

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

# Química Orgánica en Biociencias

## Material de apoyo

### Tema 4: Reacciones particulares de hidrocarburos

- |  |      |
|--|------|
| 4.1. Hidrogenación de olefinas. $\alpha$ -Aminoácidos y grasas | (47) |
| 4.2. Halogenación en el diseño de fármacos                     | (54) |
| 4.3. Hidroxilación de anillos bencénicos                       | (57) |

La reacción de hidrogenación de olefinas constituye un proceso de adición de los dos átomos de molécula de hidrógeno reactante sobre ambos carbonos de un doble enlace olefínico. Tiene lugar con asistencia de catalizadores metálicos (Pd, Pt, Rh, ...) y se lleva a cabo a presiones y temperaturas variables.

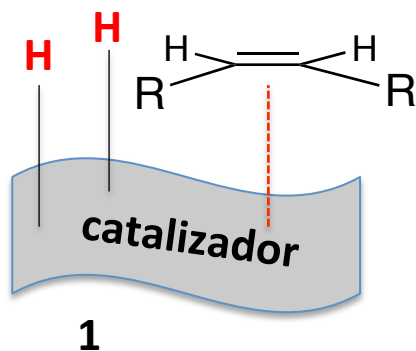


Figura 44a

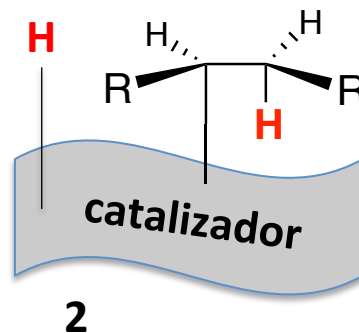


Figura 44b

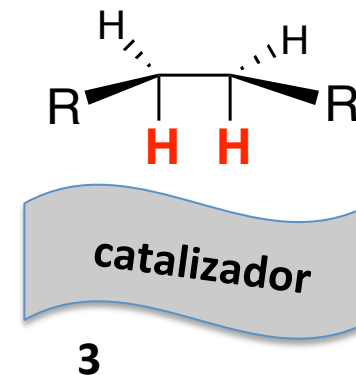


Figura 44c

Las figuras de arriba muestran, de modo esquemático y muy simplificado, una idealización del mecanismo de la reacción de hidrogenación de olefinas. La olefina y la molécula de hidrógeno se adsorben sobre la superficie del catalizador promoviendo su disociación homolítica (Figura 44a). A continuación (Figura 44b) un átomo de hidrógeno es transferido uniéndose a uno de los dos carbonos del original enlace olefínico. La transferencia del segundo átomo de hidrógeno (Figura 44c) libera al producto reducido de la esfera de coordinación del catalizador.

La simplicidad operacional, unida a los buenos rendimientos que normalmente proporciona y a la facilidad para purificar el producto final hacen que sea una opción muy atractiva para acometer procesos a escala industrial, y es empleada muy habitualmente por la industria petroquímica, alimentaria y farmacéutica.

Son dos las características principales de la reacción de hidrogenación de olefinas en cuanto al resultado de la misma. Por una parte, la adición, como se deduce de las figuras anteriores, ocurre con orientación sin, y, además viene gobernada por control estérico.

