

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

Química Orgánica en Biociencias

Material de apoyo

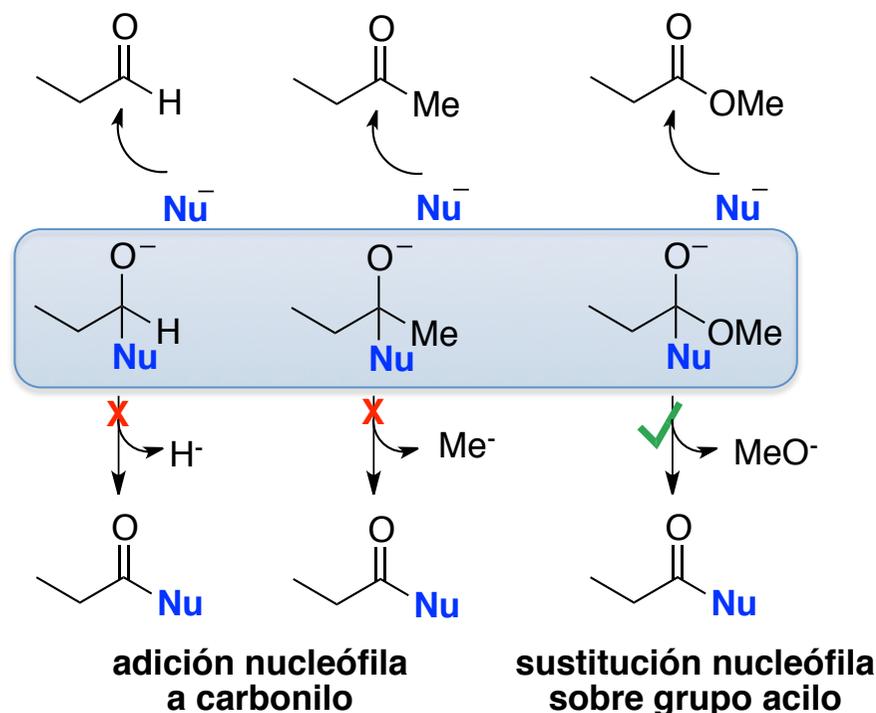
Tema 6: Compuestos carbonílicos

- | | |
|---|------|
| 6.1. Adición nucleófila a carbonilo | (79) |
| 6.2. Adición nucleófila a carbonilo. Monosacáridos y glicósidos | (82) |
| 6.3. Adición nucleófila a carbonilo. Acetales como profármacos | (83) |
| 6.4. Adición nucleófila a carbonilo. Iminas | (84) |
| 6.5. Adición nucleófila a carbonilo. Cianhidrinas | (88) |
| 6.6. Reacciones redox biológicas | (89) |
| 6.7. La reacción aldólica y la condensación aldólica | (93) |

Tema 6: Compuestos carbonílicos

6.1. Adición nucleófila a carbonilo.

El doble enlace C=O es probablemente una de las agrupaciones con mayor presencia y de más rica reactividad de entre todos los grupos funcionales. Está presente en carbohidratos en forma de aldehídos y cetonas, en grasas en forma de ésteres, en proteínas en forma de amidas o en ácidos nucleicos. Por otra parte, su presencia en diferentes productos naturales, medicamentos, saborizantes, tejidos, etc, está tremendamente extendida. Desde el punto de vista de su reactividad, es habitual trabajar separadamente el estudio de los aldehídos y cetonas, por una parte, y de los ácidos carboxílicos y derivados (ésteres, amidas, haluros de ácido, ...), por otra. La razón de ello se expresa en la figura de abajo. Cuando un nucleófilo ataca a un grupo carbonilo, la unión pi se deshace y se genera un **intermedio tetraédrico** en los tres casos. Es el destino de este intermedio lo que marca la diferencia en su reactividad (Figura 81).



Así, en los dos primeros casos la reacción concluirá por protonación del alcóxido resultante. La reacción en conjunto se denomina **adición nucleófila a carbonilo**.

En el tercer caso, el intermedio evoluciona expulsando anión metóxido como grupo saliente en un proceso global denominado **sustitución nucleófila sobre grupo acilo**.

Al ser el anión hidruro y el metiluro mucho peores grupos salientes (en comparación al anión metóxido), tal expulsión no ocurre sobre aldehídos y cetonas, y sí sobre ésteres.

Figura 81. Comportamiento diferenciado de aldehídos y cetonas frente a ésteres (y otros derivados de ácido) en presencia de nucleófilos

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.1. Adición nucleófila a carbonilo.

Desde un punto de vista estereoquímico, el ataque del nucleófilo sobre un carbono carbonílico sp^2 puede ocurrir indistintamente por ambas caras de su nube π . Por ello, si en esa posición se genera un centro estereogénico, tal adición no conllevará ninguna discriminación que conduzca a la formación de diferentes estereoisómeros. Es decir, llevada a cabo la reacción sobre sustratos que porten dos sustituyentes R^1 y R^2 diferentes (sustrato proquiral), el producto de reacción será quiral (excepto $Nu=OH$) y se obtendrá como mezcla de dos enantiómeros en las mismas cantidades (racemato) (Figura 82).

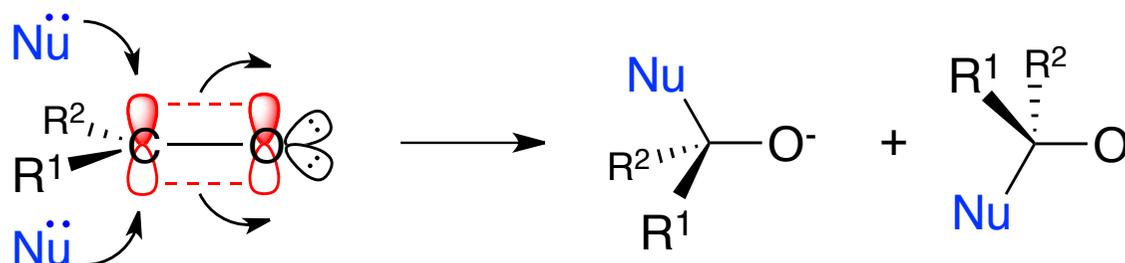
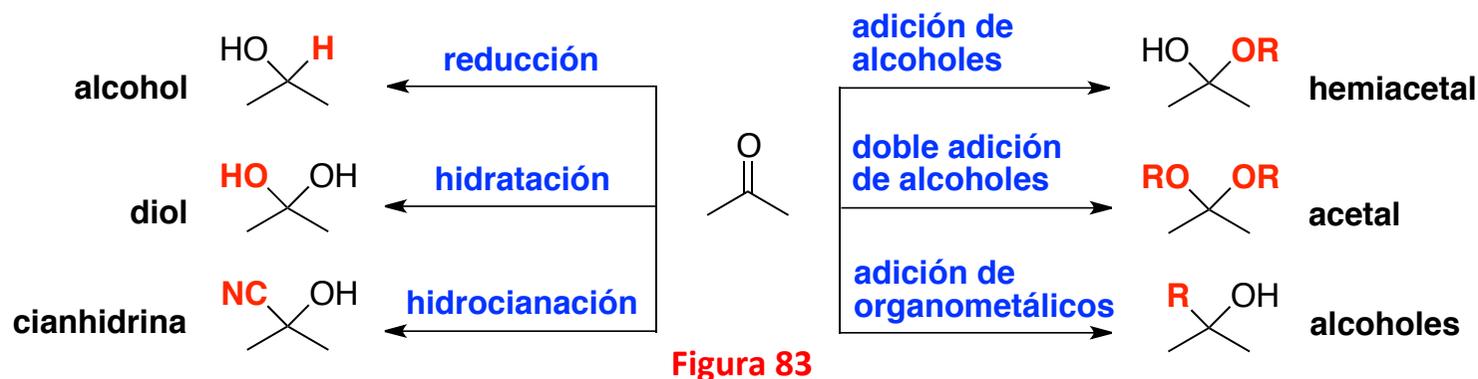


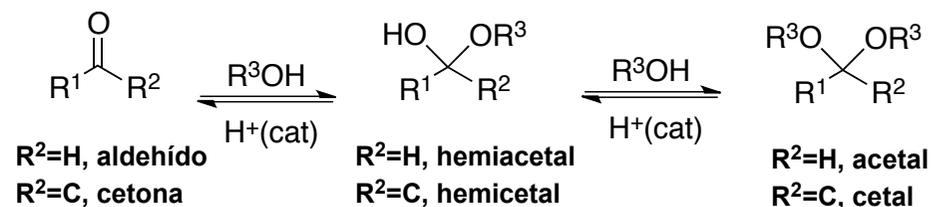
Figura 82. El ataque del nucleófilo ocurre indistintamente por ambas caras del grupo carbonilo

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.1. Adición nucleófila a carbonilo.

