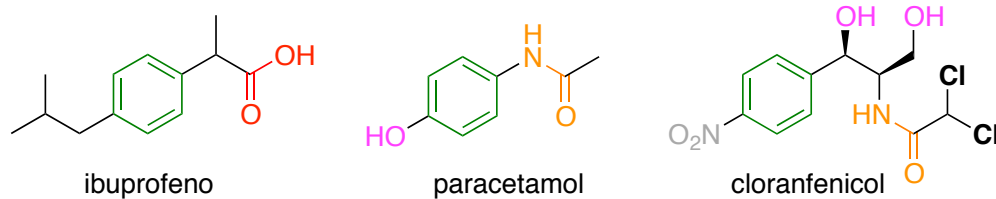
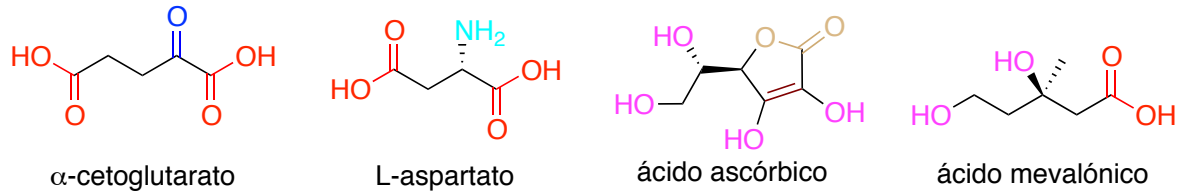


TEMA 1

1.1. Identifica los grupos funcionales en las siguientes moléculas de interés biológico.

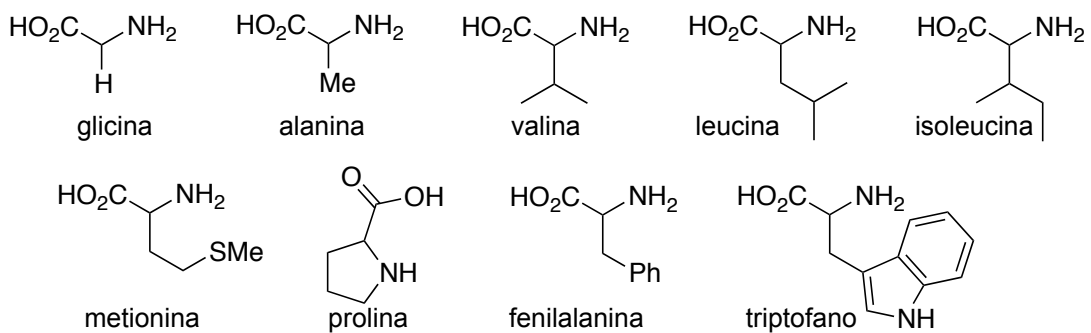


ácido carboxílico cetona amina alcohol éster
 olefina anillo aromático amida nitro halógeno

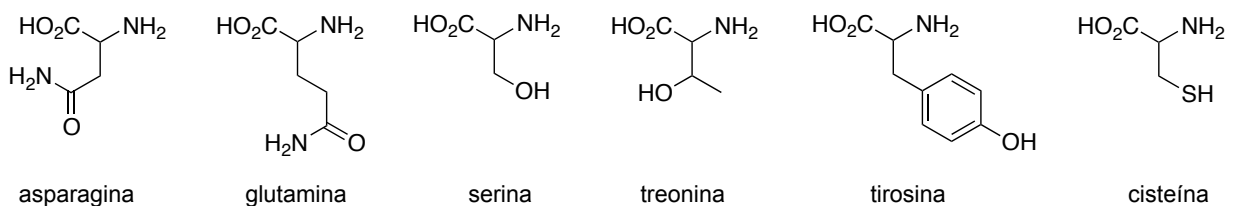
1.2. Clasifica razonadamente los veinte aminoácidos naturales por su carácter hidrofílico e hidrofóbico.

La hidrofilidad y la hidrofobicidad de los aminoácidos viene determinada por la naturaleza de los residuos que portan, es decir, por su capacidad de interaccionar con moléculas de agua estableciendo asociaciones con ella.

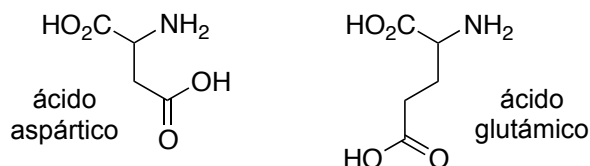
Bloque 1: aminoácidos con cadenas laterales apolares (hidrofóbicos)



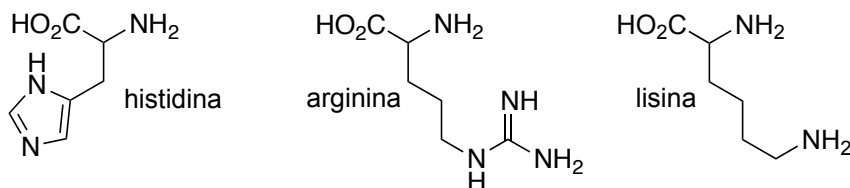
Bloque 2: aminoácidos con cadenas laterales polares (muestran hidrosolubilidad)



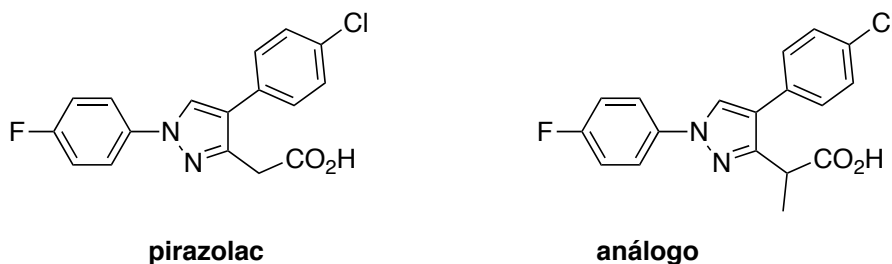
Bloque 3: aminoácidos con cadenas laterales ácidas (solubles en medio básico)



Bloque 4: aminoácidos con cadenas laterales básicas (solubles en medio ácido)



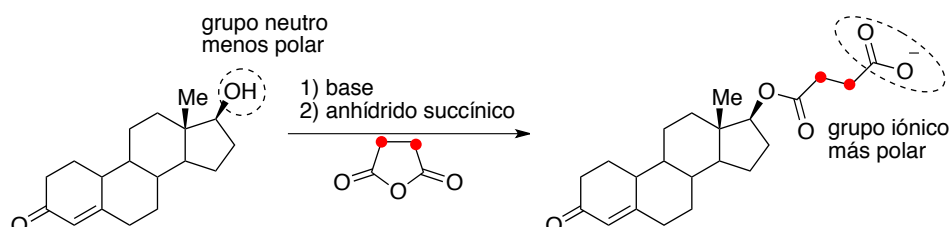
1.3. ¿Esperarías encontrar para el pirazolac y su análogo una interacción estereoselectiva para su diana biológica? El log P del pirazolac es 3.8 y el de su homólogo 4.3. ¿Cuál de los dos es más lipofílico?



(a) Al ser el análogo del pirazolac un compuesto quiral en virtud de la presencia de un centro estereogénico en su estructura podríamos suponer que existirá una interacción estereoselectiva con su diana biológica. Es conocido que en esta familia de fármacos el eutómero tiene configuración S.

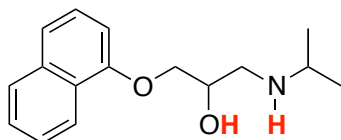
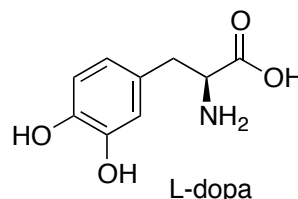
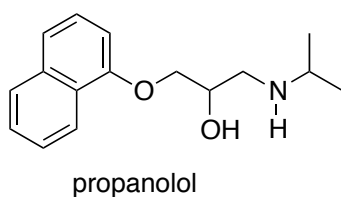
(b) A mayor valor de log P, mayor lipofilia. Podemos suponer que el grupo metilo adicional aporta lipofilia al derivado.

1.4. Pretendemos derivatizar el compuesto esteroideo de la figura para aumentar su solubilidad en agua. ¿Qué propondrías hacer?

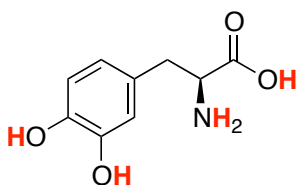


La reacción de esterificación en medio básico con anhídrido succínico proporcionaría un análogo que porta un grupo carboxilato. Éste, al ser iónico, facilitaría su solubilidad en un medio polar como el agua. En la figura se destacan los carbonos pertenecientes al anhídrido original y la posición que ocupan en el derivado final.

