

Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

Química Orgánica en Biociencias

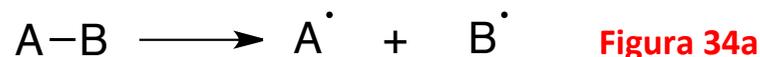
Material de apoyo

Tema 3: Mecanismos de reacción

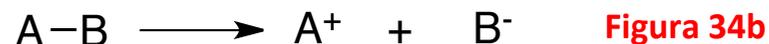
- | | |
|---|------|
| 3.1. Mecanismos iónicos, radicalarios y concertados | (36) |
| 3.2. Rupturas homolíticas y radicales | (41) |

Una reacción se puede definir como un proceso de interacción entre especies químicas en el que, como consecuencia de la ruptura y formación de enlaces, se origina una nueva entidad química. Dado que los enlaces están formados por electrones, la descripción de la disponibilidad de esos electrones en el transcurso del proceso podrá ser usado para, a su vez, describir el proceso.

a) Las reacciones de homólisis tienen lugar cuando el enlace covalente se rompe de manera equitativa; esto es, cada uno de los fragmentos que surgen de la ruptura se lleva consigo uno de los electrones que formaban parte del enlace original (Figura 34a). Decimos que la reacción transcurre por un **mecanismo radicalario**. Este proceso da lugar a **RADICALES**, intermedios de reacción con un número impar de electrones.



b) Las reacciones de heterólisis se producen cuando la ruptura del enlace no es simétrica, es decir, uno de los dos fragmentos del enlace conserva los dos electrones del enlace covalente original (Figura 34b). Decimos que la reacción transcurre por un **mecanismo iónico** o polar. Este proceso origina una especie cargada negativamente (la que se lleva el par de electrones del enlace) y otra cargada positivamente. Si esas cargas están localizadas sobre carbonos, hablaremos de **CARBANIONES** o **CARBOCATIONES**, respectivamente, intermedios de reacción con un número par de electrones.



De modo genérico llamamos **mecanismos por etapas** a aquéllos que pasan a través de intermedios. Dado que los más comunes son los mecanismos iónicos, de los cuales se detallarán múltiples ejemplos repartidos a lo largo del curso, dedicaremos el punto 3.2. del temario a procesos radicalarios, relacionados con fármacos y con procesos de degradación en alimentos.

c) **Las reacciones concertadas** se producen sin formación de intermedios de reacción; al tiempo que se rompen unos enlaces en los sustratos, se forman los nuevos en los productos (Figura 34 c). Transcurren por **mecanismos concertados**.

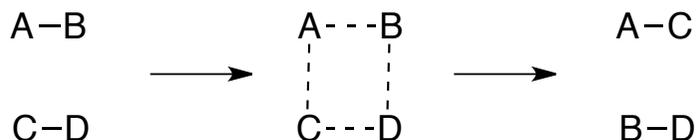


Figura 34c

Por tanto, para definir un proceso en química orgánica recurrimos a combinar la clasificación de las reacciones según **QUÉ OCURRE** y **CÓMO OCURRE**. Así, hablaremos de, por ejemplo:

- Adiciones iónicas
- Sustituciones radicalarias
- Transposiciones concertadas
- Eliminaciones concertadas
- ...

La terminología anterior puede combinarse además con términos que aludan a la transformación del grupo funcional reaccionante. Así, por ejemplo, hablaremos de adición electrófila a olefinas, oxidación alílica, sustitución nucleófila sobre grupo acilo, dihidroxilación de olefinas, epoxidación de anillo aromático, etc. Es decir, de este modo el término elegido trata de indicar qué proceso está teniendo lugar sobre qué tipo de sustrato. Es, por otra parte, un procedimiento muy habitual para describir un proceso metabólico de modo concreto. Los siguientes ejemplos ilustran esta idea.

Podemos definir metabolismo de un fármaco como el conjunto de reacciones que éstos sufren por acción de enzimas para permitir que alcancen su diana terapéutica y, después, puedan ser excretados. Tal conjunto de reacciones se dividen en dos fases. La **Fase I** agrupan procesos de oxidación, de reducción y de hidrólisis, principalmente (Figura 35). Son todos procesos que pueden ser descritos con términos propios de la química orgánica. La **Fase II** engloba reacciones de conjugación con objeto de inactivar el fármaco. A continuación se enuncian diferentes procesos englobados en la Fase I.