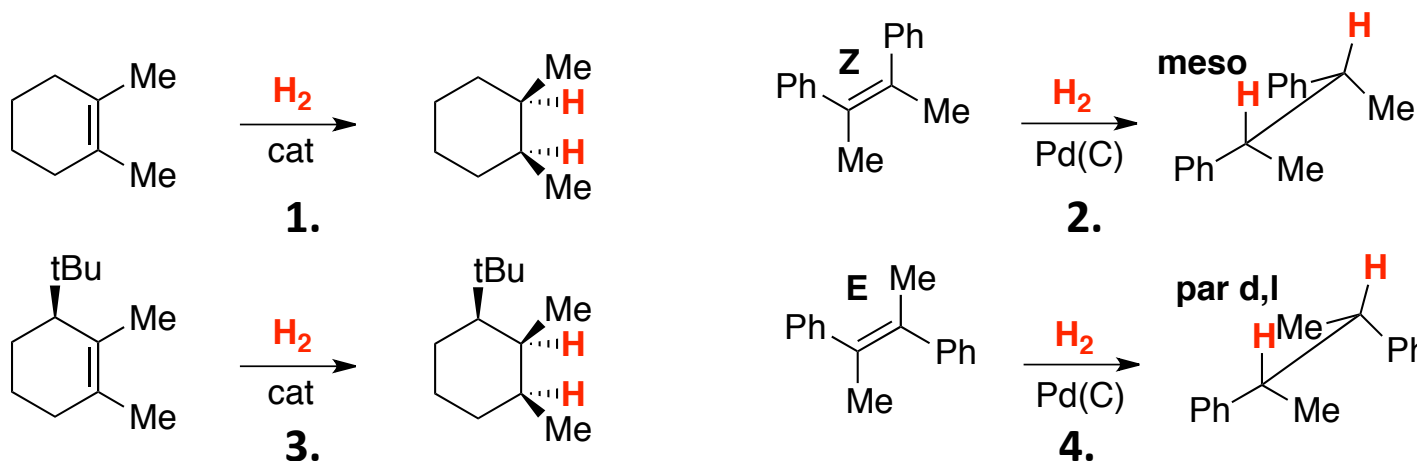


Figura 45. Control estérico y estereoquímico en la hidrogenación de olefinas

Los cuatro ejemplos de la Figura 45 muestran que, desde el punto de vista estereoquímico, se trata de una sin-adición ya que los dos átomos de hidrógeno se incorporan por la misma cara de la olefina. Como consecuencia de ello, mientras que la adición sobre la Z-olefina conduce al producto saturado en su forma meso, la misma reacción llevada a cabo sobre el diastereoisómero E conduce al par d,l (reacción diastereoespecífica).

La reacción 3 puede tomarse como ejemplo del control estérico al que esta reacción está sometida. La adición del hidrógeno ocurre por la cara opuesta a la que se encuentra el grupo terc-butilo.

Ese estereocontrol puede aprovecharse también para generar derivados de aminoácidos ópticamente puros en ambas formas enantioméricas a partir de acetamidoacrilatos. Ello será posible si existe en el medio de reacción algún componente que también lo sea ( $L^*$ ) que transfiera su quiralidad al producto (síntesis asimétrica). En el caso de la figura, se emplea un catalizador de rodio unido a ligandos quirales ópticamente puros. La reacción ocurre en fase homogénea, es decir, el catalizador es soluble en el medio de reacción.

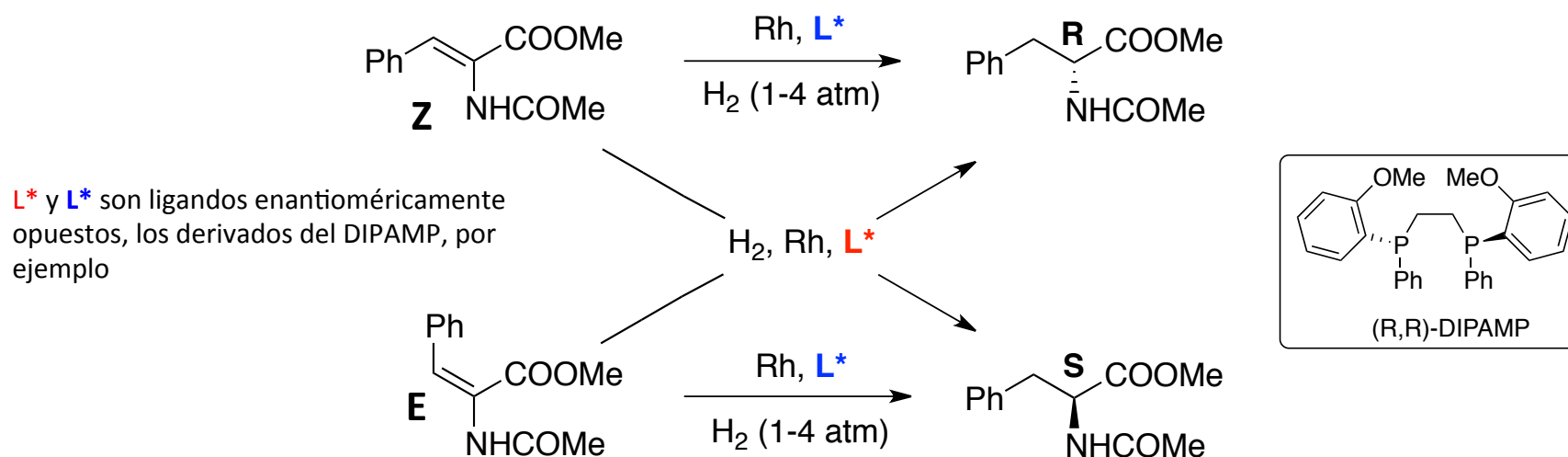


Figura 46. Enantiocontrol en la hidrogenación de olefinas

Según puede deducirse de la Figura 46, el total estereocontrol que resulta de la hidrogenación de olefinas E o Z permite la obtención alternativa de aminoácidos tanto de la serie L (naturales) como de la serie D y, además, dependiendo de la estructura del acrilato de partida, tendremos acceso a derivados de aminoácidos que no existen en el medio natural.