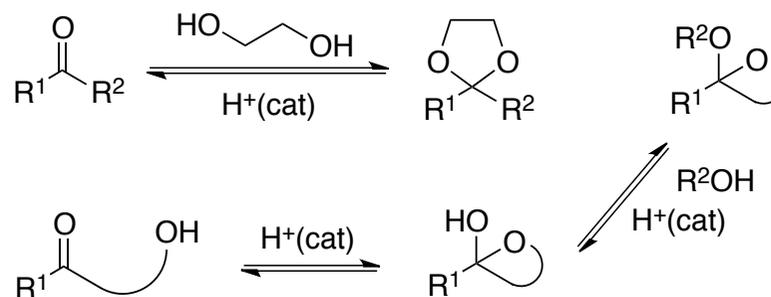
Los aldehídos y cetonas experimentan reacción de adición a carbonilo cuando son enfrentados a diferentes nucleófilos. Sin detallar aspectos particulares, el resultado de esa reacción será la formación de un alcohol que ha incorporado el nucleófilo en su posición geminal (Figura 83).



Un aldehído, o una cetona, reacciona con un alcohol para conducir a un hemiacetal o hemicetal, respectivamente, para, posteriormente, poder sufrir el ataque de una segunda molécula de alcohol dando lugar a un acetal o cetal.



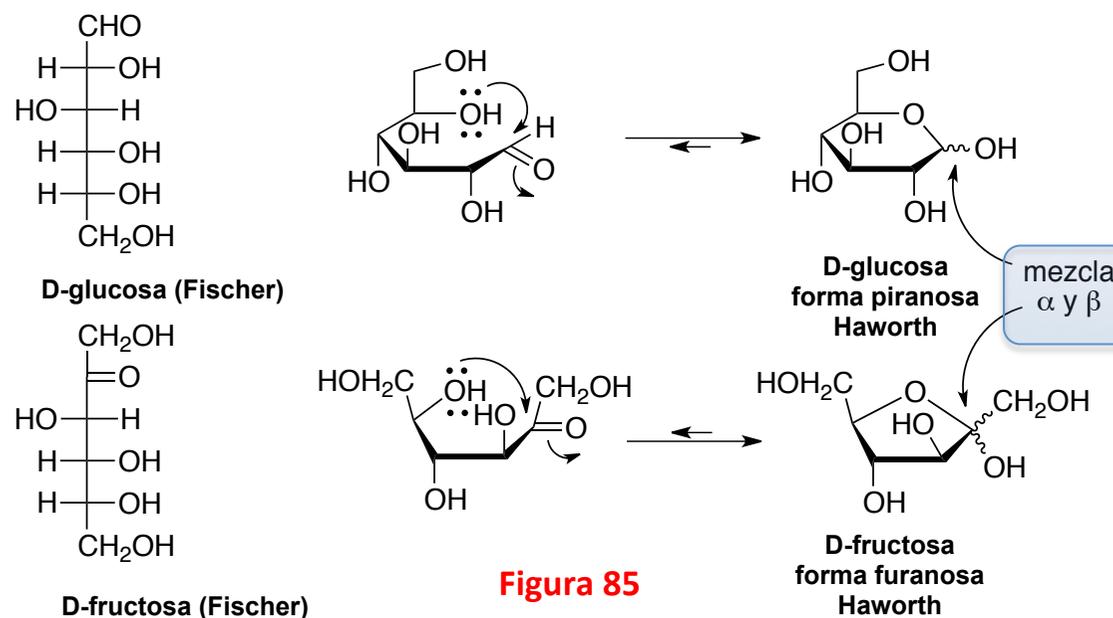
La transformación es análoga si empleamos un diol. En este caso, partiendo de etilenglicol, obtenemos 1,3-dioxolanos.



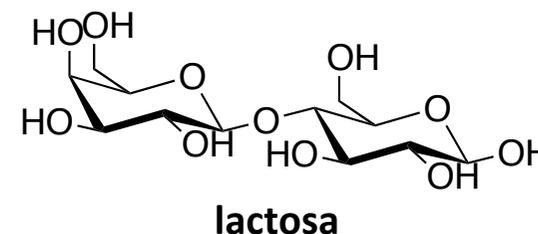
Y, finalmente, el ataque del alcohol también podrá ser intramolecular. Esta reacción de adición nucleófila a carbonilo es la que ocurre en los procesos de cierre y apertura de monosacáridos (Figura 84).

Figura 84. Formación de hemi(a)cetales y (a)cetales

La Figura 85 muestra la estructura de la D-glucosa y de la D-fructosa en su representación abierta de Fischer. El proceso de adición al doble enlace C=O del grupo hidroxilo ubicado a la distancia adecuada conduce a la formación de la estructura cíclica de piranosa y furanosa, respectivamente. Dado que este ataque puede ocurrir por ambas caras del grupo (véase Figura 82) y dado que molécula contiene varios centros estereogénicos, el proceso de cierre conducirá a mezclas de diastereoisómeros: α -D-glucosa y β -D-glucosa (o fructosa).



Al igual que un hemiacetal puede transformarse en un acetal por reacción con una molécula de alcohol, un monosacárido podrá experimentar una reacción similar con un grupo OH perteneciente a un segundo monosacárido. El resultado es la formación de un disacárido por creación de un enlace glicosídico (véase Figura 84).



En el punto 6.1. se ha mostrado el mecanismo que acompaña a la transformación de un aldehído o cetona en un acetal o cetal, respectivamente. Se trata de un proceso catalizado en medio ácido que evoluciona a través de diferentes equilibrios. Dicho de otro modo, el mecanismo de formación del acetal es igual, pero inverso, al de su hidrólisis en medio ácido (Figura 86).

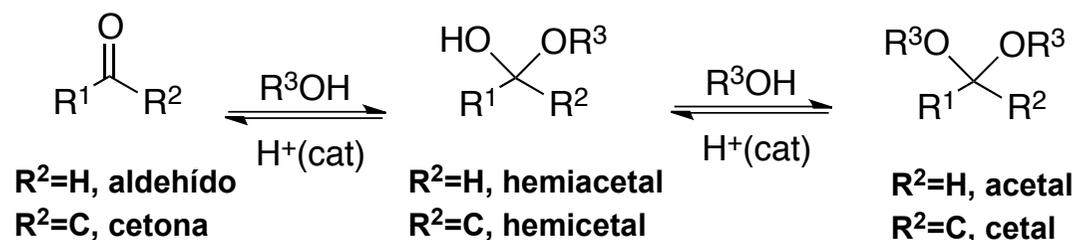


Figura 86

Esta habilidad se ha incorporado al diseño de ciertos profármacos que son administrados en forma de cetales y que, una vez en el medio fisiológico, rompen esa unión para liberar el principio activo. Es el caso de la fluocinonida, un fármaco que se presenta en forma de crema y es empleado para hacer frente a afecciones cutáneas (Figura 87). A diferencia del fármaco activo, este profármaco sí puede penetrar en la piel y, una vez incorporado a ella, es hidrolizado para liberar el compuesto que presenta la función biológica.

