

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

Química Orgánica en Biociencias

Material de apoyo

Tema 7: Sustitución nucleófila sobre grupo acilo

- | | |
|--|-------|
| 7.1. Sustitución nucleófila sobre grupo acilo. Generalidades | (99) |
| 7.2. AcetilCoA | (101) |
| 7.3. Antibióticos β -lactámicos | (102) |
| 7.4. Hidrólisis de ésteres y su uso como profármacos | (103) |
| 7.5. Hidrólisis de triacilglicéridos | (105) |
| 7.6. La síntesis malónica y la preparación de barbitúricos | (107) |

La reacción de sustitución nucleófila alifática y la reacción de sustitución nucleófila sobre grupo acilo guardan muchas semejanzas y consideraciones mecanísticas casi idénticas. Tienen lugar sobre sustratos que portan un carbono electrófilo (marcado en rojo) de hibridación sp^3 , en el primer caso, y de naturaleza carbonílica, en el segundo. El ataque de una especie nucleófila sobre esa posición desplaza a un átomo o grupo de átomos, al que llamamos grupo saliente (GS), que permanecía unido al carbono electrófilo (véase Figura 108).

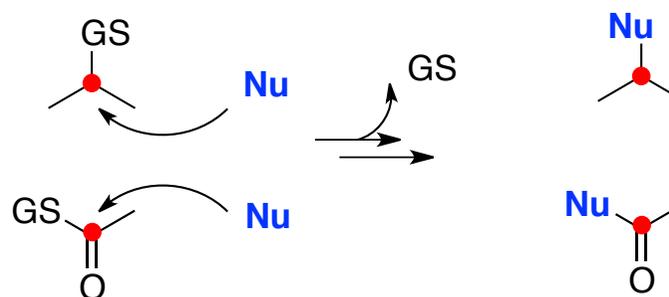


Figura 108. Sustitución nucleófila y sustitución nucleófila sobre grupo acilo

Lo eficaz de estos procesos tiene que ver, principalmente, con tres aspectos: (1) el más o menos acusado déficit de carga que muestre el carbono sobre el que tendrá lugar la reacción y que determinará su carácter electrófilo, (2) el carácter nucleófilo de la especie atacante, y (3) la capacidad del grupo saliente para estabilizar el par de electrones que arrastra consigo y que determinará su habilidad para actuar como tal.

En lo que respecta a este tercer punto, dado que los grupos salientes suelen ser desplazados con carga negativa, podemos establecer una relación directa entre el débil carácter básico de una especie con su habilidad para ser un buen grupo saliente.

(* Se recomienda revisar los aspectos electrónicos que determinan la fortaleza relativa de las diferentes especies como bases.

Tema 7: Sustitución nucleófila sobre grupo acilo
7.1. Generalidades.



La Tabla 3 muestra seis tipos compuestos carbonílicos sobre los que, a priori, podrían realizarse procesos de sustitución nucleófila sobre grupo acilo, ordenados en modo descendente (de izquierda a derecha) respecto a su habilidad para llevarlos a cabo. Tal ordenación corre paralela a la habilidad del grupo saliente (segunda fila) para estabilizar la carga negativa que, a su vez, viene reflejado en el pKa de su ácido conjugado (tercera fila).

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{SR}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$
haluros de ácido	anhídridos	tioésteres	ésteres	ácidos carboxílicos	amidas
Cl^-	$^-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$	^-SR	^-OR	^-OH	$^-\text{NH}_2$
-7	5	11	15	16	36

Tabla 3

Estos datos reflejan que la reactividad de las amidas para experimentar procesos de sustitución nucleófila sobre grupo acilo es prácticamente nula y que los haluros de ácido son, contrariamente, los más reactivos. También se muestra que los anhídridos tienen una reactividad muy acusada, mucho mayor que la de los ésteres y situándose los tioésteres en una posición intermedia entre estos dos.

Tema 7: Sustitución nucleófila sobre grupo acilo
7.2. Acetil coenzima A.