La obtención de derivados de aminoácidos ópticamente puros proviene de los trabajos de Knowles a finales de los años 60 del pasado siglo. Knowles preparó catalizadores metálicos ópticamente puros basados en ligandos quirales que resultaron ser eficaces para promover la hidrogenación enantioselectiva de acetamidoacrilatos.

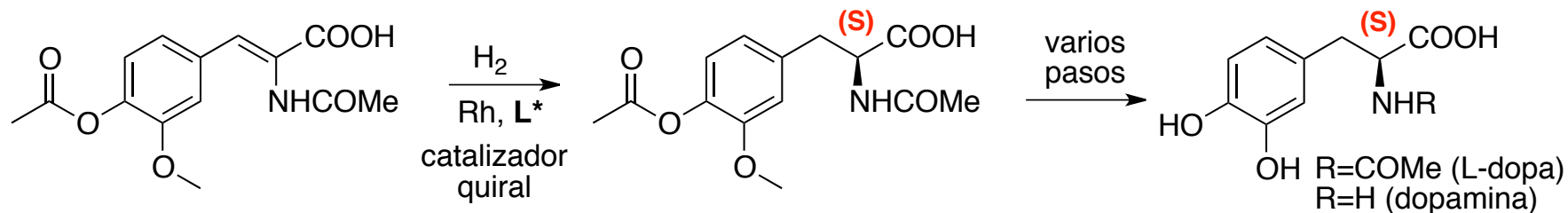


Figura 47. Obtención de L-dopa

A través de sus trabajos se logró (Figura 47) la síntesis industrial de la L-dopa, un aminoácido que puede suplir déficits de dopamina en pacientes que muestran síntomas de la enfermedad de Parkinson. El suministro directo de este neurotransmisor no es posible ya que no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la L-dopa sí puede hacerlo para, posteriormente, evolucionar a dopamina en el sistema nervioso central.

Un triglicérido es un lípido que estructuralmente puede definirse como el derivado resultante de la esterificación del glicerol con tres ácidos grasos (Figura 48). Pueden subdividirse en insaturados y saturados en función de la presencia o no, respectivamente, de dobles enlaces C=C en las cadenas de ácido graso. Así, los ácidos láurico, mirístico, palmítico, esteárico y araquidónico son saturados y los ácidos palmitoleico, oleico, linoleico y araquidónico son insaturados.

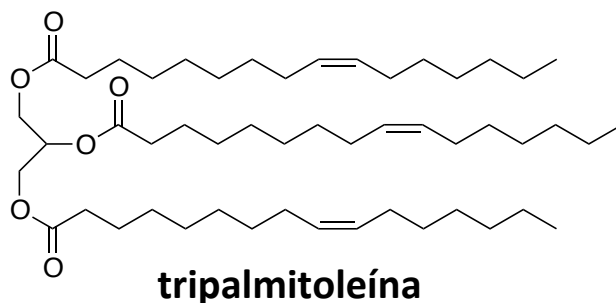
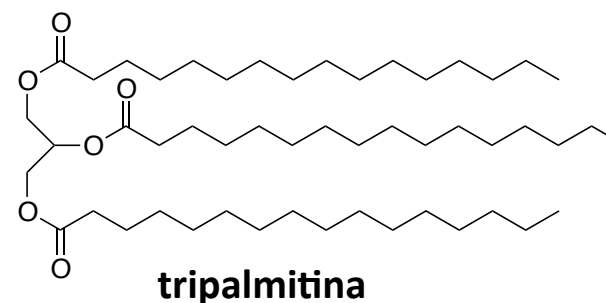


Figura 48



La consecuencia directa de la presencia o no de estos dobles enlaces en los triglicéridos, y también de cuál sea su estereoquímica, la encontramos en sus puntos de fusión. Así, mientras que en cadenas saturadas se posibilitan fuerzas de atracción de tipo London, la intensidad de estas atracciones disminuye en ácidos grasos insaturados por un plegamiento menos efectivo entre las cadenas (la linealidad de los ácidos grasos se distorsiona), especialmente si el doble enlace muestra estereoquímica cis.