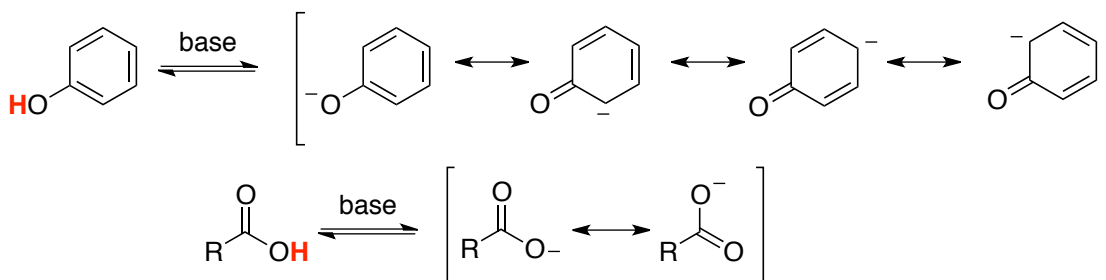
1.5. El propranolol es un agente antihipertensivo. Indica cuál es su protón más ácido. Realiza el mismo ejercicio para la L-dopa, un agente anti-parkinsoniano.



A priori, los hidrógenos más ácidos son los unidos a heteroátomos ya que la carga negativa generada en su forma básica conjugada está localizada con cierta comodidad sobre un átomo electronegativo. Este criterio lo cumplen los señalados en la figura. Ahora bien, siendo el oxígeno un elemento más electronegativo que el nitrógeno, una carga negativa quedará mejor alojada sobre el primero en relación al segundo. Por lo tanto, el equilibrio ácido/base para ROH/RO^- estará más desplazado a la derecha (más ácido) que $\text{RNH}_2/\text{RNH}^-$.



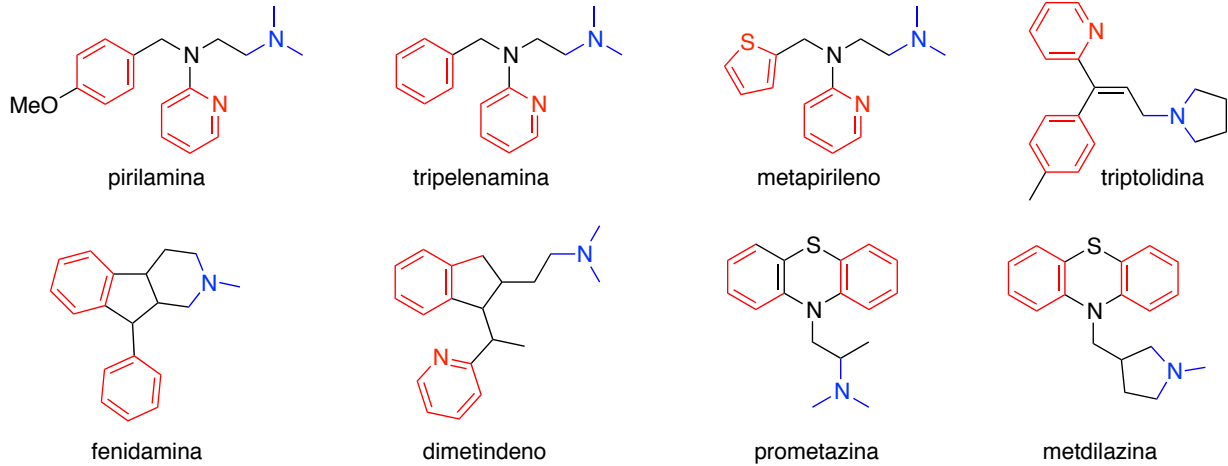
En el segundo caso tenemos cuatro tipos de hidrógenos ácidos: dos fenólicos, uno amínico y otro carboxílico. De los cuatro, por las razones argumentadas en el apartado anterior, el amínico va a ser el protón menos ácido. Para valorar la fortaleza de los otros dos valoraremos la estabilidad relativa de sus bases conjugadas,



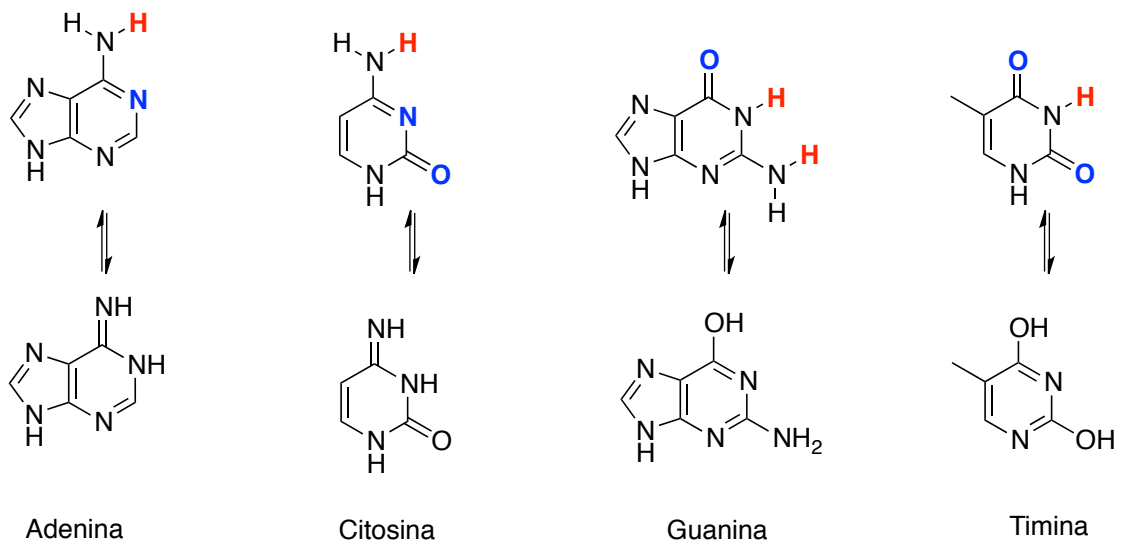
Tanto los fenoles como los ácidos carboxílicos portan hidrógenos relativamente ácidos. La razón de ello es que, en su base conjugada, la carga negativa está muy estabilizada al deslocalizarse por resonancia. No obstante, de entre los dos grupos mencionados, el fenol es menos ácido porque la carga de su base conjugada está principalmente localizada en su átomo de oxígeno (en las otras tres formas resonantes la carga se localiza sobre un átomo de carbono, menos electronegativo, y además en anillo bencénico ha perdido su carácter aromático). En el caso de los carboxilatos, la carga negativa está deslocalizada por igual sobre los dos átomos de oxígeno

1.6. La figura siguiente muestra una colección de antihistamínicos. Indican qué elementos estructurales guardan en común que justifiquen su similar comportamiento.

Los ocho compuestos contienen dos anillos aromáticos (rojo) separados por uno o dos eslabones, y una amina terciaria (azul), cíclica o no.



1.7. Las cuatro bases nitrogenadas del ADN pueden existir, al menos, en dos formas tautómeras: amino-imino para la adenina y citosina, y ceto-enol para guanina y timina. Dibújalas destacando los grupos dadores y aceptores en la formación de un puente de hidrógeno.



tautomería imina-enamina

tautomería ceto-enol

X, átomo con carácter dador
 X, átomo con carácter aceptor

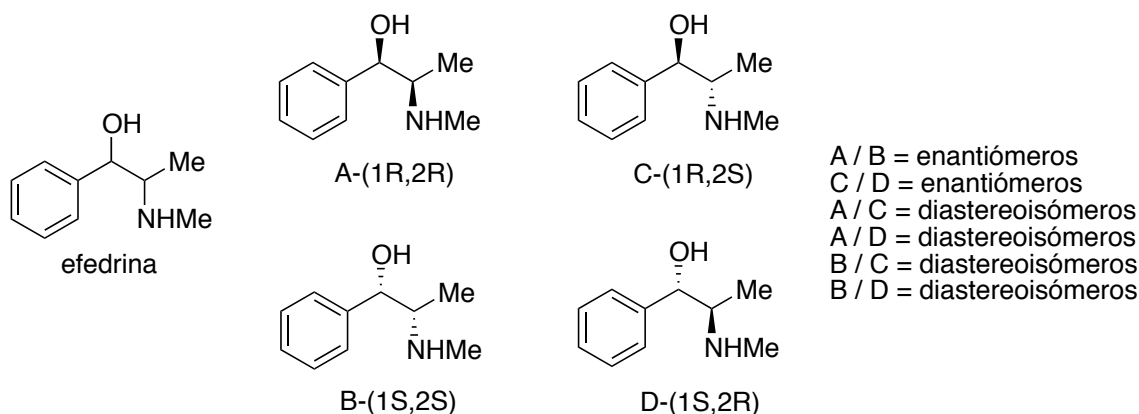
TEMA 2

2.1. La efedrina [2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol] es una amina simpaticomimética de origen vegetal que se aísla de la *Ephedra vulgaris*. Se trata de un agonista adrenérgico muy activo sobre los receptores del sistema nervioso simpático, pero es relativamente poco potente como estimulante del sistema nervioso central. Su modo de acción es similar al de la anfetamina por sus similitudes estructurales. Por ello, la efedrina puede reducir la sensación de fatiga e incrementar el estado de alerta.

