*; 17: 579-588.

¹¹ Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. (1985) Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Program of Cardiovascular Disease*; 17: 335-371.

¹² Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *New England Journal of Medicine*; 334: 1349-1355.

2.1.2.3 Antagonistas del calcio

Existen tres grupos principales de antagonistas del calcio: las fenilalquilaminas (verapamilo), las benzotiazepinas (diltiazem) y las dihidropiridinas (nifedipino). Mientras que las dos primeras familias poseen acciones cardíacas, electrofisiológicas y vasculares, el último grupo tiene un efecto predominante a nivel vascular¹³.

El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la inhibición de los canales del calcio dependientes del potencial de membrana y en el consecuente bloqueo de la entrada de calcio a la zona intracelular. El descenso de la concentración de calcio libre citosólico en las células musculares lisas arteriolas condiciona la disminución del tono contráctil, de la resistencia vascular y de las cifras de PA.

A nivel vascular los antagonistas de calcio mejoran la distensibilidad arterial de grandes vasos. También inhiben la agregación plaquetaria con una potencia similar al dipiridamol (vasodilatador coronario que también inhibe la agregación plaquetaria), probablemente por bloqueo de la entrada de calcio en la plaqueta¹⁴.

2.1.2.4 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

El mecanismo de acción de los IECA (Captopril, Lisinopril, Ramipril) es debido a la inhibición de la formación de angiotensina II (Ang II) a partir de angiotensina I (Ang I). Si su efecto hipotensor es debido fundamentalmente a su acción sobre la

¹³ Kelly J.G. (1992) Clinical Pharmacokinetics of Calcium Antagonists, an Update. *Clinical Pharmacokinetic*; 22: 416-423.

¹⁴ Morr, I., & Morr, C. (2007). Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 2 (2), 59-64.

angiotensina II circulante o sobre la generada a nivel tisular es todavía una incógnita, Los IECA producen también, una disminución de la secreción de aldosterona inducida por la Ang II e impiden la degradación de bradicinina, aumentando los valores de dicho péptido vasodilatador.

Los IECA son actualmente considerados fármacos de primero orden en el tratamiento de la HTA y han demostrado su capacidad de prevenir episodios cardiovasculares en pacientes hipertensos que son no complicados¹⁵. En terapia combinada son especialmente eficaces en asociación con diuréticos tiazidicos o de Asa, ya que previenen la formación de Ang II inducida por la activación de a secreción de renina producida por los diuréticos. La asociación con antagonistas de calcio también eficaz, dado que bloquean el aumento reflejo en la actividad del sistema renina-angiotensina que inducen muchos antagonistas del calcio especialmente de la familia de las dihidropiridinas¹⁶.

2.1.2.5 Bloqueantes α

El único bloqueador alfa útil en le tratamiento de la HTA es actualmente la doxazosina, que actúa bloqueando específicamente los receptores alfa₁-postsinápticos. Tiene la ventaja de producir un descenso de LDL y de los triglicéridos y un aumento del HDL, asi como de mejorar la resistencia a la insulina. Los bloqueadores alfa pueden utilizarse en monoterapia o asociados a diuréticos,

¹⁵Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Ni-klason A et al. (1999) Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*; 353: 611-616.

¹⁶ Díaz Maroto, S. (2000). Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). *Farmacología e indicaciones terapéuticas*. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-inhibidores-enzima-angiotensina-convertasa-ieca--15466> el 13 de Julio de 2018.

bliqueadores β , antagonistas del calcio, IECA y antagonistas de los receptores de Ang II.

2.1.2.6 Antagonistas de los receptores de Angiotensina II (ARA II)

Son fármacos que producen, al igual que los IECA, un bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante el antagonismo específico del receptor AT1 de la angiotensina II. Al primer antagonista del receptor AT1 descubierto, el losartán, le han seguido la aparición de otras moléculas como valsartán, irbesartán, candesartán, telmisartán y eprosartán, la última de ellas todavía en vías de comercialización.

En pacientes con HTA, la administración de los ARA II descinde la PA a valores normales en aproximadamente la mitad de los pacientes hipertensos. Debido a la acción sinérgica, dicho efecto aumenta cuando se administra de forma simultánea un diurético. Por su peculiar y específico mecanismo de acción, su efecto antihipertensivo es aditivo al de los IECA, con los que puede asociarse para bloquear a valores distintos el sistema renina-angiotensina¹⁷.

2.1.3 Sistema renina-angiotensina (SRA)

El SRA es un sistema enzimático que culmina con la generación de Angiotensina II (Ang II) y otros polipéptidos que tienen gran importancia en la homeostasis de la presión arterial y del metabolismo del agua.

Comienza con la génesis del angiotensinógeno generado por los hepatocitos, este es el único precursor proteico conocido de los péptidos de la familia de las

¹⁷ E. Bragulat y M.T. Antonio (2001) Unidad de Hipertensión Arterial Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos Universidad de Barcelona Medicina Integral 37; 5: 220

angiotensinas¹⁸. Del angiotensinógeno se libera la Angiotensina I (Ang I) por acción de la renina, enzima que se sintetiza, deposita y libera desde las células yuxtarglomerulares del riñón.

El paso inicial para la síntesis de esta enzima tan importante en el SRA es la formación de preproteína por el mRNA correspondiente, formándose la prorenina, toda vez formada es hidrolizada en gránulos lisosomales para formar la renina activa que se libera por exocitosis al lumen vascular. Esta liberación está condicionada por muchas variables, en general, está controlada por el barorreceptor renal, la mácula densa, las terminaciones nerviosas renales y los factores humorales. El primero es probablemente el de mayor poder ya que estimula la liberación cuando cae la presión de perfusión renal o viceversa.

Toda vez liberada la renina, esta actúa en el angiotensinógeno liberando de este el decapeptido casi inactivo Ang I que es sustrato de otra enzima importante; la enzima convertidora de angiotensina (ECA), esta enzima es la encargada de transformar el decapeptido inactivo Ang I en el octapeptido activo Ang II por hidrólisis del dipéptido carboxiterminal histidil-leucina. Cabe mencionar que esta enzima no es específica para Ang I, ya que también hidroliza a otros polipéptidos como la bradicinina, encefalinas y sustancia P.

La ECA interviene en la homeostasis circulatoria general al potenciar un poderoso sistema vasoconstrictor e inhibir un potente sistema vasodilatador. La mayor parte

¹⁸ Dickson, M.E. y Sigmund, C.D. (2006) Genetic Basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*; 48: 14-20

de la ECA se encuentra insertada en la membrana celular de los vasos del pulmón, cerebro y la retina¹⁹.

La cascada enzimática tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidrosalina a través de la formación de angiotensina II.²⁰

La Ang II como otras hormonas, actúa sobre receptores ubicados en la membrana celular,²¹básicamente se han descrito dos tipos de receptores con los que esta hormona interactúa: AT1 y AT2. La mayoría de las acciones del polipéptido se ejercen por activación de los receptores AT1, estos pertenecen a la familia de los receptores de hormonas peptídicas 7TM, ligados a una proteína G. Los receptores AT2 son mas prevalentes en el feto que en la adultez.^{22,23}

En términos generales, la Ang II aumenta la resistencia periférica por su efecto constrictor directo y extremadamente potente sobre el músculo liso vascular, además posee un efecto presor indirecto a través del SNC, y la activación de receptores centrales de Ang II produce un aumento en la actividad simpática periférica y liberación de ADH.²⁴

¹⁹ Dzau V. (2005) The cardiovascular continuum and renin-angiotensin aldosterone system blockade. *Journal of Hypertension* ;23:9-17.

²⁰ Fyhrquist, F. Y Saijonma, O. (2008) Renin- angiotensin system revisited. *Journal of Internal Medicine.*; 264:224-236

²¹ Horiuchi. M.;Iwanami, J. Y Mogi, M. (2012) Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clinical Science* (London); 123: 193-203

²² Gasparo M, Bottari S, Levens NR.(1994) Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. New York, Raven, 1695-1720.

²³ Batenburg WW, Garrelts IM, Bernasconi CC, Juillerat- Jeanneret L, Van Kats JP, Saxena PR, Danser AH.(2004) Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries.

²⁴ Sharpe M, Jarvis B, Goa KL (2001). Telmisartan: a review of its use in hypertension *Drugs.* 61:1501-29.

2.1.4 Antagonistas de los receptores de angiotensina II

2.1.4.1 Historia

Los intentos por crear antagonistas de los receptores de Ang II, se remontan a principios de 1970, y tales intentos se concentraron en análogos peptídicos de angiotensina.^{25,26} El saralasin, 1-sarcosina, 8-iso-leucina angiotensina II y otras angiotensinas con sustitución 8 fueron potentes antagonistas de los receptores de angiotensina II, pero no tuvieron utilidad debido a la falta de biodisponibilidad oral.

A principios del año 1980 ocurrió un avance importante con la publicación de patentes²⁷ de una serie de derivados del ácido imidazol-5-acético, que atenuaban las respuestas presoras a la angiotensina II en ratas. Mas tarde se encontró que dos de los compuestos descritos en las patentes, el S-8307 y el S-8308 eran antagonistas no peptídicos de los receptores de Ang II, altamente específicos, aunque muy débiles²⁸. El posterior modelado molecular de estos compuestos guio lugar a la idea de que estas estructuras tendrían que modificarse con el objetivo de imitar de modo más adecuado el farmacóforo de Ang II y por medio de una hábil serie de modificaciones por pasos, se creó el losartán, potente antagonista no peptídico de los receptores de Ang II activo por vía oral y selectivo.²⁹

²⁵ Page, I., y Bumps, F. (1974) Angiotensin Handbuch der experimentellen Pharmakologie Springer-Verlag. Berlin

²⁶ Regoli, D., Park, W.K., y Rioux, F. (1974) Pharmacology of angiotensin. *Pharmacology Review.*, 26: 69-123.

²⁷ Takeda Chemical Industries. (2018). Hypotensive imidazole derivatives and hypotensive imidazole-5-acetic acid derivatives.

²⁸ Wong, P.C., Chiu, A.T., Price, W.A., Thoolen, M.J., et al. (1988) Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist I. Pharmacological characterization of 2-n-butyl-4-chloro-1-(2-chlorobenzyl)imidazole-5-acetic acid, sodium salt (S-8307). *Journal of Pharmacology*, 247:1-7

²⁹ Timmermans, P.B., Wong, P.C., Chiu, A.T., Herblin, W.F., Benfield, P., et al. (1998) Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacology Review.* 45:205-251

Desde el descubrimiento de dicho fármaco, muchas compañías han estado creando muchos antagonistas no peptídicos de los receptores de Ang II (p. ej. Candesartán, Valsartán, Ibersartán, Eprosartán).

2.1.4.2 Farmacocinética y Farmacodinamia

Farmacocinética

Las principales características farmacocinéticas de los ARAII se resumen en la siguiente tabla³⁰:

Tabla 1 Características Farmacocinéticas de los ARA II

	Candesartán	Eprosartán	Ibersartán	Losartán	Olmesartán	Telmisartán	Valsartán
Profármaco	Si	No	No	No	Si	No	No
Biodisponibilidad (%)	42	15	60-80	33	25	50	23
Semivida (h)	9	5-7	12-17	0,5-2	14	24	6-9
T_{máx} (h)	3-4	1-2	1,5-2	0,5-2	1,5-2,5	2	
UPP (%)	99	98	95	99	99	99	95
Vd (l/Kg)	0,1	0,18	0.7-1,2	0,5	0,3	7	0,25
Metabolito activo	Candesartán	No	No	EXP3174	Olmesartán	No	No
Eliminación renal (%)	30	7	20	30	35-50	2	15
Eliminación biliar (%)	60	90	80	70	50-65	98	85
Dosis (mg/día)	4-32	600	75-300	12,5-100	10-40	40-80	80-160

T_{máx}: Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{Máx.}); UPP: Unión a Proteínas Plasmáticas; Vd: Volumen de distribución.

Farmacodinamia

Los antagonistas de los receptores de Ang II no peptídicos se dividen en 3 grupos: los que bloquean de modo selectivo el receptor AT1, los que antagonizan de manera selectiva los receptores AT2³¹ y aquellos que muestran antagonismo equilibrado de

³⁰ Tamargo, J., & Nuñez, L. (2006). Características farmacológicas de los ARA-II. *Revista Española De Cardiología*, 6(C):10-24.

³¹ Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Suzuki J, Akishita M, et al. (2002) Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 22:49-54.

los dos subtipos de receptores. Dado que el receptor AT2 no se encuentra tan expresado en el organismo adulto y se ha observado que se expresa después de lesiones de tipo vascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía dilatada, cicatrización de heridas y lesión de nervios periféricos reflejando de este modo que su mayor expresión es resultado muy probable de una reactivación genética de tipo fetal,^{32 33} casi todos los compuestos en investigación clínica son antagonistas selectivos del receptor AT1.

Timmermans y colaboradores (1993)²¹ de manera exitosa, han revisado las propiedades farmacológicas de los antagonistas de los receptores AT1. Estos compuestos en potencia bloquean la unión de agonistas y antagonistas de Ang II. In vitro, los antagonistas de los receptores AT1 inhiben los efectos contráctiles de la Ang II en todas las preparaciones de músculo liso vascular, e in vivo evitan y revierten todos los efectos conocidos de la Ang II.

Los antagonistas de los receptores AT1 parecen ser sumamente selectivos, no desplazan a ligandos que se unen a canales de Ca²⁺ o receptores adrenérgicos, muscarínicos, dopaminérgicos y no antagonizan los efectos de vasopresina, bradicinina, o histamina.

2.1.4.3 Efectos adversos

No hay diferencias en la incidencia de reacciones adversas en función de la edad, el sexo o la dosis de fármaco y, a diferencia de los IECA, no producen tos. Esta

³² Dzau VJ, Horiuchi M. (1996) Differential expression of angiotensin receptor subtypes in the myocardium: A hypothesis. *European Heart Journal*; 17: 978-980.

³³Gallinat S, Yu MH, Zhu YZ et al. (1997) Upregulation of angiotensin receptors after myocardial infarction and sciatic nerve transection: A common expression pattern. *Hypertension*; 30: 999.

excelente tolerancia convierte a los ARA-II en una importante alternativa terapéutica en pacientes hipertensos y explica por qué hasta la fecha no se han descrito diferencias en la incidencia de reacciones adversas entre los distintos ARA-II. Sin embargo, todos los ARA-II disminuyen el tono de la AT₂, la presión capilar glomerular y el filtrado glomerular, y pueden producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina en pacientes con estenosis renal bilateral o con estenosis de la arteria renal con riñón único.

También se han descrito casos aislados de edema de los labios, periorbitario y de la lengua, aunque un reciente análisis sugiere que la incidencia real de esta reacción puede ser muy superior a la que se pensaba ³⁴. En pacientes con función renal normal no se han encontrado diferencias en la incidencia de hiperpotasemia entre dosis equipotentes para reducir la presión arterial de lisinopril y valsartán, pero en pacientes con función renal deprimida, la incidencia de hiperpotasemia era mayor con el IECA ³⁵. No se ha establecido la seguridad y eficacia de los ARA-II en pacientes pediátricos, aunque en un estudio realizado en niños y adolescentes hipertensos (6-16 años), las características farmacocinéticas del irbesartán son similares a las observadas en adultos.³⁶

³⁴ Kymizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, et al. (2004) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*; 130:1416-9.

³⁵ Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. (2000) ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney International*; 58:2084-92.

³⁶ Sakarcan A, Tenney F, Wilson JT, Stewart JJ, Adcock KG, Wells TG, et al. (2001) The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *Journal of Clinical Pharmacology*; 41:742-9.

2.2 Análisis retrosintético

El análisis retrosintético es una técnica desarrollada por el químico estadounidense E.J. Corey³⁷ utilizada en química orgánica para diseñar síntesis. Esto se consigue transformando mentalmente a la molécula objetivo en una secuencia de estructuras precursoras que sean cada vez más simples y más sencillas de conseguir comercialmente. El objetivo del análisis retrosintético es la simplificación estructural.

A menudo la síntesis puede tener más de una posible ruta para su síntesis. Así pues esta técnica viene bien para descubrir alternativas distintas de síntesis y compararlas siguiendo criterios de lógica y sencillez.

2.2.1 Sintón y equivalente sintético³⁸

Como antes se mencionó, el método retrosintético se basa en romper enlaces de la molécula objetivo para obtener materiales mucho más accesibles que puedan generarla. La ruptura de un enlace produce dos fragmentos, uno que tiene una carga positiva y otra con carga negativa. A estos fragmentos se les denomina sintones, y aunque pueden no existir como moléculas reales, nos dan una idea del nucleófilo y electrófilo que se debe utilizar para formar un enlace desconectado como lo explica la imagen 6

³⁷ Corey, E. J., & Cheng, X.-M. (1995). *The logic of chemical synthesis*. New York: John Wiley.

³⁸ Synthesis and Retrosynthesis. Obtenida de: <http://www.asu.edu/courses/chm233/notes/retrosynthesis/retrosynthesisS2018.pdf> el 13 Agosto de 2018

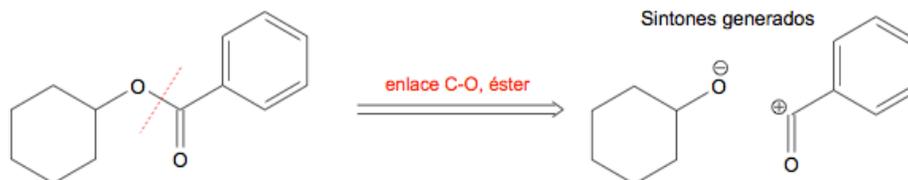


Imagen 6 Generación de sintones a partir de ruptura de enlace C-O

Estos sintones no tienen como se explicó anteriormente existencia real, pero pueden generarse con facilidad a partir de compuestos orgánicos estables como el ciclohexanol y el ácido benzoico, llamados equivalentes sintéticos, representados en la imagen 7.

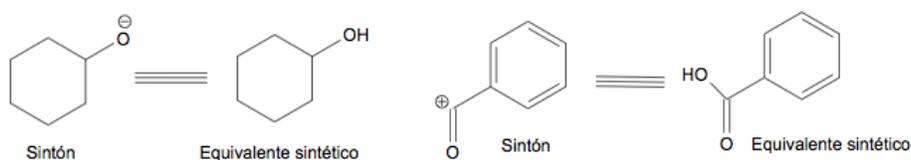


Imagen 7 Representación de sintones y equivalentes sintéticos

2.2.2 Conexiones-Desconexiones ^{39,40}

Para diseñar la construcción de un esqueleto de carbono y la propuesta de una retrosíntesis hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Los grupos funcionales tanto en la molécula precursora, los grupos funcionales resultantes en los intermediarios después de la reacción de conexión, el uso de interconversiones de grupos funcionales para activar o proteger grupos y los grupos funcionales de la molécula objetivo, además de las reacciones implicadas de acuerdo a su quimioselectividad.

³⁹ Warren, S. (2009). *Organic synthesis: the disconnection approach*. -2a ed. Springer.

⁴⁰ S., W. (1983). *Diseño de síntesis orgánica. Introducción programada al método del sintón*. Madrid.

- La estereoquímica del precursor y de la molécula objetivo. Hay que tener en cuenta la especificidad y selectividad de la estereoquímica y los sitios de reacción, así como en el interés de la estereoquímica en cuanto a su pureza.
- El número de pasos que se requieren.
- Costo-beneficio y el rendimiento de las reacciones.
- El tipo de reacciones requeridas para conectar los distintos átomos de acuerdo a la propuesta de los diferentes sintones, así como la disponibilidad de los precursores y de los reactivos. En el análisis, el químico encargado reconoce los grupos funcionales en una molécula y desconecta por métodos que corresponden a reacciones de reconexión que sean conocidas y confiables.

Se pueden considerar la formación de enlaces químicos A-A como conexiones intermoleculares (dos moléculas se conectan en al menos dos átomos), desconexiones A-A bimoleculares (al romperse el enlace A-A se forman dos moléculas distintas, conexiones A-A intramoleculares (se forma un nuevo ciclo), desconexiones A-A intramoleculares (un ciclo se rompe formando un esqueleto lineal nuevo).

La conexión-desconexión de los enlaces químicos A-A se pueden clasificar por su mecanismo en:

1. Heterolíticas – realizado por reacciones nucleófilo-electrófilo.

2. Homolíticas – por medio de especies con radicales libres.
3. Mecanismos de cierre o ensamblaje concertado – dos especies neutras apolares que cierran por mecanismos pericíclicos.