Es decir, al ocupar los tioésteres esa posición intermedia entre los anhídridos y los ésteres, no son tan reactivos para hidrolizarse con la rapidez de los primeros, pero son más reactivos hacia el ataque nucleófilo que los segundos. En particular, ésta es la solución a la que ha llegado la Naturaleza para acometer procesos de sustitución nucleófila sobre grupo acilo.

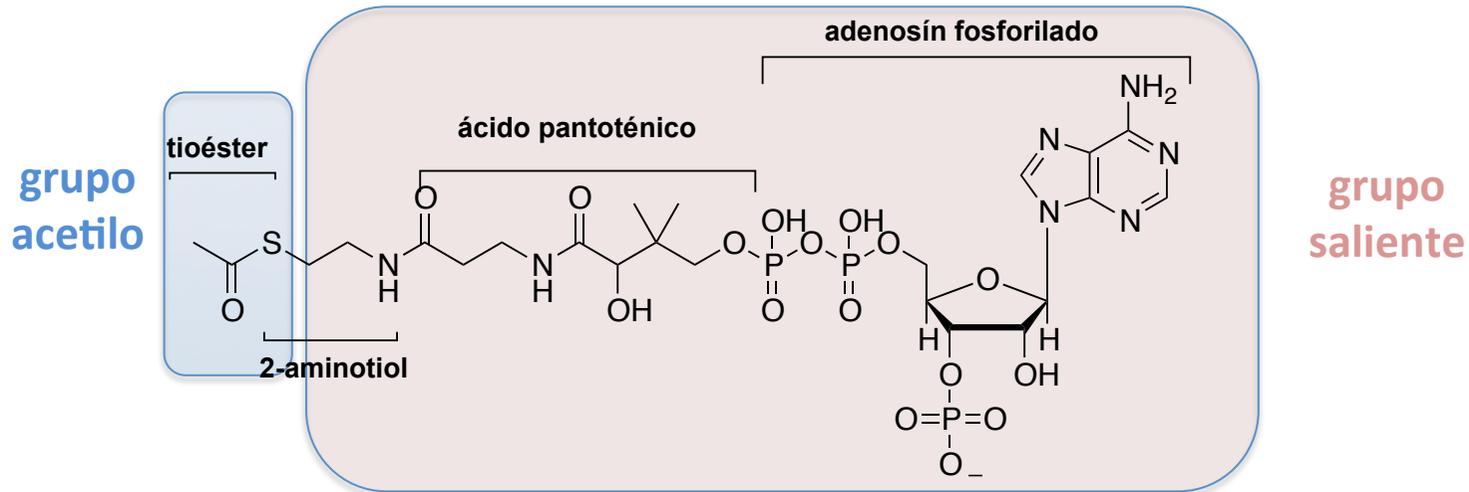


Figura 109. Estructura del acetil coenzima A

El acetil coenzima A (Figura 109) es empleado como un agente acilante en procesos de sustitución nucleofílica en el acilo. Por ejemplo, en la naturaleza la N-acetilglucosamina, un constituyente importante de la superficie de las membranas celulares de los mamíferos, se sintetiza por una reacción de aminólisis entre glucosamina y acetilCoA (Figura 110).