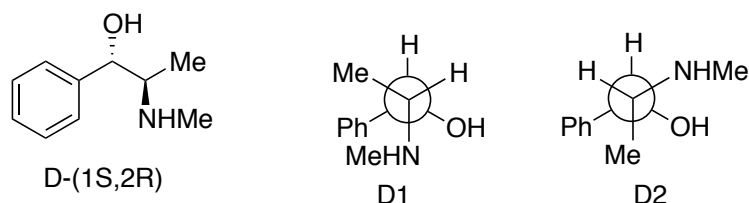
(a) A la vista de su nombre indicado arriba, dibuja su estructura en todos sus posibles estereoisómeros indicando la configuración absoluta de sus centros estereogénicos así como las relaciones estereoquímicas entre ellos.

(b) Empleando una representación de Newman, indica cuál podría ser la conformación más estable en disolución para el estereoisómero (1S,2R).

(a)



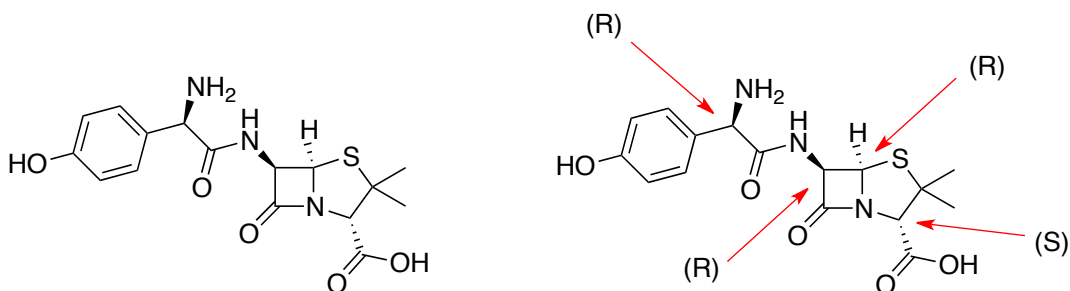
(b) De todas las posibles conformaciones en las que se puede disponer el isómero D de la efedrina, se han seleccionado dos, la D1 y la D2, porque cumplen dos condiciones que las hacen especialmente estables. Por una parte, todos sus grupos están dispuestos de modo alternado (ángulo diedro 60°), y, por otra parte, se posibilita que los grupos amino e hidroxilo se encuentren en la posición adecuada para establecer un puente de hidrógeno entre ellos (alrededor de 6 kcal/mol de estabilización). Ambas conformaciones tienen en común un aspecto adicional: ambas muestran tres interacciones gauche. Por todo ello, y si asumimos que el grupo más voluminoso sobre los carbonos C-1 y C-2 son Ph y NHMe, respectivamente, puede proponerse que la conformación más estable será aquella en la que esos grupos se encuentren en disposición antiperiplanar (D2).



2.2. La amoxicilina es un fármaco de estructura β -lactámica empleado para combatir infecciones bacterianas, como las causantes de la neumonía, bronquitis o infecciones de oído, nariz, garganta, tracto urinario o piel. Indica:

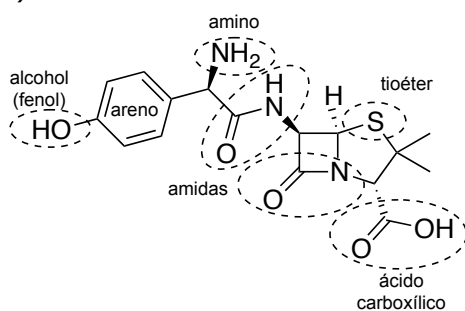
- La configuración absoluta de todos sus centros.
- El número de estereoisómeros posibles que puede presentar.
- El nombre de sus grupos funcionales.

(a) La molécula tiene 4 estereocentros.



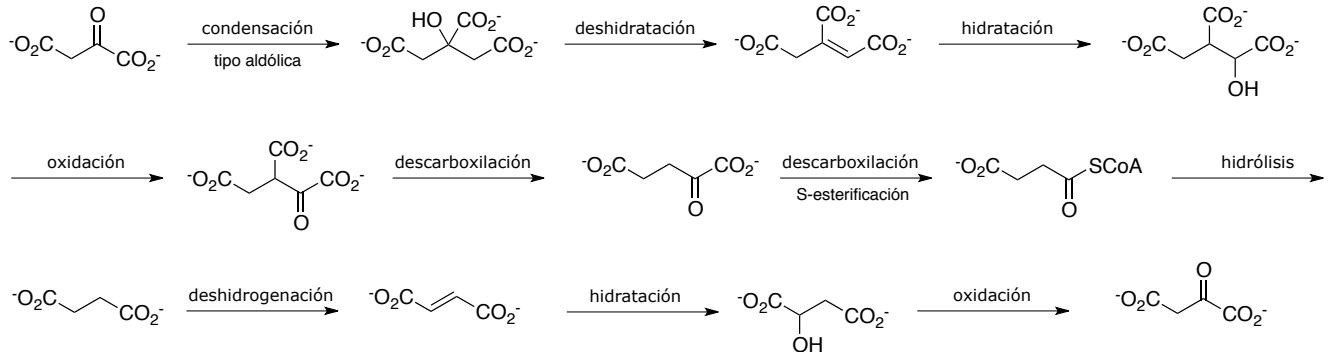
(b) Dado que no presenta ningún elemento de simetría, la amoxicilina podrá presentarse en forma de 2^4 (16) posibles estereoisómeros (siendo 4 el número de estereocentros).

c)