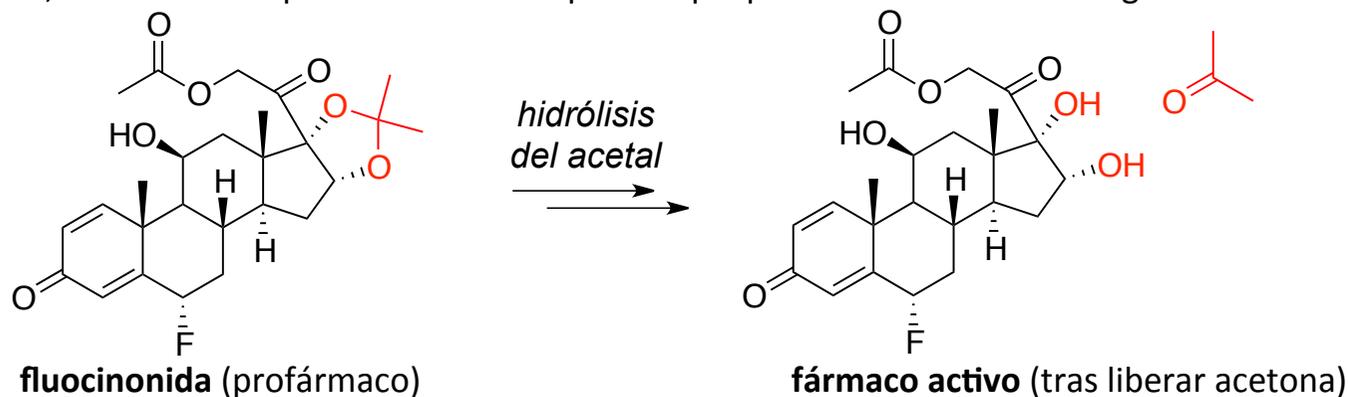


Figura 87. Forma no activa y activa de la fluocinonida

El producto resultante de la adición nucleófila de una amina primaria a un aldehído o cetona es una imina. La Figura 88 muestra el mecanismo de su formación. En él hay dos aspectos que merecen ser destacados:

- la reacción precisa de catálisis ácida; de ese modo la electrofilia del carbono carbonílico aumenta
- se trata de procesos en equilibrio, es decir, el mecanismo de formación de una imina es igual, pero inverso, al de su hidrólisis en medio ácido.

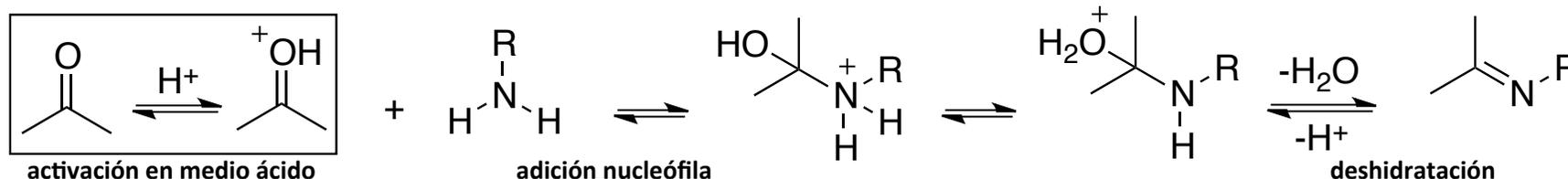


Figura 88. Mecanismo de formación de iminas

En particular, existen profármacos que incorporan esta funcionalidad. Una vez ingeridos, se hidrolizan en el medio fisiológico para liberar el verdadero principio activo. Es el caso de la progabida (Figura 89), un profármaco que se emplea para tratar a los individuos que presentan síntomas de deficiencia de ácido γ -aminobutírico, un importante neurotransmisor. ¿Y por qué no se suministra directamente este último compuesto? La razón es que la presencia de los grupos amino y ácido carboxílico provocaría que se encontrara en su forma iónica.

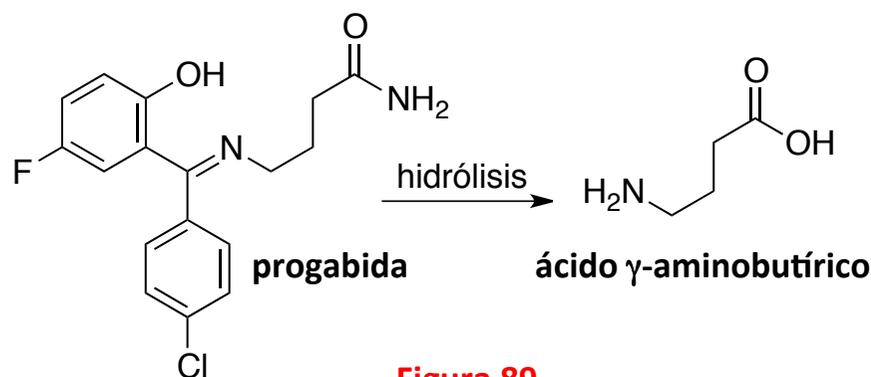
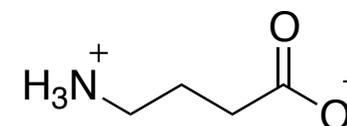


Figura 89

Tal situación lo convertiría en un compuesto muy polar y, por lo tanto, no podría atravesar el medio apolar de la barrera hematoencefálica. Una vez en el cerebro, se convierte en ácido γ -aminobutírico a través de la hidrólisis de los grupos imina y amida de la molécula.



forma zwitteriónica del ácido γ -aminobutírico

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.4. Adición nucleófila a carbonilo. Iminas.

En general, las iminas han de mantenerse no expuestas a la humedad porque pueden hidrolizarse espontáneamente y revertir al producto inicial. Éste no es el caso de las iminas derivadas de aminas aromáticas, En estos casos la conjugación adicional que se genera entre el anillo aromático y el grupo C=N les dota de mayor estabilidad. Son las llamadas **bases de Schiff** (Figura 90).

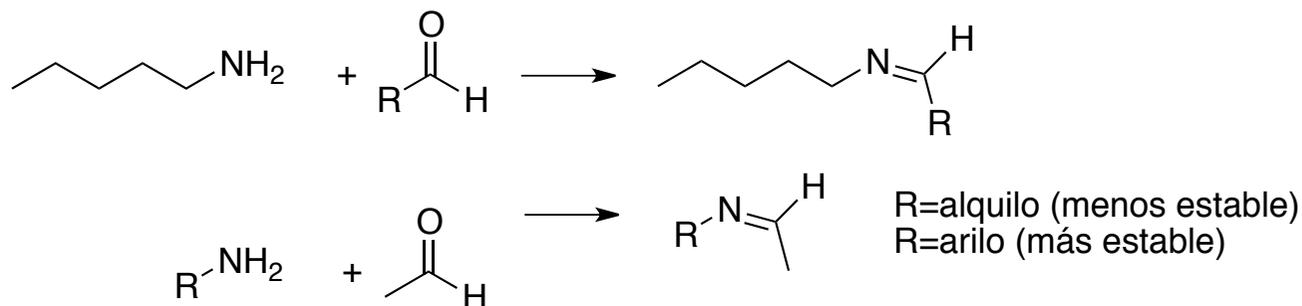


Figura 90. Formación de bases de Schiff (R=Ar)

La imina resultante de la reacción entre el piridoxal (Figura 91) y un grupo amino de un residuo de lisina del enzima correspondiente, deja una entidad estable pero lo suficientemente reactiva en su carbono electrófilo imínico para conducir a procesos de transaminación (véase página siguiente).