REACCIONES DE OXIDACIÓN

- de anillos aromáticos y de olefinas
- de posiciones bencílicas, alílicas y α con respecto a carbonos carbonílicos e imínicos
- de carbonos alifáticos
- de uniones carbono-heteroátomo
 - N-/ S-/ O-desalquilaciones
 - desaminaciones oxidativas
 - N-hidroxilación y formación de N-óxidos
 - desulfuraciones y S-oxidaciones
- de alcoholes, grupos ceto y grupos carboxilo

REACCIONES DE REDUCCIÓN

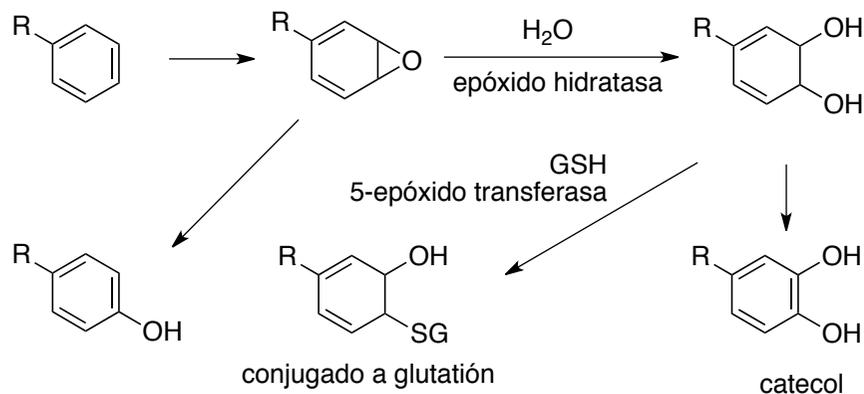
- de grupos carbonilo
- de alcoholes y olefinas
- de compuestos nitrogenados

REACCIONES HIDROLÍTICAS

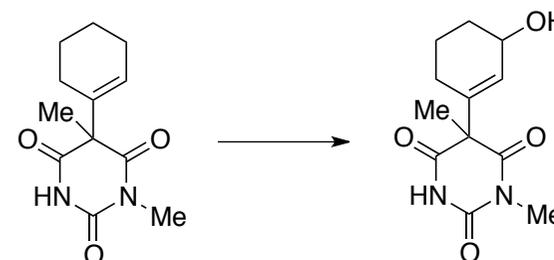
- de ésteres y éteres
- de amidas
- de heterociclos no aromáticos
- deshalogenación hidrolítica

En las página siguientes (Figuras 35 y 36) se dan ejemplos seleccionados de transformaciones orgánicas, presentes en diferentes procesos metabólicos, descritas en función del tipo de proceso que ocurre en ellas.

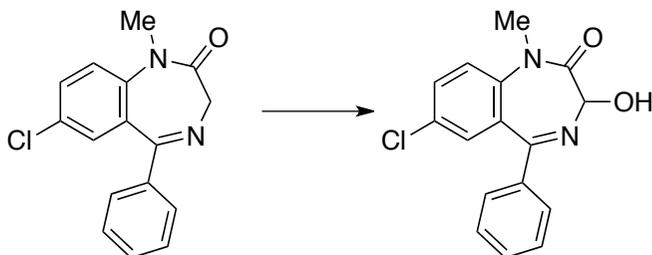
epoxidación e hidroxilación de sistemas bencénicos



hidroxilación alílica del hexobarbital



hidroxilación en α a carbonilo e imina



N-hidroxilación de lidocaína

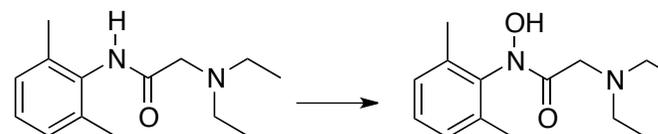
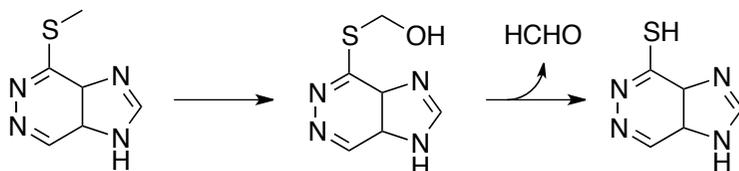


Figura 35. Ejemplos de cómo denominar una transformación química en atención a qué acción se ejecuta sobre el sustrato