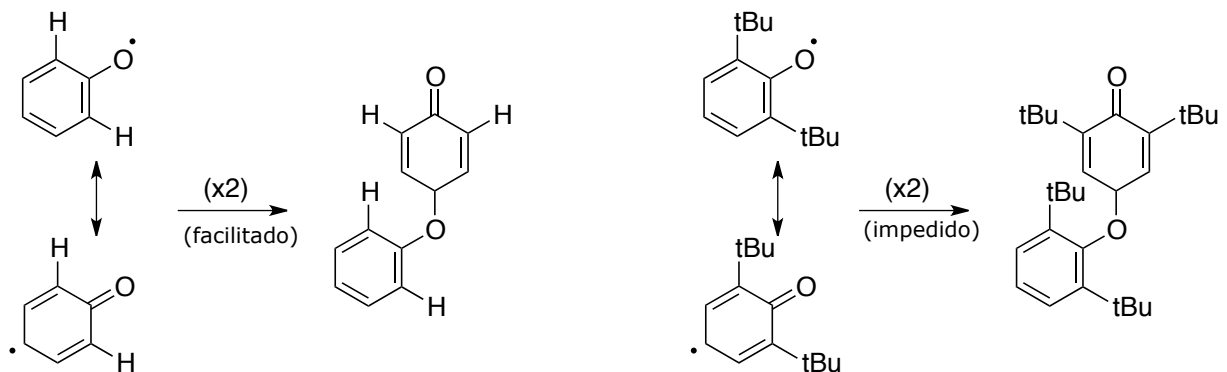
TEMA 3

3.1. A la vista del ciclo de Krebs describe cada una de sus etapas en atención al tipo de proceso que tiene lugar.

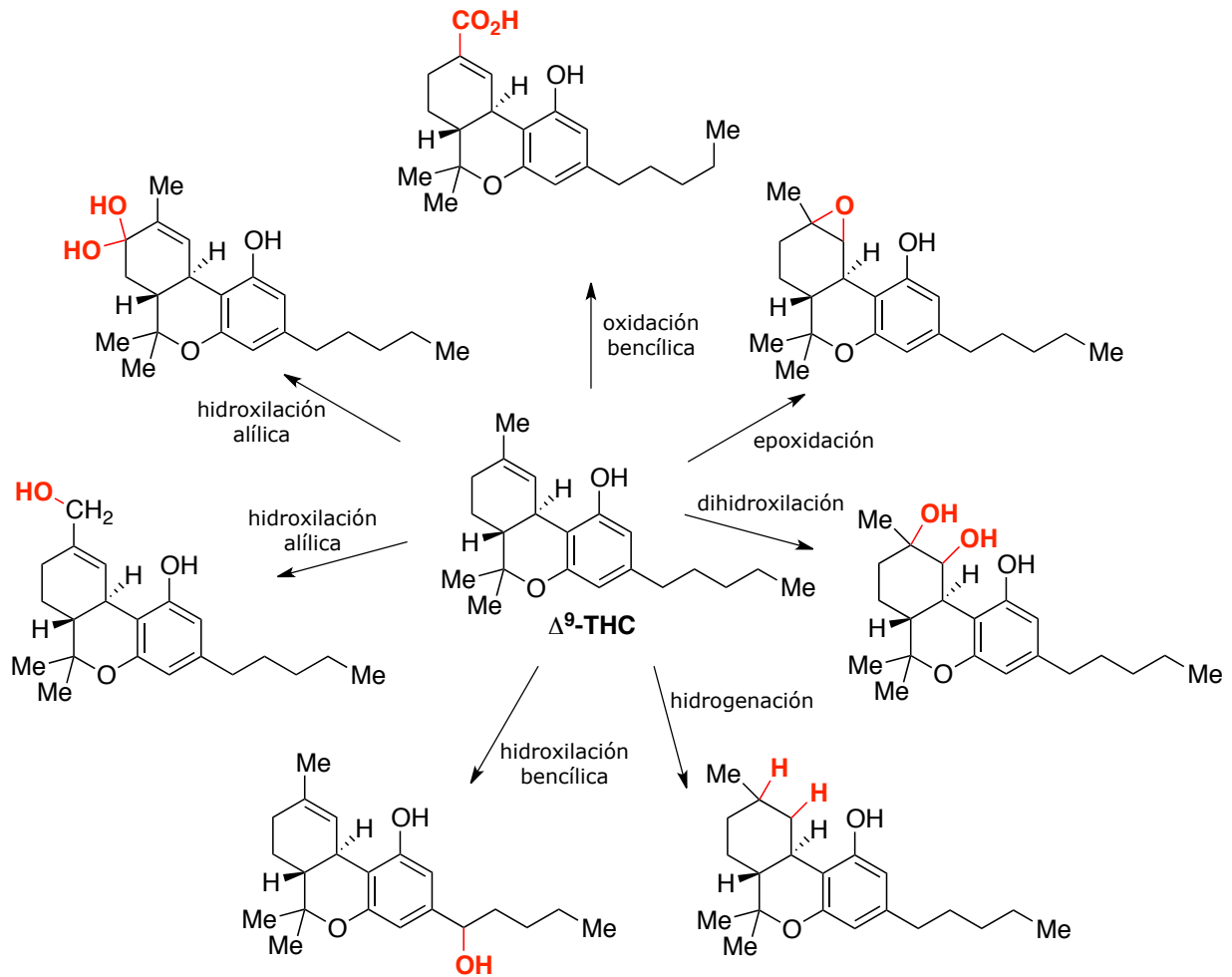


3.2. ¿Cuál crees que puede ser la razón de la presencia de los grupos terc-butilo en los agentes antioxidantes BHT y BHA?

La incorporación de un radical estable a una formulación alimenticia permite "atrapar" radicales que se puedan ir generando con el tiempo procesos (en principio indeseables) a través de procesos de oxidación. Así, BHT y BHA actúan como antioxidantes. Ahora bien, esos aditivos de naturaleza radicalaria han de ser estables, permanentes. La dimerización de radicales es un proceso muy común a través del cual dos radicales colapsan en una nueva molécula estable y neutra. La presencia de los grupos terc-butilo (véase apartado 2.3) evitan que esta dimerización ocurra.

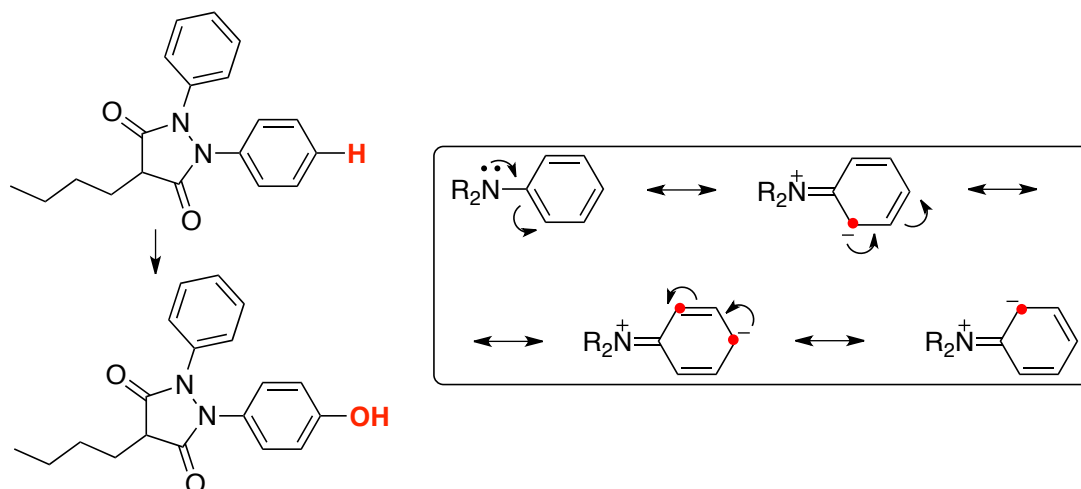


3.3. En la figura siguiente se muestra un conjunto de procesos presentes en el metabolismo de un tetrahidrocanabinol. Nombra cada proceso en relación a las transformaciones que ocurren en sus grupos funcionales (destacado en rojo).



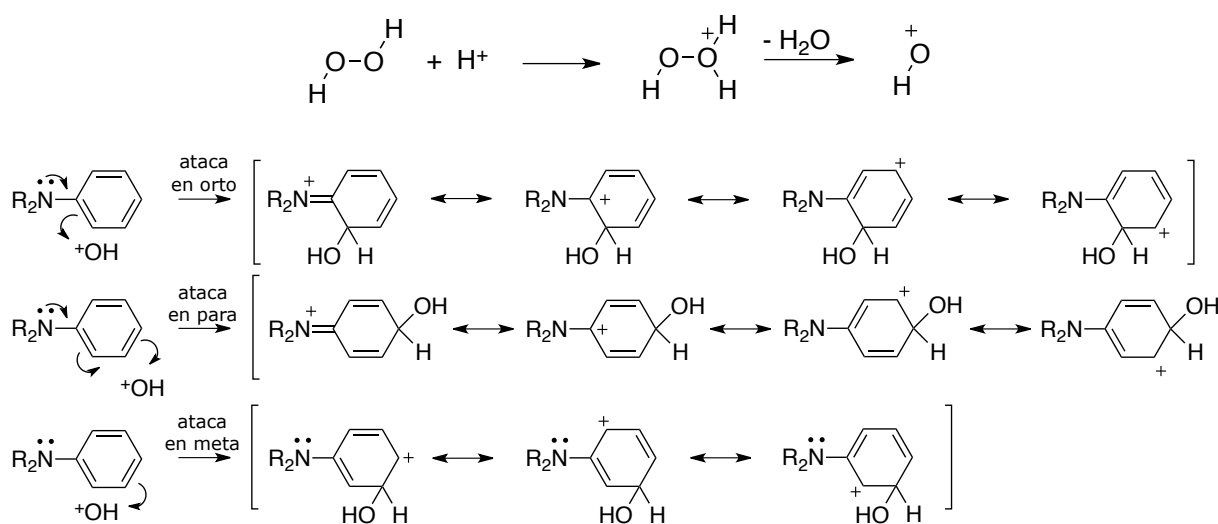
TEMA 4

4.1. La hidroxilación de la oxifenbutazona (véase punto 4.3.) tiene lugar en posición "para" con respecto al sustituyente nitrogenado. Explica este hecho desde el punto de vista químico asumiendo su paralelismo con una reacción de sustitución electrófila aromática.



La figura recuadrada arriba muestra que, frente a un anillo de benceno no sustituido, los anillos sobre los nitrógenos están más enriquecidos por la cesión parcial de carga que este heteroátomo les proporciona (ambos N-fenilo son iguales por ser la molécula simétrica). Eso significa que tiene mayor capacidad que el benceno para reaccionar con un electrófilo. Existen varios agentes que pueden generar grupos hidroxílicos electrófilo. Uno de los más simples consiste en el tratamiento de H_2O_2 en medio ácido mineral o de Lewis para generar $\text{HO}-\text{OH}_2^+$. Este método es de aplicación, por ejemplo, en la hidroxilación de esteroides ("*Stable carbocation chemistry*", Surya Prakash, G. K.; von R. Schleyer, P., **1997**, página 556).