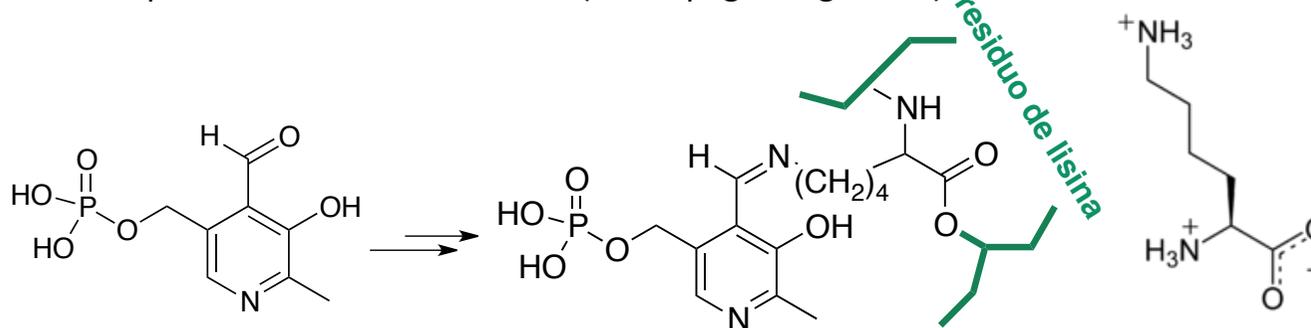
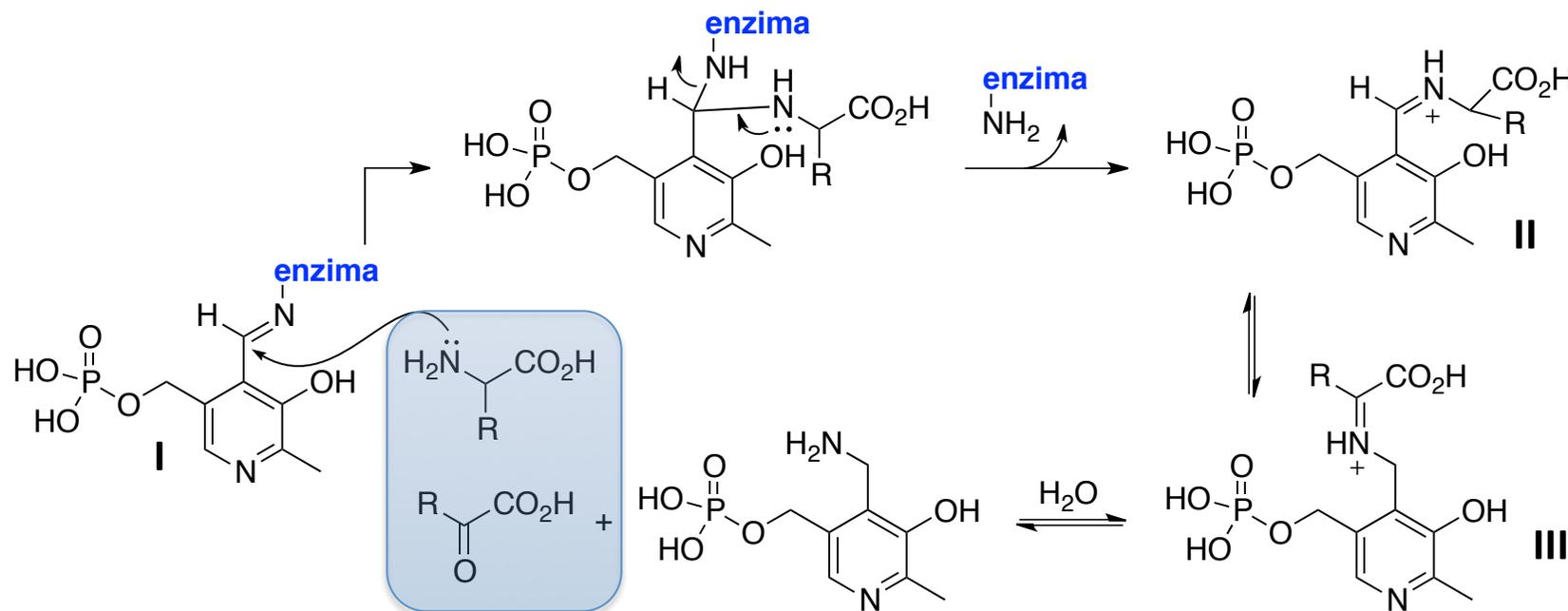


Figura 91. Formación de una imina derivada del piridoxal

La especie I resultante de la reacción entre la transaminasa y piridoxal es atacada en su carbono imínico electrófilo por el grupo amino de un aminoácido. En el siguiente paso el enzima es expulsado y el aminoácido queda incorporado formando la especie II. Ésta isomeriza a III y es hidrolizada para generar piridoxamina y liberar el cetoácido (véase Figura 92).



El proceso global es la transformación reversible de α -cetoácidos en β -aminoácidos. El grupo amino se transfiere a través del sistema piridoxal-piridoxamina.

Figura 92. Mecanismo de transaminación

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.4. Adición nucleófila a carbonilo. Iminas.

La rodopsina es el compuesto químico sensible a la luz. Sobre él tienen lugar las reacciones químicas responsables de la visión (Figura 93). Estructuralmente se caracteriza por un esqueleto que porta cinco dobles enlaces carbono-carbono conjugados entre sí y conjugados con un sexto doble enlace imínico. Para su generación se precisa de 11-cis-retinal, el cual deriva de la vitamina A y ésta, a su vez, del β -caroteno (Figura 94).

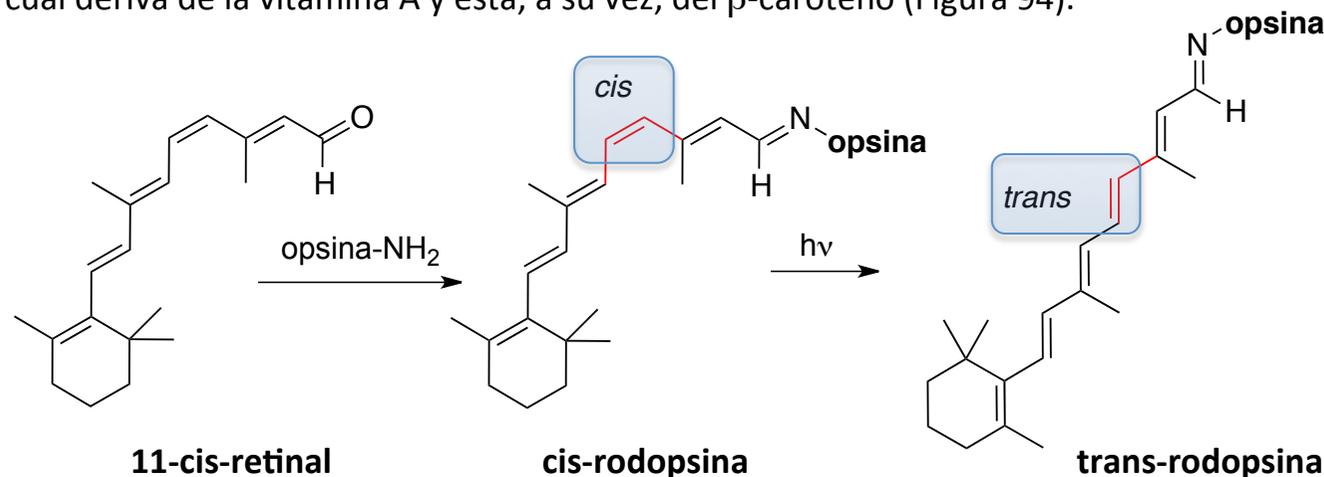


Figura 93

Cuando un fotón incide en la cis-rodopsina se produce una rápida isomerización a su isómero trans-rodopsina. El acusado cambio geométrico viene acompañado de una mayor dificultad en su plegamiento sobre la proteína que facilita una cascada de reacciones que culmina con la hidrólisis del grupo imina y regeneración del retinal. Toda esta secuencia inicia un impulso que lo percibimos como luz.