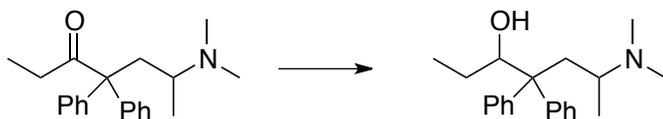
S-dealquilación (6-metilmercaptupurina)



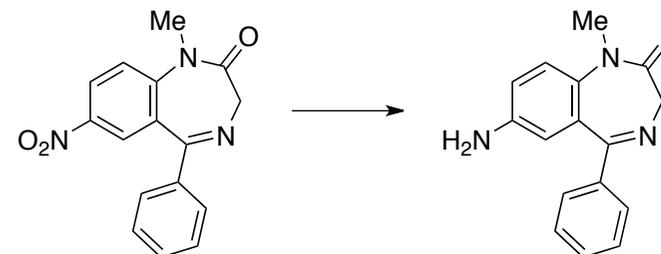
aromatización oxidativa (nifedipina)



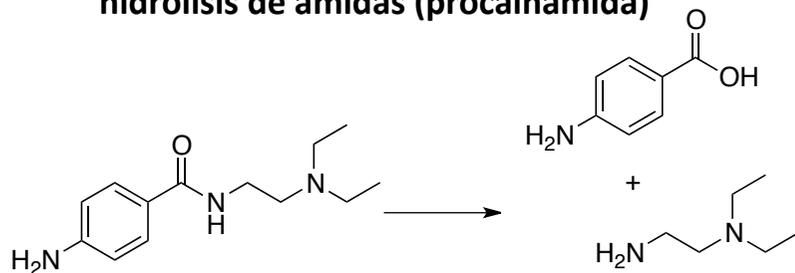
reducción de cetonas alifáticas (metadona)



reducción de nitrocompuestos (nitrazepam)



hidrólisis de amidas (procaïnamida)



ruptura hidrolítica de heterociclos no aromáticos (penicilinas)

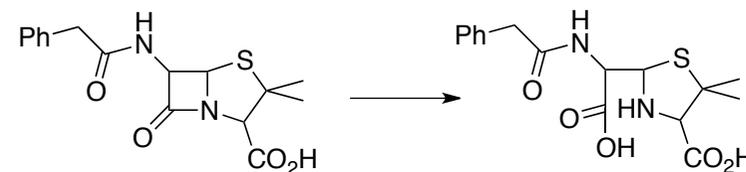


Figura 36. Ejemplos de cómo denominar una transformación química en atención a qué acción se ejecuta sobre el sustrato

Tema 3: Mecanismos generales de reacción

3.2. Rupturas homolíticas y radicales.

Cuantitativamente los procesos iónicos constituyen la parte más significativa de los procesos en química orgánica, y su extensa presencia en los temas 5-8 y parcialmente en el 4 de este curso da cuenta de ello. Pero no debemos restar importancia a los procesos radicalarios a quienes, por ejemplo, se les responsabiliza del envejecimiento celular. Por ello, se ha reservado este apartado del temario para mostrar ejemplos de procesos metabólicos que transcurren por vía radicalaria.

Será principalmente la estructura del sustrato la que dicte la mayor o menor facilidad para que su evolución acontezca a través intermedios radicalarios y, así, derivados alílicos y bencílicos serán buenos candidatos para ello. En estos dos casos (Figura 37), la deslocalización del electrón desapareado en diferentes formas resonantes explica la estabilidad de este intermedio y, por lo tanto, su fácil formación.

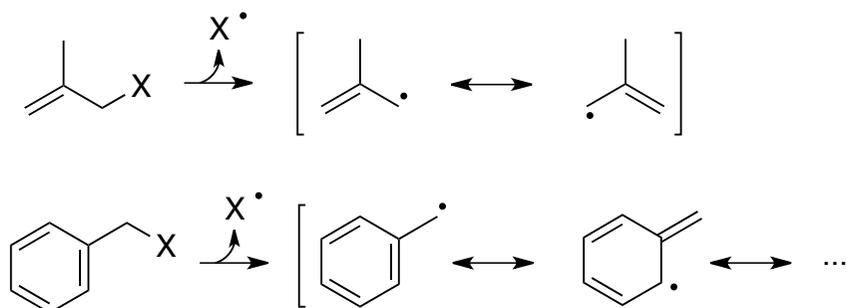


Figura 37. Radicales alílicos y bencílicos

La generación de estos intermedios ocurre mediante acción de iniciadores. Éstos pueden ser de muy variable naturaleza e, incluso, en ocasiones con la simple irradiación con luz sería suficiente. Una vez generados evolucionan por propagación de cadena y concluyen en una etapa de terminación. El carácter altamente reactivo de los intermedios radicalarios hace que las reacciones en las que participan sean en ocasiones difíciles de controlar y, paralelamente, den lugar a procesos indeseados, a veces muy perjudiciales. Veámoslo a continuación.