Por lo tanto, los lípidos de ácidos grasos saturados (principalmente de origen animal) serán sólidos y los lípidos de ácidos grasos insaturados (principalmente de origen vegetal) serán líquidos. Los segundos serán más recomendables desde el punto de vista nutricional por su mayor facilidad en ser metabolizados.

La reacción de hidrogenación de grasas poliinsaturadas (de origen vegetal) líquidas se emplea industrialmente para producir productos de consumo sólidos. Es el caso de las margarinas. Sin embargo, es conocido que este proceso de hidrogenación puede venir acompañado de isomerización de dobles enlaces y generar un doble enlace trans a partir de un doble enlace cis (Figura 49).

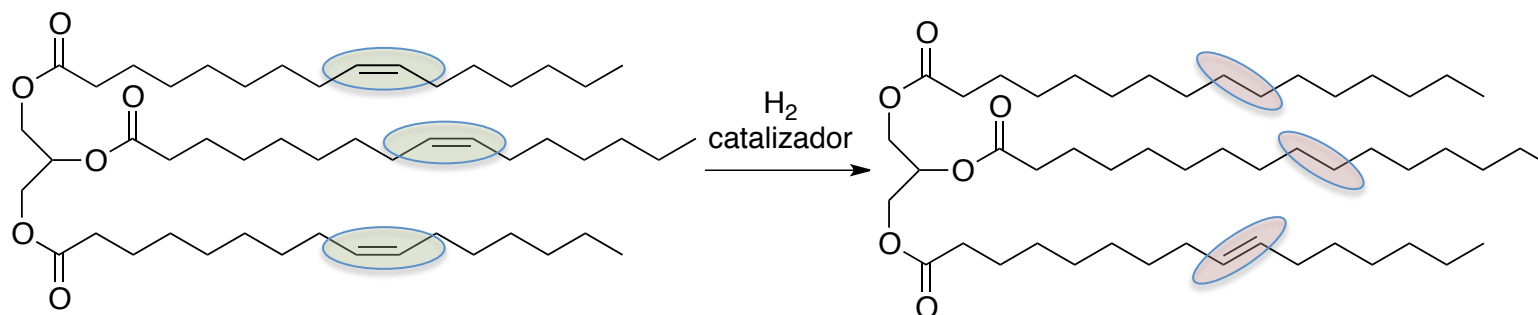


Figura 49

La OMS reconoce que el consumo de triglicéridos que incluyen insaturaciones “trans” está relacionado con incrementos en los niveles de colesterol y, por lo tanto, su ingesta aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y diabetes de tipo II. Los procesos industriales actuales hacen hincapié en evitar esta reacción indeseada. En el mercado puede verse etiquetas de alimentos con el rótulo “0 gramos de grasas trans”.

La Figura 50 trata de explicar cómo tiene lugar este proceso de isomerización.

Un problema inherente al proceso de hidrogenación parcial de ácidos grasos poliinsaturados, como es la aparición de procesos indeseados de isomerización cis/trans de los dobles enlaces, surge del propio mecanismo de reacción.

En la primera etapa del proceso, tanto la agrupación olefínica como el hidrógeno molecular se anclan sobre la superficie del catalizador. Ahí tiene lugar después la disociación de los átomos de hidrógeno y, posteriormente, su incorporación secuencial a la estructura del hidrocarburo.

Una vez que el primer átomo de hidrógeno se ha incorporado a la original cis-olefina (presente, por ejemplo, en el ácido palmitoleico, oleico o linoleico), la especie que resulta tiene libertad de giro a través de su enlace CC (ahora sencillo). Si el proceso es reversible y esa especie se desprende de ese átomo de hidrógeno y se desliga del catalizador, el sustrato podrá retornar a la olefina original pero en su forma trans.