Así, el electrófilo ($+\text{OH}$) se incorporará en la posición del anillo en la que deje la carga positiva mejor estabilizada

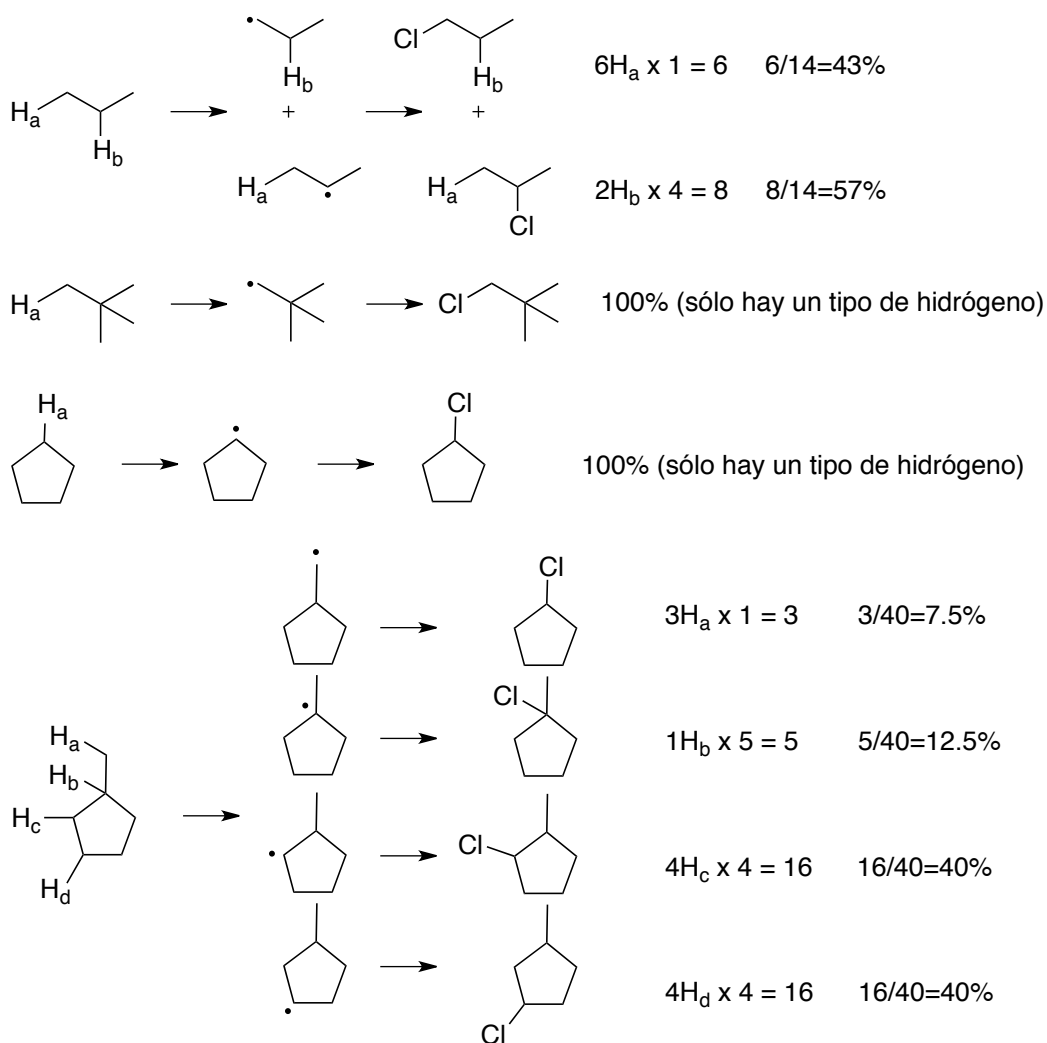


La incorporación del electrófilo en posición orto y/o para con respecto al grupo dador ($-\text{NR}_2$) deja un intermedio más estabilizado (más formas resonantes) que si el electrófilo se incorporara en meta.

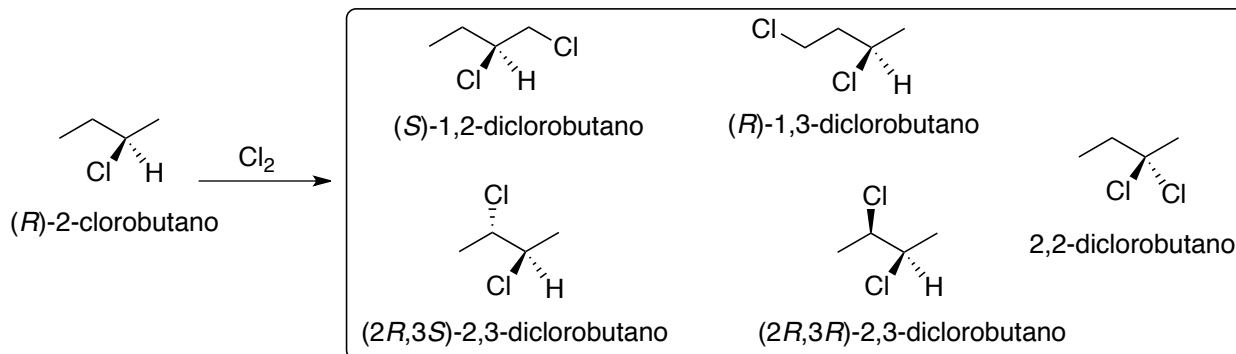
4.2. Indica cuál(es) de los siguientes compuestos daría un producto de monocloración con una selectividad razonable.

- a) propano b) 2,2-dimetilpropano c) ciclopentano

Aunque la halogenación de anillos aromáticos procede a través de una mecanismo de sustitución electrófila aromática (véase ejercicio 4.1.), la halogenación alifática sigue un mecanismo radicalario de sustitución de un hidrógeno por un halógeno. Dado que la estabilidad de un intermedio radicalario depende del grado de sustitución del carbono que lo porta, un radical trisustituido será más estable que uno disustituido, y éste más que uno monosustituido en una relación aproximada 5:4:1, respectivamente. Esta situación habrá que combinarla con el aspecto estadístico para estimar la distribución de productos de halogenación en cada caso.



4.3. El (*R*)-2-clorobutano se manipuló bajo condiciones de cloración radicalaria. La mezcla de compuestos (todos líquidos) obtenida se destiló y se analizó cada fracción. (a) ¿Cuántas fracciones de fórmula $C_4H_8Cl_2$ esperarías recoger? (b) Dibuja sus estructuras mostrando la estereoquímica cuando sea preciso. (c) Especifica la configuración de los estereoisómeros obtenidos. (d) ¿Mostrará alguna de las fracciones obtenidas actividad óptica? Explique detalladamente la actividad o inactividad óptica de cada fracción.



(a-c) Las cinco estructuras de la figura son isómeros obtenidos, en mayor o menor proporción, del proceso de monocloración del 2-clorobutano. Los cinco mostrarán puntos de ebullición diferentes y destilarán separadamente.

(d)

(S)-1,2-diclorobutano mostrará actividad óptica porque se trata de un compuesto quiral que proviene de un sustrato ópticamente puro y, además, durante la reacción el centro estereogénico del sustrato no se ve involucrado.

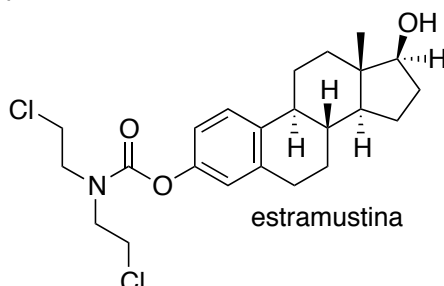
(R)-1,3-diclorobutano mostrará actividad óptica porque se trata de un compuesto quiral que proviene de un sustrato ópticamente puro y, además, durante la reacción el centro estereogénico del sustrato no se ve involucrado.

2,2-diclorobutano no mostrará actividad óptica por ser un compuesto aquiral.

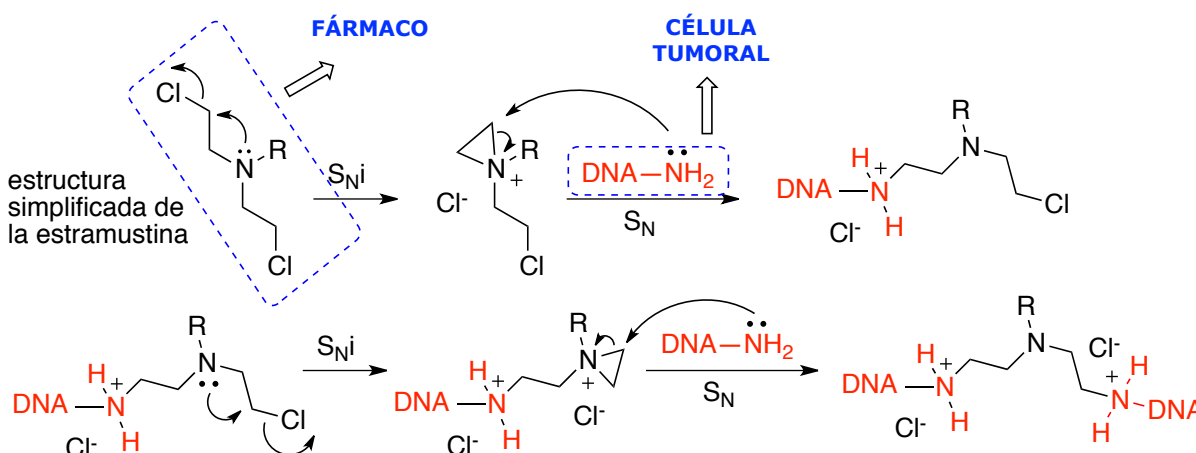
(2R,3S)-2,3-diclorobutano y (2R,3R)-2,3-diclorobutano son dos especies diastereoméricas quirales que mostrarán actividad óptica.