2.3 Diseño de fármacos por métodos tradicionales ^{41,42}

El desarrollo de medicamentos que sean cada vez mas seguros, adecuados, específicos, potentes y efectivos para el tratamiento de las distintas afecciones que aquejan a los seres vivos, es una tarea que requiere de esfuerzo coordinado e inteligente de un elevado numero de profesionales de distintas áreas del conocimiento.

Si se conoce la base biológica de una enfermedad o de algún desarreglo metabólico, es posible diseñar un medicamento utilizando un mecanismo de aproximación al proceso patológico en cuestión. Cuando se conoce este proceso en su base molecular y se pueden definir las moléculas implicadas en el mismo, es posible diseñar medicamentos que interactúen con la molécula responsable, de tal forma que la modifique y se modifique así mismo la patología⁴³.

En este apartado se considerará de manera corta la metodología y la cadena de hechos que llevan al descubrimiento de nuevos compuestos considerados como líderes o cabezas de serie (CS) y su posterior desarrollo, a esto se le denomina variaciones estructurales.

⁴¹ Li, J., Limberakis, C., & Pflum, D. (2007). *Modern organic synthesis in the laboratory*. Oxford: Oxford University Press.

⁴² Ireland, R., & Fernández González, F. (1976). *Procesos sintéticos en química orgánica*. Madrid: Alhambra.

⁴³ Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine*(3a ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.

2.3.1 Búsqueda de la cabeza de serie o compuesto líder ⁴⁴

Aunque en la búsqueda de una CS se pueden varios métodos los más empleados son:

- El empleo de productos activos presentes en drogas utilizadas en la medicina tradicional
- Estudios de nuevos compuestos provenientes de la síntesis química o de la biotecnología.

Ambos métodos requieren de la existencia previa de una amplia batería de ensayos biológicos cuidadosamente diseñados, que permitan determinar con rapidez y sin errores la actividad biológica de los nuevos compuestos. ⁴⁵

Otras vías de obtener un compuesto líder o CS son:

- Aislamiento de los productos responsables de una acción biológica determinada y su posterior identificación y caracterización. Esto se cumple en productos naturales que no han sido reconocidos por el hombre. Ejemplos de esto son las hormonas esteroidales, el ácido araquidónico, que permitió el desarrollo de las prostaglandinas y tromboxanos, entre otros.

⁴⁴ Cómo se fabrica un fármaco. Pasos 3 y 4: Elección de una molécula o cabeza de serie. (2018). Obtenido de <https://www.eupati.eu/es/descubrimiento-de-farmacos/como-se-fabrica-un-farmaco-pasos-3-y-4-eleccion-de-una-molecula-o-cabeza-de-serie/> el 3 de Marzo de 2018

⁴⁵ ESCALONA, J. C.; CARRASCO, R.; PADRÓN, J. A.,(2008) Introducción al diseño racional de fármacos, primera edición, Ciudad de La Habana: Universitaria, 45

- Detección y observación de efectos secundarios o acciones biológicas inesperadas durante el uso de compuestos farmacológicamente activos. Ejemplo es la acción diurética de las sulfas antibacterianas como la acetazolamida (por inhibición de la anhidrasa carbónica).
- Por observación del metabolismo de los compuestos. En ocasiones algunos de los metabolitos de un fármaco presentan una actividad superior o diferente a la del propio fármaco de partida. La síntesis de sulfonamidas bacterianas en consideración del metabolismo del prontosil puede servir de ejemplo para este tipo de búsqueda.
- El análisis de la actividad biológica de productos intermedios en la síntesis de un fármaco. Tal es el caso de las tiosemicarbazonas empleadas en la síntesis del sulfatiadiazol, que provocaron una nueva estrategia para la terapia de la tuberculosis y el desarrollo de la Amiatizona.

2.3.2 El desarrollo de una cabeza de serie: la variación molecular

Toda vez encontrada y definida la CS se hace necesario la modulación de su estructura con el fin de encontrar un mejor producto. El objetivo que se propone es encontrar nuevos y mejores medicamentos con superior actividad, mejor biodisponibilidad, menos tóxico y con menor probabilidad de generar reacciones secundarias, a esto se le conoce como variación molecular.

El fin de esta técnica se cubre básicamente con estos puntos:

- Mejora de la potencia del líder
- Eliminación de efectos secundarios no deseados

- Potenciación de acciones secundarias deseadas, ya sea por complemento sinérgico a la acción principal o por si misma.
- Separación de actividades en compuestos multiacción.
- Combinar actividades. Se trata de reunir en una entidad actividades diferentes que puedan actuar en común frente a desordenes asociados.
- Modificación de la biodisponibilidad del fármaco líder. El descubrimiento de un fármaco por lo general necesita un mejoramiento. Por ejemplo:

a) Protección frente a la acción de sistemas enzimáticos: Las β -lactamasas son enzimas presentes en bacterias que desdoblan el anillo β -lactámico de penicilinas y cefalosporinas inactivándolas. Esto ocurre con una reacción nucleofílica sobre el átomo de carbono carbonílico del anillo β -lactámico (imagen 8). El grupo sustituyente en la posición 7 marcada con **verde** en la siguiente imagen del anillo cefalosporínico, juega un papel primordial para lograr la conformación espacial que impida la acción de las β -lactamasas. La sola sustitución del grupo R' marcada con **rojo** puede potenciar hasta 100 veces el efecto que tiene debido a la diferente disposición espacial.

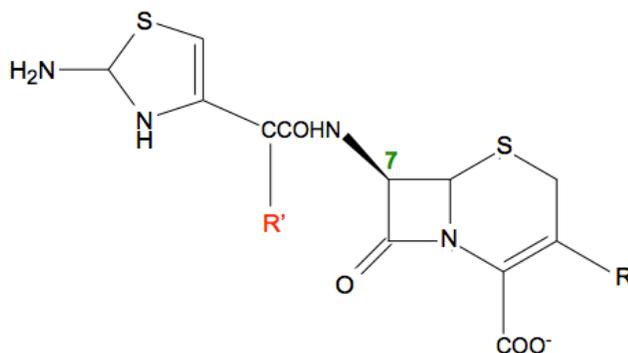


Imagen 8. Estructura de antibióticos β -lactámicos

- b) Incremento en la selectividad de la acción: Las mostazas nitrogenadas y su actividad antitumoral son un ejemplo perfecto para este caso. La mecloroetamina (I) surge a partir del famoso gas mostaza, gas altamente empleado en la primera guerra mundial. Este compuesto, con el desarrollo de nuevos citostáticos se convirtió en un fármaco muy tóxico por lo que debía incrementarse la selectividad de su acción a las células tumorales. De esta manera se desarrollo el Mefalan (II), derivado de la fenilalanina (imagen 9).

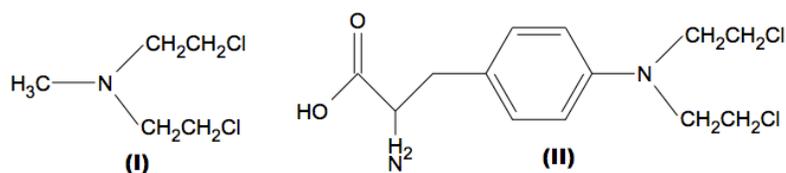


Imagen 9. Estructuras de dos citostáticos con actividad antitumoral

- c) Modificaciones para alterar la distribución: Se utiliza cuando se desea excluir de algún compartimiento biológico al fármaco. La atropina (III) y sus sales de amonio cuaternario (IV) sirven de ejemplo (imagen 10). La formación de la sal aumenta la hidrofilia e impide al fármaco atravesar la barrera hematoencefálica, sin verse alteradas las acciones anticolinérgicas periféricas.

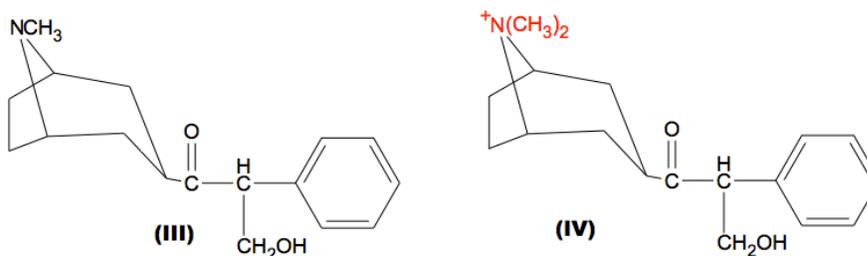


Imagen 10. Alteración de la solubilidad en molécula de atropina

2.3.3 Estrategias para el aumento de eficacia del compuesto líder

2.3.3.1 Sustitución bioisostérica

El hecho de que moléculas o compuestos con una misma actividad biológica, deban poseer también una estructura similar, o al menos algunos puntos similares en las partes responsables de la actividad es muy razonable, por lo que la sustitución de grupos con igual distribución electrónica en la última capa e igual deslocalización del orbital puede conducirnos a la obtención de nuevos compuestos con un interés farmacológico.

Ejemplo de esta metodología antes mencionada es aplicable a los antibióticos β -lactámicos, en la serie de las penemas (V), oxapenemas (VI) y carbapenemas (VII) (imagen 11), en los que el cambio del átomo de azufre por el de oxígeno aumenta la reactividad del anillo convirtiendo en una molécula que inactiva a las β -lactamasas de las bacterias. Por otro lado la sustitución del oxígeno por el etileno (CH_2) disminuye esta reactividad aunque conserva su actividad farmacológica.⁴⁶

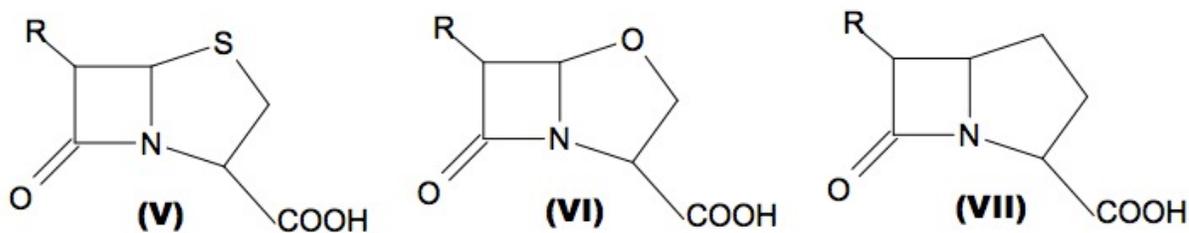


Imagen 11. Antibióticos β -lactámicos; penemas (V), oxapenemas (VI) y carbapenemas (VII)

⁴⁶ Martínez, F. (2018). antimicrobianos. Obtenido de: https://issuu.com/cfpudb/docs/actualizaci_n_en_antimicrobianos_sist_micos el día 12 de Abril de 2018

2.3.3.2 Modulación molecular

Para el caso de esta técnica el objetivo es variar el compuesto líder con modificaciones limitadas tanto en la extensión, como en el número. Sin embargo a pesar de restringirse aparentemente las posibilidades de variación con esta técnica, es muy frecuente encontrar resultados positivos para su aplicación.

Existen de manera general 3 formas en las que se puede actuar:

- **Modulación:** aquí comprende la isomerización, homología, alquilación, ramificación, desalquilación, saturación, instauración, cambio en la posición de instauración, eliminación de heteroátomos, introducción de nuevos sistemas cíclicos, contracción, así como extensión de ciclos.

En la imagen 12 podemos ver como el cambio del ciclo intermedio provoca que tengan actividad distinta, mientras que la Promazina se usa como antipsicótico la Imipramina es un fármaco antidepresivo tricíclico.

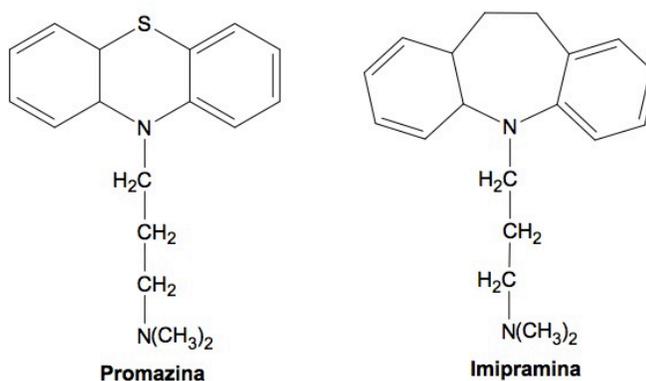


Imagen 12. Cambio en el efecto farmacológico por cambio en la estructura

- **Simplificación:** en ocasiones, el químico debe romper la molécula con el fin de encontrar cual es la parte o las partes responsables de la actividad

biológica que se está estudiando. Con este fin se diseñan compuestos más sencillos que contengan los fragmentos mencionados. La parte o partes responsables de la actividad no tienen que necesariamente encontrarse unidas entre sí, sino que pueden estar separadas por una serie de átomos que no forman parte en la interacción con el receptor. En este tipo de estudios es de suma importancia que se conozca la estructura tridimensional y el comportamiento conformacional del compuesto. Ejemplo de esto es la simplificación de la molécula de morfina (imagen 13).

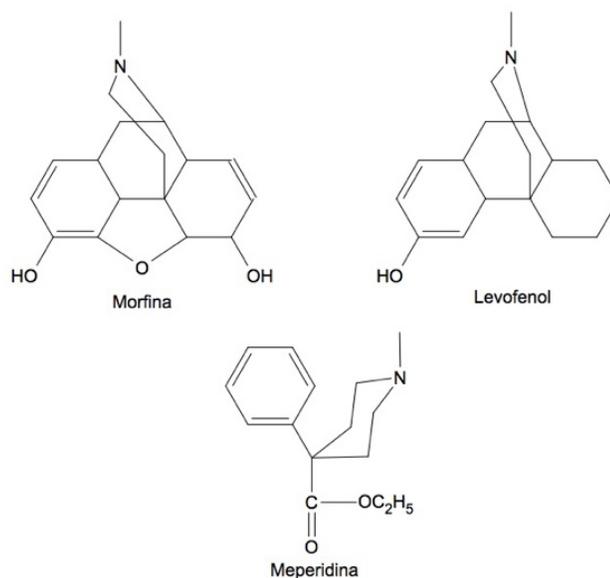


Imagen 13. Simplificación química de la molécula de morfina

- **Unión de elementos activos:** Simplemente se trata de unir en una molécula elementos que han demostrado ser activos en otras.

De este tipo de estudio tiene como elemento fundamental la colaboración estrecha entre investigadores de diferentes profesiones ya si tener la posibilidad de obtener puntos de vista diferentes.

2.4 Sustitución Nucleofílica Alifática

Esta reacción ocurre en compuestos que tienen la siguiente estructura general R-X, donde X corresponde a: halógeno, tosilatos o triflatos, los cuales actúan como grupos salientes, en tanto que R corresponde a un grupo alquilo. La reactividad que exhiben estos compuestos se debe a la polarización del enlace carbono-halógeno o carbono-oxígeno lo cual conduce a la generación de cargas parciales opuestas, positiva en carbono y negativa en el átomo más electronegativo ^{47,48,49,50}.

Cuando este tipo de compuestos se ponen en presencia de un compuesto con características nucleofílicas, especies que tienen carga negativa o bien pares de electrones de no enlace, por ejemplo. ^{-}CN , ^{-}OH , ^{-}OR , ^{-}SR , RNH_2 , entre otros, llamados grupos entrantes, se da lugar a la sustitución nucleofílica alifática. Reacción en la que el grupo entrante sustituye al grupo saliente ubicado en un átomo de carbono, usando su par de electrones de no enlace para formar un nuevo enlace carbono-carbono. En la mayoría de las reacciones el grupo saliente es un átomo de halógeno, ya que estos sustratos son comercialmente más disponibles.

En consecuencia esta reacción es muy importante desde el punto de vista de síntesis orgánica, ya que a partir de ella los haluros de alquilo se pueden transformar fácilmente en muchos otros grupos funcionales (imagen 14).

⁴⁷ Carey F. A., (2006). *Química Orgánica*, 6ª edición, Ed. Mc-Graw-Hill., D.F. México

⁴⁸ Mc Murry J., (2012). *Química Orgánica*, 8ª edición, Ed. Cengage Learning Editores S.A. de C.V., México.

⁴⁹ Wade L. G. Jr., (2012). *Química Orgánica*, 7ª edición, Ed. Pearson Educación de México S.A. de C.V., México

⁵⁰ Solomons T. W. G., (2014). *Química Orgánica*, 3ª edición, Ed. Limusa S.A. de C.V., D.F., México

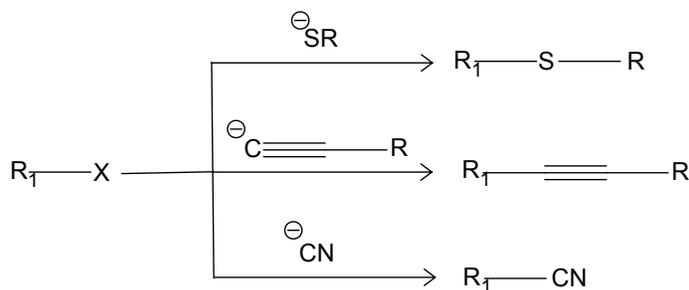


Imagen 14. Esquemas de reacción de algunas reacciones de sustitución nucleofílica

Sin embargo, esta reacción compite con la eliminación, reacción en donde la especie nucleofílica puede actuar como base y considerando este comportamiento, no ataca directamente al átomo de carbono que contiene al grupo saliente sino que atrae un átomo de hidrógeno de la posición vecina provocando la formación de un doble enlace (un alqueno) y la salida del grupo saliente (imagen 15).

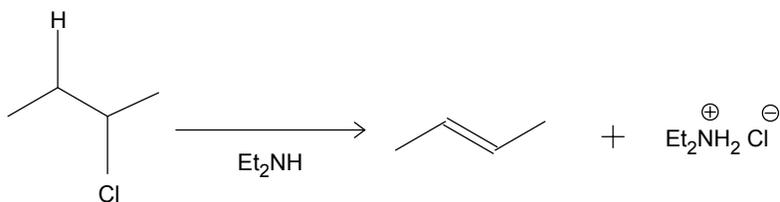


Imagen 15. Esquema de la reacción de eliminación

A pesar de la competencia entre estas reacciones una se puede favorecer con respecto a la otra en función de las condiciones experimentales.

La sustitución nucleofílica se favorece como se ejemplifica en la imagen 16, mediante el uso de halogenuros primarios, nucleófilos fuertes (aquellos que tienen carga negativa) con estructura pequeña o no voluminosa y disolventes no polares .

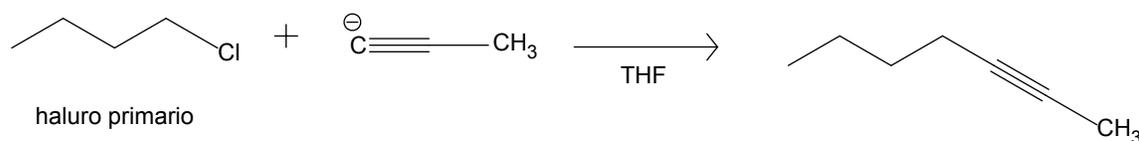


Imagen 16. Reacción de sustitución favorecida por el uso de reactivos promotores

La eliminación se promueve a través del empleo de halogenuros de alquilo de tipo terciario, nucleófilos débiles (nucleófilos que solo tienen átomos con pares de electrones sin compartir) y voluminosos así como el uso de disolventes polares que promueven la ionización.

La reacción en el contexto de este trabajo experimental corresponde a la sustitución nucleofílica alifática, por tal motivo solo se mencionarán aspectos importantes de esta reacción. Aunque la sustitución nucleofílica ocurre a través de dos tipos de mecanismos denominados: sustitución nucleofílica bimolecular SN₂ y sustitución nucleofílica unimolecular SN₁. En la mayoría de las ocasiones se emplean condiciones experimentales que conducen a la sustitución bimolecular por tal razón solo se hará referencia a este tipo de mecanismo de sustitución.