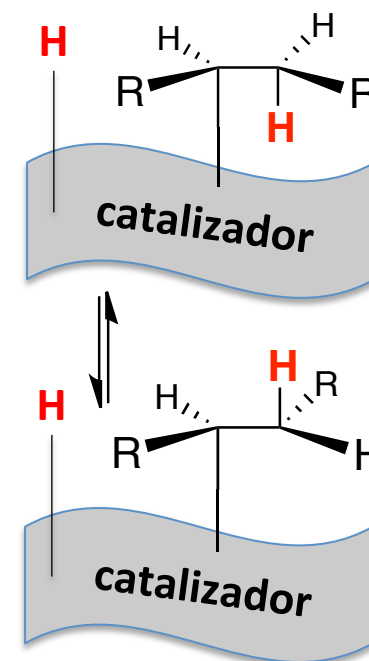


Figura 50



## Tema 4: Reacciones particulares de hidrocarburos

### 4.2. Halogenación en el diseño de fármacos.



Como se está mostrando a lo largo de este curso, existe una íntima relación entre la estructura de un fármaco y la afinidad de éste por su receptor específico. De hecho, pequeñas alteraciones tanto de su estructura como de su estereoquímica pueden modificar su comportamiento biológico.

En el punto 1.2 se ha mencionado que la modificación de la longitud de cadena está asociada a la solubilidad de un componente en determinados medios y, por lo tanto, a su actividad biológica. Igualmente se ha señalado en el punto 1.3 que la introducción de alteraciones estructurales en candidatos a fármacos pueden tener gran influencia en su pKa y, por lo tanto, en la proporción de forma ionizada y neutra en un medio fisiológico.

La modificación de un potencial principio activo incorporando un átomo de halógeno constituye una estrategia recurrente en los estudios de estructura-actividad. Se trata de un componente monoatómico de tamaño muy variable y de electronegatividad también variable.

ELEMENTO	RADIO ATÓMICO (pm)	ELECTRONEGATIVIDAD
Flúor	50	3,98
Cloro	100	3,16
Bromo	115	2,96
Yodo	140	2,66

**Tabla 1**

La Tabla 1 muestra que en la serie de halógenos el radio atómico casi se triplica al pasar del flúor al yodo, mientras que la electronegatividad disminuye un 33% aproximadamente. La primera modificación podrá valorarse como un efecto estérico y la segunda como efecto electrónico y ambos, conjuntamente, explicarán las alteraciones en las propiedades de las moléculas que porten esos átomos con respecto a una molécula análoga de referencia.

Desde el punto de vista sintético los procesos de halogenación de posiciones alifáticas transcurren por vía radicalaria (cloración y bromación) con asistencia de un iniciador de radicales. Para la halogenación sobre anillos aromáticos se recurre a procesos de sustitución electrófila aromática, a reacciones de Sandmeyer (para incorporar átomos de Cl, Br o I) y a reacciones de Schiemann (para incorporar átomos de flúor).

La feniramina es un antihistamínico sedante empleado en el tratamiento de procesos alérgicos como la urticaria, la rinitis y la conjuntivitis, para la que se han descrito efectos secundarios tales como sopor, mareos, boca o garganta secas, cansancio, dolor de cabeza, insomnio, irritabilidad y nerviosismo, taquicardia y palpitaciones. Por ello, sería deseable encontrar análogos que mantengan la actividad antihistamínica deseada pero con eliminación paralela de esos efectos secundarios (Figura 51).