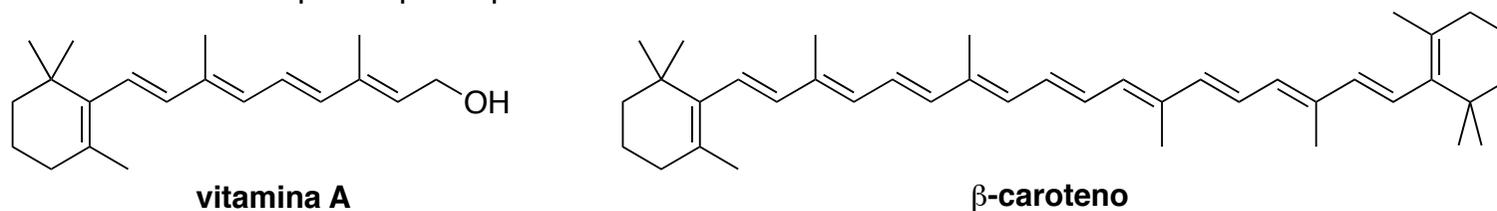


Figura 94

El proceso de adición nucleófila de HCN a grupos carbonilo de aldehídos o cetonas conduce a la formación de cianhidrinas. Y, al igual que se ha comentado para otros grupos funcionales relacionados, también se trata de un proceso reversible de tal modo que las cianhidrinas pueden evolucionar al compuesto carbonílico de partida liberando ácido cianhídrico. Debido a su toxicidad, el ácido cianhídrico ha de manipularse con gran precaución, bien sea en su uso como reactivo como en los procesos en los que sea liberado.

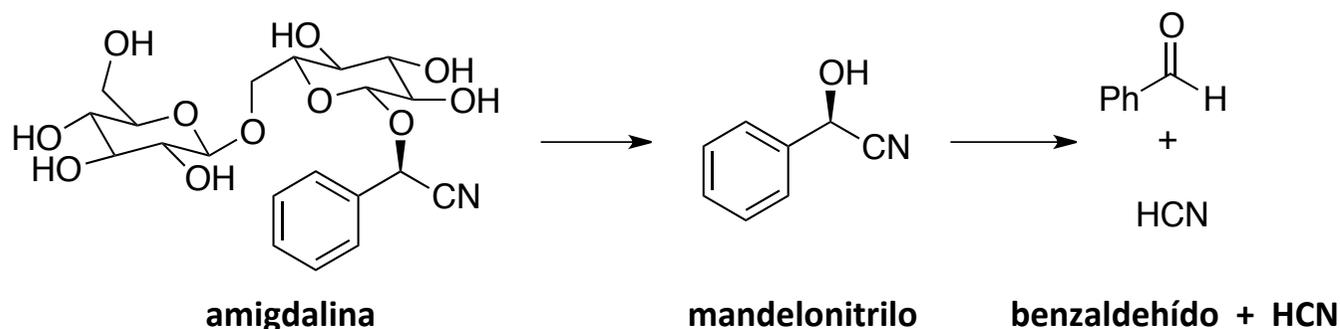


Figura 95. Hidrólisis de la amigdalina y generación de HCN

Ciertos frutos contienen amigdalina, un compuesto que estructuralmente puede describirse como un disacárido conjugado con una cianhidrina. Su ingesta y posterior metabolismo conduce a la formación de mandelonitrilo (2-fenil-2-hidroxiacetonitrilo) que, a su vez, puede degradarse enzimáticamente hacia benzaldehído y ácido cianhídrico (Figura 95).

Este proceso es utilizado por ciertos miriápodos como mecanismo de defensa. Son capaces de acumular mandelonitrilo y, en situaciones de defensa frente a un depredador, lo degradan para secretar el ácido cianhídrico tóxico.

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.6. Reacciones redox biológicas.

Los alcoholes (primarios o secundarios), los aldehídos y cetonas y los ácidos carboxílicos constituyen un conjunto de grupos funcionales de sumo interés en síntesis orgánica relacionados entre sí a través de transformaciones redox. Así, mientras que la oxidación de un alcohol primario ($R^2=H$) conducirá a un aldehído ($R^2=H$) y éste a un ácido carboxílico, la oxidación de un alcohol secundario ($R^2=C$) concluirá en la obtención de una cetona. La oxidación exhaustiva de ésta también podrá ocurrir, pero con rupturas C–C.

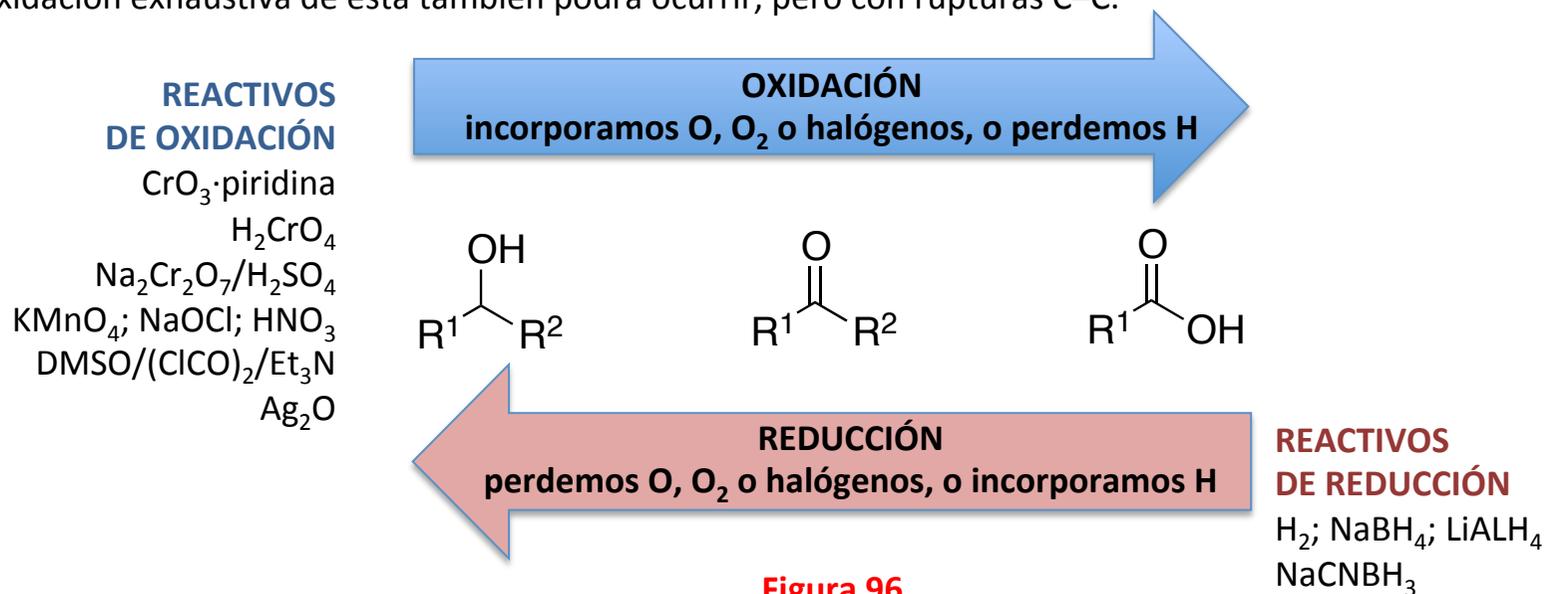


Figura 96

Los procesos de reducción tomarán el camino opuesto. Los ácidos carboxílicos (así como ésteres, amidas y otros grupos relacionados) pueden ser transformados en aldehídos y éstos, a su vez, reducidos a alcoholes primarios. Disponemos asimismo de procedimientos para transformar ácidos carboxílicos y derivados en cetonas por formación de enlaces C–C y, a partir de éstas, podemos alcanzar alcoholes secundarios aplicando reactivos de reducción (véase Figura 96).

Nota: El listado anterior de reactivos podría extenderse más. Para un estudio más en profundidad sobre su acción y para aprender a decidir cuál de ellos es el más conveniente para cada caso, remítase a libros de química orgánica general.

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.6. Reacciones redox biológicas.