Tema 3: Mecanismos generales de reacción

3.2. Rupturas homolíticas y radicales.

En atención a sus puntos de fusión y a cómo quiere ser presentado un producto en el mercado, la industria alimentaria incorpora un etapa de hidrogenación parcial de triglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados. Con tal acción se consiguen dos resultados. Por una parte, llegamos a un producto de consumo sólido pero de bajo punto de fusión y, por otra parte, prevenimos procesos de oxidación degenerativa, muy facilitados sobre posiciones alílicas.

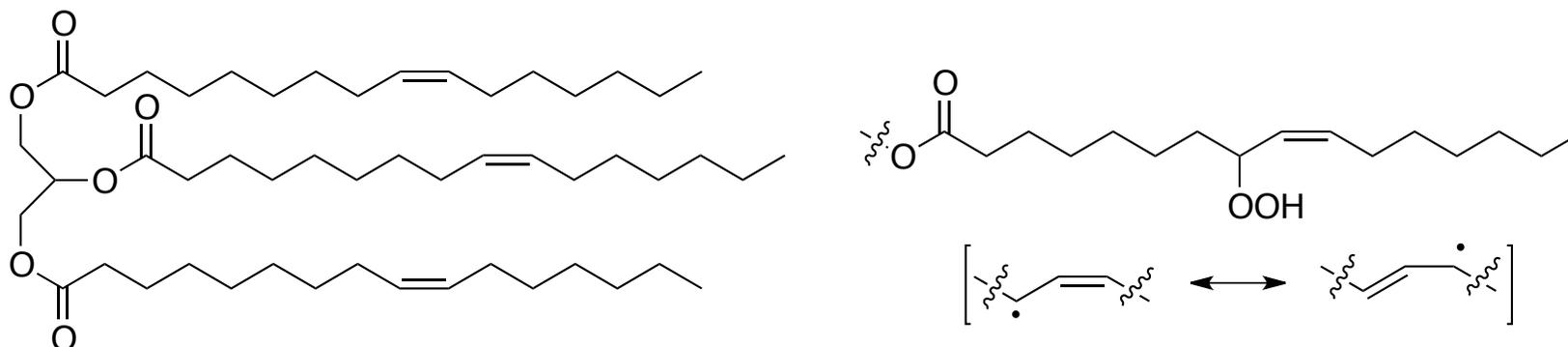


Figura 38. Oxidación alílica en ácidos grasos

Esta oxidación se trata de un proceso que transcurre por formación de radicales y posterior reacción con oxígeno molecular (Figura 38). Un radical alílico puede estabilizarse por resonancia, por lo que el proceso de oxidación estará tanto más dificultado cuantas menos posiciones insaturadas muestre el ácido graso.

Tema 3: Mecanismos generales de reacción
3.2. Rupturas homolíticas y radicales.

Es conocido que la alta reactividad de las especies radicalarias puede promover la muerte celular al activar procesos dañinos sobre el DNA y en la estructura de determinados enzimas. Dado que un modo de producción de los radicales son los propios procesos metabólicos, los organismos han aprendido a elaborar una autodefensa basada en la síntesis de moléculas capaces de atraparlos y anular, de ese modo, su acción.

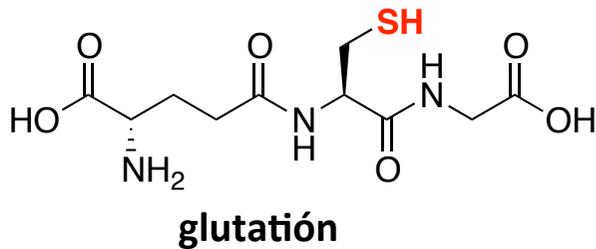


Figura 39

Es el caso del glutatión (GSH, Figura 39). Producido en el hígado, constituye el principal antioxidante celular. Se trata de un tripéptido (Glu-Cys-Gly) cuyo grupo mercapto posibilita su acción como agente destructor de radicales por su facilidad para disociar homolíticamente el enlace S-H dejando un radical centrado en el azufre.