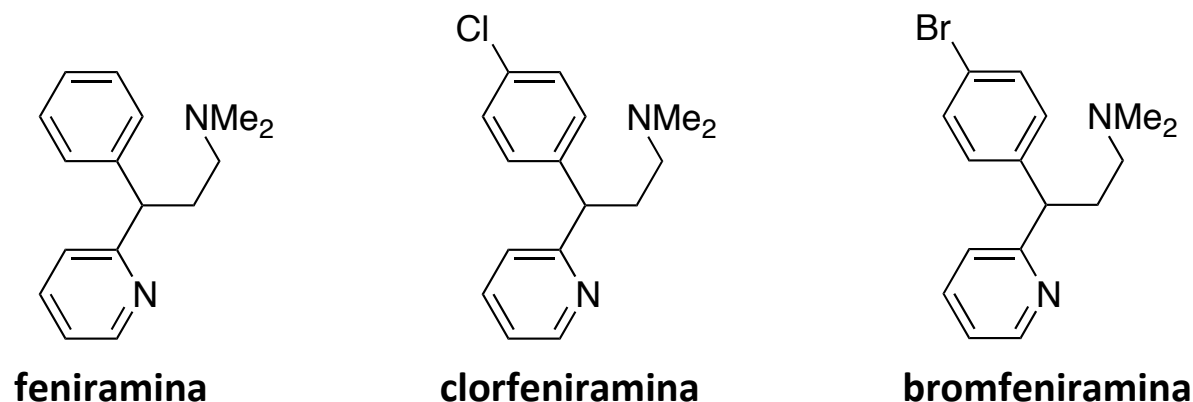


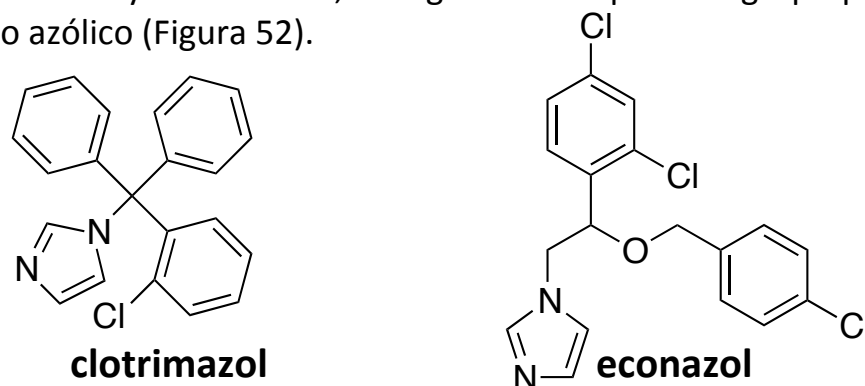
Figura 51

Es el caso de la clorfeniramina. La incorporación del átomo de cloro en posición 4' del grupo fenilo conduce a un nuevo fármaco antihistamínico diez veces más potente que el primero con lo que se posibilita que la dosis administrada sea una sexta parte de la recomendada para la feniramina.

Igualmente la bromfeniramina resulta al incorporar un átomo de bromo en esa misma posición. Tiene un comportamiento análogo al anterior en cuanto a la potencia, pero además sus efectos perduran casi el doble de tiempo.

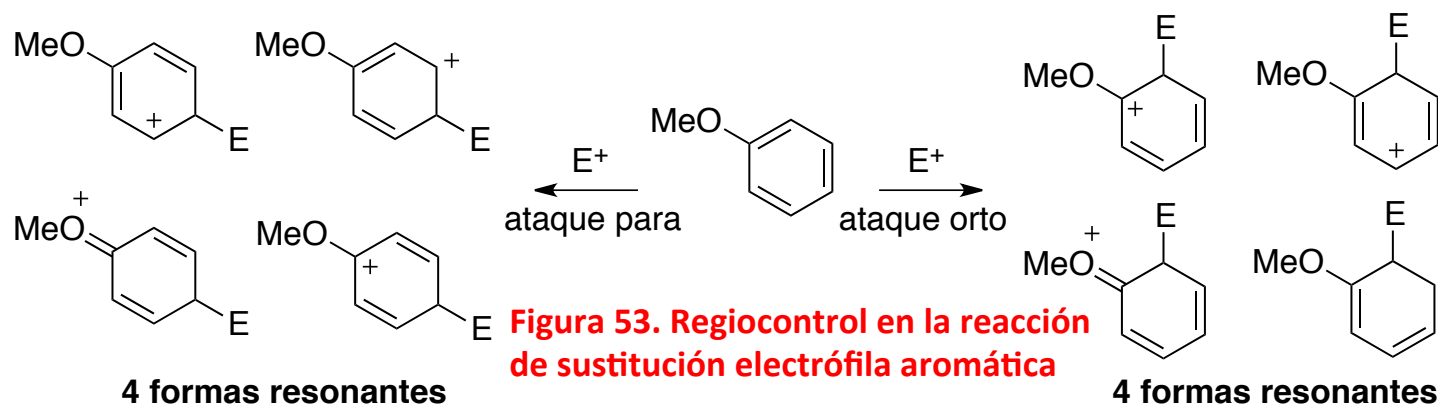
**Tema 4: Reacciones particulares de hidrocarburos**  
**4.2. Halogenación en el diseño de fármacos.**

La halogenación de anillos aromáticos también se emplea en la mejora de fármacos antimicóticos. Su presencia es clave en la actividad del clotrimazol y del econazol. En particular, mientras el primero está constituido por dos grupos fenilo, uno o-clorofenilo y otro azólico, el segundo incorpora un grupo p-clorofenilo, un grupo o,p-diclorofenilo y un tercer anillo azólico (Figura 52).