El mecanismo de reacción SN₂ esquematizado en la imagen 17, ocurre de la manera siguiente: el grupo entrante, nucleófilo fuerte que tiene la carga negativa, ataca por la parte trasera del átomo de carbono y por la parte opuesta con respecto al grupo saliente. El átomo de carbono que es atacado, tiene hibridación sp³ con estructura tetraédrica, a medida que el grupo entrante se acerca al átomo de carbono, los tres sustituyentes que soporta se van al lado contrario pasando por un estado de

transición en donde estos tres grupos sustituyentes están ubicados en una estructura trigonal plana en la que el átomo de carbono atacado parece tener una hibridación sp^2 , el grupo entrante comienza a unirse con el carbono y el átomo de halógeno inicia su salida, esto ocurre al mismo tiempo y en lados opuestos del mismo plano o línea, de tal manera que el átomo de carbono a pesar de que aparentemente presenta cinco enlaces, no es así, ya que a medida que el grupo entrante introduce su par de electrones para formar el enlace carbono-carbono, el átomo de halógeno retira su par de electrones de tal manera que el átomo de carbono siempre contiene 8 electrones (4 enlaces). Cuando avanza el estado de transición hacia la formación del producto, entonces se forma el nuevo enlace C-C y se rompe el enlace C-halógeno. En la estructura del producto se observa que los tres sustituyentes sobre el átomo de carbono presentan una orientación opuesta con respecto a la que tenían inicialmente en el sustrato, debido a esta característica estereoquímica se dice que la reacción SN_2 ocurre con inversión en la configuración conocida como inversión de Walden.

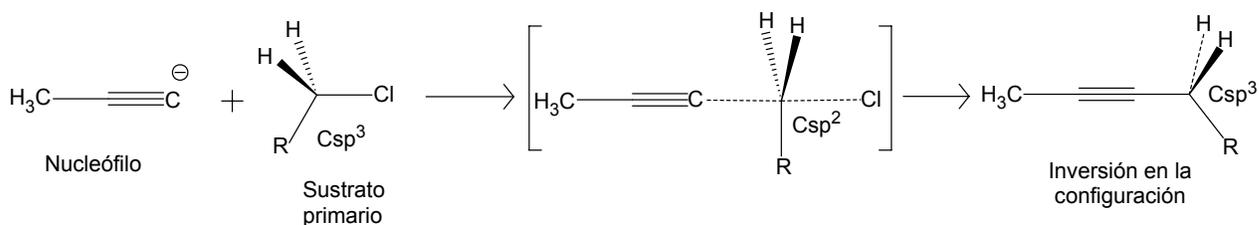


Imagen 17. Esquema reacción vía SN_2

Por otro lado la etapa que determina la velocidad de la reacción es precisamente la formación del estado de transición cuya formación depende de la interacción de dos

moléculas: el sustrato y el nucleófilo, por tanto la velocidad ésta en función de dos concentraciones y por ello se denomina sustitución nucleófilica bimolecular.

2.4.1 Efecto de nucleófilo fuerte y débil

Como se ejemplifica en la imagen 18, la naturaleza del nucleófilo influye notablemente en la rapidez de la reacción. Un nucleófilo fuerte, entidad que tiene carga negativa, ataca con mayor velocidad al átomo de carbono deficiente en electrones que un nucleófilo débil, especie en donde hay un átomo con pares de electrones sin compartir. Por ejemplo en la reacción de bromuro de etilo con metanol, como nucleófilo débil, y metóxido de sodio como nucleófilo fuerte. El ion metóxido reacciona aproximadamente un millón de veces más rápido con respecto al metanol.

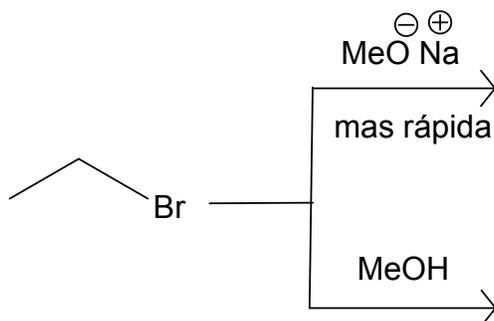


Imagen 18. Efecto del uso de un nucleófilo fuerte vs uno débil

En la formación y descomposición del primer estado de transición, el ión metóxido introduce una carga negativa y el halógeno se desplaza con una carga negativa, es decir durante el estado de transición el oxígeno y el halógeno comparten una carga negativa (imagen 19).

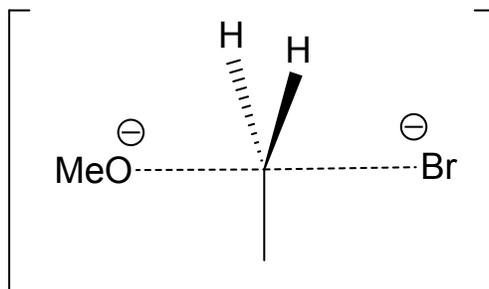


Imagen 19. Estado de transición SN2 utilizando metóxido de sodio

En la formación del segundo estado de transición el oxígeno del metanol que no tiene carga negativa, produce una carga positiva y no transfiere de manera eficiente densidad de carga negativa para que el átomo de halógeno se elimine (imagen 20). En este segundo caso se requiere proporcionar mayor energía para que la interacción ocurra.

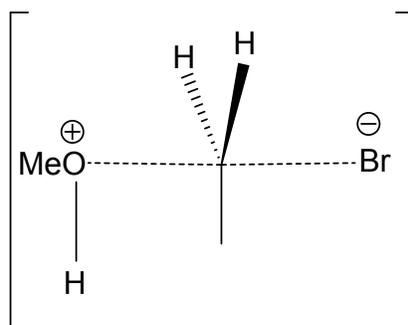


Imagen 20. Estado de transición SN2 utilizando metanol

2.4.2. Efecto estérico

Otro factor importante que se observa en la reacción es el efecto estérico o de volumen que presentan tanto el nucleófilo como el sustrato. Para actuar como nucleófilo, un ion o molécula debe acercarse al átomo de carbono para atacarlo. Los grupos voluminosos en el nucleófilo dificultan este acercamiento y disminuyen la rapidez de la reacción. Tal es el caso de los nucleófilos *ter*butóxido (impedido estericamente) y *et*óxido (no impedido) ejemplificados en la imagen 21.



Imagen 21. Esquema 3D de un nucleófilo impedido y uno no impedido

El mismo efecto se presenta en el sustrato, por ejemplo (imagen 22) cloruro de terbutilo es una especie electrofílica mas impedida estéricamente en comparación al cloruro de etilo.

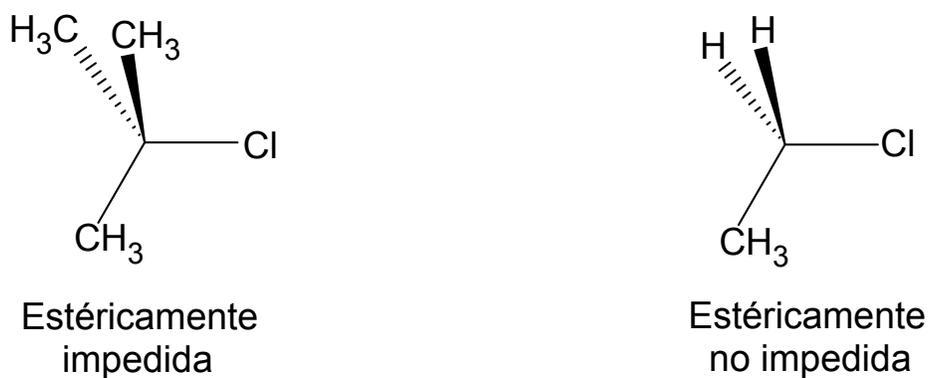


Imagen 22. Efecto estérico presente en cloruro de etilo y cloruro de terbutilo

2.4.3 Efecto del disolvente

El uso de disolventes polares próticos, como H₂O y alcoholes (ROH) disminuyen la velocidad de reacción S_N2, debido a que la formación de puentes de hidrógeno con las especies negativas reduce la eficiencia de ataque al carbono electrofílico, en

estos casos se requiere mayor energía para promover la ruptura de estas interacciones como se ejemplifica en la imagen 23.

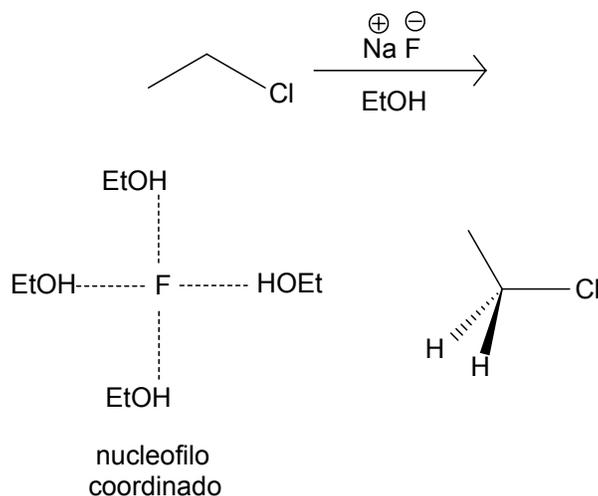


Imagen 23. Nucleófilo coordinado por uso de disolvente prótico

Por lo contrario, disolventes polares no próticos como: acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, entre otros, facilitan la reacción ya que el par de electrones libres atrapa al contraion positivo dejando al nucleófilo libre para realizar el ataque sobre el carbono electrofílico.

2.5 Reacción de Suzuki

Los sistemas bifenilo presentes en la imagen 24 (Ar_1-Ar_2) son una importante clase de compuestos orgánicos, este sistema biaril ésta presente en varios compuestos de interés, incluyendo: productos naturales, polímeros, cristales líquidos, ligandos y moléculas con aplicación medicinal. Debido a la tremenda importancia de esta unidad biarílica, se han desarrollado cierto número de métodos sintéticos de origen

catalítico que conducen a la formación de estas moléculas a partir de precursores monoarílicos mediante reacciones de acoplamiento carbono-carbono (C-C).⁵¹

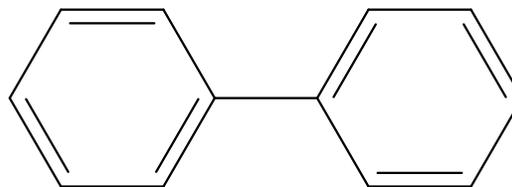
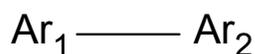


Imagen 24. Esquema de sistema bifenilo

Por supuesto existen otros métodos de síntesis, de carácter no catalítico que permiten efectuar la formación del enlace C-C. Sin embargo, tales reacciones, no serán revisadas debido al enfoque de la tesis que implica reacciones de acoplamiento catalizadas por especies organometálicas.

Los cuatro métodos catalíticos comúnmente empleados para la síntesis de compuestos biarílicos, son las reacciones de Kharasch⁵², Negishi⁵³, Stille⁵⁴ y Suzuki⁵⁵. Estas reacciones permiten la preparación de bifenilos simétricos y no simétricos como se muestran en la imagen 25 mediante reacciones de acoplamiento empleando catalizadores de níquel o paladio.

⁵¹ Stanforth S.P. (1998) Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis *Tetrahedron*, 54 263

⁵² Sekiya A., Ishikawa N. J. (1976), An efficient stereospecific synthesis of olefins by the palladium-catalyzed reaction of grignard reagents with alkenyl iodides. *Organometallic Chemistry.*, 118, 349

⁵³ Widdowson, D. A., Zhang, Y. Z.,(1986) Essential Reagents for Organic Chemistry in Negishi coupling *Tetrahedron*, 42, 2111

⁵⁴ . Roshchin A. I., Bumagin N. A., Beletskaya I. P.(1995), Palladium-catalyzed Stille couplings of aryl-, vinyl-, and alkyltrichlorostannanes in aqueous solution *Tetrahedron Letters.*, , 36, 125

⁵⁵ Barder, T., Walker, S., Martinelli, J., & Buchwald, S. (2005). Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *Journal Of The American Chemical Society*, 127(13), 4685-4696.

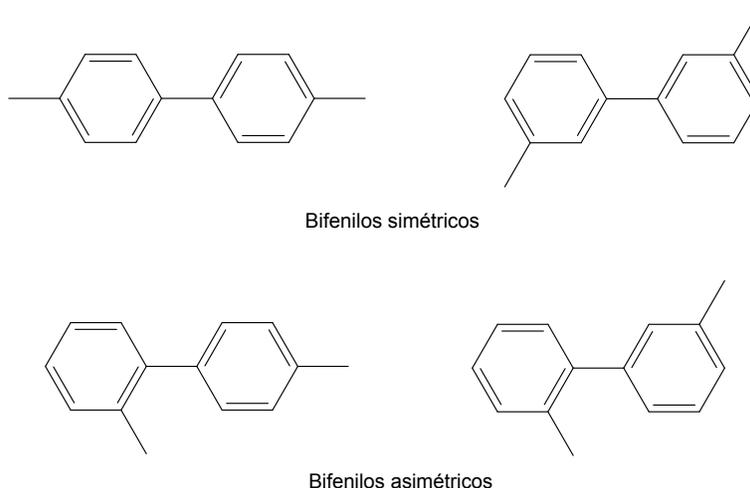


Imagen 25. Bifenilos simétricos y no simétricos sintetizados por catálisis

2.5.1 Reacción Kharasch

Esta reacción comenzó a tener importancia como un método de síntesis a mediados de los 1970's. En la reacción un reactivo de Grignard (Ar_1MgX , $\text{X}=\text{halógeno}$) se hace reaccionar con un haluro de arilo (Ar_2X) en presencia de un catalizador adecuado para conducir al sistema biarílico ($\text{Ar}_1\text{-Ar}_2$). Algunos catalizadores utilizados son: NiCl_2 , $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ ($\text{dppe}=\text{difenilfosfinoetano}$), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{PdPh}(\text{PPh}_3)\text{I}$. La reacción de 4-bromoclorobenceno con bromuro de fenilmagnesio catalizada por $\text{PdPh}(\text{PPh}_3)\text{I}$ dio lugar al 4-clorobifenilo con un 73 % de rendimiento⁵⁶, mostrando que el sustituyente bromo puede ser selectivamente acoplado en presencia de un cloro como sustituyente (imagen 26).

⁵⁶ Hoyo T.R. Chen M. (1996) Studies of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for Preparation of Highly Hindered Biaryls Relevant to the Korupensamine/Michellamine Problem *Journal of Organic Chemistry*, 61, 7940

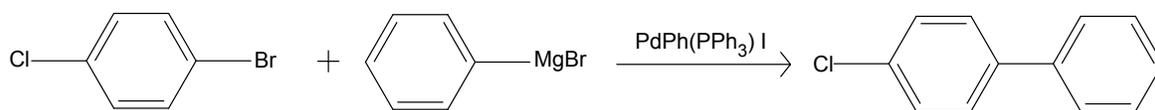


Imagen 26. Uso de la reacción de Kharasch para acoplamiento de arilos

La desventaja de esta reacción es que la naturaleza polar del reactivo de Grignard impide el uso de reactivos conteniendo grupos funcionales tales como aldehídos, cetonas, ésteres y grupos nitro. Ya que la presencia de estos puede conducir favorablemente a reacciones secundarias.

2.5.2 Reacción Negishi ⁵⁷⁵⁸

Esta reacción emplea como reactivos compuestos aril-zinc (Ar_1ZnX , X =halógeno) y haluros de arilo (Ar_2X) en presencia de una especie catalítica, como: $Ni(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, para generar como producto el sistema biarilo (Ar_1-Ar_2). La reacción comenzó a tener importancia a mediados de los 1970's y a diferencia de la reacción de Kharasch en esta se pueden emplear reactivos conteniendo en su estructura grupos funcionales como aldehídos, cetonas, ésteres, aminas y grupos nitro. A pesar de que los compuestos aril-magnesio y aril-zinc son precursores para la síntesis de bifenilos en las reacciones de Kharasch y Negishi respectivamente, los compuestos organometálicos análogos de aril-litio no son utilizados debido a su mayor carácter polar y naturaleza básica. En la reacción del compuesto organometálico de zinc, bromuro de 4-MOMO-naftil-zinc con el yoduro de arilo trisustituido en presencia de $Pd(PPh_3)_4$ como catalizador se genera el producto

⁵⁷ Z. Liu, N. Dong, M. Xu, Z. Sun, T. Tu, *J* (2013), Mild Negishi Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Acenaphthoimidazolylidene Palladium Complexes at Low Catalyst Loadings. *Organic Chemistry Journal*, 78, 7436-7444.

⁵⁸ Negishi, E. (2002). *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. New York: Wiley-Interscience.

correspondiente con un 50 %⁵⁹ (imagen 27). Esta reacción muestra la tolerancia a efectos estéricos producidos por la sustitución en orto. Se observó que la sustitución del yoduro de arilo por bromuro de arilo disminuyó la conversión a un 16 %.

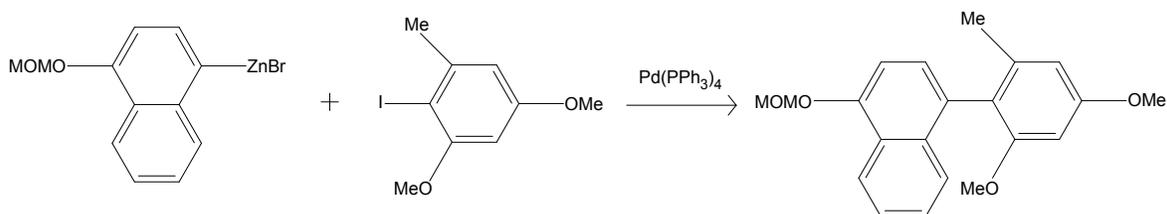


Imagen 27. Uso de la reacción de Negishi para acoplamiento de arilos

2.5.3 Reacción Stille ⁶⁰

A finales de los 1970's la reacción de Stille se empleó para la síntesis de compuestos bifenilos y consiste en la reacción de aril-estanoanos (Ar_1SnR_3 , $\text{R}=\text{Me}$, Bu) y haluros de arilo (Ar_2X) en presencia de entidades catalíticas como: $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Esta reacción es muy versátil, procede bajo condiciones neutras y puede tolerar un amplio rango de grupos sustituyentes sobre ambos reactivos. Por lo tanto, sustituyentes que no pueden utilizarse como sustratos en las reacciones de Kharasch y Negishi, pueden ser empleados en la reacción de Stille. La principal desventaja de este método es la toxicidad de los reactivos de estaño y los subproductos generados. La reacción entre 4-metilfenil-tributylestaño y 4-bromo acetofenona catalizada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ conduce a la formación de 4-(4-metilfenil)acetofenona con un 90 % de rendimiento⁶¹ (imagen 28).

⁵⁹ Roth G. P., Fuller C. E., (1991) Palladium cross-coupling reactions of aryl fluorosulfonates: an alternative to triflate chemistry *Journal of Organic Chemistry*, 56, 3493.

⁶⁰J.-H. Li, Y. Liang, D.-P. Wang, W.-J. Liu, Y.-X. Xie, D.-L. Yin, J. (2005) Efficient Stille Cross-Coupling Reaction Catalyzed by the $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Dabco}$ Catalytic *Organic Chemistry Journal*; 70, 2832-2834.

⁶¹ Kosugi M., Ishikawa T., Nogami T., Migita T. (1985) Chemistry of Organometallic Compounds and Applications Preparation and Reactions of (η^3 -Allyl)dicarbonylnitrosyliron Complexes *Nippon Kagaku Kaishi*, 520

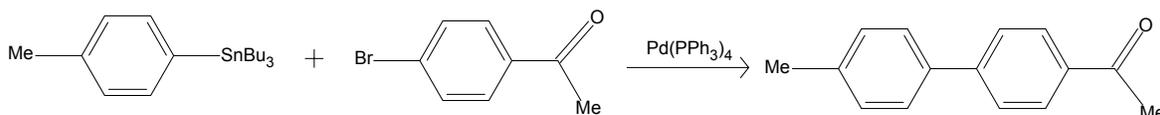


Imagen 28. Uso de la reacción de Stille para acoplamiento de arilos

2.5.4 Reacción Suzuki-Miyaura

Esta reacción surgió a mediados de los 80's y al igual que la reacción de Stille es extremadamente versátil, por lo cual ha sido muy utilizada en la síntesis de ciertos productos naturales. En la reacción se emplean como sustratos ácidos fenilborónicos [Ar₁B(OH)₂] junto con haluros de arilo (Ar₂X) para formar el sistema bifenilico (Ar₁-Ar₂). Las especies catalíticas frecuentemente usadas son: Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dppe)Cl₂, en tanto que las bases normalmente adicionadas son: K₃PO₄, Na₂CO₃, LiOH y Et₃N. También se han empleado como reactivos ésteres del ácido fenilborónico y dialquilfenilborónicos. La reacción entre el ácido 2-formilfenilborónico y 2-nitrobromobenceno catalizada por Pd(PPh₃)₄ en presencia de trietilamina conduce a la formación de 2(2-nitrofenil)benzaldehído con un 82 %⁶² (imagen 29).