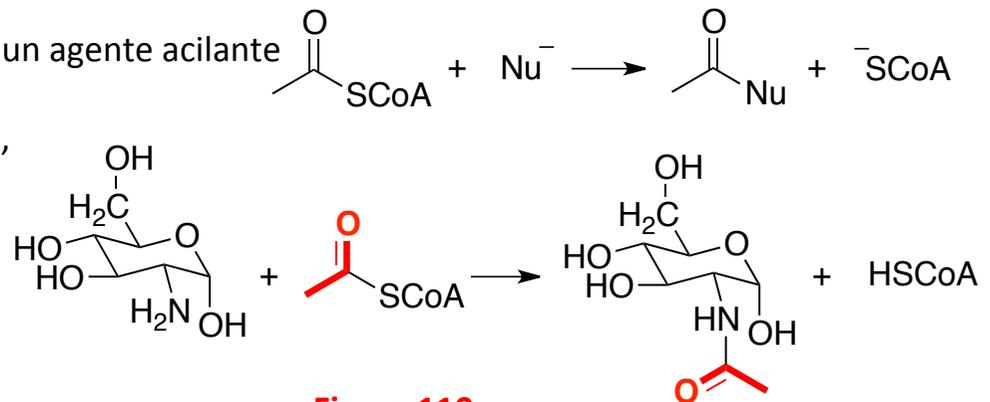


Figura 110

Tema 7: Sustitución nucleófila sobre grupo acilo

7.3. Antibióticos β -lactámicos.

Las β -lactamas son amidas cíclicas de cuatro eslabones (véase ejemplos en la Figura 111). Se ha mencionado que las amidas son pésimos sustratos para realizar con ellas procesos de sustitución nucleófila sobre grupo acilo. La razón de ello es que el amiduro desplazado sería un mal grupo saliente por tratarse de una base muy fuerte. Pero esta discusión se ciñe al “entorno químico de un laboratorio”. En la célula los procesos metabólicos están catalizados por enzimas y, por lo tanto, sujetos a otros parámetros.

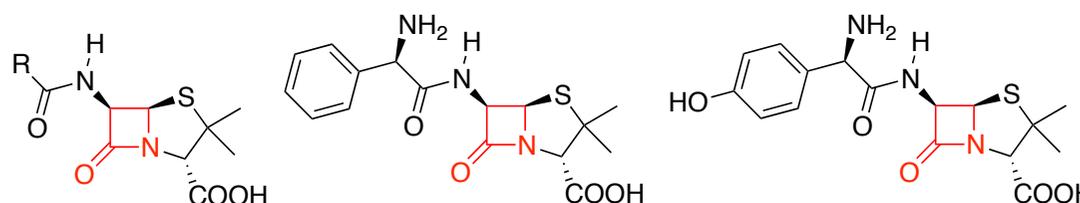


Figura 111. Tres ejemplos de estructuras beta-lactámicas

La Figura 111 muestra, de izquierda a derecha, la estructura genérica de las penicilinas, la ampicilina y la amoxicilina, antibióticos de estructura β -lactámica (marcada en rojo). Se cree que su modo de acción se basa en la reacción que tiene lugar entre el anillo beta-lactámico y un grupo hidroxilo de la transpeptidasa, una enzima que usan las bacterias para sintetizar su pared celular. Una vez acilada se vuelve inactiva. La gran liberación de tensión anular que se produce en este proceso explica por qué está tan favorecida.

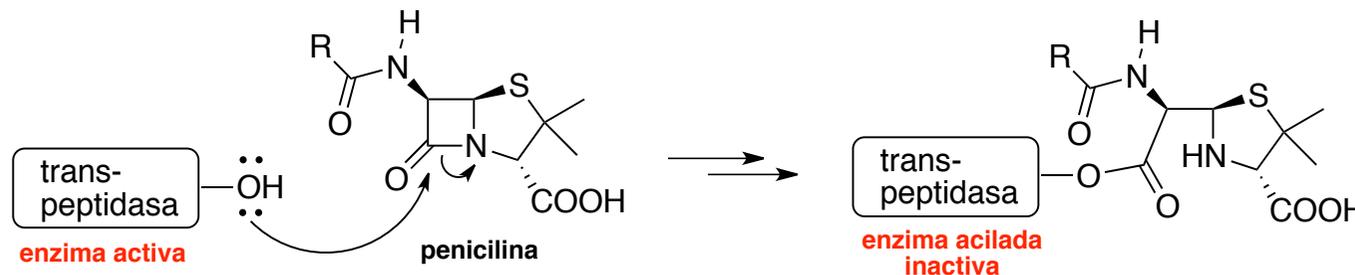


Figura 112. Modo de acción de antibióticos beta-lactámicos

Tema 7: Sustitución nucleófila sobre grupo acilo
7.4. Hidrólisis de ésteres y su uso como profármacos.