**Figura 52**

Desde el punto de vista de la reactividad química debe observarse que los grupos fenilo presentes en estos dos compuestos, y en los tres anteriores, portan los átomos de halógeno en las posiciones orto y para relativas al grupo alquilo. Esas son las posiciones en las que los átomos de halógeno, y otros electrófilos, se incorporan a un sustrato bencénico sustituido por un grupo electrodador. La razón de ello hay que buscarla en la estabilización que se consigue del intermedio deficitario que surge en un proceso de sustitución electrófila aromática (Figura 53).

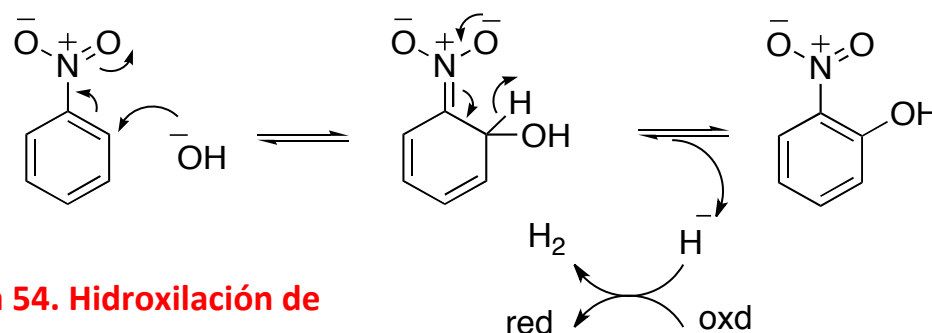


## Tema 4: Reacciones particulares de hidrocarburos

### 4.3. Hidroxilación de anillos bencénicos.

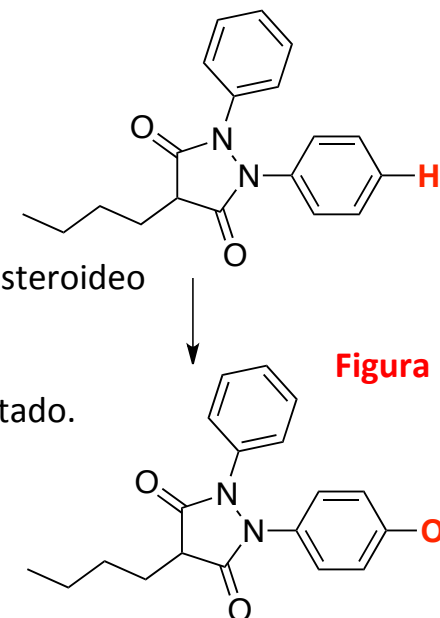
En el punto anterior se ha ilustrado la reacción de sustitución electrófila aromática a través de la cloración de anillos aromáticos. La reacción análoga de hidroxilación sigue un mecanismo de sustitución nucleófila aromática que se facilita cuando se cumplen dos condiciones (Figura 54):

1. ... que el anillo aromático esté sustituido por un grupo de gran poder atractor, un grupo nitro por ejemplo, capaz de recoger los electrones que aporta el nucleófilo (nucleófilos oxigenados, nitrogenados o cianuros, por ejemplo).
2. ... que la reacción se realice en presencia de un medio oxidante ( $\text{KNO}_3$ , ferriciauro, aire, ...) para impedir el proceso reverso al tratarse el hidruro de un muy mal grupo saliente; de este modo, eliminándolo del medio de reacción, se facilita su salida.



**Figura 54. Hidroxilación de nitrobenzeno**

La oxifenbutazone (Figura 55) constituye el principio activo de un fármaco no esteroideo empleado por su carácter analgésico, antiinflamatorio y antipirético que únicamente se emplea en casos extremos. El organismo lo metaboliza por hidroxilación de su anillo aromático favoreciendo así su capacidad de ser excretado. Nuevamente, la asistencia enzimática permite llevar a cabo este proceso en condiciones fisiológicas, mucho más suaves que las presentadas en el ejemplo *in vitro* de la Figura 54.



**Figura 55**



## RECOMENDACIONES

### Antes de concluir este tema te recomiendo

- profundizar, para quien así lo desee, estudiando qué ligandos quirales y enantioméricamente puros son los adecuados para producir enantiocontrol en procesos de hidrogenación catalítica de olefinas
- realizar los ejercicios de autoevaluación propuestos