Esta reacción muestra el uso de grupos funcionales no sensibles a las condiciones de reacción así como no presentar influencia significativa debido al efecto estérico de los grupos sustituyentes ubicados en posición orto de ambos reactivos.

⁶² Gronowitz S., Hornfeldt A.-B., Yang Y.-H. (1986) The first synthesis of thieno[c]isoquinolines and an improved synthesis of phenanthridine and thieno[c]quinolines through Pd(0) catalyzed coupling of *ortho*-formylarylboronic acids with functionalized aryl halides *Chemica Scripta*; 26, 383.

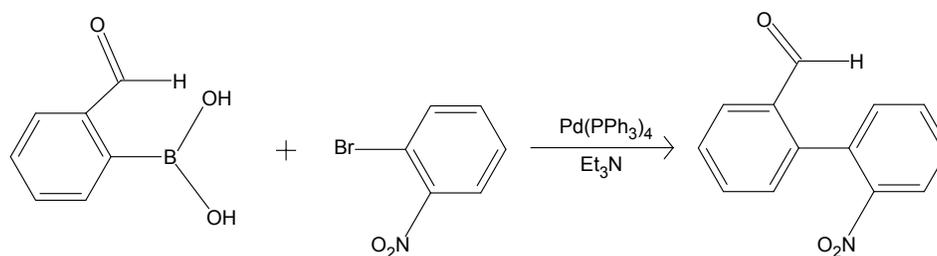


Imagen 29. Uso de la reacción de SM en acoplamiento arilos

La reacción presenta las siguientes ventajas: se efectúa bajo condiciones de reacción suaves, muchos ácidos borónicos son comercialmente disponibles, los subproductos inorgánicos son fácilmente removidos de la mezcla de reacción lo cual la hace adecuada para procesos industriales, los ácidos borónicos son menos tóxicos que los organoestannatos, los sustratos de partida pueden contener una amplia variedad de grupos funcionales. Por otro lado, las desventajas que muestra la reacción son las siguientes: con frecuencia los haluros de arilo reaccionan lentamente, en ocasiones se forman como subproductos de acoplamiento compuestos fosfina-arilo, es decir se promueve la formación del enlace P-C, y ya que la reacción se realiza en presencia de una base, pueden ocurrir reacciones laterales tales como: racemización de compuestos ópticamente activos o condensaciones aldólicas.

El mecanismo de la reacción de acoplamiento, es un ciclo catalítico que implica la participación de cuatro pasos importantes⁶³ y se ejemplifica en la imagen 30.

- La adición oxidativa de un haluro orgánico a una especie de Pd(0) para formar una especie de Pd(II).

⁶³ Kurti László, Czako Barbara, (2005) *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press, California, USA.

- El intercambio del anión unido al Pd por el anión de la base, reacción conocida como metatesis.
- Transmetalación entre Pd(II) y el complejo alquilborato, y
- Eliminación reductiva para formar el enlace sigma y la regeneración de Pd(0)

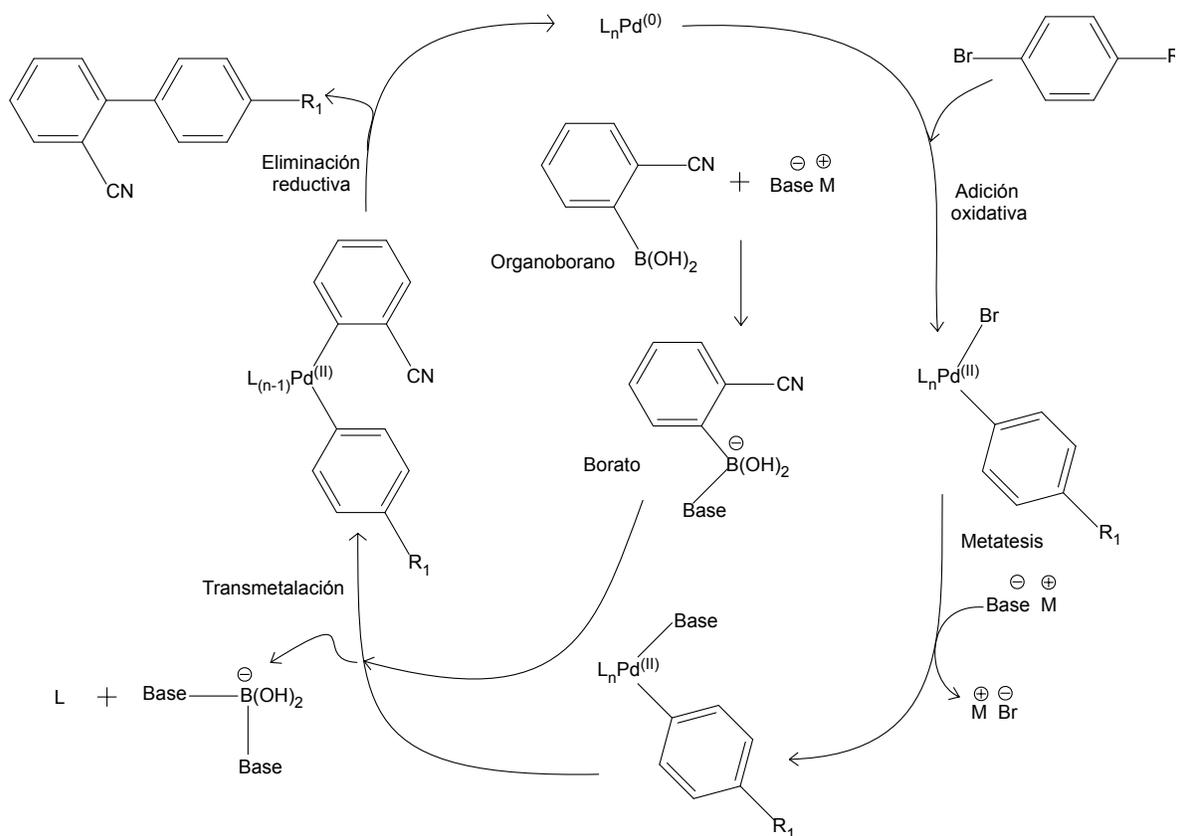


Imagen 30. Ciclo catalítico acoplamiento Suzuki-Miyaura

Durante el mecanismo la cuaternización del átomo de boro con el anión, proveniente de la base, incrementa el carácter nucleofílico del grupo arilo y acelera su paso de transferencia al paladio en el paso de la transmetalación.

2.6 Irradiación Infrarroja

2.6.1 Espectro electromagnético

La radiación electromagnética es una de las muchas maneras en la que la energía viaja a través del espacio. El calor que genera una llama que arde, los rayos solares, la luz visible, así como la energía que genera un aparato de microondas, son diferentes formas de radiación electromagnética. Mientras que estas formas de energía parecen no estar relacionadas una con otras, todas exhiben características de las ondas.⁶⁴

Podemos clasificar y ordenar las ondas electromagnéticas de acuerdo a sus diferentes longitudes de onda y frecuencias; a esta clasificación la llamamos “el espectro electromagnético”. La imagen 31 muestra este espectro, que consiste de todas las clases de radiación electromagnética existentes en nuestro universo.

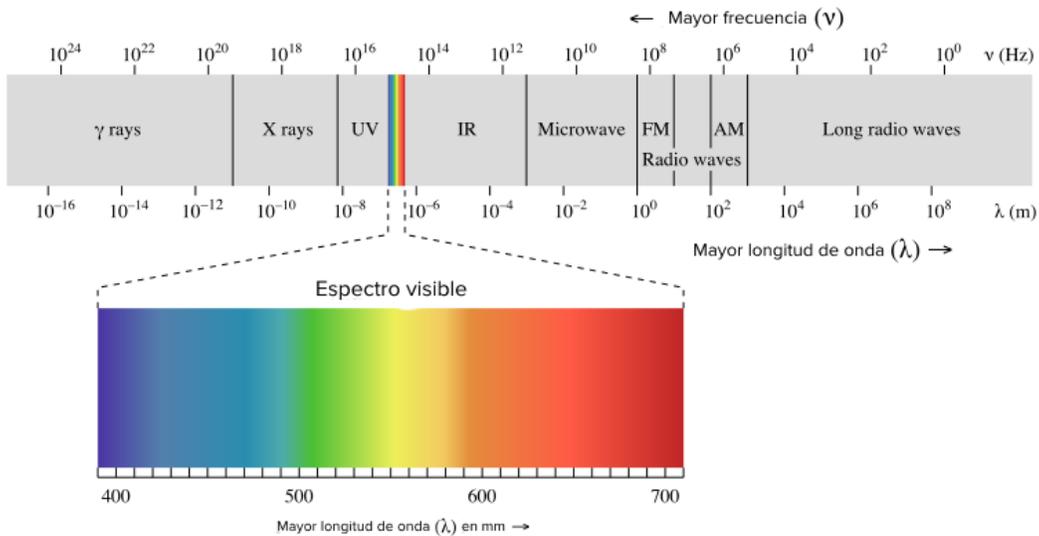


Imagen 31. El espectro electromagnético. Imagen tomada de la ChemWiki de UC Davis (Universidad de California en Davis), CC-BY-NC-SA 3.0

⁶⁴ Velazquez, A. Espectro Electromagnético. Obtenido de: http://www.dcb.unam.mx/cerafin/bancorec/ejenlinea/3_Espectros_Planck.pdf el día 24 de Agosto de 2018

Como se puede apreciar, el espectro visible (la luz que podemos ver con nuestros ojos), es tan solo una pequeña parte de las muy diversas clases de radiación que existen. A la derecha se encuentran las energías que son menores en frecuencia (y por lo tanto con mayor longitud de onda que la luz visible). Estas clases de energía incluyen a los rayos infrarrojos (IR) (ondas de calor emitidas por los cuerpos térmicos), las microondas y las ondas de radio. Estos tipos de radiación nos rodean constantemente y no son dañinas pues sus frecuencias son muy bajas.

Por otra parte a la izquierda del espectro visible, encontramos los rayos ultravioleta (UV). Los rayos X y los rayos gamma. Estas clases de radiación son dañinas para los organismos vivos, pues sus frecuencias son extremadamente altas (contienen mucha energía)⁶⁵.

2.6.2 Infrarrojo

Los rayos IR fueron descubiertos en el año 1800 por W Hershel, quien detectó en el espectro de la radiación solar un aumento importante de temperatura en la zona situada mas allá del rojo, de la que no provenía ninguna luz visible⁶⁶.

La radiación IR es una de las radiaciones electromagnéticas comprendidas en el espectro electromagnético de nuestro universo, cuya longitud de onda comprende desde los 760-780 nm, limitando en el color rojo en la zona visible del espectro, hasta los 10000 o 15000 nm, limitando con las microondas, sin embargo, para

⁶⁵ Electromagnetic Radiation. (2018). Obtenido de URL: [https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Fundamentals_of_Spectroscopy/Electromagnetic_Radiation](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Fundamentals_of_Spectroscopy/Electromagnetic_Radiation)

⁶⁶Educación: Sir Frederick William Herschel (1738-1822). (2018). Obtenido de URL http://legacy.spitzer.caltech.edu/espanol/edu/herschel/herschel_bio.shtml

efectos prácticos suelen dividirse en IR lejano (15000-1500 nm) e IR cercano (1500-760 nm).

Los IR se producen por los cuerpos que emiten calor ya que se deben a cambios en los estados de energía de electrones orbitales en los átomos o en los estados vibraciones y rotacionales de los enlaces moleculares. Todos los objetos a temperatura superior al cero absoluto (-273 °C) emiten radiación IR. La cantidad y la longitud de onda de la radiación emitida dependen de la temperatura y la composición del objeto considerado.⁶⁷

El sol es la principal fuente de radiación IR. Las fuentes artificiales de producción de IR son los emisores no luminosos (IR lejano) y las lámparas o emisores luminosos (IR cercano).

Los emisores luminosos son lámparas constituidas por filamentos de tungsteno dispuestos en una ampolla de cristal, que contiene un gas inerte a baja presión, con su reflector correspondiente para mejorar la dirección de haz luminoso. El filamento puede ser calentado hasta una temperatura de 1900°C y emite una gran cantidad de energía de IR de onda corta (muy utilizada en química⁶⁸) además de abundante luz visible.

⁶⁷ Sendra, F., & Martínez, M. (2018). Radiación Infrarroja. Retrieved from http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion_infrarroja.pdf

2.6.3 Aplicaciones en química

Como se mencionó en el párrafo anterior el infrarrojo cercano tiene varias aplicaciones en química en síntesis de compuestos. La absorción de energía IR se limita a moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre sus distintos estados vibracionales y rotacionales, por lo que una molécula que experimente este tipo de radiación tendrá cambios en sus movimientos de rotación y de vibración (imagen 32).

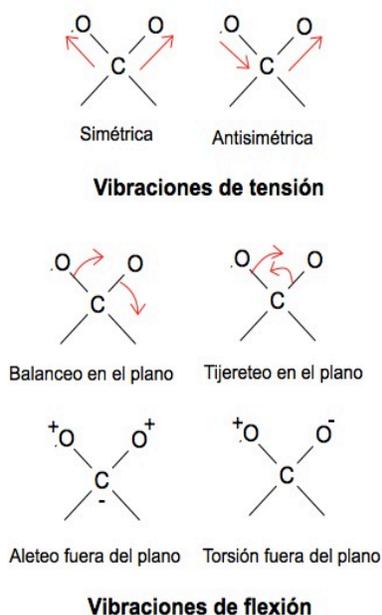


Imagen 32. Modos de vibración en moléculas: flechas indican dirección y magnitud de movimientos; signos +, - indican movimientos hacia arriba y abajo perpendicular a la página.

Al irradiar una molécula con energía infrarroja, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio, la excitación prolongada de este tipo de radiación puede provocar la ruptura de enlaces químicos.⁶⁹

⁶⁹ Smith, R.A.; Jones, F.E.; Chasmar, R.P.; (1968) The detection and measurement of infrared radiation. Clarendon Press Oxford. Londres

La irradiación IR es una fuente de energía que se emplea normalmente para el uso y aplicaciones espectroscópicas; como forma alternativa de calentamiento esta siendo apenas explorado en comparación con otras fuentes energéticas.

Algunos ejemplos en síntesis orgánica han demostrado que la irradiación infrarroja promueve de manera eficiente la síntesis de compuestos heterocíclicos⁷⁰ y reacciones de Diels-Alder⁷¹, entre otras, logrando buenos resultados (imagen 33).

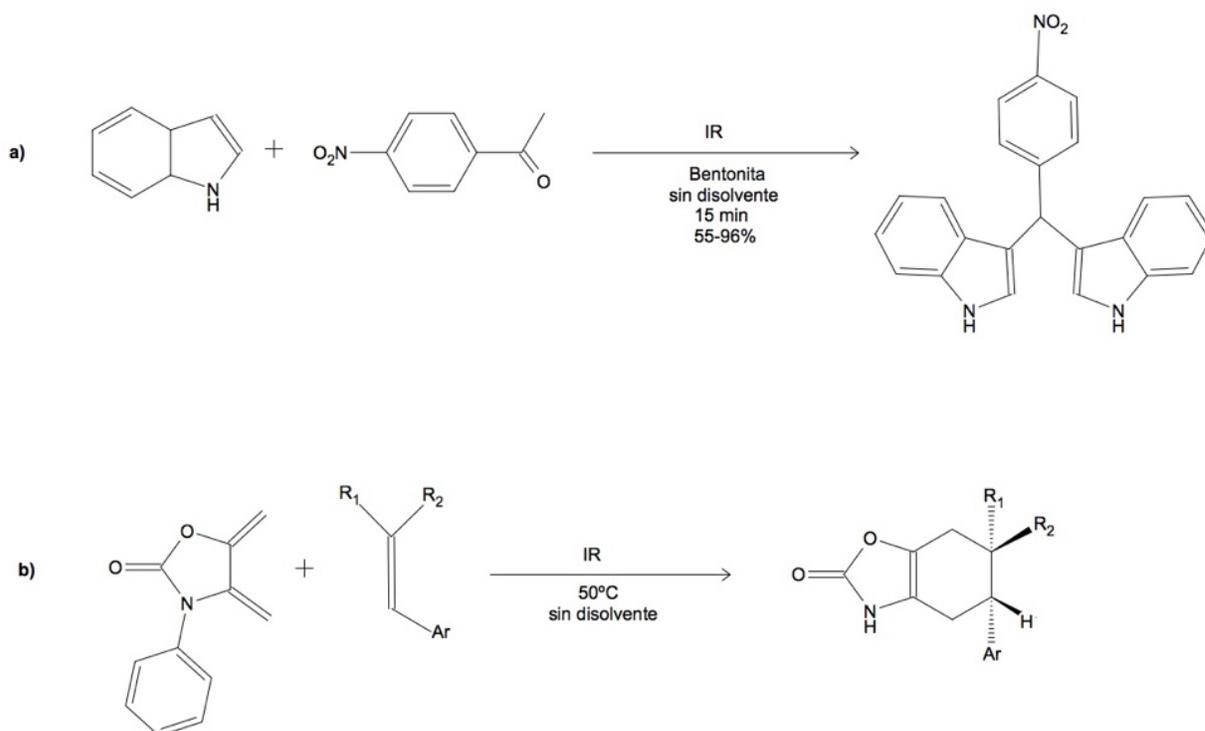


Imagen 33. Uso de irradiación IR en síntesis orgánica

⁷⁰ Penieres Carrillo, G.; García Estrada, J.G. (2003) *Green Chemistry*, 5 337

⁷¹ Flores-Conde, M.I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H. (2012); *International Journal of Molecular Sciences*, 13 2590

3 Hipótesis

Dado que existen ya varias metodologías para la síntesis del intermediario clave de un grupo de moléculas denominadas sartanes, entonces, si evaluamos aspectos importantes en su síntesis como método de calentamiento, el disolvente a utilizar y la base que lleva a cabo la reacción tanto de N-mono alquilación y Suzuki-Miyaura, entonces se podrán conocer las condiciones óptimas para cada una y así llegar a la génesis del intermediario de esta familia de compuestos.

4 Objetivos

4.1 Objetivo General

- Realizar la síntesis del intermediario clave en la preparación de una familia de compuestos denominados Sartanes, los cuales presentan propiedades antihipertensivas del grupo ARA II, a través de reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular seguida de un acoplamiento Suzuki-Miyaura, para minimizar el número de etapas en su preparación así como los reactivos utilizados y acortar los tiempos de reacción utilizando irradiación IR para la obtención de estos compuestos.

4.2 Objetivos particulares

- Analizar y comprender la estructura general del grupo de compuestos clasificados como sartanes para reconocer o identificar las desconexiones lógicas que permitan sugerir estructuras más sencillas conocidas como equivalentes sintéticos.
- Diseñar un esquema de retrosíntesis y el consecuente esquema de síntesis.
- Determinar la influencia del disolvente y la base empleada en la reacción de sustitución nucleofílica bimolecular.
- Realizar la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre los productos generados de la reacción anterior con ácido-orto-ciano-fenilborónico en presencia de un catalizador de paladio.

- Caracterizar la estructura de los productos obtenidos en ambas reacciones mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear, H^1 y C^{13} .

5 Parte experimental

5.1 Reactivos y materiales

Los reactivos empleados: Bromuro de 4-bromobencilo (98.5%), Cloruro de L-valina-metil éster (99%), Hidróxido de sodio (99%), Hidróxido de litio (99%), Hidróxido de calcio (99%), Carbonato de sodio (99.5%), Tetrakis-(trifenilfosfina) paladio (0) (99%), Bromuro de tetrabutil amonio (98%), Trimetil silil imidazol (97%), y Sulfato de sodio anhidro (98%), se adquirieron con Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ningún tratamiento previo. El ácido-2-cianofenilborónico (95%) se adquirió con Merck-Millipore y se utilizó sin ningún tratamiento previo.

Los disolventes empleados para realizar las reacciones N,N-Dimetilformamida (99.8%), etanol (99,8%), tolueno (No hay datos) fueron marca Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ningún tratamiento previo. El agua utilizada fue previamente destilada en el destilados de la FES Cuautitlán.