Mecanísticamente la hidrólisis de un éster representa un ejemplo de sustitución nucleófila sobre grupo acilo. Tal transformación viene asistida tanto por **catálisis básica** como por **catálisis ácida** y culmina con la formación de un nuevo derivado carbonílico y la expulsión del resto alcohólico. La representación recogida abajo (Figura 113) está algo simplificada, por lo que se remite a libros especializados.

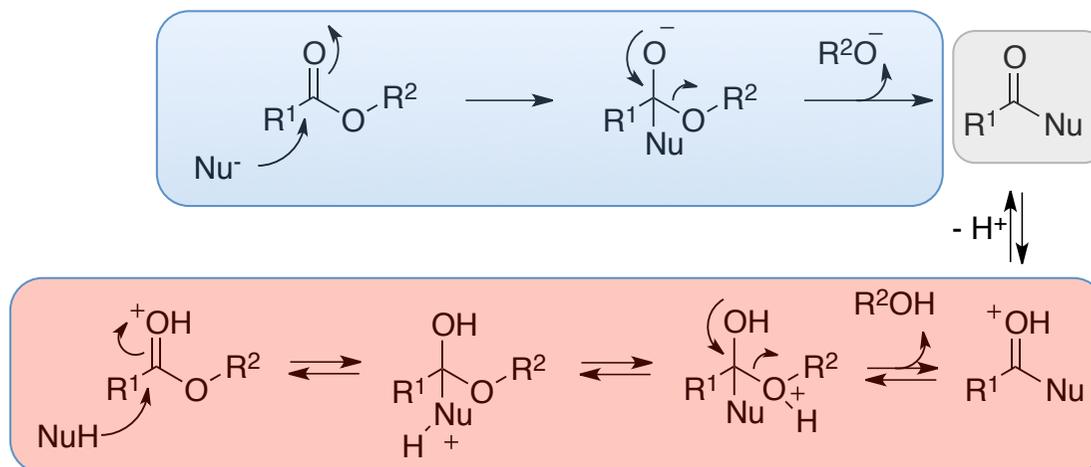


Figura 113. Hidrólisis de ésteres en medio básico y ácido

Existe una amplia variedad de fármacos cuyo principio activo contiene un grupo alcohol y son administrados en forma de ésteres. La razón de ello es que han de atravesar diferentes medios y membranas que impedirían su difusión si se suministraran con grupos OH libres. Así se logran mejores propiedades de absorción. Una vez alcanzado su lugar de acción son hidrolizados y el fármaco queda liberado para realizar su función (véase la siguiente página).

Así, por ejemplo (véase Figura 114), la epinefrina se suministra en forma de dipivefrina, un fármaco en el que los dos grupos fenólicos se han esterificado con grupos terc-butilo, y el cloranfenicol en forma de palmitato. En ambos casos hay una razón para esa selección.

Los grupos ter-butilo se emplean particularmente por su gran tamaño estérico. Esta característica hace disminuir la velocidad de su hidrólisis, lo que conlleva un retraso óptimo en la liberación del medicamento. Por su parte, la larga cadena del resto palmitato convierte al profármaco que lo porta en un resto insoluble. Por ello, no se disolverá en la boca y el paciente (especialmente los niños) no advertirá su desagradable sabor amargo. Una vez que ha alcanzado el intestino, un proceso de hidrólisis enzimática libera el fármaco permitiendo su distribución.