TEMA 5

5.1. El profármaco estramustina se emplea en terapias contra el cáncer. Indica un mecanismo en base química genérico que explique su modo de acción.



Desde el punto de vista mecanístico el proceso puede explicarse como sigue. El átomo de nitrógeno del grupo carbamato puede desplazar intramolecularmente un átomo de cloro generando un grupo aziridinio. Su alta tensión anular unida a la carga positiva que porta lo convierten en un electrófilo poderoso. Un grupo amino de un residuo de citosina, guanina o adenina presentes en la cadena de DNA de células tumorales puede actuar como nucleófilo reaccionando con el resto aziridinio en un proceso que puede repetirse por segunda vez. El proceso en conjunto conlleva la inhibición del DNA del agente contra el que la estramustina actúa.



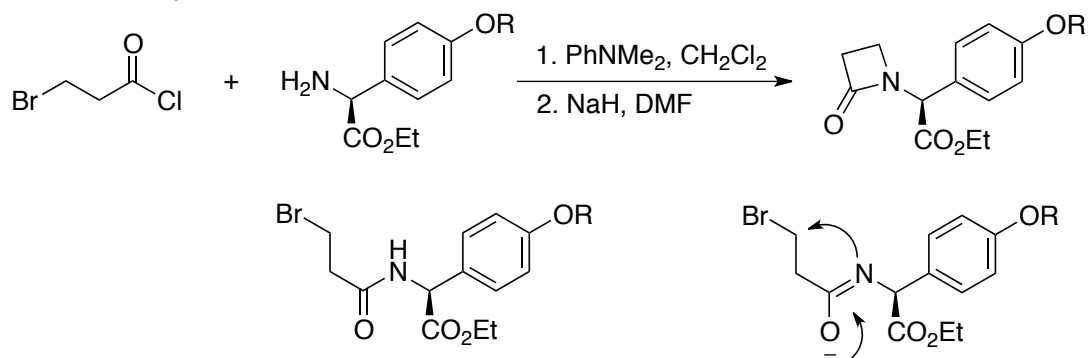
5.2. Las dos transformaciones de la figura podrían, a priori, proporcionar dos regioisómeros, pero sólo se obtienen los indicados. Razónalo.



En el primer caso, es el cloro adyacente al oxígeno el que actúa como grupo saliente vía S_N1 ya que, de ese modo, la carga positiva que resulta puede deslocalizarse por el oxígeno haciendo el intermedio resultante más estable.

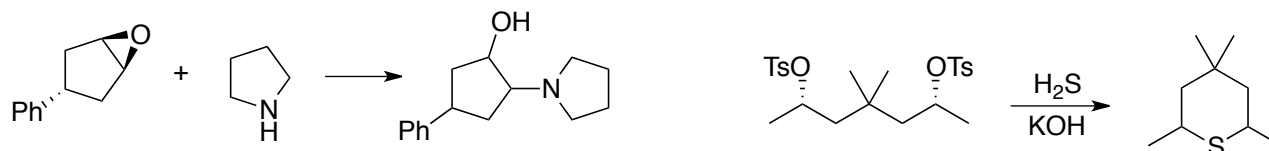
En el segundo caso, la apertura del furano protonado parece operar vía S_N2 ya que el nucleófilo, el cloruro, ataca en al carbono más alejado del grupo metilo.

5.3. Detalla la siguiente transformación desde el punto de vista mecanístico con especial atención a la estereoquímica.

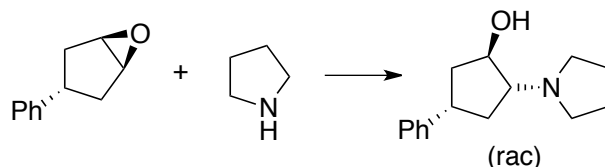


Como se muestra en la figura, el centro estereogénico no se ve involucrado en la reacción por lo que sobrevive inalterado a lo largo de la misma. Dicho de otro modo, partimos de un compuesto quiral ópticamente puro y llegamos a un producto de reacción también quiral y ópticamente puro.

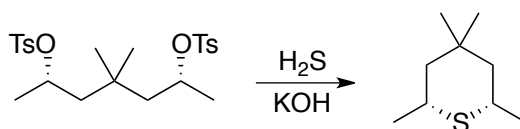
5.4. Detalla la estereoquímica de los productos de reacción e indica si se obtienen como productos ópticamente puros, racematos, mezcla de diastereoisómeros, ...



Las dos posiciones del epóxido son equivalentes. Aplicando condiciones S_N2 obtenemos un único diastereoisómero quiral como mezcla racémica (el sustrato no es quiral).

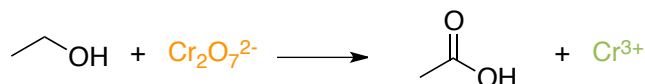


En el segundo caso también hay dos procesos de inversión (uno en cada átomo de carbono electrófilo) dejando un producto final meso (tiene plano de simetría) como un único diastereoisómero.



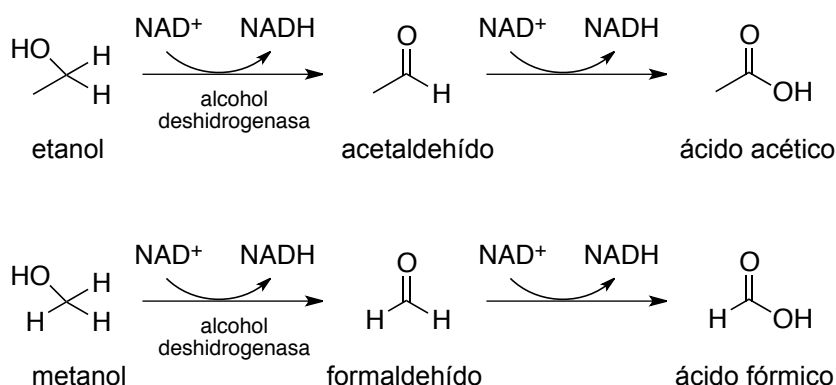
TEMA 6

6.1. Cuando un usuario es sometido a una prueba de alcoholemia se le pide, entre varios métodos, que sopla a través de un tubo esperando detectar el alcohol que pudiera contener su respiración. El procedimiento se basa en el empleo de dicromato y su carácter coloreado. ¿Qué crees que está pasando?



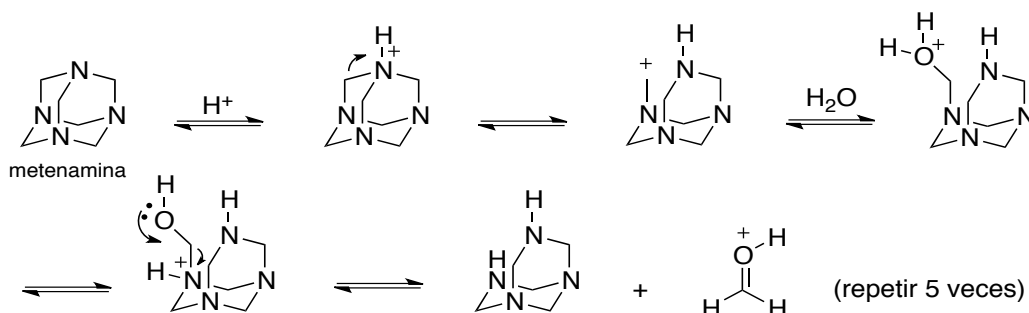
Durante la prueba, el etanol —si estuviera presente— es oxidado a ácido acético por acción del dicromato. Éste, de color naranja, es, a su vez, reducido a sales de cromo tres. La aparición de color verde revela que la reducción del cromo ha ocurrido (de cromo 7+ a cromo 3+) por la presencia de etanol.

6.2. En cantidades moderadas el organismo puede aceptar la ingesta de bebidas alcohólicas. Sin embargo, la sustitución del etanol por metanol puede causar insuficiencia orgánica e, incluso, la muerte. Da una explicación a este hecho.