Los disolventes utilizados en las purificaciones Ciclohexano (99.8%) fue marca Productos Químicos Monterrey, el acetato de etilo (99.8%) y la acetona (99%) fueron marca Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

El monitoreo de las reacciones se realizó mediante CCF (Cromatografía en Capa Fina), utilizando cromatofolios de 0.25 mm marca Macherey-Nagel ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄, empleando luz UV (254nm) como revelador y una solución de ninhidrina al 0.2% también como revelador para el caso de las reacciones con el aminoácido.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria silica gel marca MN Kielseger 60 (malla 70-230), con diferentes gradientes hexano/acetato de etilo como fase móvil)

5.2 Equipos

La cuantificación de los rendimientos se realizó a partir de la medición de las masas de los productos obtenidos (peso seco) después de la purificación utilizando una balanza analítica digital OHAUS PA214

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato de Fisher marca ESEVE PF-300

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H (300 MHz) se realizaron en un espectrómetro VARIAN +300 MHz en la FES Cuautitlán y otro equipo de ¹H (270 MHz) JEOL, modelo JNGSX-270 en el CICATA Legaria del IPN.

La lámpara de IR consta de un cilindro de aluminio abierto de uno de sus lados y de un costado al cual se sujetó un foco General Electrics de 235 W y 125 V con una entrada para corriente.

5.3 Procedimiento experimental

5.3.1 De la reacción de N-mono alquilación

5.3.1.1 Síntesis de 3-metil-2(4-bromofenilmetilamino)butanoato de metilo

En un matraz de bola de 10 ml provisto de un agitador magnético se añaden 3 ml de disolvente (Tabla 2) y se agregan 135 mg de cloruro de L-valina metil éster, se agita vigorosamente con ayuda de un agitador magnético durante 20 min hasta formar una suspensión blanquecina, pasado el tiempo se añaden 200 mg de bromuro de 4-bromobencilo y se agita durante otros 15 min; al final se añaden 25 mg de base (Tabla 3) y se irradia por el tiempo necesario (Tabla 3) en la lámpara de IR

La reacción se monitoreó por CCF con un sistema 8:2 ciclohexano/acetato de etilo como fase móvil; pasado el tiempo de reacción el compuesto se percola para eliminar sólidos y se extrae con ciclohexano para después evaporar a presión reducida.

5.3.1.2 Síntesis de 1-[(4-Bromofenil)metil]imidazol

En un matraz de bola de 10 ml provisto de un agitador magnético se añaden 3 ml de DMF y se agregan 116 mg de 1-(Trimetilsilil)-imidazol, se agita vigorosamente con ayuda de un agitador magnético durante 20 min, pasado el tiempo se añaden 200 mg de bromuro de 4-bromobencilo y se agita durante otros 15 min; al final se añaden 25 mg de LiOH y se irradia por 1 hora en la lámpara de IR.

La reacción se monitoreó por CCF con un sistema 8:2 ciclohexano/acetato de etilo como fase móvil; pasado el tiempo de reacción el compuesto se percola para

eliminar sólidos y se extrae con ciclohexano para después evaporar a presión reducida.

5.3.2 Del acoplamiento de Suzuki Miyaura

5.3.2.1 Síntesis de 2-ciano-4'[(2-metil-1-metoxicarbonilpropil)aminometil]bifenilo

En un matraz de bola de 10 ml se colocaron 0.6 mmol de ácido-2-cianofenil borónico, 0.5 mmol del halogenuro obtenido en el punto 6.3.1.1, 0.5 mmol TBAB y 1 mmol de base (Tabla 6), en 3 ml de disolvente (Tabla 5). La mezcla de reacción se colocó en la lámpara de infrarrojo como fuente de calentamiento.

La reacción se monitoreó por medio de CCF cada 10 min, empleando luz UV para detectar la desaparición de los reactivos y determinar el punto final de la reacción. Una vez consumidas las materias primas, se adicionan 10 ml de agua destilada y se realizan extracciones con hexano (3x 5ml). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se somete a percolación y el disolvente se elimina a presión reducida.

5.3.2.2 Síntesis de 2-ciano-4'[(1-imidazolil)metil]bifenilo

En un matraz de bola de 10 mL se colocaron 0.6 mmol de ácido-2-cianofenil borónico, 0.5 mmol del halogenuro obtenido en el punto 6.3.1.2, 0.5 mmol TBAB y 1 mmol de carbonato de sodio en 3 ml de tolueno. La mezcla de reacción se colocó en la lámpara de infrarrojo como fuente de calentamiento.

La reacción se monitoreó por medio de CCF cada 10 min, empleando luz UV para detectar la desaparición de los reactivos y determinar el punto final de la reacción.

Una vez consumidas las materias primas, se adicionan 10 mL de agua destilada y se realizan extracciones con hexano (3x 5mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se somete a percolación y el disolvente se elimina a presión reducida.

5.3.3 Purificación de los productos obtenidos

Las purificaciones de los productos obtenidos se realizaron por medio de cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria. Como fase móvil se empleó hexano y/o mezclas de hexano/acetato de etilo, la cromatografía se monitoreó todo el tiempo por CCF y fue revelada con luz UV. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se obtuvo en forma de cristales o aceite según el caso.

6 Resultados y discusión de resultados

6.1 De la reacción de sustitución nucleofílica

La reacción de mono-N-alquilación de las amina se lleva a cabo cambiando distintas variables como el método de calentamiento; ya sea utilizando la parrilla eléctrica o una lámpara IR fabricada en el laboratorio (imagen 34), el uso de distintos solventes y de diferentes bases para llevar a cabo la reacción.

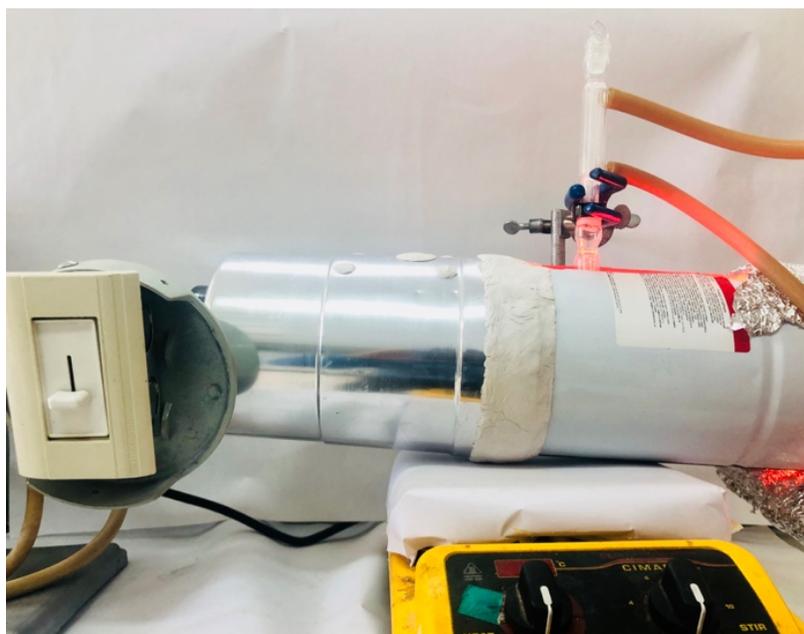
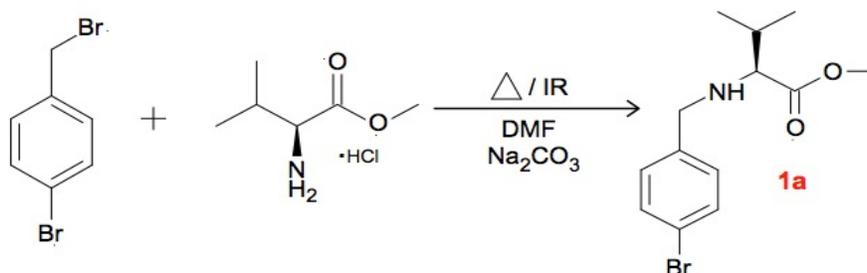


Imagen 34. Reactor de Infrarrojo fabricado en el laboratorio

El uso de un reactor de infrarrojo provoca que la energía cinética en el medio aumente así como la velocidad de las moléculas ocasionando que los átomos de las moléculas de los reactivos están siempre en movimiento, generando muchas colisiones (choques). Parte de estas colisiones aumentan la velocidad de reacción química. Cuantos más choques con energía y geometría adecuada exista, mayor la velocidad de la reacción.

6.1.1 Evaluación del método de calentamiento

Tabla 2. Resultados experimentales de la evaluación del método de calentamiento en la reacción de sustitución nucleofílica



Ensayo	Método calentamiento	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	80°C	5	17
2	80°C	7	23
3	80°C	10	24
4	IR	1	37
5	IR	2	45
6	IR	3	45

Condiciones de reacción: 200 mg de Bromuro de 4-bromobencilo, 135 mg de clorhidrato de L-valina metil éster, 130 mg de carbonato de sodio y 3 ml de DMF. ^a Determinado por CCF. ^b Porcentaje de rendimiento.

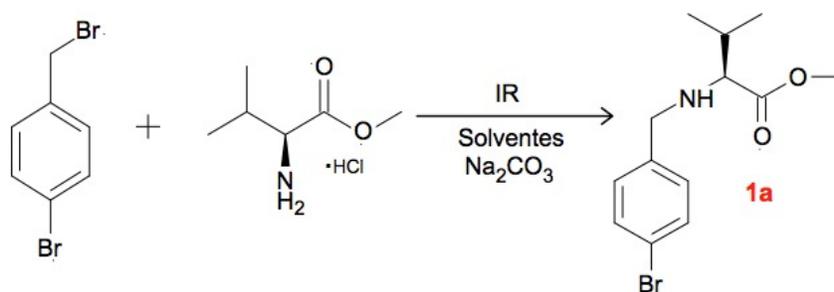
La reacción, como ya se mencionó anteriormente, se llevó a cabo utilizando dos métodos de calentamiento: uno con una parrilla convencional y por otro lado con calentamiento asistido por irradiación IR, recordando que la química ha comenzado a utilizar este tipo de radiación como acelerador de reacciones y como fuente de energía alterna en distintos tipos de reacciones mostrando gran eficacia en los procesos.

Como se puede observar en los resultados obtenidos en la Tabla 2 el método de calentamiento convencional genera rendimientos menores además de la elevación del tiempo de las reacciones (ensayo 1, 2 y 3); por otro lado utilizando la lámpara de IR se generan mejores rendimientos (ensayo 4, 5 y 6) acortando los tiempos de reacción bajo las condiciones especificadas.

6.1.2 Evaluación del disolvente

Con base al resultado obtenido en la tabla 2 se llevó a cabo la reacción utilizando como fuente de calentamiento irradiación IR evaluando distintos solventes o mezcla de estos para la reacción (Tabla 3)

Tabla 3. Resultados experimentales de la evaluación del efecto del disolvente en la reacción de sustitución nucleofílica



Ensayo	Disolvente	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	H ₂ O	5	0
2	H ₂ O / EtOH (1:1 v/v)	5	0
3	H ₂ O / DMF (1:1 v/v)	6	Trazas
4	DMF	2	45

Condiciones de reacción: 200 mg de Bromuro de 4-bromobencilo, 135 mg de clorhidrato de L-valina metil éster, 130 mg de carbonato de sodio y 3 ml de disolvente. ^a Determinado por CCF. ^b Porcentaje de rendimiento.

Es bien conocido el efecto que distintos solventes pueden tener en las reacciones orgánicas de sustitución nucleofílica tipo SN₂, como es el caso de esta reacción.

Este tipo de reacciones concertadas, en estas, el nucleófilo desplaza al grupo saliente. Estas reacciones son favorecidas con disolventes polares apróticos, los cuales son disolventes polares que no tiene enlaces O-H o N-H. Este tipo de disolvente no da ni aceptan protones (como es el caso de la DMF). Estos solventes dan velocidades de sustitución mas rápidas; la solvatación del nucleófilo es mínima y la nucleofilia es mayor.

Como se puede observar en la tabla anterior el efecto del disolvente en la reacción es muy marcado ya que utilizando disolventes de tipo próticos como el agua o la mezcla de esta con alcohol etílico (ensayo 1 y 2) no hay reacción, en el caso de la mezcla del disolvente prótico con el aprotico (ensayo 3) se puede obtener poco producto pero no el necesario para decir que la reacción se lleva a cabo con éxito y en el último ensayo (ensayo 4) en donde se utiliza un disolvente totalmente aprotico (DMF), se puede evidenciar como el disolvente influye en la reacción ya que se obtiene el producto deseado.

6.1.3 Evaluación de la base

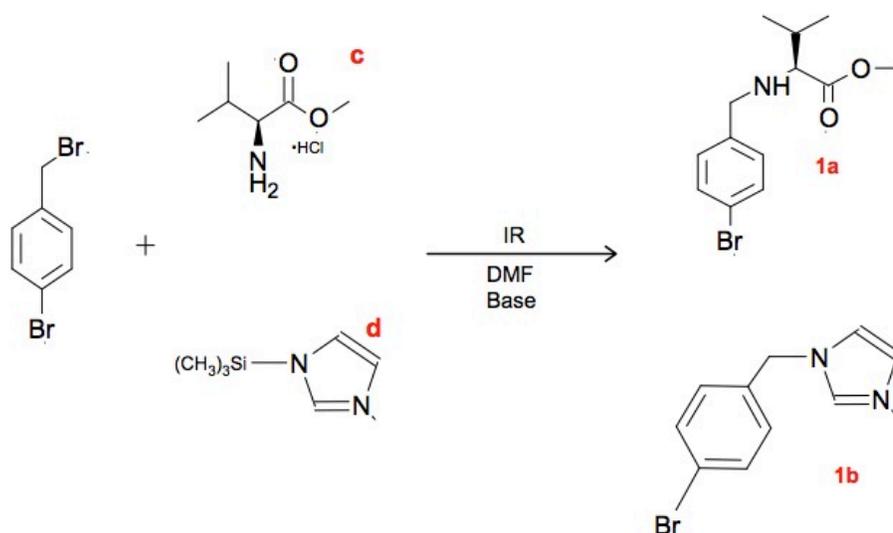
Teniendo los resultados de el mejor método de calentamiento y el mejor solvente, se evaluaron distintas bases inorgánicas para tratar de incrementar el rendimiento obtenido con anterioridad.

En este caso y con objeto de cumplir el propósito de la experimentación se añadió un reactivo nuevo (d) que sustituiría en un ensayo al anteriormente usado en los demás ensayos (c).

Como se puede observar en la Tabla 4, el uso de carbonato de sodio da un rendimiento menor al 50% (ensayo 1) y con $\text{Ca}(\text{OH})_2$ uno mayor al 50% (ensayo 2), al utilizar otra base como es el caso del hidróxido de sodio (ensayo 3) el rendimiento es menor a los dos ensayos anteriores, por último el uso de hidróxido de litio da rendimientos altos (ensayo 4 y 4a) tanto utilizando los reactivos (c) y (d), además este último reduce el tiempo en el que se cumple la reacción, siendo esta la mejor

base utilizando las condiciones de calentamiento y el solvente elegidos como los mejores con anterioridad.

Tabla 4. Resultados experimentales de la evaluación de la base en la reacción de sustitución nucleofílica



Ensayo	Base	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	Na ₂ CO ₃	2	45
2	Ca(OH) ₂	3	51
3	NaOH	3	20
4 ^c			83
4a ^{d*}	LiOH	1	97

Condiciones de reacción: 200 mg de Bromuro de 4-bromobencilo, 8.0022×10^{-4} mol base, 3 ml de DMF. ^a Determinado por CCF. ^b porcentaje de rendimiento. ^c 135 mg de Cloruro de L-valina metil éster. ^d 116 mg de Trimetilsilil Imidazol ^{*} Previamente tratado con NaOH 1M

6.2 Del acoplamiento Suzuki-Miyaura

Es sabido que la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura es catalogada como un método importante en la producción o síntesis de biarilos, y además, representa un método efectivo en la construcción de enlaces tipo carbono-carbono.

En este tipo de reacciones de acoplamiento se emplean comúnmente complejos de paladio con ligantes fosfina como sistemas catalíticos, como es el caso del

catalizador que se utilizó para efectuar las reacciones que a continuación se exponen.

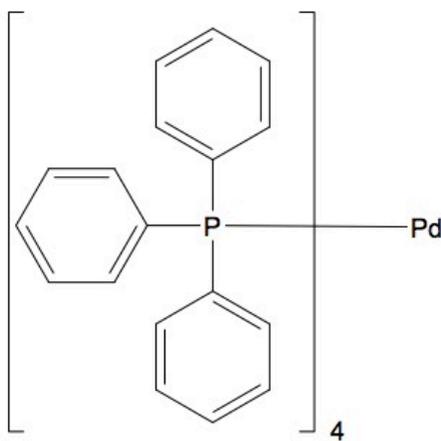


Imagen 35. Estructura del catalizador utilizado en la reacción de acoplamiento de Suzuki Miyaura. Tetrakis-(trifenilfosfina) paladio (0)

Al igual que con la reacción de tipo sustitución nucleofílica se evaluaron las mismas variables.

6.2.1 Evaluación del método de calentamiento

Tabla 5. Resultados experimentales de la evaluación del método de calentamiento en la reacción de Suzuki-Miyaura

Ensayo	R-Br	Método calentamiento	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1a	T. ambiente	48	18
2	1a	80°C	5	23
2a	1b	80°C	5	37
3	1a	IR	3	87
3a	1b	IR	3	53
4	1a	IR	5	88

Condiciones de reacción: 0.6 mmol del ACB, 0.5 mmol de Ar-Br, 0.5 mmol TBAB, 1 mmol Na₂CO₃, 2% mol [Pd] y 3 ml de disolvente. ^a Determinado por CCF. ^b Porcentaje de rendimiento

Como método de calentamiento se utilizó la misma parrilla y la lámpara de IR mencionada con anterioridad, sin embargo es conocido que estas reacciones

pueden ocurrir a temperatura ambiente. Como podemos observar en la tabla 5 a temperatura ambiente se lleva a cabo la reacción con un rendimiento pobre y con un tiempo de reacción muy grande (ensayo 1).

Utilizando calentamiento convencional el rendimiento se incrementa pero no de manera significativa para ambos sustratos obtenidos de las reacción de sustitución anterior (**1a** y **1b**), aunque el tiempo se disminuye drásticamente (ensayos 2 y 2a).

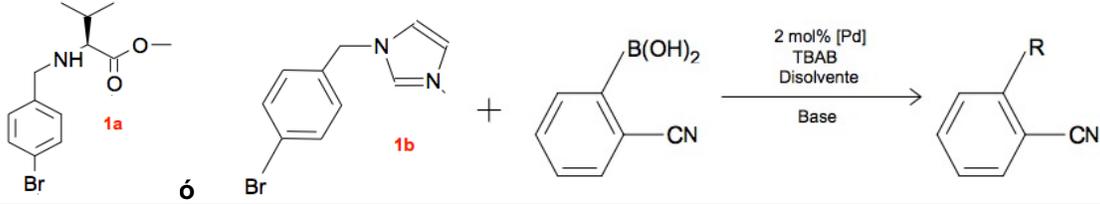
Utilizando IR se evidencia que la reacción genera rendimientos mas cuantitativos y adicionalmente reduce el tiempo de la reacción para ambos sustratos (**1a** y **1b**) (ensayos 3 y 3a), el ensayo 4 se añadió para medir adicionalmente el factor tiempo vs rendimiento, más no hubo cambios cuantitativos en este.

6.2.2 Evaluación del disolvente

Es conocido que la reacción SM suele llevarse a cabo empleando una amplia cantidad de solventes, tomando esto como base y de acuerdo a los resultados de la tabla 5, se procedió a evaluar el cambio de disolventes en la reacción con el fin de establecer mejoras en la reacción y obtener mejores rendimientos.

La tabla 6 ilustra los resultados alcanzados en esta parte.

Tabla 6. Resultados experimentales de la evaluación del efecto del disolvente en la reacción de Suzuki-Miyaura



Ensayo	R-Br	Disolvente	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1a	H ₂ O	7	Trazas
2	1a	Metanol	5	Trazas
3	1a	DMF	5	10
4	1a	Tolueno	3	87
4a	1b	Tolueno	3	53

Condiciones de reacción: 0.6 mmol del ACB, 0.5 mmol de Ar-Br, 0.5 mmol TBAB, 1 mmol Na₂CO₃, 2% mol [Pd] y 3 ml de disolvente. ^a Determinado por CCF. ^b Porcentaje de rendimiento

El uso de solventes próticos (como agua y etanol) en la reacción de SM se ha visto que tiene buenos rendimientos, sin embargo en este caso no tuvo el resultado esperado ya que solo se obtuvieron trazas del producto que se esperaba obtener (ensayo 1 y 2).