El principal agente que regula los procesos redox en sistemas biológicos es el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD^+), representado en la Figura 97. Se trata de un coenzima estructuralmente formado por dos anillos de **D-ribosa** enlazados por **aniones fosfato en 5'** que soportan, respectivamente, una base de **adenina** y un resto de **nicotinamida**.

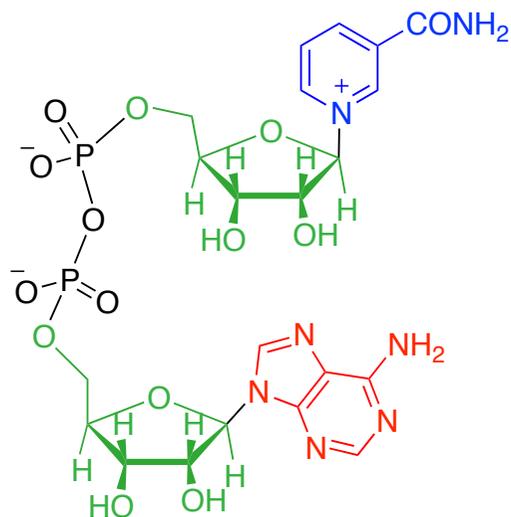


Figura 97. Estructura de NAD^+

Este dinucleótido muestra una carga positiva sobre el átomo de nitrógeno del anillo de piridina y, de hecho, la actividad redox reside principalmente en él. Por ello, tal equilibrio suele representarse de un modo más simplificado, bien estructuralmente o bien por su acrónimo:

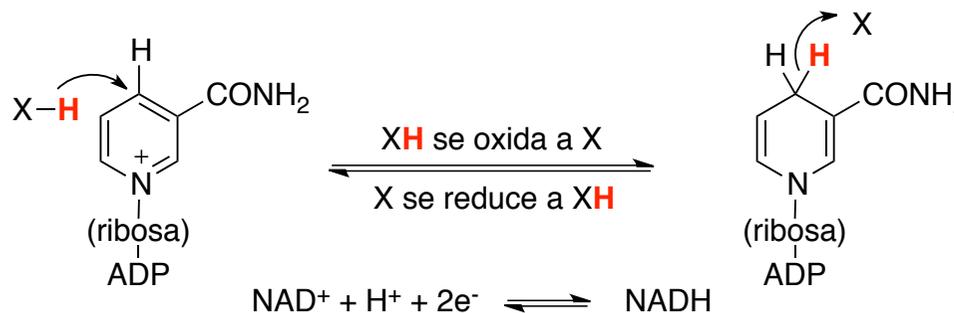


Figura 98. Equilibrio redox con NAD^+

La Figura 98 nos indica que el NAD^+ es capaz de oxidar compuestos aceptando de ellos un protón y dos electrones para transformarse en la especie reducida NADH . Tratándose de un proceso reversible, NADH puede actuar como agente reductor cediendo, formalmente, iones hidruro. A modo de ejemplo, el ácido pirúvico verá reducido su grupo ceto para ser transformado en ácido láctico en un proceso asistido por el enzima alcohol deshidrogenasa.

En esencia se trata del mismo resultado que habríamos conseguido en el laboratorio si hubiéramos empleado NaBH_4 , como agente reductor, y etanol como el disolvente de la reacción. ¿Sí? ¿Exactamente el mismo resultado? Veámoslo.

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.6. Reacciones redox biológicas.

El producto que resulta de la reducción del ácido pirúvico (ácido 2-oxopropiónico) es el ácido láctico (ácido 2-hidroxipropiónico). Se trata de un compuesto quiral dado que incluye un centro estereogénico en su esqueleto al tiempo que carece de elementos de simetría. Por lo tanto se trata de un compuesto que puede presentarse en forma de dos enantiómeros. Dado que las dos caras del grupo ceto (caras enantiotópicas) están igualmente expuestas al ataque del borohidruro, el resultado en este caso será la obtención del ácido láctico racémico (Figura 99, derecha).



Figura 99. Reducción de ácido pirúvico a ácido láctico

Por el contrario (Figura 99, izquierda), tanto el enzima como el agente reductor son compuestos que están presentes en forma de un único enantiómero y actúan de modo combinado para coordinar con una disposición determinada con el ácido pirúvico (en forma de piruvato en el medio fisiológico). Así, el grupo carboxilato enlaza con un grupo amino de un residuo de lisina del enzima quien, a su vez, enlaza con el grupo amido del agente reductor. Finalmente, un catión cinc, cofactor del enzima, establece un quelato con el grupo ceto del piruvato y con el grupo carbonilo amídico del NADH.

Bajo tales circunstancias, el piruvato está “atrapado” en una disposición particular de tal modo que su grupo ceto sólo es capaz de ofrecer una de sus dos caras enantiotópicas al agente reductor. Como resultado de todo ello, la reducción del piruvato será enantioselectiva y conducente al enantiómero (S)-láctico (Figura 100).

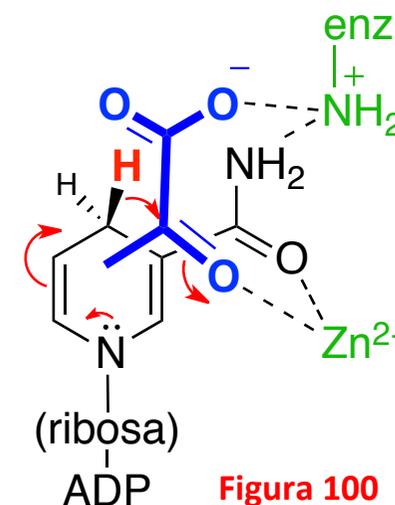


Figura 100

Tema 6: Compuestos carbonílicos
6.6. Reacciones redox biológicas.

Existen muchas otras reacciones en las que NADH actúa como agente reductor y NAD⁺ como agente oxidante. En el ciclo de Krebs, vía metabólica clave que unifica el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, NAD⁺ actúa en tres fases diferentes para oxidar D-isocitrato a α-cetoglutarato, α-cetoglutarato a succinil-CoA y malato a oxalacetato (todos representados en la Figura 101 en forma protonada).

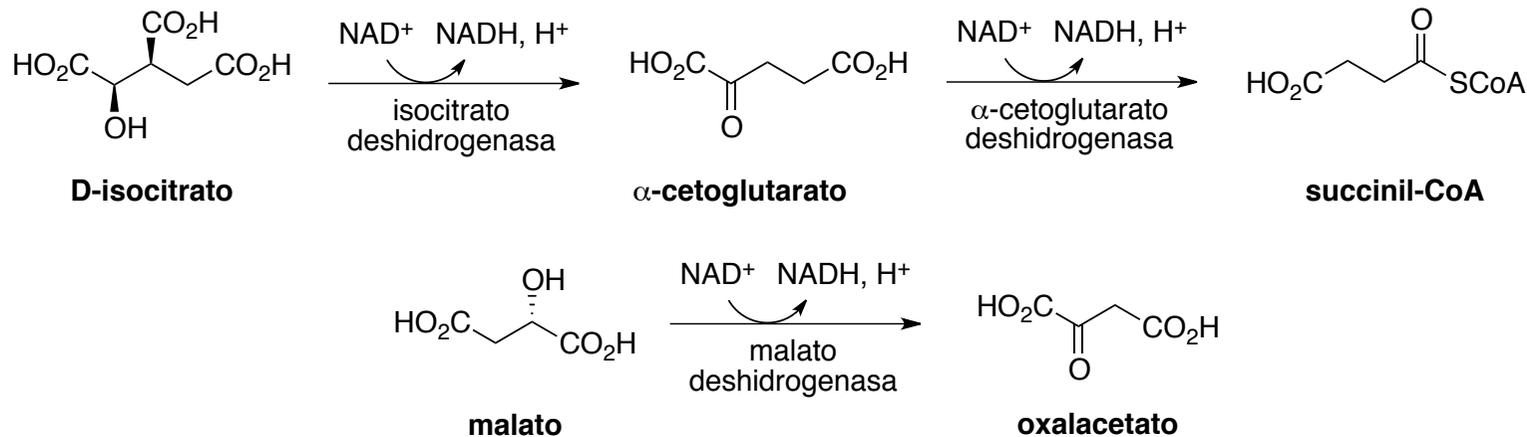


Figura 101. Oxidación de alcoholes con NAD⁺

Este proceso redox es el mismo por el cual nuestro organismo metaboliza el alcohol de consumo. El habitual etanol puede ser oxidado dos veces hasta ácido acético, no tóxico, a través de la formación de acetaldehído. Éste es en concreto el causante de náuseas, vómitos y otros síntomas desagradables cuando se acumula en cantidades considerables. El metanol se metaboliza de modo análogo a ácido fórmico pasando por formaldehído. El ácido fórmico es extremadamente tóxico, incluso en pequeñas cantidades, e incluso letal (Figura 102).