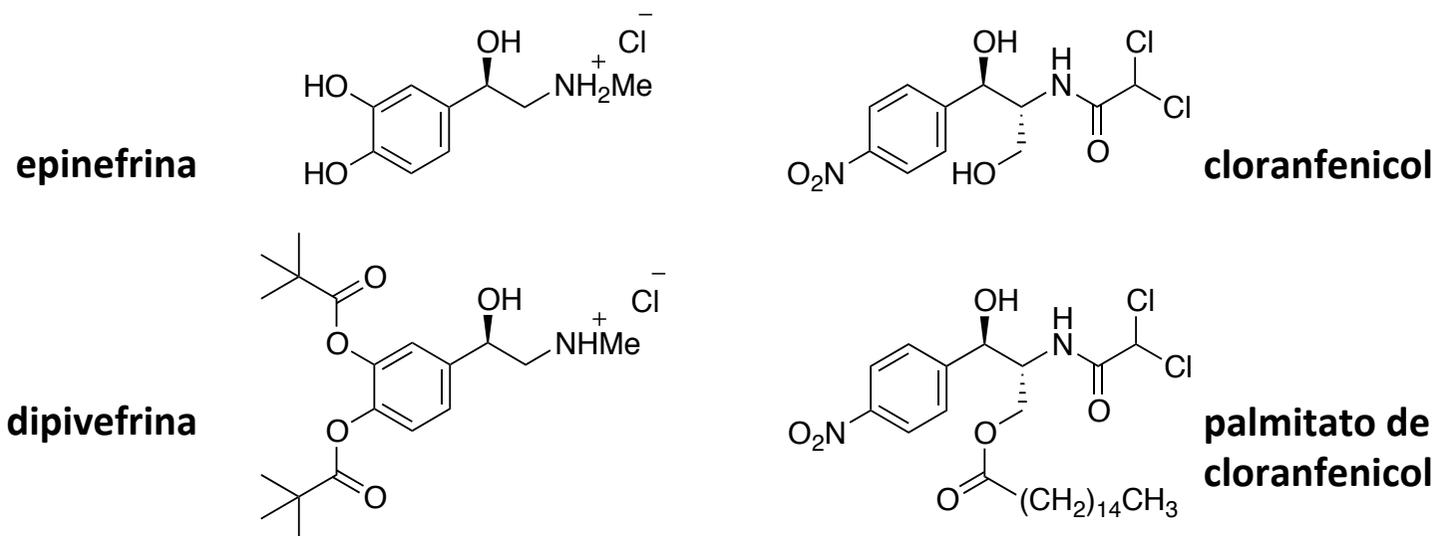


Figura 114. Ejemplos de ésteres como profármacos

Tema 7: Sustitución nucleófila sobre grupo acilo
7.5. Hidrólisis de triacilglicéridos.

En el contexto de la química orgánica, los compuestos se clasifican en atención a los grupos funcionales que portan, y de ese modo los nombramos y estudiamos su reactividad. Sin embargo, los lípidos son definidos en función de sus propiedades físicas, más en particular en función de su solubilidad. Así, llamaremos lípidos a aquellas sustancias que se pueden extraer de células y tejidos mediante disolventes orgánicos no polares. Y bajo esa definición encontraremos diferentes moléculas de estructura muy variable. En una primera clasificación diferenciaremos entre lípidos complejos y simples en función de su facilidad (los primeros) para hidrolizarse a entidades más simples en un medio acuoso, ácido o básico.