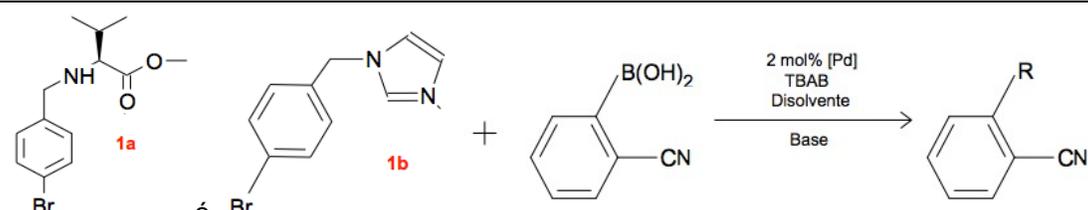
Para el caso de los solventes orgánicos (como DMF y Tolueno) es distinto siendo el que mejor resultado tuvo el tolueno obteniendo mejores rendimientos comparados con DMF, (ensayos 3, 4 y 4a).

Ya que el tolueno fue el que mejor rendimientos tuvo se efectuó la reacción con ambos productos de las reacciones anteriores de sustitución nucleofílica (1a y 1b) obtenido un 87 y 53% correspondientemente.

Adicionalmente, con tolueno se reduce el tiempo en que los sustratos se consumen para generar producto, por lo que este solvente junto con IR es el adecuado para que la reacción proceda de manera eficiente.

6.2.3 Evaluación de la base

Tabla 7. Resultados experimentales de la evaluación del efecto de la base en la reacción de Suzuki-Miyaura



Ensayo	R-Br	Base	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1a	LiOH	5	17
2	1a	Na₂CO₃	3	87
2a	1b	Na₂CO₃	3	53
3	1a	NaOH	4	16

Condiciones de reacción: 0.6 mmol del ACB, 0.5 mmol de Ar-Br, 0.5 mmol TBAB, 1 mmol base, 2% mol [Pd] y 3 ml de disolvente. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado

El medio básico en la reacción de acoplamiento SM es posiblemente uno de los factores mas importantes en este tipo de reacciones.

Tomando como base los resultados de las anteriores experimentaciones (tablas 5 y 6), se procedió a evaluar el efecto de la base en la reacción.

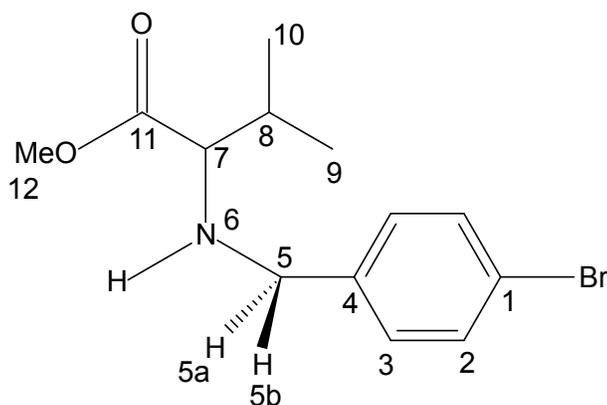
En el caso de los ensayos 1 y 3 cuyas reacciones fueron ambas efectuadas en presencia de bases fuertes los rendimientos fueron bajos, sin embargo al utilizar una base débil como el caso del carbonato de calcio y utilizando los reactivos **1a** y **1b** se obtienen rendimientos altos para el acoplamiento. Sin embargo deberán hacerse mas estudios para el caso de la reacción utilizando **1b** ya que el rendimiento es apenas superior al 50%.

6.3 De la caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos y de sus propiedades fisicoquímicas.

Los productos generados a través de las reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular y de las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura, fueron caracterizados por resonancia magnética de ^1H y ^{13}C .^{72, 73, 74}

6.3.1 Productos de la reacción de sustitución nucleofílica

Compuesto: 1a - 3-metil-2(4-bromofenilmetilamino)butanoato de metilo



Líquido amarillo oleoso, 83% de rendimiento

RMN ^1H 300 MHz, CDCl_3 (ppm): 7.28-7.06 (2d, 4 H_{arom}), 3.63 (d, 1 H_{5a}) 3.40 (d, 1 H_{5b}), 3.56 (s, 3H, CH_3O) 2.75 (dd, 1 H_7), 2.19 (s, N-H) 1.78 (m, 1 H_8), 0.80-0.76 (dd, 6 H_{isop})

En el espectro se observan dos señales dobles simétricas ubicadas en el rango 7.28-7.06 ppm que corresponden a los 4H aromáticos, enseguida se detectan dos señales dobles, una en 3.63 ppm y la otra en 3.40 ppm que pertenecen a los hidrógenos del grupo metileno que por efectos conformacionales no son

⁷² Hesse M., Meier H., Zeeh B. (2005). *Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica*. 2ª edición, Editorial Síntesis, Vallehermoso, Madrid.

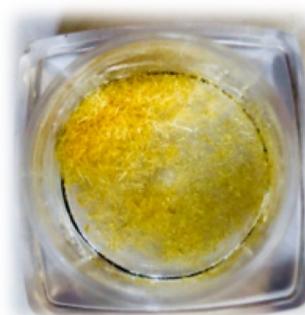
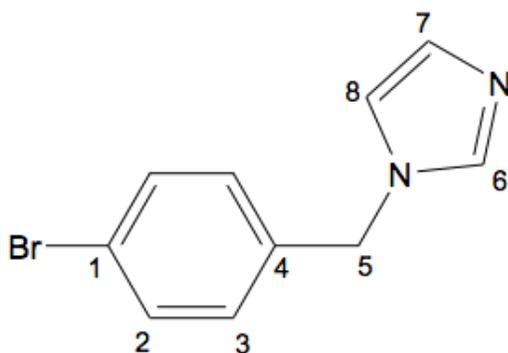
⁷³ Silverstein R.M., Webster F.X., (1998). *Spectroscopic Identification of Organic Compounds* 6th edition, John Wiley & Sonc, USA

⁷⁴ Pretsch E., Bühlmann P., Affolter C., (2000) *Structures Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*. 3th edition.

equivalentes. También se observa una señal simple ubicada en 3.56 ppm que corresponde a los hidrógenos del grupo metoxilo, posteriormente una señal doble de doble en 2.75 ppm que se asigna al hidrógeno CH que se encuentra en medio de los grupos carbonilo y amino. A continuación aparece una señal en 2.19 ppm que corresponde al hidrógeno unido al átomo de nitrógeno y por último dos señales: una múltiple en 1.78 ppm y otra doble de doble entre 0.80-0.76 ppm las cuales se asignan a un protón y a los dos grupos metilo respectivamente del grupo isopropilo.

RMN C^{13} 70 MHz, $CDCl_3$ (ppm): 175.2, 138.8, 130.9, 129.6, 120.3, 60.0, 51.4, 36.1, 31.3, 19.0, 18.2

En el espectro de C^{13} , se observa a campo bajo la señal en 175.2 ppm que corresponde al carbono del grupo carbonilo C11, posteriormente las cuatro señales de los carbonos aromáticos, dos ipso ubicados en 138.8 y 120.3 ppm que se asignan a C4 y C1 respectivamente en tanto que las señales en 130.9 y 129.6 se dan para C2 y C3. En la región alifática la señal en 66.0 ppm se asigna para C12 por estar unido a oxígeno en tanto que la señal en 51.4 se asigna para C7 por estar unido a nitrógeno. A continuación, las señales ubicadas en 36.1 y 31.3 pueden ser asignadas de manera no específica a C5 y C8, en tanto que las señales a campo alto en 19.0 y 18.2 ppm pertenecen a C9 y C10, ambos átomos de carbono no equivalentes por razones conformacionales.

6.3.2 Compuesto: 1b - 1(4-bromofenilmetil)imidazol

Cristales en forma de agujas amarillas, punto de fusión experimental 78-80 °C (punto de fusión reportado en la literatura 75°C) 87 % de rendimiento.

RMN H^1 300 MHz, $CDCl_3$ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, 2H) 7.13 (s, 1H), 7.01 (d, 2H) 6.87 (s, 1H), 5.56 (s, 2H)

En el espectro se observan dos señales dobles ubicadas en 7.45 y 7.01 ppm que corresponden a los hidrógenos ubicados en posiciones H2 y H3 respectivamente, cuya simetría describe la sustitución *para* en un anillo bencénico, la señal localizada a campo más bajo 7.59 ppm se asigna al H6 debido a que es vecino a dos átomos de nitrógeno electronegativos, y las señales ubicadas en 7.13 y 6.87 ppm se asignan a los protones de las posiciones H7 y H8, por último la señal ubicada en 5.56 ppm corresponde a los hidrógenos del grupo metileno.

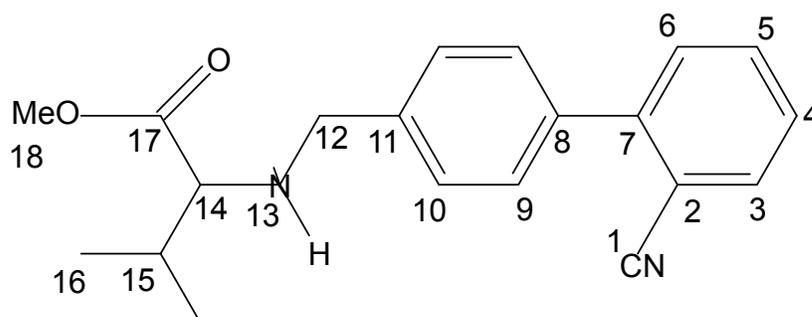
RMN C^{13} 70 MHz, $CDCl_3$ (ppm): 137.4, 136.7, 134.5, 131.7, 129.1, 124.2, 121.4, 50.2

La señal ubicada en 50.2 ppm corresponde al grupo metileno C5, en tanto que los carbonos ipso de acuerdo a cálculos de desplazamiento se encuentran ubicados en 121.4 ppm para el carbono base del átomo de bromo C1 y 136.7 ppm para el

carbono aromático unido al grupo metileno C4. En tanto que los carbonos C2 y C3 se encuentran ubicados en 129.1 y 131.7 ppm. La señal en 137.4 ppm se asigna al C6 por ser vecino a ambos átomos de nitrógeno y la señal a 134.5 ppm se asigna al C7 por efecto de la sustitución. Finalmente la señal localizada en 124.2 ppm se asigna al C8.

6.3.2 Productos de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

Compuesto 2a - 2-ciano-4'[(2-metil-1-metoxicarbonilpropil)aminometil]bifenilo



Polvo amarillo, punto de fusión experimental 156-160 °C (Punto de fusión reportado en la literatura 154°C) 73 % de rendimiento.

RMN H^1 300 MHz, $CDCl_3$ (ppm): 7.77 (d, $1H_{arom}$), 7.71 (d, $2H_{arom}$) 7.68 (m, $2H_{arom}$), 7.49 (d, $2H_{arom}$) 7.45 (t, $1H_{arom}$), 3.99 (s, 2H) 3.73(s, 3H CH_3O), 3.29 (d, $1H_{isop}$), 3.19 (s_{ancho} 1H, N-H), 0.93 (d, $6H_{isop}$)

El espectro, en la región aromática, muestra dos señales dobles simétricas localizadas en 7.71 y 7.49 ppm que corresponden a los cuatro hidrógenos H9,9' y H10,10' del anillo que tiene la disustitución en *para*. Las otras tres señales pertenecen al anillo que contiene la disustitución *orto*, en 7.77 ppm se observa un doblete que se asigna a H6, en 7,68 ppm aparece una señal múltiple que

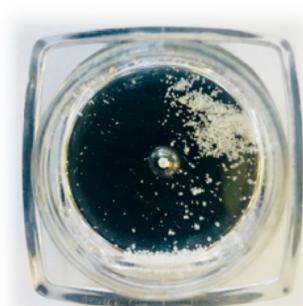
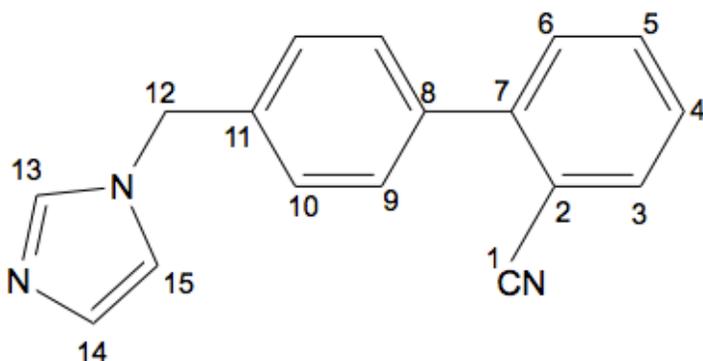
corresponde a los hidrógenos H3 y H4, por último la señal triplete en 7.45 ppm que se asigna a H5. A campo alto se determina una señal en 3.99 ppm que se asigna al grupo CH₂, el cual está unido al átomo de nitrógeno y al grupo fenilo, enseguida la señal en 3.73 ppm que corresponde al grupo metilo de CH₃O, la señal ubicada en 3.29 ppm que se asigna al H14, ubicado entre grupo carbonilo y átomo de nitrógeno y la señal amplia en 3.19 ppm que representa al grupo N-H, la señal múltiple localizada en 2.08 ppm se asigna a H15 base del grupo isopropilo y finalmente la señal doble que aparece en 0.93 ppm que corresponde a seis hidrógenos H16,16' de ambos metilos del grupo isopropilo.

RMN C¹³ 70 MHz, CDCl₃ (ppm): 173.1, 144.7, 140.1, 137.5, 133.2, 132.7, 128.7, 128.5 128.3, 128.3 118.6, 111.3, 65.1 52.5, 52.1, 30.0, 18.8

En el espectro de C¹³ se observa una señal desprotegida a campo bajo localizada en 173.1 la cual corresponde al C17. En la región aromática se observan 4 señales ipso, carbonos aromáticos que no contienen hidrógeno o bien que están sustituidos, y se encuentran en 144.7, 140.1, 137.5 y 111.3 ppm las cuales de acuerdo con cálculos se asignan a C7, C8, C11 y C2 respectivamente, la señal ubicada en 118.6 ppm corresponde al carbono del grupo ciano C1. A continuación se observan cuatro señales de mediana altura localizadas en 133.2, 132.7, 128.3 y 128.3 (traslapadas estas dos últimas con las señales intensas en 128.7, 128.5 ppm) que se asignan a las posiciones C5, C3, C4 y C6 respectivamente. Las señales intensas se dan para los carbonos equivalentes C9,9' y C10,10'. A campo alto, en la región alifática se determina a campo más bajo la señal en 65.1 ppm que corresponde a C18, posteriormente las señales en 52.5 y 52.1 ppm asignadas a C12 y C14, la posición

de estas señales debido a la unión directa con átomos electronegativos y finalmente las señales en 30.0 y 18.8 ppm que pertenecen a los carbonos C15 y C16,16' del grupo isopropilo.

Compuesto 2b -2-ciano-4'[(1-imidazolil)metil]bifenilo



Polvo blanco-amarillo, punto de fusión experimental 263°C (Punto de fusión reportado en la literatura 260°C) 36 % de rendimiento.

RMN H¹ 300 MHz, CDCl₃ (ppm): 7.77 (dd, 1H_{arom}), 7.68 (d, 2H_{arom}), 7.68 (d, 2H_{arom}) 7.59 (t, 1H_{arom}), 7.45 (t, 1H_{imid}) 7.27 (d, 2H_{arom}), 7.13 (dd, 1H_{imid}) 6.87 (dd, 1H_{imid}), 5.56 (s, 2H, CH₂)

En el espectro se observa a campo más alto la señal en 5.56 ppm que corresponde al grupo CH₂. En la región aromática que se encuentra entre 7.77-6.87 se encuentran prácticamente todas las señales del compuesto. En la ampliación del espectro se observan dos señales dobles de dobles localizadas en 6.87 y 7.13 ppm así como la señal triple ubicada en 7.59 ppm que se asignan a los hidrógenos H14, H15 y H13 respectivamente. Las señales dobles simétricas que se observan en 7.68 y 7.27 ppm se asignan a los hidrógenos H9,9' y H10,10' del anillo central que esta *para*-disustituido. Finalmente las señales: doble de triple en 7.45 ppm, múltiple en

7.68 ppm, traslapada con una de las señales del anillo central, y la señal doble de doble en 7.77 ppm, pertenecen a los hidrógenos H5, H4,6 y H3, respectivamente del anillo *orto*-disustituido.

RMN C¹³ 70 MHz, CDCl₃ (ppm): 144.7, 137.5, 137.4, 134.9, 134.5, 133.2, 132.7, 128.8, 128.4, 128.3, 128.3, 124.2, 118.6, 111.3, 50.

En el espectro se determina a campo alto la señal en 50.6 ppm que se asigna a C12 que corresponde al grupo CH₂, posteriormente en base a cálculos de desplazamiento de C¹³ se asignaron el carbono del grupo ciano y los cuatro carbonos ipso: CN, C2, C7, C8 y C11 los cuales se encuentran en 118.6, 111.6, 144.7, 137.5 y 134.9 ppm respectivamente. En la ampliación de la zona aromática del espectro se observan siete señales a mediana altura que corresponden a grupos CH y se localizan en 137.4, 134.5, 133.2, 132.7, 128.3, 128.3, y 124.2 que podrían corresponder de acuerdo a cálculos y comparación con compuestos reportados en la literatura a C13, C14, C5, C3, C6, C4 y C15 respectivamente. Finalmente las dos señales intensas localizadas en 128.8 y 128.4, que corresponden cada una a dos grupos CH equivalentes, se asignan a los carbonos C9,9' y C10,10'.

7 Conclusiones

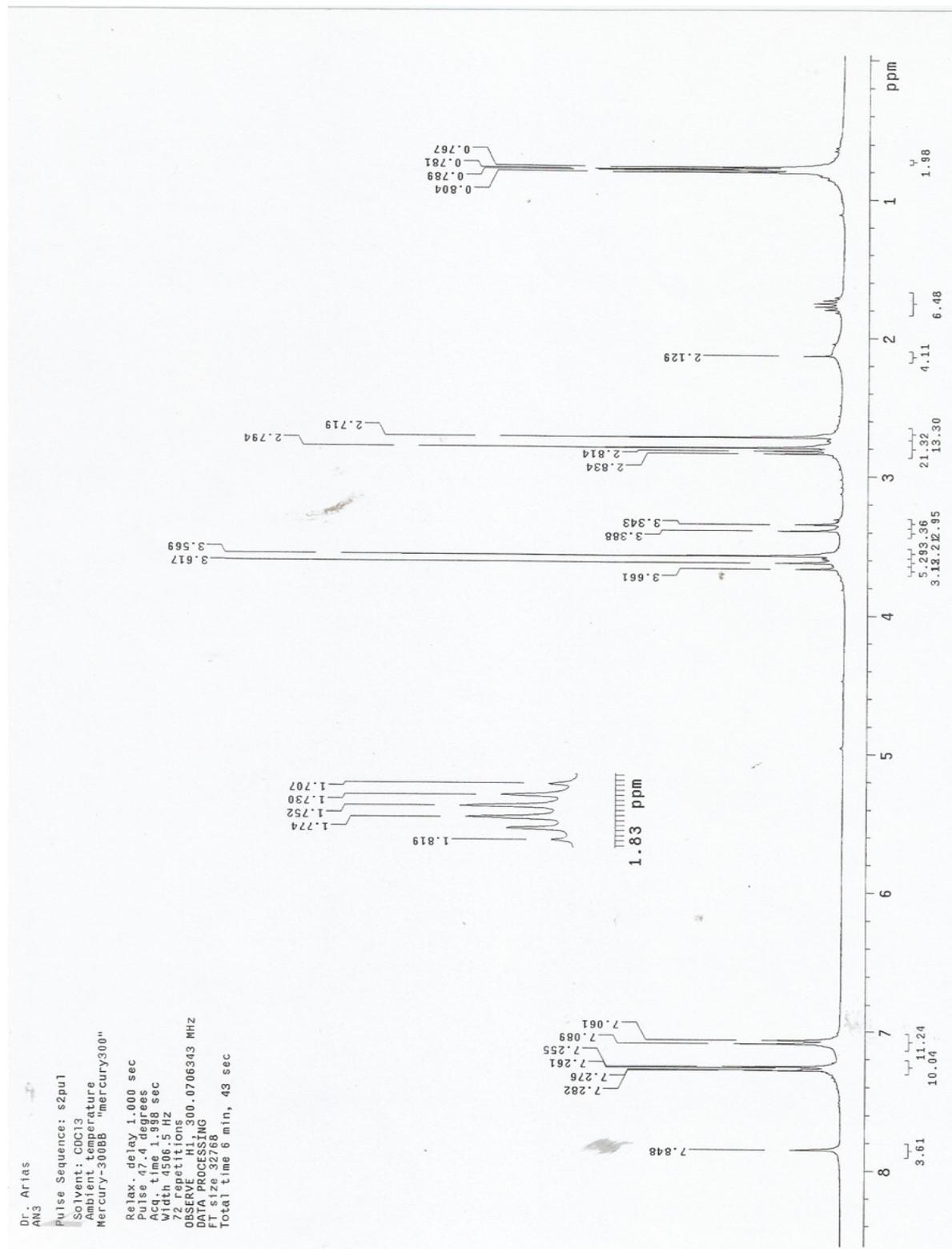
Se logró la síntesis del intermediario clave en la preparación de sartanes, a través de reacciones de sustitución nucleofílica bimolecular seguida de un acoplamiento Suzuki-Miyaura y además se observó que la irradiación infrarroja es capaz de promover la reacción de sustitución nucleofílica y el acoplamiento Suzuki-Miyaura, observando que es posible acortar los tiempos de reacción de manera significativa para ambas reacciones.