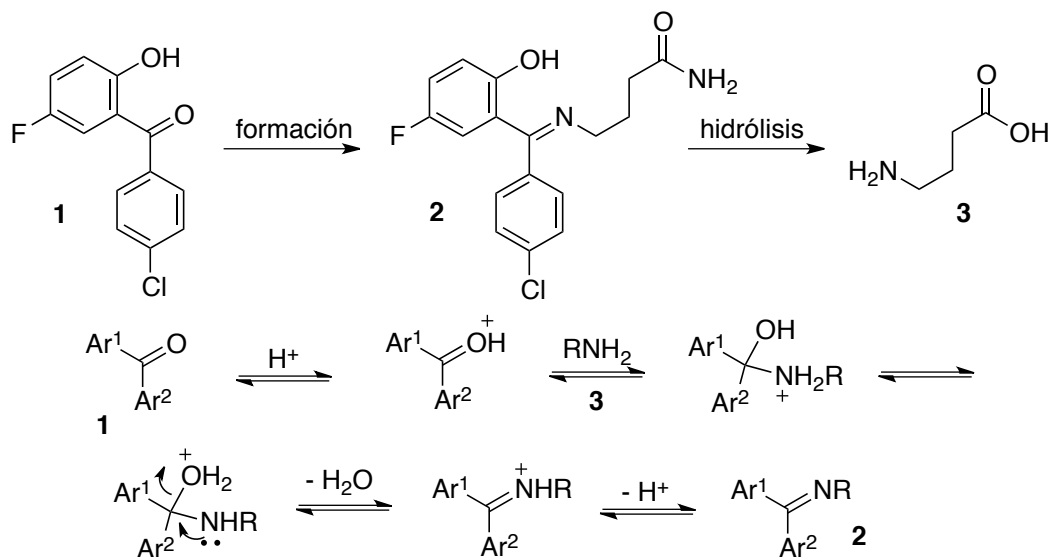


En la cadena de oxidación para metabolizar el alcohol ingerido, el etanol se transforma en acetaldehído y después en ácido acético que, en cantidades moderadas y no constantes son asumidos y metabolizados por el organismo. Sin embargo, en la etapa final de la oxidación del metanol se genera ácido fórmico, un agente muy tóxico incluso en pequeñas cantidades. La acumulación de ácido fórmico puede causar ceguera e incluso la muerte.

6.3. El formaldehído es un agente con propiedades antisépticas y puede ser empleado en el tratamiento de infecciones urinarias debido a su capacidad para reaccionar con nucleófilos presentes en la orina. Sin embargo, el formaldehído puede ser tóxico cuando se expone a otras partes del cuerpo por lo que se administra en forma del profármaco metenamina. Detalla mecanísticamente cómo se transforma la metenamina en formaldehído en medio ácido.

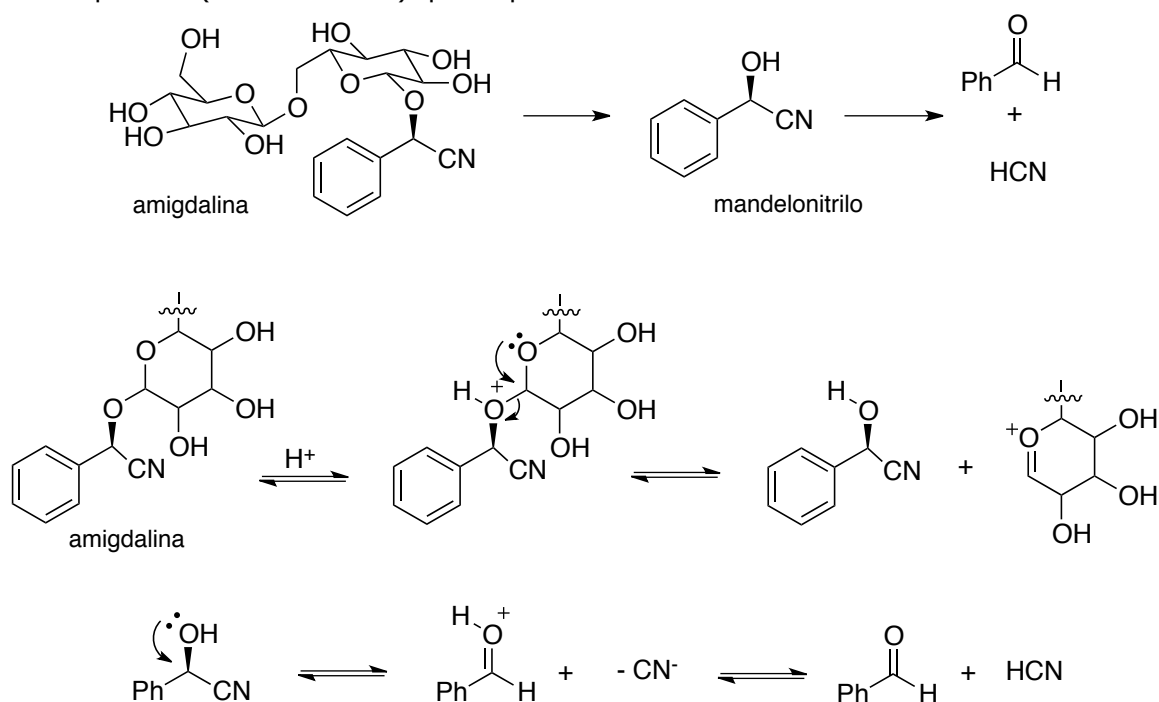


6.4. La deficiencia en el organismo de ácido γ -aminobutírico (**3**), un potente neurotransmisor, puede provocar convulsiones. Su administración no puede realizarse de forma directa sino que es habitual emplear el profármaco progabida (**2**). Detalla el mecanismo para su formación a partir de la diaril cetona correspondiente **1** y del aminoácido **3**. Detalla también el mecanismo químico por el que este profármaco se transforma en el propio fármaco.



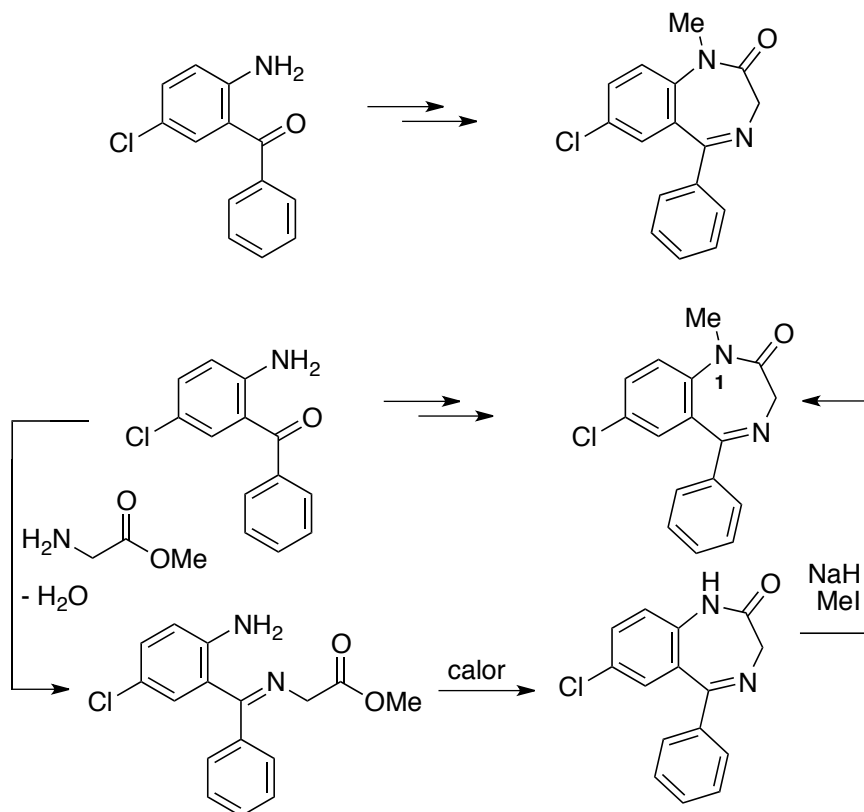
El mecanismo escrito arriba detalla la transformación de **1** en **2**. Implica la formación de una imina **2** por reacción de adición nucleófila a cetona. El mecanismo para transformar la imina resultante en **3** es exactamente el mismo pero leído en sentido reverseo.

6.5. Existen especies que son capaces de generar HCN (un gas muy tóxico) como mecanismo de defensa. Lo hacen a través de la conversión enzimática de conjugados de cianhidrina (amigdalina, por ejemplo, presente en varios frutos como albaricoques o cerezas) en mandelonitrilo. Detalla el mecanismo químico (no enzimático) que explica la formación de HCN.