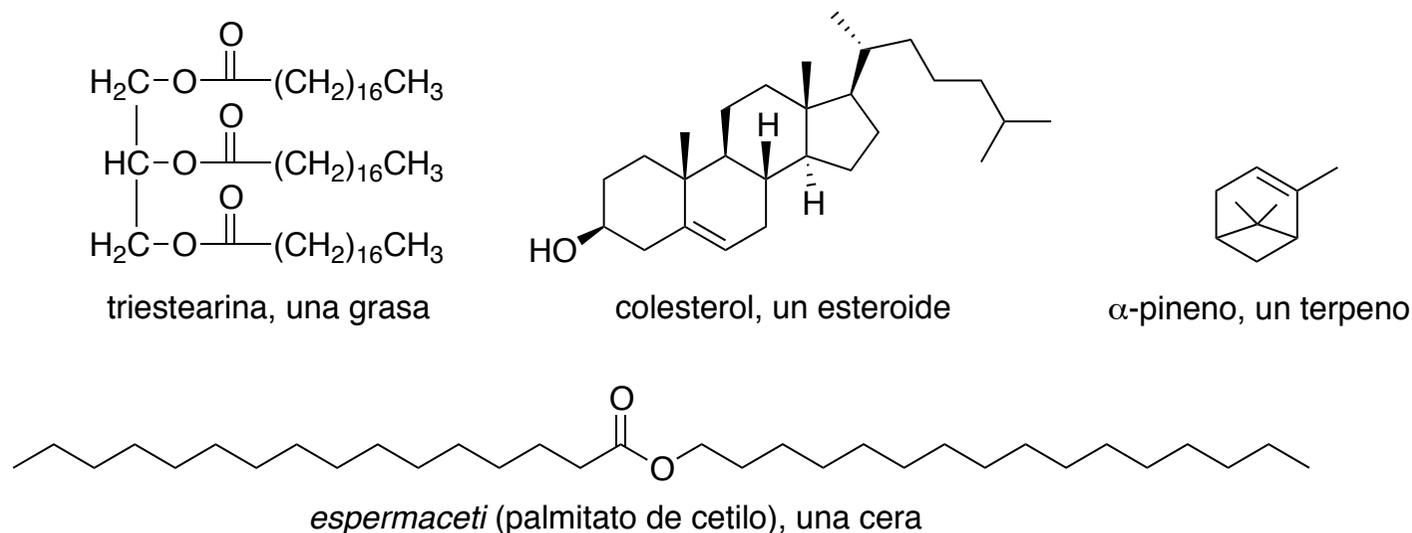


Figura 115. Cuatro ejemplos de lípidos

La facilidad para hidrolizarse viene dada por la presencia de un grupo éster en su estructura. Por ello, englobamos a las grasas y ceras en el grupo de lípidos complejos, y a los esteroides y terpenos en el grupo de los simples (véase ejemplos en la Figura 115).

La síntesis malónica alude a una estrategia sintética que permite transformar malonato de dietilo (I) en ácidos acéticos polisustituídos en posición alfa (IV). El anión malonato (II), estabilizado por la conjugación de la carga negativa con dos grupos carbonilos, puede generarse empleando una base relativamente débil. La reacción S_N2 del anión con un agente electrófilo (R^1X) conduce al malonato de dietilo monoalquilado (III), que puede ser nuevamente desprotonado y alquilado para incorporar un segundo sustituyente (R^2). La hidrólisis del derivado resultante y su descarboxilación térmica, deja el derivado de ácido acético dialquilado (IV) (Figura 118).

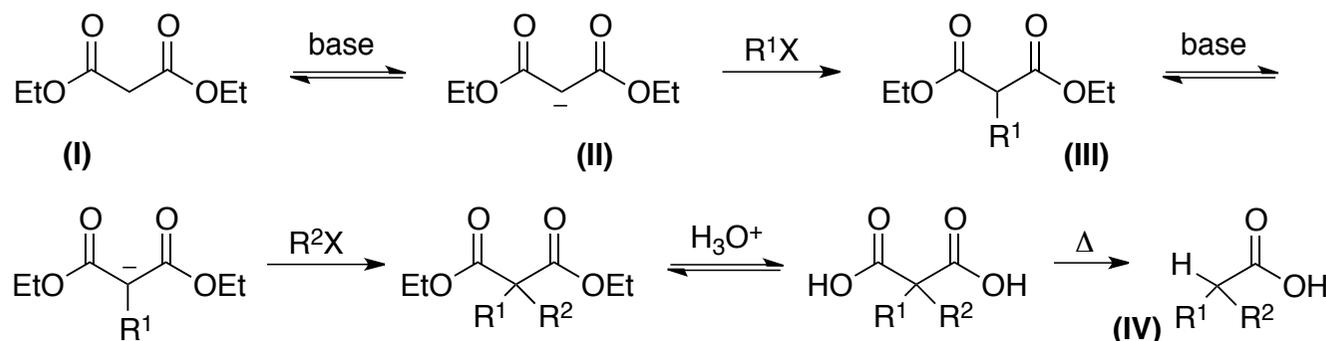


Figura 118. Síntesis malónica

Ahora bien, si detenemos el proceso en la etapa previa a la hidrólisis y tratamos el intermedio sintético con urea, a través de un proceso de sustitución nucleófila sobre grupo acilo, obtendremos el heterociclo pirimidintriona que constituye el esqueleto básico de los ácidos barbitúricos (Figura 119).