Se lograron determinar las condiciones óptimas de la reacción de sustitución nucleofílica tales como: el uso de DMF como disolvente, y LiOH como base; así como las mejores condiciones de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura tales como uso de tolueno como disolvente, y carbonato de sodio como base, ambas promovidas por irradiación infrarroja, la cual acorto notablemente los tiempos y rendimientos de las reacciones.

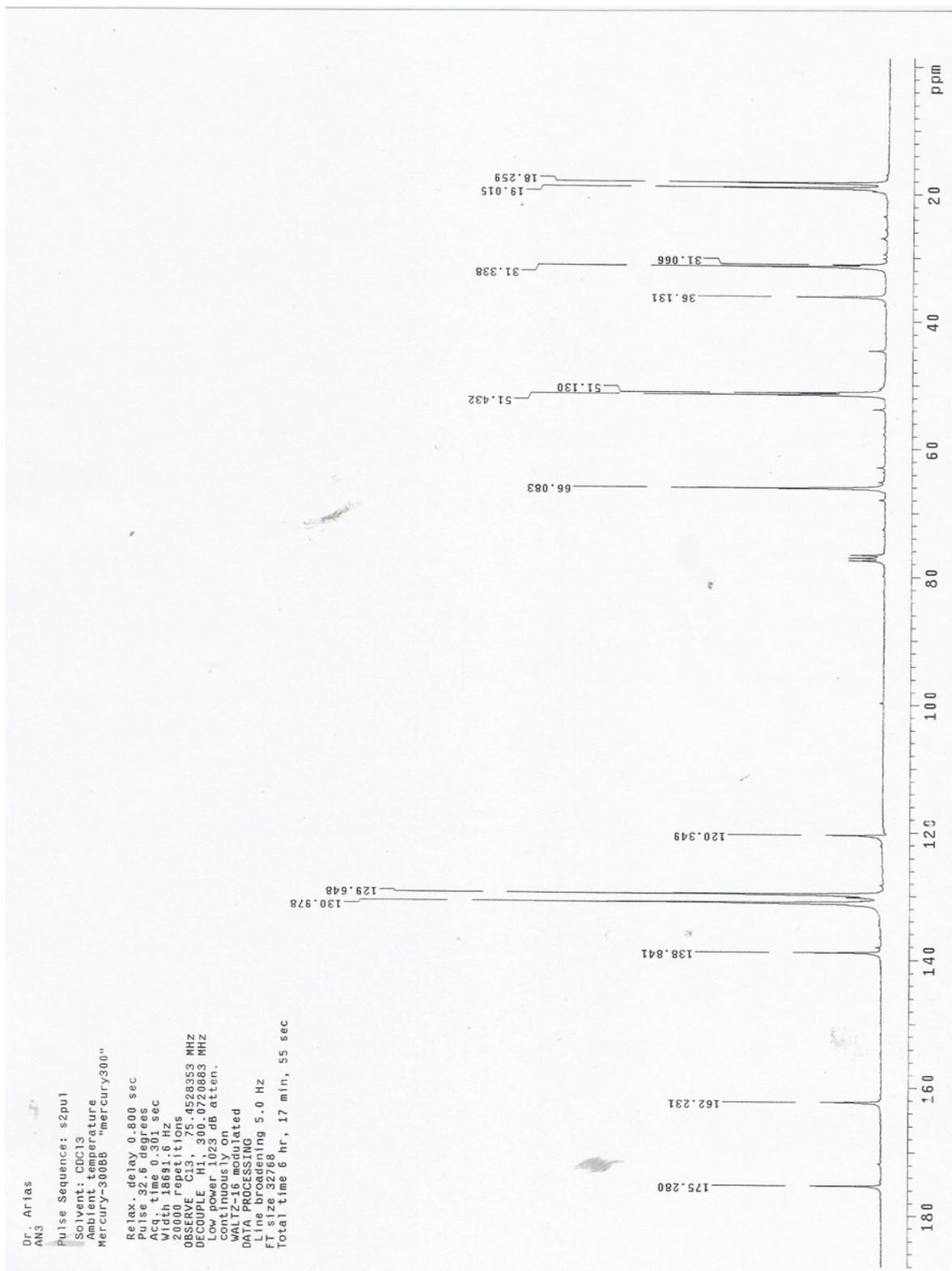
Se identificaron por RMN tanto los intermediarios obtenidos de la sustitución nucleofílica (1a y 1b), así como los productos finales obtenidos con un ácido borónico utilizando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura (2a y 2b).

Se minimizaron los pasos de la reacción para la obtención del intermediario clave utilizando reactivos más accesibles y que son mucho más específicos y así conseguir acortar el tiempo en que esta molécula es obtenida en el laboratorio.

8 Apéndice espectroscópico

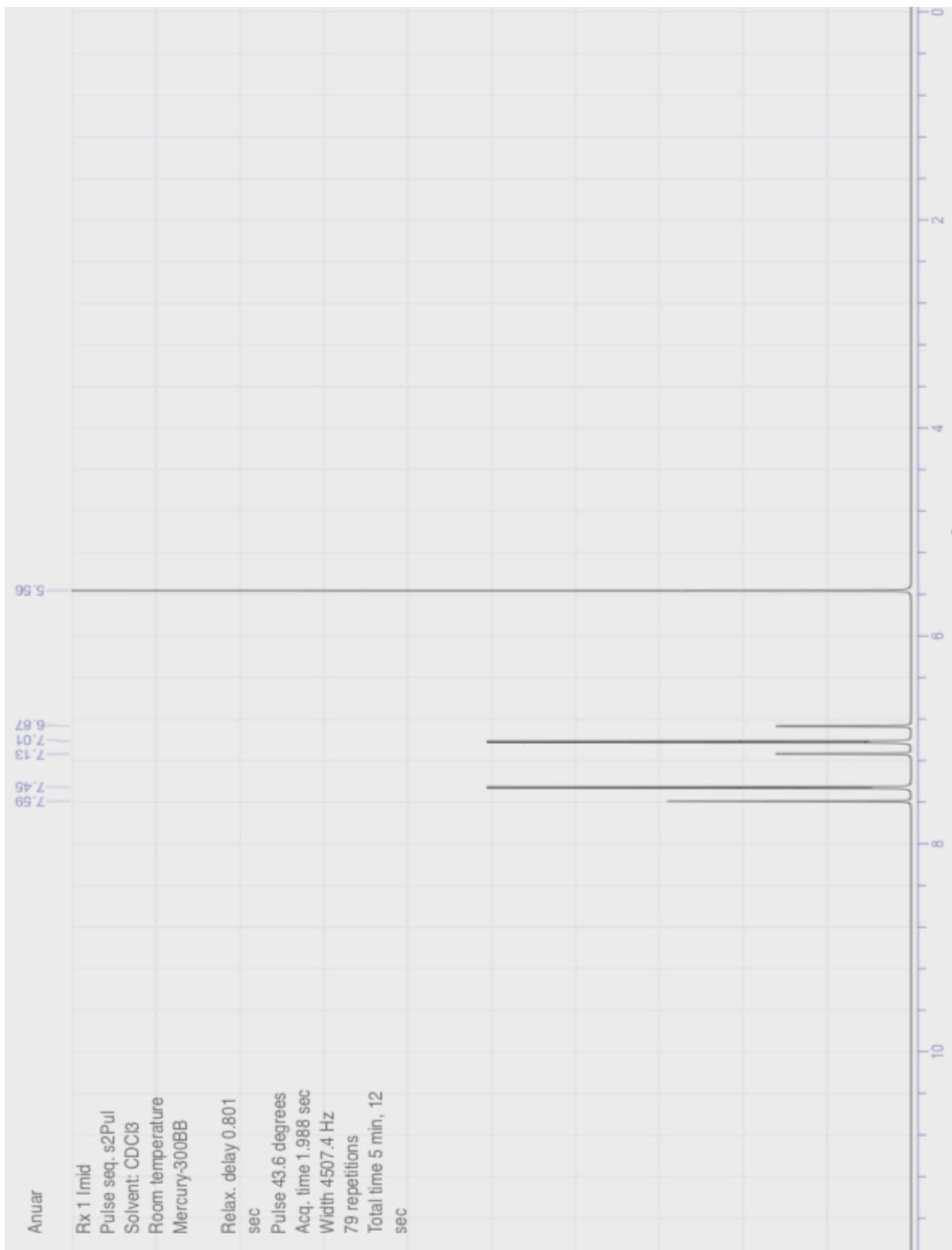


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 3-metil-2-(4-bromofenilmetilamino)butanoato de metilo **1^a**

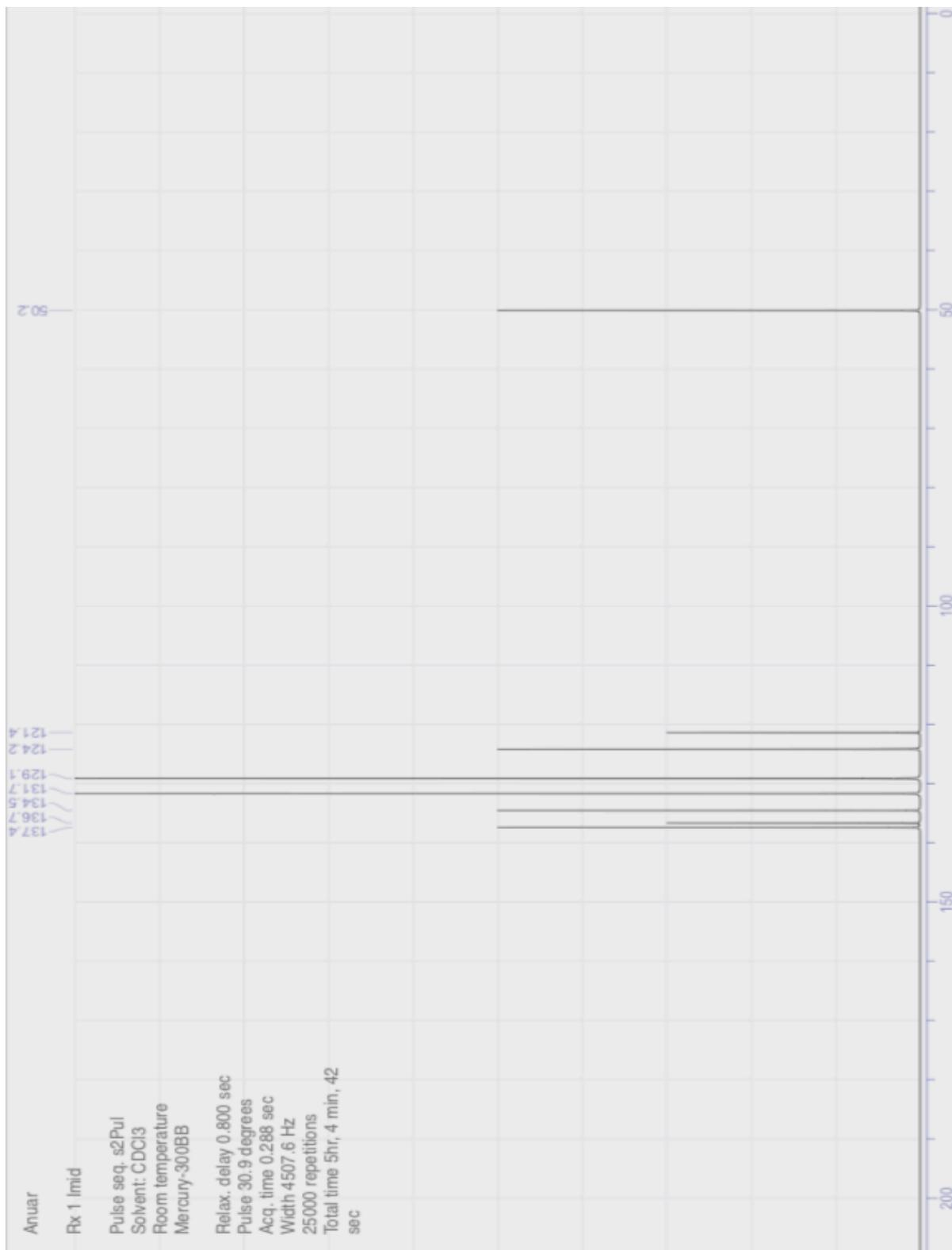


Espectro de RMN C¹³ (CDCl₃, 70 MHz) para 3-metil-2(4-bromofenilmetilamino)butanoato de metilo

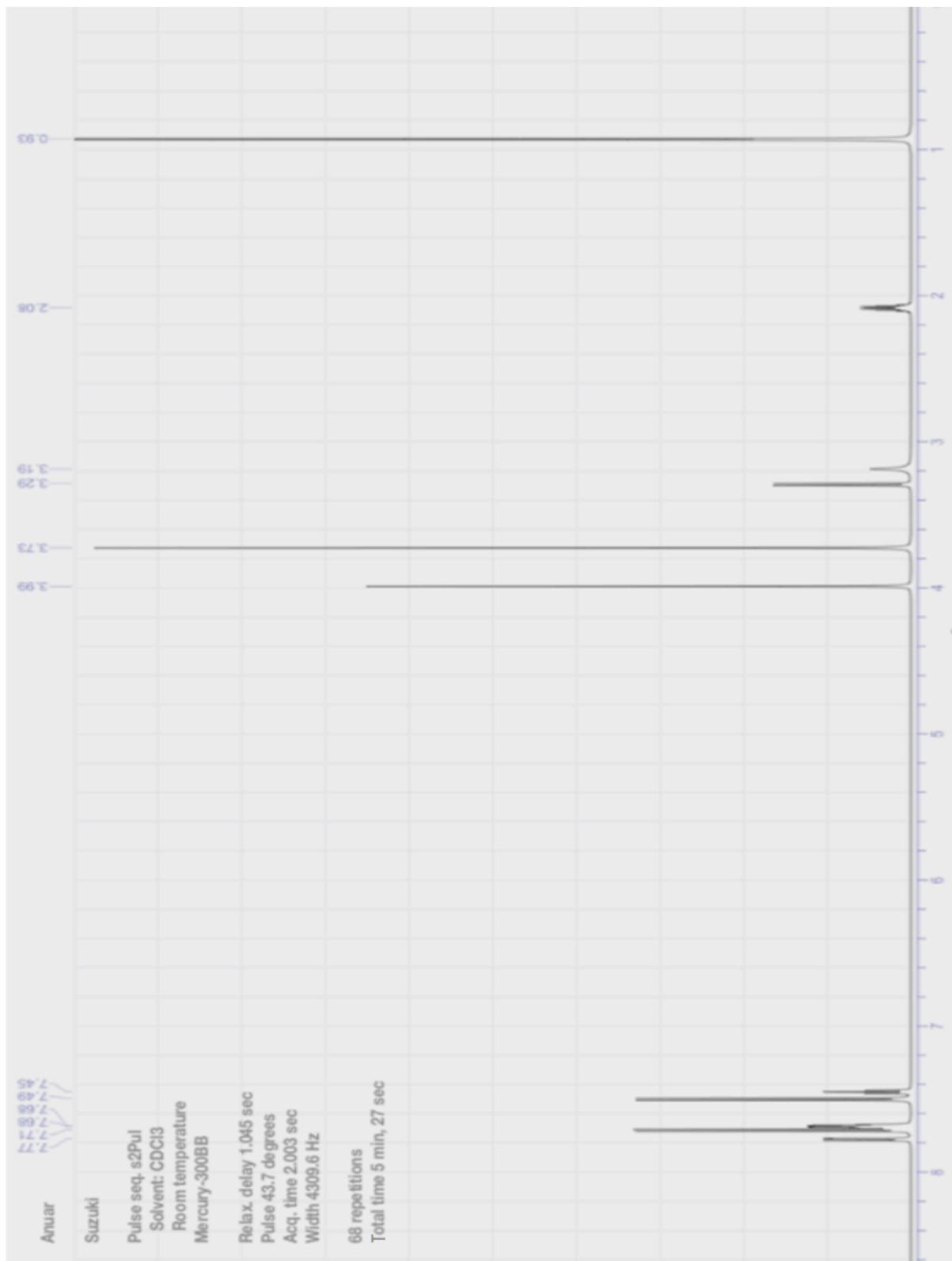
1^a



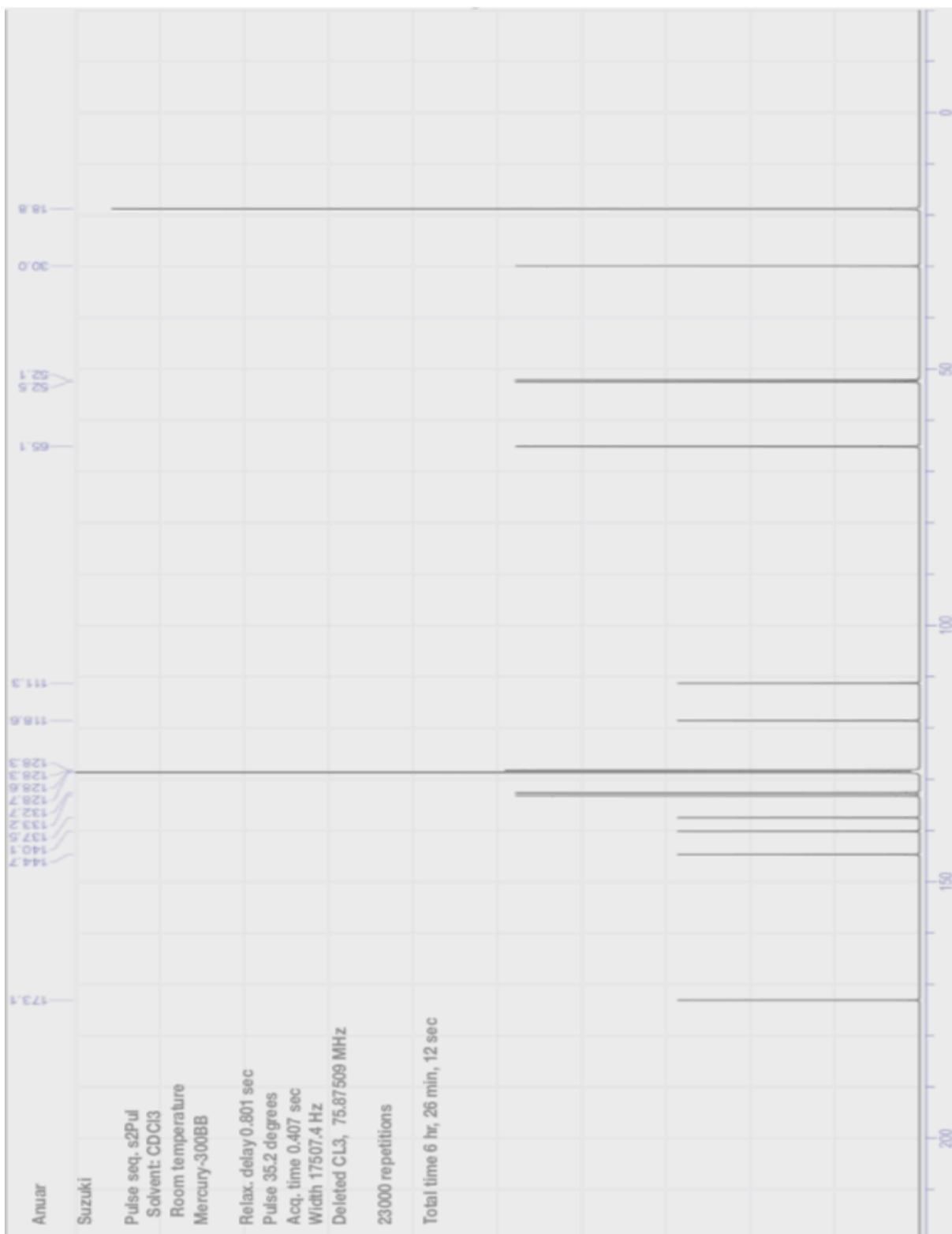
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 1-[(4-Bromofenil)metil]imidazol **1b**.