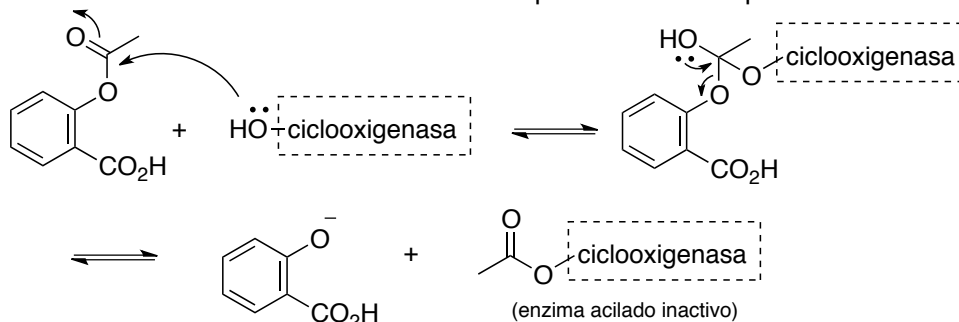


TEMA 7

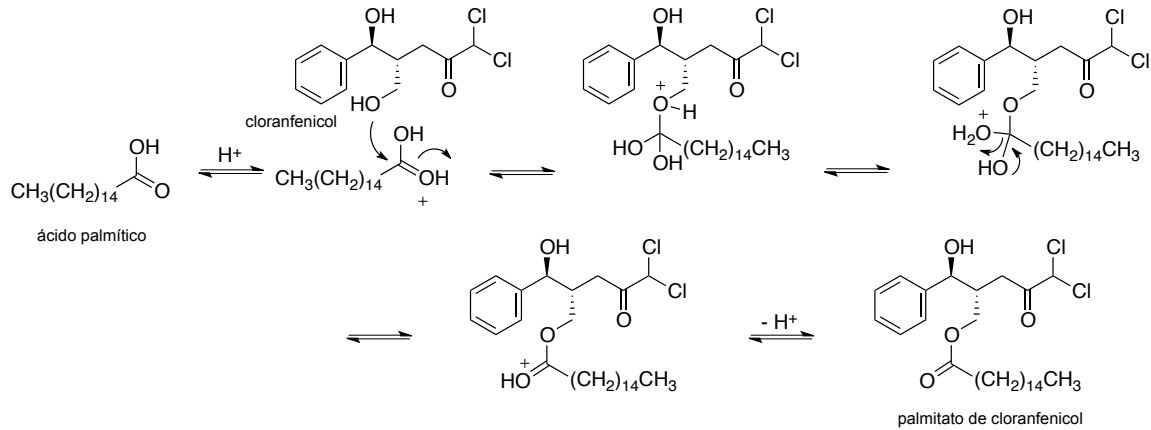
7.1. Las benzodiazepinas constituyen uno de los grupos más importantes de fármacos ansiolíticos. Completa la siguiente secuencia sintética (tres pasos) que conduce a la obtención del diazepam (Valium®), caracterizado estructuralmente por el sistema de 1,4-benzodiazepin-2-ona, y cuya alquilación en el átomo de nitrógeno de la posición 1 permite mejorar su absorción. Se indica el sustrato de partida, y para proponer su preparación considera el empleo de algún α -aminoéster.



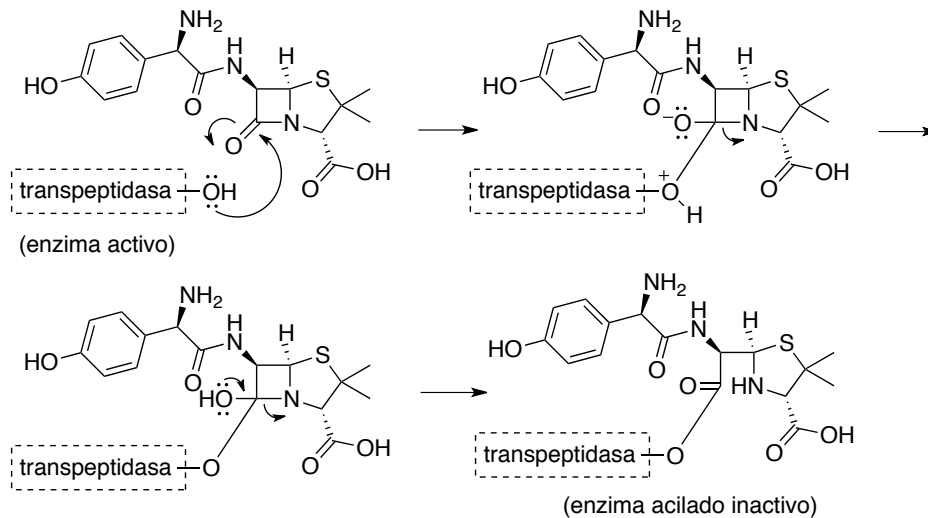
7.2. La aspirina actúa en nuestro organismo inhibiendo la formación de prostaglandinas. Ello ocurre por acetilación del grupo OH de la ciclooxigenasa que cataliza esa transformación. Describe mecánicamente esa conversión desde el punto de vista químico.



7.3. El cloranfenicol es un fármaco antibiótico efectivo frente a un amplio espectro de microorganismos. Su ingesta es oral, pero para solventar su tremendo sabor amargo se comercializa en forma de palmitato de cloranfenicol sin que su eficacia se vea mermada. Al esterificarse, se hace menos soluble en la saliva y su sabor pasa más desapercibido. (a) Escribe la estructura del palmitato comercial. (b) Detalla mecanísticamente el proceso de esterificación del cloranfenicol en medio ácido.

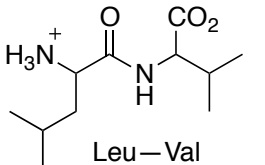
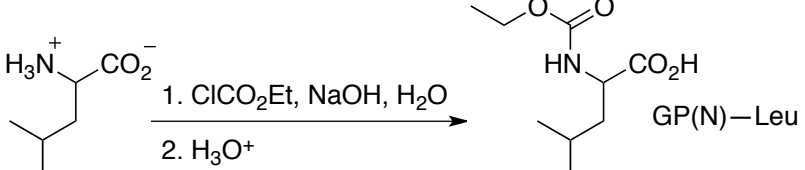
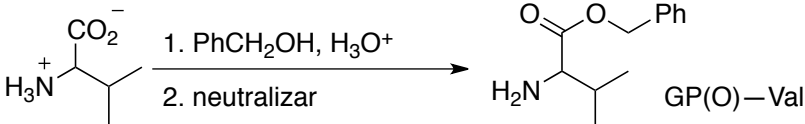
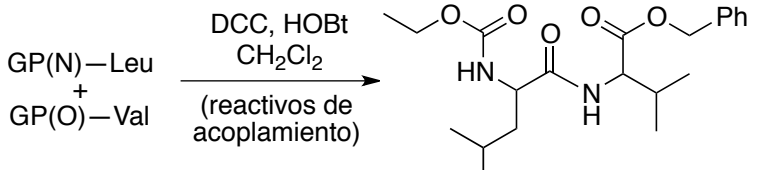
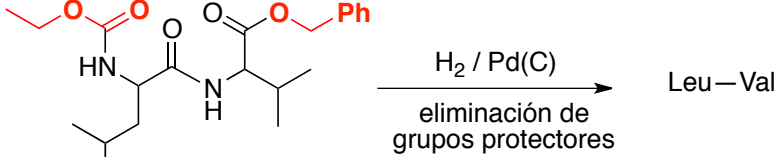


7.4. Se cree que los antibióticos de la familia de las penicilinas actúan acilando el grupo OH de transpeptidasas, el grupo de enzimas que usan las bacterias para sintetizar su pared celular. La liberación de la tensión de anillo cuando la función amida es hidrolizada constituye el motor de la reacción. Da una propuesta mecanística química del proceso.



TEMA 8

8.1. Emplea la estrategia de uso de grupos protectores para construir el dipéptido leucina—valina.

 <p>Leu—Val</p>	<p>A la izquierda se representa el dipéptido a sintetizar en el que el grupo carboxilo de la leucina se ha unido al grupo amino de la valina. Para que esto ocurra los otros dos grupos habrán de estar protegidos para anular su reactividad. Así, inicialmente, protegeremos el grupo amino de la leucina y el carboxilo de la valina.</p>
 <p>1. ClCO_2Et, NaOH, H_2O 2. H_3O^+</p>	<p>Protegemos el grupo amino de la leucina con cloroformiato de etilo para generar un carbamato.</p>
 <p>1. PhCH_2OH, H_3O^+ 2. neutralizar</p>	<p>Protegemos el grupo carboxílico de la valina con alcohol bencílico para generar el éster correspondiente.</p>
 <p>DCC, HOBT CH_2Cl_2 (reactivos de acoplamiento)</p>	<p>Hacemos uso de reactivos de acoplamiento para unir los dos aminoácidos protegidos.</p>
 <p>H_2 / Pd(C) eliminación de grupos protectores</p>	<p>Eliminamos los grupos protectores (destacados en rojo) por hidrogenación catalítica y conseguimos el dipéptido objetivo.</p>

8.2. Indica cuántas benzodiazepinas se podrán conseguir haciendo uso de la metodología de síntesis en fase sólida. Según el esquema, la cantidad total de resina se dividirá en tantas porciones como número de sustituyentes diferentes van a ser incorporados en la etapa sintética siguiente.