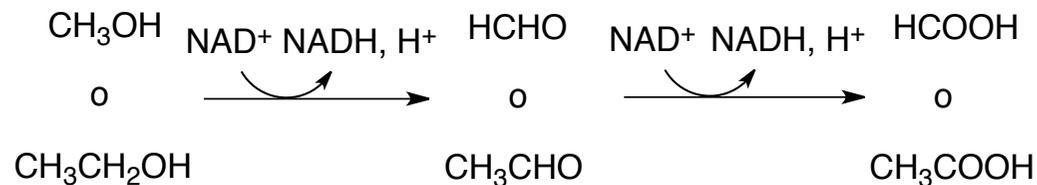


Figura 102. Oxidación de alcoholes con NAD⁺

La reacción aldólica puede expresarse como la adición nucleófila de un enol a un grupo carbonilo de aldehído o cetona. En la figura de abajo se muestra el mecanismo de esta reacción aplicado a la autocondensación de acetona. En general, el resultado final (véase Figura 103) es la generación de aldoles o cetoles, es decir, aldehídos o cetonas β-hidroxiladas, una agrupación característica en los monosacáridos.

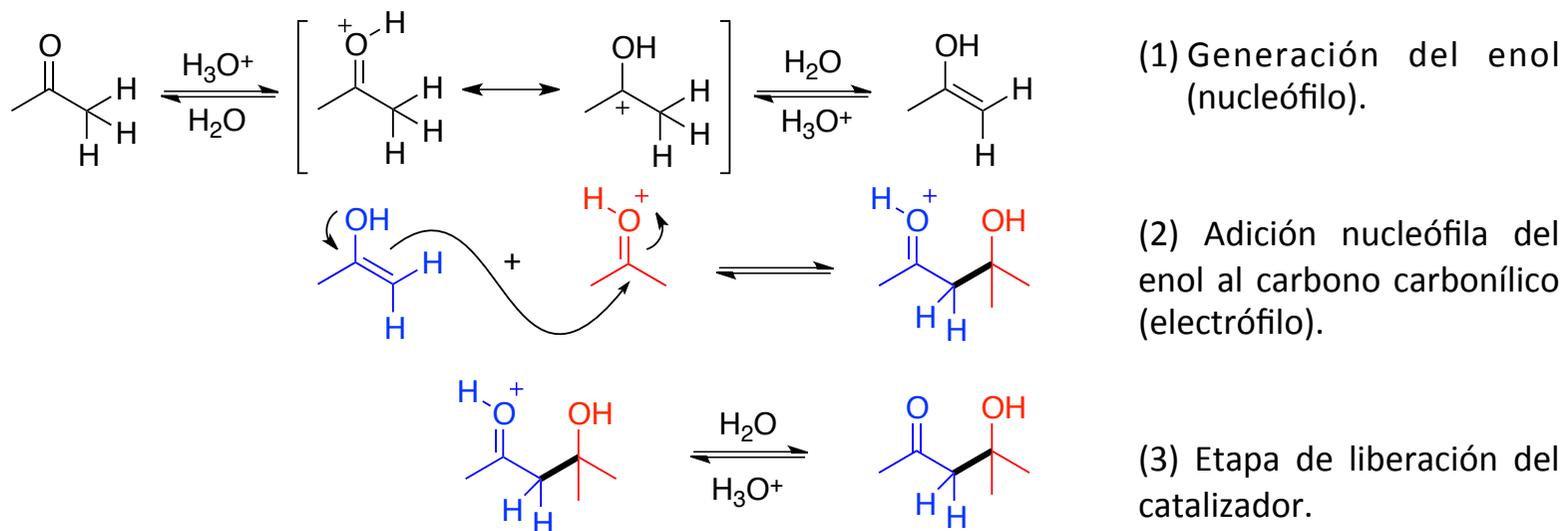


Figura 103. Mecanismo de la reacción aldólica bajo catálisis ácida

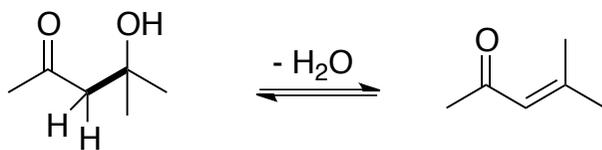


Figura 104. Deshidratación

La deshidratación del aldol (Figura 104) es un proceso favorecido que conduce a la formación de aldehídos o cetonas α,β-insaturadas. El proceso global que abarca reacción aldólica seguida de deshidratación se conoce como condensación aldólica.

La síntesis de la fructosa, por ejemplo, también puede describirse químicamente como un proceso de reacción aldólica en el que el monofosfato de la 1,3-dihidroxiacetona toma el papel de nucleófilo en forma de enamina (3) tras haberse unido al resto amino de la aldolasa. Por su parte, el gliceraldehído-3-fosfato aporta su grupo carbonílico electrófilo para, tras la unión, generar una aldimina que es finalmente hidrolizada a fructosa (Figura 105).