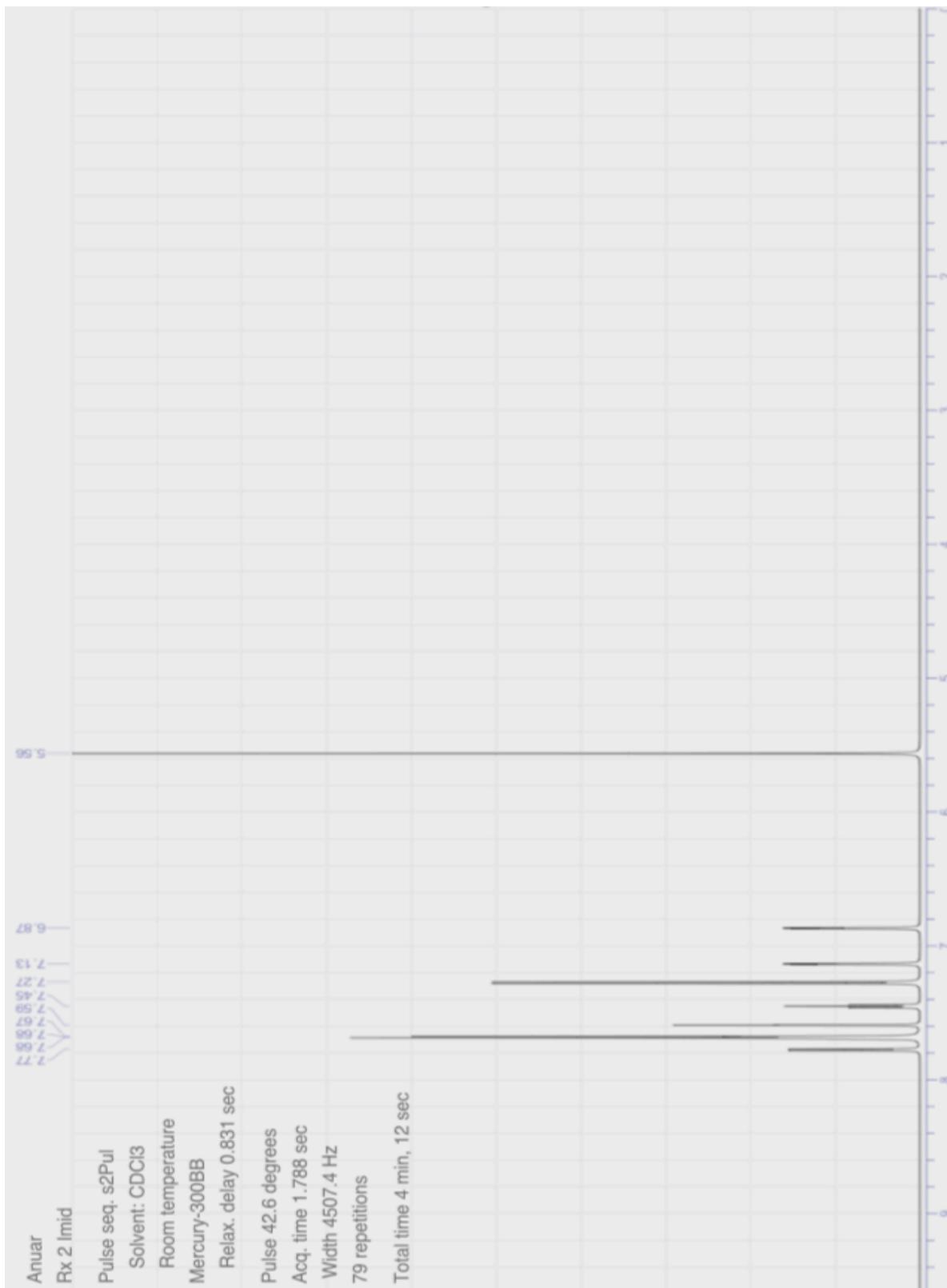
Espectro de RMN C¹³ 70 MHz 1-[(4-Bromofenil)metil]imidazol **1b**



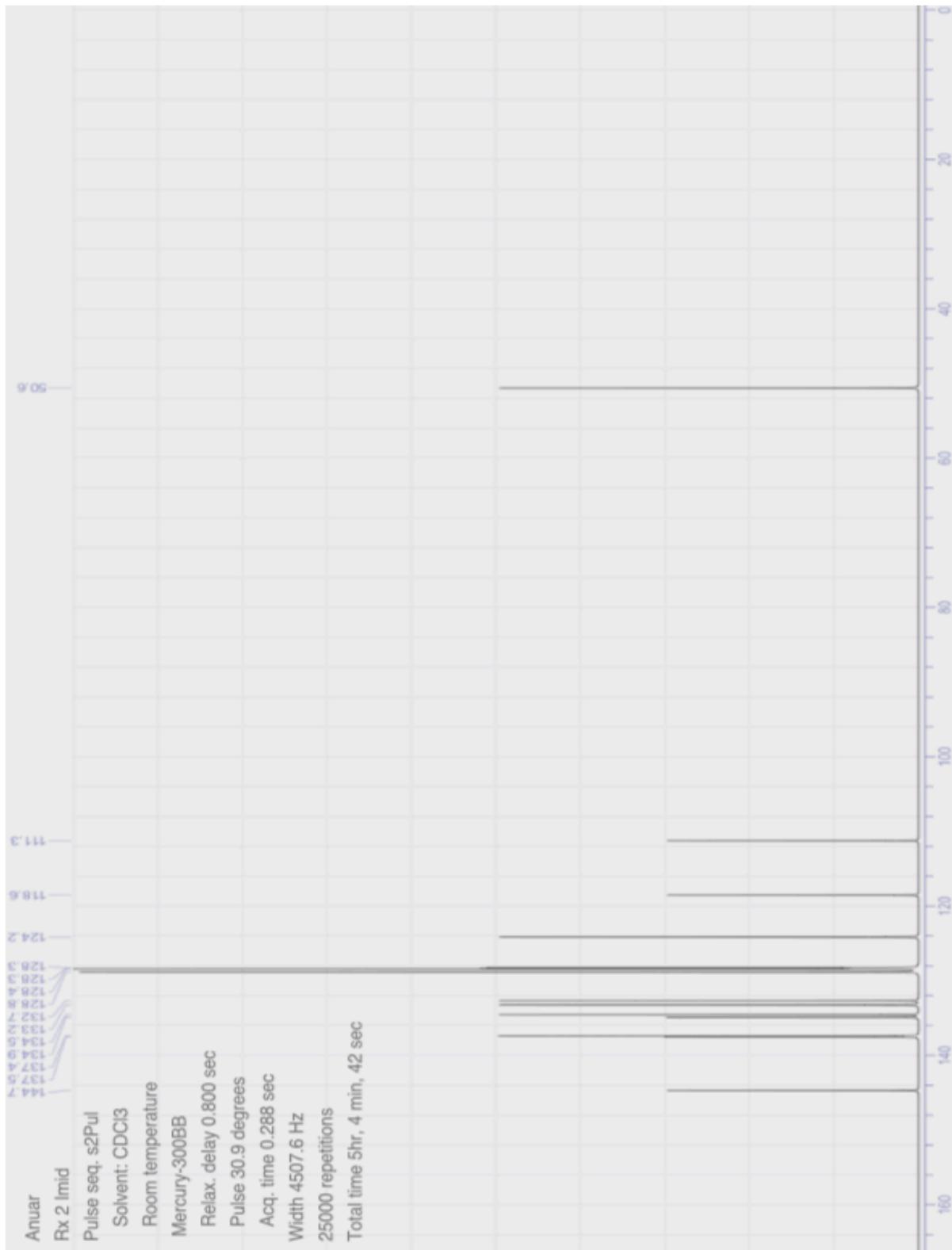
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 2-ciano-4'[(2-metil-1-metoxycarbonilpropil)aminometil]bifenilo **2a**.



Espectro de RMN C^{13} 70 MHz para 2-ciano-4'[(2-metil-1-metoxicarbonilpropil)aminometil]bifenilo **2a**



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 2-ciano-4'[(1-imidazolil)metil]bifenilo **2b**.



Espectro de RMN C¹³ 70 MHz para 2-ciano-4-[(1-imidazolil)metil]bifenilo **2b**

9 Referencias bibliográficas

1. Zhang, X.C., Zheng J.G., Bi Q.F., F., Li L.Y.. *Chinese Chemical Letters*, 19 (2008) 759-761
2. Kantam L.M., Roy M., Roy S., Sreedhar B., Madhavendra S.S., Chaudary B.M., Lal-De R., *Tetrahedron Letters* 43 (2002) 1273-1276.
3. Warren, S., & Wyatt, P. (2013). *Workbook for Organic Synthesis*. Hoboken: Wiley.
4. Griendling K, Lassègue B, Alexander R. Angiotensin receptors and their therapeutic applications. *Annual Review of Pharmacology*. (1996); 36:281-306.
5. Tamargo J. (2001); Eprosartán, un nuevo antagonista de los receptores de la angiotensina II. *Hipertensión*. 18:S19-36.
6. Guidelines Subcommittee. (1999) World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension*; 17: 151-183
7. Management Comitee. (1980) The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet*; 1: 1261-1267
8. SHEP Cooperative Research Group.(1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the Elderly Program. *JAMA*; 265: 3255-3264.
9. The IPPPSH Collaborative Group. (1985) Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *Journal of Hypertension*; 3: 379-392.
10. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, Olson G, Barber HJ, Eliasson K et al. (1991) Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*; 17: 579-588.
11. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. (1985) Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Program of Cardiovascular Disease*; 17: 335-371.

12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM et al. **(1996)** The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *New England Journal of Medicine*; 334: 1349-1355.
13. Kelly J.G. **(1992)** Clinical Pharmacokinetics of Calcium Antagonists, an Update. *Clinical Pharmacokinetic*; 22: 416-423.
14. Morr, I., & Morr, C. **(2007)**. Los antagonistas del calcio en la hipertensión arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 2 (2), 59-64.
15. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. **(1999)** Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*; 353: 611-616.
16. Díaz Maroto, S. **(2000)**. Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-inhibidores-enzima-angiotensina-convertasa-ieca--15466> el 13 de Julio de 2018.
17. E. Bragulat y M.T. Antonio **(2001)** Unidad de Hipertensión Arterial Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial: fármacos antihipertensivos Universidad de Barcelona Medicina Integral 37; 5: 220
18. Dickson, M.E. y Sigmund, C.D. **(2006)** Genetic Basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension*; 48: 14-20
19. Dzau V. **(2005)** The cardiovascular continuum and renin-angiotensin aldosterone system blockade. *Journal of Hypertension* ;23:9-17.
20. Fyhrquist, F. Y Saijonma, O. **(2008)** Renin-angiotensin system revisited. *Journal of Internal Medicine.*; 264:224-236
21. Horiuchi. M.; Iwanami, J. Y Mogi, M. **(2012)** Regulation of angiotensin II receptors beyond the classical pathway. *Clinical Science (London)*; 123: 193-203

22. Gasparo M, Bottari S, Levens NR. **(1994)** Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. New York, Raven, 1695-1720.
23. Batenburg WW, Garrelds IM, Bernasconi CC, Juillerat- Jeanneret L, Van Kats JP, Saxena PR, Danser AH. **(2004)** Angiotensin II type 2 receptor-mediated vasodilation in human coronary microarteries.
24. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL **(2001)**. Telmisartan: a review of its use in hypertension Drugs. 61:1501-29.
25. Page. I., y Bumps. F. **(1974)** Angiotensin Handbuch der experimentellen Pharmakologie Springer-Verlag. Berlin
26. Regoli, D., Park, W.K., y Rioux, F. **(1974)** Pharmacology of angiotensin. *Pharmacology Review.*, , 26: 69-123.
27. Takeda Chemical Industries. **(2018)**. Hypotensive imidazole derivates and hypotensive imidazole-5-acetic acid derivates.
28. Wong, P.C., Chiu, A.T., Price, W.A., Thoolen, M.J, et al. **(1988)** Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist I. Pharmacological characterization of 2-n-butyl-4-chloro-1-(2-chlorobenxyl)imidazole-5-acetic acid, sodium salt (S-8307). *Journal of Pharmacology*, 247:1-7
29. Timmermans, P.B., Wong, P.C., Chiu, A.T., Herblin, W.F., Benfield, P., et al. **(1998)** Angiotensin II receptors and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacology Review.* 45:205-251
30. Tamargo, J., & Nuñez, L. **(2006)**. Características farmacológicas de los ARA-II. *Revista Española De Cardiología*, 6(C):10-24.
31. Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Suzuki J, Akishita M, et al. **(2002)** Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 22:49-54.
32. Dzau VJ, Horiuchi M. **(1996)** Differential expression of angiotensin receptor subtypes in the myocardium: A hypothesis. *European Heart Journal*; 17: 978-980.

33. Gallinat S, Yu MH, Zhu YZ et al. **(1997)** Upregulation of angiotensin receptors after myocardial infarction and sciatic nerve transection: A common expression pattern. *Hypertension*; 30: 999.
34. Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, et al. **(2004)** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*; 130:1416-9.
35. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. **(2000)** ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney International*; 58:2084-92.
36. Sakarcan A, Tenney F, Wilson JT, Stewart JJ, Adcock KG, Wells TG, et al. **(2001)** The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *Journal of Clinical Pharmacology*; 41:742-9.
37. Corey, E. J., & Cheng, X.-M. **(1995)**. *The logic of chemical synthesis*. New York: John Wiley.
38. Synthesis and Retrosynthesis. Obtenida de: <http://www.asu.edu/courses/chm233/notes/retrosynthesis/retrosynthesisS2018.pdf> el 13 Agosto de 2018
39. Warren, S. **(2009)**. *Organic synthesis: the disconnection approach*. -2a ed. Springer.
40. S., W. **(1983)**. *Diseño de síntesis orgánica. Introducción programada al método del sintón*. Madrid.
41. Li, J., Limberakis, C., & Pflum, D. **(2007)**. *Modern organic synthesis in the laboratory*. Oxford: Oxford University Press.
42. Ireland, R., & Fernández González, F. **(1976)**. *Procesos sintéticos en química orgánica*. Madrid: Alhambra.
43. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). **(2010)**. *Principles and practice of pharmaceutical medicine*(3a ed.). Oxford: Wiley-Blackwell.
44. Cómo se fabrica un fármaco. Pasos 3 y 4: Elección de una molécula o cabeza de serie. **(2018)**. Obtenido de <https://www.eupati.eu/es/descubrimiento-de>

- farmacos/como-se-fabrica-un-farmaco-pasos-3-y-4-eleccion-de-una-molecula-o-cabeza-de-serie/ el 3 de Marzo de 2018
45. ESCALONA, J. C.; CARRASCO, R.; PADRÓN, J. A., **(2008)** Introducción al diseño racional de fármacos, primera edición, Ciudad de La Habana: Universitaria, 45
46. Martinez, F. **(2018)**. antimicrobianos. Obtenido de: https://issuu.com/cfpudb/docs/actualizaci_n_en_antimicrobianos_sist_micos el día 12 de Abril de 2018
47. Carey F. A., **(2006)**. *Química Orgánica*, 6ª edición, Ed. Mc-Graw-Hill., D.F. México
48. Mc Murry J., **(2012)**. *Química Orgánica*, 8ª edición, Ed. Cengage Learning Editores S.A. de C.V., México.
49. Wade L. G. Jr., **(2012)**. *Química Orgánica*, 7ª edición, Ed. Pearson Educación de México S.A. de C.V., México
50. Solomons T. W. G., **(2014)**. *Química Orgánica*, 3ª edición, Ed. Limusa S.A. de C.V., D.F., México
51. Stanforth S.P. **(1998)** Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis *Tetrahedron*, 54 263
52. Sekiya A., Ishikawa N. J. **(1976)**, An efficient stereospecific synthesis of olefins by the palladium-catalyzed reaction of grignard reagents with alkenyl iodides. *Organometallic Chemistry.*, 118, 349
53. Widdowson, D. A., Zhang, Y. Z., **(1986)** Essential Reagents for Organic Chemistry in Negishi coupling *Tetrahedron*, 42, 2111
54. Roshchin A. I., Bumagin N. A., Beletskaya I. P. **(1995)**, Palladium-catalyzed Stille couplings of aryl-, vinyl-, and alkyltrichlorostannanes in aqueous solution *Tetrahedron Letters.*, , 36, 125
55. Barder, T., Walker, S., Martinelli, J., & Buchwald, S. **(2005)**. Catalysts for Suzuki–Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *Journal Of The American Chemical Society*, 127(13), 4685-4696.

56. Hoye T.R. Chen M. **(1996)** Studies of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions for Preparation of Highly Hindered Biaryls Relevant to the Korupensamine/Michellamine Problem *Journal of Organic Chemistry*, 61, 7940
57. Z. Liu, N. Dong, M. Xu, Z. Sun, T. Tu, *J* **(2013)**, Mild Negishi Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Acenaphthoimidazolydene Palladium Complexes at Low Catalyst Loadings. *Organic Chemistry Journal*, 78, 7436-7444.
58. Negishi, E. **(2002)**. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. New York: Wiley-Interscience.
59. Roth G. P., Fuller C. E., **(1991)** Palladium cross-coupling reactions of aryl fluorosulfonates: an alternative to triflate chemistry *Journal of Organic Chemistry*, 56, 3493.
60. J.-H. Li, Y. Liang, D.-P. Wang, W.-J. Liu, Y.-X. Xie, D.-L. Yin, *J*. **(2005)** Efficient Stille Cross-Coupling Reaction Catalyzed by the Pd(OAc)₂/Dabco Catalytic *Organic Chemistry Journal*; 70, 2832-2834.
61. Kosugi M., Ishikawa T., Nogami T., Migita T. **(1985)** Chemistry of Organometallic Compounds and Applications Preparation and Reactions of (η^3 -Allyl)dicarbonylnitrosyliron Complexes *Nippon Kagaku Kaishi*, 520
62. Gronowitz S., Hornfeldt A.-B., Yang Y.-H. **(1986)** The first synthesis of thieno[c]isoquinolines and an improved synthesis of phenanthridine and thieno[c]quinolines through pd(0) catalyzed coupling of *ortho*-formylarylboronic acids with functionalized aryl halides *Chemica Scripta*; 26, 383.
63. Kurti László, Czakó Barbara, **(2005)** *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier Academic Press, California, USA.
64. Velazquez, A. Espectro Electromagnético. Obtenido de:
http://www.dcb.unam.mx/cerafin/bancorec/ejenlinea/3_Espectros_Planck.pdf
 f el dia 24 de Agosto de 2018
65. Electromagnetic Radiation. **(2018)**. Obtenido de URL:
[https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_)

Chemistry)/Spectroscopy/Fundamentals_of_Spectroscopy/Electromagnetic_Radiation

66. Educación: Sir Frederick William Herschel (1738-1822). **(2018)**. Obtenido de URL
http://legacy.spitzer.caltech.edu/espanol/edu/herschel/herschel_bio.shtml
67. Sendra, F., & Martínez, M. **(2018)**. Radiación Infrarroja. Retrieved from http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion_infrarroja.pdf
68. Smith, R.A.; Jones, F.E.; Chasmar, R.P.; **(1968)** The detection and measurement of infrared radiation. *Clarendon Press Oxford*. Londres
69. Penieres Carrillo, G.; García Estrada, J.G. **(2003)** Green Chemistry. 5 337
70. Flores-Conde, M.I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H. **(2012)**; *International Journal of Molecular Sciences*, 13 2590
71. Hesse M., Meier H., Zeeh B. **(2005)**. *Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica*. 2ª edición, Editorial Síntesis, Vallehermoso, Madrid.
72. Silverstein R.M., Webster F.X., **(1998)**. *Spectroscopic Identification of Organic Compounds* 6th edition, John Wiley & Sonc, USA
73. Pretsch E., Bühlmann P., Affolter C., **(2000)** *Structures Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*. 3th edition.