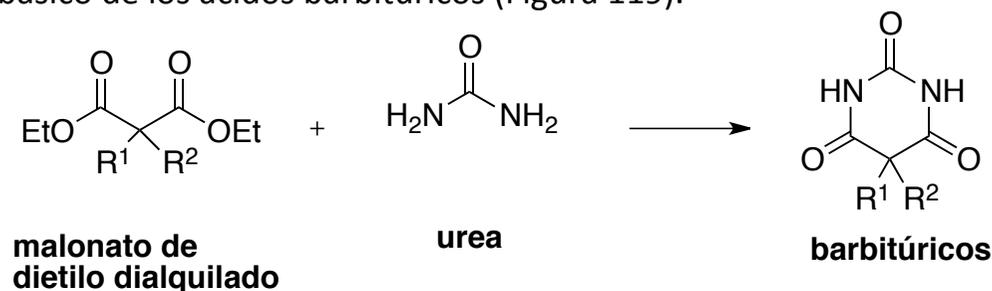


Figura 119. Formación de barbitúricos

En la Figura 120 se muestran cuatro ejemplos de barbitúricos de interés farmacológico en donde se ha destacado en rojo la agrupación de átomos que proviene de la urea. Las propiedades fisiológicas de los derivados del ácido barbitúrico dependen de los sustituyentes R^1 y R^2 . Los barbituratos actúan como sedantes e hipnóticos, es decir, como somníferos.

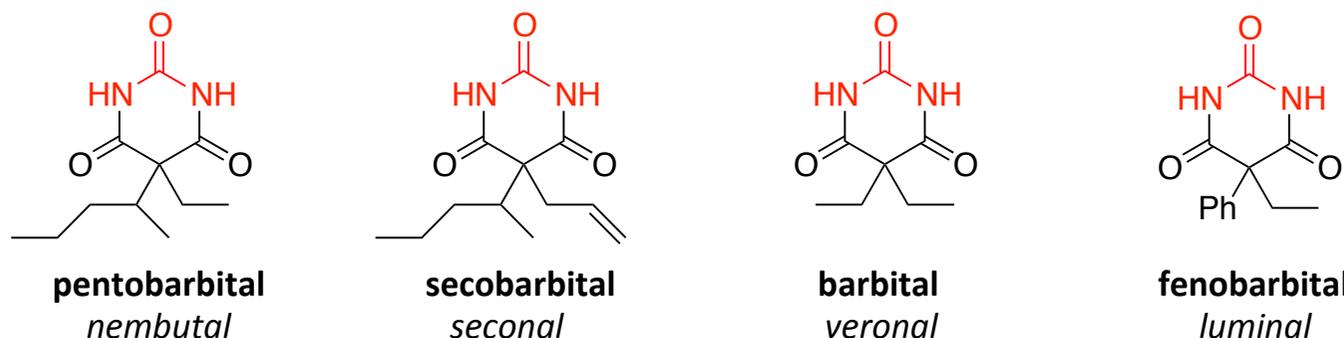


Figura 120. Cuatro ejemplos de barbitúricos

Algunos de ellos inducen el sueño rápidamente pero actúan durante un corto periodo de tiempo. Otros, por el contrario, tienen una acción más prolongada pero sus efectos se muestran más lentamente. Alguno, como el fenobarbital, es también un anticonvulsivo. El modo de acción de los barbituratos consiste en hacer disminuir la actividad del sistema nervioso central. Por ello, una dosis elevada puede afectar al sistema respiratorio, lo que explica su toxicidad. Todos ellos producen adicción.



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
- realizar los ejercicios de autoevaluación propuestos