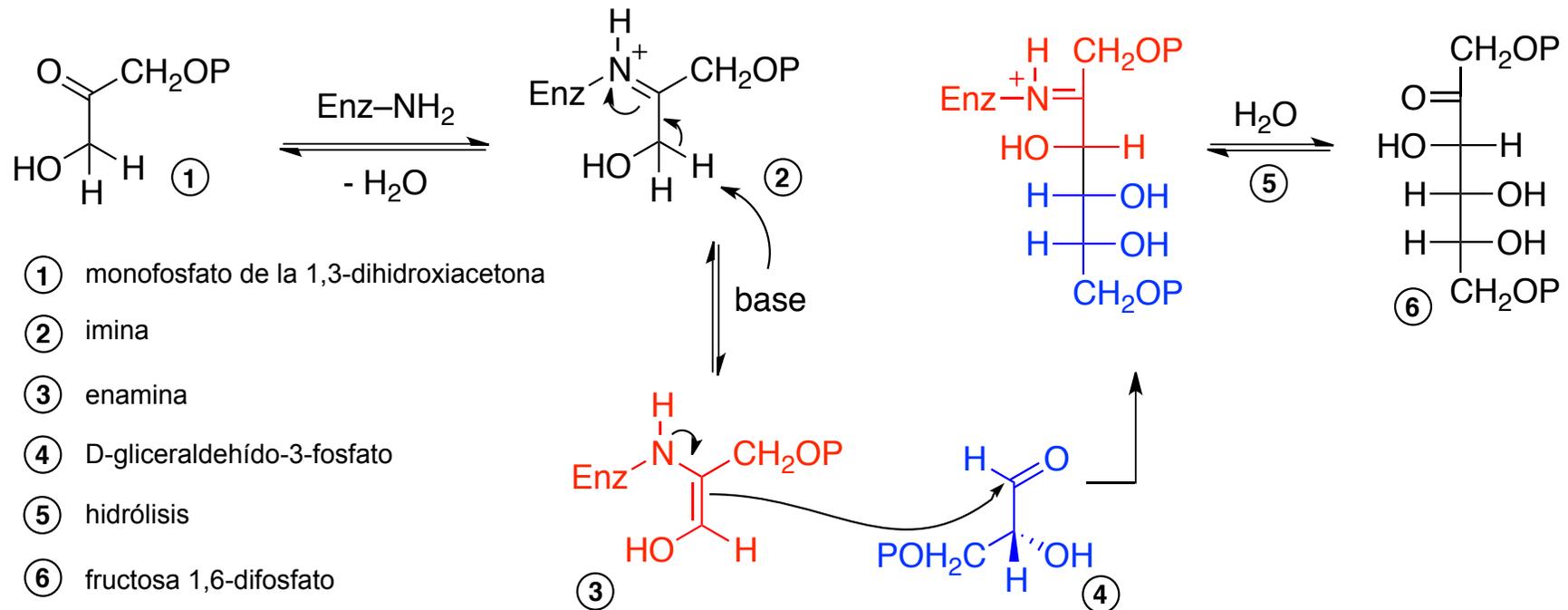


Figura 105. De 1,3-dihidroxiacetona a fructosa

La reacción aldólica es un proceso reversible. La naturaleza la emplea en una de las etapas clave de la glicólisis. En el ejemplo de la Figura 106, la fructosa 1,6-difosfato en su forma abierta es desprotonada y, por acción de la aldolasa, disociada en dos componentes: el gliceraldehído-3-fosfato y el enolato del fosfato de la dihidroxiacetona. Estos dos compuestos mantienen una relación tautomérica por lo que, conjuntamente, evolucionan hasta piruvato en la fase final de la glicólisis.

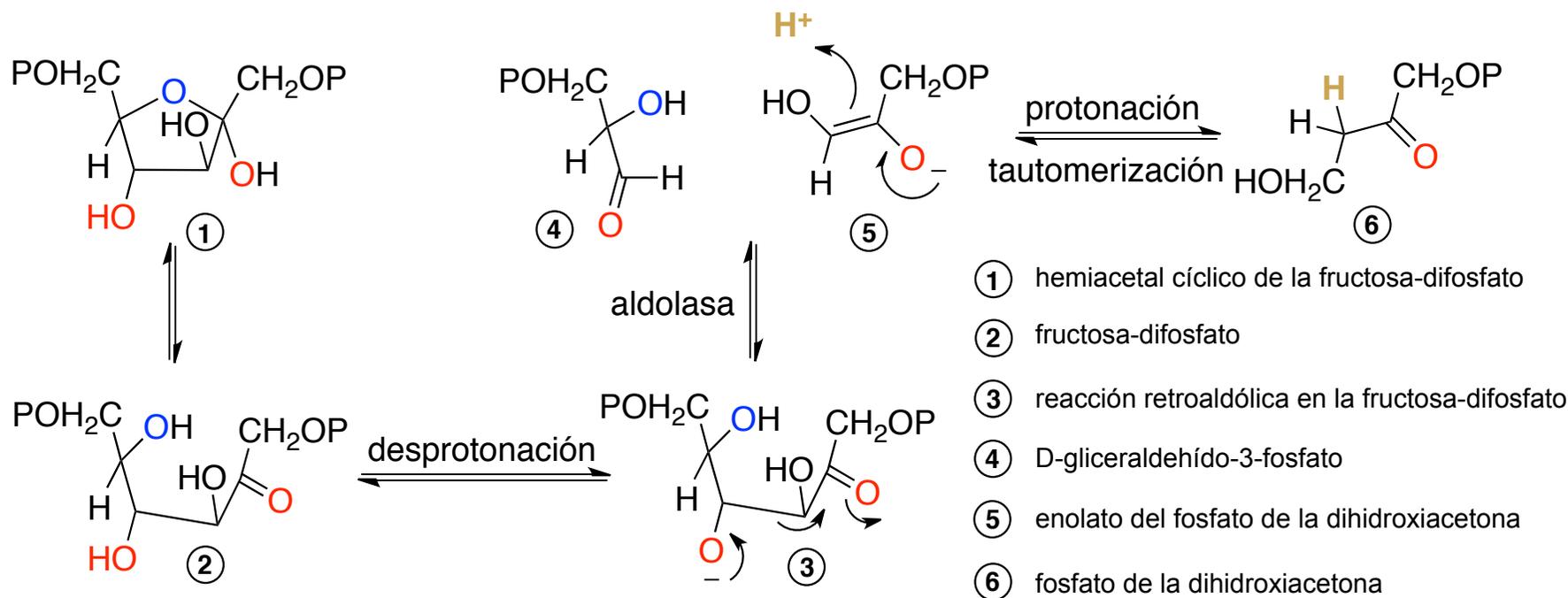


Figura 106. De fructosa a 1,3-dihidroxiacetona

Las **condensaciones aldólicas** también las encontramos en los sistemas naturales. Por ejemplo, las fibras de colágeno se encuentran reforzadas por el entrecruzamiento químico de unidades de aldehído a través de esta reacción. El colágeno es una proteína que se encuentra en la piel, huesos y dientes de mamíferos. También se emplea en la industria alimentaria para producir gelatina y postres a base de gelatina. Las moléculas de colágeno pueden aislarse a partir de animales jóvenes, pero no de animales más viejos. La razón de ello es que, con la edad, las moléculas de colágeno reaccionan entre ellas para crear uniones rígidas entre fibras.

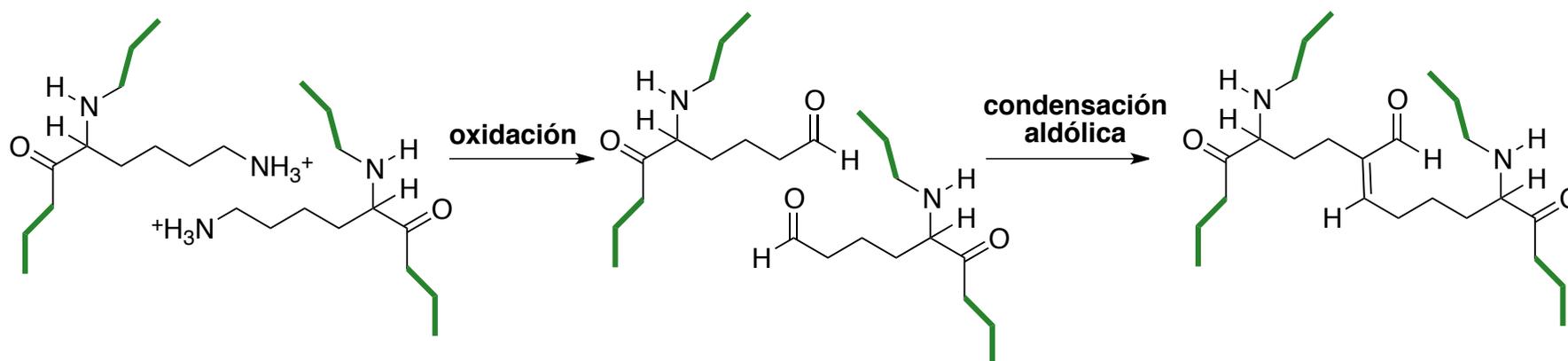


Figura 107. Entrecruzamiento en fibras de colágeno por reacción aldólica

¿Y cómo ocurre este proceso de entrecruzamiento? (véase Figura 107) Los grupos amino de residuos de lisina presentes en las cadenas laterales de colágeno se transforman en grupos aldehídos (desaminación oxidativa). Después, estos grupos aldehídos de diferentes cadenas reaccionan mediante una condensación aldólica dando lugar a entrecruzamiento. A medida que un animal envejece, más entrecruzamientos se habrán producido. Por esta razón, la carne obtenida a partir de los animales más jóvenes suele ser mas tierna que la obtenida de animales más viejos.



RECOMENDACIONES

Antes de concluir este tema te recomiendo

- profundizar, para quien así lo desee, estudiando las implicaciones estereoquímicas de todas las reacciones mencionadas en este tema
- conocer los términos estereoquímicos relativos a la topicidad
- realizar los ejercicios de autoevaluación propuestos