El glutatión atrapa, entre otras, especies reactivas de oxígeno (generadas en forma de iones, radicales o peróxidos) causantes de daños celulares, derivatizándolas a especies del tipo H-R inactivas y dejando atrás un radical GS[•].

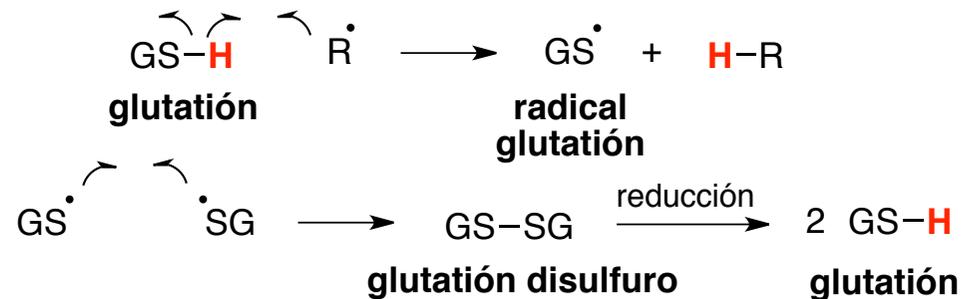


Figura 40

Dos radicales glutatión dimerizan para producir un compuesto que se denomina glutatión disulfuro, abreviado GSSG, que luego es convertido nuevamente a glutatión por acción del enzima glutatión reductasa (Figura 40).

Tema 3: Mecanismos generales de reacción
3.2. Rupturas homolíticas y radicales.

El glutatión es un antioxidante relativamente abundante en nuestras células que puede estar expuesto a una disminución drástica si es empleado para metabolizar otros agentes que requieren de su participación. Es el caso del paracetamol. Este fármaco, de nombre sistemático N-(4-hidroxifenil)acetamida, se metaboliza en el hígado consumiendo glutatión. Un individuo sano es capaz de regenerar los niveles adecuados del antioxidante sin sufrir ningún problema. Pero si se ha estado expuesto a sobredosis elevadas de paracetamol, la acumulación de radicales libre aumenta peligrosamente ante la ausencia temporal de glutatión.

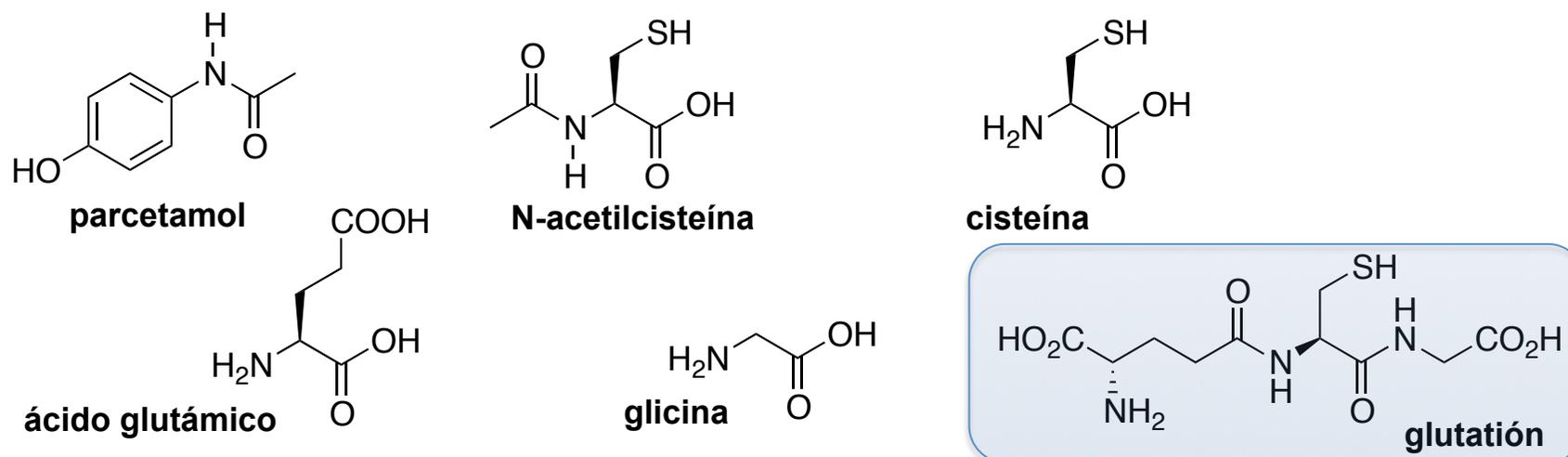
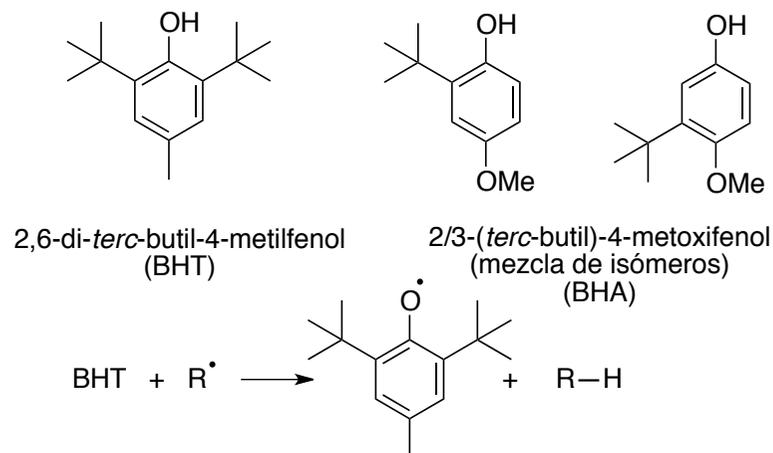


Figura 41

La biosíntesis del glutatión tiene lugar en el hígado por combinación de tres aminoácidos: glutamato, glicina y cisteína. De los tres, el tercero es el que está presente en menor abundancia. Por ello, el tratamiento para combatir una sobredosis de paracetamol implica suministrar externamente cisteína (en forma de N-acetil derivado) para promover la síntesis de glutatión y recuperar rápidamente sus niveles adecuados (Figura 41).

Tema 3: Mecanismos generales de reacción
3.2. Rupturas homolíticas y radicales.

Algunos productos alimenticios, entre ellos los que contienen aceites insaturados, tienen una vida útil corta por su tendencia a la oxidación. Para evitarlo, y facilitar su conservación, se les adiciona determinadas sustancias artificiales que inhiben la generación de radicales, el motor de esa oxidación. Dos de las más habituales son el hidroxitolueno terc-butilado (BHT) y el hidroxianisol terc-butilado (BHA), conservantes E-321 y E-320, respectivamente, en la terminología alimentaria (Figura 42).



En presencia de un radical, estos agentes actúan cediéndoles un átomo de hidrógeno adoptando ellos, a su vez, la estructura de un radical estabilizado por resonancia.

La estructura fenólica polisustituida de estos conservantes no dista mucho de la que la naturaleza ha diseñado para sus propios agentes antioxidantes. Así, las vitaminas E y C cumplen la función, entre otras propiedades, de proteger las membranas celulares.

Figura 42. Antioxidantes artificiales

La vitamina E (Figura 43) porta una agrupación fenólica en donde, al igual que el BHT y BHA, se generará un intermedio radicalario centrado en el oxígeno. Acarrea además una larga cadena que le confiere propiedades hidrófobas lo que facilita acceder a las regiones hidrófobas de las membranas celulares. Complementariamente, la presencia de hasta cuatro grupos OH en una estructura tan pequeña explica la hidrofilia de la vitamina C y, por tanto, su capacidad de actuar en regiones hidrófilas como la sangre.

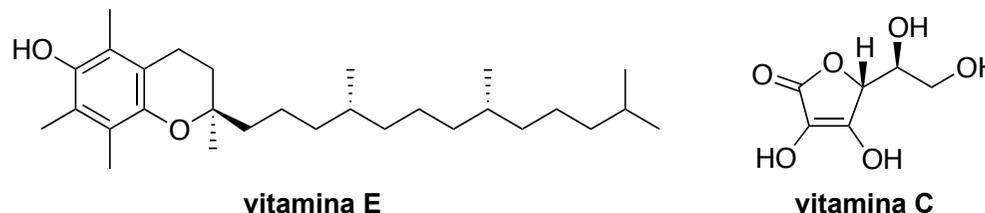


Figura 43. Antioxidantes naturales